

2^{ème} Congrès Francophone de Pathologie Infectieuse et de Microbiologie Clinique
Hammamet, le 6 mai 2023

Viroses émergentes en Méditerranée: état des lieux et risques

Pr Vincent LE MOING

Maladies Infectieuses et Tropicales, Montpellier, France



Emergence: définition et facteurs favorisants

- **Définition: risque infectieux nouveau et/ou croissant**
 - entité nouvelle (Covid19, **grippe aviaire**)
 - maladie connue dont les caractéristiques cliniques, épidémiologiques (arboviroses, Ebola, mpox comme IST) ou de sensibilité aux anti-infectieux (BMR, TB) se modifient
 - **maladie dont les conditions d'expansion sont réunies (arboviroses en Méditerranée)**
- Principaux facteurs favorisants:
 - changements environnementaux: **climat** (cf.), pression de sélection antibiotique (BMR et BHR)
 - urbanisation (VIH à Kinshasa en 1960, Ebola en Afrique de l'Ouest)
 - **mondialisation des échanges** (fièvre jaune et traite,..., VIH, dengue, chikungunya, zika, Covid-19, mpox)
 - **contact avec les animaux** (VIH au Congo belge en 1920, Crimée Congo...)
 - modifications du système de santé (TB MDR à New York et en ex-URSS)
 - pratiques médicales (transmission iatrogène du VHC en Egypte et au Cameroun, **relâchement vaccinal**)

Etat des lieux

OMS – Flambées épidémiques d'origine virale en Méditerranée 2017-2023

- 13/9/22: Poliovirus vaccinal en Algérie: un cas
- 5/7/22: Mpox Espagne, France, HSH
- 15/4/22: Poliovirus vaccinal Israël: circulation virale
- 1/11/19: Zika autochtone Hyères (France): 3 cas
- 29/9/17: Chikungunya Latium (Italie): 183 cas
- 25/8/17: Chikungunya PACA (France): 13 cas



Quoi de plus sur ECDC News ?

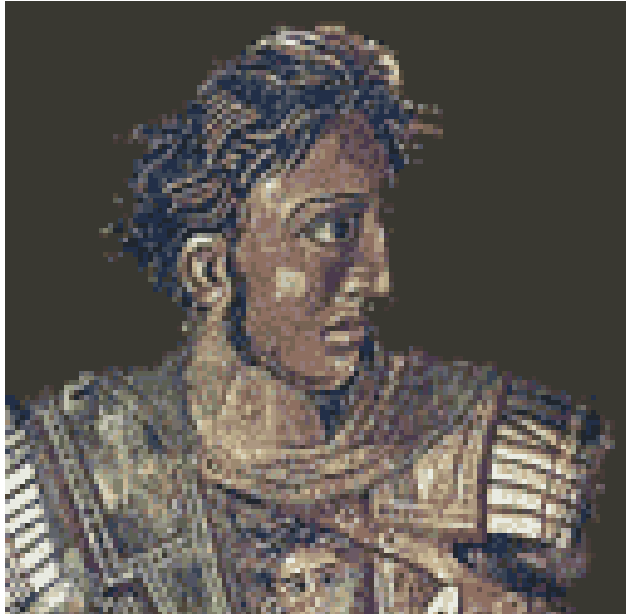
- 3/10/22: la plus grande épizootie de grippe aviaire jamais vue en Europe: 37 pays, 2500 foyers, 48 millions d'oiseaux abattus, pas de cas humain
- 24/3/22: Infections à West Nile Virus en Europe du Sud en 2021 (cf.)
- Le Covid...

Quoi de plus sur Infectiologie.com?

Groupe Émergences de la SPILF: bulletin trimestriel depuis 2021

- Cas de dengue autochtone en France chaque été
- Juin 2021:
 - fièvre Crimée Congo en Turquie: 243 cas (13 décès)
 - fièvre Crimée Congo en Espagne: 1 cas
- Novembre 2022:
 - infection autochtone à Usutu virus dans le département des Landes (France): 1 cas
 - fièvre Crimée Congo en Espagne: 2 cas (1 décès)

Mort sur l'Euphrate



- Babylone (Irak) 10 juin 323 avant JC
- Homme 32 ans, origine macédonienne, soldat, prises de risque multiples
- Comportement anormal et surmortalité des corbeaux (Plutarque *a posteriori*)
- Lombalgies initiales
- Décès après 15 jours de fièvre dans un tableau d'encéphalopathie et de tétraparésie flasque
- Conséquences planétaires incalculables

West Nile Virus

- Flavivirus
- Infection le plus souvent asymptomatique
- Méningites, myélites, encéphalites
- Létalité < 1% (immunodéprimés)

- Arbovirose: vecteurs = nombreuses espèces de moustiques ubiquitaires
- Réservoir = oiseau, chevaux...
- Potentiel de diffusion majeur notamment via les migrations aviaires; cf. continent américain où l'extension très rapide est assez mal expliquée
- Le réchauffement climatique devrait augmenter le risque de transmission (cf.)

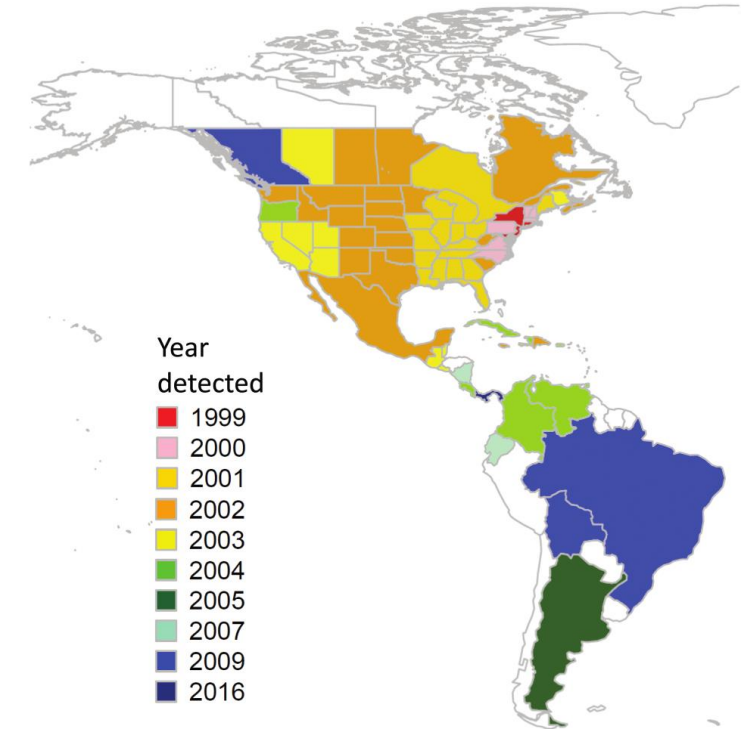


Fig. 1. Global distribution of WNV in the Americas. Color of the country, state, or province indicates the first year that WNV was detected. For several countries in the Americas no reports on the presence of WNV could be found, but the virus may be present (e.g., Peru, Chile, etc.).

Distribution of human West Nile Virus infections in NUTS-3 or GAUL-1 regions in the EU/EEA and neighbouring countries during 2011–2022, as of 10 August 2022

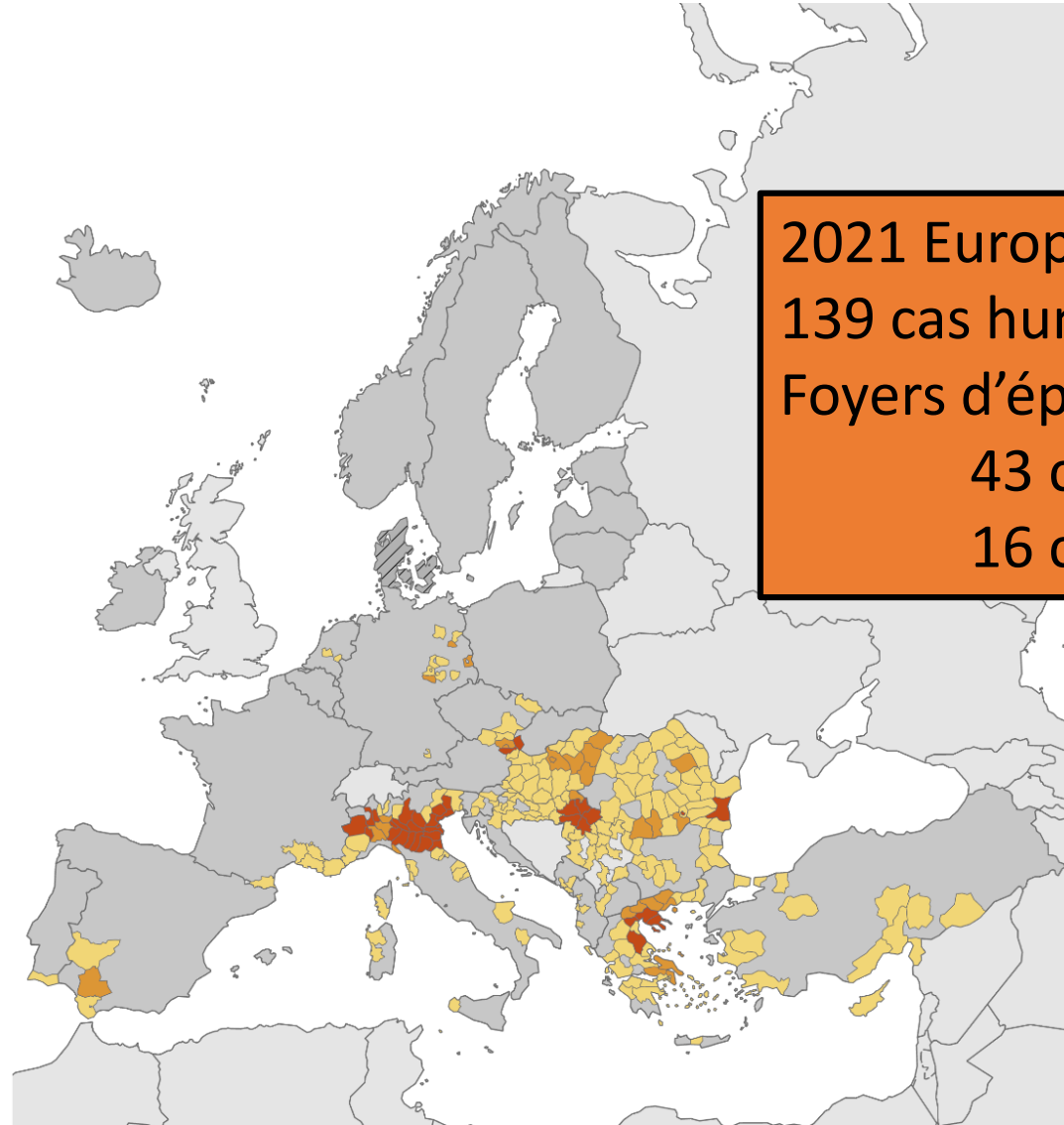


Distribution of human West Nile virus infections in NUTS 3 or GAUL 1 regions in the EU/EEA and neighbouring countries during 2011–2022, as of 10 August 2022

- Human infections reported, current season (2022)
- Human infections reported, 2021
- Human infections reported, 2011–2019
- No data reported
- No infections reported
- Not included

Countries not visible in the main map extent

- Malta
- Liechtenstein



2021 Europe:
139 cas humains (10 décès)
Foyers d'épizootie:
43 chez chevaux
16 chez oiseaux

Le West Nile est bien présent en Tunisie

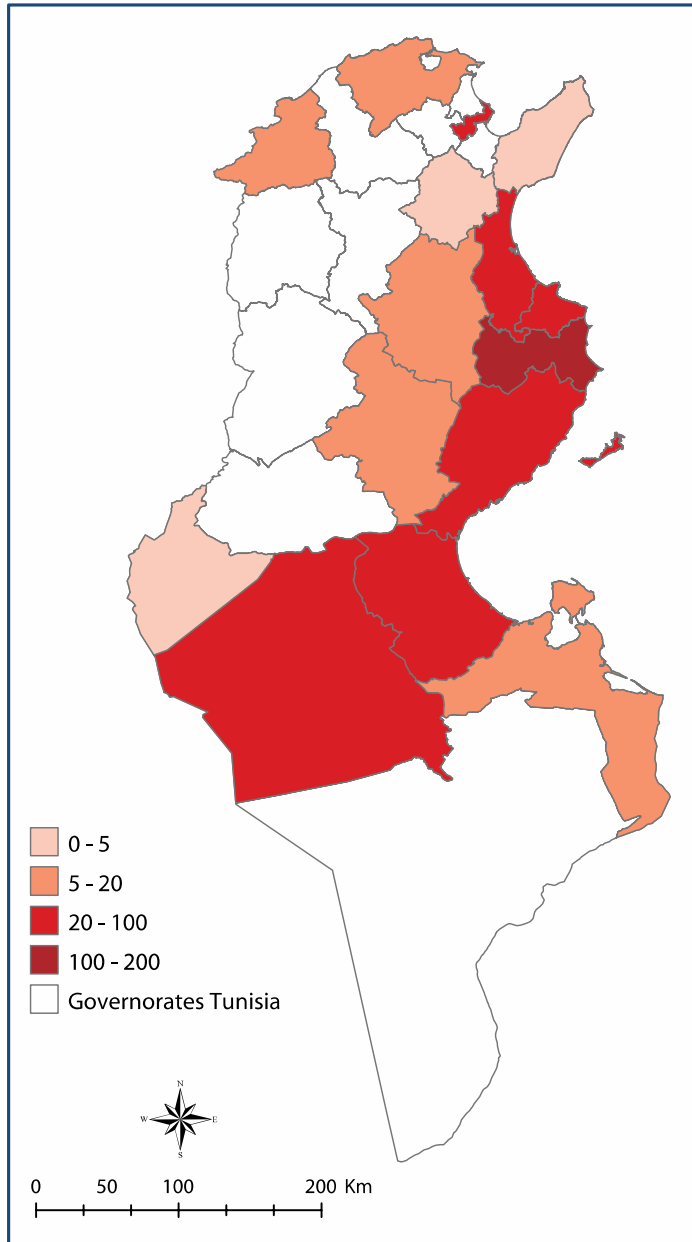


Figure 1. Cumulative human West Nile Virus infections reported in different governorates of Tunisia since 1997.

3 épidémies importantes en 1997, 2003 et 2012
Cas sporadiques depuis 2010
Séroprévalence => 30% chez les chevaux
Hammami et al. Vet It 2017

2017-2020 Tunisie enquête de séroprévalence
chez 353 patients hospitalisés : 29%
Monastir et Sousse > Tunis
Nasraoui et al., Acta Tropica 2022

Cas clinique familial

- Montpellier 17 octobre 2014
- Mme M. 56 ans vient accompagnée de son fils de 24 ans car ils présentent tous deux une fièvre associée à des douleurs articulaires. La fièvre a débuté le 9 octobre chez le fils et le 12 octobre chez la mère.
- A l'examen:
 - mère: température: 38°C, érythrodermie du visage, arthralgies chevilles et poignets
 - fils: apyrétique, a eu un rash transitoire, arthralgies des interphalangiennes proximales
- Pas de voyage outre-mer.
- Bilan biologique normal
- Notion dans les semaines précédentes d'un tableau similaire d'évolution spontanément favorable chez quatre autres personnes ayant fréquenté la maison récemment: père, fille et deux tantes vivant dans le Nord de la France et l'ayant regagné depuis.

Quel est le seul diagnostic à évoquer ?

1. Infection à parvovirus B19.
2. Dengue.
3. Chikungunya.
4. Infection à cocksackie.
5. Mononucléose infectieuse.

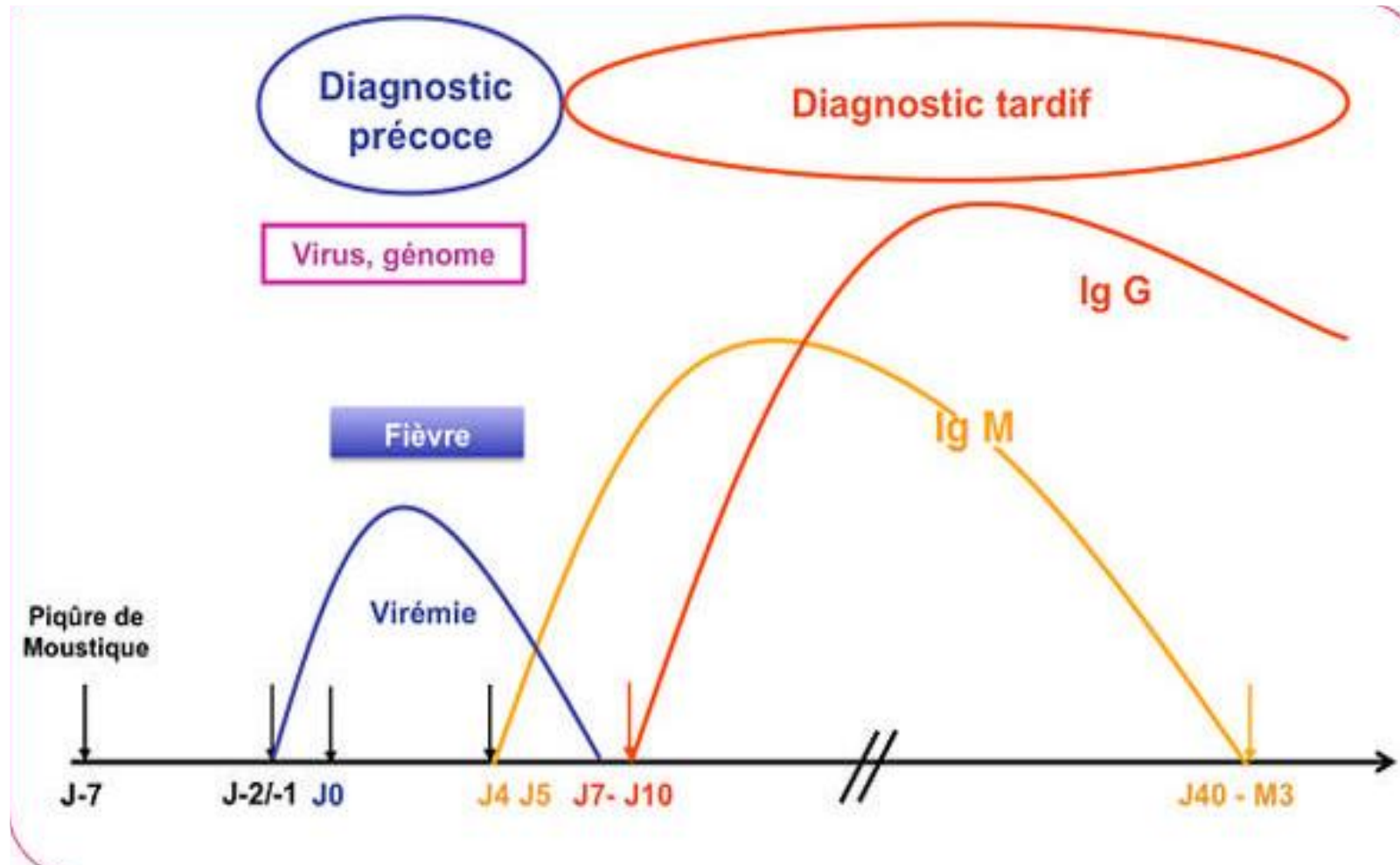
Pourquoi le Chikungunya est-il le seul diagnostic ?

- Tableau clinique évocateur de virose aiguë avec **arthralgies et éruption** sans altération de l'état général ni syndrome inflammatoire biologique marqué
- Peu de diagnostics différentiels:
 - parvovirus B19
 - autres viroses aiguës (EBV, CMV, VIH, dengue) ont exceptionnellement un tropisme articulaire
 - zika mais il n'était pas d'actualité à l'époque
- **Cas groupés qui ne s'observent avec aucun des diagnostics différentiels ci-dessus sauf dengue et zika.**
- Implantation d'un vecteur dans la région: le moustique « tigre », *Aedes albopictus*

Confirmation diagnostique du chikungunya

- Mère: RT-PCR fortement +, sérologie négative.
- Fils: RT-PCR faiblement +, sérologie + (IgM)
- Père et fille: sérologie + (IgG + IgM)

Diagnostic virologique des arboviroses aiguës (dengue, chikungunya, zika)



Enquête épidémiologique

- Déclaration obligatoire à l'ARS:
 - tous les cas de dengue ou de chikungunya (puis de zika) dans les départements où *Aedes albopictus* est implanté pendant la période de circulation du moustique (avril-novembre)
 - en urgence dès la suspicion diagnostique pour la mise en œuvre des mesures de démoustication autour du cas
- 11 cas au total dont 1 vu dans le service en septembre et diagnostiqué a posteriori.
- Habitant tous le même quartier résidentiel de Montpellier.
- Cas index: homme de 64 ans ayant présenté un cas avéré au retour du Cameroun et vivant à proximité immédiate de la famille M.

Montpellier est une cité verdoyante



INFORMATION

INTERVENTION SPÉCIALE DE DÉMOUSTICATION

SOYEZ SECS AVEC LES MOUSTIQUES

Sur la demande de l'Agence régionale de santé (ARS) Languedoc-Roussillon, le Conseil général de l'Hérault a mandaté l'Entente interdépartementale pour la démoüstication (EID Méditerranée), service public, pour réaliser un traitement ciblé contre l'espèce de moustique *Aedes albopictus* (dit « moustique tigre »), autour d'un cas suspect de dengue et/ou de chikungunya (1).

Ce traitement préventif exceptionnel est indispensable, afin d'éviter la mise en place d'une chaîne de transmission locale de la maladie, pour votre protection.

Ce traitement insecticide aura lieu dans votre quartier : Min de Tenc

Rue : _____
Le : 19 octobre 2014 entre 4 heures et 7 heures du matin.

Cette opération consiste simplement en une pulvérisation d'insecticide sur la voie publique à partir d'un véhicule 4x4, complétée, si nécessaire, par des petites interventions ciblées à l'aide d'appareils portables.

Les produits utilisés sont à base d'un **pyréthrine** ou de **pyréthrines naturelles**, d'arrêt homologués pour cette application. Ce sont des mêmes matières qui servent à la confection des produits antiroulottes domestiques qu'on trouve en pharmacie et dans le commerce.

Ce traitement, qui s'applique dans un espace très limité, est un exercice parfaitement maîtrisé et ne revêt pas de danger particulier. Toutefois, il s'agit de prendre quelques précautions, afin d'éviter toute exposition pouvant entraîner une éventuelle gêne ou irritation transitoire, cutanée ou respiratoire, **en particulier chez les personnes sensibles ou allergiques**, cependant sans conséquences.

Aussi, pour vous prémunir d'incommodités éventuelles, vous pouvez suivre les recommandations suivantes :

Durant l'opération de pulvérisation :



- ➔ rentrer chez soi et fermer les fenêtres dorsant sur la voie publique au moment du passage du véhicule de traitement et les maintenir fermées pendant 1 heure après l'intervention.
- ➔ ne pas se tenir à proximité de l'engin ni s'exposer directement au ruage de pulvérisation.
- ➔ laisser le bébé, les jouets des enfants ou des aliments qui se trouveraient à l'extérieur au moment du passage du véhicule de traitement.
- ➔ éloigner ou retirer les animaux (chiens, chats...) et protéger leur gamelle au moment du passage du véhicule de traitement.
- ➔ attendre 3 jours après le traitement pour organiser, après les avoir lavés, séchés et huilés, les fêtes de potage.

En cas d'apparition de sensation de brûlure, toux, vertige, maux de tête ou nausées, contactez votre médecin traitant ou le centre de toxicovigilance (CAPTV) : 04 91 75 25 25.

Pour plus d'informations, sites web de :

- l'EID Méditerranée : www.albopictusLR.org - www.eid-med.org
- l'Agence régionale de santé (ARS) Languedoc-Roussillon : www.ars.languedocroussillon.sante.fr/Aedes-albopictus-et-maladies-v.120570.0.html

(1) Plan national d'éradication du chikungunya et de la dengue



www.albopictusLR.org





Viroses transmises par *Aedes albopictus*

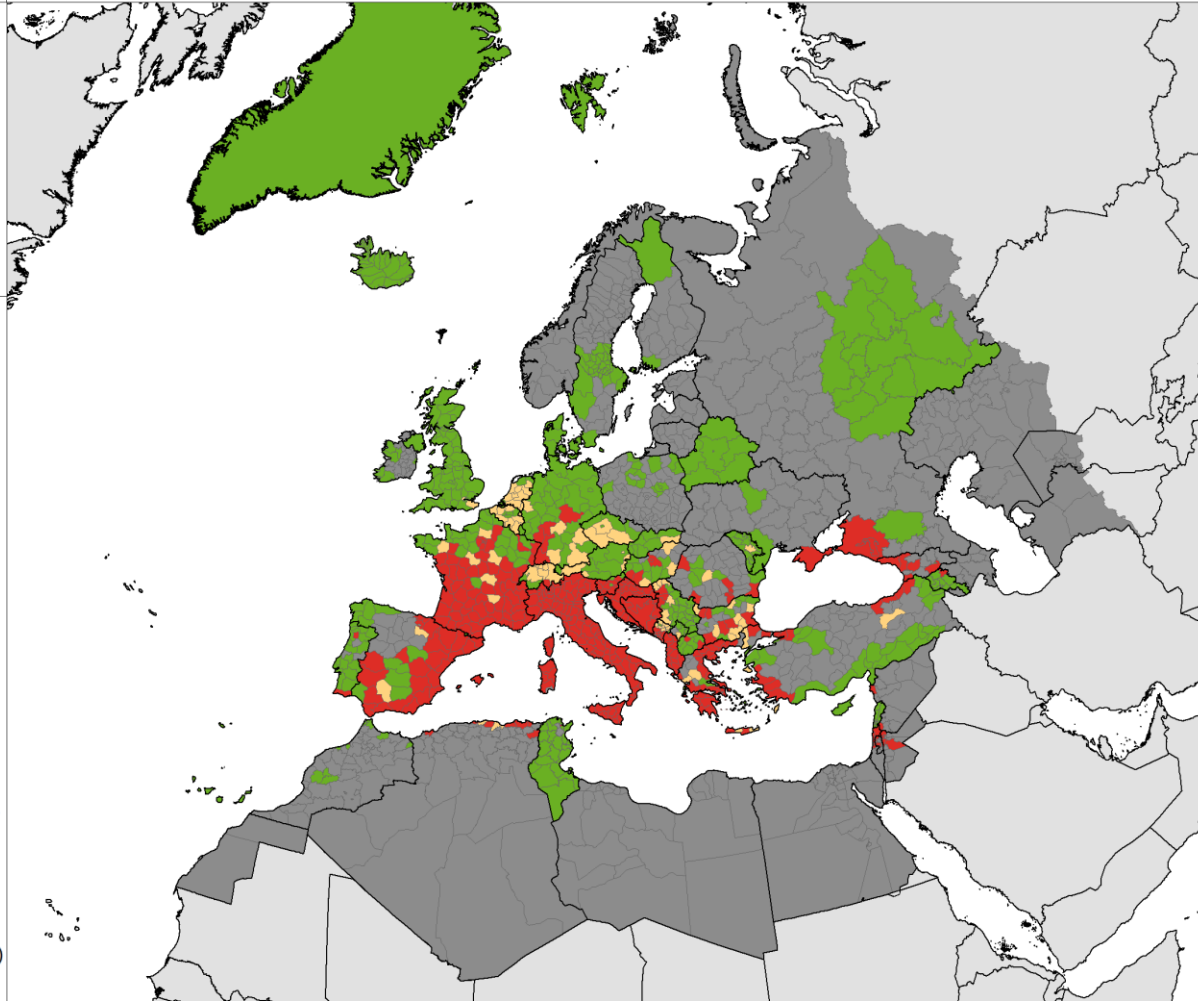
- Dengue
- Chikungunya: souches EACS et IOL
- Zika : souche africaine mais sans certitude pour la souche asiatique qui a été responsable de la principale épidémie en Océanie puis en Amérique

Legend

- Established
- Introduced
- Absent
- No data
- Unknown
- Outside scope

Countries/Regions not viewable in the main map extent*

- Malta
- Monaco
- San Marino
- Gibraltar
- Liechtenstein
- Azores (PT)
- Canary Islands (ES)
- Madeira (PT)
- Jan Mayen (NO)



ECDC and EFSA, map produced on 8 Mar 2022. Data presented in this map are collected by the VectorNet project. Maps are validated by external experts prior to publication. Please note that the depicted data do not reflect the official...
* Countries/Regions are displayed at different scales to facilitate their visualisation. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Administrative boundaries © Eu

**Excellente plasticité écologique:
espèce hautement invasive:**

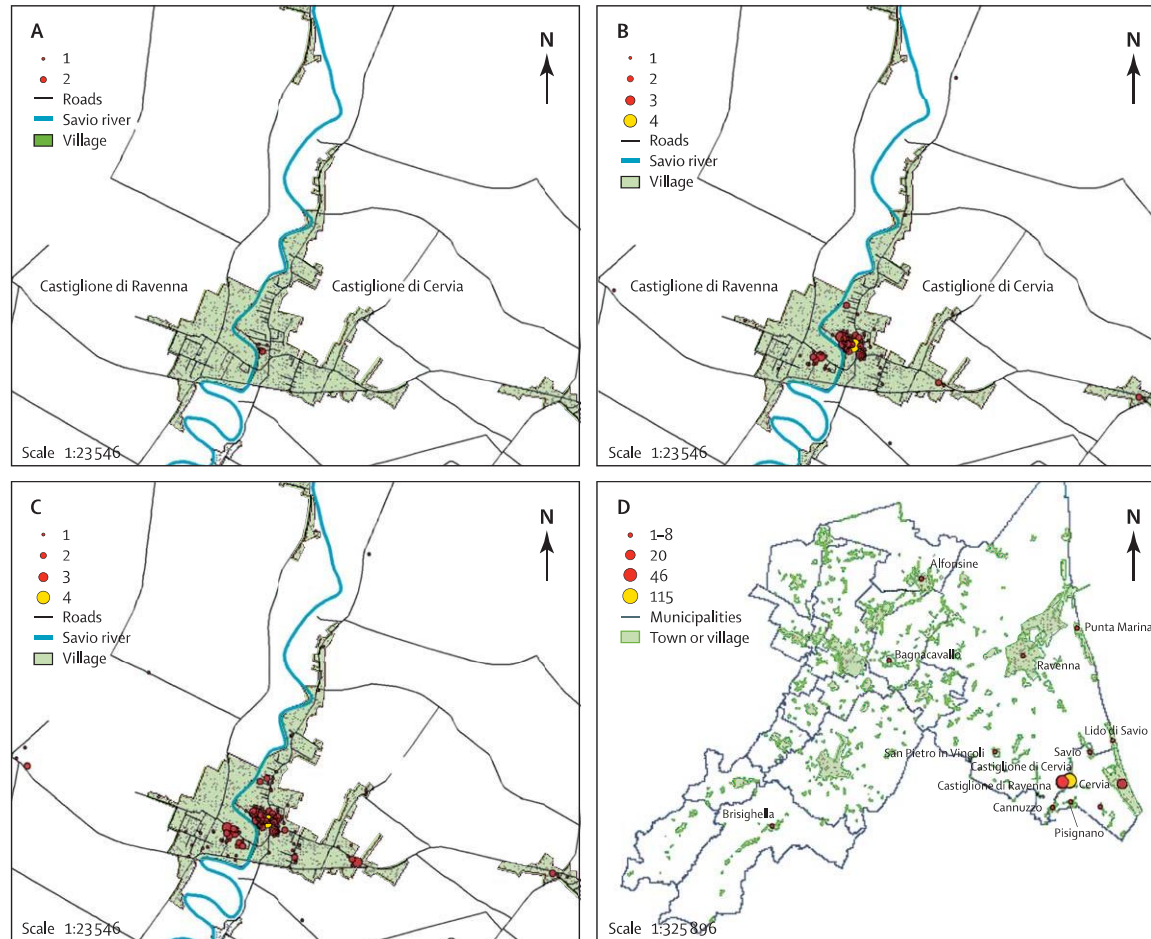
- anthropophile
- capacité à se domestiquer et à utiliser des environnements humains (ex: pneus rechapés)
- **extension rapide liée aux transports rappelant celle d'*Aedes aegypti* au XVI^{ème} siècle**
- pique jour et nuit
- requière la présence de végétation: zones péri-urbaines et semi-rurales
- démoustication inefficace quand une épidémie est établie

Sa zone de nuisance devrait migrer vers le Nord avec le réchauffement climatique



Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region

GRezza*, L Nicoletti*, R Angelini, R Romi, A C Finarelli, M Panning, P Cordiali, C Fortuna, S Baros, F Magurano, G Silvi, P Angelini, M Dottori, M G Dufolini, G C Majori, A Cassone, for the CHIKV study group†



205 cas

Patient source: retour d'Inde

Taux d'attaque:

5,4% dans le village le plus touché
(Castiglione di Cervia)

vs 34% à la Réunion en 2005

Assez forte densité d'*A. albopictus*
en Italie

Chikungunya

- Infection le plus souvent bénigne mais l'évolution vers un rhumatisme chronique est fréquente (=> 50% à la Réunion en 2005)
- Léthalité négligeable (nouveau-nés, comorbidités)
- Vecteurs: *Aedes aegypti* >>> *Aedes albopictus*
- Grandes épidémies successives en zone intertropicale (Asie puis Océanie puis Océan Indien puis Amériques)
- Maladie immunisante, la maladie s'éteint lorsqu'une majorité de la population a été infectée
- Petits foyers chaque année ou presque en France et/ou en Italie

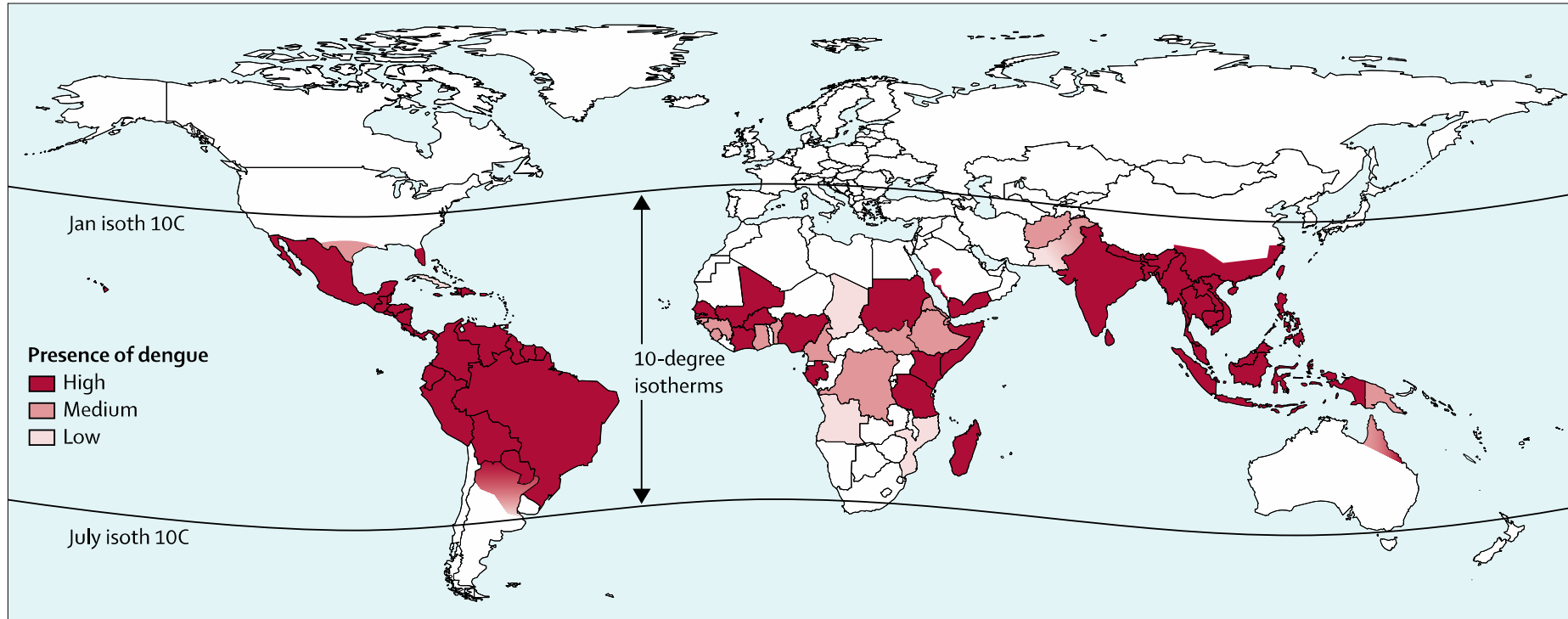


Figure 1: Global dengue burden, 2014

Data from Bhatt and colleagues,¹ Healthmap,² and WHO³ were integrated to indicate the relative amount of dengue globally according to best estimates.

Dengue

Lancet 2015; 385: 453–65

Maria G Guzman, Eva Harris

Epidémiologie de la dengue

- Vecteurs: *A. aegypti* >>> *A. albopictus*
- La maladie n'est pas immunisante
- Situation endémo-épidémique dans toutes les zones intertropicales; circulation simultanée ou successive de différents sérotypes
- Les épidémies se succèdent tous les 2-4 ans et durent 2-6 mois

Emergence récente en Méditerranée liée à *A. albopictus*

- Des petits foyers surviennent chaque année en France, en Espagne ou en Italie
- Leur nombre et leur taille semblent augmenter
- 2022:
 - 65 cas en France (7 foyers dont 1 de 35 patients dans les Alpes-Maritimes)
 - 6 cas à Ibiza

Clinique de la dengue

- Syndrome grippal marqué
- Eruption cutanée fréquente
- Hépatite, thrombopénie

- Formes graves favorisées par une immunisation antérieure:
 - Encéphalites
 - Hémorragies
 - Sepsis grave
- Léthalité: 0,5-1/1000

Et le zika ?

Ses cycles de transmission sont un bon modèle d'émergence d'une arbovirose à partir d'un réservoir animal sauvage

Infection immunisante

Pas d'épidémie importante dans le monde actuellement

Risque d'importation et de transmission via *A. albopictus* semble moindre que pour dengue et chikunugunya

Transmission sexuelle

Clinique bénigne et peu spécifique

Risque principal: infection foétale

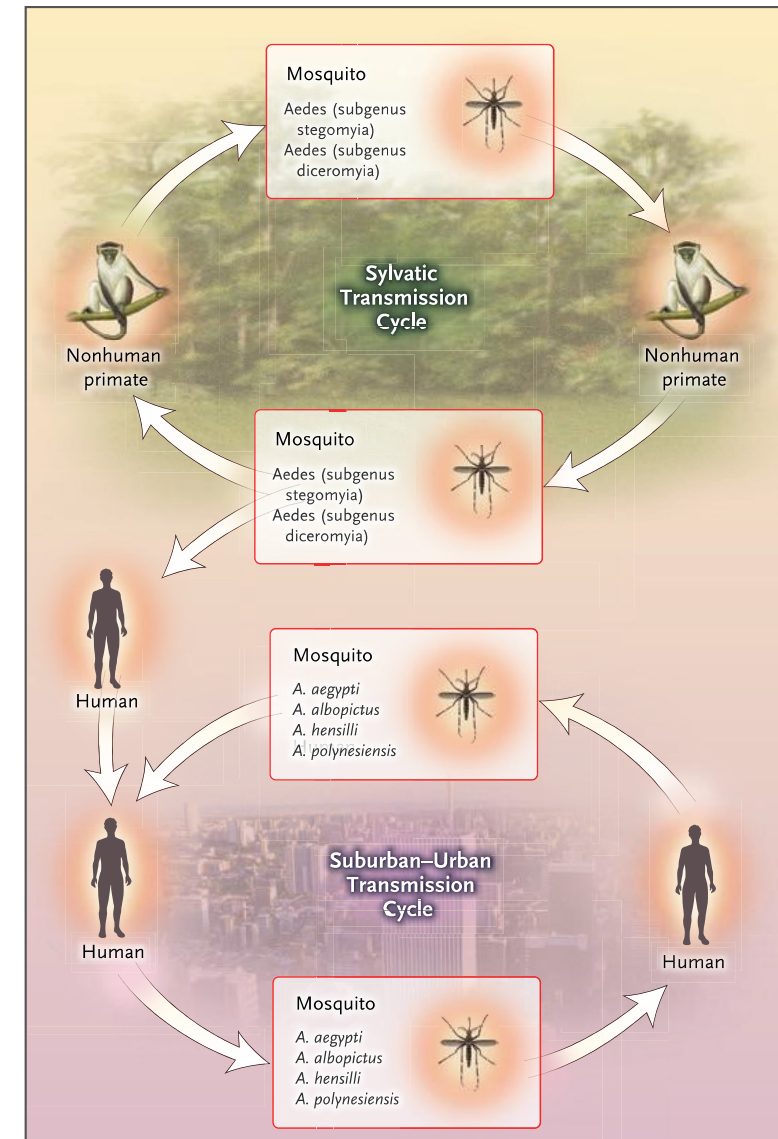
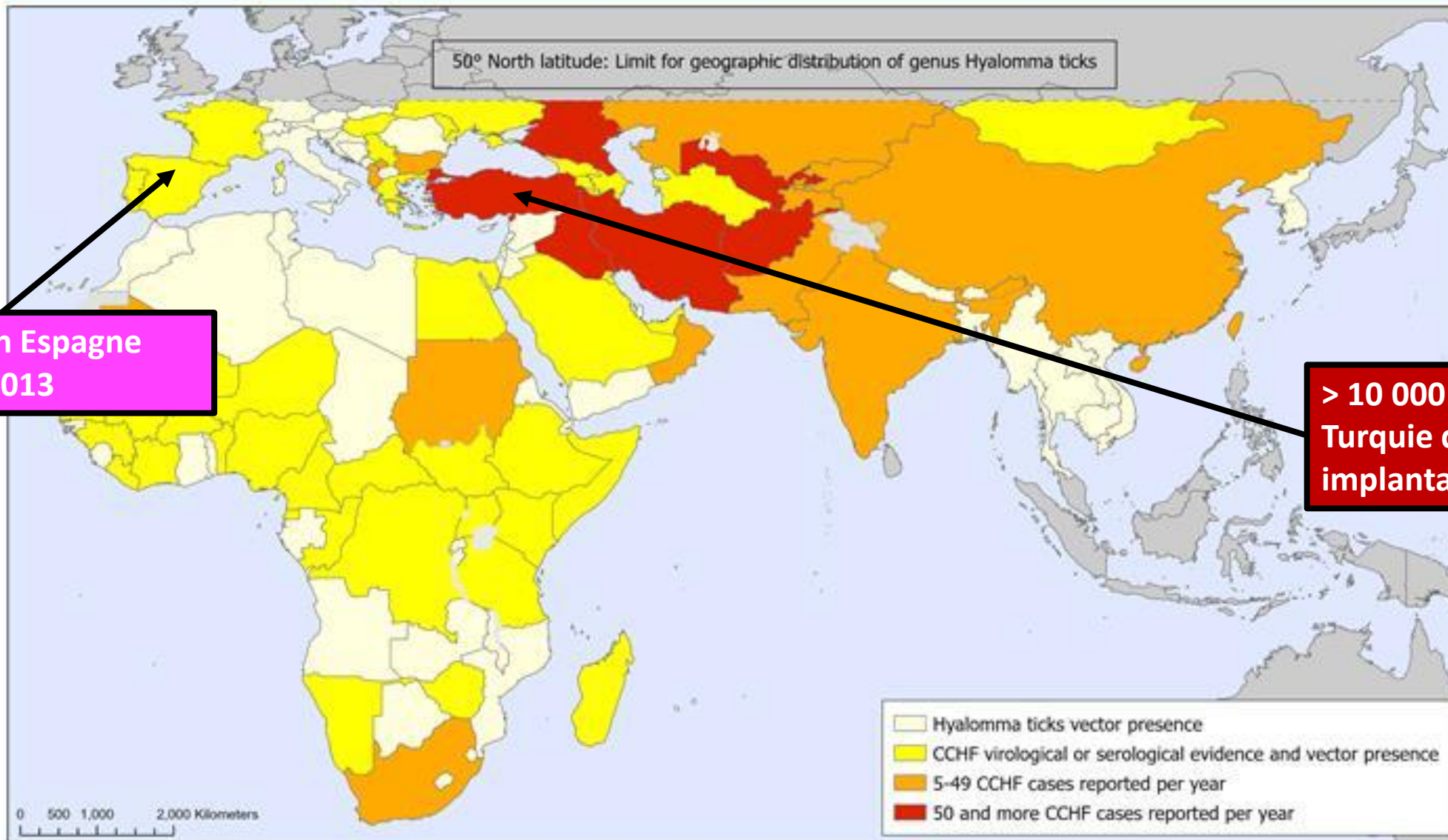


Figure 2. Zika Virus Transmission Cycle.

In Africa, Zika virus circulates in a sylvatic transmission cycle between non-human primates and certain forest-dwelling species of aedes mosquitoes. In this setting, sporadic human infections may occur. In suburban and urban settings, Zika virus is transmitted in a human–mosquito–human transmission cycle, mostly involving *A. aegypti* mosquitoes.

Geographic distribution of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (2022)



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: WHO - Viral Haemorrhagic Fevers (VHF)
Map Production: Jewgeni Bader, EYE Secretariat
Map Creation Date: 01 September 2022

CCHF une zoonose archétypique = « One Health »

Migratory birds spreading ticks to different regions.

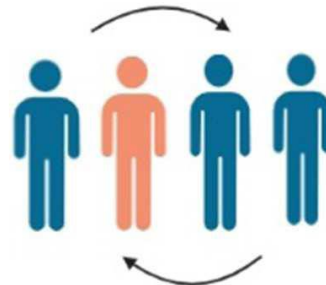
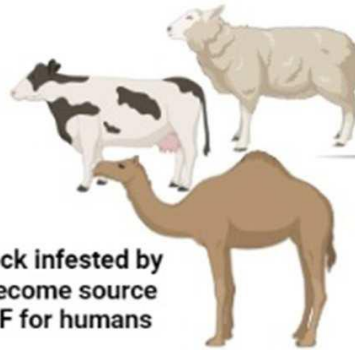


Ticks harboured by small mammals



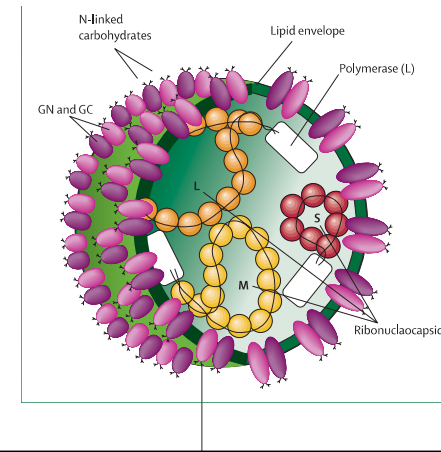
Tick having nairo virus

Livestock infested by ticks become source of CCHF for humans



Fermiers
Bouchers
Campeurs...

Famille
Soignants



Réservoir: animaux d'élevage infectés (asymptomatiques)

Transmission par des tiques (*Hyalomma spp.* principalement) mais aussi par les liquides biologiques, voire sexuelle et verticale

Expansion des tiques infectées par les migrations de l'avifaune

FIGURE 3
Transmission of CCHF virus (Drawn by BioRender app).

Fièvre Hémorragique de Crimée Congo (CCHF)

- La plus grave des viroses émergentes en Méditerranée
 - Léthalité => 40%
 - Transmission nosocomiale:
 - 8% si contact avec liquide biologique, 33% si piqûre par aiguille souillée**
 - En France, agent du groupe à risque 4
- Orthonairovirus (ARN)
- Fièvre éruptive puis syndrome hémorragique +/- activation macrophagique
- Ribavirine inefficace en curatif mais efficace en préventif

Risques

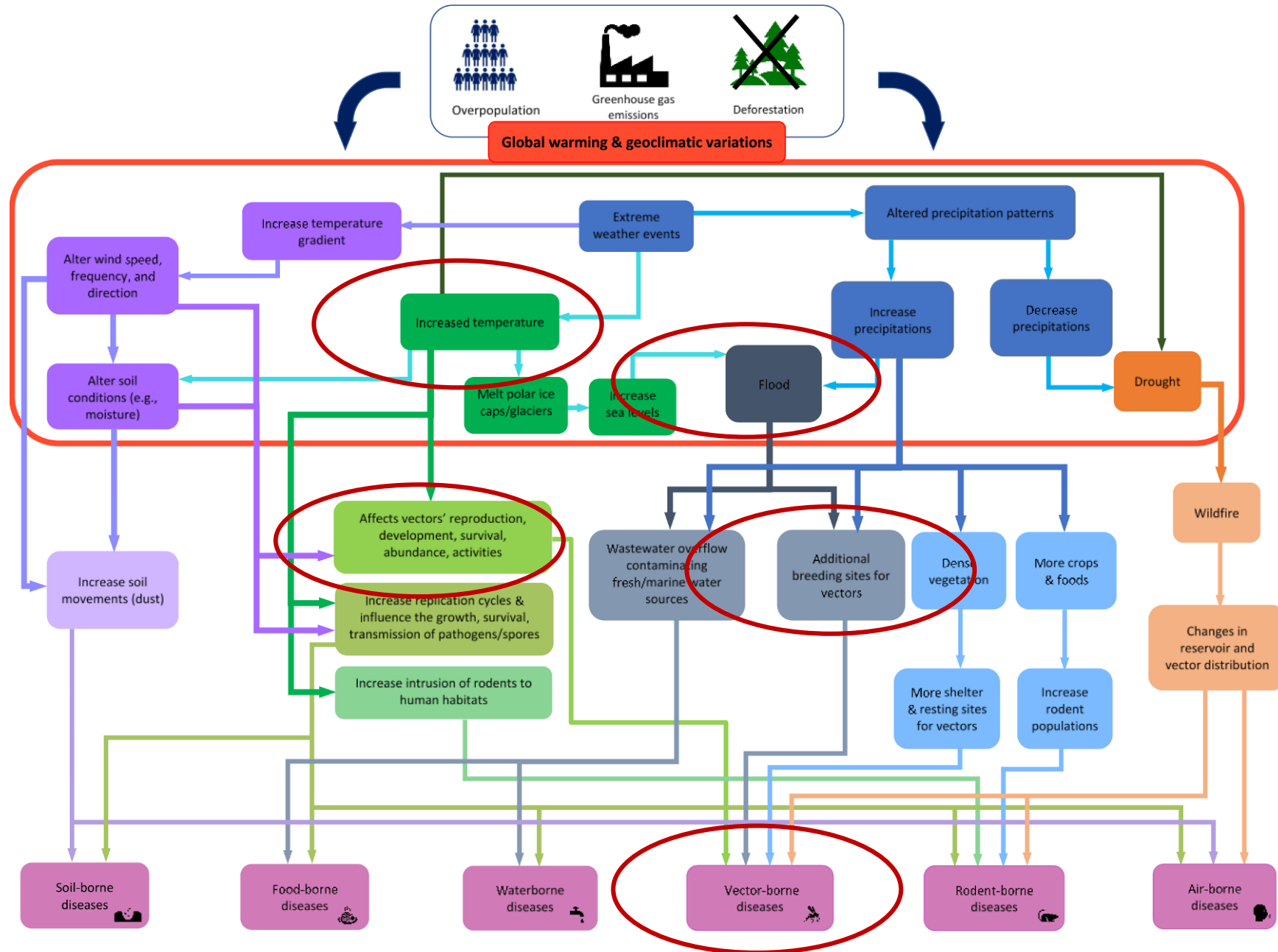
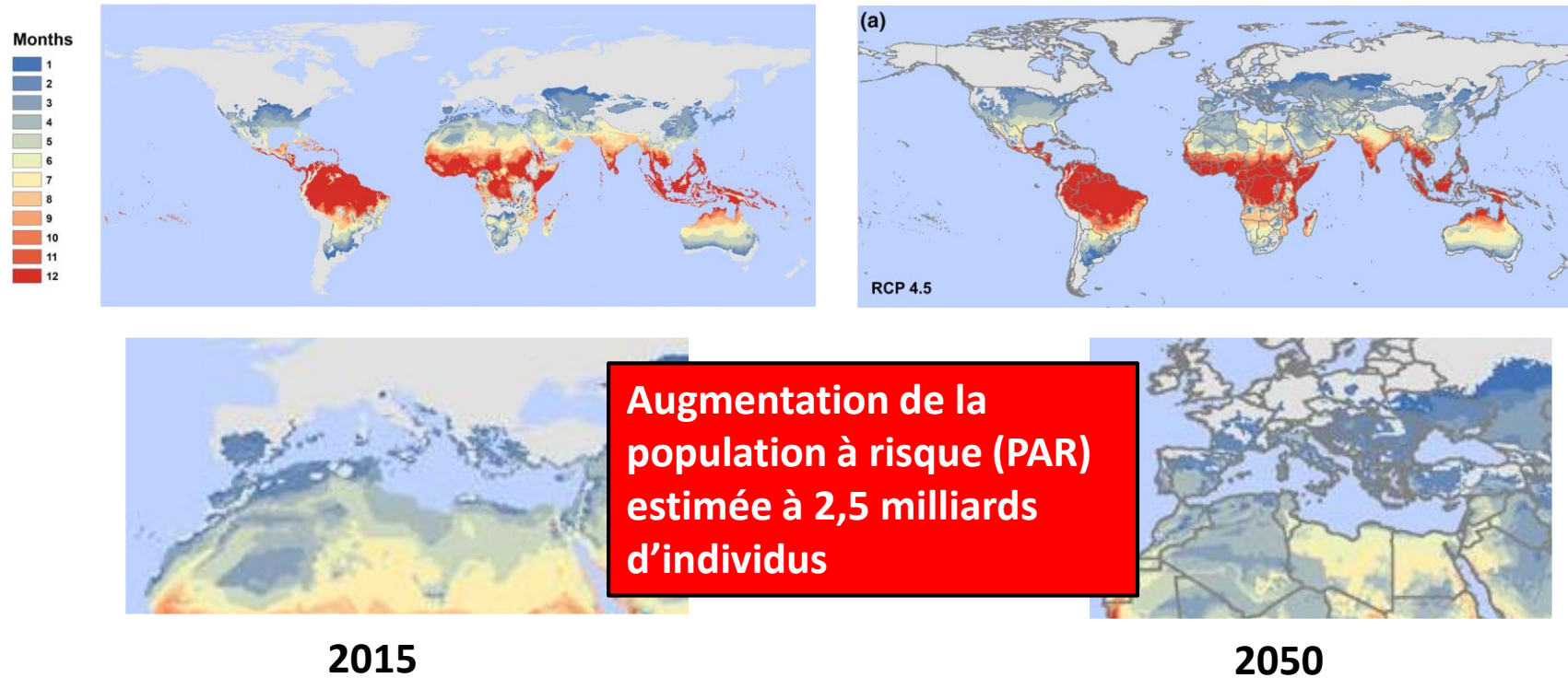


Fig. 1. Impacts of global warming and geoclimatic variations on zoonoses.

Risque lié au réchauffement: exemple de la transmission du zika par *A. aegypti*

FIGURE 1 Current distribution of temperature suitability for Zika transmission, by month. Results show the number of suitable months per year based on a 97.5% posterior probability for $RO(T) > 0$ based on the Tesla et al. (2018) model of Zika transmission, as a function of mean monthly temperature in each pixel



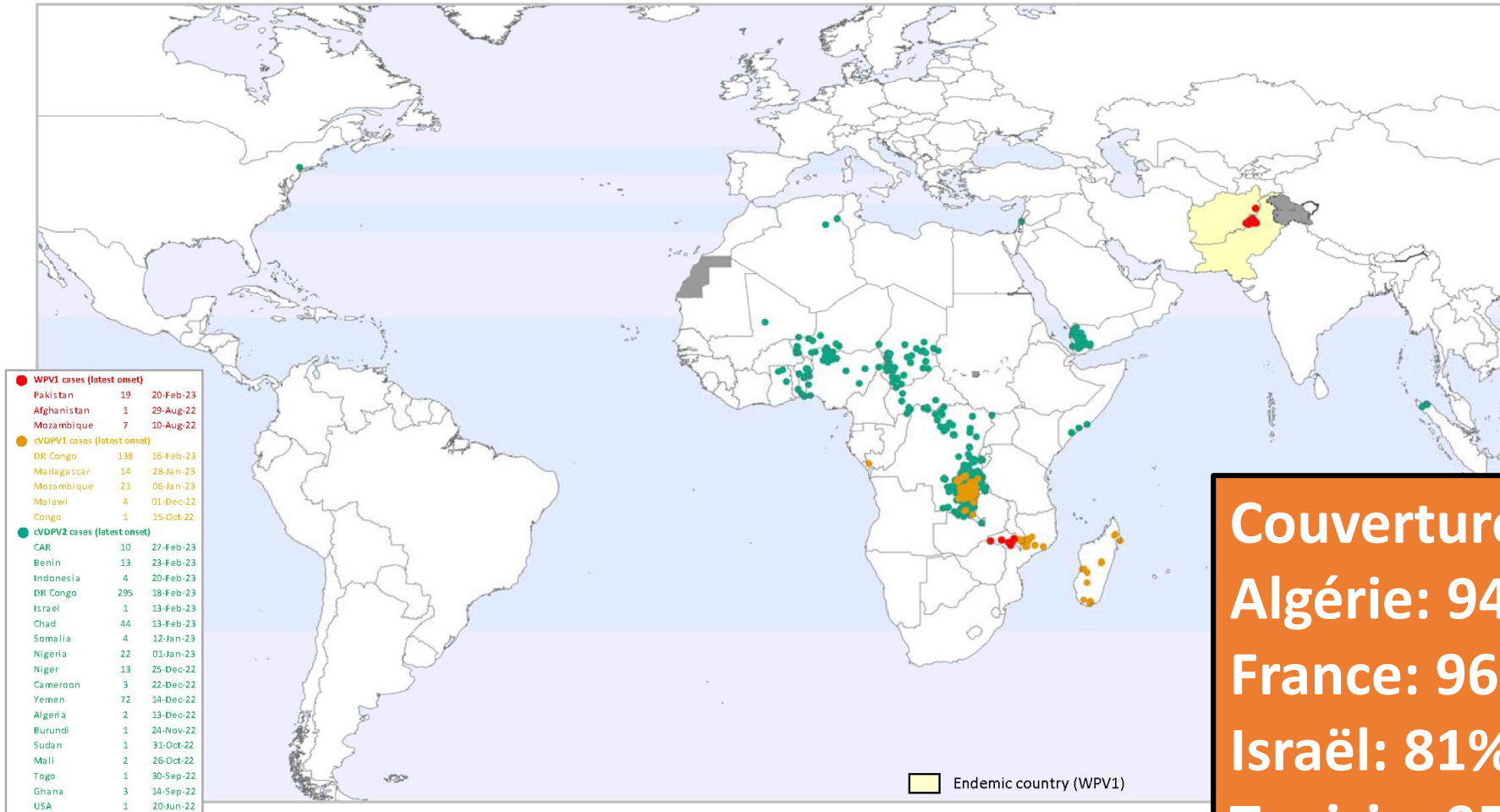
Ryan et al., Global Change Biology 2020

Modélisation basée sur la capacité d'*A. aegypti* à survivre et transmettre en fonction de la température ambiante, ne tient pas compte de l'immunité acquise

On pourrait dessiner un modèle semblable pour la dengue (augmentation de la PAR de 3,5 milliards)

La couverture vaccinale devrait nous protéger de la poliomyélite

Global WPV1 & cVDPV Cases¹, Previous 12 Months²



Couverture vaccinale VPI 3 doses
Algérie: 94%
France: 96%
Israël: 81% puis 96%
Tunisie: 95%

¹Excludes viruses detected from environmental surveillance; ²Onset of paralysis: 12 Apr. 2022 to 11 Apr. 2023

La prochaine pandémie ?

Très importante épizootie aviaire (oiseaux migrateurs, élevages) de **grippe H5N1** en cours en Europe depuis 2021, extension mondiale progressive

- Quelques cas isolés de transmission à l'homme, peu de formes de graves
- Automne 2022: 1^{er} **franchissement de la barrière d'espèce** = épizootie dans un élevage de visons en Galice (Espagne)
 - Origine incertaine
 - Léthalité: 4%
 - Présence de mutations favorisant la pathogénicité et la transmission
- Risque de transmission à l'homme reste considéré comme faible par l'OMS

En résumé

- Le risque le plus plausible semble lié aux moustiques (arboviroses):
 - West Nile semble bien établi au Maghreb
 - Dengue, chikungunya... zika
 - *Aedes albopictus* risque moindre à l'avenir ?
 - *Aedes aegypti* dont l'aire de nuisance devrait s'étendre avec le **réchauffement climatique**
 - Infections de gravité modérée
 - Formes graves de West Nile chez l'immunodéprimé
 - **Transmission verticale du zika**
- Les incertitudes sont nombreuses
- **L'imprévisibilité est la règle en matière d'émergences**
- Maintenir ou renforcer:
 - **Couverture vaccinale**
 - **Lutte antivectorielle**
 - **Vigilance**

