

Evolution du climat et arboviroses tropicales

Climate change and tropical arbovirus illness

Saluzzo J-F

Sanofi Pasteur, Marcy l'Etoile.

■ Correspondance : jean-francois.saluzzo@sanofipasteur.com

Les travaux d'inventaire des virus réalisés par l'Institut Pasteur de Bangui (République centrafricaine) entre 1975 et 1985, ont révélé une extrême diversité des arbovirus en zone tropicale. Au total, plus de 80 arbovirus ont été isolés, à partir de vecteurs (moustiques et tiques) et des réservoirs (rongeurs, oiseaux) parmi lesquels 39 se sont avérés nouveaux pour la science. Vingt-quatre arbovirus ont été isolés à partir de moustiques anthropophiles (*Aedes* et *Anopheles*). Parmi les facteurs qui pourraient permettre l'amplification locale de ces virus et leur éventuelle émergence, le réchauffement planétaire constitue un paramètre déterminant en favorisant, entre autre, la répllication virale chez les vecteurs et les migrations des populations humaines et animales amenées à fuir les zones de sécheresse. Des exemples récents qui intéressent les grandes viroses tropicales (dengue, fièvre jaune, fièvre de la Vallée du Rift) sont présentés pour illustrer ce propos.

Analyse du contexte urbain dans l'apparition de foyers d'arboviroses transmis par *Aedes albopictus* à La Réunion : exemples du Chikungunya et de la dengue

Spatial analysis of urban and social risk factors for arboviruses transmission by *Aedes albopictus* in La Reunion: The examples of dengue and Chikungunya

Dehecq JS¹, Taglioni F², Lajoie G³, Bavielle M¹, Fohr G¹

1. DRASS, Service LAV, La Réunion.

2. IRD, Saint-Denis, La Réunion.

3. DRRRT, La Réunion.

■ Correspondance : jean-sebastien.dehecq@sante.gouv.fr

L'épidémie de Chikungunya ayant sévi dans l'Océan Indien en 2005-2007 a eu un impact majeur sur les populations. Au-delà de la densité vectorielle, les facteurs environnementaux et sociaux jouent un rôle important dans la propagation et l'ampleur d'une épidémie d'arbovirose. Ils conditionnent le risque d'exposition d'une population à un agent pathogène à transmission vectorielle (1). *Objectifs et cadre de l'étude.* L'objectif de cette étude est la caractérisation socio-spatiale des premiers foyers de Chikungunya à La Réunion pour poser des hypothèses permettant d'expliquer le démarrage de l'épidémie à partir de ces quartiers. L'étude vise à identifier les facteurs descriptifs significatifs et à définir la carte des quartiers à risque concernant ces facteurs. La période d'étude est celle du premier pic épidémique de février à juillet 2005 où les enquêtes des signalements ont permis le géoréférencement des 2 997 premiers cas de Chikungunya. La zone d'étude recouvre les zones urbaines situées à moins de 250 m d'altitude pour réduire l'impact du facteur altitudinal sur la transmission vectorielle. Les données (DRASS, INSEE, IGN, Cadastre) ont permis de définir 40 variables décrivant le milieu urbain (habitat et densité) et les populations (structure et activités) résidant dans des unités géographiques de référence. Pour valider ces facteurs, des enquêtes de terrain ont été menées dans les quartiers urbains des premiers foyers et des témoins (mêmes facteurs descriptifs significatifs mais sans cas de Chikungunya sur la période) pour affiner l'étude environnementale et comportementale des populations y résidant. *Résultats.* Trois foyers épidémiques sont décrits sur 3 communes regroupant 17 % des cas. Six variables descriptives significatives ($p < 0,1$) sont isolées dans les unités géographiques : plus de 48 % des logements construits avant 1981 ; plus de 20 % de ces logements avec 1 à 2 pièces ; plus de 16 logements par hectare, plus de 80 % de logements individuels ; plus de 16 % de la surface constructible bâtie ; une densité d'habitants supérieure à 40 par hectare. Les enquêtes de terrain identifient des différences entre les foyers et les quartiers témoins en termes de végétalisation des jardins et présence des populations à leur domicile la journée. *Conclusions.* Cette étude démontre la présence de caractères significatifs communs à tous les premiers foyers de Chikungunya à La Réunion. Ces facteurs d'exposition au risque de transmission d'arboviroses sont environnementaux (paysage urbain) et sociaux (caractéristiques, comportements de la population). L'extrapolation à l'ensemble des unités géographiques permet de définir une carte des quartiers à risque de transmission d'arboviroses par *Aedes albopictus*. La superposition de ces quartiers à risque avec les derniers foyers de dengue de 2004 à 2008 à La Réunion montre que 45 % des lieux de résidence des cas de dengue survenus dans des zones à moins de 250 mètres d'altitude se trouvait dans ces zones à risque ou à moins de 100 mètres de ceux-ci. Ce type d'outil est fondamental pour orienter les actions d'éducation sanitaire, de surveillance vectorielle et de lutte préventive en situation de risque sanitaire.

1. Knudsen. *Bull World Health Organ* 1992; 70 : 1-6.

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift : un voyageur opportuniste

Rift Valley Fever virus : an opportunist traveler

Pin-Diop R

Laboratoire Vétérinaire Départemental des Alpes-Maritimes, Sophia-Antipolis, France.

■ Correspondance : raphaellepin@yahoo.fr

La fièvre de la Vallée du Rift (FVR) est une arbovirose zoonotique émergente, touchant principalement l'homme et les ruminants. Chez l'homme, les symptômes de l'infection peuvent aller d'un simple syndrome grippal à des formes compliquées telles que atteinte oculaire irréversible, méningo-encéphalite ou fièvre hémorragique. Chez les ruminants domestiques, l'infection provoque l'avortement des femelles gravides ainsi qu'une augmentation de la morti-natalité (1). En l'absence de traitement spécifique et de vaccin à la fois efficace et sans effet secondaire, l'épidémiologie de la FVR a été largement étudiée dans le but de prédire les périodes et lieux à risque. De ces prospections émerge une évidence : depuis sa découverte au Kenya en 1931, le virus de la FVR s'est adapté à différents vecteurs, différents hôtes et finalement à différents écosystèmes. A l'instar de toutes les maladies vectorielles, la distribution de la FVR est étroitement dépendante de la répartition de ses vecteurs, ces derniers étant eux-mêmes fortement tributaires de leur environnement. Malgré ce facteur limitant, elle a pu s'étendre petit à petit, profitant des opportunités qui se présentaient à elle. Ainsi, l'activité du virus en Afrique orientale et méridionale a été rapportée à proximité de formations nommées « dambos », connues pour être les habitats des moustiques des genres *Aedes* et *Culex*. Les travaux menés au Kenya et en Afrique du Sud montrent que les modalités et l'ampleur de la transmission du virus de la FVR sont intimement liées à l'inondation des dambos et donc à des épisodes pluviométriques exceptionnels (2). Ces observations auraient pu laisser croire que la maladie ne pouvait se développer que dans des régions relativement humides. Les expériences du Sénégal, de l'Égypte, de la Mauritanie, ou encore de l'Arabie Saoudite ont montré que le système pathogène virus-hôte-vecteur pouvait malheureusement s'installer durablement dans des écosystèmes où on ne l'attendait pas, tels que les écosystèmes sahéliens, semi-arides et arides irrigués (3). L'extension géographique progressive de la FVR et l'aggravation des épisodes montrent que cette maladie constitue un risque non négligeable pour des populations encore non immunes, dans des régions potentiellement favorables à sa transmission, telles que l'Afrique du Nord, l'Ouest de l'Asie ou encore le Sud de l'Europe et des États-Unis. Il suffirait, pour que la transmission ait lieu, que le virus soit introduit dans une zone où les conditions nécessaires à la réalisation du cycle - présence des hôtes et des vecteurs - sont réunies. La mise en place de modèles prédictifs d'émergence ou de ré-émergence, intégrant les spécificités de la FVR dans un milieu particulier, représente donc un enjeu majeur pour les acteurs de la santé publique et animale.

1. Shimshony A et al. *Adv Vet Sci Comp Med* 1983 ; 27 : 347-425.

2. Linthicum KJ et al. *Science* 1987 ; 235 : 1656-9.

3. Hoogstraal H et al. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979 ; 73 : 624-9.

Séroprévalence de la dengue en milieu urbain au Cameroun

Seroprevalence of dengue in urban area of Cameroon

Demanou M¹, Grandadam M^{2,3}, Rogier C⁴, Tolou H², Hervé JP⁵, Paupy C⁶, Rousset D¹

1. Laboratoire de Virologie, Centre Pasteur du Cameroun.

2. Unité de Virologie, IRBA-IMTSSA, le Pharo, Marseille, France.

3. CNR Arbovirus, Institut Pasteur Paris.

4. Laboratoire de recherche en biologie et épidémiologie du paludisme, IRBA-IMTSSA, le Pharo, Marseille, France.

5. IRD, 6. IRD/OCEAC Yaoundé.

■ Correspondance : demanou@pasteur-yaounde.org

La dengue pose un problème de santé publique croissant dans les régions tropicales, d'autant qu'il n'existe ni vaccin, ni traitement spécifique. Cependant, en Afrique Centrale, les données sur la dengue sont soit inexistantes soit parcellaires. Au Cameroun, c'est avec la première description du vecteur d'origine asiatique *Aedes albopictus* par Fontenille et Toto (1), suivie par le diagnostic sérologique de la dengue 1 chez un voyageur allemand de retour de Yaoundé (2) qu'il y a eu un regain d'intérêt pour cette arbovirose. En 2006, le projet ANR EPIDENGUE a été mis en place avec pour objectif général d'identifier les facteurs déterminant la transmission des virus dengue au Cameroun et en Bolivie. Pour le Cameroun, il était question de vérifier si la dengue circule, d'analyser les déterminants de sa séroprévalence et de son incidence et d'identifier les différents sérotypes présents. Des enquêtes séro-épidémiologiques longitudinales ont été réalisées dans les villes de Garoua (Région du Nord), Douala (Région du Littoral) et Yaoundé (Région du Centre). Les échantillons de sang ont été collectés dans en moyenne 70 grappes de 3 à 4 concessions tirées au sort dans chacune des villes et testés en MAC ELISA et ELISA IgG Dengue. Les sérums positifs ont été passés en séroneutralisation pour confirmation et détermination des différents sérotypes de dengue ayant circulé. Au total, 2 220 sérums ont été obtenus dont 790 à Garoua, 730 à Douala et 700 à Yaoundé. La prévalence des IgM était très faible à Garoua (0,13 %) et à Douala (0,27 %), voire nulle à Yaoundé, en faveur d'une faible circulation récente du virus

dans la période précédant les collectes. Celle des IgG était très variable d'une ville à l'autre : 60,8 %, 23,3 % et de 9 % respectivement à Douala, Garoua et Yaoundé. Les séroneutralisations réalisées à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées à Marseille sur un échantillon de 260 sérums positifs en IgG (100 à Douala, 94 à Garoua et 66 à Yaoundé) montrent que seuls deux sérotypes (dengue 1 et 2) sont présents dans les trois villes, ce qui est en accord avec les observations de Krippner et Van Laer (2) et de Kuniholm *et al.* (3). Le sérotype 2 est le plus représenté quelle que soit la ville (72 à 80 %). Des cas d'infection mixtes ont également été enregistrés. Etant donné l'approche multidisciplinaire du projet ANR EPIDENGUE associant les aspects géographiques, socio-démographiques et entomologiques, l'analyse plus détaillée de la séroprévalence de la dengue, en fonction des données de ces différents volets est en cours. En conclusion, ces résultats montrent que les arbovirus, notamment la dengue constituent désormais un problème réel de santé publique au Cameroun qu'il faudra prendre en compte.

1. Fontenille D, Toto JC. *Emerg Infect Dis* 2001 ; 7 : 1066-7.

2. Krippner R, von Laer G. *J Travel Med* 2002 ; 9 : 273-4.

3. Kuniholm MH *et al.* *Am J Trop Med Hyg* 2006 ; 74 : 1078-83.

COA 05

Structure génétique et phylogéographie des populations d'*Aedes aegypti* de Bolivie

Genetic structure and phylogeography of *Aedes aegypti* populations in Bolivia

Paupy C^{1,2}, Le Goff G^{3,4}, Brengues C⁴, Guerra Giraldez M^{3,5}, Valdez Zamorano N³, Revollo Guzman JR³, Barja Simon Z³, Hervé JP^{3,4}

1. Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UR016, Yaoundé, Cameroun.

2. Laboratoire de Recherche sur le Paludisme, Organisation de Coordination pour la lutte contre les Endémies en Afrique Centrale (OCEAC), Yaoundé, Cameroun.

3. Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP), Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

4. Laboratoire de Lutte contre les Insectes Nuisibles (LIN), Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UR016, Montpellier, France.

5. Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UR016, La Paz, Bolivia.

■ Correspondance : paupy@ird.fr

Aedes aegypti est considéré comme le vecteur majeur des virus de la dengue et de la fièvre jaune. Les campagnes d'élimination de la fièvre jaune, initiées en 1915 par la Fondation Rockefeller puis reprises par la PAHO (*Pan American Health Organization*) en 1947, ont conduit à l'élimination de ce vecteur dans 16 pays d'Amérique du Sud et Centrale. La Bolivie est, en 1943, le premier pays de la région à déclarer le vecteur officiellement éradiqué. Cependant, suite au relâchement des campagnes de lutte anti-vectorielle, *Ae. aegypti* regagne dès les années 1970 du terrain dans les pays voisins et en 1980 en Bolivie. Par la suite, le vecteur s'est rapidement propagé, entraînant une recrudescence de la dengue désormais présente à Santa Cruz et dans d'autres villes du pays telle que Cochabamba, mais aussi dans des zones pionnières de la forêt amazonienne. Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la recolonisation du pays, nous avons entrepris dans le cadre du projet EPIDENGUE (ANR/SEST), une étude de la diversité et de la structure génétique des populations d'*Ae. aegypti* en Bolivie incluant une approche de phylogéographie. Dans 20 localités réparties dans l'ensemble du pays, des populations d'*Ae. aegypti* ont été échantillonnées à l'état larvaire ou adulte. Les spécimens ont ensuite fait l'objet d'une caractérisation morphologique, suivie d'une analyse moléculaire par génotypage de 9 marqueurs microsatellites et par séquençage de deux gènes mitochondriaux (COI et ND4). Les logiciels couramment utilisés en génétique des populations et en phylogénie ont été employés pour définir les indices de diversité et la structure génétique des populations de Bolivie. Les 9 marqueurs microsatellite employés se sont révélés polymorphes, avec en fonction des 14 populations analysées, un nombre moyen d'allèles par locus et une richesse allélique respectivement compris entre 1,66 et 3,55 ($2,65 \pm 0,55$) et entre 1,63 et 2,95 ($2,36 \pm 0,41$). L'analyse de la différenciation génétique des populations a révélé un niveau significatif mais modéré de structuration ($F_{st} = 0,062$; $P < 10^{-6}$). Cependant, bien que l'éloignement géographique semble opérer comme un facteur fortement structurant, l'analyse par paires de populations indique l'existence d'au moins deux lignées génétiques. L'analyse du polymorphisme des marqueurs mitochondriaux, COI et ND4, a permis la détection de 8 ($S = 19$; $\pi = 0,0014$) et 4 ($S = 8$; $\pi = 0,0016$) haplotypes respectivement pour des moustiques provenant de 20 localités. Le niveau de diversité haplotypique observé est comparable avec celui observé dans des pays de la région, mais nettement inférieur aux niveaux récemment observés en Afrique. L'approche phylogéographique, incluant des spécimens originaires de la plus grande partie de l'aire de répartition de l'espèce, confirme l'existence probable de plusieurs lignées génétiques en Bolivie ainsi que des changements démographiques récents. L'origine de ces lignées ainsi que leur implication dans l'épidémiologie d'arboviroses et notamment celle de la dengue sont discutées.

Réponse IgG spécifique à la salive d'*Aedes aegypti* dans une population urbaine Bolivienne : vers un nouveau biomarqueur d'exposition aux piqûres du vecteur de la dengue ?

IgG antibody response against *Aedes aegypti* saliva in a Bolivian urban population: Towards a new biomarker of exposure to Dengue vector bites ?

Mouchet F¹, Cournil A¹, Doucouré S¹, LeGoff G^{1,2}, Cornélie S¹, Roca Y², Guerra Giraldez M^{2,3}, Valdez Zamorano N², Barja Simon Z², Loayza R², Vargas Flores J², Walter A^{2,3}, Rogier C⁴, Hervé JP^{1,2}, Remoué F¹

1. Institut de Recherche pour le Développement (IRD) UR 016 CCPV, Centre IRD de Montpellier, Montpellier, France.

2. Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP), Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

3. Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UR016, La Paz, Bolivia.

4. Unité de recherche en biologie et épidémiologie parasitaire, IRBA-IMTSSA, le Pharo, Marseille, France.

■ Correspondance : francois.mouchet@ird.fr

La morbidité/mortalité des infections transmises par des vecteurs arthropodes (arboviroses, paludisme, trypanosomes, leishmaniose) est directement liée à l'exposition de l'homme à la piqûre du vecteur. L'objectif principal du projet EPIVECT (EPIdémologie des VECTeurs) est d'évaluer, chez les individus exposés, les réponses anticorps (Ac) spécifiques aux protéines salivaires d'arthropodes dans le but d'identifier un nouveau marqueur d'exposition à la piqûre et par conséquent un nouvel indicateur d'exposition aux risques d'infection (1-3). Les résultats présentés ici concernent l'évaluation de l'exposition à *Aedes aegypti*, vecteur de dengue en Bolivie, et s'inscrivent dans le programme EpiDengue sur les conditions d'émergence de la dengue dans les environnements en mutation. Dans le cadre d'une étude multi-disciplinaire menée dans la ville de Santa Cruz de la Sierra (Bolivie), la réponse IgG spécifique aux extraits de glandes salivaires d'*Aedes aegypti* a été évaluée par ELISA chez une population (n = 1 049 - 2 à 70 ans) exposée au risque de dengue. Les résultats immunologiques ont été comparés en fonction des données entomologiques de référence évaluant indirectement le degré d'exposition des populations aux piqûres d'*Ae. aegypti* (nombre de larves + nymphes / habitant et nombre de gîtes/habitant). La réponse IgG anti-salive décroît significativement en fonction de l'âge des individus et est la plus élevée chez les enfants < 14 ans. En fonction des groupes entomologiques définis, le niveau des IgG spécifiques varie significativement en fonction du degré d'exposition au vecteur et apparaît le plus élevée dans le groupe de forte densité d'exposition comparativement aux autres groupes. L'analyse statistique des résultats obtenus (analyse bivariée et modèle de régression logistique) confirme ces résultats. En effet, le niveau de réponse IgG anti-salive est fortement corrélé à l'âge et la réponse IgG est également significativement corrélée au niveau de densité d'*Aedes* et ceci de manière indépendante de l'âge ou du sexe. Ces premiers résultats montrent l'association positive et significative entre le niveau de réponse Ac IgG anti-salive d'*Ae. aegypti* chez des individus exposés et le degré potentiel d'exposition au vecteur *Aedes*. Cette première approche suggère que l'évaluation des réponses Ac aux protéines salivaires d'*Aedes* pourrait être un nouvel outil immuno-épidémiologique, biomarqueur de l'exposition aux piqûres de ce vecteur et ainsi un indicateur potentiel des risques de transmission de Dengue.

1. Remoue et al. *Acta Tropica* 2007 ; 104 : 108-15.

2. Poinsignon et al. *Plos One* 2008 ; 3 : e2472.

3. Remoue et al. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 ; 100 : 363-70.

Cryoglobulinémies mixtes chroniques après une infection Chikungunya : résultats après un suivi médian de 14 mois

Mixed cryoglobulinemia following Chikungunya infection: Results of a 14-months follow-up

Oliver M¹, Rogier C², Savini H³, Tolou H⁴, Garnotel E¹, Simon F³

1. Fédération des laboratoires, Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille.

2. Unité de recherche en biologie et épidémiologie parasitaire, IRBA-IMTSSA, le Pharo, Marseille, France.

3. Service de pathologie infectieuse et tropicale, Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille.

4. Unité de virologie tropicale, IRBA-IMTSSA, le Pharo, Marseille.

■ Correspondance : manuelaoliver@free.fr

Le virus Chikungunya (CHIKV) induit une infection symptomatique aiguë, caractérisée par de la fièvre, une polyarthrite et une éruption oedémateuse transitoire. La plupart des patients subissent une phase chronique, définie par la persistance de symptômes plus de 10 jours après la survenue de l'infection. L'expression clinique dominante en est un rhumatisme inflammatoire périphérique invalidant qui peut persister des mois, voire des années. Entre 2004 et 2006, ce virus a été responsable d'une épidémie majeure dans l'Océan Indien, notamment sur l'île de La Réunion. Plus d'un tiers de la population réunionnaise a été atteinte, ainsi que plusieurs centaines de touristes métropolitains (1). Le suivi en métropole d'une cohorte de malades a permis d'affiner la description clinique et biologique de la maladie.

Notre travail a étudié l'incidence et l'évolution des cryoglobulines chez les patients ayant contracté le CHIKV lors de l'épidémie 2005-2006. *Patients et méthodes.* Ont été inclus tous les patients atteints de Chikungunya (présence d'IgM spécifiques) pris en charge à l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille, entre avril 2005 et mai 2007. A chaque consultation, tous les deux ou trois mois, les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet, d'une recherche de cryoglobuline et d'une sérologie Chikungunya. Les cryoglobulines ont été dosées (2) et classées en type I, II, II-III et III (3). *Résultats.* 51 patients ont été inclus dans l'étude. Six patients ont été perdus de vue après la première consultation, les 45 autres ont été suivis pendant une durée médiane de 14 mois [extrêmes : 54 jours-25 mois]. 48 patients ont bénéficié d'une recherche de cryoglobuline, de manière itérative pour 38 d'entre eux. 45/48 (94 %) patients ont été porteurs d'une cryoglobuline au moins une fois au cours du suivi. Plus de 90 % d'entre eux présentaient à la fois une cryoglobuline et des arthralgies. Au cours du suivi, la prévalence des cryoglobulines était négativement associée avec le temps écoulé depuis la survenue de la phase aiguë ($p = 0,002$). La concentration des cryoglobulines de type II et II-III variait de façon significative au cours du temps ($p = 0,008$ et $p = 0,04$, respectivement), la concentration des cryoglobulines étant maximale au troisième mois. Une cryoglobuline était détectée chez 55 % des 18 patients suivis à un an ou plus. *Discussion.* L'association forte entre cryoglobulinémie et infection par CHIKV était inattendue, plus élevée que dans la plupart des infections aiguës. La persistance d'une cryoglobulinémie en phase chronique est intrigante, mais il n'est pas possible d'affirmer une responsabilité de cette anomalie biologique dans les arthralgies. L'étude de la cinétique montre une augmentation du taux des cryoglobulines au troisième mois, de façon contemporaine de l'exacerbation clinique des douleurs arthro-tendineuses et de la survenue fréquente et transitoire d'un phénomène de Raynaud. L'association n'est pas significative, peut-être du fait du modeste effectif. La valeur pronostique de la disparition d'une cryoglobulinémie n'est pas prouvée sur ce petit échantillon.

1. *Wkly Epidemiol Rec* 2007 ; 82 : 409-16.

2. Oliver M *et al.* *PLoS Negl Trop Dis* 3 : e374.doi: 10.1371/journal.pntd.0000374.

3. Musset L *et al.* *Clin Chem* 1992 ; 38 : 798-802.

COA 08

Recherche de marqueurs biologiques associés au syndrome de choc de dengue chez des patients vivant en zone d'endémie

Looking for biological markers associated to dengue shock syndrome in patients from an endemic area

Devignot S¹, Duong V², Sapet C¹, Rihet P³, Bergon A³, Tolou H¹, Drouet I¹, Buchy P², Couissinier-Paris P¹

1. *Unité de virologie tropicale, IRBA-IMTSSA, le Pharo, Marseille, France.*

2. *Institut Pasteur de Phnom Penh, Phnom Penh, Cambodge.*

3. *TAGC_INSERM U928, Parc scientifique de Luminy, Marseille.*

■ *Correspondance : paris@imtssa.fr*

La dengue, première arbovirose humaine au monde, contre laquelle n'existe ni vaccin ni traitement, est endémique dans la plupart des pays de la ceinture inter-tropicale. Depuis plusieurs décennies, une augmentation significative de l'incidence des formes graves de dengue essentiellement liées à la survenue chez certains patients, d'une complication majeure, le syndrome de choc de dengue (DSS), est rapportée dans différentes régions du monde. A ce jour, la physiopathologie de cette forme grave de l'infection, conséquence d'une fuite plasmatique massive et brutale, reste mal comprise. Parmi les facteurs importants dans son déclenchement, des facteurs liés à la réponse de l'hôte jouent probablement un rôle déterminant. Afin d'appréhender les mécanismes physiopathologiques du syndrome de choc de dengue, une étude clinique prospective a été initiée en 2007 au Cambodge avec l'Institut Pasteur de Phnom Penh et l'hôpital de Kampong Cham dont l'objectif était d'identifier chez des patients infectés, des marqueurs (géniques, sériques ou plasmatiques) spécifiques du syndrome de choc de dengue. Cent cinq jeunes patients cambodgiens ayant fait différentes formes cliniques de dengue (dengue fébrile ou DF ; fièvre de dengue hémorragique ou DHF ; et syndrome de choc de dengue ou DSS) ont été recrutés durant l'épidémie majeure de dengue de 2007 survenue en Asie du Sud-Est et marquée par une incidence élevée des cas de DSS. Des prélèvements sanguins ont été réalisés au lit des malades hospitalisés pour suspicion de dengue ou syndrome de choc débutant. La recherche de signatures transcriptionnelles associées aux trois grandes formes cliniques de la maladie (DF, DHF et DSS) a été abordée par l'étude du transcriptome global des cellules circulantes des patients prélevées durant la phase aiguë de l'infection. L'analyse par puces à ADN des gènes exprimés par les cellules sanguines a été réalisée pour 16 patients ayant fait une fièvre dengue (DF), 13 patients avec fièvre de dengue hémorragique (selon les critères de l'OMS) et 19 patients ayant développé un syndrome de choc de dengue. Après ajustement des données sur des paramètres tels que l'âge, le genre, le sérotype viral responsable de l'infection, et le jour de réalisation du prélèvement, une liste de gènes constituant une « signature » forte du syndrome de choc de dengue a été identifiée, distinguant significativement les patients DSS des DF et DHF. La recherche de voies physiologiques impliquant les gènes associés au phénotype clinique DSS a confirmé des données publiées, mais a également mis à jour des mécanismes partagés avec d'autres syndromes inflammatoires systémiques d'origine infectieuse ou non, caractérisés par des atteintes endothéliales. Ces mécanismes pourraient constituer des cibles thérapeutiques d'intérêt pour le contrôle du processus physiopathologique amenant au choc. Le dosage dans les plasmas des patients de ces 3 groupes cliniques de molécules solubles « candidates » qui pourraient constituer des marqueurs plasmatiques différenciant les formes cliniques est en cours. Il inclut notamment des molécules solubles associées à des voies physiologiques identifiées dans l'étude de transcriptome. La présentation fera le point sur les résultats obtenus concernant l'identification de marqueurs géniques et plasmatiques du DSS chez ces jeunes patients.

Comparaison du pouvoir pathogène de différents isolats de virus de dengue sur la réponse de cellules endothéliales humaines

Comparison of pathogenicity of different dengue isolates on human endothelial cells

Devignot S, Drouet I, Sapet C, Boubis L, Tolou H, Couissinier-Paris P

Unité de virologie tropicale, IRBA-IMTSSA, le Pharo, Marseille, France.

■ Correspondance : parisp@imtssa.fr

La dengue est, du fait de sa prévalence, la première arbovirose humaine au monde et constitue un problème de santé publique pour de nombreux pays de la région inter-tropicale. Face à l'extension géographique de la dengue et l'accroissement de l'incidence des formes sévères de la maladie, des efforts multiples sont faits pour tenter de développer des vaccins ou des molécules thérapeutiques permettant de prévenir l'infection ou de contrôler son évolution clinique. Ces efforts reposent sur une meilleure compréhension de la physiopathologie du Syndrome de Choc de Dengue ou DSS, potentiellement mortel et consécutif à une fuite plasmatisque massive au niveau des territoires endothéliaux microvasculaires. La physiopathologie encore mal connue fait probablement intervenir des facteurs liés notamment au vecteur, à l'hôte et au virus. Nous abordons la part des facteurs viraux dans le dysfonctionnement des cellules endothéliales microvasculaires de l'hôte grâce à un modèle *in vitro* développé dans notre laboratoire, basé sur deux lignées endothéliales de derme et de sinusoides hépatiques dont nous étudions la réponse à l'infection par différents virus de dengue. Ainsi, différentes souches virales de même sérotype peu adaptées isolées sur le terrain (Cambodge) de patients ayant présenté différentes formes de la maladie de dengue (dengue fébrile ou DF ; fièvre de dengue hémorragique ou DHF ; et syndrome de choc de dengue ou DSS) sont utilisées pour infecter indépendamment *in vitro* ces cellules. Plusieurs aspects de la réponse des cellules endothéliales microvasculaires sont ensuite analysés : capacité de chaque souche virale à infecter, se répliquer et induire ou moduler l'expression de molécules de la réponse anti-virale chez la cellule hôte. Enfin, des essais fonctionnels évaluent le potentiel de chaque souche de virus (seule ou en présence de médiateurs de l'hôte) à moduler la perméabilité endothéliale des cellules infectées. Les résultats actuels obtenus avec 3 souches de virus dengue de sérotype 1 isolées de cas DF, DHF ou DSS montrent, pour un même type de cellule endothéliale hôte, un taux d'infection différent en fonction de la souche virale utilisée, suggérant une possible différence entre ces souches de virus. A l'opposé, les deux types de cellules endothéliales microvasculaires étudiées semblent répondre différemment à une même souche virale, en terme de niveau d'infection et de réplication du virus. Ces résultats vont dans le sens d'une « susceptibilité » différente des territoires microvasculaires à un même virus de dengue, confirmant des observations faites par notre équipe avec un virus de sérotype 2 peu adapté. Nous analysons à présent l'effet de ces différentes souches virales sur l'expression de gènes (transcrits ARN) impliqués dans la réponse anti-virale des cellules hôtes afin de déterminer si certaines souches virales interfèrent avec ou retardent cette réponse. L'effet de ces souches virales sur certaines fonctions endothéliales régulant la perméabilité de ce tissu est également en cours d'étude. Les résultats présentés illustreront certains aspects de cette interaction virus de dengue/cellule endothéliale de l'hôte abordée du point de vue du rôle des déterminants viraux.

Caractérisation génétique de souches selvatiques de dengue du sérotype 2 en Afrique de l'Ouest

Genetic characterization of dengue 2 selvatic strains in Western Africa

Renaudat C¹, Caro V², Brichtler S³, Herrick T⁴, Jaureguiberry S⁵, Frenkiel MP¹, Moltini I¹,

Denoyel GA⁷, Marianneau P⁶, Despres P¹, Grandadam M¹

1. CNR des arbovirus, Institut Pasteur, Paris, France.

2. Plate-forme des génotypage des pathogènes et santé publique, Institut Pasteur, Paris, France.

3. Laboratoire de bactériologie-Virologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, France.

4. ONG Nyeta Sabati, Bamako, Mali

5. GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

6. CNR des fièvres hémorragiques, Institut Pasteur, Lyon, France.

7. Laboratoire Biomnis, Lyon, France.

■ Correspondance : charlotte.renaudat@pasteur.fr

En octobre 2008, plus de 70 cas de syndromes fébriles aigus non palustres, parfois associés à des signes hémorragiques dont deux avec issue fatale, ont été signalés dans la ville minière de Sadiola (région de Kaye) dans le Nord Ouest du Mali. Cette épidémie a fait l'objet d'une alerte internationale dont l'investigation a été coordonnée par l'OMS. Des prélèvements de cas suspects autochtones (n = 30) ont été adressés au CNR des Fièvres hémorragiques virales pour un premier criblage puis au CNR des arbovirus. Aucun marqueur d'infection par un agent viral de classe 4 (Ebola ; Marburg ; fièvre hémorragique de Crimée Congo) n'a été mis en évidence. Des anticorps

anti virus de la fièvre de la Vallée du Rift ont été détectés chez 3 malades (2 IgG isolées ; 1 IgM+/IgG+). Parmi les 30 cas, 16 cas probables de dengue primaire et 7 cas de dengue secondaire ont été identifiés. Le génome du virus de la dengue recherché sur l'ensemble des prélèvements par RT-PCR en temps réel a été mis en évidence, et typé en dengue 2 chez 13 malades. Le typage en immunofluorescence indirecte de 6 souches a confirmé le diagnostic moléculaire. Parallèlement, deux cas suspects de dengue 2 importés d'Afrique de l'Ouest en France ont été investigués par le CNR des arbovirus au cours du mois de Novembre 2008. Le premier cas, une femme de 23 ans rapatriée de Bamako (900 km de Sadiola), était positif en IgM et IgG anti-flavivirus. La sérologie du second cas, un homme de 29 ans hospitalisé au retour d'un séjour au Sud-Est du Sénégal (région de Kédougou ; 350 km Sud-Sud-Ouest de Sadiola) était négative. Pour les deux malades, la détection d'un génome de virus dengue de sérotype 2 a permis de poser le diagnostic de dengue. Seule la souche du cas sénégalais a pu être isolée. Le séquençage partiel du gène de la protéine E a montré que les souches autochtones maliennes et importée présentaient en moyenne 98,5 % d'homologie de séquence nucléotidiques avec des souches selvatiques isolées en 1999 au Sénégal à partir d'*Aedes luteocephalus* et 96,1 % avec des souches selvatiques humaines isolées entre 1966 et 1970. Les souches des cas autochtones maliens et des cas d'importation partagent 99,6 % d'identité et forment un cluster indépendant au sein du sérotype 2. Aucun lien épidémiologique entre les cas d'importation et le foyer de Sadiola n'a pu être établi, suggérant l'existence d'au moins trois foyers distincts de circulation des souches selvatiques dans la sous-région. Le contexte géographique et la symptomatologie évocatrice de fièvre hémorragique virale a justifié une alerte internationale. La coordination entre les acteurs de cette investigation a permis de poser le diagnostic différentiel de dengue et d'identifier l'origine selvatique des souches. L'origine et les conditions d'émergence de ces souches ne sont pas connues. L'identification de foyers de transmission géographiquement distants pose la question des modalités de circulation de ces souches selvatiques. Le développement de systèmes de surveillance est nécessaire pour mieux appréhender le poids des cycles selvatiques dans l'épidémiologie de la dengue en Afrique.



Pelican, Sénégal © Lightburne E