

Les infections à TBE : une zoonose émergente vectorielle neurotrope transmise par des fromages

Alexandra Mailles, Santé publique France
Cours d'Automne 2021

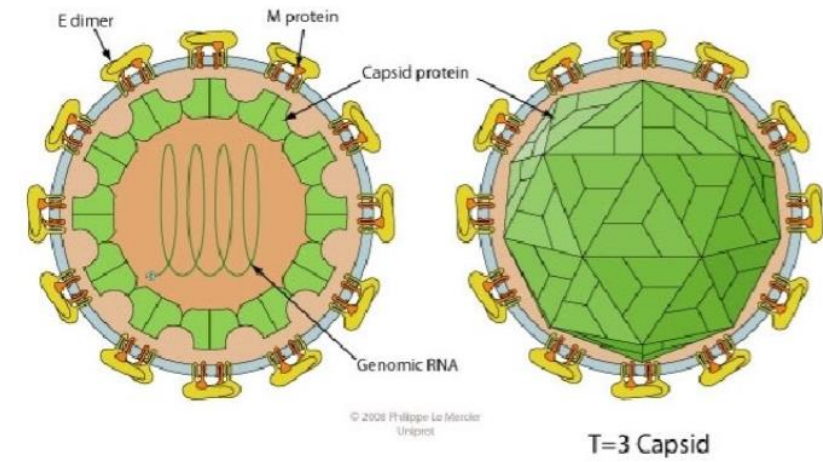
- Pas de lien d'intérêt avec les producteurs de vaccins, de répellents ou de fromage, ni avec les fabricants de chaussettes anti-tiques ou de tire-tiques

Plan de la présentation

- Le virus, le vecteur, les hôtes
- La maladie
- La prévention
- L'épidémiologie
- L'avenir
- *Vos questions*

Le virus

- Flavivirus (dengue, fièvre jaune, west nile, powassan...)
- 3 sous types viraux
 - Européen (TBEV-Eu)
 - Sibérien (TBEV-Sib)
 - Far East ou asiatique (TBEV-FE)
- Transmission à l'Homme majoritairement vectorielle
 - *Ixodes ricinus* pour TBEV-Eu
 - *Ixodes persulcatus* pour TBEV-Sib et FE
 - Longévité du réservoir tique
- Transmission alimentaire peu fréquente (*quoique, on en reparlera....*)
- Pas de transmission interhumaine sauf greffe et transfusion



I. persulcatus



I. ricinus

Les hôtes

- *H. sapiens* :
 - Hôte accidentel
 - Impasse épidémiologique
 - Voyageurs vs résidents
- Les ruminants :
 - Cervidés font partie du cycle normal + transport de tiques + co-feeding
 - Ruminants domestiques : excrétion dans le lait, transmission rapide intra-troupeau
 - Chèvres, brebis, vaches
- Les rongeurs :
 - Hôtes habituels du cycle (+ co-feeding)
 - *Apodemus flavicollis*, *Myodes glareolus* et *Clethrionomys glareolus*
 - *Hérissons*
- Rôle suspecté des oiseaux
- Autres hôtes accidentels : chiens, renards, etc.
- Et les ours ?



A. flavicollis

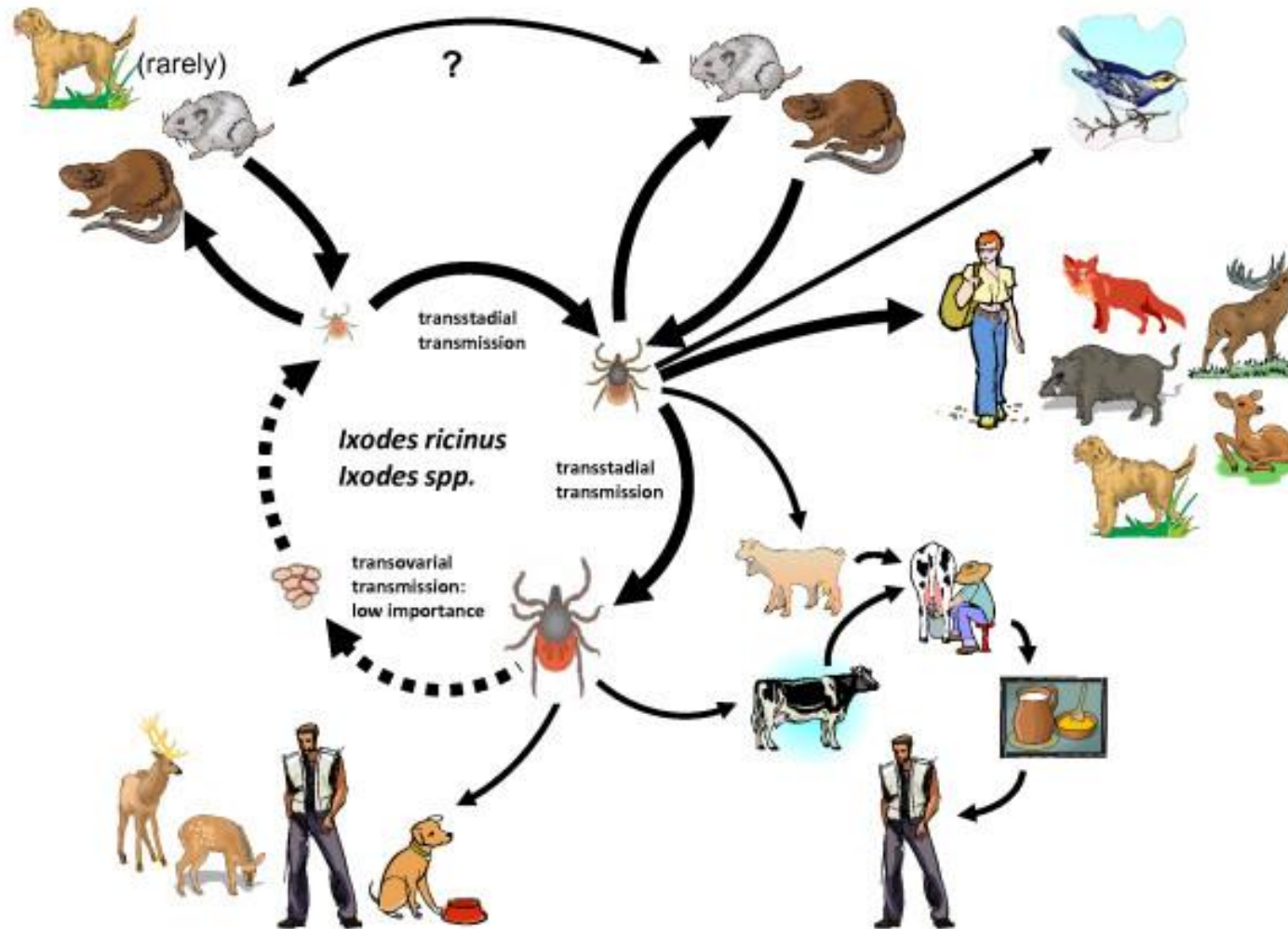


M. glareolus



C. glareolus

Le cycle épidémiologique

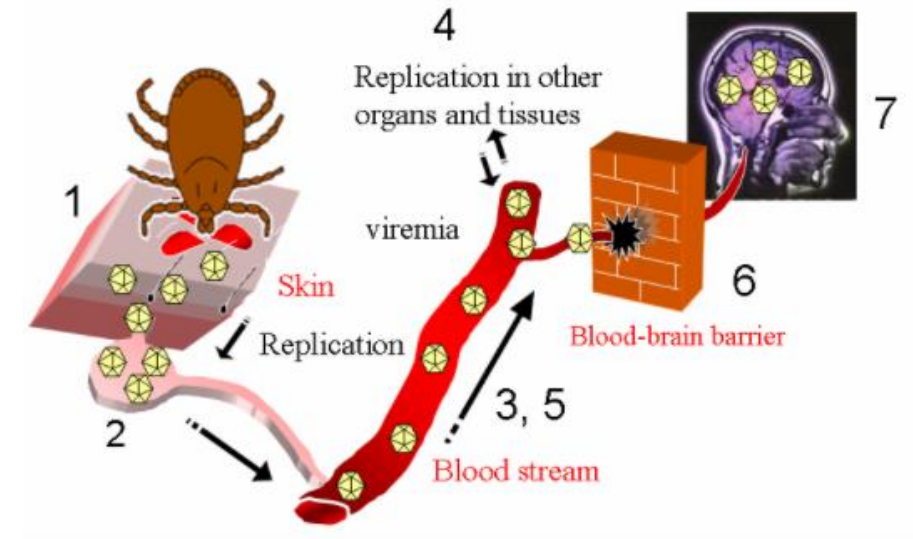


Co-feeding +++

L'infection et la maladie

(on ne trouve que ce qu'on cherche)

- Majorité asymptomatique :
70 à 98% selon les études
Immunité post-infectieuse



Donoso-Mankte O et al, 2011

- Infections symptomatiques
 - Incubation 2 à 28 jours (moyenne 8-10)
 - Maladie biphasique, deuxième phase non systématique (30 % ?)
 - La maladie serait plus grave avec TBEV-Sib et TBEV-FE
 - Létalité 1 à 2% , séquelles et symptômes persistants fréquents et graves
- 1^{ère} phase : syndrome infectieux non spécifique
- 8 jours de « guérison »
- 2^e phase : infection neurologique vraie

L'atteinte neurologique

- Encéphalite, méningites, myélites et atteintes radiculaires : panel clinique large et varié
 - Atteinte motrice et sensitive:
 - Mbs supérieurs et **ceinture scapulaire**, tremblements, paralysies, *scapula wings*
 - Syndrome cérébelleux
 - Atteintes centrales ou périphériques isolées : **surdité** (paralysie faciale, occulo-motrice)
 - Troubles sensitifs : **douleurs majeures**
 - Atteinte cognitive : subtile, peut-être isolée (*Bothelo-Nevers 2018*)
 - Troubles du comportement : fréquents et spectaculaires dans les séries anciennes, plus frustrés dans les séries récentes
 - Convulsions et passage en réanimation rares
- TBE neurologique chez l'enfant
 - Paralysie flasque, formes Guillain-Barré-like → résolution à long terme

Les examens complémentaires dans le TBE neurologique

- Peu contributifs
- LCS :
 - Le plus souvent pleiocytose à dominante lymphocytaires
 - Leucorachie faible (voire normale) possible
 - Protéinorachie augmentée
 - Glucorachie normale
- Imagerie normale dans 80%
 - lésions thalamus, ganglion basal, corne antérieure si myélite
 - IRM
- EEG non spécifique

Les séquelles et symptômes persistants

- Séquelles rapportées fréquentes et graves dans les séries anciennes : extrapolation ?
- Facteurs de risque de retard à la guérison : âge, TBEV-Sib et TBEV-FE
- Troubles sensitifs et moteurs :
 - persistances des déficits et paralysies, ataxie
 - évolution favorable à **long** terme
 - MPR nécessaire
- Cognitives : bonne récupération mais longue, troubles non spécifiques (mémoire, attention, auto-perception)
- Comportement : syndrome post-TBE 35 à 58% des cas
 - Fréquence et évolution difficiles à déterminer ailleurs
 - Atteinte « psychiatrique » grave + persistance surdité et synd cérébelleux
 - Serait responsable de ré-hospitalisation fréquentes
 - Serait lié à une mutation du virus + réponse immunitaire cellulaire déficiente de l'hôte



Riccardi et al., Eur J Med 2019

A



B

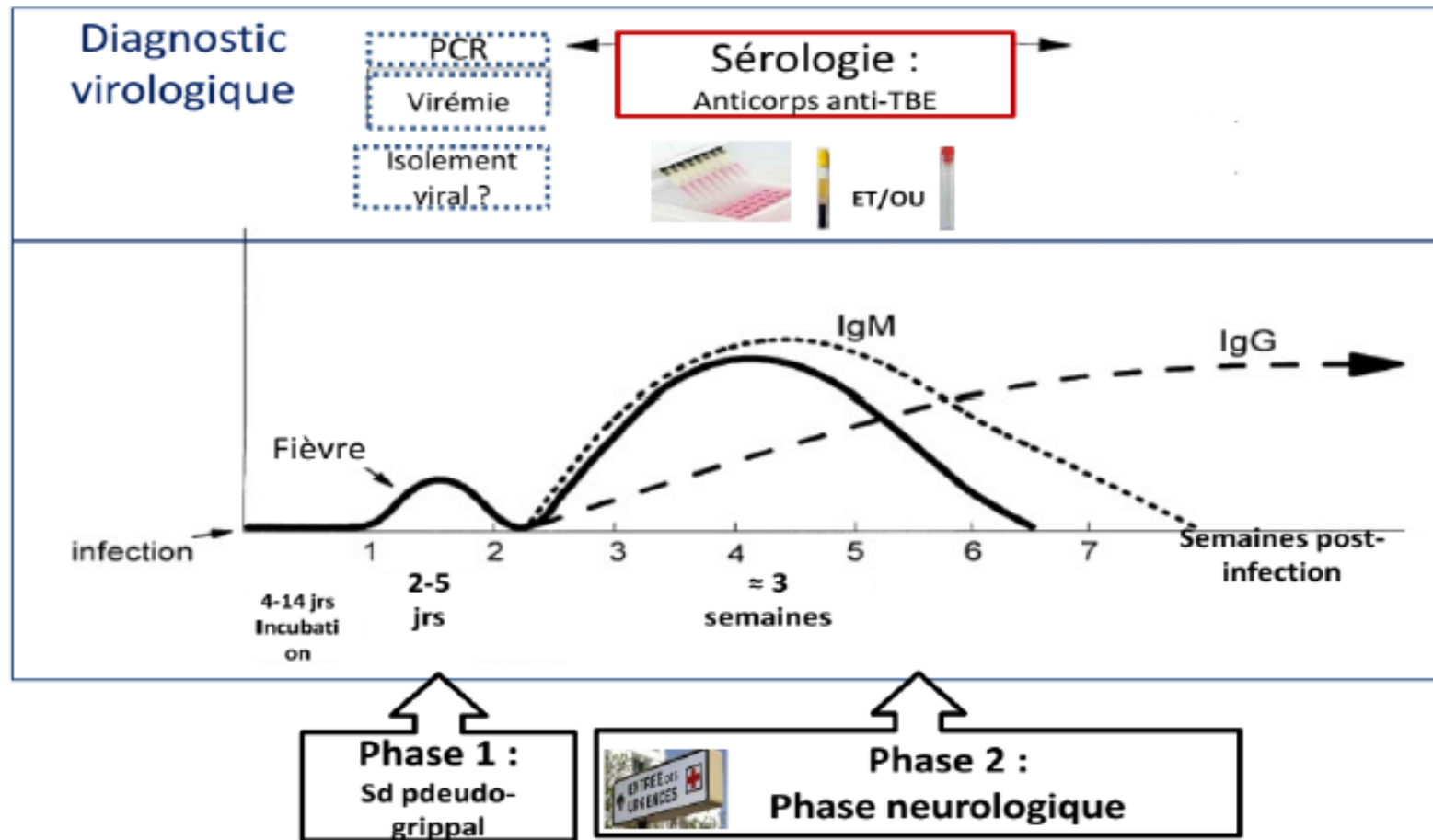


Chrdle A. et al, 2019



*Du Four et al., Acta neurologica
Belgica 2018*

Diagnostic biologique



D'après Holzmann, Vaccine 2003

Diagnostic biologique

- Rarement évoqué pendant la 1^{ère} phase sauf épisode de cas groupés → formes neurologiques principalement
- Amplification génique
 - LCS/serum
 - Souvent trop tard pour les formes neurologiques mais pas impossible
 - Laboratoire spécialisé
- Diagnostic sérologique
 - IgM et IgG
 - LCS / sera
 - Synthèse intrathécale : à rechercher si ATCD de vaccination → CNR
 - Confirmer par séroneutralisation si autre flavivirus possible
- 2 laboratoires spécialisés en France : CNR Arbovirus (Marseille) et CHU Strasbourg

Traitement et prévention

- Traitement : symptomatique, réanimatoire si besoin, MPR ++++
- Prévention
 - Lutte contre les tiques, en particulier *avant* la pique
 - Information / Sensibilisation
 - Vaccination



N'importe quelles chaussettes hautes feront l'affaire



Traitement et prévention (2)



- 2 vaccins disponibles en France
 - Efficaces, chers et douloureux
 - 3 doses en primovaccination, protocole rapide « en cas d'urgence »
 - <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Encephalite-a-tiques>
- Vaccination recommandée aux voyageurs + quelques initiatives professionnelles locales <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/349458/3050053>

Vaccine	Encepur® Encepur® Children	FSME-IMMUN®/TicoVac® FSME-IMMUN® Junior/ TicoVac® Children	TBE-Moscow	EnceVir
TBEV strain	European: K23	European: Neudörfl	Far Eastern: Sofjin	Far Eastern: 205
Antigen content	1.5 µg (adults) 0.75 µg (children)	2.4 µg (adults) 1.2 µg (children)	0.5–0.75 µg	2.0–2.5 µg
Stabilizer	Sucrose	Human albumin	Human albumin	Human albumin
Ingredients	Traces of formaldehyde, gentamicin, neomycin		Traces of formaldehyde, protamine sulfate	
Immunization schedule after the initial dose of vaccine				
Second dose	1–3 months	1–3 months	1–7 months	5–7 months
Third dose	9–12 months	5–12 months	12 months	12 months
First booster	3 years	3 years	3 years	3 years
Next boosters	5 years (3) ^a	5 years (3) ^b	3 years	3 years

TBEV, tick-borne encephalitis virus. ^a3 years for patients older than 50 years; ^b3 years for patients older than 60 years.

Recommandation vaccinale EAN

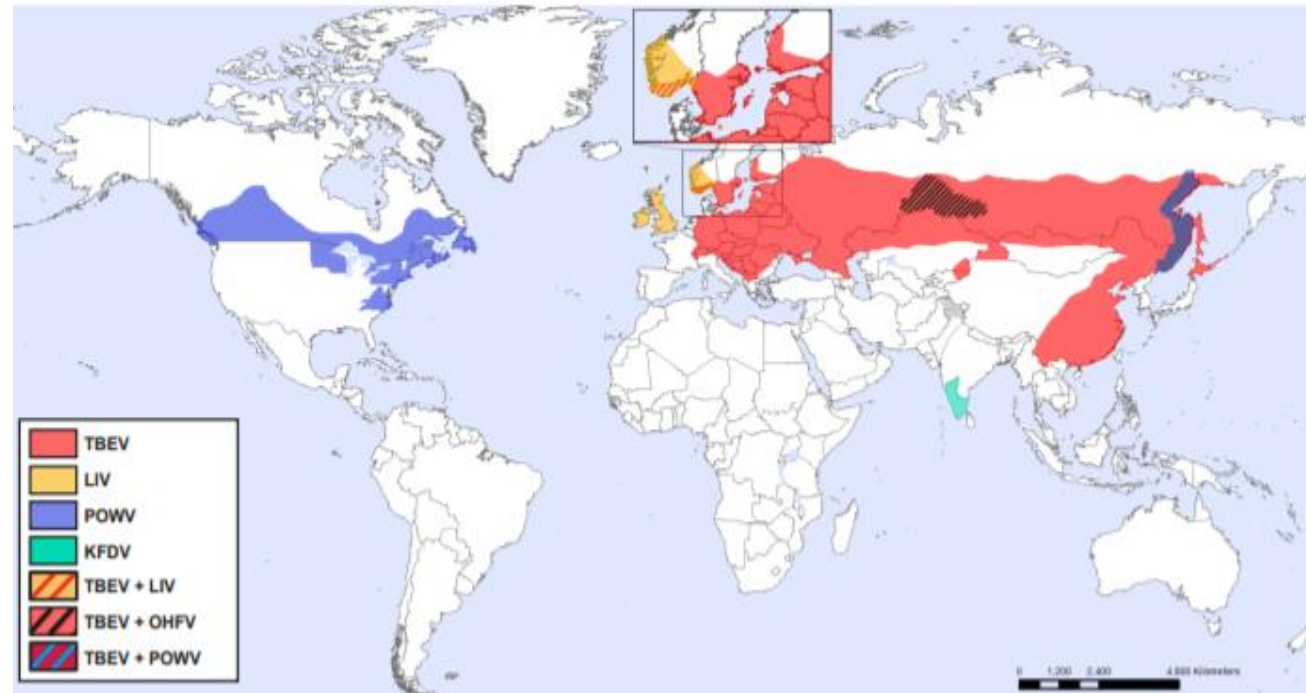
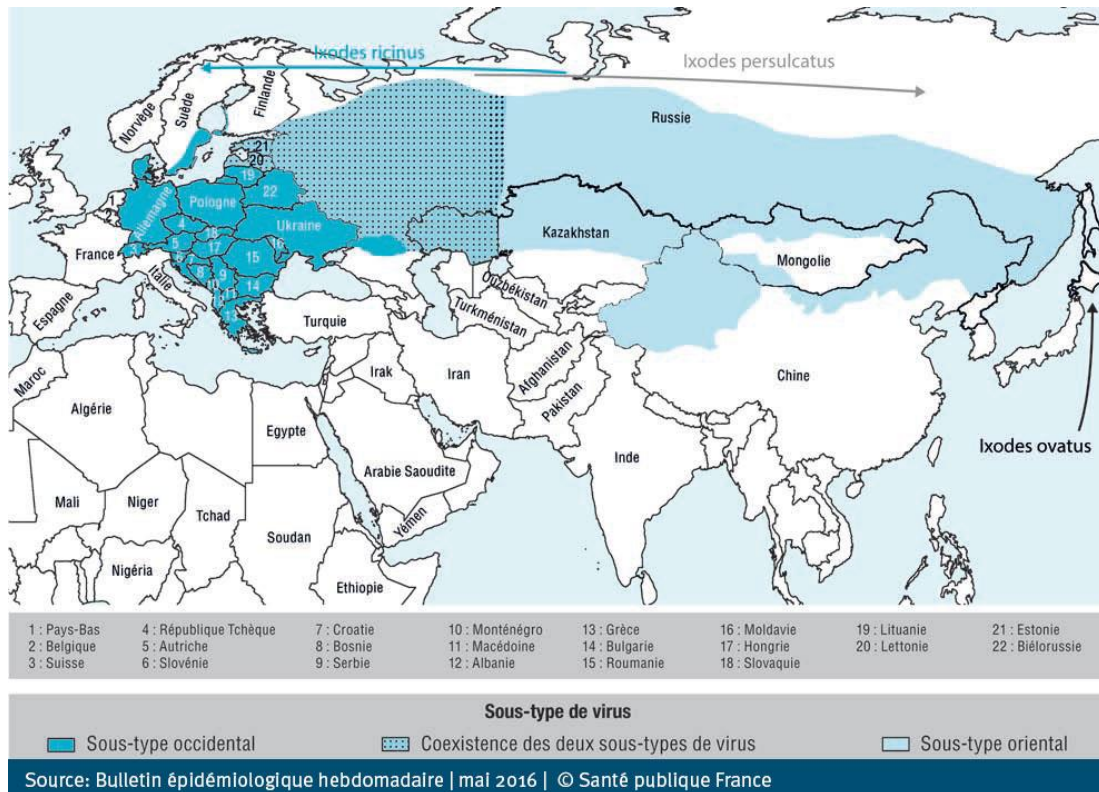
Recommendations

- 1 Vaccination against TBE with the European vaccines is recommended for all age groups above 1 year in the highly endemic areas (≥ 5 cases/100 000/year) and for individuals at risk in areas with a lower incidence. Travellers to endemic areas should be vaccinated if their visits will include extensive outdoor activities. (Level A)
- 2 Recommended intervals are 1–3 months between doses 1 and 2, and 5–12 months (FSME-IMMUN®/TicoVac®) or 9–12 months (Encepur®) between doses 2 and 3. The first booster dose is recommended 3 years after the third primary vaccination dose, and further boosters every 5 years, whilst in persons aged above 60 years (for FSME IMMUN®/TicoVac®) or above 50 years (for Encepur®) boosters are recommended at 3 year intervals. Interrupted schedules should be continued without repeating previous doses. Adults may be effectively and safely boosted with a different vaccine (FSME-IMMUN®/TicoVac® or Encepur®). (Level A)
- 3 There is a strong evidence that both European vaccines induce a high level of seropositivity against all TBE subtypes. (Level A)
- 4 Post-exposure prophylaxis after a tick bite is not recommended. (GPP)

Taba et al. Eur J Neurol 2017

L'épidémiologie du TBEV dans le monde

- Distribution superposable à celle des vecteurs
- Expansion géographique : Mongolie, Xstan et en altitude
- *Expansion temporelle aussi*



Linqvist R. Viruses 2018

L'épidémiologie en Europe



- La surveillance européenne
 - Base réglementaire européenne (Directive 2003/99/CE)
 - Surveillance européenne par ECDC (technical report 2012 + annual reports)
- Systèmes différents selon pays
 - Déclaration obligatoire dans 19 pays
 - Surveillance volontaire : Belgique, Danemark, Luxembourg, Pays-Bas, UK
- Situation hétérogène selon les pays et dans les pays
- Influence des politiques vaccinales et des activités humaines
 - Rép. tchèque vs Autriche
 - Baltes

Données ECDC

- 2019 : 3411 cas rapportés par 25 pays
- 0,7 cas/100 000 ↗
- 2% cas importés

- 95% de Mai à Novembre, pic en juillet

- Sex ratio H/F= 1,5
- Majoritairement des adultes

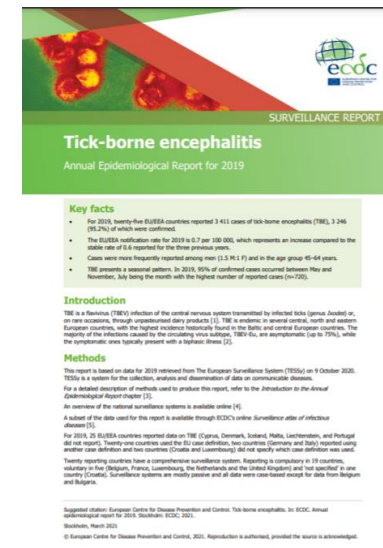
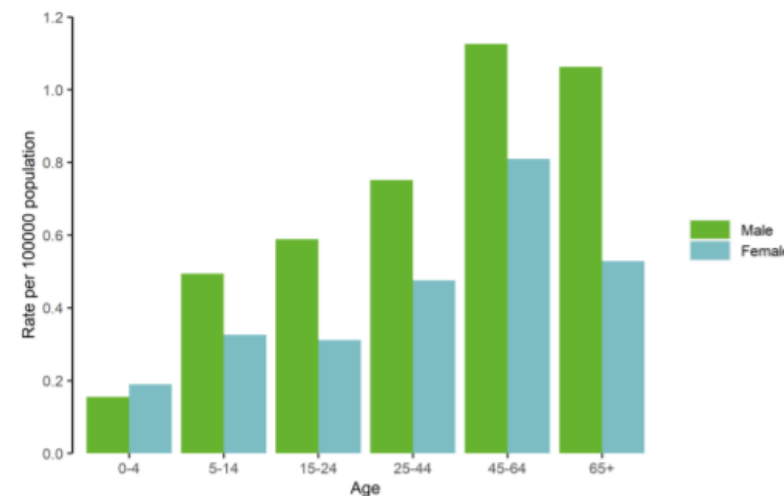
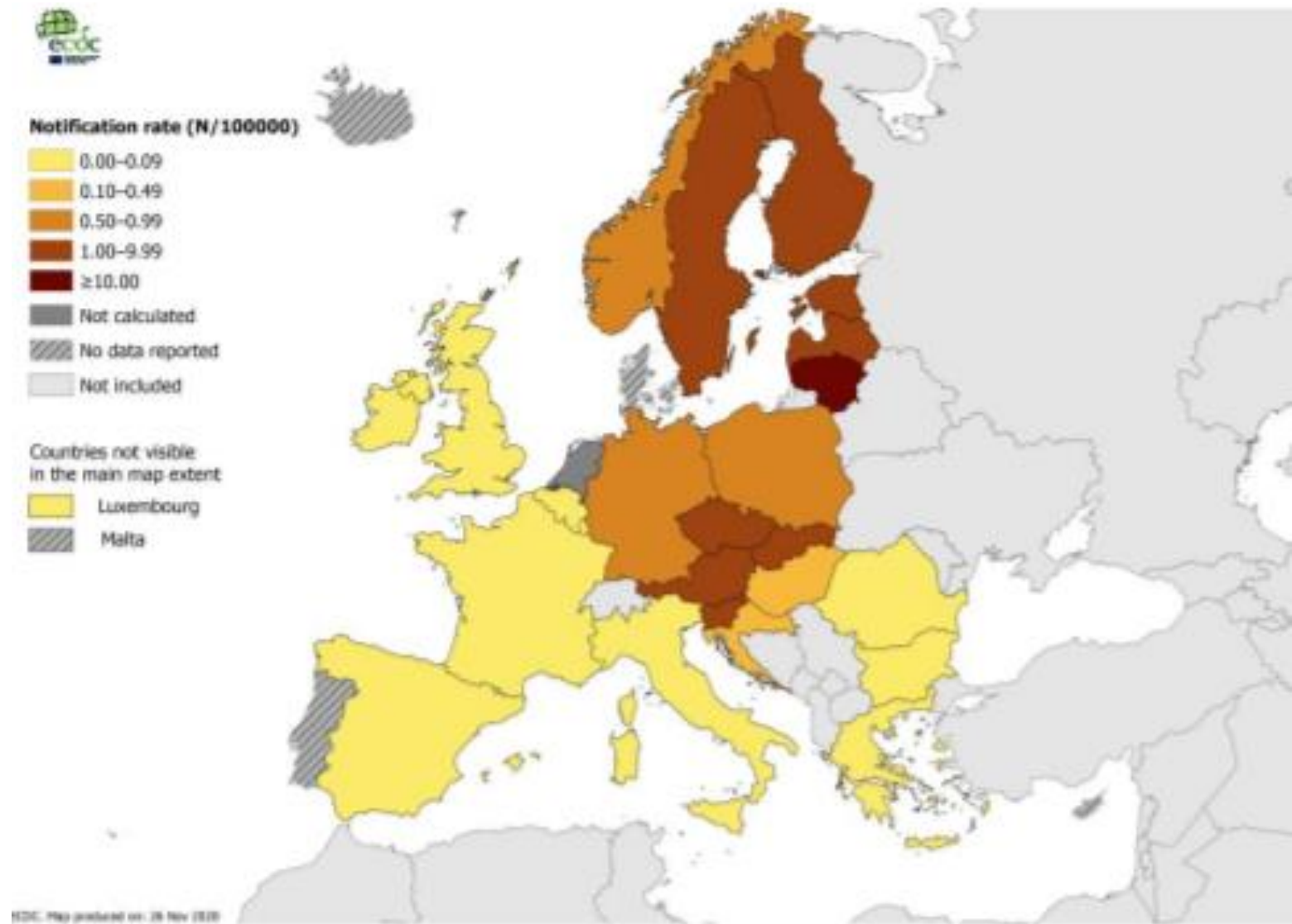


Figure 4. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis rate per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2019

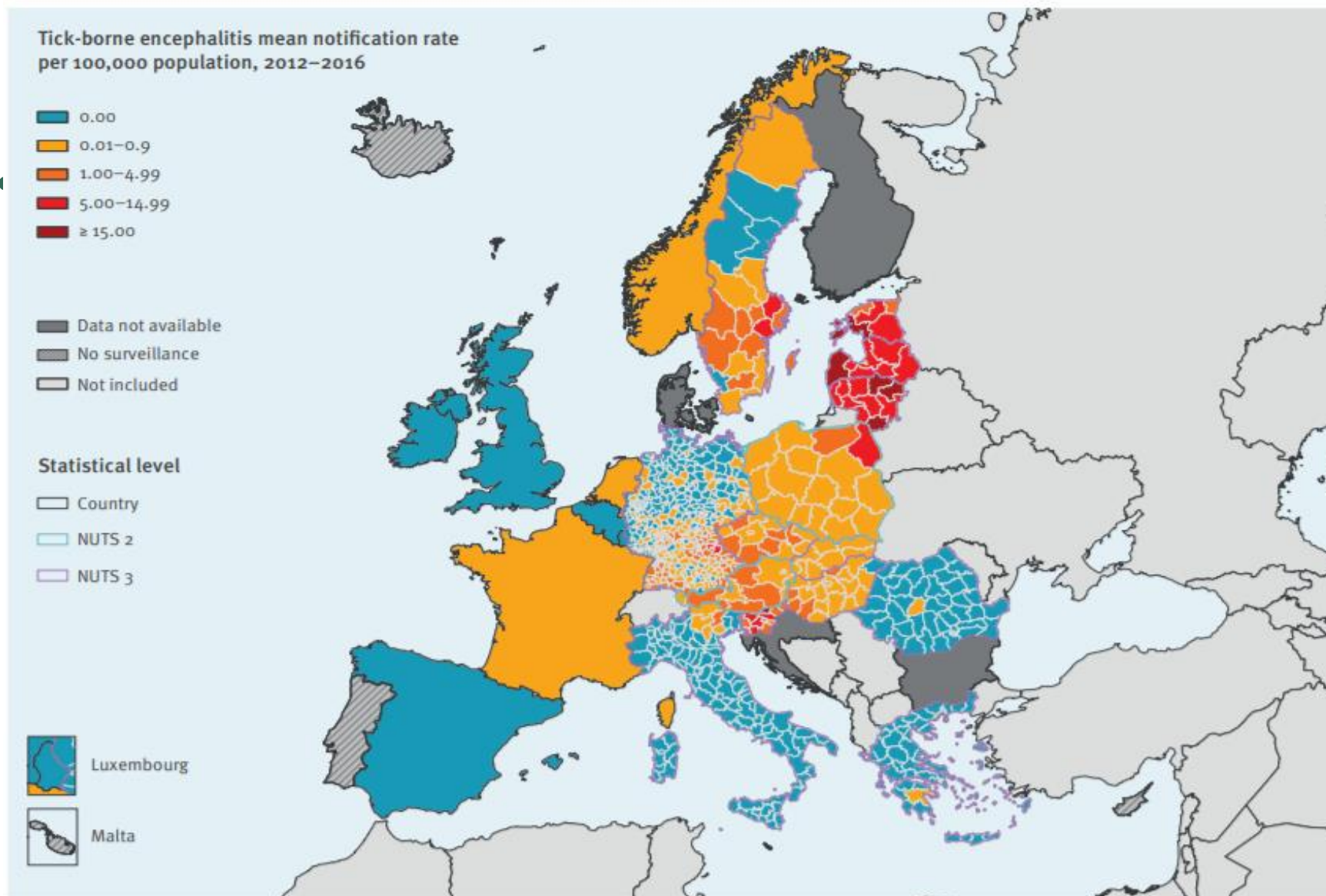


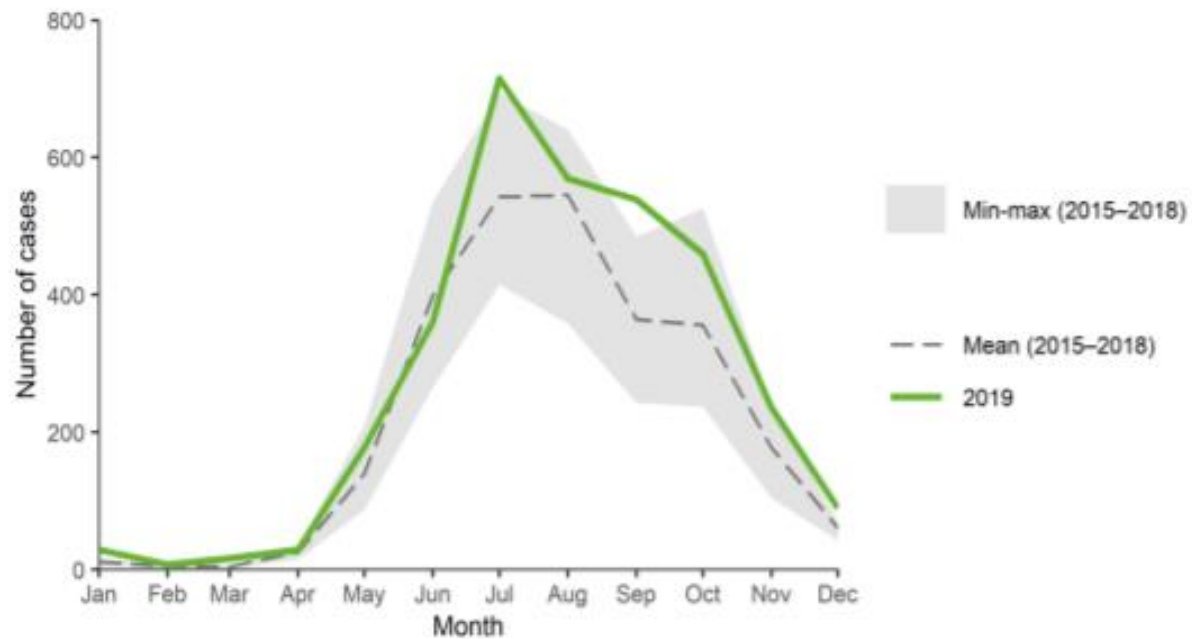
Incidence et nombre de cas en Europe en 2019 (ECDC 2021)

- Rép. Tchèque N=773
- Lituanie N=711
- Allemagne N=445
- Suède N=355
- France N=4 (!)
- Suisse N= 262 (mais 455 en 2020)
(source OFSP)

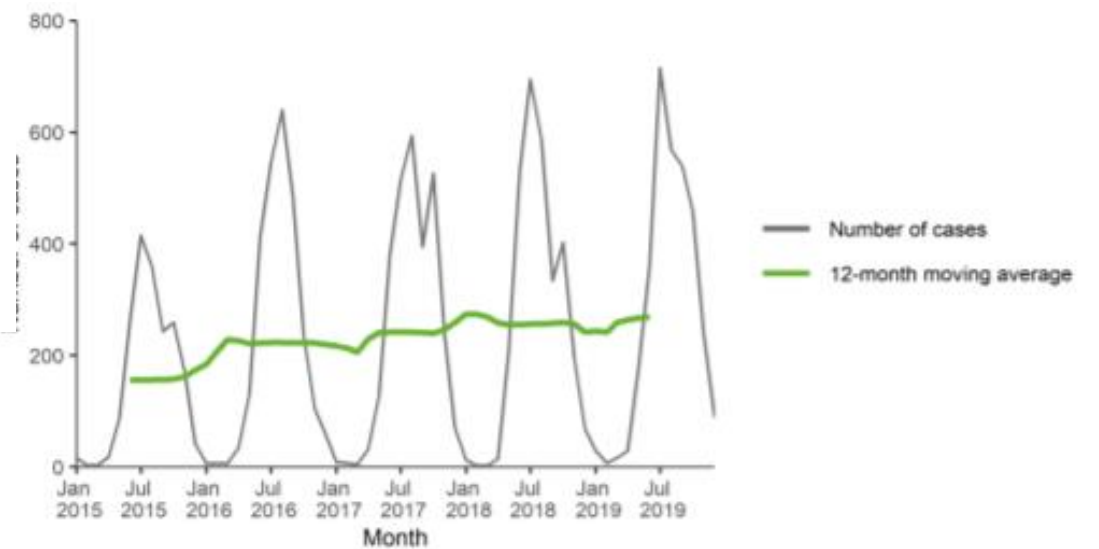


Rate of locally acquired tick-borne encephalitis per 100,000 population, by place of infection, European Union and European Economic Area countries, 2012–2016



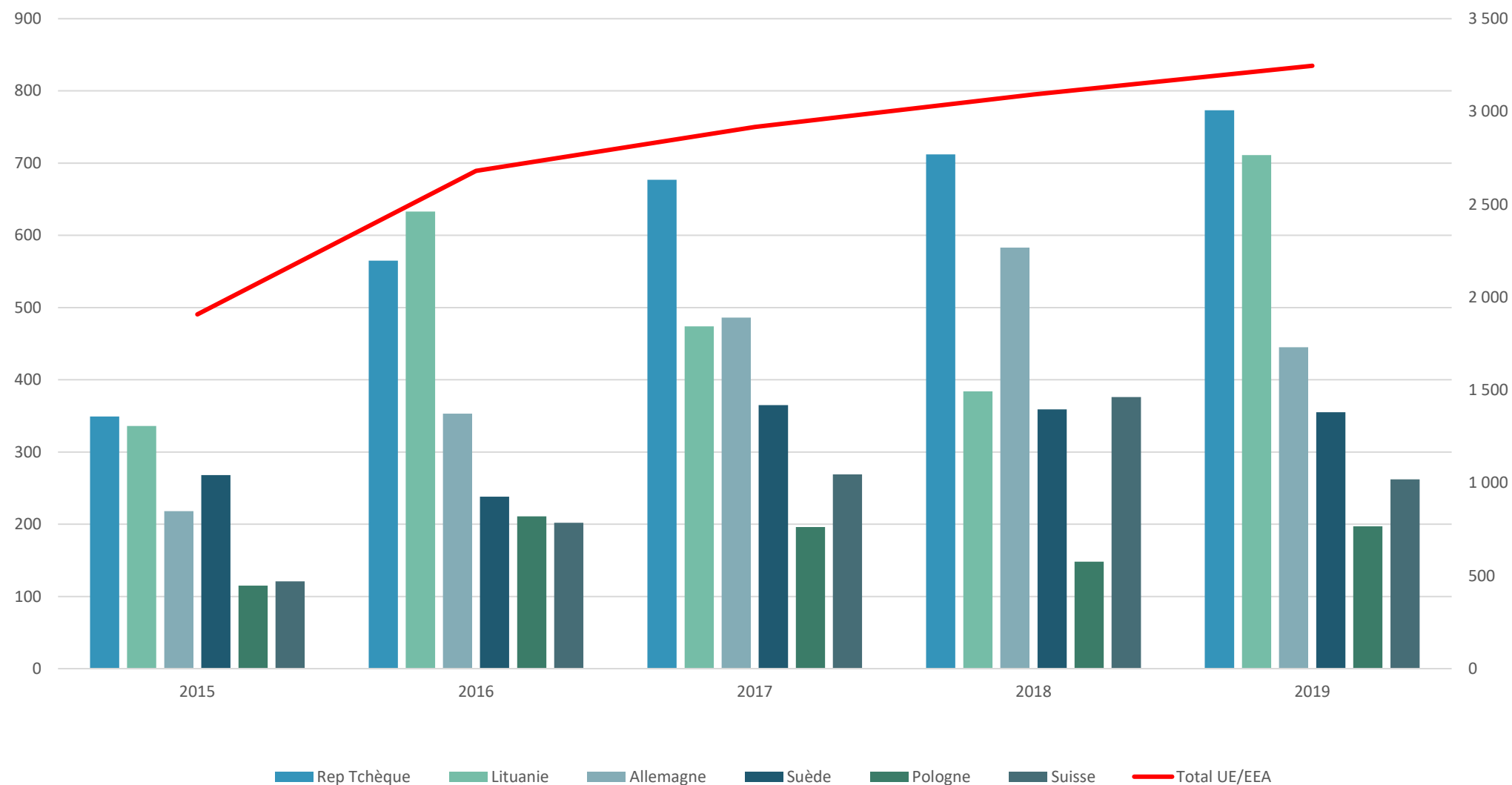


Source: Country reports from Austria, Czechia, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, the United Kingdom.



Source: Country reports from Austria, Czechia, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, the United Kingdom.

Evolution en Europe



Epidémiologie Européenne :

Une situation non figée et des foyers ectopiques

- Allemagne : nouvelles zones à risque
- Suisse : incidence explosive en 2017/18 puis 2020
- Suède : augmentation majeure
- RU: 1^{er} cas humain identifié par l'Allemagne en 2019 (*c'est une île*)
- Pays Bas : 1ers cas humains en 2016
- France : 2 épidémies en 2016 et 2020

Epidémiologie Européenne :

Origine des contaminations

- Locales , tick-borne
- Et le lait ?
 - On ne voit que les clusters
 - Surtout les familiaux
 - Sauf si on cherche systématiquement ?
- Lituanie
 - Étude sur les tanks de lait de chèvre (1300) et de brebis (350)
 - 4,24% positifs en caprins, 4,48% en ovin
 - Dans une région *déjà* hyper-endémique



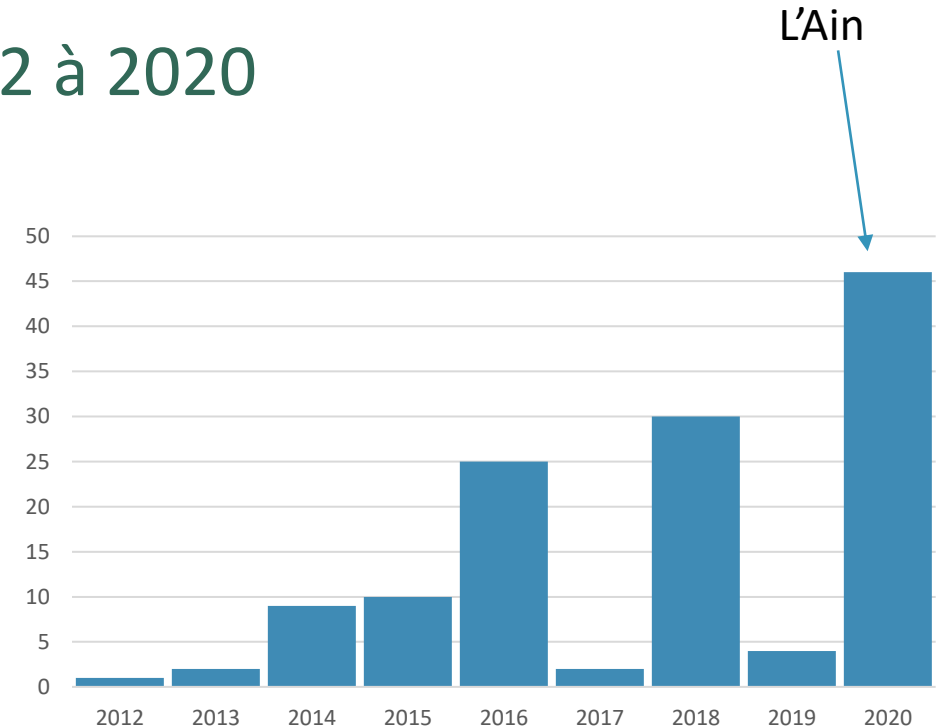
Brief Report

Bulk Milk Tank Samples Are Suitable to Assess Circulation of Tick-Borne Encephalitis Virus in High Endemic Areas

Arnoldas Pautienius ^{1,2,*}, Gytis Dudas ³, Evelina Simkute ², Juozas Grigas ^{1,2}, Indre Zakiene ², Algimantas Paulauskas ⁴, Austėja Armonaitė ², Dainius Zienius ⁵, Evaldas Slyzius ⁶ and Arunas Stankevicius ²

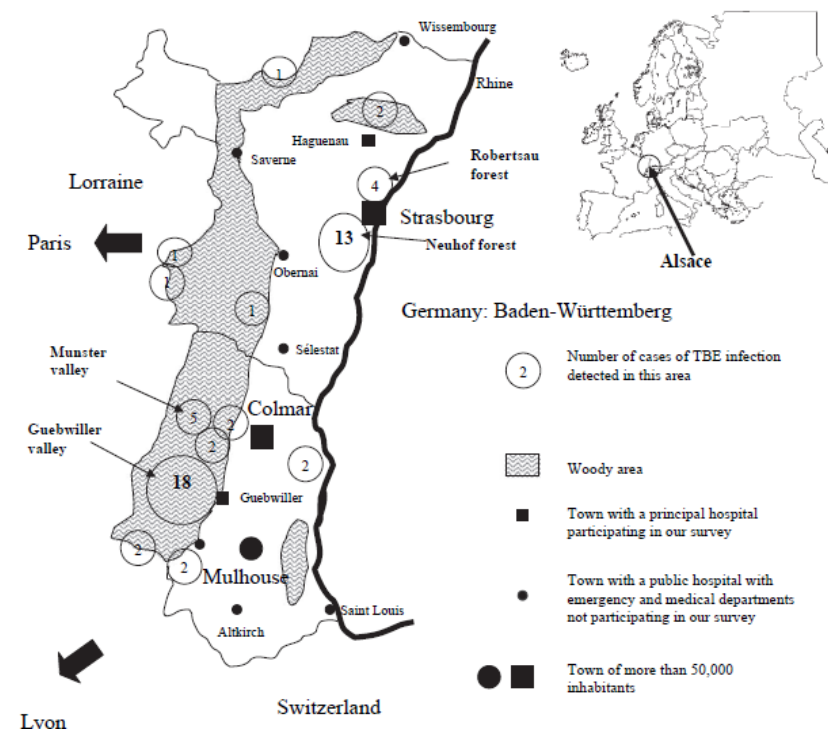
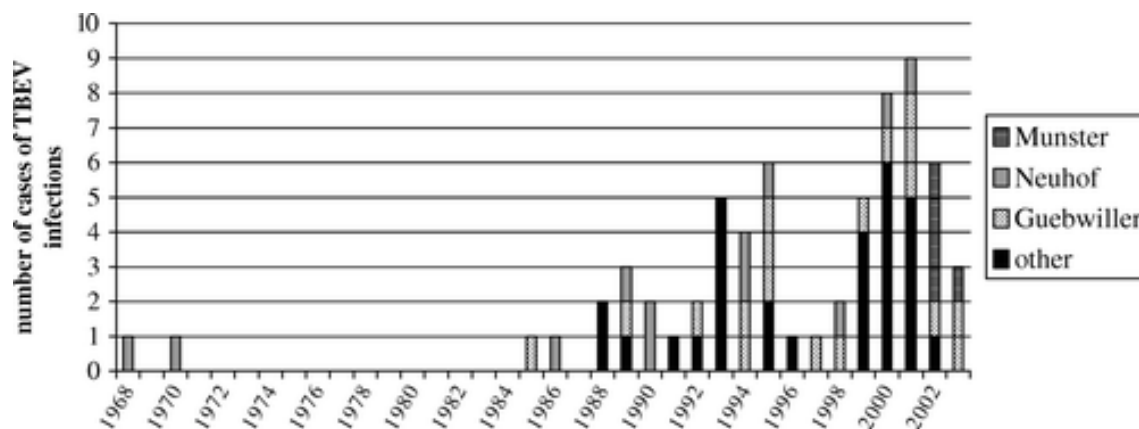
En France

- Surveillance par le CNR des Arbovirus de 2012 à 2020
 - Demandes de diagnostic directes
 - Cas identifiés par le CHU de Strasbourg
 - Tendance « haussière »
- Deux régions historiques
 - Alsace depuis 1968
 - Rhône-Alpes depuis 2003
- Exhaustivité et représentativité non mesurables



Données alsaciennes

- Zone historique d'activité du TBEV
- Meilleure connaissance de la maladie = meilleur diagnostic
- Tendance à l'augmentation de l'incidence
 - 1968 – 2003 : 64 cas (*Hansmann, Scand J Inf D 2006*)
 - 2013-2016 : 54 cas (*Velay, Tick & Tick-borne D 2018*)
 - « Epidémie » en juin 2016, n=26 cas



Hansmann et al. Scand J Infect Dis 2006

Autres données disponibles

- Enquête de séroprévalence de la MSA en 2003 (*autochtones*) :
 - 2,4% des affiliés travaillant en forêt dans le Grand Est (Rigaud CMI 2016)
 - Nouveaux résultats attendus en 2021
- PMSI : 2007-2015 (*autochtones +importés*)
 - 112 patients uniques hospitalisés : 12 cas/an (1^{ère} hospitalisation)
 - 33% en Alsace
- 3-labos 2013/2016 (*autochtones +importés*)
 - 1487 prélèvements testés, 25 patients positifs (6 cas/an)
 - 20% en Alsace
- Etudes ponctuelles sur les encéphalites infectieuses en France
 - 2007: 3 cas (1,2%)
 - 2016/2019 : 26 cas (5%) dont 2 possiblement importés

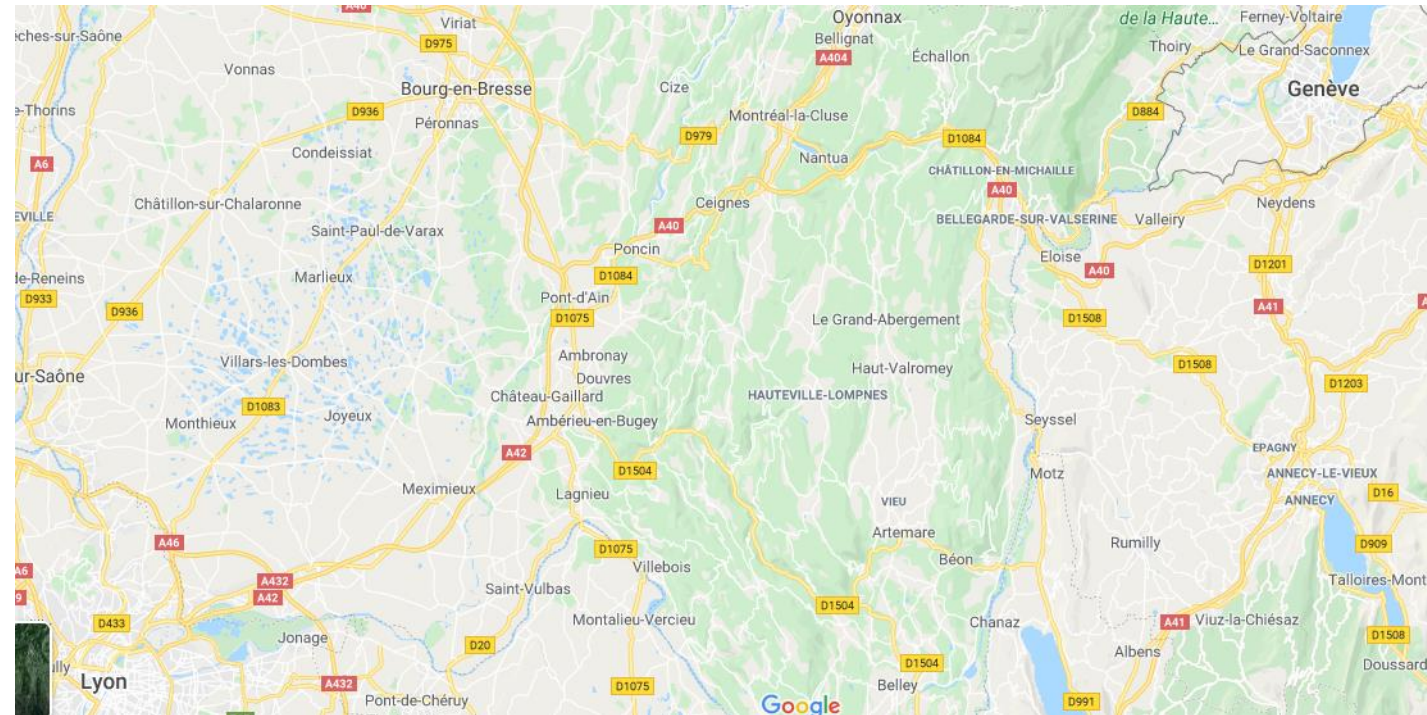
Evènements ectopiques en France

- Bordeaux
 - Un cas d'origine indéterminé publié en 2003
 - Eleveur de moutons en Chalosse
 - *Herpe, EID 2003*
- Le Forez
 - 3 cas depuis 2016 dont un vacancier, un promeneur et une éleveuse de bovins
 - « spot » géographique très précis
 - *Bothelo-Nevers, EID 2018*
 - +1



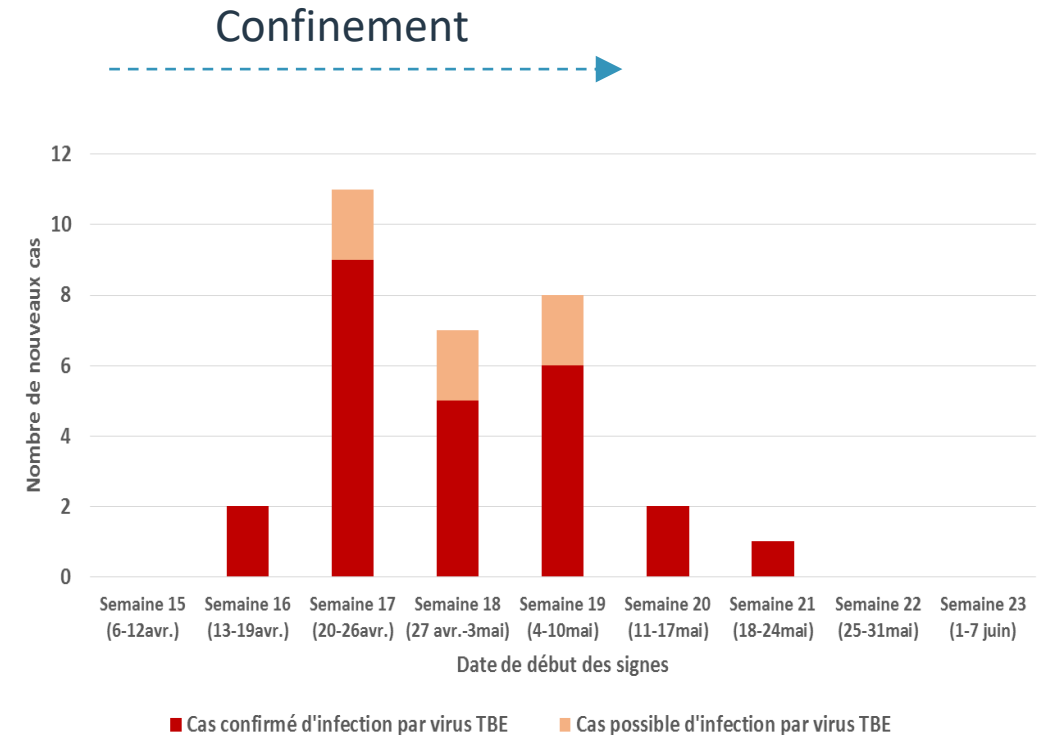
L' Ain *(Investigation réalisée par la CR ARA, le SMIT de Bourg en Bresse)*

- Mai 2020: augmentation du nombre de méningites +encéphalites dans le Haut Bugey
 - CH Oyonnax et Bourg en Bresse
 - Patients adultes , n ≈ 13
 - Confinés, communes proches
 - Ne se connaissent pas
 - Sars-Cov2 négatifs
- Hypothèses initiales :
 - Enterovirus,
 - *Listeria*
 - « usual suspects » écartés
- Après quelques jours : diagnostic d'encéphalite à tique



Bilan

- Bilan au 19 juin
 - 43 cas dont 41 confirmés
 - 53% encéphalites, 20% méningites
 - 1^{er} cas : DDS le 14/4/2020
 - Tous sauf 2 vivent dans l'Ain
 - Âge médian 51 ans
- Situation inédite
 - Confinés → peu de ballades en forêt
 - Certains en appartement : pas de tiques
 - Pas de transfusions



L'origine

- Un cas n'a jamais mis les pieds dans la région mais fait partie d'une famille touchée
 - l'hypothèse tique devient moins crédible
 - Sa famille lui a amené du fromage...
 - Reprise des investigations sur le mode alimentaire
 - 98% des cas ont consommé du fromage de chèvre
 - Tous l'ont acheté en vente directe dans la même ferme
 - Fromage et chèvres +
- cas groupés de méningo-encéphalites à TBE
- C'est une TIAC (!)

Les mesures de contrôle et conséquences

- Elevage
 - Arrêt de commercialisation du lait et de fromages
 - Pasteurisation
 - Confinement des chèvres et traitement antiparasitaire externe
- Retrait rappel des fromages déjà distribués/vendus
- Information des médecins de la région
- Mesures sur le don du sang
 - Exclusion des consommateurs de ces fromages ou piqués par des tiques dans le département
 - Arrêt des collectes de sang dans la zone de vente des fromages
- Réflexions compliquées sur la gestion du risque pour les consommateurs
 - Animaux TBE+ rarement malades
 - Maladie non règlementée chez l'animal : pas de mesures obligatoires
 - Filière Comté AOP à proximité

Et après ? L'avenir...

- Perspectives de recherches
 - Tiques
 - Troupeaux
 - Devenir du virus au cours de la transformation du lait en fromage (*sujet complexe*)
- Conséquences de santé publique
 - Tranfusion/transplantation :
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=895>
 - Filière fromage et lait cru (*sujet sensible*)
- Nouvelle DO en France
 - Cartographie des cas et des risques
 - Importés vs exportés
 - A terme, données utiles pour adapter la politique vaccinale

Surveillance en France depuis mai 2021

- Déclaration obligatoire (https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/maladies-a-declaration-obligatoire/fiche-cerfa_mdo_encephalite-a-tiques)

Séjour à l'étranger :	☐ oui ☐ non ☐ NSP	Précisez le(s) pays :
Séjour en France hors du département de résidence :	☐ oui ☐ non ☐ NSP	Précisez le(s) département(s) :
Piqûre de tique :	☐ oui ☐ non ☐ NSP	Précisez lieu et date de la dernière piqûre.....
Consommation de produits laitiers au lait cru	☐ oui ☐ non ☐ NSP	Précisez type de produit, lieu et date d'achat
Actes médicaux :	☐ transfusion ☐ transplantation	Date et établissement de réalisation des actes médicaux :

- Définition de cas

Infection à virus TBE
Tableau clinique évocateur d'infection à virus TBE et
☐ Cas confirmé :
- Amplification génique positive dans un échantillon clinique
- Isolement du virus dans un échantillon clinique
- Détection d'IgM spécifiques dans le LCS
- Détection d'IgM et d'IgG dans le sérum
- Séroconversion ou augmentation par 4 du titre sur des sera appariés
☐ Cas probable : détection d'IgM spécifiques dans un sérum unique
☐ Cas possible : tableau neurologique et lien épidémiologique avec un cas confirmé (ex. consommation d'un même produit laitier au lait cru, transfusion)

- Rôle du CNR : diagnostic, confirmation des cas, expertises sérologies douteuses

Conclusion

- Infection potentiellement invalidante à long terme
- Revoir les TBE neuro ou faire revoir par un neurologue
- Faible incidence apparente en France par rapport à l'Europe de l'Est
- Mais
- Sous-estimation quantitative et qualitative
 - Formes peu graves
 - Clinique pas évidente
 - « Triangle des Bermudes »
 - Bordeaux (!)
- Incidence en hausse
- Ajouter TBE dans le panel « neuro », même à l'Ouest de la France : testez !

Un peu de lecture

- Taba et al. European Journal of Neurology 2017, 0: 1–21
- ECDC : <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis>
- HCSP : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=856>
- Velay A, et al. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016. Ticks Tick Borne Dis. 2018 Jan;9(1):120-125. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.09.015.
- Botelho-Nevers E, et al. Tick-Borne Encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017-2018. Emerg Infect Dis. 2019 Oct;25(10):1944-1948. doi: 10.3201/eid2510.181923.
- Zlobin VI, et al. A brief history of the discovery of tick-borne encephalitis virus in the late 1930s (based on reminiscences of members of the expeditions, their colleagues, and relatives). Ticks Tick Borne Dis. 2017 Oct;8(6):813-820. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.05.001.



Et les ours ?

LADEPECHE.fr



14° / 23° Toulouse

Rechercher

Journal

Mon compte

Accueil / France - Monde / Environnement / Ours des Pyrénées

Ours : des éleveurs craignent l'arrivée d'une maladie "potentiellement mortelle" pour l'homme



Le syndicat ovin de l'Ariège dénonce un risque sanitaire. / Photo DDM archives

Les tops

Lus

1 Politic
SMS v
Ndiaye
Philippe

2 Intern
Trump
sèmen
de san

3 Éduca
parent
leur er

4 Intern
chang
annon
avec la
jours

5 Démo
Comm
d'Occi
depuis