



T
A
C
T

PROGRAMME TACT

LILLE 2013

Jeudi 10 Octobre 2013

Chagas, Chikungunya, Dengue et Prions

Pr E. Senneville

Service Universitaire des Maladies
Infectieuses

Hôpital G. Dron Tourcoing

Maladie de Chagas

Trypanosoma cruzi



triatome



Maladie de Chagas



Maladie de Chagas

- **Répartition**

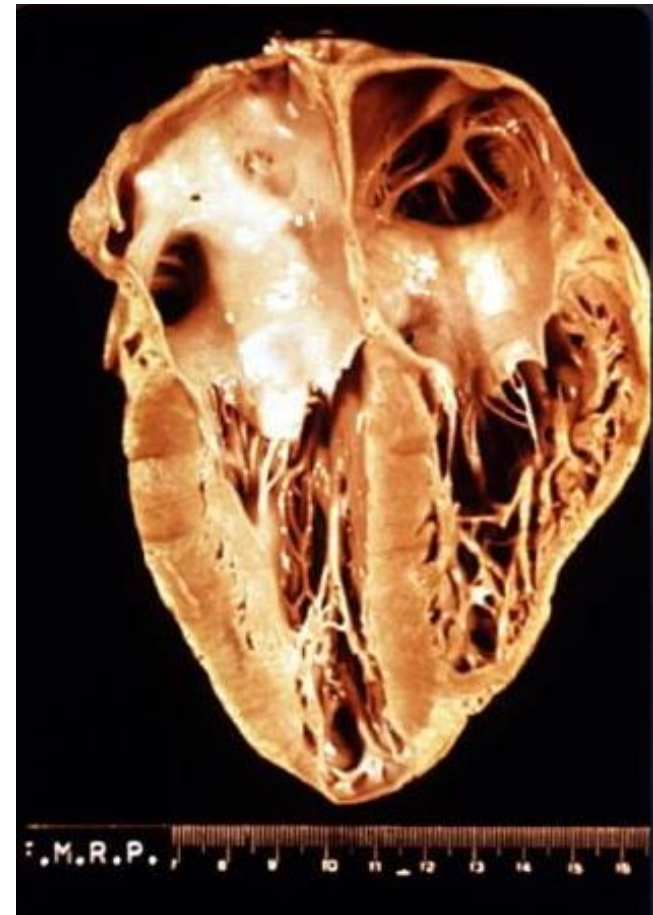
- 7 à 8 millions de personnes dans le monde sont infectées par *Trypanosoma cruzi*
- principalement en Amérique latine.
- dépistée de plus en plus souvent aux États-Unis d'Amérique, au Canada, dans de nombreux pays d'Europe et dans certains pays du Pacifique occidental.

Maladie de Chagas

Signes et symptômes

- phase aiguë charge parasitaire sanguine élevée
 - symptômes bénins (fièvre, céphalées, lymphœdème, pâleur, douleurs musculaires, difficultés respiratoires, œdème et douleurs abdominales ou thoraciques)
 - lésion cutanée ou un œdème violacé des paupières d'un œil.
- phase chronique
 - les parasites présents dans le muscle cardiaque et les muscles digestifs
 - troubles cardiaques (30%), troubles digestifs (10%: méga œsophage ou mégacôlon), ou neurologiques

Maladie de Chagas



Maladie de Chagas

Transmission

- déjections infectées de punaises hématophages (triatomes).
- aliments contaminés par *T. cruzi*, par exemple par contact avec des déjections de triatomes
- transfusion de sang de donneurs infectés
- passage d'une mère infectée à son enfant pendant la grossesse ou l'accouchement
- transplantation d'organes de donneurs infectés
- accidents de laboratoire



Maladie de Chagas

- Transmission



Maladie de Chagas

- **Traitement**
- benznidazole ou de nifurtimox
- efficaces à près de 100% si utilisés dès le début de la phase aiguë
- Traitement des complications

Maladie de Chagas

- **Lutte et prévention**

- pas de vaccin
- lutte antivectorielle
- pas d'éradication possible du réservoir du parasite chez la faune sauvage
- mesures de prévention personnelle telles que les moustiquaires;
- bonnes pratiques d'hygiène lors de la préparation des aliments ou de leur transport, leur stockage et leur consommation;
- dépistage des donneurs de sang, donneurs et des receveurs d'organes, de tissus ou de cellules;
- dépistage des nouveau-nés de mères infectées, et des frères et sœurs d'enfants infectés

Chikungunya

- maladie virale décrite pour la première fois dans le sud de la Tanzanie en 1952.
- Il s'agit d'un alphavirus de la famille des Togaviridae.
- vient d'un verbe de la langue kimakonde qui signifie « devenir tordu »
- en février 2005 : épidémie à l'île de la réunion et Océan indien > 200.000 cas et > 200

Chikungunya

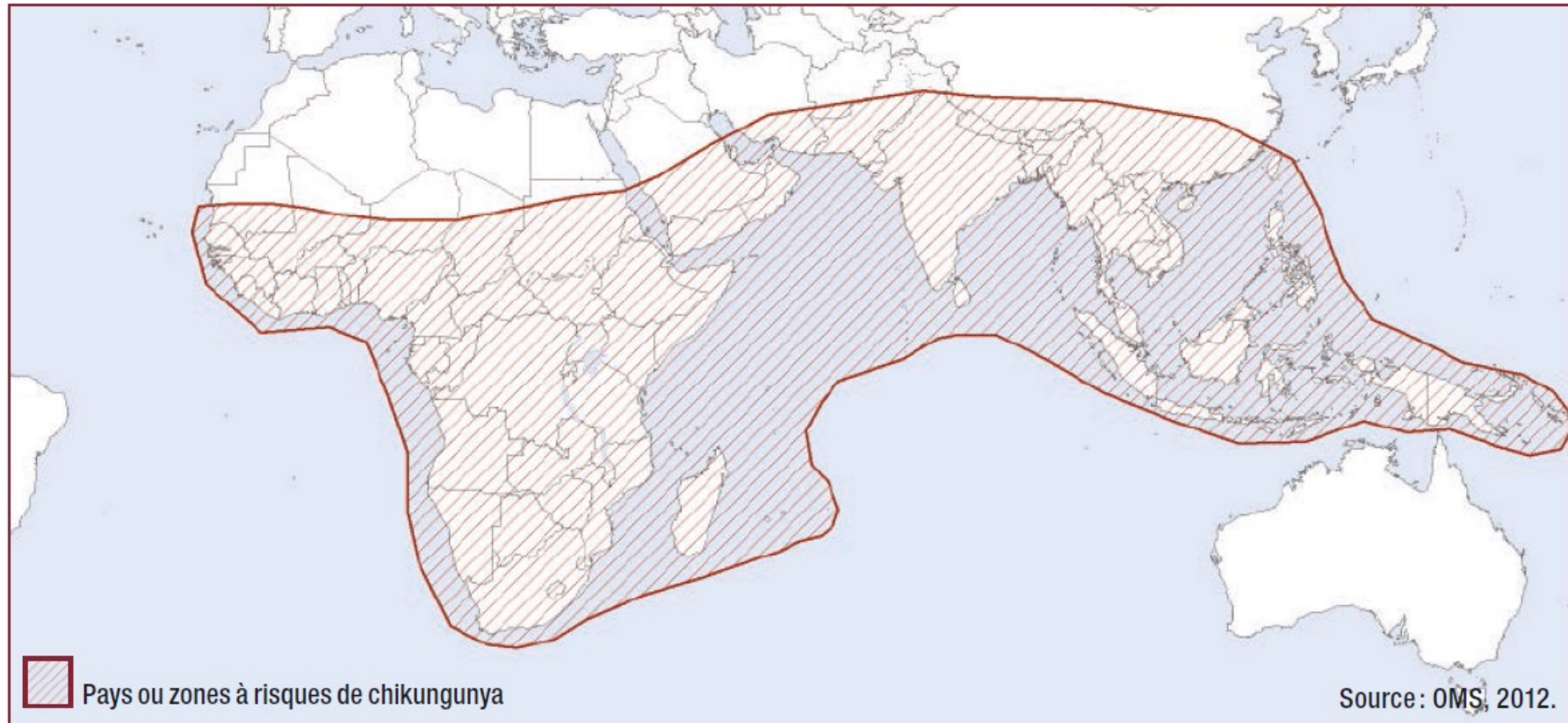
- **Transmission**

- *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*
- *A. aegypti* est davantage associé aux habitations humaines
- Certains animaux, notamment des non-primates, peuvent servir de réservoir.



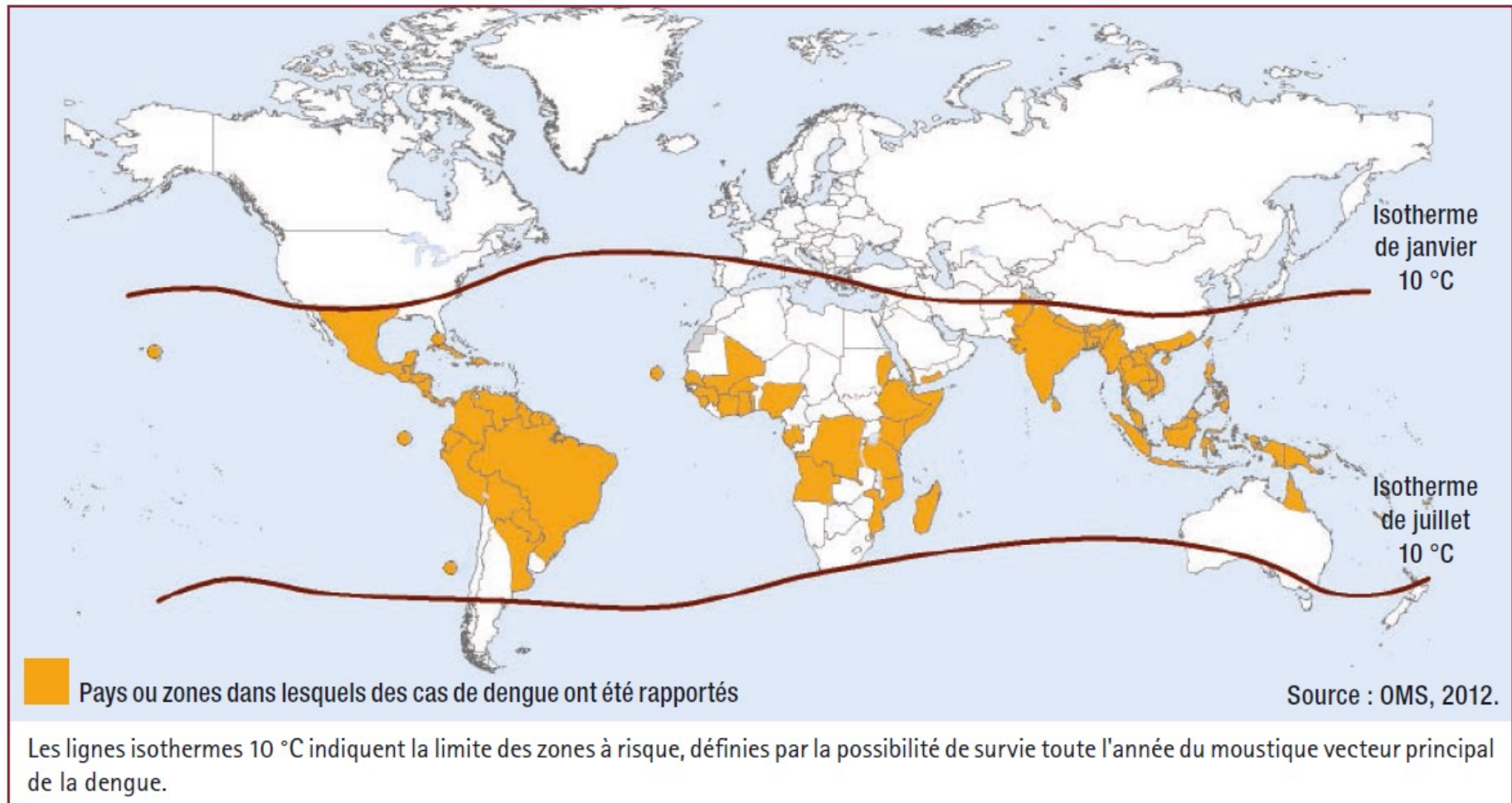
Chikungunya

Carte 2. Zone à risque de chikungunya

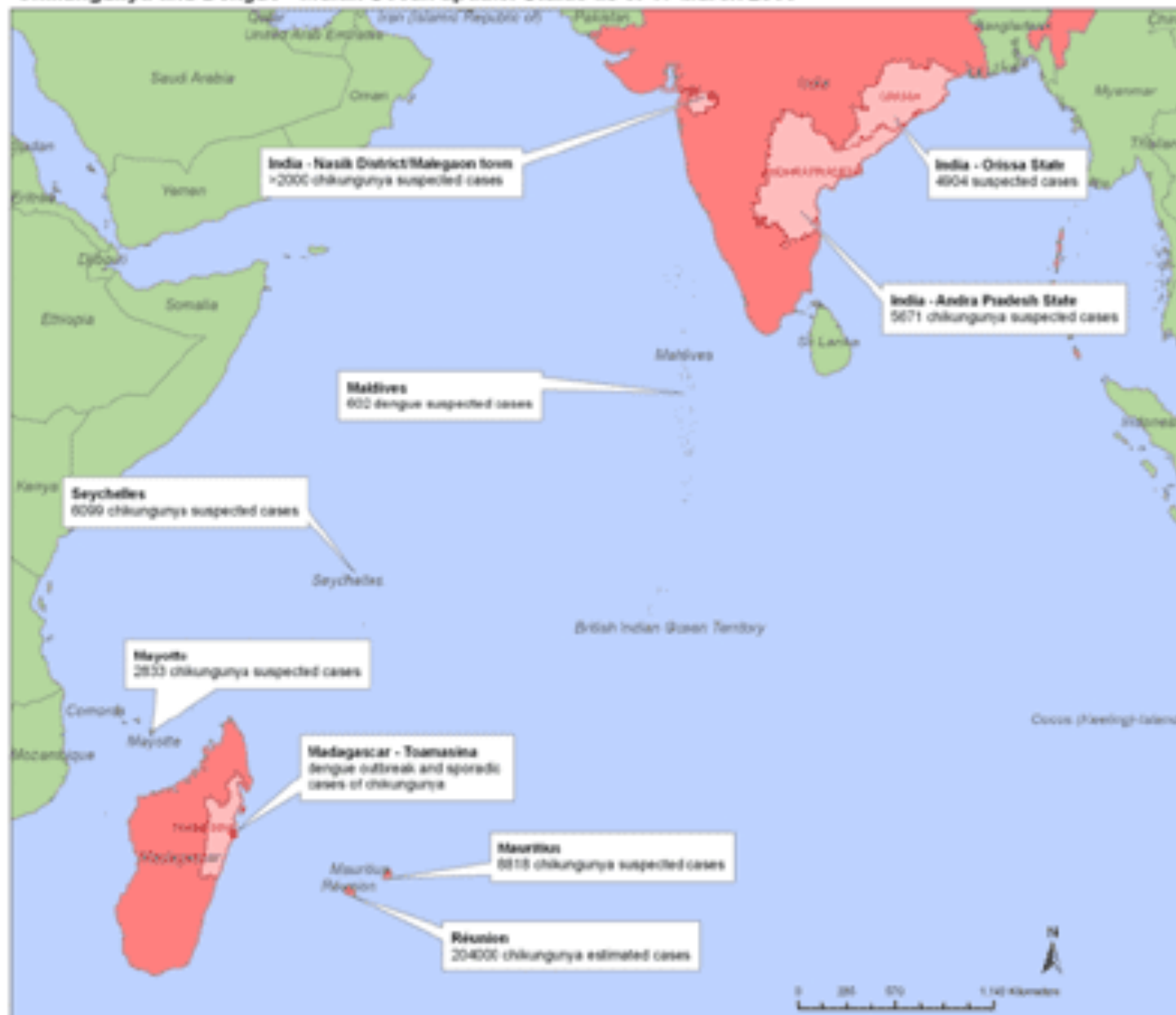


Chikungunya

Carte 3. Zones à risque de Dengue



Chikungunya and Dengue - Indian Ocean update. Status as of 17 March 2006



Data Source: WHO/EPR
 Map Production: Public Health Mapping and GIS
 Communicable Diseases (CDG),
 World Health Organization.

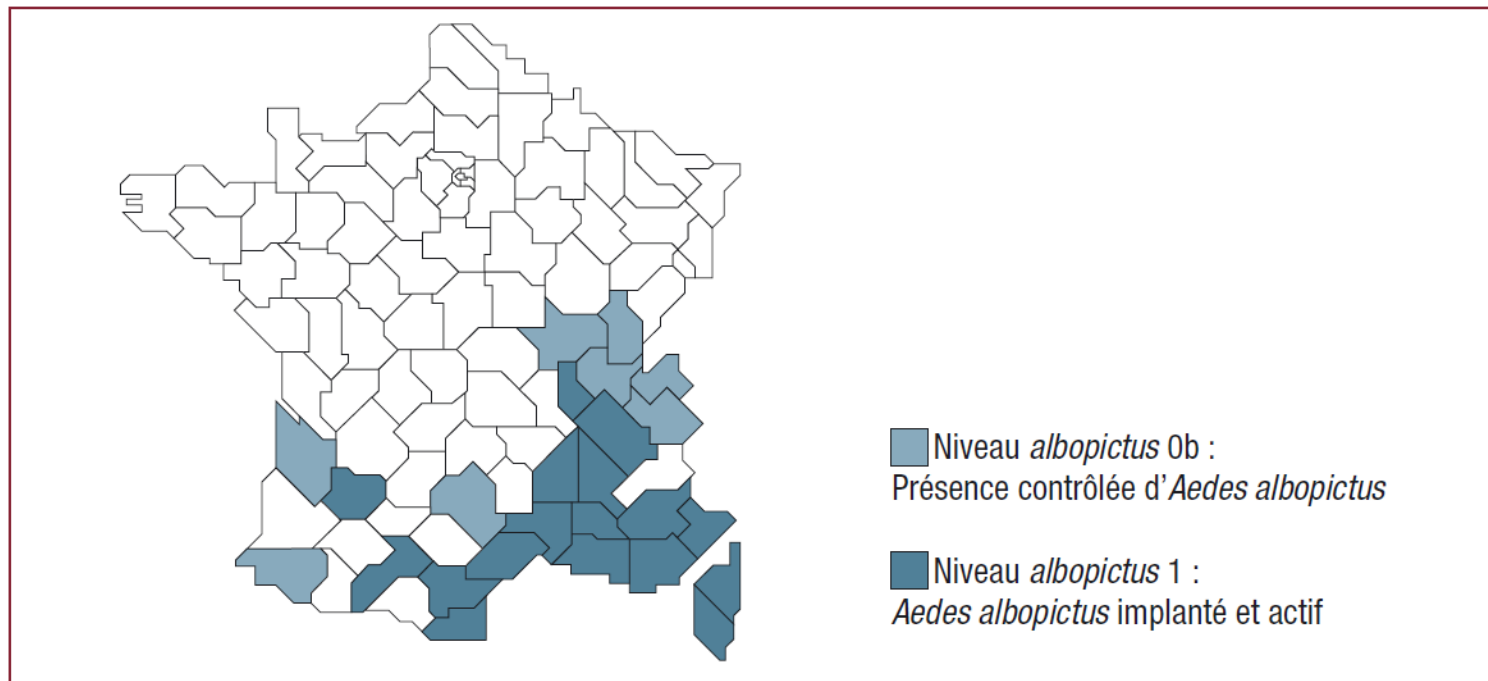
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



Chikungunya

- Introduit en France métropolitaine en 2004, dans les Alpes-Maritimes
- *A. albopictus* est présent dans 5 régions (17 départements) et sa zone d'implantation est en augmentation constante

Carte 1. Implantation du moustique *Aedes albopictus* en France en mai 2013



Chikungunya

- **Signes et symptômes**

- 2 à 12 jours après la pique par un moustique infecté
- fièvre intense et d'apparition brutale (frissons) et arthralgie
- myalgies, céphalées, nausée, fatigue et éruption
- complications graves
- peut passer inaperçu

Chikungunya



Chikungunya



Chikungunya

- **Diagnostic**

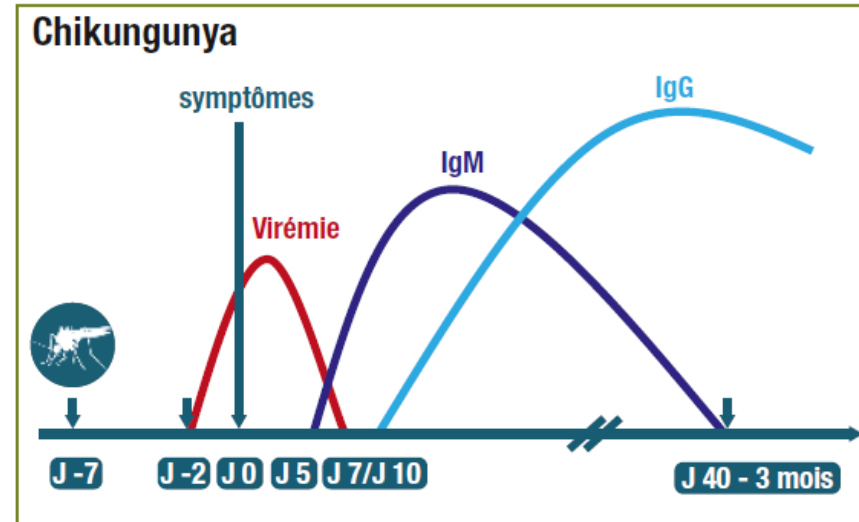
- des tests sérologiques (ELISA): anticorps anti-chikungunya IgM et IgG.
- le virus peut être isolé à partir du sang au cours des premiers jours de l'infection (RT-PCR)
- génotypage du virus

Chikungunya

CHIKUNGUNYA

CINÉTIQUE DU VIRUS ET DES ANTICORPS AU COURS D'UNE INFECTION PAR LE VIRUS DU CHIKUNGUNYA

- de J0 à J5 : RT-PCR seule
- de J5 à J7 inclus : RT-PCR et sérologie
- après J7 : sérologie seule
- un deuxième test sérologique est nécessaire à partir de J15.



Chikungunya

- **Traitement**

- Il n'existe pas de médicament spécifique qui permette de guérir la maladie
- Le traitement est symptomatique (arthralgies)
- Il n'existe pas de vaccin commercial contre le chikungunya

Chikungunya

- Prévention

UTILISATION DE RÉPULSIFS ANTI-MOUSTIQUES¹

1. Les répulsifs cutanés

L'application du répulsif doit se faire dès le lever sur les parties découvertes du corps, le risque de piqûre étant maximal en début et fin de journée. Pour le visage, mettre du produit dans les mains, puis l'appliquer sur le visage :

- à partir de 12 ans, 3 applications par jour ;
 - de 1 à 12 ans, 2 applications par jour ;
 - avant 1 an, 1 seule application par jour.
- Ne pas appliquer sur une blessure, une peau irritée, au niveau de la bouche ou des yeux.
 - Renouveler l'application après les bains ou douches.
 - Appliquer les crèmes solaires vingt à trente minutes *avant* le répulsif (possibilité de diminution d'efficacité des crèmes solaires).
 - Se laver les mains après application.
 - Mettre ces produits à distance des jeunes enfants et ne pas leur appliquer le produit sur les mains.

Plusieurs substances existent, consulter les notices des produits.

2. Les biocides insecticides pour tissus

Pour traiter les vêtements, il existe deux substances actives en présentations différentes : perméthrine et bifenthrine.

3. Moustiquaires pré-imprégnées

Il existe des moustiquaires imprégnées industriellement, résistantes à des lavages successifs.







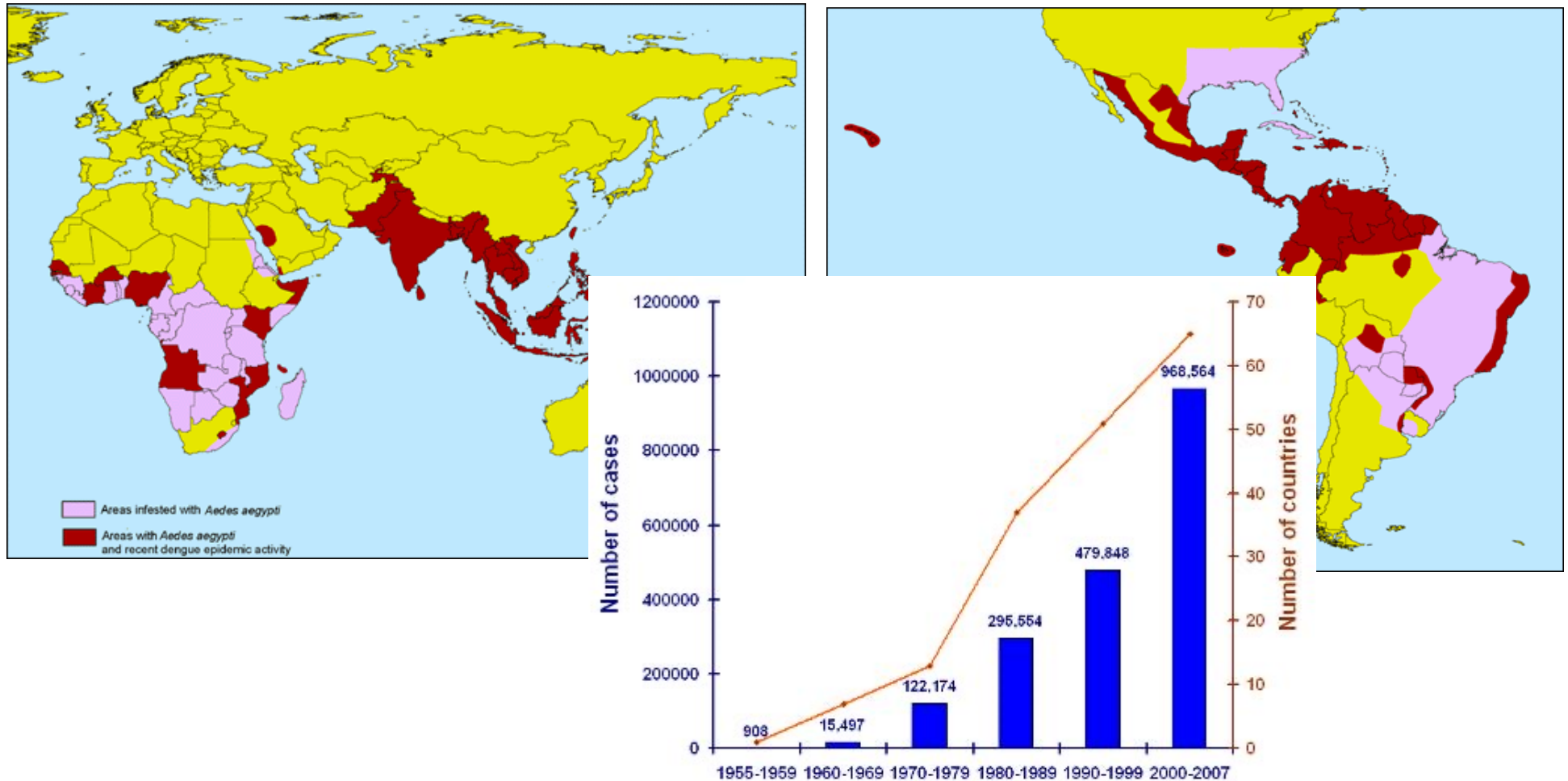
Dengue

- **Épidémiologie**

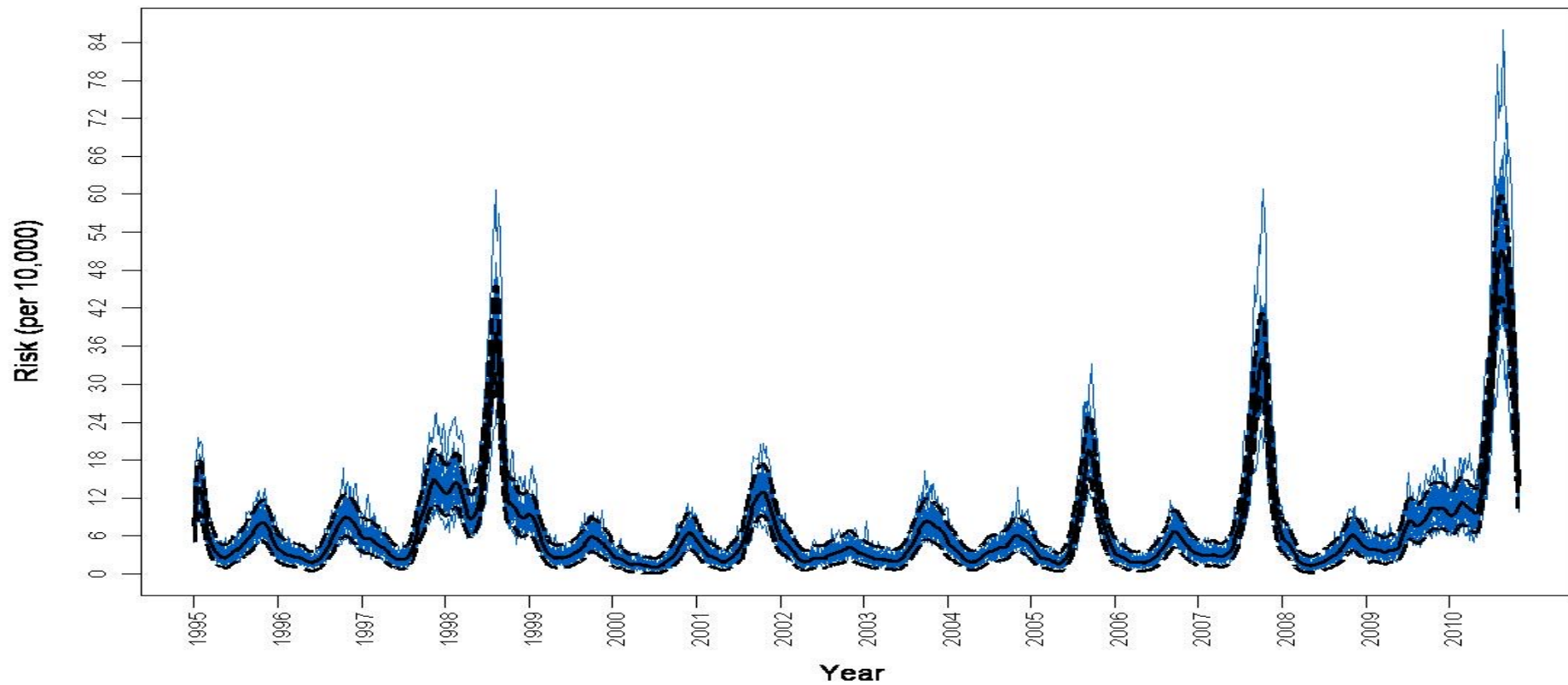
- >2,5 milliards de personnes exposées dans le monde
- 50 à 100 millions de cas par an dans le monde.
- L'Europe est menacée (une transmission locale a été rapportée pour la première fois en France et en Croatie en 2010)
- En 2013, des cas se sont produits en Floride (États-Unis d'Amérique) et en Chine.
- On estime que, chaque année, 500 000 personnes atteintes de dengue sévère (enfants +++) avec une mortalité de 1/40 cas.

Dengue

- Genre *Flavivirus*
- Transmis par moustiques du genre *Aedes*
- 4 virus: DENV1, 2, 3, and 4



Risque transfusionnel de la dengue à Porto-Rico 1995 - 2010



Peterson and Biggerstaff Transfusion 2012

Diagnostic différentiel

| Signes | CHIKUNGUNYA | DENGUE |
|-------------------|---------------|----------------------|
| Présentation | Pseudo-grippe | Pseudo-grippe |
| Arthralgies | Modérées | Sévères |
| Arthrites | Rares | Fréquentes |
| Douleurs osseuses | Non | Intenses +++ |
| Thrombopénie | Modérées | Peuvent être sévères |
| Hémorragies | Non | Possibles |
| Choc | Non | Possibles |
| Immunité (IgG) | Toute la vie | Que par sous-type |

Dengue

Transmission

Idem chikungunya ;

- *Aedes aegypti*
- *Aedes albopictus*

Dengue

- **Signes cliniques**
- incubation de 4 à 10 jours
- syndrome pseudo-grippal
- fièvre (40°C), accompagnée de deux des symptômes suivants: céphalées sévères, douleurs rétro-orbitaires, musculaires, articulaires, nausées, vomissements, adénopathie ou éruption cutanée.
- Évolution en 2 à 7 jours
- Formes sévères :
 - Choc/ formes hémorragiques
 - signes d'alerte dans les 7 jours après les premiers symptômes: douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, hyperpnée, saignements , fatigue, agitation
 - Décès possible dans les 48 heures

Dengue



Dengue

Diagnostic

1. Augmentation des AC sur deux prélèvements
2. Elisa IgM
3. Indirect Immuno Fluorescence sur tissu
4. Culture virale (Vero BHK-21)
5. Biologie moléculaire / PCR

Dengue

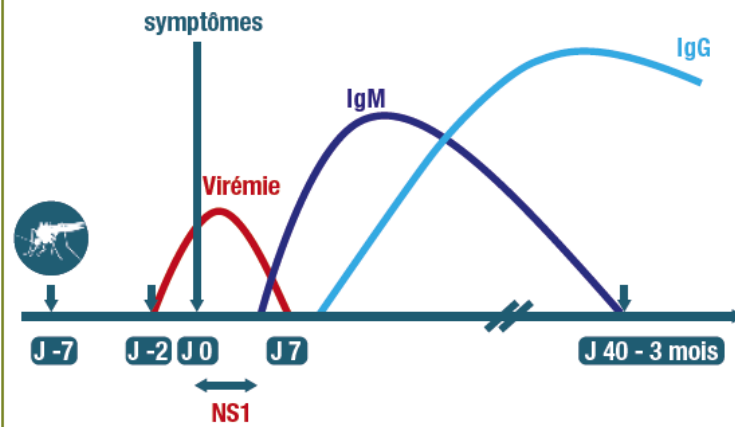
DENGUE

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

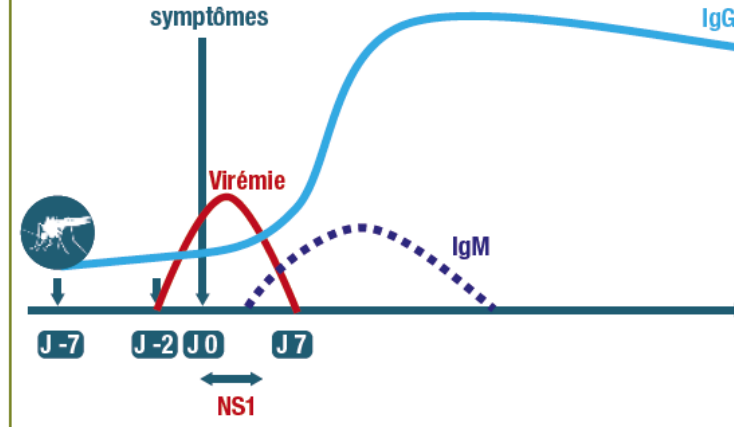
Un résultat IgM positif isolé manque de spécificité (possibilité de faux positifs) et nécessite d'être confirmé par un deuxième prélèvement, au plus tôt dix jours après le premier.

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

Primo-infection dengue



Dengue secondaire



Le test de détection de l'antigène NS1 est indiqué *uniquement en zone d'épidémie* de J0 à J5 et un test AgNS1 négatif doit être confirmé par RT-PCR et/ou sérologie.

Dengue

- **Traitement**

- Il n'existe pas de traitement spécifique de la dengue.
- Traitement symptomatiques (mortalité de 20% à moins de 1%)

- **Vaccination**

- Il n'y a pas de vaccin contre la dengue.
- Plusieurs vaccins candidats en sont à divers stades des essais.

Dengue

- **Prévention et lutte**
 - Idem chikungunya

EST humaines

- le kuru (Papouasie-Nouvelle-Guinée)
- le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS — prédispositions héréditaires)
- l'insomnie sporadique fatale familiale
- la MCJ (Kreutzfeld-Jacob) est la plus courante des EST humaines
- la nv-MCJ.

Nv-MCJ

- Encéphalopathie spongiformes transmissibles (EST)
- dégénérescence spongiforme caractéristique de l'encéphale qu'elle entraîne et de sa transmissibilité.
- la nv-MCJ est une nouvelle forme d'EST décrite en mars 1996 en GB.
- 1 cas / million d'habitants dans le monde
- 85 à 90 % des cas de MCJ.
- formes iatrogènes par transmission accidentelle (<5%)
 - instruments de chirurgie contaminés,
 - greffe de cornée ou de dure-mère
 - hormones de croissance obtenues à partir d'hypophyses humaines.
- population touchée:
 - jeunes patients (âge moyen de 29 ans, contre 65 ans)
 - évolution plus longue

Nombre total de cas

- D'octobre 1996 à novembre 2002, 129 cas de nv-MCJ ont été notifiés au Royaume-Uni, six en France

Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)

- **Signes cliniques**

- début de la maladie: symptômes psychiatriques (dépression , schizophrénie)
- plus tardif : signes sensitifs (peau « poisseuse »), ataxie , difficulté de la marche et les mouvements involontaires et décès

- **Diagnostic**

- examens en résonance magnétique (IRM), la biopsie des amygdales et les tests sur le liquide céphalo-rachidien (LCR)
- examen anatomopathologique du cerveau permet actuellement de confirmer le diagnostic de la nv-MCJ.

PRIONS

Caractéristiques principales














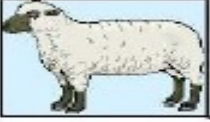
Agents infectieux non conventionnels (ATNC), « parasites » obligatoires

Composés uniquement de protéines

- Résistent aux procédés d'inactivation classiques des acides nucléiques
- Aucun ARN ou ADN infectieux isolé à ce jour
- Les protéines ne perdent pas leur pouvoir pathogène sous l'action d'agents faiblement dénaturants classiques
- Il n'y a pas d'anticorps induit chez l'hôte

Leur mode de réplication lent suppose des modifications post-traductionnelles de protéines endogènes

Espèces infectées par des prions

| <i>Animal hôte</i> | <i>Maladie</i> | <i>Date de la première description</i> |
|--|---|--|
|   | Encéphalopathie Spongiforme | 1992 |
|  | | |
|  | Encéphalopathie Spongiforme Féline (ESF) | 1990 |
|   | Encéphalopathie Spongiforme | 1986 |
|  | | 1987 |
|  | | 1989 |
|  | | 1985 |
|   | Maladie du dépérissement chronique (Chronic Wasting Disease, CWD) | 1967 |
|  | | |
|  | Tremblante | ? |
|  | Tremblante (scrapie) | Environ 1730 |

Mécanismes d'invasion par les prions

- Rôle prépondérant du SI (même s'il n'y a pas de syndrome infectieux ni d'IgG)
- La réplication périphérique précède l'invasion du SN
- Tissus infectés (via le récepteur de la PrP (laminine))
 - Rate
 - Ganglions
 - Formations lymphatiques
 - Lymphocytes B
 - Plaques de Payers
 - Système réticulo endothélial
 - Intestins
 - → ce sont les tissus à risque

Tableau II – Mesures de précaution en France pour la prévention de transmission du nouveau variant de la maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) par la transfusion pour les donneurs et les PSL

| | |
|------|--|
| 1992 | Exclusion des donneurs avec traitement par l'hormone de croissance extractive |
| 1993 | Exclusion des donneurs avec antécédents familiaux de maladies neurodégénératives |
| 1994 | Exclusion des donneurs avec traitement par hormones extractives hypophysaires et glucocérebroside placentaire |
| 1994 | Retrait et destruction des lots de médicaments dérivés du sang contenant du plasma d'un donneur ayant développé ultérieurement une MCJ ou ayant un antécédent familial de MCJ ou ayant été traité par l'hormone de croissance extractive |
| 1995 | Exclusion des donneurs avec ATCD d'intervention neurochirurgicale |
| 1995 | Recherche et traçabilité des receveurs de PSL issus des dons des donneurs avec MCJ |
| 1997 | Exclusion des donneurs avec antécédents de transfusion, greffe d'organes, tissus et cellules |
| 1998 | Déleucocytation des CGR et concentrés de plaquettes |
| 2000 | Mise en place de nano-filtration par le Laboratoire français du fractionnement |
| 2001 | Déleucocytation du plasma |
| 2001 | Exclusion des donneurs avec séjour dans les îles britanniques pendant une durée supérieure à 1 an cumulé entre 1980 et 1996 |