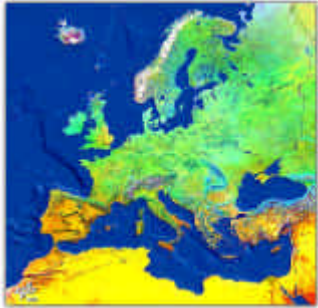


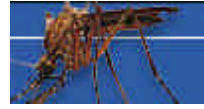
## Arboviroses européennes



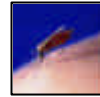
DESC Pathologie Infectieuse  
Paris, 24 Mai 2004

I. Schuffenecker

Centre National de Référence  
des Arbovirus



**ARBOVIRUS**  
=  
**ARTHROPOD BORNE VIRUS**



LSCHUFFENECKER

## Arbovirus responsables de méningites et d'encéphalites en Europe

- Tiques           VIRUS DE L'ENCEPHALITE A TIQUES  
                      LOUPING-ILL
- Moustiques     WEST NILE  
                      TAHYNA
- Phlébotomes   TOSCANA  
                      SANDBLY FEVER VIRUSES  
                      NAPLES/SICILIAN

LSCHUFFENECKER

## ARBOVIRUS

### Cycle

- ✓Vecteur arthropode
- ✓Hôte(s) amplificateur(s) principal(ux)
- ✓Nombreux hôtes vertébrés
- ✓Homme= hôte accidentel

LSCHUFFENECKER

## ARBOVIROSES

### Clinique

- ✓Grande majorité d'infections asymptomatiques
- ✓Syndromes fébriles
- ✓Formes neurologiques:
  - ❖ <1% des infections
  - ❖ Méningites, méningo-encéphalites, encéphalites

LSCHUFFENECKER

## ARBOVIROSES

### Risque de transmission

- ✓Restriction géographique
- ✓Restriction saisonnière

### Diagnostic

- ✓Essentiellement sérologique
- ✓Diagnostic différentiel avec arboviroses extra-européennes

LSCHUFFENECKER

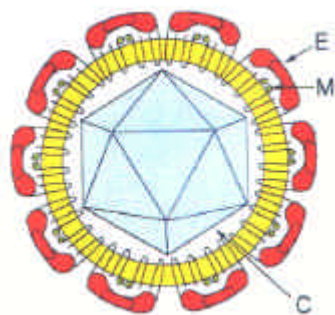
## ARBOVIROSES

- ✓ Pas de traitement spécifique
- ✓ Protection individuelle
- ✓ Démoustication
- ✓ Vaccination

LSCHUFFENECKER

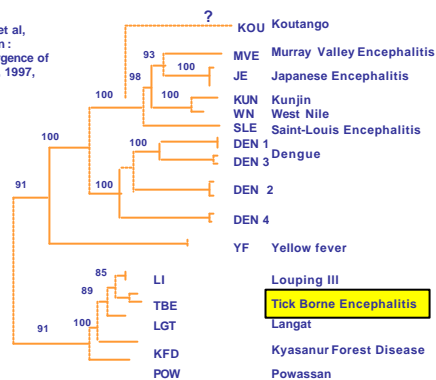
## Encéphalite à tiques

### Structure du virus TBE



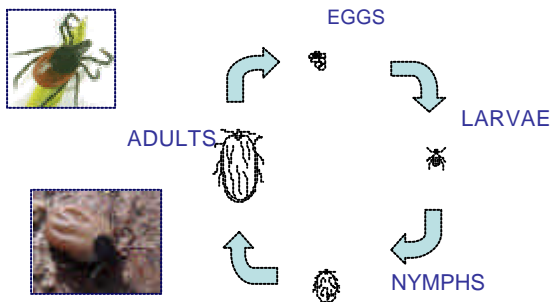
LSCHUFFENECKER

Source: Gould EA et al, Flavivirus evolution: Factors in the emergence of arbovirus diseases, 1997, 51-63, Elsevier



LSCHUFFENECKER

Ixodes ricinus: Europe Centrale, Europe Est  
Ixodes persulcatus: Europe Est, Asie



LSCHUFFENECKER

### Cycle du virus TBE chez Ixodes

Contamination de la tique  
Infection sur un vertébré infecté (rongeurs)  
Transmission verticale et inter-stadiale

Transmission par la tique  
Virémie chronique  
Activité saisonnière  
Europe Centrale: 2 pics d'activité: mai-juin; sept-oct  
Europe Nord, zones montagneuses: 1 pic estival

Prévalence tiques infectées  
0,5-5% en Europe  
3-40% en Russie

LSCHUFFENECKER

### Distribution géographique du virus TBE

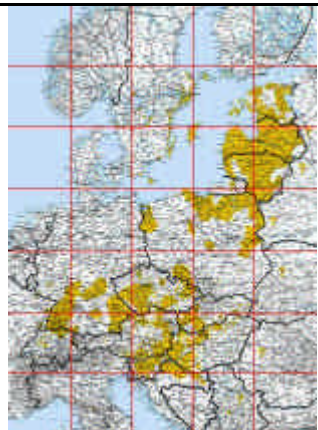


EUROPE  
TBE Cases

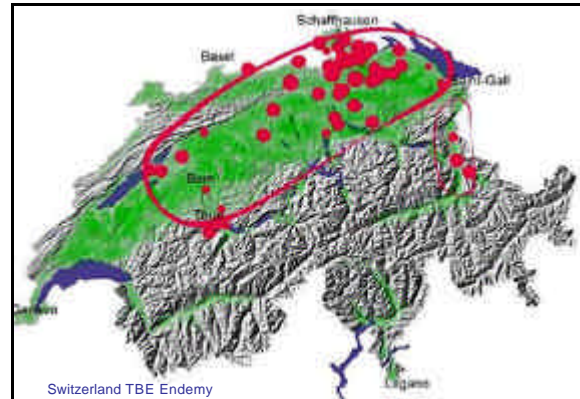


www.tbe-info.com

### TICK BORNE ENCEPHALITIS



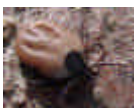
www.tbe-info.com



Switzerland TBE Endemy

www.tbe-info.com

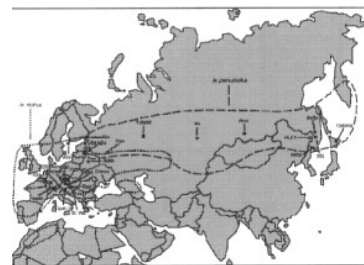
EUROPE  
TBE Cases



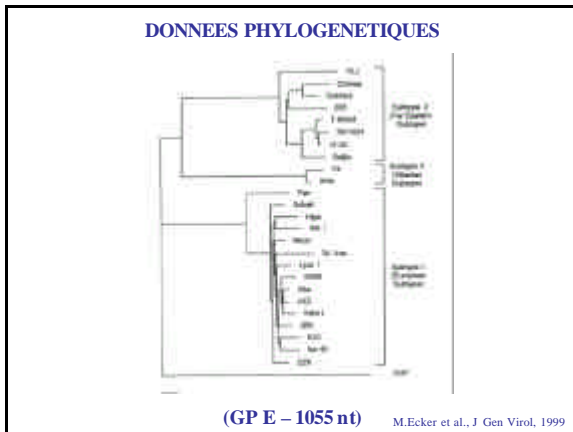
www.tbe-info.com



### Phylogénie des souches TBE



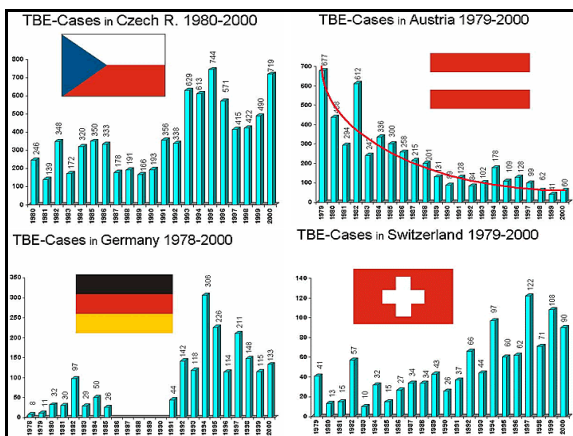
M.Ecker et al., J Gen Virol, 1999



### EUROPE : 2291 Cas TBE en 2002

Allemagne	226	Latvia	153
Autriche	60	Lithuanie	168
Biélorussie	18	Pologne	126
Croatie	30	Rép slovaque	62
Danemark	1	Rép tchèque	647
Estonie	90	Slovénie	262
Finlande	38	Suède	105
France	2	Suisse	59
Italie	6	Ukraine	12
Hongrie	226		

[www.tbe-info.com](http://www.tbe-info.com)



### TBE France 2002

**3 cas en Haute-Savoie**

**Cas index:** syndrome méningé fébrile  
hospitalisation en sept à Montpellier

**Epouse:** syndrome fébrile- fin juillet début août  
diagnostic rétrospectif

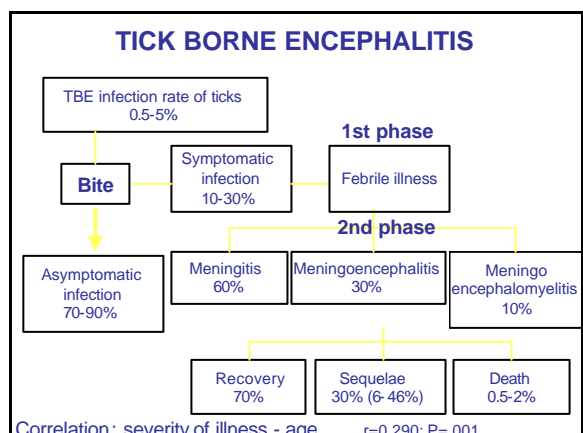
**Ami:** syndrome fébrile  
diagnostic rétrospectif

**Origine contamination:** morsure tique  
lait cru contaminé

### TBE France 2003

- **3 CAS D'IMPORTATION**
  - Autriche Pologne République Tchèque
  - (juin –juillet)
- **6 CAS AUTOCHTONES ALSACE**
  - 4 avec signes cliniques entre fin MAI et fin JUIN
  - 1 seul avec notion de morsure par tique
  - 2 non renseignés

L.SCHUFFENECKER



## TBE France 2003

**Cas n°1:** H, 22a, évolution biphasique caractéristique  
phase 1: diarrhée fébrile+céphalées  
phase 2 (J+8): méningite fébrile (39°)  
nombreuses ballades en forêt

**Cas n°2:** H, 68a, encéphalite fébrile inaugurale avec  
syndrome cérébelleux et ataxie

**Cas n°3:** H, 45a, céphalées fébriles + diplopie  
séjour forestier en Alsace

**Cas n°4:** F, 52 a, fièvre, céphalées, surdité partielle,  
dysesthésies, paresthésies  
morsure de tique derrière le genou

LSCHUFFENECKER

## DIAGNOSTIC DE L'ENCEPHALITE A TIQUES

### Particularités épidémiologiques

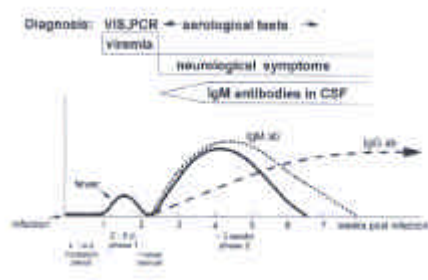
Saison, notion de piqûre de tiques, lieu de contamination

### Eléments sérologiques

❖ IgM spécifiques dans le serum et le LCR

LSCHUFFENECKER

## Diagnostic biologique des infections à TBE



Holzmann et al., Vaccine, 2003

## PROPHYLAXIE

➤ Eradication des tiques en zone d'endémie:  chec

➤ Protection piqûres de tiques

➤ Vaccins

Inactivés

Même schéma de vaccination: J0; M1-M3; M9-M12  
rappels tous les 3 ans

Bonne tolérance

Bonne protection: taux séroconversion: 99%  
(après 3  injection)

LSCHUFFENECKER

## TICOVAC<sup>®</sup>

AMM depuis 2000

Vaccination recommandée:

❖ En France, en Alsace et dans les Vosges

- ✓ professionnels exposés (forestiers, agriculteurs, ...)
- ✓ résidents des zones rurales

❖ En cas de randonnée en forêt en zone d'endémie

- ✓ printemps, été
- ✓ Allemagne, Suisse, Autriche, Rép tchèque, Slovonie, Pays Baltes, Suède, Russie ...

LSCHUFFENECKER

## VACCINS TBE

Vaccin	Fabricant	Schéma vaccination	Schéma rapide	Age
<b>Ticovac*</b>	Baxter	J0, M1-M3, M9-M12 rappel tous les 3 ans	2� inj � J14	> 3 ans
<b>FSME-immun (new)</b>	Baxter	J0, M1-M3, M9-M12 rappel tous les 3 ans	2� inj � J14	> 12 ans
<b>FSME-immun Junior</b>	Baxter	J0, M1-M3, M9-M12 rappel tous les 3 ans	2� inj � J14	< 12 ans
<b>Encepur adults</b>	Chiron	J0, M1-M3, M9-M12 rappel tous les 3 ans	J0, J7, J21	> 12 ans
<b>Encepur Children</b>	Chiron	J0, M1-M3, M9-M12 rappel tous les 3 ans	J0, J7, J21	< 12 ans
* Pour les enfants de 3 � 15 ans, utiliser une demi-dose pour la 1� injection				

LSCHUFFENECKER

## Infections à virus West Nile



## Flavivirus

Dengue

Fièvre jaune

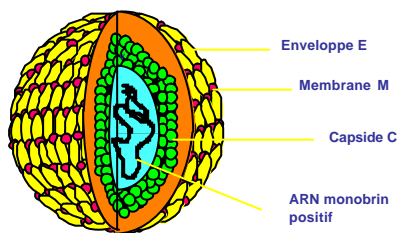
Virus West Nile (WN)

Virus de l'encéphalite japonaise (JE)

Virus de l'encéphalite de Saint Louis (SLE)

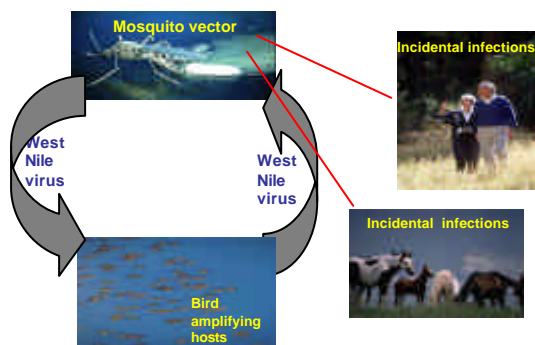
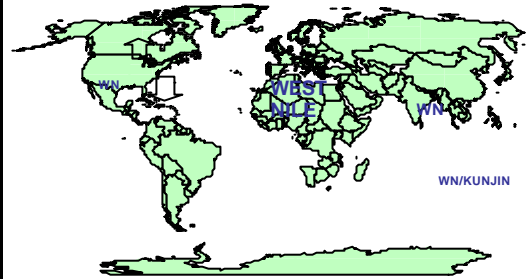
Virus de l'encéphalite à tiques (TBE)

LSCHUFFENECKER



Génome : 10 223 nucléotides

Enveloppe: dimères ancrés par leurs régions hydrophobiques

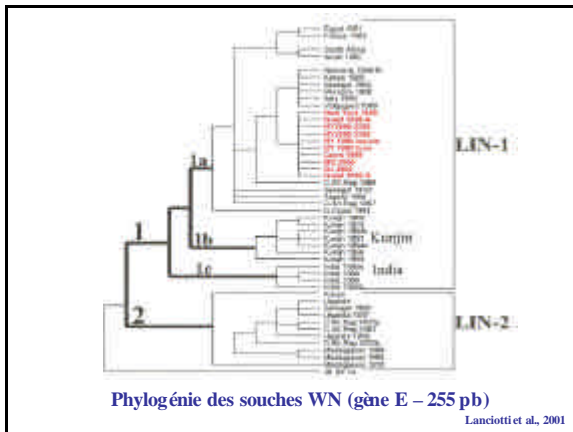


## CANADA 2003

- Cas autochtones
- Cas d'importation



Nb cas humains: 1335  
Nb décès: 10



### Aspects cliniques (1)

- Incubation: 3-15 jours
- Formes asymptomatiques: 80%
- Syndrome grippal: 20%
- Formes neurologiques: <1%

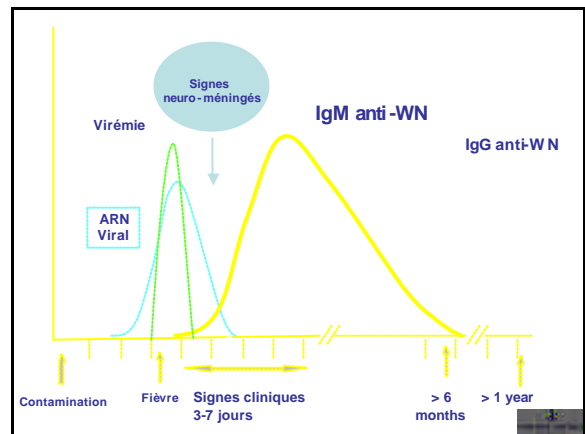
LSCHUFFENECKER

### Aspects cliniques (2)

Atteintes neurologiques

Méningites	Risque encéphalite ↑ avec âge
Méningo-encéphalites	(1 cas sur 50 si > 65 ans)
Encéphalites	Mortalité: 5 à 10%
Polyradiculonévrites	
Paralysies asymétriques type « polio »	
Myoclonies, syndromes parkinsoniens	
Névrites optiques	

LSCHUFFENECKER



### Critères diagnostiques

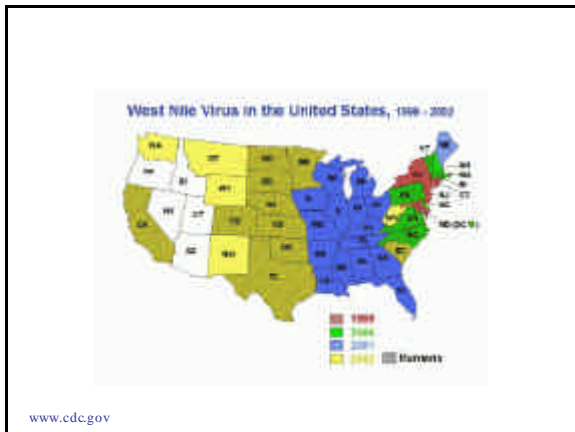
**Diagnostic confirmé**

- Isolement du virus ou détection du génome (sang, LCR, biopsies)
- Détection d'IgM spécifiques dans le LCR et/ou le sérum avec séro-conversion IgG ou augmentation significative du titre d'IgG (x4)

Confirmation par **du titre d'Ac neutralisants**

LSCHUFFENECKER

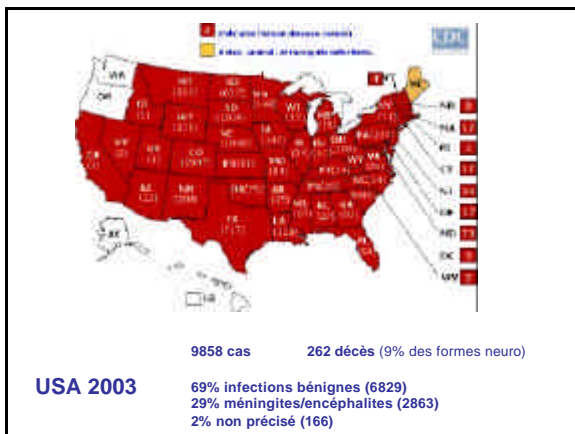
Epidémiologie des infections à virus WN:  
Amérique du Nord et zone Europe-bassin Méditerranéen



### WEST NILE USA 1999-2003

Année	Nb de cas	Nb de décès
1999	62	7
2000	21	2
2001	66	9
2002	4156	284
2003	9858	262

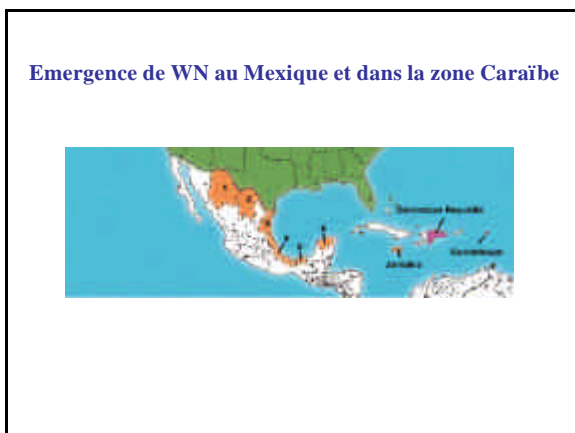
www.cdc.gov



### USA: CAS EQUINS

1999	25
2000	60
2001	651
2002	14717
2003	5181

www.cdc.gov



### Les leçons de l'émergence du WN en Amérique du Nord

---

- **Transfusion sanguine** (Pealer et al., NEJM, 2003; MMWR, 2003)
- **Dons d'organes** (Iwamoto et al., NEJM, 2002)
- **Transmission intra-utérine (1)**
- **Allaitement maternel (1)**

LSCHUFFENECKER

## WN et risque transfusionnel

23 cas de contamination transfusionnelle aux USA en 2002

Mise en place du dépistage génomique viral aux USA et au Canada

	Technologie	Parts de Marché	Taille Pools	Sensibilité
CHIRON	TMA	80% USA	16	8-9 copies/ml
ROCHE	Real-time RT-PCR	20% USA 100% CANADA	6	< 5 copies/ml

LSCHUFFENECKER

## Résultats du dépistage des dons de sang aux USA en 2003

818 dons +/- 6 millions dons testés (0.014%)

> Période de plvt: 25 Juin- 2 Déc

> 85% des dons proviennent de la zone épidémique en 2003

> 81% asymptomatiques, 17% avec fièvre, 1% avec ME

> 300 cas cliniques « transfusionnels » évités

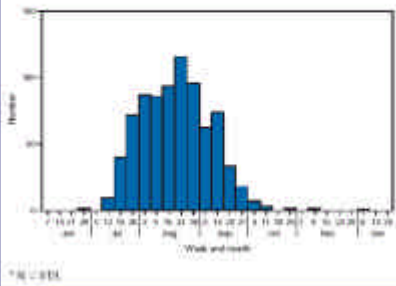
> 6 cas de transmission transfusionnelle: ARN WN- en mini-pools  
ARN WN+ en test individuel

R: 4 encéphalites, 1 forme fébrile

D: virémie faible: 0.06 à 0.5 pfu/ml i.e 30-250 copies/ml

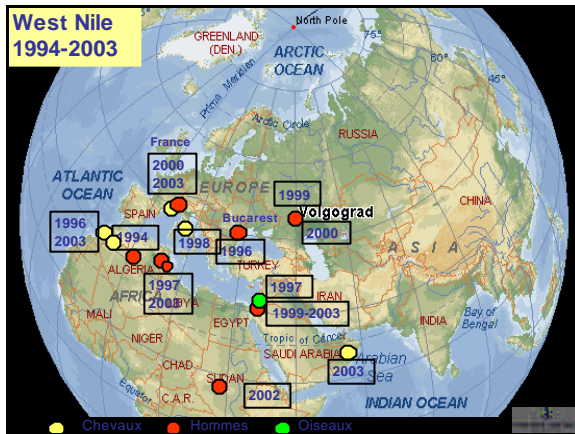
## Répartition mensuelle des cas

FIGURE. Number of presumed West Nile-viremic blood donors, by week of donation — United States, 2003.



MMWR, 2003

## West Nile 1994-2003



## Epidémies 1994-2003

		Nb cas suspects	Nb cas confirmés	Nb décès
1994 (août-sept)	Algérie	50	17/18	8
1996 (août-oct)	Roumanie	835	393/509	17
1997 (sept-déc)	Tunisie	173	111/119	8
2000	Israël	417	328	35
2003 (sept-oct)	Tunisie	Id 1997		

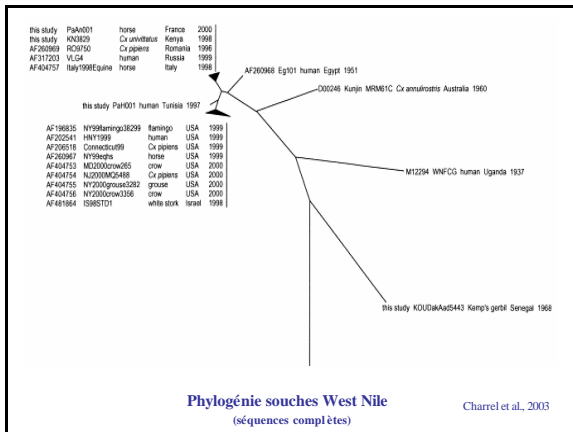
LSCHUFFENECKER

## Epizooties équine 1996-2003

		Nb cas	Nb décès
1996 (août-oct)	Maroc*	94	42
1998 (août-oct)	Italie	14	6
2000 (sept-nov)	France	76	21
2003 (sept-oct)	Maroc	9	5

\* 1 cas d'encéphalite humaine confirmée

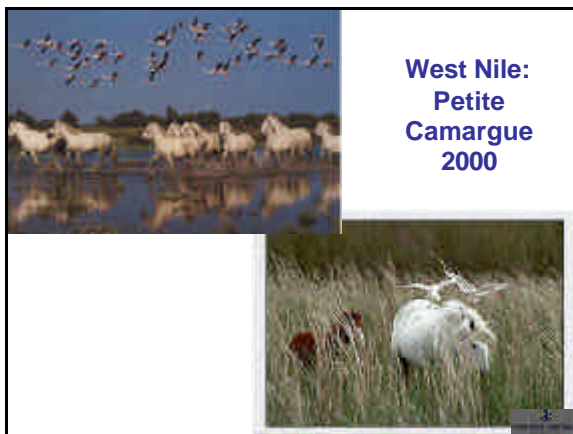
LSCHUFFENECKER



## France 1962-65

- Eté 1962: **épizootie équine** (zone sèche, N>50)  
qq cas humains d'encéphalite
- 1964: **isolement du virus WN**  
(sang de 2 entomologistes, *Culex modestus*)  
**diagnostic rétrospectif d'encéphalite à WN**  
(13 patients dont 1 DCD)
- 1965: **3 cas équins confirmés**  
**isolement du virus WN**  
(biopsie cérébrale cheval, *Culex modestus*)

LSCHUFFENECKER



## France 2000

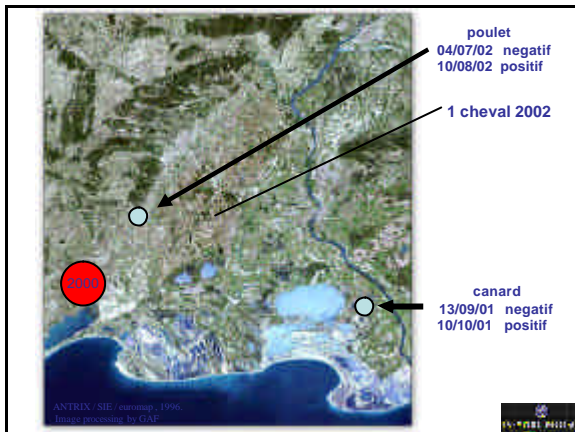
- Août à Novembre, Petite Camargue (zone sèche)
- 131 chevaux avec signes neurologiques  
> 76 (58%) WN ELISA positive; 21 décès (28%)  
virus isolé à partir biopsie cérébrale
- 51 patients ( 33 avec signes neuro/ 18 avec fièvre)  
> 0/51
- 2 éleveurs de chevaux avec sérologies IgM WN positives

## Surveillance WN en France

- 2001 2002 2003
- Oiseaux sentinelles
- Chevaux sentinelles
- 25 sites

Hommes et Chevaux  
Notification encéphalites  
13, 30, 34, Corse

Santé	Agriculture , Environnement et Recherche
InVs A. Mailles	DGAI R Goffette
DDASS, CIRE SUD A. Armengaud, E. Chodorge	DSV
CNR des Arbovirus/ Institut Pasteur S. Murri I. Schuffenecker S. Michel H.Zeller I. Marendat	AFSSA S Zientara J. Labie
IMTSSA JP Durand	ONCFS J Hars
Université Marseille, EFS Sud X. de Lamballerie P. de Micco	ENVL A Leblond P. Sabatier
	EID C. Lagneaud
	CIRAD D Chavernac



### ALERTE A RIVIERA BEACH!!!

Mr D, 42 ans , hospitalisé à Nice, en SI, pour encéphalite  
Fièvre, diarrhée, myalgies à J-7 avant hospitalisation  
PL: 570 GB/mm3, protéinorachie=1.32 g/l  
Scanner et IRM normaux  
PCR HSV négative  
Notion de séjour en Espagne (retour à J-2 avant début signes cliniques)  
> sérologie West Nile



Présence d'IgM WN dans le sérum et le LCR  
Augmentation des Ac neutralisants de 1/80 à 1/320

Origine de la contamination: Espagne ou France?

LSCHUFFENECKER

### ALERTE A RIVIERA BEACH!!!

Enquête sérologique de l'entourage

Mme G, épouse du cas index,

- présente des IgM WN
- N'a pas quitté le Var pendant l'été
- A présenté un syndrome grippal « cogné » fin août

Notification d'un cas d'encéphalite équine à WN

Ecurie située à 20 km des cas humains



Origine de la contamination: autochtone: VAR

LSCHUFFENECKER

### Cas humains

83 cas suspects: 79 ME, 4 syndromes fébriles isolés

- 7 cas confirmés
- 4 hommes, 3 femmes
- Age: 27-73 ans (moy 48)
- 3 patients avec encéphalite , 4 avec fièvre sans signes neurologiques
- Début signes cliniques : 14 –28 août
- Pas d'autres cas humains après le 28 août

LSCHUFFENECKER

### Cas équins

- 4 cas équins
  - 3 avec encéphalite régressive
  - 1 décès
- Début : 17-23 Septembre
- Pas de cas cliniques après le 23 Septembre

LSCHUFFENECKER



## Emergence de WN dans le Var: bilan

- **Emergence de WN en dehors de la zone Camargue**
  - Etendre la surveillance 2004 à toute la côte Méditerranéenne
  - Contrairement aux USA, circulation limitée dans le temps et l'espace (nbre d'infections: 500?)
- **Etude chez les donneurs de sang**
  - Bas niveau de circulation du virus dans le Var
  - Résultats globaux attendus pour estimer la proportion de cas asymptomatiques de WN chez les donneurs de sang de l'ensemble de l'arc Méditerranéen français au cours de l'été 2003 et donc estimer le risque transfusionnel

## TRAITEMENTS

Curatifs: aucun

### Préventifs:

➤ Piqûres de moustiques

➤ Vaccins

#### Humains

vaccin chimérique vivant atténué WN-DEN4  
vaccin chimérique vivant atténué WN-YF (Acambis)  
vaccin recombinant vivant atténué WN-rougeole  
plasmide codant pour le cDNA de Kunjin

#### Equins

vaccin tué (Fort Dodge)  
vaccin chimérique vivant atténué WN-YF (Chimeri-Vax)

LSCHUFFENECKER

## Arboviroses à phlebovirus

## Bunyaviridae

Bunyavirus: California, LaCrosse

Hantavirus: Hantaan, Puumala

Nairovirus: CCHF

Phlebovirus: RVF

groupe sandfly: Toscana  
Sandfly Sicilian  
Sandfly Naples

Tospovirus

## Bunyaviridae

Taille: 80-120 nm

Virus à ARN négatif trisegmenté

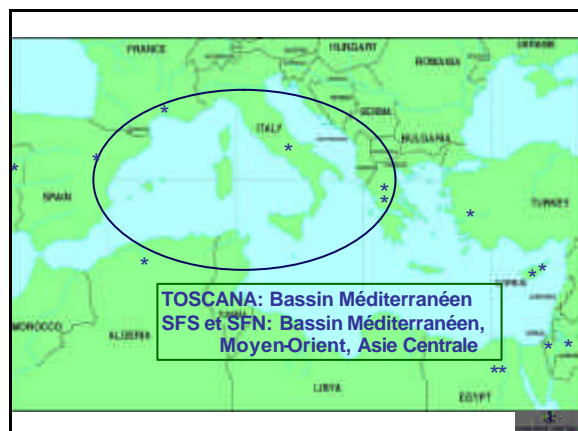
L: code pour polymerase

M: code pour G1 et G2

N: stratégie ambisens

code pour nucleoprotéine N et NSs

LSCHUFFENECKER



## DONNEES CLINIQUES

SFS et SFN: syndromes grippaux

Toscana: syndromes grippaux  
méningites  
ME et E (rares)

LSCHUFFENECKER

## TOSCANA: étiologie n°1 des méningites virales estivales en Toscane (1995-98)

277 méningites à liquide clair – 1995 à 1998

✓156 cas de juin à sept

✓121 cas de oct à mai

Cytochimie LCR

Culture

RT-PCR et PCR

✓HSV 1&2, VZV, EBV

✓EV

✓ADV

✓Oreillons, rougeole

✓TBE

✓Toscana

Culture: 12/95 + (1,3%)

RT-PCR/ PCR: 104/277 + (37,5%)

Valassina et al., J Med Virol, 2000

	Nb total	Eté (juin-sept)	Hors été (oct-mai)
Toscana	85	83	2
EV	12	6	6
Oreillons	3	2	1
HSV1	3		3
Rougeole	1		1
Total	104/277	91/156	13/121

83/156 (53,2%) des méningites estivales causées par Toscana

Valassina et al., J Med Virol, 2000

## Analyse moléculaire des souches TOSCANA (1995-97)

✓Séquencage de 56 souches détectées par RT-PCR pendant étés 95-97

✓Gène N (265 pb)

✓Variabilité génétique restreinte entre souches

✦4 variants proches de la souche de référence ISS Ph13

✦3 souches identiques en aa; 1 souche avec une mutation I>V

## Diagnostic des infections à phlebovirus

✓Culture

✓RT-PCR (gène N ou M)

✓Sérologie

LSCHUFFENECKER

## Conclusions

Principaux arbovirus responsables de M, ME et E en Europe:  
TBE, WN, TOS

Autres arbovirus connus: looping-ill, Tahyna

Autres arbovirus susceptibles d'émerger: Usutu

LSCHUFFENECKER

## Conclusions

Autres arbovirus à identifier???

30% des encéphalites avec étiologie infectieuse identifiée

Quelles autres étiologies?

Quels autres arbovirus?

