



1ÈRE JOURNÉE SCIENTIFIQUE DE L'INSTITUT PASTEUR DE NOUVELLE-CALÉDONIE

« Arboviroses et leptospirose : réservoirs, vecteurs et maladies humaines »

Jeudi 21 Novembre 2013



Recueil des résumés

AVEC LE SOUTIEN FINANCIER DE

Table des matières

Présentation inaugurale : Réservoir, vecteur et endémies humaines	3
Session 1 : Animaux et maladies humaines	4
Chasse aux pathogènes émergents au Cambodge visant «Une seule santé »	4
Les moustiques de l’Océan : vecteurs et non-vecteurs dans le Pacifique, connaissances, menaces et interrogations.....	6
Risque d’émergence d’arboviroses en Nouvelle-Calédonie.....	7
Animaux réservoirs de la leptospirose	8
Why was William Gorgas so successful?	9
Session 2 : Arboviroses et leptospirose : diagnostiquer et soigner	10
Le diagnostic des arboviroses et des leptospiroses à l’IPNC : le bon test au bon moment	10
Critères d’hospitalisation des dengues en période épidémique au CHT Gaston Bourret	11
Syndrome de Guillain Barré à la phase aiguë d’une infection par le virus de la dengue.....	12
Prise en charge des leptospiroses graves en réanimation	13
Mise en contexte de la charge de morbidité en Océanie : l’exemple de la dengue	14
Risque de transmission du virus de la Dengue de la mère à l’enfant en période périnatale et au cours de l’allaitement.....	16
Session 3 : Arboviroses : Recherche et santé publique.....	17
Arboviral diseases research.....	17
Arboviroses dans le Pacifique insulaire : améliorer la surveillance et les connaissances.....	19
Etude de la distribution spatiale des cas de dengue en Nouvelle-Calédonie : impact du climat présent et futur	20
Résistance aux insecticides dans les populations d’ <i>Aedes aegypti</i> de Nouvelle Calédonie : quel avenir pour la lutte anti-vectorielle ?.....	21
Modélisation d’un risque hebdomadaire d’émergence ou de réémergence de la dengue en Nouvelle-Calédonie basé sur le climat et estimation de son évolution à l’horizon 2050-2100....	22
Arbovirus, Epidémies et Epidémiologie moléculaire en Nouvelle-Calédonie et dans le Pacifique	23
Description clinique de l’épidémie de dengue survenue en 2012-2013 en Nouvelle-Calédonie.	24
Session 4 : Leptospirose : Recherche et santé publique	25
Major advances in leptospirosis research in the past 10 years	25
Apports des modèles expérimentaux <i>in vivo</i> à la compréhension de la physiopathologie de la leptospirose.....	28
Leptospirose : à la poursuite du réservoir inconnu.....	29

Présentation inaugurale : Réservoir, vecteur et endémies humaines

Dominique BAUDON

Directeur général de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

Maladie endémique, du grec « endêmon nosêma », signifie maladie enracinée ; cet enracinement se fait par le réservoir de virus (agents pathogènes au sens large) dans un écosystème particulier. Il s'agit exclusivement de maladies infectieuses. Des facteurs géo climatiques et environnementaux, le sous-développement et des comportements humains favorisent cet enracinement. Le réservoir peut être humain comme dans la rougeole, le Rhumatisme articulaire aigu (RAA), la poliomyélite ; il peut être animal comme dans la leptospirose, la leishmaniose, la rage, la grippe. La transmission de l'agent pathogène peut faire intervenir un vecteur comme dans la dengue et le chikungunya (*Aedes*), ou dans le paludisme (*Anopheles*) ; dans ces cas, c'est le couple homme-moustique qui est le réservoir et les facteurs géo climatiques sont prépondérants pour expliquer l'enracinement en zone intertropicale. Certaines endémies sont surtout liées aux comportements humains et/ou au sous-développement comme par exemple les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite virale B, la tuberculose, la méningite à méningocoque, le RAA. Le cas de la Leptospirose est typique d'une endémie où les facteurs géo climatiques, l'environnement, les comportements humains s'associent pour permettre en une zone donnée cet enracinement. Quand elles représentent des problèmes de santé publique, ces endémies sont qualifiées de Grandes endémies (GE). Dans les pays développés, quatre maladies infectieuses peuvent être considérées comme des grandes endémies : l'infection à VIH, l'hépatite C, la grippe et les infections nosocomiales, mais aussi pour certaines zones la dengue, le chikungunya, la leptospirose. Certaines GE sont en recrudescence ou en extension, comme par exemple en Afrique la fièvre jaune, les bilharzioses, le choléra, la méningite à méningocoque, la tuberculose, et dans les pays développés les infections nosocomiales ; d'autres sont en régression comme le paludisme, la trypanosomose humaine africaine, la dracunculose, l'onchocercose. Des fièvres hémorragiques virales comme celle à virus Ebola, l'ulcère de Buruli (Afrique tropicale), la dengue et le chikungunya en Europe peuvent être qualifiées d'endémies émergentes, la leptospirose de zoonose émergente. Faire régresser les GE actuelles à un niveau suffisamment bas pour qu'elles ne représentent plus un problème de santé publique devrait être un objectif principal en ce début du XXI^e siècle.

Session 1 : Animaux et maladies humaines

Chasse aux pathogènes émergents au Cambodge visant «Une seule santé »

Vincent DEUBEL, Philippe BUCHY

Institut Pasteur du Cambodge

La région de l'Asie est en permanence menacée par les maladies infectieuses émergentes et les urgences de santé publique. Dans les dernières années, la région a été l'épicentre de nombreuses maladies émergentes avec une majorité d'entre elles transmises par des animaux sauvages ou des moustiques vecteurs, comme le SRAS, la grippe aviaire, la dengue et le Chikungunya, le virus Nipah, les hantavirus et autres virus exotiques.

Plusieurs programmes de recherche sont en cours à l'Institut Pasteur du Cambodge avec un concept «Une seule santé» intégrant une nouvelle vision d'études intersectorielles et impliquant les données cliniques et microbiologiques, la composante vectorielle entomologique et animale et les facteurs épidémiologiques et éco-environnementaux. De nouveaux outils ont été mis en place pour détecter et identifier les agents pathogènes, analyser leur virulence, leur circulation, leur transmission, leur diversité génétique et leur évolution.

Les volailles, chauves-souris et rongeurs sont des réservoirs pour de nombreux virus zoonotiques qui peuvent causer des maladies humaines graves des voies respiratoires, des encéphalites, un syndrome rénal et un œdème pulmonaire. Des flambées de grippe aviaire à virus hautement pathogène (H5N1) sont régulièrement détectées chez les volailles et des cas humains enregistrés. Les chauves-souris peuvent accueillir une grande diversité de paramyxovirus et de coronavirus (CoV) dans la région, relativement proches d'agents pathogènes pour l'homme tels que les virus de type Nipah ou Tailam. Les rongeurs sont le réservoir pour les hantavirus comme les virus Séoul ou Thaïlande qui ont été caractérisés récemment au Cambodge et au Laos. Les traditions culturelles, la circulation des populations et les changements des écosystèmes sont également pris en compte dans la l'émergence de ces virus.

Quand l'isolement de l'agent responsable d'une maladie n'est pas possible via la culture, les systèmes multiplex d'amplification du génome et de séquençage conduisent généralement à une analyse et classification phylogénétique quand la similitude des séquences nucléotidiques est relativement élevée. Toutefois, de nouveaux virus identifiés chez les animaux sauvages présentent une grande divergence de leurs séquences ou des réassortiments nécessitant d'avoir recours à des analyses longues et coûteuses afin de caractériser leurs séquences complètes sans savoir si ces virus sont pathogènes pour l'homme. L'évaluation du risque potentiel de ces virus pour la population humaine implique des recherches éco-épidémiologiques et en sciences sociales et un diagnostic des spécimens pathologiques humains sans étiologie connue en utilisant des approches viromique et protéomique.

Malgré la surveillance mise en place sur des virus circulant dans la région et en particulier au Cambodge, les autorités de santé publique craignent une possible introduction de nouveaux virus en circulation en Chine, en Inde, au Moyen-Ouest ou en Afrique, incitant une veille microbiologique chez les moustiques, les animaux sauvages, dans les élevages aviaires et les marchés, et dans des spécimens pathologiques humains sans étiologie connue.

Les projets de recherche sur les virus zoonotiques à l'Institut Pasteur du Cambodge et la création en son sein d'une plate-forme régionale sur les maladies infectieuses émergentes pour favoriser des approches pluridisciplinaires seront présentés en ciblant la veille et l'identification de nouveaux agents viraux dans la région du sud-est asiatique.

Tracking emerging pathogens in Cambodia with a "one health" paradigm"

(Traduction des auteurs)

Asian region is continuously threatened by emerging infectious diseases and public health emergencies. In the recent years, the region has been the epicenter of many emerging diseases with a majority of them transmitted by wild animals or mosquito vectors, like SARS, avian flu, dengue and Chikungunya, Nipah, Hantaviruses and other bunyaviruses.

Since the first discoveries of arboviruses in Cambodia in the early 60's by Dr Claude Chastel in Institut Pasteur du Cambodge, the virology unit reinitiated its tracking of viruses 40 years later with a new vision of cross-sectorial studies to integrate clinical records and environmental factors with new tools to detect pathogens, and to identify and analyze their virulence, circulation, transmission, genetic diversity and evolution.

Several collaborative programs have been built up with a "One Health" concept. Avian species, bats and rodents are reservoirs for many zoonotic viruses, which may cause human severe acute respiratory diseases, encephalitis, renal syndrome and pulmonary edema. Outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection among poultry are regularly detected and human cases recorded. Bats host a broad diversity of paramyxoviruses and coronaviruses (CoVs) in the region, including close relatives of human pathogens like Nipah-like or Tailam viruses. Rodents are reservoir for Hantaviruses like Thailand and Seoul viruses which have been recently characterized in Cambodia and Laos.

When pathogen isolation is not possible via culture, multiplex systems of genome amplification and sequencing lead generally to phylogenetic analysis and lineage cluster when relatively high nucleotide sequence similarity exists. However, new viruses identified in wild animals with large genetic divergence or reassortment in the species filiation require long and costly analyzes to characterize their full sequences with any known relationship with a pathological syndrome in humans. Assessment of potential risk of those viruses in human population would require eco-epidemiology and social sciences and diagnosis in human pathological specimens without known etiology using viromic and proteomic approaches.

Beside tracking viruses already circulating in the region and in particular in Cambodia, the fears of possible introduction of new viruses circulating in China, India and Middle West and Africa represent a challenge for public health authorities and request a sustaining virological monitoring in wild animals, poultry farms and wet markets and in human pathological specimens without known etiology identified.

Research projects on emerging viruses and the creation of a regional platform on emerging infectious diseases to foster multidisciplinary approaches will be presented as a vision of tracking and identification of new pathogens in the Southeast Asian region.

Les moustiques de l'Océan : vecteurs et non-vecteurs dans le Pacifique, connaissances, menaces et interrogations.

Laurent GUILLAUMOT

Unité de Recherche et d'Expertise en Entomologie Médicale, IPNC

Les moustiques sont, du fait des maladies qu'ils transmettent les animaux les plus dangereux pour l'homme et ses activités. Ils sont présents sur presque toutes les îles habitées de l'Océan Pacifique. Ils sont arrivés par des moyens très divers et beaucoup ont été introduits par l'homme, en des temps très anciens, ou au contraire tout récemment. Certaines espèces transmettent des maladies comme le paludisme, la filariose lymphatique, la dengue et le chikungunya, qui constituent une lourde charge pour la santé des Océaniens, d'autres sont tout à fait inoffensives pour nous. Un grand nombre a dû subir des phénomènes de spéciation pour pouvoir s'adapter à des environnements très particuliers, de sorte que la région Pacifique est celle où se retrouve la plus grande variété de vecteurs de la dengue par exemple. Pourtant, alors que certains de ces envahisseurs continuent à coloniser de nouveaux archipels sans qu'il semble humainement possible de les en empêcher, d'autres espèces restent confinées à certaines îles sans raison apparente. Etat des lieux.

Risque d'émergence d'arboviroses en Nouvelle-Calédonie

Jean ROUX, Laurent GUILLAUMOT, Fabrice BRESCIA, Alain KABAN, Céline MARCHAL, Stéphanie SOURGET, Magali TEURLAI, Eric D'ORTENZIO, Jean-Paul GRANGEON, Thomas HUE

Société Calédonienne de Santé Publique

La Nouvelle-Calédonie sort d'une importante épidémie de dengue et a connu ses premiers foyers de Chikungunya en 2011 et 2013. Cette actualité met en avant le risque d'émergence sur le territoire d'agents pathogènes plus ou moins connus. L'objet de l'étude dont il est question ici est de définir le risque d'émergence d'agents infectieux – dont les arbovirus – en fonction du risque d'introduction et de diffusion de ces agents. Le risque d'impact sanitaire et social a également été considéré afin d'évaluer leurs éventuelles conséquences sur le système de soin du territoire et la désorganisation possible de la société. Partant du constat que 65% des maladies émergentes sont d'origine animale, ce travail a été réalisé grâce à la collaboration de professionnels réunissant des compétences en écologie, en santé animale, en entomologie médicale et en santé humaine. Il a permis de hiérarchiser différents agents pathogènes en fonction de leur risque d'émergence en Nouvelle-Calédonie. Si les virus de la dengue et du chikungunya arrivent en tête de ce palmarès, d'autres arbovirus sont susceptibles d'être introduits sur le territoire tels que le virus de l'encéphalite Japonaise, le virus Ross River ou encore le virus West Nile. Le risque d'introduction de certains virus moins connus comme le virus Kunjin ou le virus de l'encéphalite de la Murrey Valley a été considéré comme très faible – mais non nul ! Ce rapport souligne également les carences constatées dans la connaissance de certains agents infectieux et propose différentes pistes de travail pour améliorer la coordination entre les acteurs de ce domaine, pour optimiser la veille de ces agents et l'alerte en cas de besoin, pour développer la formation et la communication autour de cette thématique dans l'objectif de se tenir prêt si le territoire devait faire face à un nouvel agent émergent, sachant que dans ce domaine, il est bien difficile de prévoir l'imprévisible.

Animaux réservoirs de la leptospirose

Cyrille GOARANT, Noellie GAY

Unité de Recherche et d'Expertise sur la Leptospirose, IPNC

La leptospirose constitue un modèle fascinant de zoonose. De répartition mondiale à l'exception de l'Antarctique, c'est une maladie qui reçoit aussi les qualificatifs émergente, environnementale, professionnelle, de loisir, à potentiel épidémique, tropicale, mais pourtant aussi celui de négligée...

Bien que les rongeurs soient reconnus comme le réservoir majeur des leptospires pathogènes, ces derniers peuvent être hébergés par n'importe quelle espèce de Mammifère. Le caractère émergent et les plus grandes épidémies sont liées à ce réservoir murin et les souches du sérogroupe Icterohaemorrhagiae liées aux populations de rats sont responsables à la fois de flambées épidémiques et de la plupart des formes graves. On les retrouve ainsi dans la quasi-totalité des leptospiroses péri-urbaines liées à l'habitat précaire en périphérie des grandes villes.

Pourtant, dans d'autres pays où la leptospirose est endémique mais principalement rurale, de nombreux autres mammifères de compagnie, d'élevage ou sauvages, sont impliqués dans le maintien et la transmission à l'homme de la leptospirose. C'est notamment le cas des régions rurales d'Asie ainsi que des îles du Pacifique où la leptospirose a été étudiée. Il a été montré que les porcs, les chiens, les bovins, les cerfs, mais aussi les buffles ou même les Chiroptères frugivores (roussettes) pouvaient entretenir des souches de leptospires pathogènes dans certains environnements et dans la plupart des cas, être ainsi responsables de leur transmission à l'homme.

Le portage rénal et l'excrétion de leptospires par un animal ne sont pas forcément révélés par la présence d'anticorps agglutinants. En effet, la positivité sérologique témoigne d'une infection, souvent récente, dont les animaux ont pu guérir. Ainsi, les données de séroprévalence de la littérature, si elles reflètent la circulation de leptospires dans des populations animales, ne renseignent que très mal sur le possible rôle de réservoir.

En Nouvelle-Calédonie, nos travaux de typage moléculaire réalisés en routine depuis plus de 3 ans ont permis de montrer que plus de la moitié des cas de leptospirose humaine impliquait des souches dont le réservoir animal est un rongeur. Néanmoins, une proportion significative est causée par des souches entretenues par les porcs, qu'ils soient sauvages ou d'élevage. Enfin, une souche particulière, responsable d'environ un quart des cas humains, est entretenue par un réservoir inconnu que nous cherchons à identifier.

Why was William Gorgas so successful?

Paul REITER

Unité Insectes et Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Paris

In the late 19th century, yellow fever was the terror of cities from Boston to Buenos Aires and nowhere more so than in Havana, Cuba. In 1901, when Walter Reed and Carlos Finlay had confirmed Finlay's hypothesis that yellow fever is transmitted by *Aedes aegypti*, William Gorgas was given the task of controlling the mosquito in the city. Within six months, the job was complete: yellow fever was history.

How was this possible and why, with all our superior knowledge and technical resources, are we unable to control dengue today?

Pourquoi William Gorgas a-t-il si bien réussi ?

(Traduction par le comité scientifique de la Journée scientifique)

A la fin du 19e siècle, la fièvre jaune semait la terreur dans les villes de Boston à Buenos Aires et plus encore à La Havane à Cuba. En 1901, lorsque Walter Reed et Carlos Finlay ont confirmé l'hypothèse de Finlay que la fièvre jaune était transmise par *Aedes aegypti*, il a été confié à William Gorgas de contrôler ce moustique dans la ville. En l'espace de 6 mois, le travail était accompli : la fièvre jaune appartenait au passé.

Comment cela a-t-il été possible et pourquoi, avec le savoir et les ressources techniques actuelles, ne sommes-nous pas capable de contrôler la dengue aujourd'hui ?

Session 2 : Arboviroses et leptospirose : diagnostiquer et soigner

Le diagnostic des arboviroses et des leptospiroses à l'IPNC : le bon test au bon moment

Ann-Claire GOURINAT¹, Myrielle DUPONT-ROUZEYROL², Olivia O'CONNOR², Cyrille GOARANT³

1. Unité de Sérologie, Immunologie et Diagnostic Moléculaire, IPNC
2. Unité de Recherche et d'Expertise sur la Dengue et les Arboviroses, IPNC
3. Unité de Recherche et d'Expertise sur la Leptospirose, IPNC

La dengue, le chikungunya, la leptospirose, virus et bactéries très éloignés structurellement ont un point commun : celui d'engendrer une symptomatologie très proche chez l'homme. Les épidémies générées par ces pathogènes en Nouvelle-Calédonie se superposent bien souvent, principalement en saison chaude. Les tests biologiques restent l'unique moyen de pouvoir confirmer une leptospirose, une dengue ou un chikungunya. L'IPNC dispose de différents outils diagnostiques soit précoces, basés sur la détection du génome, soit tardifs basés sur des tests indirects détectant la présence d'anticorps spécifiques. Le choix du test biologique à mettre en œuvre doit être fondé idéalement sur la date de début des signes cliniques du patient (J0). De manière à optimiser le diagnostic de ces pathogènes et à réduire les coûts liés aux examens de biologie, nous avons élaboré pour chacun, un algorithme permettant de sélectionner le test le plus adapté en fonction de la date du début des premiers symptômes. Ainsi, la détection moléculaire du pathogène constitue le test de choix au cours des premiers jours de l'infection, la recherche d'anticorps spécifiques n'étant pertinente qu'après l'ascension sérologique. Pour les virus de la dengue et du chikungunya, le test préconisé durant les 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes est la RT-PCR puis à partir du 5^{ème} jour la recherche des IgM. Lors d'un diagnostic en phase tardive (au-delà de J5) nous recommandons de réaliser un 2^{ème} prélèvement à 10 jours d'intervalle, dans le but de réaliser une cinétique des IgG sur les 2 prélèvements pour confirmer ou infirmer une infection. Pour la leptospirose, la recherche du génome bactérien dans le sang (par PCR) est préconisée jusqu'à J10. A partir de J6, nous conseillons une recherche des anticorps par technique de microagglutination de Martin et Pettit (MAT) ; un second prélèvement pour montrer une séro-ascension est alors également recommandé. La mise en évidence de cette anthrozoonose peut aussi se faire par une recherche de l'ADN dans l'urine, car une excrétion parfois tardive de la bactérie par l'appareil urinaire est décrite jusqu'à 15 jours après le début de la maladie. La mise en place de ces algorithmes a permis de valoriser les techniques de RT-PCR en temps réel souvent mal connues des prescripteurs. En 2013, plus de 90% des cas de leptospirose ont été diagnostiqués par PCR. Pour la dengue 80% des demandes ont été renseignées et 91% des patients ont consulté pendant les 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes.

Critères d'hospitalisation des dengues en période épidémique au CHT

Gaston Bourret

Flore LACASSIN

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Territorial

Définir des critères d'hospitalisation en cas de dengue a été rendu nécessaire dès 2003 à la suite d'une épidémie de dengue 1, pour éviter l'engorgement des urgences et la saturation des lits d'hospitalisation.

Ces critères ont pu être établis grâce à une étude rétrospective dont l'objectif était de déterminer les facteurs présomptifs de gravité à l'admission. Sur les 170 cas inclus, 24 dont 10 décès ont été considérés comme graves. Les signes cliniques de gravité étaient significatifs pour l'hypotension (<80mmHg), les hémorragies et les complications neurologiques, les signes biologiques pour l'hypoprotidémie, la baisse du TP, l'hyperamylasémie, l'insuffisance rénale et la thrombopénie. L'étude de corrélation a permis d'établir un score de gravité permettant la détection de 84% des formes graves et l'élimination de 94% des formes non graves, basé sur des plaquettes < 45 000/mm³, une amylasémie > 220 UI/l, une bilirubine libre > 18 µmol/l et une créatinine > 140 mmol/l. A partir de ces données et en tenant compte des conditions socioéconomiques locales, les critères d'hospitalisation retenus ont été des saignements, une fuite plasmatique, une altération importante de l'état général, une hématokrite élevée, une thrombopénie, une insuffisance rénale, une hyperlipasémie et une CRP élevée.

Malgré le respect de ces critères par les médecins des urgences et les médecins libéraux, qui ont de plus assuré une surveillance rapprochée des patients, l'épidémie de cette année a entraîné une surcharge nette de travail au sein du CHT. L'afflux hospitalier a été, en grande partie, dû à des patients consultant de leur propre initiative. C'est donc sur l'éducation de la population générale, qui reste primordiale, qu'il faudra concentrer ses efforts lors de la prochaine d'épidémie.

Syndrome de Guillain Barré à la phase aiguë d'une infection par le virus de la dengue

Olivier SIMON¹, Ségolène BILLOT¹, David GUYON¹, Elodie DESCLOUX¹, Ann-Claire GOURINAT², Nicolas MOLKO¹

1. Centre Hospitalier Territorial

2. Unité de Sérologie, Immunologie et Diagnostic Moléculaire, IPNC

Introduction :

La dengue est l'une des arboviroses les plus fréquentes dans le monde. Des épidémies surviennent fréquemment en Nouvelle Calédonie. Les complications neurologiques de cette infection sont de deux types, soit d'origine infectieuse survenant à la phase aiguë de l'infection, soit post infectieuse d'origine immunologique. Le syndrome de Guillain Barré (SGB) est une atteinte du système nerveux périphérique survenant habituellement à distance de l'infection. Nous rapportons les cas de 3 patients ayant présenté un SGB dans les premiers jours d'une dengue.

Cas cliniques :

L'atteinte neurologique survenait précocement, entre 1 et 3 jours après le début de l'infection, était initialement sévère avec soit d'emblée une atteinte des nerfs crâniens à l'origine de troubles de la déglutition soit des troubles de la marche à l'origine d'un alitement. L'électroneuromyographie confirmait la polyradiculoneuropathie avec des lésions démyélinisantes. L'étude du liquide cébrospinal (LCS) ne retrouvait pas d'anomalie cytologique ou biochimique. La recherche du virus de la Dengue par RT-PCR était positive dans le sang et dans le LCS. L'évolution était dans les 3 cas rapidement favorable après perfusion d'immunoglobulines polyvalentes (IgIV) avec une récupération quasi complète en une dizaine de jours.

Discussion :

L'ARN viral est retrouvé au maximum jusqu'au 10ème jour de l'infection. La détection de l'ARN viral dans le sang et dans le LCS confirme que les patients étaient bien à la phase initiale de l'infection lors de l'apparition de la symptomatologie neurologique. L'hypothèse pour expliquer la survenue précoce du SGB serait une infection survenant chez des patients préalablement immunisés contre la Dengue. Le seul cas de SGB à la phase aiguë d'une Dengue retrouvé dans la littérature était également un cas calédonien, l'évolution avait été similaire sans nécessité de recourir aux IgIV. Il est difficile de savoir si les IgIV étaient réellement nécessaires chez ces patients. D'autres manifestations atypiques ont également été observées lors de cette épidémie, telles que des rétinites et des syndromes de Parsonage et Turner.

Prise en charge des leptospiroses graves en réanimation

Marc MIKULSKI

Unité de Soins Intensifs, Centre Hospitalier Territorial

La leptospirose est une maladie infectieuse relativement fréquente dans les régions tropicales et particulièrement en Nouvelle-Calédonie.

On recense une centaine de cas par an dont près de la moitié sera hospitalisée en secteur de soins critiques.

Outre les signes habituellement au premier plan qui suggèrent le diagnostic de leptospirose : syndrome hépatorénal et thrombopénie, la présentation de ces patients graves se calque sur celle des chocs septiques d'origine bactérienne, associant un choc cardiovasculaire et des défaillances d'organes.

Tous les niveaux de gravité sont représentés, du collapsus oligurique qui répondra rapidement à un remplissage vasculaire au choc septique fulminant avec un décès rapide en moins de 24h.

Les facteurs de gravité identifiés sur le territoire sont le terrain (en particulier le tabagisme), le délai d'administration du traitement antibiotique, le sérotype et la leptospirémie, la profondeur de la thrombopénie et de l'insuffisance rénale, une pancréatite biologique et l'hyperlactatémie.

Comme le suggèrent les études sur la génétique du sepsis, il est probable que la susceptibilité génétique de l'hôte joue un rôle dans l'apparition des formes graves, parfois chez des sujets jeunes sans antécédents médicaux.

La prise en charge thérapeutique ne présente pas de particularité et reste symptomatique : antibiothérapie précoce (la possibilité d'une aggravation par réaction d'Jarisch-Herxheimer classique dans les leptospiroses est peut-être à considérer), traitement symptomatique des défaillances d'organes.

Parmi celles-ci, on retrouve fréquemment une thrombopénie, un choc septique vasoplégique, une myocardite associant élévation des troponines, défaillance cardiaque et troubles du rythme, une néphrite avec nécrose tubulaire aiguë et insuffisance rénale souvent anurique, généralement réversible, une pancréatite biologique, une cholécystite, une encéphalite avec troubles de la conscience ou du comportement, une défaillance respiratoire associant alvéolite hémorragique et SDRA.

La prise en charge de ces défaillances ne diffère pas de celle adoptée dans les chocs septiques d'autre origine : transfusion de plaquettes en cas d'hémorragie, remplissage vasculaire, recours aux amines vasoactives et inotropes, épuration extra rénale, intubation trachéale et ventilation mécanique, recours à l'ECMO.

Mise en contexte de la charge de morbidité en Océanie : l'exemple de la dengue

Damian HOY, Adam ROTH, Kerri VINEY, Yvan SOUARES

Division Santé Publique, Secrétariat général de la Communauté du Pacifique

La dengue est la maladie virale transmise par les moustiques qui progresse le plus rapidement au monde. Le flavivirus responsable de la maladie (DENV) est transmis par plusieurs espèces de moustiques du genre *Aedes* et compte quatre sérotypes différents (DENV 1 à 4). Les symptômes caractéristiques de la maladie sont : fièvre, céphalées, douleurs oculaires, myalgies, arthralgies et éruptions cutanées. Les études existantes sur la charge de morbidité se fondent sur la mesure synthétique de l'incidence de la maladie calculée en années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI). Cet indicateur comptabilise les années perdues pour cause de décès prématuré ainsi que les années de vie en bonne santé perdues pour cause d'incapacité pour une population donnée. La dernière étude de la charge mondiale de morbidité publiée en 2010 (GBD 2010) rassemble une multitude de données et constitue la plus vaste étude de ce type jamais réalisée. Le présent article reprend et met en contexte les chiffres de la charge de morbidité liée à la dengue dans le monde et en Océanie.

En 2010, l'étude GBD comptabilisait 824 787 AVCI imputables à la dengue, qui figurait en bas du classement des maladies étudiées. En Océanie, ce chiffre atteignait 1 603 AVCI, dont la quasi-totalité (99 %) était due à un décès prématuré et non à une incapacité, le nombre de décès enregistrés ($n=9$; 38 %) et d'AVCI ($n=767$; 48 %) liés à la dengue étant particulièrement élevé chez les moins de 5 ans. Malgré les incertitudes non négligeables que présentent les estimations ponctuelles disponibles, celles-ci semblent indiquer une augmentation des décès et des AVCI en Océanie entre 1990 et 2010, principalement due à la croissance démographique.

Si l'étude GBD 2010 est une mine d'informations indispensable à l'établissement de priorités de santé publique dans la région, un certain nombre d'éléments méritent toutefois d'être pris en compte : la situation sanitaire et démographique de la Papouasie Nouvelle-Guinée (70 % de la population océanienne) pèse lourdement sur les estimations fournies ; l'absence ou la piètre qualité des données de surveillance pourraient masquer l'étendue réelle de certaines maladies telles que la dengue ; et certaines des conclusions de l'étude se fondent sur des données modélisées. En outre, le calcul de la charge de morbidité tel que proposé ne tient probablement pas compte de l'ensemble des éléments essentiels à la santé en général et à la santé des Océaniens en particulier, notamment la peur de contracter la maladie, le coût des mesures préventives et le manque à gagner pour le secteur du tourisme. Il est donc nécessaire de continuer à approfondir ces travaux afin de mieux cerner la charge de morbidité liée à la dengue en Océanie, tant au niveau national que régional.

Contextualizing the Burden of Disease in the Pacific Islands: the case of dengue

(Traduction par les auteurs)

Dengue fever is the most rapidly spreading mosquito-borne viral disease in the world. It is caused by the dengue virus (DENV), a flavivirus with four distinct serotypes: DENV-1 to DENV-4. DENV is transmitted by several species of the *Aedes* genus mosquito. Typical symptoms include fever, headache, eye pain, muscle pain, joint pain, and rash. Burden of Disease studies use a summary measure for impact of disease called the Disability-Adjusted Life Year (DALY). DALYs are calculated by adding years of life lost in a population due to premature mortality (YLL) to healthy years of life lost in

a population due to disability (YLD). The recently published Global Burden of Disease 2010 Study (GBD 2010) is the largest ever study of its kind and provides a large volume of information about the global burden of disease. This paper presents and contextualises the burden of dengue at both the global level and in the Pacific.

GBD 2010 estimated that the global burden from dengue in 2010 was 824,787 DALYs, and was ranked low in comparison to most other conditions studied. In Oceania, the burden equated to 1,603 DALYs. The vast majority (99%) of burden from dengue in Oceania was estimated to be due to YLLs, as opposed to YLDs. The numbers of deaths (n=9; 38%) and DALYs (n=767; 48%) from dengue were estimated to be highest in those under five years of age. Point estimates suggest that the number of deaths and DALYs from dengue in Oceania increased between 1990 and 2010, driven largely by population increase, although there is substantial uncertainty around these estimates.

While GBD 2010 provides an important resource for the region in creating a picture of health priorities, there are several important considerations. Estimates are heavily influenced by the health and demographic profile in Papua New Guinea (representing 70% of the population of Oceania); a number of conditions such as dengue may be underestimated due to poor or non-existent surveillance data; and some of the findings are based on modelled data. Also, the definition of burden may not capture all elements of health that are important to societies in general and Pacific Islanders in particular. For instance fear of being infected, cost of preventive interventions, and loss of tourism revenues. Further work is needed to build on this and better understand the national and regional burden of dengue in the Pacific.

Risque de transmission du virus de la Dengue de la mère à l'enfant en période périnatale et au cours de l'allaitement

Elodie DESCLOUX¹, Nathalie SIGUR², Anne BARTHEL³, Emilie HUGUON⁴, Lucille ARRANGAIN⁴, Clotilde DECHANET⁵, Jean-Paul GRANGEON⁶, Myrielle DUPONT-ROUZEYROL⁷, Ann-Claire GOURINAT³

1. Service de médecine interne, Centre Hospitalier Territorial
2. Service de néonatalogie, Centre Hospitalier Territorial
3. Unité de Sérologie, Immunologie et Diagnostic Moléculaire, IPNC
4. Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Territorial
5. Service de gynécologie-obstétrique, Centre Hospitalier Territorial
6. Service des Actions Sanitaires, Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie
7. Unité de Recherche et d'Expertise sur la Dengue et les Arboviroses, IPNC

Le mode de transmission interhumaine classique du virus de la dengue (famille des Flaviviridae, genre flavivirus) est hématogène, par piqûre d'un moustique femelle du genre *Aedes*, *Aedes aegypti* étant le principal vecteur. La transmission verticale du virus de la dengue de la mère à l'enfant reste mal connue et peu étudiée.

Nous rapportons pour la première fois la présence du virus de la dengue dans le lait maternel chez une patiente infectée par le virus de dengue 1 en Nouvelle Calédonie et la possibilité d'une transmission verticale par cette voie. Le virus a été détecté par RT-PCR dans le sang maternel au moment de l'accouchement et dans le lait maternel en post-partum avec des charges virales comparables à la virémie. Alors que le virus n'était pas détecté dans le sang de cordon à la naissance et dans le sang du nouveau-né au cours des premiers jours de vie, la virémie est devenue positive au 4ème jour de vie. L'inoculation de lait maternel sur lignée cellulaire spécifique a confirmé la présence de virus vivant. Les séquences d'enveloppe virale partielles du virus isolé chez la mère et le nouveau-né étaient identiques. L'hypothèse d'une contamination par le lait maternel était compatible avec la chronologie des événements sans qu'il soit possible d'exclure une contamination per-partale (voie transplacentaire, contact muqueux ou ingestion de sang maternel ou liquide amniotique infecté).

Nous présentons les résultats préliminaires de l'étude DENNAT (étude du risque de transmission du virus de la dengue de la mère à l'enfant en période périnatale et au cours de l'allaitement) chez une dizaine de couples mère-enfant investigués au cours de la plus grande épidémie de dengue 1 survenue en Nouvelle Calédonie en 2012-2013. L'objectif de cette étude est d'identifier les possibles voies de contamination en période périnatale et d'évaluer le risque de contamination par le lait maternel grâce à une description détaillée des cas et à une investigation virologique séquentielle (RT-PCR, cultures virales sur lignées cellulaires, séquençage et analyse phylogénétique) de différents milieux biologiques (sang et lait maternel, sang de cordon, placenta, liquide gastrique et sang du nouveau-né).

Les résultats de cette étude permettront de discuter des possibilités de prévention du risque de transmission virale de la mère à l'enfant.

Session 3 : Arboviroses : Recherche et santé publique

Arboviral diseases research

John AASKOV

WHO Collaborating Centre for Arbovirus Reference and Research, Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia.

It has been our experience that to achieve significant outcomes from research into arboviral diseases requires a long term commitment rather than small projects of 1-3 year's duration. We have adopted a three phase approach (1) develop a reliable diagnostic system, (2) use this to obtain accurate epidemiological data and to identify patients to study, and (3) develop and evaluate interventions.

With the development of a robust and accurate ELISA for the detection of anti-Ross River virus (RRV) IgM, the number of patients diagnosed in Australia rose from ~20 each year to more than 4000. With this came a realisation that this virus circulated in both urban and rural cycles, year round. Studies of the burden of this disease then justified the investment required for the production of a vaccine. The vaccine has just completed phase III clinical trials successfully. These processes have taken almost 30 years.

A belief that a Japanese encephalitis (JE) vaccine produced in the brains of mice, and which had to be administered as three doses over six months, was not best practise in the 21st century, prompted us to undertake clinical trials of the Chimerivax JE vaccine in Australia. These took 10 years but Australia became the first country in the world to license this vaccine. It now is possible to travel to JEV endemic areas within two weeks of having a single dose of vaccine and 80 per cent of subjects are protected 5 years after having two doses of vaccine.

In an effort to make diagnosis of dengue available universally and to provide reliable data for burden-of-disease studies, we developed the first commercial dengue IgM capture ELISA – which remains as good as or better than all that have come after it. There was tremendous opposition to the roll out of this test because large research institutions and some Ministry of Health laboratories no longer had the exclusive ability to diagnose patients. The data generated by making diagnosis available universally has strengthened the case for a dengue vaccine. Now that there are dengue vaccines in trial, the next challenge will be to develop a vaccine strategy.

Recherche sur les arboviroses

(Traduction par le comité scientifique de la Journée scientifique)

L'expérience que nous avons acquise nous permet de dire que la recherche sur les arboviroses nécessite un engagement sur le long terme plutôt que de petits projets de 1 à 3 ans. De ce fait, Nous avons adopté une approche en trois phases (1) développer un système de diagnostic fiable, (2) l'utiliser pour obtenir des données épidémiologiques fiables et identifier des patients à étudier, et (3) développer des interventions et les évaluer.

Avec le développement d'un test ELISA robuste et précis pour la détection des IgM anti-Ross River virus (RRV), le nombre de patients diagnostiqués annuellement en Australie est passé d'une vingtaine de cas à plus de 4000. Il a été ainsi mis en évidence que le RRV circule toute l'année, avec des cycles à la fois urbains et ruraux. Les études sur le poids de cette maladie ont permis de justifier l'investissement nécessaire à la production d'un vaccin. La phase III de l'essai clinique vient de s'achever avec succès. L'ensemble de ce travail a pris près de 30 ans.

Il est inimaginable au 21^e siècle, d'utiliser un vaccin contre l'encéphalite Japonaise (EJ) qui est produit *in vivo* sur cerveaux de souris et qui nécessite trois injections en six mois. Ceci nous a conduits à entreprendre en Australie, des essais cliniques du vaccin Chimerivax contre l'EJ. Ces essais ont nécessité 10 ans de travail, mais l'Australie est devenue le premier pays au monde à autoriser ce vaccin. Il est désormais possible de se rendre dans des zones d'endémie d' EJ dans les deux semaines qui suivent l'injection d'une seule dose de vaccin, et 80 % des sujets restent protégés 5 ans après l'injection de deux doses de vaccin.

Afin de rendre le diagnostic de la dengue accessible partout et par tous et de disposer de données fiables pour étudier le poids de cette maladie, nous avons développé le premier test ELISA IgM commercial pour la dengue. Celui-ci demeure aussi performant voire meilleur que ses successeurs. Le déploiement de ce test a rencontré une forte opposition des grandes institutions de recherche et de certains laboratoires de référence qui perdaient ainsi l'exclusivité de ce diagnostic. Les données générées grâce à la disponibilité mondiale de ce test ont soutenu la nécessité de développer un vaccin. Maintenant que des vaccins sont en cours d'élaboration, le prochain défi sera de développer une stratégie vaccinale.

Arboviroses dans le Pacifique insulaire : améliorer la surveillance et les connaissances

Yvan SOUARES

Division Santé Publique, Secrétariat général de la Communauté du Pacifique

Etude de la distribution spatiale des cas de dengue en Nouvelle-Calédonie : impact du climat présent et futur

Magali TEURLAI^{1,2} Morgan MANGEAS¹, Christophe MENKES², Virgil CAVARERO³, Françoise MATHIEU-DAUDÉ⁴

1. UMR ESPACE-DEV, IRD, Nouméa
2. UMR LOCEAN, IRD, Nouméa
3. Météo-France, Nouméa
4. UMR MIVEGEC, IRD, Nouméa

Contexte et objectifs : La dengue est l'arbovirose la plus importante au monde. En Nouvelle-Calédonie, une île du Pacifique située à la limite sud de la zone tropicale, des épidémies surviennent tous les 2 à 5 ans et touchent l'ensemble du territoire de manière hétérogène, avec de grandes disparités spatiales de taux d'incidence. L'étude présentée ici vise à déterminer les facteurs responsables de l'hétérogénéité observée, et à construire un modèle permettant de déterminer les zones à risque à partir de variables climatiques.

Méthode : Nous avons analysé la structure spatiale de 24 021 cas de dengue déclarés à la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales (DASS) de 1995 à 2011 et agrégés à l'échelle des 33 communes composant la Nouvelle-Calédonie. A l'aide d'analyses multivariées et de modèles statistiques, nous avons modélisé le lien entre des variables explicatives (climatiques et socio-économiques) et les niveaux d'incidence observés. Les modèles construits peuvent ensuite être utilisés pour établir des cartes de risque épidémiologique à haute résolution spatiale sur le présent, ou bien pour étudier l'évolution du risque dans le cadre de scénarii de changement climatique.

Résultats : En Nouvelle-Calédonie, le climat joue un rôle essentiel sur la répartition spatiale des cas lors de la survenue d'épidémies, excepté dans trois communes où d'autres facteurs non pris en compte dans cette analyse semblent favoriser la transmission du virus. Les deux variables climatiques qui expliquent le mieux l'hétérogénéité observée sont les précipitations et la température du mois le plus froid de l'année. Le lien entre ces variables et les taux d'incidence n'est pas linéaire : certaines communes sont sous l'influence des précipitations tandis que d'autres sont sous l'influence des températures. L'évolution spatiale du risque au cours du prochain siècle est variable du fait de la non-linéarité du lien climat/incidence et de l'incertitude des modèles de projection climatique en ce qui concerne l'évolution future des précipitations.

Conclusions / perspectives : Cette étude souligne l'importance de la notion de facteur limitant dans l'étude du risque épidémiologique. La même méthodologie peut être appliquée à d'autres régions du monde afin de déterminer de manière locale quels facteurs limitent ou favorisent la circulation virale.

Résistance aux insecticides dans les populations d'*Aedes aegypti* de Nouvelle Calédonie : quel avenir pour la lutte anti-vectorielle ?

Laurent GUILLAUMOT¹, Alexandre VERNUDACHI², Mathilde HUSSON², Fingani MPHANDE², Magali TEURLAI³, Kevin LUCIEN⁴, Jean-Paul GRANGEON⁵, Frédéric DARRIET⁶, Françoise MATHIEU-DAUDÉ²

1. Unité de Recherche et d'Expertise en Entomologie Médicale, IPNC
2. UMR MIVEGEC, IRD, Nouméa
3. UMR ESPACE-DEV, IRD, Nouméa
4. Service d'Inspection et de Prévention des Risques Environnementaux et Sanitaires, Ville de Nouméa
5. Service des Actions Sanitaires, Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie
6. UMR MIVEGEC (IRD 224-CNRS 5290-UM1-UM2), IRD, Montpellier, France

Le contrôle des populations du moustique vecteur *Aedes aegypti* constitue, à l'heure actuelle, une arme pour lutter contre les épidémies de dengue et de chikungunya que connaît la Nouvelle-Calédonie. Bien que l'élimination physique des gîtes larvaires par la communauté représente une part essentielle de la lutte anti-vectorielle, celle-ci repose largement sur l'utilisation d'insecticides chimiques visant les populations de moustiques adultes. L'efficacité de cette lutte peut être compromise par l'apparition de phénomènes de résistance aux insecticides utilisés en santé publique. Les études récentes, menées sur des populations d'*Ae. aegypti* du « Grand Nouméa », démontrent l'existence de tels phénomènes vis-à-vis de la deltaméthrine (pyréthrianoïde). L'analyse de la distribution spatiale et le suivi temporel sur les quatre dernières années soulignent d'importantes variations dans les taux de résistance, pouvant être en partie reliées aux épisodes épidémiques et aux traitements effectués. Les différents mécanismes de résistance, métaboliques ou génétiques, identifiés parmi les populations étudiées, révèlent des possibilités de résistance croisée ou multiple. Bien qu'aucune résistance au malathion (organophosphoré) n'ait encore été observée, un suivi de la sensibilité des populations d'*Ae. aegypti* locales à ce composé s'avère donc nécessaire.

Le développement de la résistance à la deltaméthrine et la diminution du nombre d'insecticides disponibles en santé publique impliquent désormais une utilisation optimale des molécules existantes. Les stratégies de lutte basées sur la combinaison ou la synergie de composés chimiques avec des inhibiteurs de croissance ou d'agents d'origine biologique semblent prometteuses. Le développement d'outils permettant d'évaluer l'efficacité des nouvelles stratégies de lutte anti-vectorielle facilitera ces avancées.

Modélisation d'un risque hebdomadaire d'émergence ou de réémergence de la dengue en Nouvelle-Calédonie basé sur le climat et estimation de son évolution à l'horizon 2050-2100.

Morgan MANGEAS¹, Christophe MENKES², Magali TEURLAI^{1,2}, Virgil CAVARERO³

1 UMR ESPACE-DEV, IRD, Nouméa.

2 UMR LOCEAN, IRD, Nouméa.

3 Météo-France, Nouméa.

Contexte et objectifs : Dans la continuité des résultats de Descloux et al (2012), l'objectif du travail présenté ici consiste à estimer la dynamique intra-annuelle du risque épidémique en élaborant un indice hebdomadaire glissant et à analyser cette dynamique et son évolution en utilisant les données climatiques contemporaines et leurs projections sur les cent prochaines années.

Méthode : A partir de la série des cas de dengue collectés depuis 1973 par l'Institut Pasteur NC et la DASS de Nouvelle-Calédonie, le nombre de reproduction R estimé hebdomadairement a été calculé par la méthode proposée par Wallinga & Teunis (2004) en estimant notamment la distribution du temps de génération (cumul du temps entre le moment où l'hôte est infectée et le moment où il devient infectieux et la période pendant laquelle l'hôte reste infectieux). Cet indicateur R permet de déterminer les périodes favorables au développement d'une épidémie (lorsque $R > 1$). Un nombre important de variables climatiques ont ensuite été testées et une modélisation statistique a été mise au point en s'assurant de sa robustesse et de sa capacité de généralisation pour comprendre la relation entre les périodes favorables à la dengue et les conditions climatiques. Les données de Météo-France issues d'une descente d'échelle de 6 modèles du GIEC (Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat) sont ensuite exploitées afin d'estimer la dynamique épidémique à Nouméa durant les périodes 2046-2064 et 2081-2099.

Résultats : Le meilleur modèle trouvé prend en entrée deux variables : les températures maximales et les précipitations enregistrées sur une période de deux mois environ précédant la semaine observée. Ce modèle permet, en validation croisée, de prévoir à la fois les périodes favorables et non favorables à l'émergence des épidémies avec une précision indiquant une relation étroite entre l'apparition des épidémies de dengue et le climat en Nouvelle-Calédonie (détection de l'ensemble des épisodes épidémiques majeurs et quelques fausses alarmes notamment en 2002). Concernant les projections, les résultats sont très homogènes pour 5 des 6 modèles testés: la période de risque épidémique intra-annuelle devrait rester stable (fin décembre-fin avril) en 2050 mais s'étendre de novembre à mai à l'horizon 2100 ; la fréquence des épidémies devrait, quant à elle, augmenter progressivement de manière significative jusqu'en 2100 pour atteindre des niveaux proches de l'endémicité dès 2050.

Arbovirus, Epidémies et Epidémiologie moléculaire en Nouvelle-Calédonie et dans le Pacifique

Myrielle DUPONT-ROUZEYROL¹, Olivia O'CONNOR¹, Maite AUBRY², Jean-Paul GRANGEON³, Ann-Claire GOURINAT⁴, John AASKOV⁵, Van-Mai CAO-LORMEAU²

1. Unité de Recherche et d'Expertise sur la Dengue et autres Arboviroses, IPNC
2. Unité des Maladies Infectieuses Emergentes, Institut Louis Malardé
- 3 Service des Actions Sanitaires, Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie
- 4 Unité de Sérologie, Immunologie et Diagnostic Moléculaire, IPNC
5. WHO Collaborating Centre for Arbovirus Reference and Research, Institute of Health and Biomedical Innovation

La Nouvelle-Calédonie (NC) et les Iles et Territoires du Pacifique Sud sont depuis près d'un siècle régulièrement touchées par des épidémies de dengue et plus récemment de chikungunya. Dans les Iles et Territoires du Pacifique, l'épidémiologie de la dengue est différente des pays endémiques comme l'Asie du Sud-Est. En effet, les épidémies dans le Pacifique sont principalement dues à la circulation d'un seul sérotype/génotype qui nouvellement introduit, diffuse rapidement dans la région et remplace le précédent sérotype. En NC, par exemple, les épidémies suivent habituellement un cycle de 4 ans environ. Ainsi l'épidémie de dengue dure deux ans avec deux pics consécutifs en saison chaude entrecoupés d'une circulation à bas bruit pendant la saison fraîche intermédiaire. Ces dernières années, ce schéma « classique » semble évoluer. En effet, depuis le début du XXIème siècle, la NC a subi plusieurs épidémies de dengue mettant principalement en cause un seul sérotype de dengue : le sérotype 1. Egalement, par deux fois des épidémies de chikungunya ont émergé en NC.

L'analyse phylogénétique des souches à l'origine des épidémies de dengue 1 de 2002-2004, 2008-2010 et 2012-2013, et de dengue 4 de 2008-2009 a permis de mettre en évidence en NC de multiples introductions du virus en provenance d'autres pays du Pacifique Sud ou d'Asie du Sud-Est. Egalement en 2012, nous avons eu en NC une co-circulation de deux génotypes de dengue 1 : I (Asia) et IV (Pacifique) avant que le génotype I (Asia) ne devienne prédominant. Ces résultats nous permettent de supposer que les épidémies de dengue en NC ne sont pas dues à une émergence du virus suite à une circulation à bas bruit non détectée, mais seraient plus vraisemblablement la conséquence d'une introduction du virus sur le territoire. Ces observations peuvent être étendues au chikungunya, car les analyses phylogénétiques menées ont corroboré les résultats des enquêtes épidémiologiques et ont permis d'identifier la lignée « Asia » à l'origine des épidémies de NC.

Ces résultats soulignent l'intérêt d'une surveillance régulière des souches de DENV circulant en NC et dans le Pacifique et soulèvent de nombreuses questions auxquelles nous tenterons de répondre.

Description clinique de l'épidémie de dengue survenue en 2012-2013 en Nouvelle-Calédonie

Maguy DAURES¹, Anne PFANNSTIEL¹, Julien THIRIA², Violaine BARON¹, Sylvain GUILHEM¹, Patrice NICOT¹, Jean-Paul GRANGEON¹

1. Service des Actions Sanitaires, Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de la Nouvelle-Calédonie
2. Service Santé-Environnement, Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de la Nouvelle-Calédonie

Introduction : Au cours des 25 dernières années, la dengue est devenue une préoccupation majeure de santé publique internationale avec environ la moitié de la population mondiale exposée à ce risque. La Nouvelle Calédonie n'échappe pas à cette menace, une des plus importantes épidémies de dengue a été observée entre 2012 et 2013. Cet article décrit les caractéristiques individuelles et cliniques des cas dengue déclarés durant cette épidémie.

Méthode : L'épidémie a été définie du 1^{er} septembre 2012 au 15 juillet 2013. Les cas ont été recensés via la fiche de déclaration envoyée à la DASS NC par les professionnels de santé. Seuls les cas confirmés biologiquement ont été inclus. Afin de compléter la fiche de déclaration, tous les cas de dengue ont été contactés par téléphone par un(e) infirmier(e) de la DASS NC.

Résultats : Au total 10 874 cas de dengue confirmés ont été déclarés à la DASS NC dont 8001 cas contactés par téléphone. Parmi eux, 24,4% avaient une dengue présentant des symptômes hémorragiques, 4,4% ont été hospitalisés et 5 décès ont été constatés.

La dengue a touché toutes les tranches d'âge. Une différence a cependant été retrouvée selon le sexe et l'âge : chez les mineurs, 55% étaient des hommes versus 45% de femmes ($p=0.0001$).

Les signes cliniques les plus fréquemment observés étaient la fièvre (95,6%), les myalgies (92,1%) et les nausées/vomissements (65,3%). Pour la 1^{ère} fois en Nouvelle-Calédonie, la notion de perte de l'acuité visuelle (1,2%) a été observée. Des symptômes non indiqués sur la fiche de déclaration ont également été fréquemment déclarés comme les douleurs retro-orbitaires (42,6%) ou la dysgueusie (30,5%).

Discussion : L'épidémie qui vient de toucher la Nouvelle-Calédonie est une des plus importantes jamais déclarée et observée sur le territoire. Les moyens déployés ont permis de décrire de façon très précise les symptômes associés à la dengue DENV-1 en NC. Une comparaison avec l'épidémie survenue en 2009 de même ampleur mais de type DENV-4 avec environ 20% de DENV-1 a été réalisée. La même tendance au niveau de l'âge et du sexe a été observée avec plus d'hommes touchés chez les mineurs. L'épidémie de cette année a cependant été plus virulente que l'épidémie passée avec plus de dengue hémorragique et d'hospitalisations déclarées.

Session 4 : Leptospirose : Recherche et santé publique

Major advances in leptospirosis research in the past 10 years

Ben ADLER and Gerald MURRAY

Australian Research Council Centre of Excellence in Structural and Functional Microbial Genomics,
Department of Microbiology, Monash University, Melbourne, Australia.

Next year we will celebrate the centenary of the discovery by Inada and colleagues of *Leptospira* as the causative agent of Weil's disease, which had been defined as a specific syndrome 40 years earlier. Although much progress was made during the first 90 years in terms of recognizing the epidemiology and variable clinical picture seen in leptospirosis in humans and animals, our understanding of mechanisms of pathogenesis, immunity, and host-pathogen interactions at the cellular and molecular level has lagged far behind that for many other bacterial species, and indeed, that for some other spirochaetes. For example, vaccines in use today are not substantially different from those first used to immunize guinea-pigs and humans in 1916!

However, the last 10 years have seen an explosion of activity in the field, with major advances in understanding leptospiral taxonomy, biology, pathogenesis and immunity. The number of papers on *Leptospira* and leptospirosis published in these 10 years was double that of any previous decade and was the same as the total for the first 50 years of leptospirosis research. So where have the major advances been?

The availability of genome sequences has allowed comparative genomics analyses of pathogenic, saprophytic and intermediate species, which identified a core set of leptospiral genes and suggested that intermediate species are more closely related to pathogenic species, but retain the enhanced metabolic capacity of saprophytic species. Genes of unknown function are over-represented in the pathogen-specific gene subsets, suggesting pathogenic mechanisms in leptospirosis are unique to *Leptospira*. Likewise, whole genome transcriptomics studies have found that genes upregulated under simulated *in vivo* conditions generally have no defined function.

The recent advent of methods for constructing defined mutants in pathogenic *Leptospira* has allowed for the first time an investigation of specific virulence factors. These studies have now identified several essential virulence factors, including LPS, motility, catalase, heme oxygenase, the stress proteins ClpB and HtpG, and the OmpA-like protein Loa22. Also of interest has been the finding that many previously predicted virulence genes are not essential for the ability of *Leptospira* to cause disease, consistent with the notion of a degree of functional redundancy for virulence-associated genes.

The last decade has also seen the testing of an extensive range of recombinant leptospiral proteins for their capacity as protective antigens. Many of the published studies suffer from the use of inadequate challenge regimens and inappropriate statistics. Results have in general been disappointing, producing inconsistent and irreproducible results, with LigA probably representing the most promising candidate to date.

The past 10 years have thus seen significant advances in leptospirosis research, but many intriguing questions and challenges remain:

- What is the basis for host specificity? Why can less than 10 leptospires of serovar Copenhageni kill a hamster, but 10^8 leptospires merely colonise the rat kidney?

- What is the molecular mechanism of tissue damage in acute leptospirosis?
- Why is it so difficult to define protective protein antigens?
- 70 to 80% of pathogen-specific genes have no defined function; what is that function?
- Why does *Leptospira* commit such a degree of metabolic energy to express proteins such as LipL32 and LipL41, when it seems to get along perfectly well without them?
- How can we overcome the problem of redundancy to understand pathogenesis?
- Why are mechanisms of immunity different in some species, notably cattle? Why do high levels of circulating antibody not protect?

Les avancées majeures des 10 dernières années dans la recherche sur la leptospirose

(Traduction par le comité scientifique de la Journée scientifique)

L'année prochaine sera célébré le centenaire de la découverte, par Inada et collègues, de *Leptospira* comme agent étiologique de la maladie de Weil, définie comme un syndrome spécifique 40 ans plus tôt. Bien que les 90 premières années de ce centenaire aient apporté de nombreuses connaissances sur l'épidémiologie et les formes cliniques de la leptospirose humaine et animale, notre compréhension des mécanismes de virulence, de l'immunité ou des interactions hôte-pathogène aux niveaux cellulaire et moléculaire est restée très limitée en comparaison d'autres bactéries pathogènes et même des autres spirochètes. Par exemple, les vaccins actuels ne sont pas réellement différents des premiers utilisés pour immuniser des cobayes et des humains en 1916 !

Pourtant, les 10 dernières années ont vu une réelle explosion de l'activité dans ce domaine, avec des progrès considérables dans la compréhension de la taxonomie, de la biologie, de la pathogénèse et de l'immunité à la leptospirose. Le nombre d'articles sur *Leptospira* et la leptospirose publiés au cours de ces 10 ans a été deux fois plus élevés qu'au cours de n'importe quelles des autres décennies et équivalent au nombre d'articles publiés pendant les 50 premières années de recherche sur la leptospirose. Alors quels ont été ces progrès ?

La disponibilité de génomes complets a permis des analyses de génomique comparative entre les leptospires d'espèces pathogènes, saprophytes et intermédiaires, menant à l'identification d'un génome de base et suggérant que les espèces intermédiaires sont plus apparentées aux pathogènes, tout en conservant les capacités métaboliques des saprophytes. Les gènes de fonction inconnue sont sur-représentés dans les gènes spécifiques aux pathogènes, suggérant des mécanismes de virulence propres à *Leptospira*. De la même façon, les études de transcriptomes montrent que les gènes surexprimés dans des conditions simulant l'infection ont le plus souvent une fonction inconnue.

L'avènement de méthodes de mutagenèse chez les *Leptospira* pathogènes permet enfin d'étudier des facteurs de virulence spécifiques. Ces études ont maintenant identifiées plusieurs facteurs essentiels à la virulence, notamment le LPS, la mobilité, la catalase, l'hème-oxygénase, les protéines de stress ClpB et HtpG et la protéine de type OmpA Loa22. De façon intéressante aussi, de nombreux gènes précédemment considérés comme liés à la virulence se sont révélés ne pas être indispensables aux *Leptospira* pour causer une infection, ce qui est cohérent avec le haut niveau de redondance fonctionnelle des gènes de virulence.

La dernière décennie a également vu l'évaluation d'un grand nombre de protéines recombinantes de *Leptospira* comme antigènes vaccinaux. De nombreuses études publiées présentent des faiblesses avec des challenges infectieux et des traitements statistiques inappropriés. Les résultats sont en

général décevants, incohérents ou non reproductibles. La protéine LigA représente probablement aujourd'hui le candidat le plus prometteur.

Ainsi, la décennie passée a apporté des progrès significatifs dans la recherche sur la leptospirose, mais de nombreuses questions et défis demeurent :

- Quelle est la base de la spécificité d'hôte ? Pourquoi moins de 10 leptospires du sérovar Copenhageni peuvent tuer un hamster, alors que 100 millions ne coloniseront que le rein chez un rat ?
- Quels sont les mécanismes moléculaires des dégâts tissulaires observés dans la leptospirose ?
- Pourquoi est-il aussi difficile d'identifier des antigènes protéiques protecteurs ?
- Entre 70 et 80% des gènes propres aux pathogènes ont des fonctions inconnues, quelles sont-elles ?
- Comment expliquer une telle dépense métabolique pour exprimer des protéines telles que LipL32 et LipL41 alors que tout semble se dérouler parfaitement pour la bactérie sans ces protéines ?
- Comment contourner le problème de la redondance du répertoire des gènes de virulence pour comprendre la pathogénèse ?
- Pourquoi les mécanismes de l'immunité sont-ils différents chez les différentes espèces animales, notamment les bovins ? Pourquoi de fortes concentrations d'anticorps circulants ne sont-elles pas protectrices ?

Apports des modèles expérimentaux *in vivo* à la compréhension de la physiopathologie de la leptospirose

Mariko MATSUI, Cyrille GOARANT

Unité de Recherche et d'Expertise sur la Leptospirose, IPNC

Le tableau clinique de la leptospirose humaine est polymorphe, allant de formes asymptomatiques ou peu sévères jusqu'à des formes graves pouvant être fatales. En effet, lors de l'infection, on distingue classiquement une première phase, caractérisée par des symptômes d'état grippal ou rappelant la dengue, ce qui en complique le diagnostic différentiel. Si ces symptômes peuvent disparaître spontanément, une seconde phase de la maladie peut également apparaître, conduisant le plus souvent à des manifestations sévères voire fatales chez les patients. On observe notamment l'apparition d'hémorragies et de défaillances hépatiques et rénales constituant le syndrome de Weil associé à un taux de mortalité atteignant 10%, ou une détresse respiratoire liée à un syndrome hémorragique pulmonaire aigu (SPHS pour « *severe pulmonary hemorrhagic syndrome* ») pouvant conduire à 50% de mortalité. Bien que des travaux aient été menés en la matière, les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de la leptospirose et les processus expliquant la variabilité du tableau clinique de cette infection sont encore mal connus. Les modèles d'infection *in vivo* restent essentiels à la recherche sur la leptospirose, plus particulièrement pour la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. A l'instar des formes asymptomatiques humaines, certains rongeurs présentent une résistance à la maladie tout en devenant parfois porteurs chroniques de leptospires. En effet, l'installation et le maintien de ces bactéries dans les reins des rats et des souris, associés à leur excrétion urinaire, sont depuis longtemps décrits. De ce fait, les rats de l'espèce *Rattus norvegicus* (surmulot) ou les souris de l'espèce *Mus musculus* (souris domestiques) sont souvent employés en tant que modèles asymptomatiques et/ou d'infection chronique. A l'opposé, les hamsters de l'espèce *Mesocricetus auratus* (hamster Syrien doré) sont fortement sensibles à l'injection de leptospires pathogènes en reproduisant les formes sévères de la leptospirose avec des atteintes hémorragiques pulmonaires et/ou hépatorénales. Bien que le hamster constitue de ce fait un bon modèle d'infection aiguë de la maladie, d'autres modèles sensibles tels que les gerbilles et les cochons d'Inde sont également employés. Enfin, plusieurs études ont fait appel à des modèles de souris génétiquement modifiées afin de mieux comprendre l'immunité de la leptospirose. Il s'agira ici de répertorier ces différents modèles expérimentaux *in vivo* au travers d'études clefs ayant permis d'approfondir nos connaissances sur la physiopathologie de la leptospirose.

Leptospirose : à la poursuite du réservoir inconnu

Noellie GAY¹, Michèle JOHN², Cyrille GOARANT¹

1. Unité de Recherche et d'Expertise sur la Leptospirose, IPNC

2. Service des Actions Sanitaires, Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de la Nouvelle-Calédonie

Les rongeurs sont connus pour être le réservoir majeur des leptospires pathogènes en Nouvelle-Calédonie. Néanmoins, d'autres mammifères peuvent également être réservoirs. La souche « Interrogans 5 » (I5), conduisant à des séroconversions au séro groupe Pyrogenes, est responsable d'environ un quart des cas humains sur le territoire. Pourtant, le réservoir mammifère de cette souche demeure inconnu, l'objectif de notre projet est donc de l'identifier.

Des séroconversions contre le séro groupe Pyrogenes ont déjà été trouvées dans d'autres territoires français notamment à Mayotte où environ 80% des roussettes porteuses de leptospires étaient immunisées contre ce séro groupe. En revanche, à la Réunion seuls les animaux de rente (cochons, cerfs et caprins) produisaient des anticorps contre ce séro groupe. Bien que la sérologie semble peu adéquate pour l'étude des réservoirs de leptospires, la majorité des études utilisent cette approche. En effet, un animal réservoir peut ne plus produire d'anticorps circulants, et les anticorps détectés ne correspondent pas toujours à la souche présente au niveau rénal chez des individus porteurs.

Pour l'investigation du réservoir de I5 en Nouvelle-Calédonie, des méthodes de détection moléculaire sont utilisées sur les urines et/ou les reins des animaux échantillonnés. Cette technique permet d'identifier les individus porteurs rénaux de la bactérie. Seuls les animaux apparemment sains sont inclus dans l'étude (réservoir au sens strict).

Plusieurs approches sont mises en œuvre pour cette étude :

- **Approche prospective** : échantillonnage actif sur l'ensemble des mammifères afin de faire un inventaire des souches de leptospires pathogènes circulant dans les populations animales et identifier les réservoirs. Des prélèvements sont réalisés à l'abattoir, la fourrière, ainsi que dans différentes communes de la Province Nord (partenaires : dispensaires, associations...).

- **Approche rétrospective** : identification de communes à forte incidence de « Interrogans 5 » depuis 2010. Ce travail est effectué avec la DASS qui garantit l'accès aux données des cas humains. Une cartographie des cas a permis de mettre en évidence 3 communes particulièrement à risque : Ponerihouen, Poindimié et Hienghène (incidence de cette souche supérieure à 200 cas pour 100 000 habitants)

- **Approche par la surveillance des cas humains** : la leptospirose est une maladie à déclaration obligatoire. Ainsi, lors de la détection d'un cas de leptospirose, une fiche de déclaration est remplie par le médecin traitant puis envoyée à la DASS. Dès l'identification d'un cas humain positif à I5, une enquête auprès du patient est effectuée par le médecin de la DASS permettant une investigation, notamment à son domicile où des prélèvements sur les animaux avec lesquels il a été en contact sont réalisés.

A l'aide de ces 3 approches complémentaires, nous espérons identifier le réservoir de cette souche, afin de pouvoir envisager des mesures de lutte adaptées.

Auteurs

AASKOV John.....	17, 23
ADLER Ben.....	25
ARRANGAIN Lucille.....	16
AUBRY Maite.....	23
BARON Violaine.....	24
BARTHEL Anne.....	16
BAUDON Dominique.....	3
BILLOT Ségolène.....	12
BRESCIA Fabrice.....	7
BUCHY Philippe.....	4
CAO-LORMEAU Van-Mai.....	23
CAVARERO Virgil.....	20, 22
D'ORTENZIO Eric.....	7
DARRIET Frédéric.....	21
DECHANET Clotilde.....	16
DESCLOUX Elodie.....	12, 16
DEUBEL Vincent.....	4
DUPONT-ROUZEYROL Myrielle.....	10, 16, 23
GAY Noellie.....	8, 29
GOARANT Cyrille.....	8, 10, 28, 29
GOURINAT Ann-Claire.....	10, 12, 16, 23
GRANGEON Jean-Paul.....	7, 16, 21, 23, 24
GUILHEM Sylvain.....	24
GUILLAUMOT Laurent.....	6, 7, 21
GUYON David.....	12
HOY Damian.....	14
HUE Thomas.....	7
HUGUON Emilie.....	16
HUSSON Mathilde.....	21
JOHN Michèle.....	29
KABAN Alain.....	7
LACASSIN Flore.....	11
LUCIEN Kevin.....	21
MANGEAS Morgan.....	20, 22
MARCHAL Céline.....	7
MATHIEU-DAUDÉ Françoise.....	20, 21
MATSUI Mariko.....	28
MENKES Christophe.....	20, 22
MIKULSKI Marc.....	13
MOLKO Nicolas.....	12
MPHANDE Fingani.....	21
MURRAY Gerald.....	25
NICOT Patrice.....	24
O'CONNOR Olivia.....	10, 23
PFANNSTIEL Anne.....	24
REITER Paul.....	9

ROTH Adam	14
ROUX Jean	7
SIGUR Nathalie	16
SIMON Olivier.....	12
SOUARES Yvan.....	14, 19
SOURGET Stéphanie	7
TEURLAI Magali	7, 20, 21, 22
THIRIA Julien.....	24
VERNUDACHI Alexandre.....	21
VINEY Kerri	14



Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie
9-11 avenue Paul Doumer
BP 61 - 98845 Nouméa Cedex
Tél.: +687 27 26 66 - Fax: +687 27 33 90

www.institutpasteur.nc