



Dengue, Chikungunya et Zika

Les arboviroses sont des anthropozoonoses communes à l'homme et à de nombreux vertébrés (mammifères, oiseaux, reptiles, batraciens). Les Arbovirus regroupent plus de 500 espèces qui appartiennent à une dizaine de familles différentes : Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae, Bunyaviridae... Ce sont des virus à ARN de structure très hétérogène, transmis par piqûre d'arthropodes hématophages : moustiques, phlébotomes, tiques ou acariens (arbovirus dérive de l'anglais : Arthropod Borne Virus).

Chikungunya

Cette maladie a été décrite en Tanzanie en 1952. Elle est due à un arbovirus du genre des Alphavirus, famille des Togaviridae. Elle a ensuite été décrite en Afrique, Asie du Sud-est, dans le sous-continent Indien, dans l'Océan Indien, puis pour la première fois en Europe en 2007, en Italie.

Chikungunya signifie "devenir tordu" en kimakonde (peuplade du Sud Est de la Tanzanie), ce qui traduit la sévérité des douleurs cliniques potentiellement associées à cette infection.

Le virus est transmis dans le monde par les femelles moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (moustique tigre), mais uniquement par *Aedes albopictus* dans les régions du Sud de la France métropolitaine et à la Réunion.

Transmission

Les modalités de transmission sont communes à la dengue, au Chikungunya ou au virus Zika.

Transmission d'homme à homme en zones épidémiques urbaines par l'intermédiaire du moustique : le virus est prélevé lors de la piqûre, puis transmis à une personne saine par une autre piqûre. Le moustique pique à l'extérieur des habitations, pendant la journée, avec un pic d'agressivité à l'aube et au crépuscule. Il vit en zone urbaine, pond des œufs dans des gîtes d'eau stagnante (250 œufs tous les 2 jours) qui deviennent des larves ; les œufs résistent au froid en période hivernale et éclosent lorsque les conditions climatiques s'améliorent.

Aedes albopictus est en expansion mondiale ; il s'est adapté aux climats tropicaux et tempérés.

Clinique

Après une incubation courte, de 4-7 jours en moyenne (1-12 jours), apparaissent de façon brutale une fièvre élevée $>38,5^{\circ}\text{C}$, des céphalées, des myalgies ou douleurs articulaires intenses invalidantes, plus ou moins associées à une conjonctivite, une éruption maculo-papuleuse, un prurit, des nausées, des hémorragies bénignes

(gingivorragie, épistaxis). Il est à noter qu'il existe des formes asymptomatiques (13 % à la Réunion lors de l'épidémie de 2007). La phase aiguë (phase virémique où la transmission est possible par piqûre) dure de 5-10 jours. Elle est suivie d'asthénie, perte de poids, anorexie avec dysgueusie, perte de cheveux, atteintes cutanées (tâches dyschromiques, xérose avec prurit), troubles mnésiques. L'évolution peut être rapidement favorable ou bien la convalescence est longue, marquée par une asthénie importante. Des rechutes articulaires avec ou sans fièvre peuvent survenir (le patient est alors non contagieux). Dans 30 à 60 % des cas, la maladie évolue vers une phase chronique marquée par des arthralgies persistantes avec incapacité partielle durant de quelques semaines à quelques mois. Des complications ont été observées, de type fièvre élevée, lésions cutanées vésiculobulleuses extensives, atteintes cérébrales (méningo-encéphalites), hépatiques (hépatites), rénales (insuffisance rénale aiguë), cardiaques (myocardites). La possibilité d'une transmission mère-enfant a été rapportée à la Réunion.

La mortalité de l'infection est de 3,6 p.mille. L'immunité est durable après guérison. Il n'existe ni traitement ni vaccin.

Diagnostic biologique

L'indication des examens dépend du moment du prélèvement par rapport à la date de début des signes cliniques (cfigure 1) :

- < J5: RT-PCR
- J5-J7 : RT –PCR et sérologie
- > J7: sérologie uniquement

Chikungunya : les flambées épidémiques

En 1999-2000, a été rapportée la première épidémie importante au Congo, puis à partir de 2005, une épidémie est survenue dans l'Océan Indien (cas importés en Europe) ; en 2007, dans le Nord-est de l'Italie et fin 2013-2014, une épidémie majeure dans les Antilles et en Guyane avec apparition, en 2014, de cas importés en région PACA-Corse.

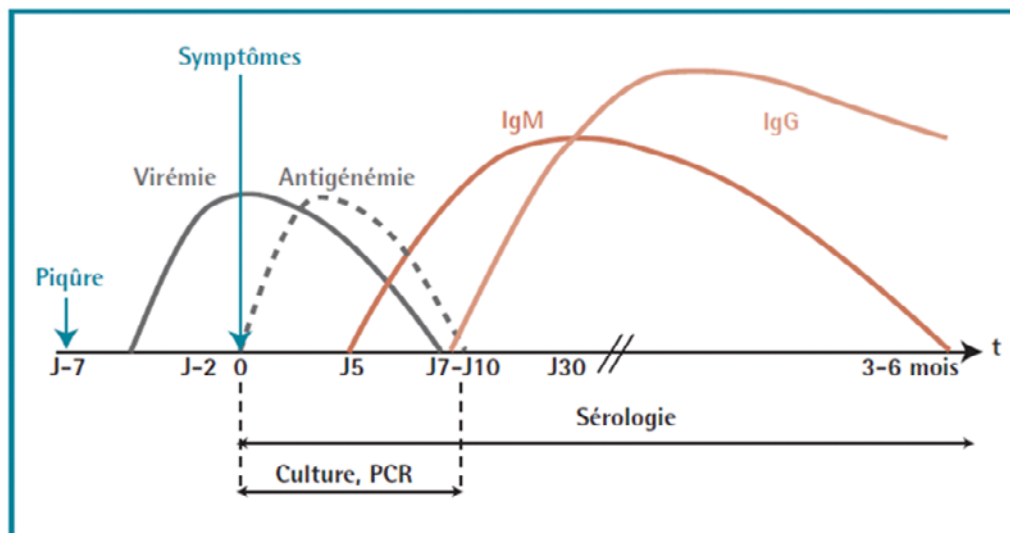
La dengue

Arbovirose également transmise par les moustiques Aedes, elle est due au virus de la dengue, appartenant à la famille des Flaviviridae et au genre Flavivirus.

La dengue est une maladie ré-émergente ; 4 sérotypes sont connus (D1 à D4), ne conférant pas d'immunité hétérotypique (4 infections possibles au cours de la vie).

Les sérotypes 1, 2 et 3 sont plus fréquents

Figure 1 : séquence d'apparition des marqueurs biologiques



en Asie et aux Antilles-Guyane, les sérotypes 1 et 2, en Afrique ; dans l'océan indien (Réunion), l'épidémie de 1977-78 était due au sérotype 2, celle de 2004 au sérotype 1 et en 2010, au sérotype 3.

Epidémiologie

Hyper-endémique aux Antilles et en Guyane ainsi qu'en Amérique du Sud et dans certains pays d'Afrique et d'Asie, elle a émergé dans les territoires français du Pacifique et dans le Sud-est de la France métropolitaine

- **2010 dans les Alpes maritimes et le Var** : 2 cas de dengue autochtones (+ 2 cas de Chikungunya)
- **2013 dans les Bouches du Rhône** : 1 cas de dengue autochtone
- **2014** : 4 cas de dengue autochtones confirmés : 2 dans les Bouches du Rhône et 2 dans le Var
- **2015** : 6 cas de dengue autochtones en Languedoc Roussillon.

Présentation clinique

L'infection est asymptomatique dans 50 à 85% des cas ; lorsqu'elle s'exprime, les manifestations cliniques sont très variables et d'évolution imprévisible. Après une incubation de 4 à 10 jours, le début est brutal, caractérisé par une fièvre élevée, un syndrome algique diffus, un exanthème, une asthénie, des signes digestifs (anorexie, nausées,

vomissements). Mais, un certain nombre de formes sont hémorragiques ou donnent un syndrome de choc. Le risque de forme grave est plus élevé lorsque la charge virale est élevée, et en cas d'infections consécutives de sérotypes différents (dengue 1 suivie de dengue 2, la plus à risque de formes graves).

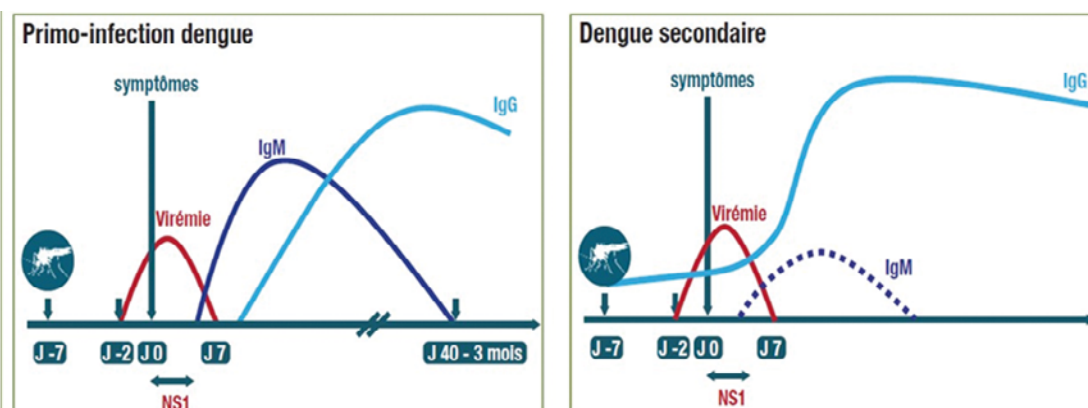
Les signes d'alarme de complications (ou formes graves) sont des douleurs abdominales, des vomissements persistants, des oedèmes, saignements des muqueuses, une léthargie ou agitation, une hépatomégalie, une thrombopénie et une augmentation de l'hématocrite.

Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la primo-infection repose sur la détection du génome du virus par RT-PCR (s'il est réalisé dans les 7 premiers jours) et/ou sur la sérologie (à partir du 5e jour suivant l'infection) IgM et IgG. La sérologie s'interprète sur 2 prélèvements dont un tardif (≥ 15 j), notamment parce que les tests détectant les IgM manquent de spécificité (faux positifs) ; attention à l'interprétation des dengues secondaires (le patient qui a déjà fait une dengue avec le sérotype D1 aura déjà des IgG lorsqu'il fera une infection par le sérotype D2).

L'immunité est protectrice pour un sérotype donné mais ne protège pas des infections aux autres sérotypes.

CINÉTIQUE DU VIRUS ET DES ANTICORPS AU COURS D'UNE INFECTION PAR LE VIRUS DE LA DENGUE



Stratégie diagnostique

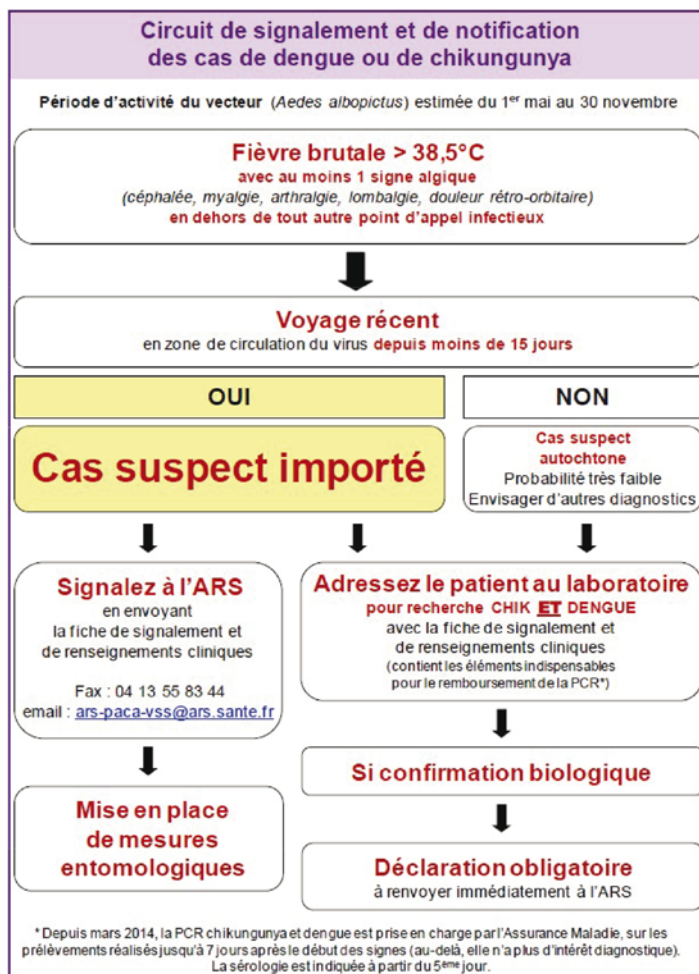
- de J0 à J5 : PCR seule
- de J5 à J7 inclus : PCR et sérologie
- après J7 : sérologie seule

La recherche de l'antigène NS1 est indiquée uniquement en zone d'épidémie, de J0 à J5 ; un test AgNS1 négatif doit être confirmé par PCR et/ou sérologie.

Traitement

Il est symptomatique, car il n'existe pas de traitement spécifique de la dengue. Un vaccin (Dengvaxia®) a obtenu une AMM en décembre 2015 au Mexique, aux Philippines, et au Brésil (AMM qui s'étend rapidement à d'autres pays) en prévention des 4 sérotypes de la dengue, uniquement en zone d'endémie, chez les personnes âgées de 9 à 45 ans.

Le dispositif de surveillance



Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2014 et en 2015

www.biomnis.com

Il repose sur la déclaration obligatoire avec signalement immédiat à l'ARS (au 2^e sérum avec IgM positives).

Un dispositif régional de surveillance renforcée a été mis en place dans les départements d'implantation du moustique pendant sa période d'activité : du 1^{er} mai au 30 novembre.

Enfin, une collecte des diagnostics positifs est réalisée par l'InVS auprès des laboratoires réalisant ces analyses.

En 2014 : 1490 cas suspects dans 18 départements dont 446 cas confirmés de Chikungunya (tous des cas importés) ; 166 cas confirmés de dengue (tous importés), 6 co-infections et 4 cas de dengue autochtones.

Du 1^{er} mai au 27 novembre 2015 : 127 cas importés de dengue confirmés ; 30 cas importés de Chikungunya confirmés ; 6 cas autochtones de dengue confirmés.

Le virus Zika

Le virus Zika est un Flavivirus enveloppé à ARN simple brin, dont il existe 2 lignages : 1 lignage Afrique (avec 2 souslignages) et un lignage Asie.

Isolé la première fois en 1947 d'un singe en Ouganda (forêt Zika d'où il tire son nom), puis chez l'homme en 1952 (Ouganda, Tanzanie), il circule en Afrique et en Asie depuis longtemps. Des épidémies sont survenues en Micronésie (2007), Polynésie française (2013), Nouvelle Calédonie (2014). Le vecteur est, comme pour la dengue et le Chikungunya, un moustique du genre *Aedes*. Outre la transmission vectorielle, une transmission sexuelle et périnatale vient d'être démontrée, ainsi que par transfusion sanguine.

Epidémies récentes et actuelles

En mai 2015 est survenue une épidémie de Zika au Brésil. Une surveillance renforcée a été mise en place aux Antilles et en Guyane. Début décembre 2015, des cas évocateurs groupés de Zika ont été décrits

en Martinique. Le 15 décembre 2015 a été confirmé le 1er cas de Zika en Guyane, puis 10 cas ont été confirmés, tous importés. Le 22 décembre 2015, 2 cas autochtones ont été confirmés en Martinique puis 5 autres en Guyane. Début 2016, l'épidémie a atteint la Guadeloupe et les îles du nord des Antilles.

Expression clinique

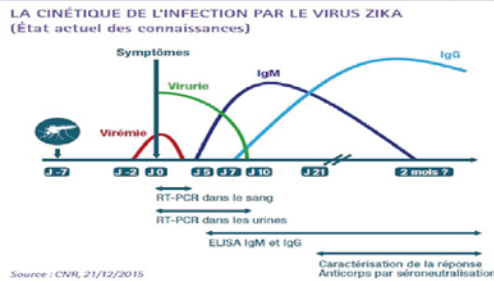
L'infection est asymptomatique dans 70 à 80 % des cas. Lorsqu'elle est symptomatique, elle s'exprime après une durée d'incubation de 3 à 12 jours par un syndrome pseudo-grippal et une éruption cutanée diffuse de type exanthème maculopapuleux prurigineux, d'évolution descendante du visage aux extrémités des membres, prédominant au tronc et durant environ 6 jours. Les autres manifestations sont une asthénie, de la fièvre (ou un

fébricule transitoire), des arthralgies (pendant 3 à 5 jours), des céphalées plutôt rétro-orbitaires, des myalgies, une conjonctivite. Sans gravité immédiate, l'infection peut toutefois se compliquer de formes neurologiques : polyradiculonévrite de Guillain Barré, 2 à 23 jours après l'infection virale, encéphalite, méningo-encéphalite, névrite optique ou de manifestations auto-immunes (purpura). Elle est également responsable, lorsqu'elle survient chez la femme enceinte, d'anomalies du développement cérébral intra-utérin et de microcéphalies (au Brésil et en Polynésie chez les nouveaux nés de mère infectées au cours des 1er ou 2e trimestres de la grossesse).

Au retour d'une zone d'épidémies, un cas suspect d'infection par le virus Zika est défini par la présence d'un exanthème maculopapuleux avec ou sans fièvre, même modérée, et au moins deux

Symptômes	Dengue	Chikungunya	Zika
Fièvre	++++	+++	+++
Myalgies/arthralgies	+++	++++	++
Eruption maculopapulaire	++	++	+++
Douleurs rétro-orbitaires	++	+	++
Conjonctivite	0	+	+++
Lymphadénopathies	++	++	+
Hépatomégalie	0	+++	0
Leucopénie.thrombopénie	+++	+++	0
Hémorragies	+	0	0

Diagnostic biologique



Il repose sur la détection du génome viral par RT-PCR.

- **dans le sang** : la virémie est transitoire et la charge virale faible et brève (de 0 à 7 jours après le début des signes cliniques) ;
- **dans la salive** : le virus est présent et détecté pendant la même durée que dans le sang ; la valeur de la charge virale est inconnue ;
- **dans les urines** : le virus est présent jusqu'à 10 jours après les symptômes et la charge virale est plus élevée.

La sérologie IgM et IgG anti Zika peut actuellement être effectuée au CNR (Marseille) avec du virus entier, mais il existe des réactions croisées avec d'autres Flavivirus et ce test ne permet pas de différencier le Zika de la dengue (la sérologie est rendue positive à Flavivirus ; si le test de neutralisation est négatif en dengue, elle peut être rendue positive à Zika, par défaut). Le CNR recommande de contrôler la sérologie à 1 mois.

Conclusion

Une épidémie à Virus Zika est actuellement en cours dans les Antilles françaises. Les conditions pour une épidémie en métropole sont réunies, avec un risque réel de mai à novembre.

Le Haut Conseil de la Santé publique a évalué, au vu de la présence des vecteurs et des flux de voyageurs, que “le risque de transmission du virus Zika

- est élevé dans les départements français d'Amérique (DFA) où le vecteur *Ae. aegypti* est présent et concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant ;
- est réel à la réunion (présence d'*Ae. albopictus*) et à Mayotte (présence d'*Ae. albopictus* et d'*Ae. aegypti*) et concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant ;
- est réel dans les départements métropolitains où *Ae. albopictus* est implanté, pendant sa période d'activité de mai à novembre, notamment en cas de circulation du virus dans les DFA. Il concerne l'ensemble de la population y résidant ou y séjournant."

Carole Emile, d'après une communication de
Véronique Jacomo, Biomnis Lyon (février 2016).

