

COMPTES-RENDUS DE SÉANCES

Séance commune SPE – Société italienne de médecine tropicale (SIMET) – Dengue & chikungunya, HIA du Val-de-Grâce, Paris, 21 avril 2008.

Sous la présidence de P. Ambroise-Thomas

Président de la Société de pathologie exotique. Président élu de la Fédération internationale de médecine tropicale. Membre de l'Académie nationale de médecine

The Italian contribution to malaria control.

F. Castelli

Institut des maladies infectieuses et tropicales, Université de Brescia, Italie.

Malaria has been endemic in Italy until the late 50', imposing a high toll of morbidity and mortality, especially in marshes areas, where it hindered even the economic and social development. The high prevalence (and social importance) of malaria ("bad air" in Italian language) in Italy stimulated intense research to fight against "periodic fevers" in Italy.

During the XVIIIth century, Francesco TORTI (1712) introduced from Perù the cinchona bark that proved effective in the treatment of periodic fevers. Few years later, Giovanni LANCISI (1717) first proposed the connection between mosquitoes and malaria in swampy district, suggesting their drainage. During the last decades of the XIXth century, soon after Alphonse Laveran first discovered the presence of plasmodia in the blood of malarious patients in Constantine, Algeria (1880), Camillo GOLGI, who was to become Nobel laureate for his studies on brain morphology and physiology, first described the life cycle of *Plasmodium malariae* and *P. vivax* in Pavia (1986). 3 years later, scientist from the well known roman malariological school (Ettore MARCHIAFAVA, Angelo CELLI) first described the life cycle of *P. falciparum* in the deadly Roma marshes of Roma.

At the end of the XIXth century (1898), Giovanni Battista GRASSI, together with Amico BIGNAMI and Giuseppe BASTIANELLI, described the cycle of human malaria parasites in Anopheles mosquitos and was able to experimentally reproduce clinical malaria by exposing a patient to infected mosquito bites in a malaria-free environment. An acrimonious dispute aroused between G.B. GRASSI and Ronald ROSS (who elucidated the life cycle of avian malaria parasites in 1897 in India) as to who deserved the credit of the discovery of the role of mosquito in the transmission of malaria. The Malariology Centenary Conference, organized in Roma by the Accademia dei Lincei, the Italian Society of Parasitology and the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene in 1998, finally settled the dispute by crediting both of them for their respective contributions.

In the XXth century, in 1934, Giulio RAFFAELE from Rome described the tissue forms of the avian malaria parasite *P. elongatum*, suggesting a development phase in tissues.

Before the second world war, an intensive land bonification was carried out in the Pontine marshes near Rome. After the war, an wide-scale malaria eradication campaign was carried out in Italy by the use of indoor DDT spraying. The last autochthonous sporadic cases of malaria in Italy were recorded in 1962 in Sicily and Italy was officially declared malaria-free by the World Health Organization on the 17th of November 1971.

Toscana virus : un pathogène émergent dans le sud de la France.

P. Parola

Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Nord, Marseille, France.
E-mail : philippe.parola@medecine.univ-mrs.fr

Le Toscana virus (Famille Bunyaviridae) est un arbovirus isolé pour la première fois en Italie en 1971 de phlébotomes *Phlebotomus perniciosus*, puis *Ph. perfiliewi*. Ce virus a un tropisme pour le système nerveux central. Il est bien connu comme agent de méningites et de méningo-encéphalites en Italie, mais des cas sont également diagnostiqués en Espagne, au Portugal ou à Chypre par exemple. Dans le sud de la France, des cas d'infection due à Toscana virus ont été rapportés à partir de 2002. Les vecteurs potentiels n'ont été rapportés qu'en 2007, quand les résultats d'une enquête entomologique menée à Marseille et à Nice ont été publiés. Des piégeages de phlébotomes effectués dans ces 2 villes ont en effet permis de tester plus de 500 phlébotomes et de détecter le Toscana virus dans des *Ph. perniciosus*, mais aussi dans des phlébotomes de l'espèce *Sergentomyia minuta*. Si les premiers sont bien connus pour piquer l'homme et sont vraisemblablement les vecteurs principaux du Toscana virus dans le sud de la France, les *Sergentomyia minuta* piquent plutôt les reptiles et leur rôle dans l'épidémiologie du vecteur restent à déterminer. Les analyses génétiques et phylogéniques des virus détectés en France ont d'autre part montré qu'ils appartenaient aux deux génotypes qui circulent en Italie et en Espagne. Ces résultats ont permis d'alerter les cliniciens du sud de la France sur la possibilité d'infections à Toscana virus l'été, et l'intérêt des tests diagnostiques à pratiquer en cas de méningites, méningo-encéphalites, mais aussi en cas de fièvre isolée estivale.

***Aedes albopictus* dans l'émergence de chikungunya.**

A.-B. Failloux

Institut Pasteur, Génétique moléculaire des Bunyavirus, 25-28 rue du Docteur-Roux, F-75724 Paris cedex 15, France. Tél. : 33-1-40613617, Fax : 33-1-40613151, e-mail : afaillou@pasteur.fr.

L'émergence du virus chikungunya (CHIK) dans l'océan Indien en 2005-2006 illustre bien l'impressionnante évolution des arboviroses ces dernières années qui se sont manifestées par des phénomènes épidémiques, des recrudescences, ou des apparitions hors de leurs aires de répartition habituelles. Les modifications et dégradations des écosystèmes naturels, l'urbanisation non contrôlée, la mondialisation des échanges commerciaux seraient à l'origine de l'expansion des vecteurs et de leurs agents pathogènes. Le virus CHIK, du genre Alphavirus de la famille des Togaviridés, isolé pour la première fois en 1952 en Tanzanie, est réapparu à plusieurs reprises dans différents pays d'Afrique tropicale entre 1960 et 1980. Le virus CHIK s'est ultérieurement répandu en Asie et dans certaines îles du Pacifique où une transmission inter-humaine est principalement décrite avec l'intervention d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes albopictus*. Dans l'océan Indien, aucune activité du virus CHIK n'avait été détectée avant le début de 2005 où il a surgi sous la forme d'une épidémie aux Comores. En mars 2005, l'épidémie s'est propagée dans l'île de la Réunion avec une flambée importante entre avril et juin 2005, puis une persistance de la transmission durant l'hiver austral. Dès la fin de mars 2005, les îles Seychelles, Maurice et Mayotte ont été également touchées. Madagascar connaît également une circulation active du virus. Une émergence du CHIK a été également observée dans le sous-continent indien, en Afrique et en Europe.

Sur l'île de la Réunion, la transmission est essentiellement assurée par le moustique *Ae. albopictus* qui est l'espèce majoritaire en zones urbaines et peri-urbaines, *Ae. aegypti* ayant disparu du paysage urbain après les campagnes de contrôle au DDT menées contre les vecteurs du paludisme. Ainsi, nous avons tenté de comprendre le succès d'*Ae. albopictus* dans l'épidémie de CHIK à la Réunion en réalisant différentes infections expérimentales. Les résultats montrent que :

- en mesurant la compétence vectorielle de différentes populations d'*Ae. albopictus* récoltées en mars 2006 sur les îles de la Réunion et de Mayotte vis à vis de deux souches virales (CHIK06.21 et CHIK 05.115) de la Réunion (ces deux souches différant d'une mutation en position 226 de la glycoprotéine E1 d'enveloppe), *Ae. albopictus* de la Réunion transmet plus efficacement CHIK06.21 avec des taux de dissémination comparables à ceux obtenus pour des souches d'*Ae. aegypti* d'Asie;
- en réalisant un suivi de répllication par RT-PCR quantitative dans le moustique, le franchissement du tube digestif est considéré comme une étape limitante de l'infection du vecteur;
- un suivi histologique de la colonisation des différents organes du moustique par le virus CHIK a permis de visualiser une infection très précoce des glandes salivaires, 2 jours après infection. De plus, des particules virales ont été détectées dans les ovaires suggérant la possibilité d'une transmission verticale du virus CHIK.

L'ensemble de ces résultats tend à montrer que le couple *Ae. albopictus*/CHIK06.21 était particulièrement bien adapté lors de l'épidémie qui a sévi à la Réunion et que ceci a certainement joué un rôle dans l'ampleur de l'épidémie. De plus, cette espèce serait à l'origine de la première épidémie de CHIK en Europe. *Ae. albopictus* colonise aussi bien les régions tropicales que les régions tempérées et est présent dans 13 pays d'Europe.

En démontrant qu'*Ae. albopictus* du sud de la France et de Corse sont capables de transmettre effacement le virus CHIK en laboratoire, sa présence dans les régions touristiques de France métropolitaine devrait faire l'objet d'une surveillance soutenue pour limiter la propagation de l'espèce et sa pullulation pendant les périodes estivales.

Les Arbovirus en Italie.

L. Nicoletti, M.G. Ciufolini, F. Magurano, C. Fortuna, A. Marchi, C. Fiorentini, E. Benedetti & P. Bucci.

Département des maladies infectieuses, parasitaires et Immunomédiées, Institut supérieur de santé, Roma, Italie.

La situation géographique particulière de l'Italie, allongée dans la Méditerranée du Nord-Ouest au Sud-Est, permet la coexistence de climats qui sont caractéristiques, soit de l'Europe continentale, soit des régions sub-tropicales. Cette situation climatique se reflète dans la distribution de la faune, en particulier celle des arthropodes. Ce fait explique le nombre élevé de virus qui ont été trouvés en Italie, car la recherche sur les arbovirus a du tenir compte des virus circulant dans l'Europe centrale, comme l'encéphalite transmise par les tiques (Tick borne Encephalitis, TBE), et des virus circulant au bord de la Méditerranée, comme les virus transmis par les phlébotomes.

5 différents virus transmis par les phlébotomes ont été isolés en Italie, 4 appartenant à la famille Bunyaviridae, genre *Phlebotomus*. Les virus Sandfly fever Naples et Sicilian furent isolés pendant la deuxième guerre mondiale par SABIN, pendant une épidémie de fièvre parmi les troupes américaines. Ensuite, ces deux virus ont été isolés, mais pas en Italie, chez *Phlebotomus papatasi*. Les virus Toscana et Arbia ont été isolés depuis 1970 chez *P. perniciosus* et *P. perfiliewi*. Le virus Toscana qui, pendant l'été, est une importante cause de maladie aigue du SNC chez l'homme, a été isolé aussi dans le liquide céphalo-rachidien de patients avec méningite ou méningo-encéphalite.

Le cinquième virus transmis par les phlébotomes est le virus Radi, isolé chez *P. perniciosus* et *P. perfiliewi*, qui n'a jamais été associé à une maladie humaine.

Parmi les virus transmis par les tiques circulant en Italie, le plus important est sans doute le virus TBE. Sa présence était suspectée depuis les années 1970 à la suite d'enquêtes séro-épidémiologiques et de cas cliniques en Toscane. Le virus fut isolé soit chez *Ixodes ricinus*, soit chez *Apodemus sylvaticus*. Plus récemment de nouveaux foci ont été identifiés dans les régions de Trentino, Veneto et Friuli, dans le Nord-Ouest du pays.

D'autres virus transmis par les tiques dont la présence à été démontrée sont l'Alphavirus Sindbis, l'Orthomixovirus Thogoto, l'Orbivirus Tribec et le Bunyaviridae Bhanja.

Les virus transmis par les moustiques ont été longuement cherchés. Jusqu'en 1999, le seul virus Tahyna (Bunyaviridae) avait été isolé en Friuli chez *Aedes*. En 1999, une épidémie de virus West Nile se vérifia parmi les chevaux en Toscane. Le virus fut isolé chez un cheval décédé et une enquête séro-épidémiologique démontra la présence d'anticorps chez le personnel des élevages intéressés.

Encore, deux Bunyavirus, Bahig et Matruh, ont été isolés chez des oiseaux migrateurs.

La surveillance des infections à arbovirus importés a permis le diagnostic de nombreux cas de dengue et quelque cas de fièvre hémorragique.

Enfin, à la suite de l'épidémie de chikungunya dans les îles de l'océan Indien, de nombreux cas importés de cette maladie ont

été signalés un peu partout dans le pays. Pendant l'été 2007, une épidémie locale de chikungunya a été identifiée dans la région Émilie-Romagna dans le Centre-Nord de l'Italie, à partir d'un cas importé de l'Inde.

Chikungunya en Italie avant l'épidémie autochtone.

A. Beltrame (1), Z. Bisoffi (2), G. Ippolito (3),
A. Di Caro (3), L. Bordi (3), M.R. Capobianchi (3),
L. Nicoletti (4), M.G. Ciufolini (4) & P. Viale (1)

(1) Clinique des maladies infectieuses, Département de recherche clinique et morphologique, Université d'Udine – P.le S. Maria della Misericordia n°15, 33100 Udine, Italie.

(2) Centre pour les maladies tropicales, Hôpital du Sacré-Cœur, Via Sempredoni n°5, 37024 Negrar, Italie.

(3) Institut national pour les maladies infectieuses Lazzaro-Spallanzani - IRCCS, Via Portuense n° 292, 00149 Roma, Italie.

(4) Département des maladies infectieuses, parasitaires et Immunomédiées, Institut supérieur de santé, Viale Regina Elena n° 299, 00161 Roma, Italie.

Le chikungunya (CHIK) est une arbovirose (genre Alphavirus), classée algo-éruptive avec un syndrome dengue like, classiquement décrite comme bénigne, d'évolution aiguë ou sub-aiguë. À partir de février 2005, une épidémie de CHIK a touché les îles de l'océan Indien et de nombreux États indiens. Plusieurs pays d'Europe (France, Allemagne, Norvège, Espagne et Suisse) ont signalé des cas importés de maladie chez des touristes et des visiteurs revenant de ces zones. La quantification des cas importés de CHIK est un élément nécessaire à l'évaluation du risque potentiel de transmission autochtone en Europe liée à la présence d'*Aedes albopictus*.

Nous décrivons ici les caractéristiques des patients avec CHIK observés entre janvier 2006 et août 2007 en Italie. Les cas inclus ont été recensés à partir de la base de données des deux laboratoires italiens de référence (Istituto Superiore di Sanità (ISS) et INMI L. Spallanzani) qui utilisent l'inhibition de l'hémagglutination, immunofluorescence, la neutralization test et la RT-PCR. Un cas de CHIK importé a été défini confirmé par la présence dans le sérum d'anticorps anti-CHIK de type IgM avec ou sans IgG et/ou une RT-PCR positive et prélevé en métropole.

Au 30 août 2007, seulement 45 cas importés de CHIK avaient été identifiés. Globalement, 28 patients étaient de sexe masculin (62,2 %) et l'âge moyen était de 41 ans (extrêmes 1-69). La majorité des cas (34, 75,6 %) avait séjourné dans les îles de l'océan Indien; 9 (20 %) en Asie et 2 (4,4 %) en Afrique. La plupart de cas importés ont été identifiés dans les régions de l'Italie du Nord et Centrale. Les manifestations les plus souvent observées étaient de la fièvre (100 %) et des éruptions maculeuses (68,8 %). La présence de fièvre au moment du retour en métropole, définie comme la présence de la phase virémique, était connue pour 63,6 % (28/44) des cas; 15 cas (53,6 %) déclaraient ce symptôme.

Le nombre de cas de CHIK est sans doute sous-estimé : carence de réactifs commerciaux de sérologie, problème des cas pauci ou asymptomatiques. Cependant, un pourcentage important de cas importés étaient « potentiellement virémiques » (53,6 %). Ces données épidémiologiques, d'une part, et les données entomologiques, d'autre part (un moustique compétent présent) sont en faveur d'un risque réel d'implantation du CHIK en Italie.

Ceci souligne l'importance :

- d'informer les voyageurs se rendant en zone endémique de prendre des mesures de protection vis-à-vis des piqûres de moustiques durant leur séjour et de les inviter à consulter en cas d'apparition de signes fébriles dans les 12 jours suivant leur retour

- d'informer et éduquer les médecins sur l'épidémiologie et les manifestations cliniques de l'infection à virus CHIK pour permettre une détection plus complète des cas importés.

Outbreak of Chikungunya fever in the Province of Ravenna : social and operational aspects

R. Angelini (1), P. Angelini (2), A.C. Finarelli (2),
P. Macini (2) & L. Venturi (1)

(1) Département de santé publique, Unité de santé locale, Ravenna, Italie.

(2) Service de santé publique, Région Émilie-Romagna, Italie.

On August 9th 2007, the services of public health of the local health unit (AUSL) of Ravenna find out an unusual number of cases of very high fever in the inhabitants of a village (around 2.000 persons) of the municipality of Cervia: Castiglione di Cervia.

In spite of the fact that the signalling was imprecise immediately a lot of verifications started (first aid services, hospital, general practitioners...) to identify nature, dimensions and source of the phenomenon.

On August 14th – it shall be highlighted the operational difficulty due to the general break of all working activities in August for summer holiday – a first list of 47 cases (high fever, headache, joint pain, fatigue, skin rash) is picked up and it starts an epidemiological investigation; moreover an active surveillance system, that involves the family doctors of the province, is implemented: any new cases have to be reported daily with the purpose of following the trend of the epidemic.

After a first hypothesis of Sand fly fever, negative results of entomological captures carried on from August 17th to August 21th, by two interdisciplinary regional groups (biologists, doctors and veterinarians) : "sanitary entomology" and "vector-borne disease control system", drive the department of public health to exclude this suspected disease.

The above named entomological captures, combined to the picked information collected during the epidemiological investigation that was timely set up, they show an extraordinary presence of *Aedes albopictus* (mosquito signalled on the provincial territory, firstly, in 1994).

On August 18th, with a strong action of disinfestations, a control campaign of the population of mosquito starts, being sure that *Aedes albopictus* has a fundamental role in the diffusion of the feverish epidemic.

Other insecticide measures continued in the following days with chemical formulations (pyrethrins) in public areas and private spaces, antilarval products (insect growth regulators and *Bacillus thuringiensis*); moreover best efforts were used to implement actions of health education « house to house » aimed at instructing the inhabitants of Castiglione to eliminate incorrect domestic situations showing mosquito's breeding places.

On August 29th, in coordination with the Ministry of health and the *Istituto Superiore di Sanità* (ISS), the Administration of Emilia-Romagna region issued the first directives for the activation of a system of active surveillance on vector-borne diseases where public administrations, institutions and sanitary services are made aware of their responsibilities about mosquito control.

On August 30th, in the laboratories of the *Istituto Superiore di Sanità*, the presence of antibody titres to Chikungunya is detected in sera of patients of Castiglione.

On August 31th, in the laboratories of the *Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia-Romagna*, Chikungunya virus is isolated in mosquito captured in Cas-

Castiglione di Cervia and Castiglione di Ravenna (this second small village, around 2.000 persons, is separated by a medium river and belongs to another administrative territory : the municipality of Ravenna).

The results of laboratory investigations are the confirmation of a disease – Chikungunya fever – that, until that moment, was the more accredited diagnostic hypothesis on the base of epidemiological considerations and clinical symptoms.

It doesn't represent a negligible detail that on August, the department of public health of the AUSL of Ravenna, under the pressure of a strong and nervous attention of mass media, has had to resolve four important sanitary alerts : an outbreak of avian influence in poultry, virus type A subtype H5; two outbreaks of avian influence in poultry, virus type A subtype H7; a serological positive result for West Nile Disease in sentinel animals (a cross-reaction that based on subsequent in-depth researches documents, it resulted as the first signalling of the Usutu virus circulation in Italy).

On November 20th, the Ministry of health declares officially concluded the epidemic of Chikungunya fever in Emilia-Romagna (217 cases of which 170 in the Province in Ravenna).

The experience made to emerge, in all of its dimension and importance, how *Aedes albopictus* cannot be considered a nuisance and a trouble of the social life of the people only and how vector-borne diseases are an actual and true sanitary risk toward which it's necessary to invest resources with the purpose to implement prevention and control programmes. In such a vision of the matter the administration of Emilia-Romagna region, through the strengthening of existing projects and/or the launch of new control plans, has endowed the regional health services with some operational tools:

- regional study group for “sanitary entomology”;
- regional project for the implementation of a “system for the control of vector-borne diseases”;
- regional programme for the “Mosquito Tiger control and prevention of Chikungunya and Dengue”.

It has been implemented a sero-prevalence investigation on a representative selection of resident people of the villages of Castiglione di Cervia and Castiglione di Ravenna to detect the true dimension of the epidemic individualizing asymptomatic persons; finally, in collaboration with the *Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia-Romagna (IZSLER)* jointly with the French *Institut national pour la recherche agricole (INRA)*, a campaign of serological monitoring in animals living in the area (dogs, poultry, free living pigeons and coypus) is being carried out to detect the possible role of said animals in the transmission of Chikungunya virus.

Infection due au chikungunya à la Réunion : formes graves « émergentes » de l'adulte en service de réanimation du Centre hospitalier départemental de Saint-Denis, de mai 2005 à mai 2006.

B.-A. Gaüzere (1), O. Matinet (1), A.H. Reboux (1), G. Lebrun (1) & M.C. Jaffar-Bandjee (2)

(1) Service de réanimation polyvalente

(2) Laboratoire de virologie, Centre hospitalier départemental, 97405 Saint-Denis, la Réunion.

Le premier contact du virus chikungunya (CHIK), agent d'une arbovirose réputée bénigne, avec une région fortement médicalisée comme l'île de la Réunion a révélé des formes cliniques graves différentes de celles classiquement décrites (1, 2). Nous rapportons l'observation de formes gra-

ves chez l'adulte dans l'un des trois services de réanimation de l'île.

De mai 2005 à mai 2006, ont été colligés de façon prospective tous les patients admis en réanimation au décours d'un tableau clinique évocateur de CHIK, compliqué d'encéphalopathies, de déficit moteur ou de décompensation d'une pathologie pré existante, et nécessitant le support d'au moins une fonction vitale. La confirmation de l'infection a reposé sur l'identification du virus par RT-PCR dans le sérum, le LCR ou la présence d'IgM dans le sérum ou le LCR, ou d'IgG dans le LCR. Il est à noter que jusqu'à la fin 2005, les dosages d'IgM et les RT-PCR CHK n'étaient pas pratiqués à la Réunion. Parallèlement, un système de surveillance globale a été mis en place par l'Institut national de veille sanitaire (InVS) afin de recenser et décrire les formes émergentes hospitalières (3) définies comme tout patient de 10 jours ou plus hospitalisé dans un contexte d'infection due à CHIK biologiquement confirmée présentant des symptômes autres que fièvre et arthralgies.

37 patients ont été admis en phase virémique ou au décours immédiat d'une infection due à CHIK : 16 hommes et 21 femmes d'âge moyen 57,2 ans. 31 (86,1 %) présentaient de lourds antécédents pathologiques. La forte létalité (40,5 %) des patients présentant des formes graves de CHIK a été supérieure à la létalité moyenne du service (23 %). Deux types de manifestations occupent une place particulière : les atteintes neurologiques graves et les insuffisances hépatiques. Ont été également notées des décompensations de pathologies chroniques chez des patients souvent âgés. Après un début progressif de l'épidémie fin mars 2005, les deux premières formes graves ont été admises à la fin du mois de mai 2005 et au mois de juillet 2005, et rapportées tardivement au CHIK. Par la suite de nombreux patients furent admis en réanimation pour des tableaux sévères et variés, notamment lors de la forte poussée épidémique du premier quadrimestre 2006.

Méningo-encéphalites

5 cas de méningo-encéphalites ont été observés chez 2 hommes et 3 femmes, d'âge médian 62,8 ans avec des extrêmes de 25 à 78 ans. Admission pour troubles de la conscience, convulsions ou paralysies, avec positivité des IgM dans le LCR chez les 2 premiers patients en raison du caractère tardif de l'évocation du diagnostic (deuxième prélèvement de LCR) et de la RT-PCR dans le LCR chez les 3 derniers patients. Les diagnostics d'autres encéphalites ont été exclus. Ces tableaux avaient été précédés de signes cliniques typiques d'infection à CHK : fièvre brutale et élevée, arthralgies et éruption cutanée.

Au plan des examens complémentaires, les TDM cérébrales et les IRM étaient normales (T1, T2 et Flair dans quelques cas), les EEG étaient normaux ou microvoltés avec ondes thêta et delta. Le traitement initial a consisté en aciclovir (30 mg/kg/j) dans l'attente de la confirmation biologique du diagnostic chez les deux premiers patients admis en 2005, comme traitement empirique d'une encéphalite herpétique. Tous les patients ont nécessité la ventilation mécanique, la durée moyenne de séjour en réanimation a été de 15,8 jours. 2 patients étaient indemnes de toute pathologie antérieure. Un patient est décédé, les 4 autres ont présenté des récupérations de bonne qualité après quelques semaines d'évolution.

Polyradiculonévrites

2 patientes atteintes de polyradiculonévrites (syndrome de Guillain Barré) ont été admises respectivement en décembre 2005 et en mai 2006 (4). Une femme (51 ans), hypertendue et diabétique a présenté 3 semaines après une forme typique CHIK, une diplopie faciale avec tétraparésie ascendante (LCR : protéines 1,44 g/l, GB 1/mm³). L'évolution a été favorable sans séquelles après 12 jours de ventilation mécanique.

Une femme 49 ans, sans antécédents, a présenté une diplégie faciale et paralysie ascendante (LCR protéines 1,28 g/l, GB 7/mm³), ventilation mécanique pendant 9 jours et récupération complète en 3 semaines.

Chez les 2 patientes, l'EMG était caractéristique et les IgM ont été retrouvées dans le sérum et le LCR. Les deux patientes ont reçu un traitement par Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse, traitement habituel des polyradiculonévrites.

Atteintes hépatiques graves

5 patients ont été admis pour hépatite aiguë grave : 2 hommes et 3 femmes, d'âge moyen (47,6 ans avec extrêmes de 40 à 59 ans). La durée moyenne de séjour a été de 4,6 jours avec des extrêmes de moins de 24 heures à 14 jours. Un éthylysme chronique a été retrouvé chez 4 patients, le cinquième étant porteur d'une drépanocytose homozygote, avec atrophie hépatique et éthylysme occasionnel. La plupart des patients avaient reçu du paracétamol ou du dextropropoxyphène sans précisions sur les doses ingérées, mais les paracétamolémies étaient inférieures aux doses toxiques. L'ictère était constant et les trois femmes ont présenté des défaillances multiviscérales profondes nécessitant des moyens lourds de réanimation, suivies du décès. Les deux hommes ont survécu.

Au plan biologique ont été notés : une cytolysse hépatique avec prédominance des ASAT sur les ALAT : (268 ± 184 N) vs (75 ± 70 N), TP inférieur à 50 % avec nadir : 32 ± 15 %, facteur V : 28 ± 15 %. Les autres causes d'hépatites aiguës ont été éliminées.

Au plan anatomopathologique, les examens de tissu hépatiques réalisés chez trois patients (dont deux en post-mortem) ont montré un aspect d'hépatite aiguë dans deux cas. Deux types d'atteinte ont été identifiées : hépatite nécrosante sub massive proche de celles décrites dans les viroses hémorragiques et nécroses limitées péricentrolobulaires associées à une hépatite modérée à cellules rondes. En immuno-histochimie, ont été retrouvées des inclusions dans les cellules de Küpfer et à un degré moindre dans les hépatocytes.

Décompensations d'états pathologiques antérieurs

6 patients ont été admis dans des tableaux de cardiopathies décompensées. Il s'agissait d'un homme et de 5 femmes, d'âge moyen : 76 ans avec extrêmes de 62 à 89 ans. La durée moyenne de séjour a été 2,3 jours avec extrêmes de moins de 24 heures à 5 jours. 5 patients ont décompensé en phase virémique, dont quatre avaient une cardiopathie connue, 1 hypertendu et diabétique sans cardiopathie connue, le dernier était éthylique chronique. 4 patients sont décédés.

20 patients ont été admis pour d'autres types de décompensation : 12 hommes et 8 femmes, âge moyen 52,3 ans avec des extrêmes de 37 à 82 ans. Durée moyenne de séjour : 9,9 jours avec extrêmes de 1 à 32 jours. 9 patients ont été admis en phase de virémie et 11 après la virémie. Troubles de conscience (3), choc septique avec insuffisance rénale (4), défaillance multiviscérale (3), insuffisance respiratoire (3), chute (1), infarctus du myocarde (1), insuffisance rénale isolée (1), accident vasculaire (1), arrêt cardiaque (1). 8 patients sont décédés.

Par ailleurs, selon l'InVS, au cours de l'épidémie, 878 formes émergentes hospitalières ont été recensées : 44 cas materno-néonataux (5) et 834 cas émergents hospitaliers, dont 247 (30 %) cas graves. 68 (8 %) d'entre elles sont décédées. Ces formes représentaient 0,36 % des cas de CHIK dans la population. Les manifestations dermatologiques (347 (40 %) cas), digestives (333 (38 %) cas) et neurologiques (327 (37 %) cas) étaient les plus fréquentes.

Parmi ces patients, le nombre de formes graves biologiquement confirmées chez des patients âgés de plus de 10 jours et nécessitant le maintien d'au moins une fonction vitale en

réanimation (adulte ou pédiatrique) s'est élevé à 178, avec 55 décès. Des facteurs de co-morbidité ont été retrouvés chez 87 patients (61 %). L'âge médian des décès est de 79 (0-102) ans, avec un sex ratio équilibré.

Le neurotropisme d'autres arbovirus a été rapporté lors de la dengue, de la maladie du Nil occidental, des maladies équine américaines et de l'encéphalite japonaise. Au cours de l'infection due à CHIK, bien que la littérature fasse état de plusieurs cas anciens d'atteinte neurologique grave chez des enfants asiatiques, avec un décès et deux séquelles, les manifestations neurologiques graves chez l'adulte n'avaient jamais été décrites. La normalité de l'imagerie cérébrale dans les formes sévères de méningo-encéphalites à CHIK, y compris en IRM, contraste avec ce qui est observé au cours d'autres atteintes virales (herpès) et au cours des encéphalites par transmission materno-néonatale (des lésions cérébrales ont été observées en IRM de diffusion). Le pronostic favorable des atteintes neurologiques justifie une prise en charge symptomatique optimale en milieu de réanimation.

À la différence de la dengue, les manifestations hépatiques graves n'avaient jamais été décrites au cours de l'infection due à CHIK. La positivité de la RT-PCR Chik chez les 5 patients suggère des complications hépatiques en phase de virémie. L'hépatotoxicité virale propre est évoquée, mais il existe des cofacteurs systématiques : alcoolisation et/ou prise de paracétamol, recours à la pharmacopée locale. La prépondérance des ASAT est observée dans l'hépatite alcoolique et est également rapportée dans des hépatites de la dengue, contrairement aux autres hépatites virales. L'étiologie de ces hépatites aiguës fulminantes apparaît donc multifactorielle.

Conséquence des pathologies de transition et de superposition, les Réunionnais sont polyopathologiques beaucoup plus tôt que les Métropolitains. La prévalence de l'hypertension artérielle, du diabète et donc des pathologies dégénératives (insuffisance rénale, coronaropathies), sur fond de forte alcoolisation, est plus élevée qu'en métropole. La nature de la relation entre ces personnes âgées et fragiles et le CHIK reste à préciser, mais rappelle la morbidité et la mortalité liées à la grippe banale pendant les hivers de l'hémisphère Nord. Peuvent-être suggérés les rôles aggravants de la déshydratation majorée par les fortes chaleurs de l'été austral, de la tachycardie et de la toxicité des drogues (AINS, paracétamol, corticoïdes...), ainsi que de la pharmacopée locale (herbages et décoctions à visée immunostimulantes, dont *Morinda citrifolia*).

Les manifestations neurologiques et hépatiques graves chez l'adulte n'avaient jamais été décrites au cours de l'infection à CHIK. La nosologie de ces formes émergentes qui occasionnent une forte létalité reste à préciser. L'éventuelle traduction clinique des mutations du virus observées en cours d'épidémie n'est pas établie (6). Enfin, comme lors d'autres infections virales, les personnes présentant des tares sous-jacentes, ont été particulièrement vulnérables. À la suite de la Réunion, l'île Maurice (7) et l'Inde (8) ont également rapporté une surmortalité importante, concomitante de l'épidémie de chikungunya, confirmant la gravité de cette arbovirose.

Références

1. FLAHAULT A, AUMONT G, BOISSON V *et al.* – Chikungunya, la Réunion and Mayotte, 2005-2006 : an epidemic without a story? *Santé Publique*, 2007, 19, 165-195.
2. RENAULT P, SOLET JL, SISSOKO D *et al.* – A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77, 727-731.
3. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/chik_surveillance_2007/index.html
4. WIELANEK AC, DE MONREDON J, EL AMRANI M *et al.* – Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology*, 2007, 27, 2105-2107.
5. RAMFUL D, CARBONNIER M, PASQUET M *et al.* – Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J*,

2007, 26, 811-815.

6. SCHUFFENECKER I, ITEMAN I, MICHAULT A *et al.* – Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med*, 2006, 3, e263 (Epub 2006 May 23).
7. BEESON S, FUNKHOUSER E, KOTEA N *et al.* – Chikungunya fever, Mauritius, 2006. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14, 337-338.
8. MAVALANKAR D, SHASTRI P, BANDYOPADHYAY T *et al.* – Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, ahmedabad, India. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14, 412-415.

Qualités des systèmes de surveillance épidémiologique lors de l'épidémie de chikungunya à la Réunion (2005-2006).

J.-P. Boutin & B. Queyriaux

Département d'épidémiologie et de santé publique, Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, BP 46, 13998 Marseille armées

En mars 2005, la fièvre due au virus Chikungunya (VCHIK) a émergé à la Réunion. De décembre 2005 à juin 2006, une épidémie sans précédent a ravagé l'île.

L'objectif était de comparer les données épidémiologiques fournies par les différentes sources disponibles et mettre en évidence leurs avantages et inconvénients.

Les sources étaient : un système de surveillance épidémiologique civil basé sur un réseau sentinelle de 31 médecins généralistes volontaires en 2005, porté à 44 en 2006 ayant une périodicité de déclaration hebdomadaire; un système de surveillance militaire basé sur l'obligation de déclaration hebdomadaire dans la totalité du réseau sanitaire militaire, constitué de 5 cabinets médicaux de 1 à 3 médecins par cabinet; un système de recueil d'activité (passages aux urgences et admissions) hebdomadaires dans les 4 principaux hôpitaux publics; un système de déclarations des arrêts de travail enregistrés à la caisse générale de sécurité sociale; une enquête de cohorte réalisée dans la gendarmerie nationale (757 gendarmes) au terme de l'épidémie en juin 2006, et enfin une enquête transversale par sondage aléatoire en population générale (2 442 personnes) en août 2006.

3 critères de comparaison ont été retenus : estimation de l'incidence cumulée, qualité des courbes épidémiologiques pour l'alarme et le suivi de l'épidémie et répartition temporo-spatiale des cas.

L'incidence clinique cumulée dans la population réunionnaise a été estimée à 264 000 cas à partir du réseau sentinelle, soit 33,5 % de la population, et à 35,9 % par l'enquête en population générale, tandis que l'incidence sérologique cumulée a été estimée à 38,3 % par l'enquête en population générale. L'enquête de cohorte en gendarmerie rapporte une incidence clinique de 23,4 % et une incidence sérologique de 19,2 %. Dans les 2 enquêtes on retrouvait 6 % de cas cliniques séronégatifs (faux positifs). Dans l'enquête en population générale, il y avait 6 % de cas asymptomatiques séropositifs (faux négatifs) et seulement 3 % dans la cohorte de gendarmes. L'incidence clinique cumulée dans les armées, estimée par l'obligation de déclaration hebdomadaire, n'a été que de 7,2 %.

Les courbes épidémiques hebdomadaires ont été réalisées pour la surveillance par réseau sentinelle et la surveillance militaire depuis mars 2005; et pour les passages aux urgences et admissions et les arrêts de travail au premier semestre 2006. La courbe issue du réseau sentinelle fut la première à engendrer une alarme par dépassement du pic atteint lors de l'émergence (mai 2005) dès la semaine 51 de 2005. La surveillance militaire fut prise en défaut et n'engendra une alarme qu'en semaine 3 de 2006 : elle était ensuite comparable. Les autres courbes épidémiologiques n'étaient disponibles qu'une fois

l'épidémie à son acmé (semaine 4 de 2006) et sans données historiques permettant un comparatif.

Aucun système continu de surveillance épidémiologique n'a permis un réel suivi de la répartition spatiale des cas parmi les 24 communes de l'île et dans le temps. En particulier le fait que le réseau sentinelle n'était présent que dans 50 % des communes et que dans les communes où exerçait au moins un médecin sentinelle, le ratio de ces derniers variait de 1,66 à 19,34 pour 100 000 habitants et n'a jamais permis de suivre finement le déplacement de l'épidémie tout autour de l'île. L'enquête en population générale, réalisée 6 mois après le pic épidémique, n'a pas permis de dater raisonnablement la date d'apparition des signes. Seule l'enquête de cohorte en gendarmerie a permis de décrire une circulation de l'épidémie démarrant au sud, puis se généralisant à toute l'île pour finir à l'ouest au cours des 6 mois de l'activité principale du phénomène épidémique.

La comparaison sur 3 critères des systèmes de surveillance utilisés pendant l'épidémie montre l'intérêt des réseaux sentinelles pour l'alarme épidémiologique, mais milite en faveur d'un effort pour le recrutement de sentinelles représentatives aux points de vue géographique et démographique. À défaut de réseau sentinelle représentatif, seules les enquêtes permettent correctement de décrire les phénomènes épidémiques, mais avec des délais et des coûts incompatibles avec la nécessité de décision rapides en santé publique.

Epidemiological and clinical aspects of Chikungunya virus epidemic in Italy.

G. Rezza

Unité d'épidémiologie, Département des maladies infectieuses, parasitaires et immunomédiées, Institut supérieur de santé, Roma, Italie.

Chikungunya virus (CHIKV), which is transmitted by *Aedes* spp mosquitoes, has recently caused several outbreaks on islands in the Indian Ocean and on the Indian subcontinent. Although *Aedes albopictus*, which is widespread in several countries in Southern Europe, was known to have a good vectorial capacity for CHIKV, no cases of local transmission were reported in regions with temperate climates such as those belonging to the Mediterranean area.

In August 2007, after reports of a large number of cases of febrile illness of unknown origin in two contiguous villages (i.e., Castiglione di Cervia and Castiglione di Ravenna) in North-Eastern Italy, an outbreak investigation was conducted in order to identify the etiology of the disease, the primary source of infection, and the modes of transmission. An active surveillance system, based on daily reports by general practitioners, was also implemented. The clinical case-definition was presentation with fever and joint pain. Blood samples were gathered and analysed by serological assays and PCR to identify the causal agent. Locally captured mosquitoes were also tested by PCR. Phylogenetic analysis of the CHIKV E1 region was performed.

Analysis of the samples from human beings and from pools of mosquitoes confirmed the clinical suspicion that the outbreak was caused by CHIKV. We identified 205 cases of infection between July 4th and September 27th; few other cases were reported after this date. Most cases were reported in the two initially affected villages, but smaller clusters were also detected in other towns in the same area of the Emilia-Romagna region (i.e., Cervia, Cesena, Ravenna, Rimini). Three cases were retrospectively confirmed in the city of Bologna. The presumed index case was a man from India who developed symptoms while visiting relatives in one of the villages (i.e., Castiglione di Cervia). Phylogenetic analysis showed a high

similarity between the strains found in Italy and those identified during an earlier outbreak on Indian Ocean Islands. The disease was fairly mild in nearly all cases, with only one reported death in an old man with underlying morbidity. The most common symptoms were fever, joint pain, and fatigue; skin rash and headache were reported in more than 50 % of the patients.

In conclusion, this outbreak of CHIKV disease in a non-tropical area was to some extent unexpected and emphasizes the need for preparedness and response to vector-borne infections and other emerging infectious threats in the era of globalisation.

Quantification of Chikungunya virus by a real time RT-PCR targeting nsP1.

F. Carletti, C. Castilletti, L. Bordi, M. Sciarrone, G. Ippolito, M.R. Capobianchi & A. Di Caro

Institute national pour les maladies infectieuses L.-Spallanzani, Roma, Italie.

Since 2005, large outbreaks of a mosquito-borne viral disease, Chikungunya, have occurred in the Comoro Islands, spreading to other Indian Ocean countries. Since the beginning of the outbreak, more than 1,000 imported CHIKV cases have been detected among European and American travellers returning from the affected areas, raising concerns about its possible spreading in South European countries, where a suitable vector is present. In fact, during the summer 2007, an outbreak of chikungunya fever occurred in North-Eastern Italy, and elicited renovated attention to this infection, highlighting the necessity to improve the laboratory tools used for the diagnosis and monitoring of the disease. To facilitate the rapid diagnosis of this infection a new quantitative RealTime PCR method has been developed. The performance of the test are consistent with the measurement of the kinetics of virus replication both in vivo and in vitro.

We have developed a FRET-probe-based real-time PCR targeting the nsP1 gene. To increase sensitivity and to be able to detect all Asian and African Chikungunya strains, two pairs of primers, targeting the same nsP1 fragment (142 bp), were designed, using the LightCycler probe designer V. 2.0 software. The two primer are used together, in equimolar ratio.

Sensitivity of the test, performed by probit analysis, is 20 cp/reaction (equivalent to 4.000 cp/ml) and the linear range spans from 3×10^1 to 3×10^8 cp/reaction. To validate the quantitative assay, we performed viral inhibition experiments in vitro with recombinant IFN alfa. Virus replication was measured in parallel with infectivity titration and viral RNA measurement. A dose-dependent inhibition of viral infectivity, as well as of virus RNA yield, was observed. When the newly established test was applied to sera from acutely infected patients, Chikungunya viremia ranged from 1.3×10^5 to 6×10^8 .

The method here described is a useful tool for rapid detection of Chikungunya virus and to monitor the viral load in infected patients. The wide linear range of the assay is consistent with in vitro studies where accurate evaluation of viral replication is needed, such as for the studies on antivirals. We anticipate that the primer design of the method, aimed at detecting both African and Asian Chikungunya strains, could be particularly suitable for differential diagnosis of febrile syndromes in travellers.

Rapid diagnosis of chikungunya.

Z. Bisoffi (1), M. Mistretta (1), A. Beltrame (2), L. Nicoletti (3), M.G. Ciufolini (3) & A. Anghe-

ben (1)

(1) Centre for Tropical Diseases, Hôpital du Sacré-Cœur, Via Sempredoni n° 5, 37024 Negrar, Verona, Italie.

(2) Clinique des maladies infectieuses, Département de recherche clinique et morphologique, Université d'Udine, Italie.

(3) Département des maladies infectieuses, parasitaires et immunomédiées, Institut supérieur de santé, Roma, Italie.

The recent occurrence of an outbreak of chikungunya in Northern Italy (1) emphasizes the need for a rapid screening of potential epidemic threats. As a coincidence, the outbreak cause was ascertained (in August 2007) just after publication of the cases we had observed in travellers returning to Italy (2) : we explicitly concluded that the possibility of local transmission could not be ruled out. However, the rapid detection of a potential outbreak is partly hampered by lack of specific diagnostic facilities in virtually all laboratories. Serum samples had to be sent, both for imported (2) and autochthonous (1) cases, to a national reference laboratory. A rapid diagnostic test (RDT) for chikungunya would therefore be invaluable for screening purposes.

Through a web search, we found an immune chromatographic RDT (IgM) recently developed by CTK Biotech, Inc. (S. Diego, CA, USA). As we were unable to find any data in the medical literature on the test accuracy, nor on any other corresponding test, we performed the RDT on 53 serum samples, previously tested at the National Reference Laboratory of the Istituto Superiore di Sanità in Rome, that had been kept frozen at -80°C . The RDT was performed by a biologist (MM) who was blind to previous results.

13/14 samples from previously confirmed chikungunya cases were found positive by RDT (sensitivity 93%), while 37/39 control samples (of which some samples from confirmed dengue cases) were correctly found negative (specificity 95%). Of the two false positive samples, one had a positive rheumatoid factor (RF).

Our preliminary results are promising and roughly confirm data obtained by French researchers of « Unité de virologie, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées ». They should prompt evaluation of chikungunya RDT on a larger number of samples. A limitation of our preliminary study was that only part of the patients were in the acute (febrile) phase of the disease when first assessed, therefore we cannot state that the test sensitivity would be equally good during the first days of the viremic phase. Nevertheless, if our results were confirmed by a larger study, we propose that the RDT should be routinely used by regional referral centres for imported tropical and infectious diseases, in order to decentralize the first screening of suspected cases. Confirmation tests should probably be reserved to a few referral laboratories.

References

- 1 REZZA G, NICOLETTI L, ANGELINI R et al. – Infection with chikungunya virus in Italy : an outbreak in a temperate region. *Lancet*, 2007, **370**, 1840-1846.
- 2 BELTRAME A, ANGHEBEN A, BISOFFI Z et al. – Imported chikungunya infection in Italy. Report of 17 consecutive cases in travellers. *Emerg Infect Dis*, 2007, **13**, 1264-1266.

Chikungunya : qu'avons nous appris depuis la Réunion ?

H. Tolou

Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Marseille, France.

Pour les média, nos concitoyens et même pour nos milieux médicaux, le nom « chikungunya » évoquait peu de chose

jusqu'à la fin de l'année 2005. Le signalement puis l'aggravation d'une épidémie touchant plusieurs îles de l'océan Indien, dont celle de la Réunion, lui ont conféré une brûlante actualité, avant même qu'on ait parfaitement assimilé la signification ou l'orthographe.

Chikungunya est le nom, issu de langues locales, donné à un virus découvert en 1952 en Tanzanie, et responsable chez l'homme de syndromes fébriles accompagnés de manifestations douloureuses, surtout articulaires et musculaires, provoquant une impotence quasi-totale chez les malades. Le virus a été identifié comme un alphavirus (famille Togaviridae), dont la transmission est essentiellement assurée par des moustiques du genre *Aedes*, principalement *Ae. aegypti*, vecteur également de la fièvre jaune et de la dengue. De nouvelles épidémies ont été par la suite signalées, en Afrique Centrale et de l'Ouest, mais aussi en Asie et en Inde. D'autres, sans doute, n'ont pas été identifiées, le syndrome infectieux provoqué étant commun dans ces régions, et son évolution généralement bénigne. Des études ont cependant été menées en quelques occasions. Elles ont mis en évidence le mode de début brutal de la maladie et son caractère invalidant, la progression rapide des épidémies et leur impact sanitaire ou économique majeur, la faible proportion de cas asymptomatiques, la persistance des phénomènes douloureux ou de véritables arthrites très à distance de l'épisode aigu, l'absence de traitement efficace des atteintes articulaires. Plus ponctuellement, on a relevé la possibilité de manifestations hémorragiques sans gravité (essentiellement en Asie, peut-être en relation avec une co-infection par la dengue), ou de formes neurologiques (encéphalites), en particulier chez le sujet jeune.

L'île de la Réunion est située en zone tropicale, mais elle bénéficie depuis longtemps d'un réseau sanitaire au standard « occidental ». Le paludisme y a été éradiqué, les populations de moustiques en principe contrôlées : la population humaine se trouve de fait protégée d'infections endémiques dans les régions voisines d'Afrique ou de Madagascar. Elle est donc « naïve » d'un point de vue immunologique et peu préparée à faire face aux épidémies de grande ampleur auxquelles sont habituées des régions moins favorisées.

Après avoir frappé le Kenya en 2004, puis les Comores, le virus Chikungunya a provoqué une première épidémie à la Réunion au printemps 2005. Au plus fort de cette épisode, on a relevé 450 cas hebdomadaires, après quoi les cas se sont maintenus à un niveau très bas avec l'arrivée de l'été (hiver austral), faisant espérer un retour à la normale. Mais en novembre 2005, le nombre d'infections est reparti brutalement à la hausse, pour atteindre 45 000 cas hebdomadaires fin janvier 2006. Au cours de cette deuxième phase, des formes graves ont été décrites, et plus de 250 décès ont été constatés chez des personnes déclarées infectées par le virus. Parallèlement, les enquêtes épidémiologiques et entomologiques ont montré que le vecteur principal de l'épidémie était *Aedes albopictus*, moustique qui n'avait joué jusque là qu'un rôle secondaire. L'impact économique, la détresse de la population et la saturation des structures médicales ont suscité une réaction nationale de grande ampleur, qui a permis en particulier la réalisation d'enquêtes et de recherches.

Les questions posées étaient nombreuses : elles concernaient l'origine du virus et son pouvoir pathogène, le rôle du vecteur, la qualité et la disponibilité des outils de diagnostic, la prévalence des infections et des formes symptomatiques, les risques de transmission par don de sang ou greffe, l'origine des formes graves (encéphalites du nouveau-né, formes cutanées ou hépatiques), les possibilités thérapeutiques (formes aiguës et séquelles rhumatismales), le tropisme du virus et le mécanisme de son pouvoir pathogène, le devenir de l'épidémie.

Ces questions ont reçu des réponses partielles, alors que l'épidémie de la Réunion s'est achevée durant l'été 2006. L'extension mondiale de *Ae. albopictus* et la survenue d'une épidémie de chikungunya en Italie durant l'été 2007 doivent toutefois nous inciter à ne pas relâcher la surveillance et l'effort de recherche.

***Aedes albopictus* in Italy (1990-2007) - Updating on its distribution and seasonal behaviour.**

G. Majori & R. Romi

Vector-borne Diseases and International Health, Département des maladies infectieuses, parasitaires et Immunomédiées, Institut supérieur de Santé, Roma, Italie.

In 1990, *Aedes albopictus*' presence was reported in Italy from Genoa. In September 1991, the first breeding populations of *Ae. albopictus* were discovered in Veneto Region, Italy. Larvae were collected in a wide variety of peridomestic containers and in used tires. Attempts were made to eradicate this species from infested areas. Soon after, a programme for *Ae. albopictus* surveillance and control was established in Italy by the Ministry of Health, with the coordination of all activities by the *Istituto Superiore di Sanità* (ISS). In 1992, it was assessed that a load of used tires coming from Atlanta, Georgia, found infested by *Ae. albopictus* eggs able to develop in situ, was one of the source of the infestation in Veneto Region. The "tiger mosquito" reached other Italian regions through gradual colonization of the bordering areas and through short or long distance passive transfer of egg and adult stages. In 1994, new infestations were recorded in other Regions (total 10 Regions). In 1994, an International Workshop "The geographic spread of *Aedes albopictus* in Europe and the concern among public health authorities" Rome, 19-20 December 1994, was organized by the ISS, in which guidelines for the control of *Ae. Albopictus* in Italy and eventually in Europe were developed. In August 1997 a focus of *Ae. albopictus* was reported in two heavily populated suburbs of Rome. By the end of 1999, despite the attempts of controlling the spread, the "tiger mosquito" colonized 2/3 of the urban area. The invasion was completed in the year 2000. After the introduction and establishment of the mosquito population in Roma, females of the species extended their trophic activity to the coldest months of the year. Winter monitoring carried out from December 2003 to March 2004 in the urban area of the capital city recorded a weekly rate of positive ovitraps constantly around 30 %, for the entire period of surveillance (14 wk). Eggs from ovitraps did not hatch when stimulated in laboratory with a wet and dry procedure. Studies on geographical distribution of *Ae. albopictus*, adults behaviour, and factors involved in the production of diapausing eggs were carried out : adults of the species were reported to be active from April (February-March in Rome) to October (November-December in Roma), peaking in August-September. Adult females are exophilic, but also endophilic, and very antropophilic.

Measures to control the mosquito population and individual protection against bites have been planned and widely recommended :

- source reduction of breeding habitats in residential areas ;
- larvicidal control measures using either chemical or biological control ;
- space spraying of pyrethroids applied in case of high density of adult populations.

During the month of August 2007, local health authorities of the province of Ravenna, region Emilia-Romagna, Italy, detected an unusually high number of cases of febrile illness

in Castiglione di Cervia and Castiglione di Ravenna, two small villages divided by a river. At the end of the month, clinical and epidemiological investigations carried out by the local Health Units in collaboration with the region and the reference laboratory of the *Instituto Superiore di Sanità* in Roma, suggested an arbovirus as the possible cause of the outbreak. Serological testing and PCR confirmed the diagnosis of chikungunya fever, and the chikungunya virus was detected by PCR in *Aedes albopictus*.

This is the first documented local vector-borne transmission of Chikungunya virus in Europe.

Considering the presence of *Ae. albopictus* in other EU countries, appropriate measures to limit the risk of Chikungunya and other arboviruses transmission need to be selected and implemented.

L'évaluation du risque de dissémination de la dengue et du chikungunya en France métropolitaine.

M. Ledrans (1), A. Tarantola (1), E. Couturier (1), V. Vaillant (1), D. Dejour-Salamanca (1) et les participants au réseau de laboratoires pour la surveillance de cas importés de dengue et de chikungunya (2).

(1) Institut de veille sanitaire, Paris.

(2) CNR des arbovirus de Lyon, laboratoire associé au CNR de l'IMTSSA de Marseille, laboratoire Biomnis et Pasteur Cerba

La dengue et le chikungunya sont deux arboviroses des Régions intertropicales. La transmission se fait d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes*, notamment *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. Le risque d'initier une chaîne de transmission en France métropolitaine dépend d'une part du risque d'introduction du virus par l'arrivée de personnes virémiques et d'autre part du risque de transmission par des moustiques compétents. *Aedes albopictus* a été identifié depuis quelques années dans le sud de la France. Il est implanté depuis 2005 dans les Alpes-Maritimes, depuis 2006 en Haute-Corse et depuis 2007 dans le Var et en Corse du Sud.

En avril 2005, une importante épidémie de chikungunya a gagné la Réunion et a atteint son pic en février 2006. Fin février, on estimait que près de 200 000 personnes avait été touchées. En mars 2006, un premier bilan auprès des laboratoires effectuant le diagnostic du chikungunya en métropole a montré que des cas de chikungunya étaient importés en métropole (104 pour 2005). En mars 2006, les autorités sanitaires mettaient en place un plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue basé, notamment, sur la surveillance épidémiologique et entomologique, dans les objectifs de :

- développer la surveillance des cas humains d'infection au chikungunya et à la dengue au moyen d'une inscription de ces pathologies sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO) et d'une surveillance à partir des laboratoires ;
- renforcer la surveillance du moustique vecteur en métropole ;
- actualiser en permanence l'expertise pour réduire les risques de dissémination.

En conséquence, les cas importés de chikungunya et de dengue sont surveillés depuis le 1^{er} janvier 2006 à partir des résultats biologiques des principaux laboratoires (le recensement concerne les cas présentant une confirmation biologique obtenue sur un (des) prélèvement(s) effectué(s) dans un laboratoire métropolitain) et, depuis juillet 2006, par la DO (concerne des cas métropolitains confirmés biologiquement avec pour la dengue, des signes cliniques remontant à moins de 7 jours). Entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2007,

851 cas importés de chikungunya et 658 cas de dengue ont été identifiés à partir des données de laboratoire. L'évolution du nombre de cas de chikungunya a suivi la dynamique de l'épidémie dans l'océan Indien, alors que le nombre de cas de dengue a connu un pic au dernier trimestre 2007 en raison de l'épidémie survenue dans les Antilles françaises. Globalement, les régions les plus touchées sont l'Île-de-France (299 cas de chikungunya et 206 cas de dengue) et la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (94 cas de chikungunya et 98 cas de dengue), reflétant les échanges liés au tourisme ou à la migration entre ces régions et les zones d'endémo-épidémies pour ces deux arboviroses. Dans les départements où *Aedes albopictus* est déclaré implanté et de mai à novembre, période d'activité potentielle du moustique, 31 cas de dengue et 11 cas de chikungunya ont été rapportés.

Du 16 juillet 2006 au 31 décembre 2007, 87 cas de dengue et 54 cas de chikungunya ont été identifiés par la DO, dont 8 cas de dengue et 1 cas de chikungunya dans les départements où *Aedes albopictus* est déclaré implanté et pendant sa période d'activité potentielle.

Nos résultats apportent des éléments pour une évaluation qualitative du risque de transmission autochtone de ces maladies dans le sud de la France. Ils sont cependant entachés d'un certain nombre de limites :

- la relative incomplétude du recueil pour les diagnostics de dengue ;
- la confirmation biologique basée pour un certain nombre de cas sur une seule sérologie positive et la grande sensibilité des kits diagnostiques qui induisent une part de faux positifs ;
- la proportion de cas pauci ou asymptomatiques qui ne sont pas diagnostiqués (estimée à 16 % pour le chikungunya lors de l'épidémie et dépassant vraisemblablement les 50 % pour la dengue).

Par ailleurs, pour mieux quantifier le risque, il faudrait connaître la proportion de personnes virémiques sur le territoire métropolitain, (proportion estimée récemment à 63 % lors d'une étude spécifique auprès des cas importés pour le chikungunya), ainsi que la capacité vectorielle d'*Aedes albopictus* en fonction des conditions écologiques prévalant dans ces aires d'implantation. Celle-ci est présumée supérieure pour le chikungunya ainsi que l'a confirmé la survenue d'une flambée épidémique de chikungunya en août 2007 dans la région d'Emilia-Romagna en Italie, première incursion du virus en Europe.

La dengue : vers un futur vaccin pour une maladie émergente.

C. Luxemburger

Sanofi Pasteur, Lyon, France

La dengue est la plus importante des arboviroses humaines. Elle est en progression constante depuis le début des années 1980 et est considérée comme émergente car les épidémies sont plus importantes, plus fréquentes, et plus de 100 pays sont maintenant touchés. Plutôt de type épidémique, la transmission devient endémique dans certains pays, avec une circulation permanente des 4 sérotypes. Le poids de la maladie est probablement sous-estimé comme l'ont démontré des études prospectives menées au Vietnam et à Porto Rico dans lesquelles une recherche active des cas a permis de diagnostiquer 3 à 10 fois plus de dengue maladie que lors de la surveillance passive.

Des progrès importants dans le développement des vaccins ont été réalisés ces dernières années et ce développement est

soutenu par plusieurs initiatives internationales (OMS, *Pediatric Dengue Vaccine Initiative*, Institut Carso).

Parmi les candidats vaccins, celui dont le développement est le plus avancé est un vaccin vivant atténué tétravalent contenant les virus DEN 1, 2, 3 et 4, atténués par chimérisation dirigée : les virus vaccinaux exprimant les gènes pre-M codant pour la membrane et E pour l'enveloppe de chaque serotype de dengue sont insérés à la place des gènes correspondants de la souche vaccinale de la fièvre jaune 17D.

Les études cliniques réalisées avec ces vaccins chimères ont montré que :

– une seule inoculation d'un monovalent DEN2 induit une séroconversion chez 100 % des sujets;

- cette réponse immunitaire se produit 2-3 semaines après vaccination;
- des virémies de virus vaccinaux apparaissent dans la première semaine, de faible magnitude, de courte durée et n'excèdent pas celles induites par le vaccin fièvre jaune;
- la réponse n'est pas liée à la dose;
- les effets secondaires sont minimes.

Des études de phase II sont en cours chez des adultes et des enfants en Asie et sur le continent américain. De nombreux challenges sont encore à surmonter, mais ces premiers résultats encourageants conduisent à envisager avec optimisme l'existence future d'un vaccin efficace et sûr contre la dengue.