

Pathologies infectieuses importées (Dengue, Chikungunya, Ebola,...)

Olivier Bouchaud

Hôpital Avicenne-APHP et Université Paris 13-Paris Cité Sorbonne

olivier.bouchaud@aphp.fr

Points essentiels

- Le nombre d'infections et d'épidémies émergentes est en augmentation
- Ces infections émergentes sont importées mais du fait de divers phénomènes environnementaux peuvent être autochtones
- La majorité des infections virales importées ne bénéficie pas de traitement spécifique mais la qualité de la prise en charge symptomatique fait la différence en termes de pronostic
- Au retour des principales zones tropicales, un syndrome fébrile pseudo grippal, surtout accompagné de manifestations arthro-myalgiques et d'une thrombopénie doit faire évoquer une dengue ou un chikungunya
- Une méningite ou méningo-encéphalite à liquide clair sans autre étiologie retrouvée doit faire évoquer le virus West Nil
- Devant tout syndrome fébrile au retour de zone tropicale le paludisme doit être évoqué systématiquement (frottis-goutte épaisse obligatoire)
- Toute infection respiratoire fébrile chez un patient revenant du Moyen-Orient depuis moins de 14 jours doit évoquer une infection à MERS-CoV (coronavirus) et impose l'isolement du patient et une tenue de protection (masque FFP2, gants, lunettes, sur blouse) pour les soignants
- Les Fièvres Virales Hémorragiques au premier rang desquelles « Ebola » sont médiatiquement très sur exposées par rapport à la réalité du risque de transmission. Les précautions universelles « masque FFP2, gants, lunettes, sur blouse » sont efficaces pour se protéger. Le traitement symptomatique (maintien d'une volémie suffisante) est essentiel pour le pronostic.

- L'excès de précautions non justifié par le risque de transmission peut entraîner une perte de chance pour les patients et les soignants, a fortiori en cas de crise d'ampleur
- L'émergence des bactéries multirésistantes importées qui posent des problèmes majeurs de choix thérapeutiques est très préoccupante. L'isolement et la recherche de colonisation chez tout patient ayant été hospitalisé à l'étranger dans l'année précédente sont essentiels.

Paradoxalement à un sentiment général de contrôle des maladies infectieuses (ce qui reste globalement en partie vrai quantitativement !) depuis le milieu du siècle précédent lié à l'avènement, chronologiquement, de l'amélioration de l'hygiène, de l'essor considérable de la vaccination et de l'apparition des antibiotiques, l'incidence des épidémies infectieuses est en nette augmentation ces dernières décennies en Europe et dans les pays développés (1). La fameuse transition épidémiologique actuelle faisant passer au deuxième plan de la morbi-mortalité mondiale les maladies infectieuses au bénéfice des maladies non transmissibles (allergies, cancers, maladies métaboliques et cardiovasculaires) pourrait se superposer avec une nouvelle transition épidémiologique caractérisée par l'émergence ou la réémergence d'épidémies infectieuses (2). Les pays développés sont directement concernés par cette évolution à la fois via les infections importées mais également par la possible émergence ou réémergence d'épidémies autochtones. L'exemple médiatiquement surexploité d'Ebola et les « micro alertes » des dernières années en Europe du Sud concernant un nombre limité de cas autochtones d'infections « tropicales » (par exemple dengue et Chikungunya pour la France et l'Italie ; paludisme pour la Grèce) en sont des témoins. Les facteurs explicatifs invoqués sont multiples : changement climatique, érosion de la biodiversité, pauvreté, urbanisation des modes de vie, mondialisation, industries agro-alimentaires utilisant massivement des antibiotiques (stimulateur de croissance dans les élevages et...inducteur de multirésistances en pathologie humaine) sachant que le changement climatique pourrait impacter plus particulièrement les maladies infectieuses vectorielles (1, 3).

En ce qui concerne à plus proprement parlé les pathologies infectieuses importées en dehors du paludisme qui ne sera pas développé ici, les infections émergentes d'intérêt pour un congrès d'anesthésistes et de réanimateurs sont d'une part les infections virales émergentes et singulièrement les Fièvres Virales Hémorragiques (FVH), d'autre part les infections bactériennes et parasitaires « tropicales » (les infections cosmopolites acquises à l'étranger ne seront pas évoquées même si elles sont fréquentes) et enfin les infections ou colonisations à bactéries multirésistantes qui

vont poser dans les années à venir des problèmes majeurs à la fois (et surtout !) dans les pays « émetteurs » mais aussi dans les pays « récepteurs ».

Le tableau propose une liste loin d'être exhaustive des infections importées dont certaines sont relativement fréquentes et d'autres beaucoup plus rares. Même si elles s'inscrivent dans un contexte différent on peut y ajouter les infections liées au bioterrorisme qui représentent une autre forme d'infections « importables » mais ne seront pas détaillées ici.

Infections virales émergentes

Elles sont caractérisées par une grande diversité dans leur épidémiologie et leur expression avec le point commun, alors que certaines peuvent être redoutables en termes de sévérité, que dans leur grande majorité il n'existe pas de traitement spécifique. Ne seront abordées ici que les plus importantes.

Arboviroses :

Les arboviroses sont des infections transmises par des insectes, principalement des moustiques, de répartition mondiale mais particulièrement fréquentes dans le monde tropical (il existe près de 150 arbovirus). Les plus emblématiques car fréquentes, en large expansion et générant des épidémies pouvant toucher en un temps limité des centaines de milliers de personnes sont l'infection à chikungunya et surtout la dengue. La fièvre jaune fait partie des arboviroses, son importation étant considérée comme un risque exceptionnel.

Dengue et chikungunya : Ces deux arboviroses, proches par leur épidémiologie, sont transmises par le moustique *Aedes* et sont caractérisées par une incubation courte (quelques jours) au retour de la plupart des zones tropicales dans le cadre d'épidémies souvent massives (on se souvient en France de l'épidémie de « Chik » en 2005 à la Réunion) et bien identifiées ou d'une transmission plus sporadique sur un fond endémique. Le tableau clinique est assez peu spécifique avec un syndrome fébrile pseudogrippal souvent associé à des arthro-myalgies marquées notamment pour le Chikungunya (avec séquelles arthralgiques à long terme pour ce dernier). Bien que rares certaines formes sont graves notamment pour la dengue avec des tableaux de choc, d'anasarque et d'hémorragies internes ou extériorisées. La biologie non spécifique est marquée par une thrombopénie souvent importante. Le diagnostic de certitude est apporté par la PCR, un test antigénique rapide pour la dengue (Ag NS1) et la sérologie dans les limites d'une apparition des Ac environ une semaine après le début des signes cliniques. Les formes graves peuvent justifier une prise en charge réanimatoire qui se limitera à des soins symptomatiques, aucun traitement spécifique n'étant disponible. En dehors d'un éventuel AES (accident exposition au sang) aucune

transmission nosocomiale n'est possible pour les soignants. Depuis 2010, plusieurs épisodes de transmission autochtone de dengue et de chikungunya ont été identifiés sur la côte méditerranéenne, majoritairement en août et septembre, grâce à la réimplantation d'un *Aedes* vecteur (*Aedes albopictus*).

Zika virus : *Aedes albopictus* est aussi un vecteur potentiel du virus Zika. Ce flavivirus est transmis par des moustiques *Aedes*. Une épidémie sévit actuellement au Brésil faisant craindre une extension notamment en Guyane, dans les Antilles et potentiellement en métropole. Des épidémies récentes en 2007 (île de Yap), en 2013-2014 (Polynésie française et Nouvelle Calédonie) ont confirmé que la symptomatologie est ordinairement bénigne, dominée par un exanthème maculopapuleux, associé à une fièvre modérée. Un excès de cas de Guillain Barré a cependant été observé lors de l'épidémie polynésienne, dont les déterminants sont en cours d'investigation.

West Nile : Depuis les années 2010, la circulation du virus West Nile s'est intensifiée et étendue en Europe du sud et centrale. Son principal vecteur est un moustique très répandu (*Culex*). En France, où des cas humains étaient survenus en Camargue dans les années 60, il n'a pas été identifié chez l'homme depuis 2003. Cependant la proximité des zones endémisées en Italie et l'évolutivité de l'épidémiologie du West Nile en Europe incitent à la vigilance. Depuis 2004, un dispositif de surveillance est mis en place chaque année du 1er juin au 30 octobre sur le pourtour méditerranéen. Doivent être signalés aux ARS les cas de méningite ou encéphalite à liquide clair chez des personnes de plus de 15 ans pour lesquelles un autre diagnostic n'a pas été porté, une infection « West Nile » devant être systématiquement évoquée devant ces tableaux. Les prélèvements sanguins et de LCR doivent être adressés au CNR des arbovirus. Si l'infection est le plus souvent bénigne, des cas sévères et mortels sont possibles notamment chez les personnes âgées ou immunodéprimées.

Virus grippaux et pandémies grippales : Les récentes épidémies mondiales de virus grippaux dont certaines appelées gripes aviaires ou porcines (en rapport avec le rôle de « plaque tournante » de la transmission joué par ces animaux) ont fait prendre conscience que la « grippe » pouvait être redoutable tant par ses capacités d'expansion et de transmissibilité que par sa gravité potentielle (historiquement c'est une notion acquise depuis la fameuse grippe espagnole de 1918). La grande variabilité génétique caractéristique de ces virus explique cette incroyable capacité de mutation permettant de générer de nouvelles épidémies dont l'expansion et la sévérité sont très variables (l'épidémie de grippe H5N1 est, par exemple, grevée de près de 60% de mortalité).

Coronavirus (SRAS et MERS-CoV) : Les coronavirus qui paradoxalement font partie de la famille des virus responsables du banal rhume ou de la rhinite, sont également responsables d'infections respiratoires potentiellement très sévères. La transmission se fait par voie aérienne ou par contact avec des surfaces souillées rendant la transmission facile y compris dans le cadre de la transmission nosocomiale.

On se souvient de la panique mondiale générée par le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003 à partir du foyer initial à Hong Kong, le virus circulant en fait en Chine depuis 2002. Il avait fait plus 8000 victimes avec une mortalité de près de 10%.

Un nouveau coronavirus, le *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-coV) a généré une nouvelle épidémie en 2012. La majorité (87%) des près de 1300 cas ont été rapportés par l'Arabie Saoudite et les Émirats Arabes Unis, les cas secondaires identifiés dans le reste du monde (dont l'Europe) étant directement liés aux foyers du Moyen-Orient. La mortalité est de l'ordre de 40%. L'évènement nouveau remonte au 20 mai 2015, où la Corée du Sud a notifié à l'OMS son 1er cas de Mers-CoV. Il s'agissait d'un patient de 68 ans qui avait voyagé récemment dans la péninsule arabique. Il avait présenté des signes cliniques 10 jours avant le diagnostic et avait fréquenté plusieurs établissements de santé avant que le diagnostic ne soit fait. Suite à ce cas index, 182 cas ont été identifiés en Corée du Sud au 30 juin, dont 32 décès. Tous les cas étaient liés directement ou indirectement à ce patient index (5).

Fièvres Virales Hémorragiques (Ebola, Marburg, Lassa...) : ce groupe d'infections est lié à des virus dont les modes de transmission ne sont pas tous bien connus. Le plus emblématique actuellement (même si en fait peu « hémorragique » et uniquement à un stade tardif) est l'infection liée au virus Ebola d'Afrique de l'Ouest (Guinée Conakry, Sierra Leone, Liberia). Ce virus suscitant régulièrement des emballements médiatiques a émergé pour la 1^{ère} fois en 1976 en Afrique centrale Forestière (Congo). Il a connu depuis une vingtaine d'épidémies toutes limitées à moins de 500 cas mais avec des mortalités pouvant aller jusqu'à 80% dans un tableau « spectaculaire » de choc et d'hémorragies expliquant la « célébrité » de l'infection (réactivation des peurs ancestrales des fléaux « peste et choléra » ?). Pour la 1^{ère} fois fin 2013 émerge une épidémie en Afrique de l'Ouest dans une région très peuplée avec des voies de communication relativement faciles (à l'inverse des épidémies précédentes). Ces facteurs associés au fait que les infrastructures sanitaires et étatiques sont quasi inexistantes du fait de conflits internes chroniques et que la réponse internationale a été tardive et insuffisante vont expliquer l'inattendue étendue de l'épidémie. Les chiffres officiels de l'OMS font état de plus de 27 000 cas et 11 000 décès depuis le début de l'épidémie qui, si elle s'est bien calmée par rapport au pic de l'été 2014, n'est pas pour autant éteinte (6). En fait, et de l'aveu même

de l'OMS, ces chiffres sont largement sous-évalués la réalité pouvant être de 2 à 4 fois plus. La transmission se faisant par le contact direct avec les sécrétions biologiques, principalement en fin d'évolution de la maladie, explique le rôle majeur des soins funéraires dans la diffusion de l'épidémie. Ce mode de transmission explique les précautions prises par les soignants pour donner les soins aux victimes. Elles posent néanmoins la question de leurs excès pas toujours justifiés et du risque d'une limitation des soins expliquant une bonne partie de la mortalité. En effet, en l'absence de traitement spécifique, ce sont les soins symptomatiques qui font la différence en termes de survie, les patients mourant principalement de déshydratation et de choc hypovolémique. Cette question se pose également dans les procédures recommandées en France où les excès de précaution poseraient un énorme problème de faisabilité dans l'hypothèse de l'importation voire d'une transmission autochtone (très peu probable, mais « théoriquement » possible) d'un nombre de cas significatif (7).

Infections bactériennes et parasitaires « tropicales »

Moins sous le feu de l'actualité, survenant essentiellement sous forme de cas sporadiques, mieux connues car pour la plupart anciennes et par ailleurs disposant d'un traitement, elles ne seront pas développées. On se contentera de rappeler que la recherche d'un paludisme par un frottis-goutte épaisse est incontournable devant toute fièvre ou histoire fébrile rapportée par un patient revenant dans les semaines précédentes d'un séjour tropical, particulièrement africain.

Infection et colonisation à bactéries multirésistantes (BMR)

Il s'agit d'une problématique émergente majeure qui va avoir un impact considérable dans nos pratiques dans les années et décennies à venir. Au-delà des tuberculoses multi voire « extra » résistantes qui posent au quotidien des difficultés de prise en charge avec une mortalité significative et un risque de transmission dans la population et par ailleurs nosocomiale, le niveau de prévalence de la circulation des bactéries multi (voire toto) résistantes dans le monde en développement est très préoccupant. L'impact est évidemment sur le terrain de ces pays avec une morbidité et une mortalité croissante par inefficacité des antibiothérapies mais touche également directement les pays développés par leur importation. Cela concerne notamment les entérobactéries et les staphylocoques dorés pour lesquels les études sur le terrain montrent des prévalences allant de 50 à 100%. L'étude des colonisations intestinales « rapportées » par les voyageurs montrent des prévalences allant jusqu'à plus de 50% d'entérobactéries multirésistantes (y compris exprimant des carbapénémases) (8). La diffusion au retour des BMR dans la communauté et notamment auprès des personnes fragilisées et la gestion des antibiothérapies (à commencer par le choix d'une antibiothérapie probabiliste) chez les patients est et va devenir problématique. Les

recommandations d'isolement et d'écouvillonnage rectal dans nos services hospitaliers de tout patient revenant de l'étranger et ayant été hospitalisé ont leur limite (9).

Conclusion

L'émergence ou la réémergence d'infections sporadiques ou épidémiques, notamment importées, est un phénomène qui va accompagner le 21^e siècle conduisant à abandonner le mythe de la disparition des maladies infectieuses. Ces infections posent au quotidien des problèmes diagnostiques et thérapeutiques lors de cas importés sporadiques (qui va penser d'emblée à la mélioïdose chez un voyageur revenant d'Asie avec un syndrome fébrile ?) ou dans les situations où un voyageur jouerait le rôle de « sentinelle » d'une épidémie locale débutante. L'autre type de problème posé est la crainte (légitime) des soignants d'être confrontés sans le savoir à un virus ou un agent infectieux émergent avec un risque de transmission et de létalité. Ce type de risque, globalement extrêmement faible, ne doit pas conduire à des comportements d'évitement avec refus ou limitation de soin en cas de doute mais doit conduire à la mise en place de procédures raisonnables, suffisantes pour protéger les soignants et donner toutes leurs chances aux patients. Dans cet esprit il doit être clair pour tout le monde que, par exemple, les précautions « universelles » simples (gants, lunettes, masque, surblouse) apportent une protection suffisante pour les agents infectieux à transmission par contact direct ou aérien. La surenchère médiatique ou de protection « politique », décalée de la réalité du risque, ne peut que conduire à entretenir les rumeurs génératrices d'angoisses individuelles et collectives délétères pour les patients et les soignants.

Références

1. Morand S, Waret-Szkuta A. Les déterminants des maladies infectieuses humaines en Europe : influence de la biodiversité et de la variabilité climatique. BEH 12-13 / 20 mars 2012 : 156-159
2. Zuckerman MK, Harper KN, Barrett R, Armelagos GJ. The evolution of disease: anthropological perspectives on epidemiologic transitions. Glob Health Action. 2014 May 15;7:23303. doi: 10.3402/gha.v7.23303. eCollection 2014
3. Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives. Rapport du HCSP. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/officiels/HCSP/2011-hcsp-maladiesinfectemerg.pdf
4. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/fr/
5. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/archive_updates/en/
6. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/fr/>
7. Bouchaud O. Ebola 2014-2015 : le prix à payer d'un fiasco à tous les étages. La Lettre de l'Infectiologue 2014 ; 5 :160-162
8. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, et al. High rate of acquisition but short duration of carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* after travel to the Tropics. Clin Infect Dis. 2015 Apr 22. pii: civ333
9. Birgand G1, Armand-Lefevre L, Lepointeur M, et al. Introduction of highly resistant bacteria into a hospital via patients repatriated or recently hospitalized in a foreign country. Clin Microbiol Infect. 2014;20:0887-90. doi: 10.1111/1469-0691.12604. Epub 2014 Mar 21.

Tableau : liste non exhaustive des infections importables en France et dans les pays développés (hors infections cosmopolites)

Infections liées à des bactéries et parasites « tropicaux »	Infections virales	Infections dans le cadre du bioterrorisme
<ul style="list-style-type: none"> • fièvre typhoïde • leptospirose • rickettsioses • mélioïdose • ... • tuberculose dont multi-résistantes • infections et colonisations à bactéries multi (toto) résistantes • paludisme • cysticercose • primo-invasion d'helminthoses (schistosomoses) • ... 	<ul style="list-style-type: none"> • dengue • infection à Chikungunya • infection à virus Zika • infection à virus West Nile • fièvres virales hémorragiques <ul style="list-style-type: none"> ○ Ebola ○ Marburg ○ Lassa ○ ... • infection à coronavirus (MERS-CoV) • VIH (primoinfection) • ... 	<ul style="list-style-type: none"> • variole • charbon • tularémie • botulisme • peste • fièvres virales hémorragiques