

MENINGITES A TOSCANA VIRUS (TOSV) EN PAYS D' AUBAGNE

L Maulin, L Villeneuve, C Léonnet

Pole de Biologie-Hygiène-Infectiologie CH AUBAGNE

M Grandadam

Institut Médecine Tropicale Service Santé Armées

Marseille laboratoire associé CNR Arbovirus



VR TROP / IMTSSA



Contexte de découverte....

✓ Mise en place en 2003 réseau de surveillance estivale des infections à virus West Nile (WN) sur les 9 départements du pourtour méditerranéen

✓ Pourquoi cette surveillance ?

- Contexte d'épizootie équine à WN en 2000 en Camargue

- Contexte d'expansion géographique WN au USA depuis 1999

✓ Surveillance à 4 volets :

Humaine, équine, aviaire, entomologique

Réseau de surveillance humaine WN

- «Cas suspects » = patient > 15 ans, fébrile ($\geq 38,5$ °C) hospitalisé présentant un LCR clair prélevé en raison de manifestations neurologiques (méningites, méningoencéphalites, polyradiculonévrites)
- Envois de prélèvements biologiques LCR et/ou sang et/ou sérum par hôpitaux volontaires aux CNR de Lyon ou Marseille avec fiche de renseignements

Mise en évidence :

- de 7 infections humaines à WN en 2003 (83)
- d'infections aiguës à TOSV indirectement grâce au panel d'Ag utilisé lors sérodiagnostics d'arbovirose (actuellement Ag Dengue, WN, TOSV, Chikungunya, TBE, Tahyna)

Résultats « Cas TOSV récents sévères »

CH AUBAGNE (2004/2007) :

19 LCR envoyés : 4 positifs à TOSV (21%)

Ensemble du réseau = 34 établissements hospitaliers (2003/2007) :

426 LCR reçus : 29 positifs à TOSV (6,8%)

Caractéristiques cliniques biologiques épidémiologiques

4 patients + TOSV AUBAGNE

patient	Age	sexe	Lieu résidence	Date	Signes Cliniques	Evolution Nbre J hosp
N°1	57	F	Carnoux (13)	07/2004	méningite	Bonne 6 j
N°2	20	H	Aubagne (13)	07/2004	méningite	Bonne 4 j
N°3	50	H	St Zacharie (83)	09/2006	méningite	Bonne 4 j
N°4	36	H	St Zacharie (83)	07/2007	méningite	Bonne 4 j

Caractéristiques cliniques biologiques épidémiologiques

4 patients + TOSV AUBAGNE

patient	Biologie sang PNN G/L CRP mg/l	Biologie LCR GB/mm3 %λ protéines g/l	Diagnostic DIRECT LCR	Diagnostic indirect SEROLOGIE
N°1	6,9 G/L 31 mg/l	1500 /mm3 70 %λ 2,75 g/l	Culture Virale +	SEROCONVERSION Jo : LCR et serum – J30 : IgM et IgG +
N°2	6,2 G/L <7 mg/l	275 /mm3 100 %λ 4,38 g/l		IgM + LCR et serum IgG - LCR et serum
N°3	6,5 G/L 20 mg/l	125/mm3 95 %λ 1,27 g/l	PCR +	IgG + et gM + LCR et serum
N°4	7,5 G/L 17 mg/l	135 /mm3 80 %λ 1,61 g/l	PCR + Culture virale +	LCR IgM non spécifiques IgG -

Patiente n°1 = 1 er isolement humain TOSV en France

Peyrefitte TOSV and acute meningitis France Emerging infectious diseases 2005

Répartition géographique cas TOSV sévères



Analyse phylogénétique 2 souches TOSV Aubagne

1 : Souche patient 1 (2004) : génotype type « espagnol »

R Charrel *Emerging Infectious Diseases* 2007

Séquence nucléotides codant
gène nucléoprotéine



2 : Souche patient 2 (2007) : 98,5 % homologie prototype souche « Italienne » Séquençage 420 nucléotides segment L (IMTSSA)

✓ Génotypes « type Espagnol » et « type Italien » également retrouvés chez *Phlebotomus perniciosus* (Marseille et Nice)

Charrel and al *Emerging Infectious Diseases* 2007

TOSCANA VIRUS.....

Arbovirus enveloppé à ARN segmenté famille *Bunyaviridae* genre *phlebovirus* comprenant aussi les *virus Naples et Sicile*

1^{er} isolement en 1971 à partir du vecteur *Phlebotome*, puis en 1983 à partir du LCR d'une méningite (Toscane)

VeraniP Actu Virol 1984

Clinique : Incubation de 3 à 7 jours

Formes asymptomatiques +++ (cf séroprévalences)

Syndrome aigu fébrile +++ « grippe d'été »

Méningites

Encéphalites décrites *Dioniso Clin Infect Dis 2001*

MENINGOENCEPHALITE A TOSCANA AU PAYS D' AIX ?

77 ans

Troubles de l'équilibre dans un contexte fébrile

Forte poussée d'herpes labial

PL : 41 GB dont 98% Lympho, Prachie : 1,02 G/L,

Glycorachie : 2,48 G/L

Mise sous Zovirax-Clamoxyl

EEG : tracés perturbé avec fluctuation du niveau de
vigilance

Aggravation de son état de conscience et transfert en
réanimation

Péricardique, myocardite, pleurésie

Intubée, ventilée, sédatée pendant un mois...

Récupération complète

Phlebotomus perniciosus

- ✓ Petit moustique 2 mm
- ✓ Zone péri urbaine et garrigue sèche
> 100 m altitude
- ✓ Vit au contact des petits rongeurs
(terriers humides)
- ✓ Pique mammifères sauvages et domestiques et humains à l'extérieur et à l'intérieur des maisons
- ✓ réservoir virus par transmission trans ovarienne
- ✓ Vecteur de la Leishmaniose viscérale
- ✓ Enquête entomologique 2007 autour de St Zacharie (2 cas +) : Ø
vecteur porteur de TOSV
- ✓ Autres vecteurs retrouvés à Marseille porteur de TOSV : *Sergentomyia minuta*



EPIDEMIOLOGIE TOSV

Italie : PCR Toscana + dans 5,6% LCR de méningites λ région Naples

Di Nicuolo G Journal of clinical microbiology 2005

Séroprévalence IgG = 16% Umbrie *Francisci European Journ of Epidemiol 200*

Séroprévalence IgG = 22% Toscane. *Valassina Clin Diagn Lab Immunol 2003*

Espagne : Séroprévalence IgG = 26% *Mendoza Clin Infect Dis 1998*

Chypre : Séroprévalence IgG = 20% *Eitrem Epidemiol Infect 1991*

Portugal : PCR TOSV + dans 5,6% LCR de méningites *Santos L Euro Surveill 2007*

France : *De Lamballerie Vector-Borne and zoonotic Diseases 2007*

Séroprévalence IgG = 12% donneurs EFS Marseille

Séroprévalence IgG patients hospitalisés pour infections SNC = 18,9%

(Séroprévalence IgG réseau WN = 10,4%)

- LCR 31/10/07

- PCR TOSCANA positive
- Ig G -
- Ig M + non spécifique

- Sérum 5/11/07

- PCR TOSCANA négative
- Ig G +
- Ig M -

- 4/12/07

- PCR TOSCANA négative
- Ig G +
- Ig M -

EPIDEMIOLOGIE TOSV

Italie : PCR + dans 5,6% LCR de méningites

Portugal : PCR + dans 5,6% LCR de méningites

Séroprévalence :

Espagne : IgG = 26%

Chypre : IgG = 20%

Italie : IgG = 16%

IgG = 22%

France :

IgG = 12% donneurs EFS Marseille

IgG patients hospitalisés pour infections SNC = 18,9%

(IgG réseau WN = 10,4%)

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

DIRECT : sur LCR, sérum, sang total

Isolement sur cellule Vero ou C6/36 puis confirmation par Immunofluorescence avec ascite de souris hyperimmune contre TOSV

RT-PCR temps réel taqMan *Perez-Ruiz J Clin Virol 2007*

Problème : Virorachie très brève. Détection optimale 48 h après l'apparition des symptômes

INDIRECT : sur LCR et sérum

« techniques maison » recherche IgM (Mac Elisa) et IgG (Capture Ag)

Confirmation théoriquement nécessaire par séroneutralisation

IgM détectables en 3 jours, IgG en 6 jours

Problème : Réactions croisées avec autres arboviroses (utilisation d'un panel d'Antigènes)

CONCLUSIONS

- ✓ Circulation dans départements méditerranéen TOSV
- ✓ arbovirose autochtone
- ✓ responsable de méningites saisonnières
- ✓ sous estimation infections à TOSV
- ✓ révélé indirectement réseau par surveillance West-Nile

- ✓ Risque réel d'implantation d'autres arboviroses « tropicales » type Dengue ou Chikungunya :
 - Epidémie de Chik Italie été 2007 *Rezza Lancet 2007*
 - Présence et expansion du vecteur *Aedes albopictus*
 - Mise en place depuis 2006 d'un dispositif de signalement accéléré des cas suspects dengue et/ou Chikungunya