

Dengue et autres arboviroses en Asie du Sud-Est

Duong V¹, Vong S², Buchy P¹

1. Unité de virologie

2. Unité d'épidémiologie et de Santé publique

Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodge

Med Trop 2009 ; **69** : 339-344

RÉSUMÉ • En Asie du sud-est, les arbovirus d'intérêt médical sont essentiellement représentés par les *Flavivirus* (dengue, encéphalite japonaise, Kunjin, Zika, etc.) et par les *alphavirus* (Chikungunya, Sindbis, Getah, etc...). Ces virus sont tous transmis par des moustiques. Le virus de la dengue est l'arbovirus le plus fréquent dans la région et pose les problèmes de santé publique les plus importants. L'encéphalite japonaise a une aire de répartition large en Asie et, lorsque l'infection est symptomatique, elle s'accompagne d'une mortalité élevée et de séquelles neurologiques graves. Le Chikungunya est une maladie moins grave mais très douloureuse. Il semble y avoir une nette recrudescence du nombre de cas depuis le début de l'année 2009. Les études épidémiologiques montrent une augmentation constante et parfois exponentielle des cas d'infection par des arbovirus asiatiques. Les facteurs liés à l'extension de ces viroses sont multiples et souvent complexes.

MOTS-CLÉS • Arbovirus. Asie du Sud-Est. épidémiologie. Evolution.

DENGUE AND OTHER ARBOVIRAL DISEASES IN SOUTH-EAST ASIA

ABSTRACT • The most medically significant arboviruses causing human illness in south-east Asia belong to the genera *Flavivirus* (dengue, Japanese encephalitis, Kunjin, Zika, etc.) and *Alphavirus* (Chikungunya, Sindbis, Getah, etc.). All of these arboviral diseases are transmitted by mosquitoes. Dengue virus is the most prevalent arbovirus in south-east Asia and constitutes a major public health problem. Japanese encephalitis virus is also widespread in the region and symptomatic infection is associated with high mortality and severe neurological morbidity. Chikungunya virus causes mild but extremely painful illness. The number of Chikungunya cases has been increasing since early 2009. Epidemiological data show a steady, sometimes exponential, increase in the number of arbovirus infections in Asia. The spread of these viral infections can be linked to a number of complex factors.

KEY WORDS • Arboviruses. South-East Asia. Epidemiology. Evolution.

Aspects virologiques et cliniques des principales arboviroses en Asie du Sud-Est

Les arbovirus (pour « arthropod-borne viruses ») regroupent plus de 500 virus appartenant à des familles très distinctes, mais seuls quelques dizaines d'entre eux sont d'intérêt médical. En Asie du Sud-Est, les espèces les plus importantes en pathologie humaine appartiennent aux genres *Flavivirus* et *Alphavirus*.

Le genre *Flavivirus* appartient à la famille des *Flaviviridae*. Les *Flavivirus* sont des virus enveloppés à ARN simple brin, non segmenté et de polarité positive. Parmi les *Flavivirus* retrouvés en Asie du Sud-Est, la dengue et l'encéphalite japonaise (EJ) posent les problèmes de santé publique les plus préoccupants. D'autres *Flavivirus*, tels que les virus Kunjin ou Zika, sont beaucoup plus rares et nous ne citerons pas ceux qui ne sont isolés que tout à fait exceptionnellement.

Le virus Kunjin a été pour la première fois décrit en Australie, il y a une cinquantaine d'années. Il appartient au groupe antigénique de l'EJ et est très proche du virus West Nile. Le réservoir principal est constitué par les oiseaux et l'homme n'est qu'un hôte accidentel. Des traces de ce virus ont été retrouvées en Malaisie, à Bornéo et en Papouasie-Nouvelle Guinée lors d'études séro-

logiques ou entomologiques (1). L'infection chez l'homme est habituellement asymptomatique (2).

Le virus Zika a été initialement découvert en 1947 chez un singe en Ouganda. Il a été à l'origine de cas de fièvres en Indonésie (3) et a pu être isolé chez des moustiques en Malaisie (4).

Le virus de la dengue comprend 4 sérotypes antigéniquement différents (DENV1-4), et chaque sérotype est lui-même divisé en génotypes (Fig. 1). Un génotype est défini par des critères d'analyses phylogénétiques de la séquence du gène codant pour la glycoprotéine d'enveloppe (E).

Le virus de la dengue est transmis par des moustiques du genre *Aedes* (*Ae.*) et la principale espèce vectrice est *Ae. aegypti*, moustique anthropophile qui vit à proximité des habitations humaines car ses gîtes larvaires sont essentiellement constitués par des réceptacles artificiels d'eau résultant des activités de l'homme (jarres, pneus usagés, détritres en plastique, etc.). La rapide croissance démographique et l'urbanisation que connaît l'Asie du Sud-Est font partie des facteurs particulièrement propices à l'extension des épidémies de dengue dans cette région. Il existe également un cycle sylvatique de la dengue faisant intervenir des singes et divers moustiques. Ce cycle enzootique a été décrit en Afrique (avec le sérotype DENV-2) et en Asie (avec l'ensemble des 4 sérotypes) où les cas humains sont rares. En effet, si un cas de dengue relativement sévère lié à une souche sylvatique de DENV-2 a été décrit très récemment en Malaisie, le précédent cas découvert en Asie remontait à 1970 (5).

• Correspondance : pbuchy@pasteur-kh.org

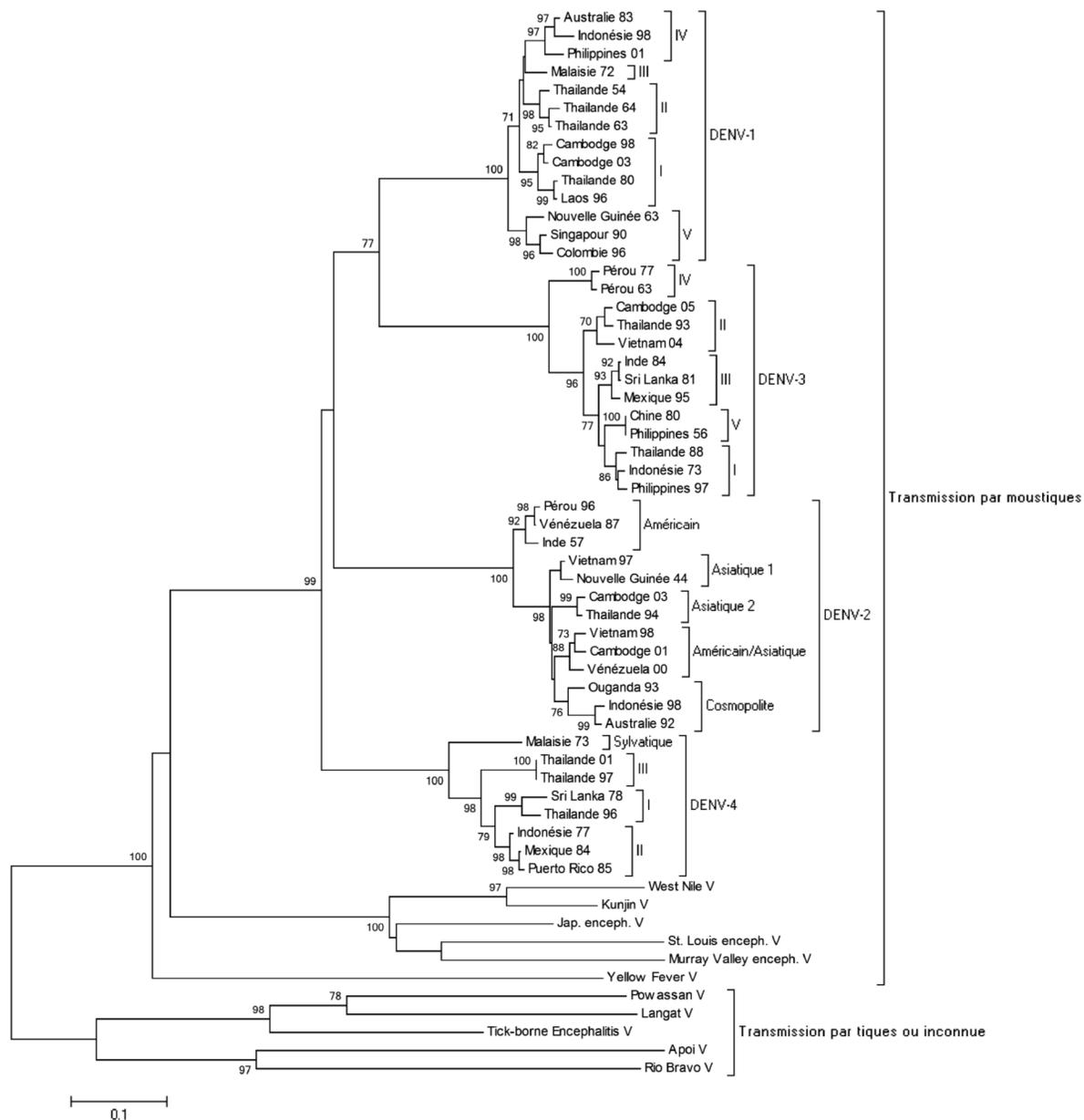


Figure 1. Analyse phylogénétique du virus de la dengue et de quelques autres flavivirus.

Après alignement manuel des séquences nucléotidiques du gène E, l'analyse phylogénétique a été effectuée selon l'algorithme neighbor-joining présent dans le logiciel MEGA (www.medgasoftware.net). Les chiffres sur la droite correspondent aux valeurs des bootstraps (1 000 répétitions). Pour chacun des sérotypes de la dengue, des souches représentatives de chaque sérotype (identifiées par le pays et l'année d'isolement) ont été incluses afin d'identifier les génotypes (en chiffres romains sauf pour les virus DENV-2). Les séquences de ces souches ont été obtenues sur GenBank ou générées à partir d'isolats cambodgiens (Buchy P. et Veasna D., données non publiées).

On ne connaît pas avec certitude la date d'apparition de la dengue chez l'homme. Une encyclopédie médicale chinoise datant de l'an 992 décrit les symptômes d'une maladie ressemblant à la dengue (6). L'observation de cas cliniques suspects a également été faite à la fin du 18^e siècle et il semble que le virus ait gagné les zones tropicales et subtropicales du globe vers la fin du 19^e ou au début du 20^e siècle, tandis que les premières formes hémorragiques étaient décrites (7). En 1953-1954 à Manille puis en 1958 à Bangkok, les premières grosses épidémies de formes hémorragiques de dengue sont apparues, touchant majoritairement des enfants (8).

On admet classiquement que la majorité des infections par le virus de la dengue sont asymptomatiques ou pauci-symptoma-

tiques. On distingue 3 formes cliniques de la dengue : la fièvre dengue ou dengue « classique » (DF pour « dengue fever »), la dengue hémorragique (DHF pour « dengue haemorrhagic fever ») et la dengue avec choc (DSS pour « dengue shock syndrome »). La DF est caractérisée par une fièvre élevée d'apparition brutale suivant une période d'incubation de 2 à 7 jours. La fièvre est associée à des céphalées, des douleurs rétro-orbitaires, des myalgies, des arthralgies, une injection conjonctivale, des nausées, des vomissements, une anorexie, un érythème facial. La période fébrile est soit continue (durant 6 à 7 jours), soit bi-phasique avec une phase de défervescence vers le 3^e-5^e jour au cours de laquelle un rash maculopapulaire ou morbilliforme apparaît sur le tronc et diffuse sur le

Dengue et autres arboviroses en Asie du Sud-Est

corps de manière centripète en épargnant les paumes des mains et les plantes des pieds. La convalescence est souvent longue avec une persistance de l'asthénie et des douleurs. Au moment de la période de défervescence thermique, des hémorragies de la peau et des muqueuses peuvent s'observer : pétéchies, épistaxis, ménorragies, hémorragies digestives, etc. On parle alors de dengue hémorragique. Si cette dénomination est correcte d'un point de vue clinique (encore que des manifestations hémorragiques bénignes peuvent faire partie du tableau de DF), elle ne l'est pas d'un point de vue physiopathologique car la DHF est définie par une fuite plasmatisée liée à une augmentation de la perméabilité vasculaire. Lorsque les effusions des séreuses et les hémorragies s'accroissent, le patient peut entrer en état de choc circulatoire (DSS). Les distinctions entre les formes cliniques de la dengue ne sont en réalité pas toujours aussi tranchées et les classifications cliniques du passé sont en cours de révision afin de permettre aux médecins d'administrer le traitement le plus adéquat et d'améliorer les taux de survie dans les formes sévères.

Le virus de l'encéphalite japonaise est surtout transmis par *Culex tritaeniorhynchus*, un moustique pondant volontiers dans les rizières. Les oiseaux aquatiques (hérons, aigrettes, etc.) constituent le réservoir naturel du virus qui néanmoins passe régulièrement chez le porc (jouant le rôle d'hôte amplificateur), chez certains équidés et bien entendu à l'homme. Les porcs domestiques, nombreux en Asie du Sud-Est et très souvent élevés à proximité si ce n'est directement sous les habitations en zone rurale, constituent un facteur de risque important de transmission du virus à l'homme. Le virus de l'EJ semble être originaire de l'archipel malais et aurait évolué, probablement il y a quelques milliers d'années, en 4 génotypes avant de gagner toute l'Asie. Le 1er cas clinique a été décrit au Japon en 1871. Les formes symptomatiques ne représentent que 0,3 à 0,5 % des infections et se manifestent chez l'homme par une encéphalite fébrile classique survenant environ 1 à 2 semaines après une piqûre infectante (9). La mortalité atteint alors 25 à 50 % et plus de la moitié des survivants souffrent de séquelles neurologiques parfois très invalidantes. Il existe des vaccins efficaces et financièrement abordables, mais ils sont encore peu utilisés dans les pays d'endémie les plus défavorisés. Actuellement les 3 vaccins les plus utilisés sont : le vaccin inactivé et purifié, préparé sur cerveaux de souris en utilisant la souche Nakayama ou Beijing ; le vaccin inactivé produit sur cultures de cellules primaires de reins de hamster ou sur cellules Vero à partir de la souche Beijing P-3 ; le vaccin vivant atténué préparé sur culture cellulaire et utilisant la souche SA 14-14-2. Les inconvénients du vaccin préparé sur cerveau murin sont la nécessité d'administrer plusieurs doses et le coût relativement élevé de chaque dose. L'immunité obtenue après deux administrations varie entre 94 et 100 % chez les enfants de plus d'un an, et pratiquement tous les enfants ou adultes qui bénéficient d'un rappel à un an développent un taux protecteur d'anticorps. On observe des réactions locales (œdème, érythème, etc.) dans environ 20 % des cas et des signes systémiques mineurs (céphalées, fièvre, myalgies, etc.) avec à peu près la même fréquence. L'OMS estime qu'aucune preuve véritable n'existe pour relier l'administration du vaccin préparé sur cerveau de souris à la survenue d'une encéphalomyélite aiguë disséminée. Les vaccins atténués ou inactivés préparés sur cultures cellulaires sont utilisés à grand échelle en Chine où le vaccin atténué tend néanmoins à remplacer progressivement le vaccin inactivé. Le coût de ces vaccins est moins élevé car les doses nécessaires pour obtenir une immunité durable sont plus faibles. Le vaccin vivant atténué est préparé à partir d'une souche neuro-atténuée et génétiquement stable (SA 14-14-2). La récupération d'une neurovirulence est

considérée comme hautement improbable. Ce vaccin a une efficacité de 95 % après l'administration de 2 doses. Plusieurs vaccins recombinants ou à ADN sont en cours de développement et le vaccin chimérique JEV-fièvre jaune 17D semble prometteur (10).

Les *Alphavirus* appartiennent à la famille des *Togaviridae* et comptent près d'une trentaine de membres. En Asie du Sud-Est, on rencontre essentiellement le virus Chikungunya (CHIKV), plus rarement les virus Sindbis (SINV) ou Getah (GETV). Comme les flavivirus, les *alphavirus* sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire non-segmenté de polarité positive.

Il existe plusieurs génotypes de CHIKV, dont un génotype asiatique. Celui-ci comprend un cluster de souches isolées en Inde (1963-1973) et en Thaïlande (1962-1978), et un autre cluster regroupant des virus découverts aux Philippines (1985), en Indonésie (1985), en Thaïlande (1988 et 1995-1996), et en Malaisie (1988). Des cas suspects avaient aussi été décrits au Myanmar, au Vietnam et au Cambodge. Le Chikungunya est une infection virale transmise, en Asie, essentiellement par *Ae. aegypti* ou *Ae. albopictus*. Le réservoir est humain en période épidémique. Le reste du temps, les singes, les rongeurs, les oiseaux et divers invertébrés constituent les principaux réservoirs.

Après une période d'incubation généralement courte (en moyenne de 2 à 4 jours), l'infection se manifeste par une fièvre d'apparition brutale, des céphalées, des myalgies, un rash maculopapulaire prédominant sur le thorax, et surtout des arthralgies intenses et invalidantes qui lui ont valu son nom qui, en swahili, signifie : « marcher courbé ». On observe parfois des pétéchies et des gingivorragies, essentiellement chez les enfants (11).

Le virus Getah appartient au complexe Semliki Forest (SFV). Il a été isolé pour la première fois de *Culex gelidus* en Malaisie, en 1955, et se retrouve dans de nombreux pays d'Asie du Sud-Est (12-14). Ce virus infecte les chevaux et les porcs. Il a été retrouvé en Malaisie dans des sérums humains et au nord Vietnam chez des moustiques mais ne semble pas être à l'origine de maladie chez l'homme.

Le virus Sindbis a été découvert en Egypte en 1952 chez *Culex univittatus* (15). Sindbis est l'*alphavirus* responsable d'arthrite le plus répandu au monde et on le retrouve pratiquement partout en Asie du Sud-Est. Néanmoins, cette virose est encore mal connue et rarement diagnostiquée. Il existe un cycle enzootique de SINV entre les oiseaux et les moustiques ornithophiles et l'introduction du virus dans la population humaine passe par des *Aedes*. Dans les formes apparentes, le virus est responsable d'une fièvre modérée, accompagnée d'un rash cutané diffus touchant les paumes des mains et les plantes des pieds, et d'arthralgies surtout localisées aux grosses articulations, nécessitant parfois une immobilisation à des fins antalgiques. La guérison survient en environ 2 semaines, mais les arthralgies peuvent persister durant des mois voire des années.

Epidémiologie de la dengue et des autres principales arboviroses

Environ 2,5 milliards de personnes dans le monde vivent dans des zones considérées à risque de transmission de la dengue. On estime que 50 millions d'infections surviennent chaque année, dont 500 000 cas de dengue hémorragique et ceci s'accompagnerait d'au moins 22 000 décès, principalement chez les enfants (16). Les épidémies de dengue et de dengue hémorragique sont apparues comme des problèmes majeurs de santé publique ces dernières décennies, avec l'apparition d'une hyperendémicité dans les zones

urbaines et périurbaines de nombreux pays tropicaux et subtropicaux (17). L'incidence annuelle de la dengue a été multipliée par 30 durant ces 50 dernières années avec une croissance du nombre de cas devenue exponentielle ces 15 dernières années (18). L'Asie du Sud-Est recense environ 70 % des cas mondiaux et la dengue hémorragique est devenue la principale cause d'hospitalisation et de décès chez les enfants dans certains pays asiatiques (19).

Les raisons de cette explosion sont principalement liées à l'augmentation des activités humaines. Une forte croissance démographique, en particulier de la population urbaine, est observée depuis 30 à 40 ans. L'urbanisation anarchique et la détérioration de l'environnement urbain compliquent l'application des mesures de contrôle vectoriel. La migration des populations rurales vers les zones urbaines augmente encore le risque épidémique en amenant une population très réceptive, car peu immunisée contre le virus de la dengue, vers des zones à forte transmission. Les voyages aériens favorisent également l'essaimage rapide du virus dans le monde et augmentent les risques d'épidémie par introduction de nouveaux sérotypes (20).

La transmission endémique dans les pays du sud-est asiatique se caractérise habituellement par une transmission de l'infection durant toute l'année, avec un pic saisonnier pendant la saison des pluies. Ces épidémies surviennent de façon régulière et sont entrecoupées par des périodes inter-épidémiques pouvant durer jusqu'à 4 ans selon la nature des sérotypes circulant ou le niveau d'immunisation de la population.

Le profil épidémiologique de la dengue des pays du sud-est asiatique diffère notablement de celui de l'Amérique centrale et latine, l'autre grande région affectée par la dengue. Bien que les quatre sérotypes circulent aussi en Amérique, les formes sévères y sont moins fréquentes qu'en Asie du Sud-Est. Entre 1996 et 2005, l'incidence relative de la dengue hémorragique était 17,3 fois plus élevée en Asie que sur le continent américain (21). Les groupes d'âges les plus affectés par les formes sévères (DHF, DSS) dans les pays où la circulation est la plus forte (exemple : Cambodge, Laos, Vietnam, Indonésie, Philippines) sont les enfants âgés de 5 à 9 ans alors qu'à Singapour, où l'incidence de la dengue est plus faible, l'infection se présente plutôt sous une forme modérée et touche principalement les adultes. Au cours des 20 dernières années, la Thaïlande a connu un changement de profil marqué par un glissement du pic d'incidence des DHF vers des enfants de plus en plus âgés (22). Les cas de dengue classique tout comme les formes plus sévères commencent à toucher les adultes thaïs (23).

Ce phénomène serait attribuable à la longue histoire de transmission de la dengue en Asie du Sud-Est et à de probables différences de facteurs de risque (21). Dans les années cinquante, lors des premières épidémies de DHF aux Philippines et en Thaïlande, l'incidence annuelle de la dengue était de 15 %, et 50 % des enfants avaient déjà été infectés à l'âge de 5 ans. A l'âge de 20 ans, presque tous les individus avaient des marqueurs sérologiques de la dengue (24). Un niveau équivalent, voir même plus élevé, de transmission se retrouve encore de nos jours au Cambodge où les premiers cas ont été décrits en 1963 (25) et où à ce jour plus de 90 % des enfants âgés de quatre ans possèdent déjà des anticorps anti-dengue (Vong S et Buchy P, communication personnelle). Il existe malheureusement assez peu de données précises de surveillance permettant notamment de connaître l'incidence réelle de la dengue en Asie du Sud-Est, de détecter à temps les épidémies, d'adapter au mieux la lutte anti-vectorielle, de gérer plus efficacement les systèmes de soins, et de soutenir la recherche vaccinale qui donne des résultats encourageants.

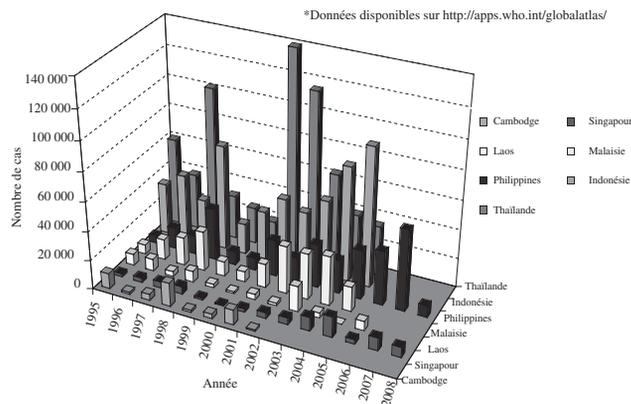


Figure 2. Nombre de cas de dengue notifiés par an au réseau DengueNet* dans les pays du Sud-Est Asiatique de 1995 à 2008.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été à l'initiative du réseau DengueNet, un système mondial de surveillance de la dengue disponible sur internet. Ce système a néanmoins montré ses limites car bien que la déclaration de la dengue soit obligatoire dans de nombreux pays du sud-est asiatique, seule une petite proportion des cas est signalée à l'OMS (Fig. 2). De plus, seuls quelques pays confirment tous les cas suspects de dengue par des examens de laboratoire (exemple : Singapour, Malaisie). D'autres ne testent que les cas hospitalisés (Philippines, Thaïlande). Le Cambodge, comme le Vietnam, ne réalise le diagnostic sérologique ou virologique de la dengue que sur un échantillon plus ou moins représentatif de l'ensemble des cas suspects.

Certains pays de la région collaborent avec le PDVI (Pediatric Dengue Vaccine Initiative), un programme de l'International Vaccine Institute (IVI) basé à Séoul en Corée, pour créer des sites de surveillance active des fièvres dont le but est d'estimer plus précisément l'incidence de la dengue dans la communauté.

Environ 3 milliards de personnes vivent en zone d'endémie d'encéphalite japonaise (Asie et Pacifique) et l'incidence annuelle de la maladie est estimée entre 30 000 et 50 000 cas (26). Le nombre annuel de décès est évalué à environ 10 000 à 15 000 cas. Dans les régions tropicales rurales d'Asie du Sud-Est (sud du Vietnam et de la Thaïlande, Indonésie, Malaisie, etc.), la transmission s'effectue plutôt en saison des pluies. Les oiseaux migrateurs pourraient participer à l'essaimage du virus (17). On s'attend à une augmentation du nombre de cas dans des pays comme le Cambodge, l'Indonésie, le Laos, le Myanmar en raison de la croissance démographique élevée et de l'intensification de la riziculture. La majorité des pays du sud-est asiatique ne disposent pas de système de surveillance de l'encéphalite japonaise, ce qui est pourtant un pré-requis indispensable à toute prise de décision d'introduction du vaccin dans un programme national de vaccination (Anonyme). Aux Philippines, en Indonésie et en Malaisie, le vaccin anti-JEV ne fait pas partie des vaccins obligatoires. Néanmoins, en Malaisie, le vaccin est administré aux personnes travaillant dans les élevages commerciaux de porcs ainsi qu'aux habitants vivant dans un périmètre de 2 km autour de ces élevages. Au Vietnam, il existe un programme national basé sur la déclaration des cas cliniques d'encéphalites et un certain nombre de cas d'infection par le JEV sont confirmés par des tests sérologiques. Si officiellement le vaccin contre l'encéphalite japonaise produit au Vietnam sur cerveaux murins est inclus dans le programme élargi de vaccination, il est encore largement sous-utilisé.

Les pic épidémiques asiatiques de Chikungunya sont plutôt urbains et surviennent en saison des pluies, lorsque la densité vectorielle est la plus forte. Les taux d'attaque sont parfois élevés lorsque la population n'est pas immune (jusqu'à 37% en Inde en 1978) (27) puis l'amplitude des pics épidémiques diminue progressivement au fur et à mesure que les patients développent une immunité. En 2009, le sud de la Thaïlande rapportait depuis le début de l'année plus de 20 000 cas suspects (ProMed du 27 mai 2009), la Malaisie en comptait plus de 1 600 (ProMed du 15 Mai 2009), et l'Indonésie plus de 1 500 cas en une seule semaine dans un district de l'île de Sumatra (ProMed du 12 Janvier).

Epidémiologie moléculaire et évolution du virus de la dengue

L'origine du virus de la dengue est difficile à établir. Certains pensent que cet arbovirus provient d'Afrique, essentiellement parce que plusieurs des arbovirus les plus divergents sur le plan génétique circulent exclusivement sur ce continent, y infectant de surcroît surtout des primates (28). De plus, *Ae. aegypti* semble également avoir une origine africaine, même s'il n'est probablement devenu un vecteur de transmission de la dengue chez l'homme que depuis un passé relativement récent. Néanmoins, la coexistence en Asie des 4 sérotypes de la dengue chez l'homme et les primates fait plutôt pencher la balance vers une origine asiatique du virus.

Les 4 sérotypes de la dengue sont phylogénétiquement distincts, souvent autant que peuvent l'être 2 espèces différentes de *Flavivirus* (29). Holmes et Twiddy (30) ont montré que lorsqu'on réalise l'analyse phylogénétique de la protéine non-structurale NS5, les *Flavivirus* se rangent en 3 groupes correspondant généralement à leur mode de transmission : tiques, moustiques ou inconnue.

Les génotypes de chaque sérotype de virus de la dengue sont habituellement bien corrélés avec l'origine géographique des virus (Fig. 1). Néanmoins, dans une région donnée, de nouveaux variants peuvent apparaître à la suite de mutations, d'un phénomène de sélection ou à la suite de l'introduction de nouveaux virus à partir d'une autre région (par l'intermédiaire d'un patient virémique ou d'un virus infecté). Ainsi, l'analyse génotypique peut être un outil intéressant pour tenter d'identifier l'origine géographique d'une épidémie.

En calculant le taux de substitution nucléotidique par site, il est possible d'estimer la date d'apparition probable de la dengue. L'horloge moléculaire du virus de la dengue indique une naissance qui pourrait remonter à environ 1 000 ans, correspondant également à la date approximative des premiers écrits évoquant cette maladie (31). Le passage du virus DENV-2 du singe à l'homme pourrait s'être fait il y a environ 320 ans et celui de DENV-1 il y a quelques 125 années. La grande majorité de la diversité génétique que l'on observe à présent pour chaque sérotype pourrait s'être développée de manière simultanée et en un seul siècle (28). Cette récente histoire évolutive de la dengue suggère que cette virose se transmettait à l'homme initialement seulement selon un mode de cycle sylvatique. Les premières épidémies humaines ont dû survenir quand les hommes ont commencé à empiéter sur les domaines forestiers et ce n'est que l'augmentation rapide de la population, l'urbanisation et le développement des transports modernes qui a pu fournir un nombre suffisant d'hôtes susceptibles pour que la maladie passe définitivement à l'homme. Cette implantation chez l'homme a sans doute bénéficié du caractère bénin de l'infection,

ce qui permet à un nombre limité d'hôtes de maintenir la circulation du virus dans la population humaine. La rapide et récente évolution génétique du virus de la dengue n'aurait pas pu avoir lieu si l'homme n'avait efficacement contribué à l'essaimage du virus de part le monde.

Se pose encore la question de l'origine des 4 sérotypes différents. Une des hypothèses évoquées, et à notre avis une des plus probables, serait une séparation du virus en différentes lignées en raison d'une partition géographique allopatrique ou écologique dans diverses populations de primates, permettant une évolution distincte de chacun des 4 sérotypes. L'autre hypothèse serait que le virus ait pu évoluer de manière sympatrique dans une seule et même population et que la présence de 4 sérotypes antigéniquement différents ait facilité la transmission de la maladie par l'intermédiaire du phénomène immunologique de facilitation dépendante des anticorps (ou ADE pour « Antibody-Dependant Enhancement ») (8).

Le virus de la dengue évolue très rapidement en raison d'un fort taux de mutation génétique (commun à tous les virus à ARN), d'un cycle répliatif rapide et d'une immense population virale disponible. Dans l'exemple du sérotype DENV-2, il existe 6 génotypes dont 2 génotypes asiatiques et 1 génotype « cosmopolite » dont l'aire de distribution comprend la plupart des pays tropicaux, y compris asiatiques (Fig. 1). Ce génotype « cosmopolite » regroupe des virus d'origines géographiques très diverses et démontre à quel point l'hôte et le vecteur peuvent essaimer le virus. On ignore encore si certains génotypes ont un potentiel épidémique plus élevé que d'autres.

On assiste parfois à l'extinction de certaines souches au profit d'autres. Ce phénomène témoigne de l'effet de la sélection naturelle qui s'opère sur le virus de la dengue. Pour illustrer cela, on peut prendre l'exemple de la Thaïlande où, semble-t-il, de nombreuses souches différentes de DENV-2 ont circulé entre 1980 et 1987 avant que la dengue 3 ne fasse son apparition dans les années 1990 (32, 33). Le remplacement d'une souche par une autre est prévisible lorsqu'il existe un avantage évolutif. Néanmoins, le phénomène d'extinction et de remplacement peut également être simplement le résultat de phénomènes stochastiques, tel qu'un effet de « goulot d'étranglement » au niveau de la population virale suivi du déclin du nombre de moustiques vecteurs en période inter-épidémique.

Conclusion

Ces données moléculaires et évolutives permettent d'envisager sous un jour un peu différent l'épidémiologie de la dengue. Elles ne viennent que renforcer l'idée que la dengue est une maladie complexe et que de nombreuses connaissances manquent encore à sa compréhension. Quant aux autres arboviroses d'Asie du Sud-Est, leur étude demeure encore bien plus incomplète.

Remerciements : nous souhaitons remercier le Dr J-L Sarthou, Directeur de l'Institut Pasteur du Cambodge, pour la relecture de ce manuscrit et le Dr Rani Manju du bureau régional du Pacifique occidental de l'Organisation Mondiale de la Santé à Manille pour les informations qu'elle a bien voulu nous fournir sur les programmes de vaccination contre l'encéphalite japonaise dans certains pays d'Asie.

Références

- Scherret JH, Poidinger M, Mackenzie JS, Broom AK, Deubel V, Lipkin WI et al. The relationships between West Nile and Kunjin viruses. *Emerg Infect Dis* 2001 ; 7 : 697-705.

2. State Government of Victoria-Department of Human Services. The Blue book - Guidelines for the control of infectious diseases [Revised edition 2005]. Available from: <http://www.health.vic.gov.au/ideas/bluebook>.
3. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981; 75 : 389-3.
4. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18 : 411-5.
5. Cardoso J, Ooi MH, Tio PH, Perera D, Holmes EC, Bibi K *et al*. Dengue virus serotype 2 from sylvatic lineage isolated from a patient with dengue hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3 : e423.
6. Gubler DJ. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11 : 480-96.
7. Hayes EB, Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11 : 311-7.
8. Halstead SB. Dengue. G. Pasvol and S.L. Hoffman ed, Londres, 2008, 485 p.
9. Benenson MW, Trop FH Jr, Gresso W, Ames CW, Altstatt LB. The virulence to man of Japanese encephalitis virus in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1975; 24 : 974-80.
10. Anonyme. Japanese encephalitis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73 : 337-44.
11. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 1983; 63 : 313-5.
12. Berge TO. Getah. In: International Catalog of Arboviruses, 2nd ed, pp. 278-279. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare 1975.
13. Zhai YG, Wang HY, Sun XH, Fu SH, Wang HQ, Attoui H *et al*. Complete sequence characterization of isolates of Getah virus (genus *Alphavirus*, family *Togaviridae*) from China. *J Gen Virol* 2008; 89 : 1446-56.
14. Bryant JE, Crabtree MB, Nam VS, Yen NT, Duc HM, Miller BR. Isolation of arboviruses from mosquitoes collected in northern Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 : 470-3.
15. Taylor RM, Hurlbut HS, Work TH, Kingston JR, Frothingham TE. Sindbis virus: A newly recognized arthropodtransmitted virus. *Am J Trop Med Hyg* 1955; 4 : 844-62.
16. Gubler DJ, Meltzer M. Impact of dengue/dengue hemorrhagic fever on the developing world. *Adv Virus Res* 1999; 53 : 35-70.
17. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 2004; 10 : S98-109.
18. WHO Scientific Working Group report on dengue. Meeting report 1-5 October 2006 Geneva, Switzerland. Available from: www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm
19. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire. Le point sur les épidémies. 2004; 79 : 53-64. Available from: [<http://www.who.int/wer>].
20. Ooi EE, Gubler DJ. Dengue in Southeast Asia: epidemiological characteristics and strategic challenges in disease prevention. *Cad Saude Publica* 2009; 25 : S115-24.
21. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica* 2006; 20 : 407-15.
22. Chareonsook O, Foy HM, Teeraratkul A, Silarug N. Changing epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Thailand. *Epidemiol Infect* 1999; 122 : 161-6.
23. Nisalak A, Endy TP, Nimmannitya S, Kalayanarooj K, Thisyakorn U, Scott RM *et al*. Serotype-specific dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand, from 1973 to 1999. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68 : 191-202.
24. Halstead SB, Scanlon J, Umpaivit P, Udomsakdi S. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. IV. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18 : 997-1021.
25. Hahn H, Chastel C. Dengue in Cambodia in 1963. Nineteen laboratory-proved cases. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 19 : 106-9.
26. Solomon T. Control of Japanese encephalitis-within our grasp? *N Engl J Med* 2006; 355 : 869-71.
27. Padbidri VS, Gnaneswar TT. Epidemiological investigations of chikungunya epidemic at Barsi, Maharashtra state, India. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979; 23 : 445-51.
28. Gaunt MW, Sall AA, de Lamballerie X, Falconer AK, Dzhanian TI, Gould EA. Phylogenetic relationships of flaviviruses correlate with their epidemiology, disease association and biogeography. *J Gen Virol* 2001; 82 : 1867-76.
29. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol* 1998; 72 : 73-83.
30. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect Genet Evol* 2003; 3 : 19-28.
31. Twiddy SS, Holmes EC, Rambaut A. Inferring the rate and time-scale of dengue virus evolution. *Mol Biol Evol* 2003; 20 : 122-9.
32. Sittisombut N, Sistanarain A, Cardoso MJ, Salminen M, Damrongdachakul S, Kalayanarooj S *et al*. Possible occurrence of a genetic bottleneck in dengue serotype 2 viruses between the 1980 and 1987 epidemic seasons in Bangkok, Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57 : 100-8.
33. Wittke V, Robb TE, Thu HM, Nisalak A, Nimmannitya S, Kalayanarooj S *et al*. Extinction and rapid emergence of strains of dengue 3 virus during an interepidemic period. *Virology* 2002; 301 : 148-56.



Cambodge © Lightburne E