

Arboviroses (Dengue, Zika, Chikungunya): Epidémiologie et physiopathologie

CPias Grand Est

16/11/2017

Dr Morgane Solis

morgane.solis@chru-strasbourg.fr

Institut de Virologie

CHU de Strasbourg

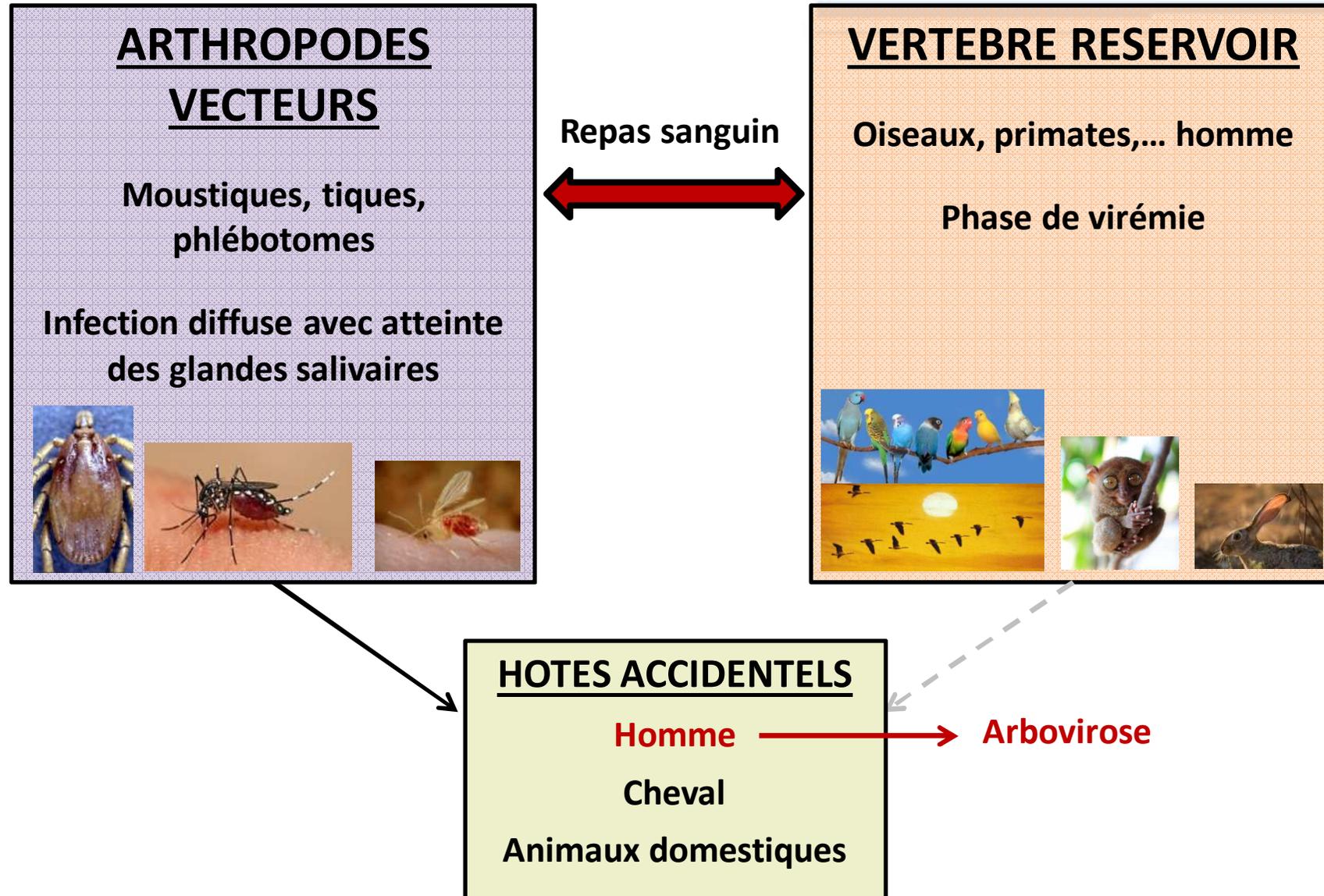


Institut de Virologie
de Strasbourg

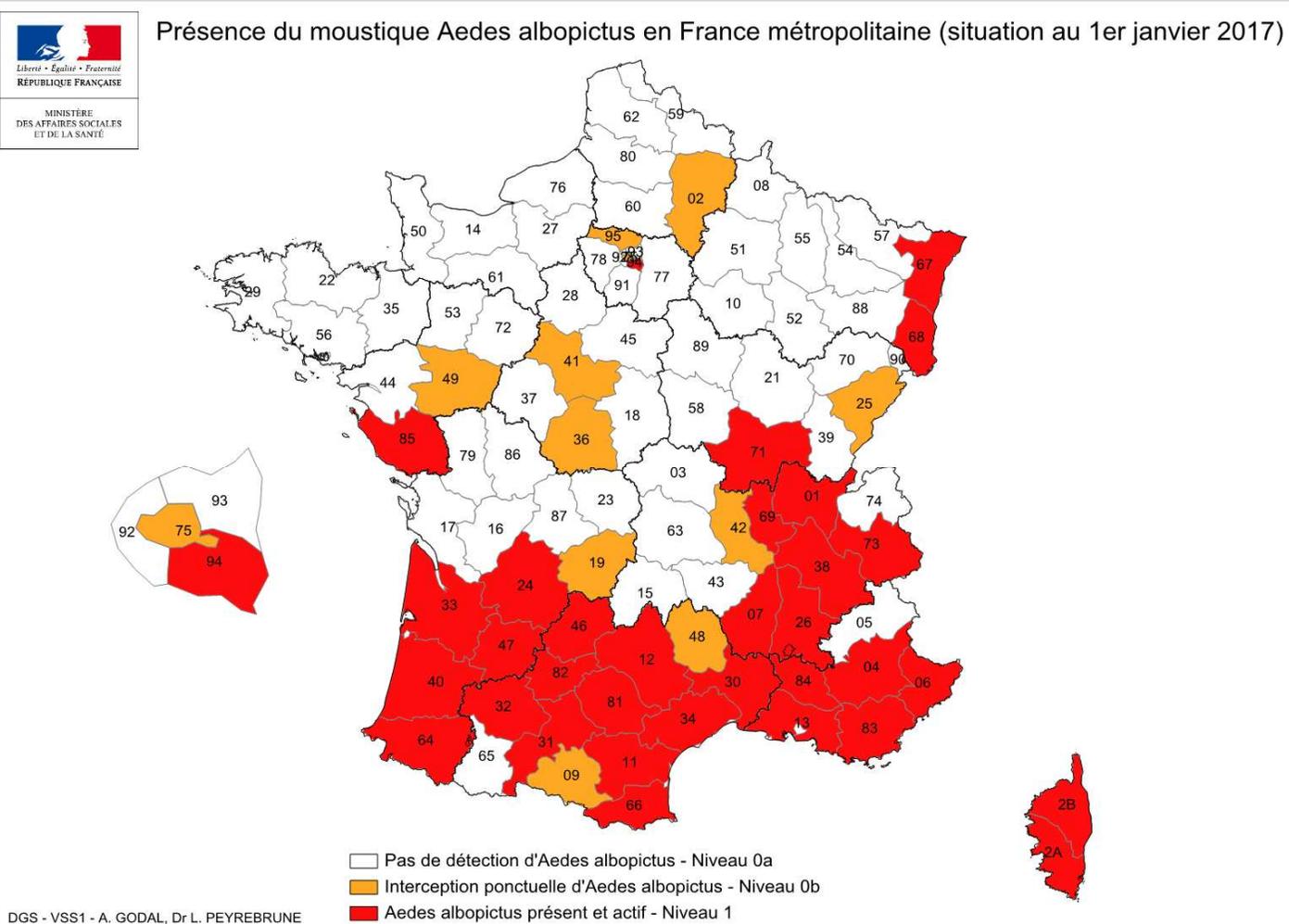
Plan

- 1. Arbovirus : épidémiologie et diagnostic**
2. Dengue : la problématique de la vaccination
3. Zika : toujours neurotrophe ?
4. Chikungunya : cas autochtones

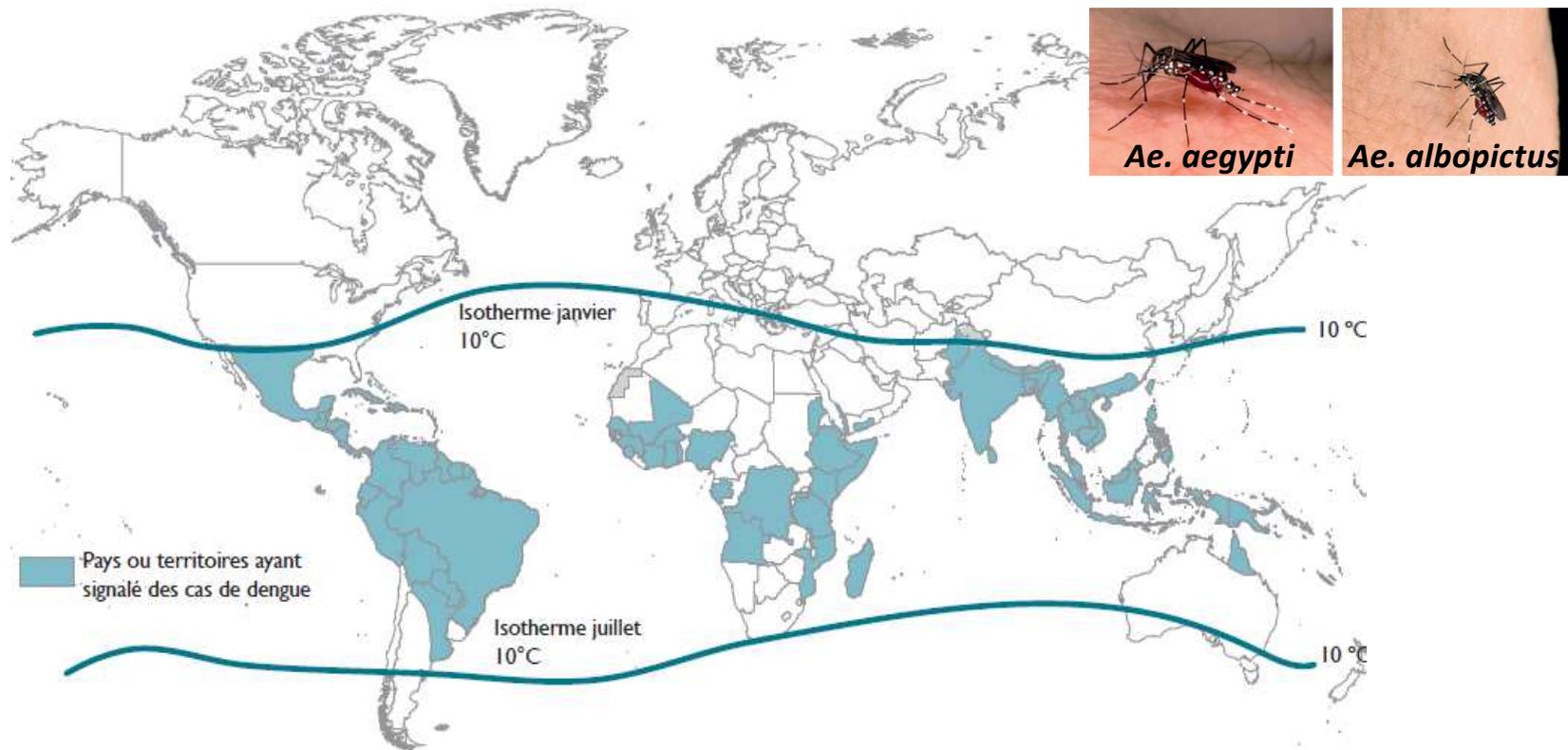
Les arbovirus



Aedes albopictus



Zones à risque : dengue

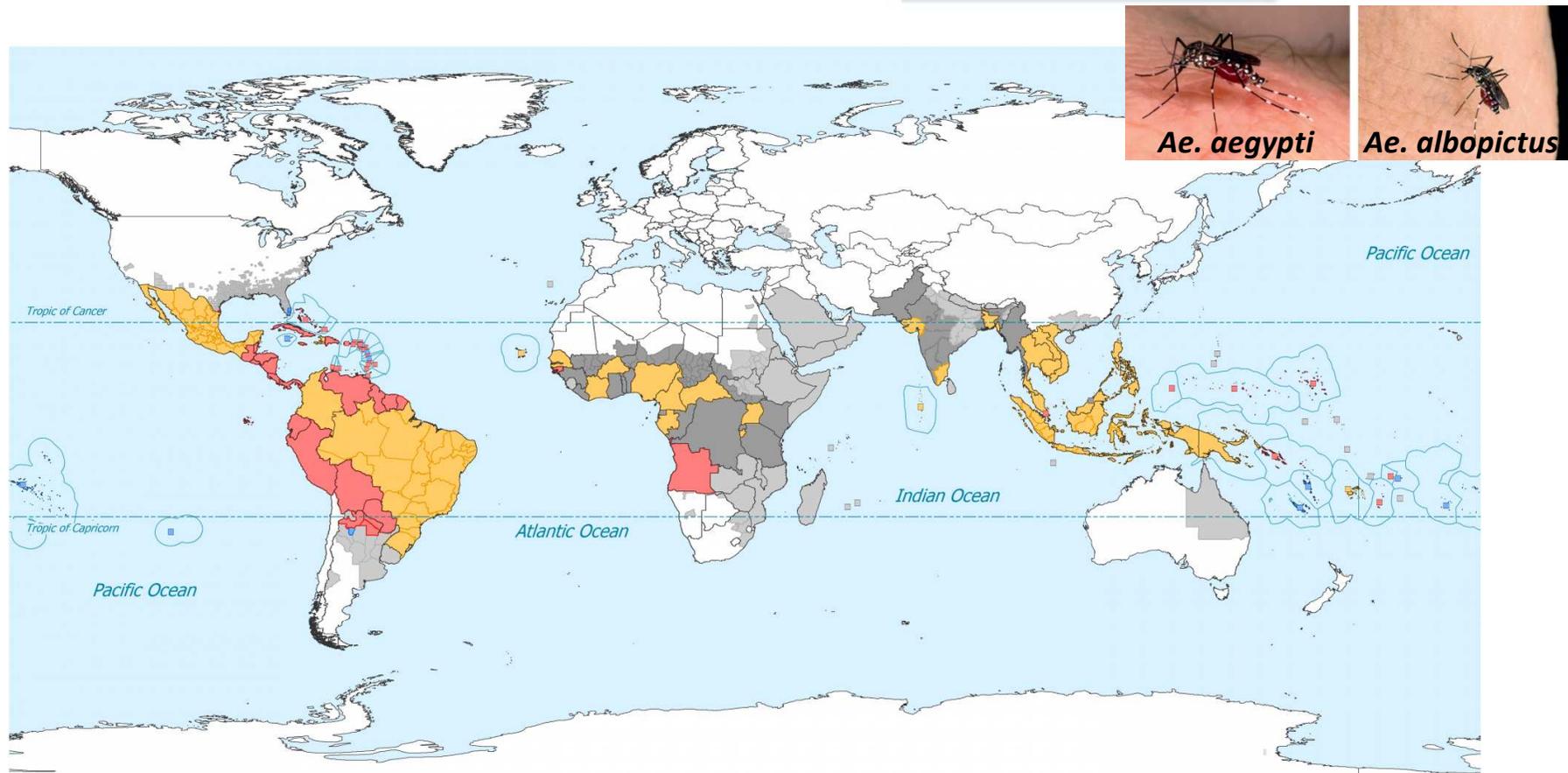


2,5 milliards d'individus en zone endémique

50-100 millions de cas / an → 30 000 décès

4 sérotypes (DENV 1-4)

Zones à risque : Zika



Country classification category (Cat.) for Zika virus transmission

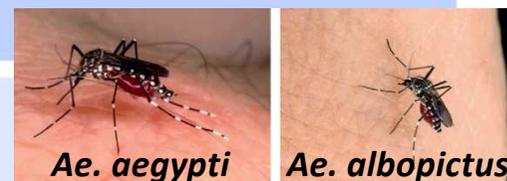
- Areas with virus transmission following virus new/re introduction (WHO Cat. 1)
- Areas with virus transmission following previous virus circulation (WHO Cat. 2)
- WHO Cat. 2 areas with new documented intense transmission
- Areas with interrupted transmission (WHO Cat. 3)
- Areas bordering a WHO Cat. 2 area (sub-category of WHO Cat. 4)
- Areas with potential for transmission (sub-category of WHO Cat. 4)
- Maritime Exclusive Economic Zones for non-visible areas



ECDC. Map produced on 27 Oct 2017.
Map your data at: <https://emma.ecdc.europa.eu>

Zones à risque : Chikungunya

Chikungunya, countries or areas at risk in 2015



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

Data Source: Adapted from Fields virology
5th ed. Vol. 1. Philadelphia,
Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1047.
Map Production: International Travel and Health (ITH)
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved.

Manifestations cliniques

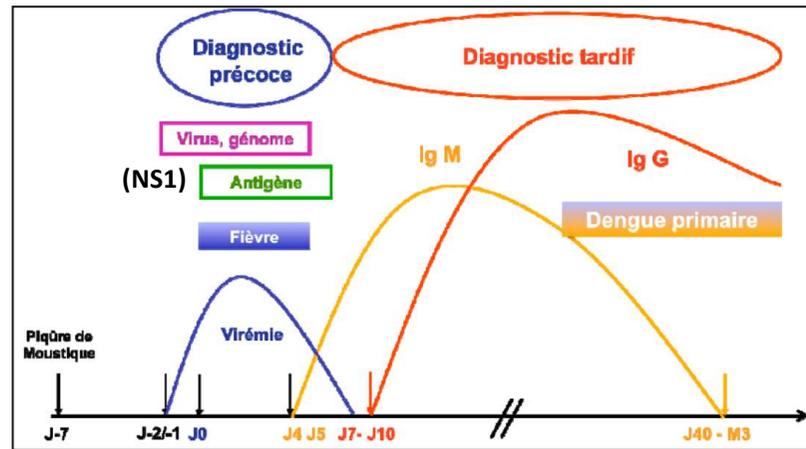
Zika (80%) et dengue (75%) plus souvent asymptomatiques que le Chik (25%)

	Chikungunya	Dengue	Zika										
Fièvre	Habituel	Habituel	<p>Table 1. Clinical Characteristics of 31 Patients with Confirmed Zika Virus Disease on Yap Island during the Period from April through July 2007.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sign or Symptom</th> <th>No. of Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nonpurulent conjunctivitis</td> <td>17 (55)</td> </tr> <tr> <td>Myalgia</td> <td>15 (48)</td> </tr> <tr> <td>Edema</td> <td>6 (19)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>3 (10)</td> </tr> </tbody> </table>	Sign or Symptom	No. of Patients (%)	Nonpurulent conjunctivitis	17 (55)	Myalgia	15 (48)	Edema	6 (19)	Vomiting	3 (10)
Sign or Symptom	No. of Patients (%)												
Nonpurulent conjunctivitis	17 (55)												
Myalgia	15 (48)												
Edema	6 (19)												
Vomiting	3 (10)												
Eruption	J1-J4	J5-J7											
Douleurs rétro-orbitaires	Peu fréquent	Habituel											
Myalgies	Habituel	Habituel											
<p>Cas suspect de chikungunya et de dengue : cas ayant présenté une fièvre > à 38,5°C d'apparition brutale et au moins un signe parmi les suivants : céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies, ou douleur rétro-orbitaire, sans autre point d'appel infectieux.</p>				<p>Cas suspect d'infection à virus Zika : cas ayant présenté une éruption cutanée à type d'exanthème avec ou sans fièvre même modérée et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autres étiologies.</p>									
Ténosynovites	Habituel	Jamais											
Hypotension	Peu fréquent	Habituel, J5-J7											
<p>Il convient de toujours demander les 3 diagnostics CHIKUNGUNYA, DENGUE et ZIKA</p>													
Lymphopénie	Habituel	Habituel											
Evolution	Arthralgies chroniques	Asthénie, quelques semaines											

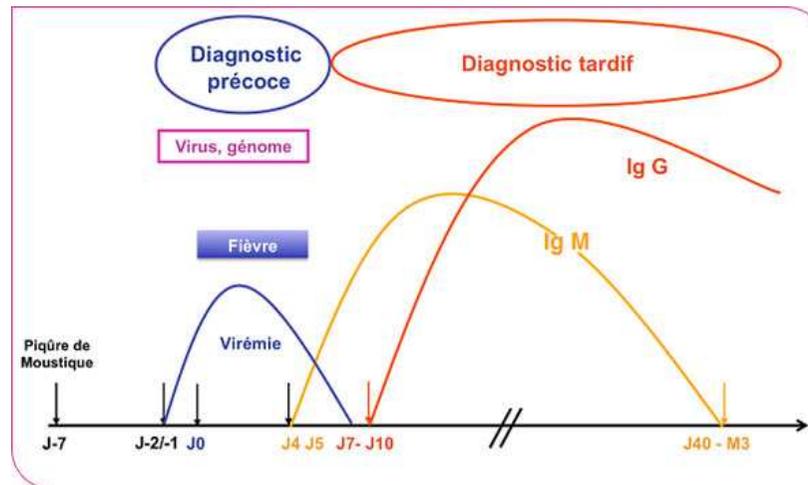
D'après Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparc-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya Virus Infection. Current Infectious Disease Reports. 2011;13(3):218–228.
Staples JE. Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. Clin Infect Dis. 2009;49(6):942–948.

- Commun : **Fièvre, éruption cutanée, myalgies**
- Arthralgies : Chikungunya > Zika > Dengue
- Manifestations hémorragiques : Dengue +++

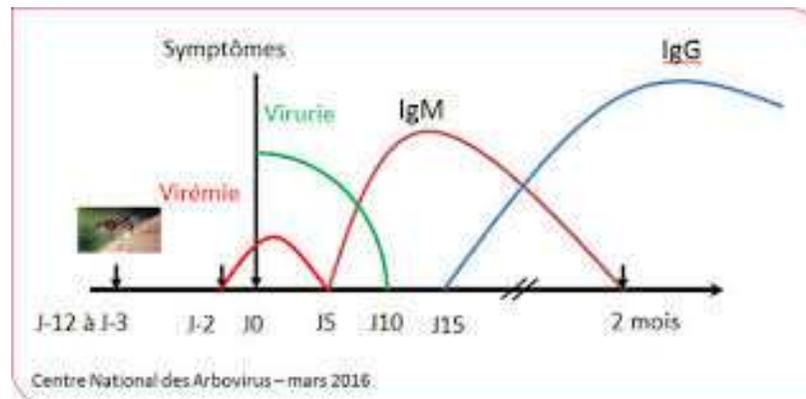
Dengue



Chikungunya



Zika

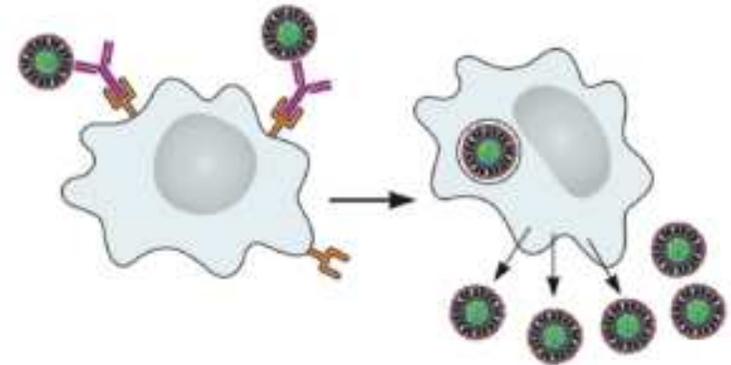


Plan

1. Arbovirus : épidémiologie et diagnostic
2. Dengue : la problématique de la vaccination
3. Zika : toujours neurotrophe ?
4. Chikungunya : cas autochtones

Dengue et anticorps facilitants

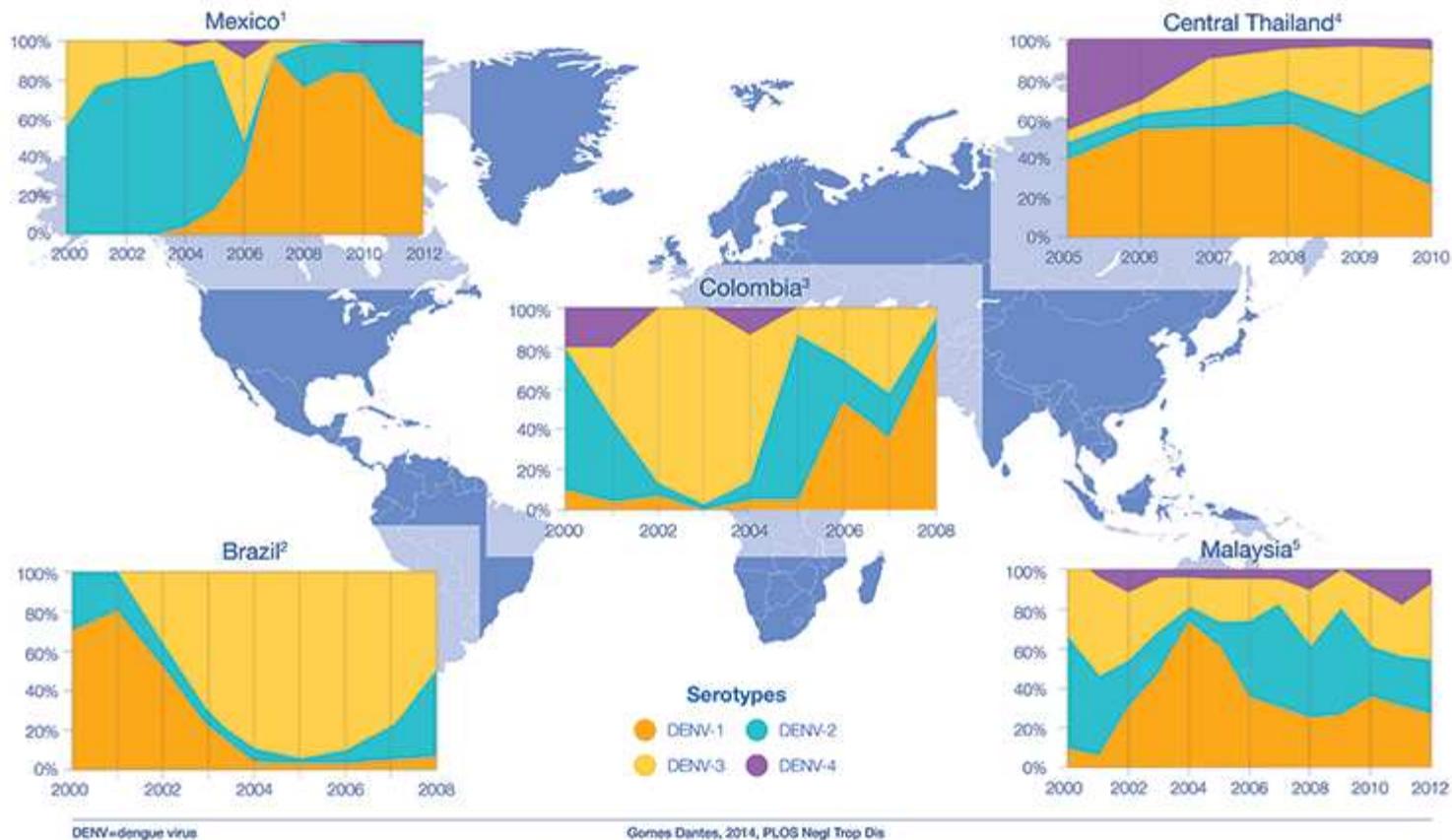
- **Flavivirus (Dengue, Zika, West Nile...)** :
 - **Réactivité croisée** des anticorps (problèmes diagnostiques)
 - **Anticorps facilitants** entre les 4 sérotypes de Dengue



- **Conséquences lors de l'infection** :
 - *Première infection par un sérotype* :
protection **homotypique durable**
+ protection croisée (**hétérotypique temporaire**, diminution des taux d'anticorps neutralisants après 2 ans)
 - *Deuxième infection par autre sérotype* :
risque augmenté x7 de forme sévère (taux faibles d'anticorps neutralisants)
Induit des anticorps neutralisants à large spectre (protection **multitypique**)
 - *Infections ultérieures* : dengue sévère rare

Dengue : sérotypes

- Au niveau mondial : DENV1 > DENV2 > DENV3 > DENV 4
(DENV 3 et DENV4 auparavant surtout en Asie puis extension géographique)



Anticorps facilitants et vaccination

- **Dengvaxia :**
 - Conçu contre les **4 sérotypes**
 - Base vaccin virus de la fièvre jaune + gène enveloppe DENV
 - Réponse immunitaire : cellules T contre virus fièvre jaune et anticorps neutralisants (cible : enveloppe) contre les 4 sérotypes
- **Essais cliniques :**
 - Efficacité (diminution du nombre d'infections) d'environ **60%** (40 à 75% selon le sérotype) MAIS
 - **Moins efficace chez les séronégatifs vaccinés (40-50%)** que chez les séropositifs vaccinés (80%) ET
 - Suivi à long terme (> 2 ans) : **plus d'infections sévères** (hospitalisations) **chez les patients séronégatifs vaccinés que chez les séronégatifs non-vaccinés**
 - **Enfants < 5 ans (séoprévalence 54,2%)**
nombre de cas d'hospitalisation pour dengue :
 - 0,99% chez vaccinés (20 pour 2029)
 - 0,2% chez non vaccinés (2 pour 1005)**Risque hospitalisation x 5**

Anticorps facilitants et vaccination

▪ Hypothèse probable :

- Chez les patients séronégatifs, le vaccin induit des taux d'anticorps intermédiaires contre tous les sérotypes, sans cellules T anti-dengue
Rencontre du virus après vaccination : mime dengue secondaire
- Les patients séropositifs ont déjà des cellules T anti-dengue et le vaccin induit des taux d'anticorps plus élevés contre les autres sérotypes

▪ Recommandations vaccinales :

- En fonction de la **séroprévalence** dans la population concernée (doit être > à **70%**)
- Non recommandée chez les < 9 ans

**Stratégie OMS :
lutte anti-vectorielle +++**

Et entre la dengue et les autres Flavivirus ?

- ***Infection par la dengue et facilitation Zika :***
 - Les anticorps anti-dengue facilitent l'infection cellulaire par le virus Zika in vitro
 - Les souris recevant des anticorps anti-dengue présentent une mortalité plus importante lors de l'infection par le Zika (mais phénomène non observé chez le singe)
 - Facilitation chez l'homme (infection naturelle ? Vaccination ?) ???
- ***Infection par le Zika et facilitation dengue :***
 - Les anticorps anti-Zika facilitent l'infection cellulaire par le virus de la dengue in vitro
 - Les souris recevant des anticorps anti-Zika présentent une mortalité plus importante lors de l'infection par la dengue
 - Facilitation chez l'homme ?

Plan

1. Arbovirus : épidémiologie et diagnostic
2. Dengue : la problématique de la vaccination
- 3. Zika : toujours neurotrope ?**
4. Chikungunya : cas autochtones

Zika et pathologies foetales

■ Microcéphalie, atteintes neurologiques fœtales



Ci-dessus : illustration de la microcéphalie – PC < 32 cm chez le nouveau-né à terme – Photo © Felipe Dana

TABLEAU. Résultats phénotypiques principaux des 35 premiers patients enregistrés auprès de la Société brésilienne de génétique médicale — Registre du groupe de travail de l'embryopathie du Zika — Brésil, 2015

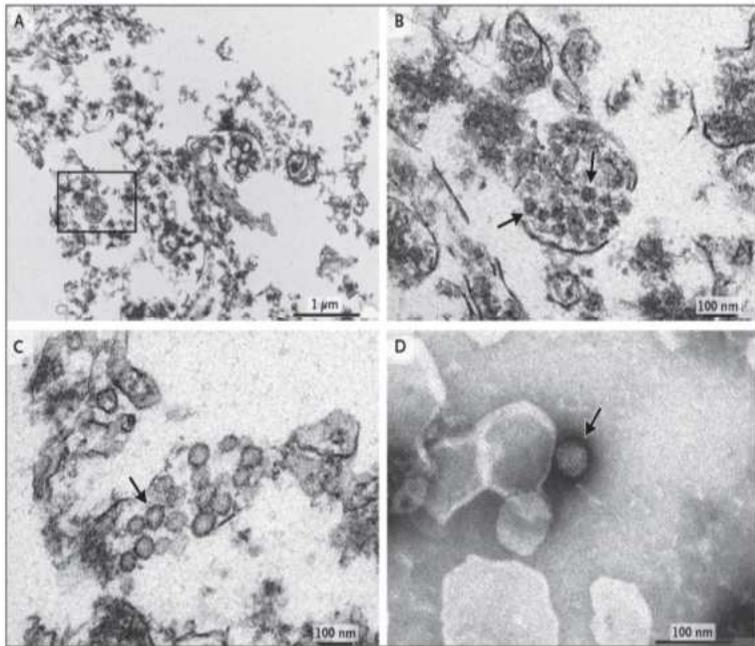
Caractéristique	n (%)
Signalement d'éruption cutanée chez la mère pendant la grossesse	
Premier trimestre	21 (57)
Deuxième trimestre	5 (14)
Non signalé	9 (26)
Sexe	
Féminin	21 (60)
Masculin	14 (40)
Âge gestationnel à la naissance (34)*	
À terme	31 (91)
Avant terme	3 (9)
Poids	
≥ 2,500 g	26 (74)
< 2,500 g	9 (26)
Défaut	
Périmètre crânien > 3 SD	25 (71)
Périmètre crânien > 2 SD à 3 SD	10 (29)
Cuir chevelu excessif et superflu	11 (31)
Talipes equinovarius (pied bot)	5 (14)
Arthrogrypose (contractures)	4 (11)
Autres défauts (microphthalmie)	1 (3)
Fond d'œil anormal (11)	2 (18)
Examen neurologique	
Anomalie quelconque	17 (49)
Hypertonie/Spasticité	13 (37)
Hyperreflectivité	7 (20)
Irritabilité	7 (20)
Tremblements	4 (11)
Convulsions	3 (9)
Neuroimagerie (27)	
Anomalie quelconque	27 (100)
Calcifications	20 (74)
Élargissement des ventricules	12 (44)
Troubles de la migration neuronale (lissencéphalie, pachygyrie)	9 (33)

Abréviation : SD = écarts-types

* Nombre de patients prélevés inférieur au nombre total de patients (35).

Zika et pathologies fœtales : arguments virologiques

Tissu cérébral fœtal
(microcéphalie et malformations neurologiques)



Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015

- **RT-PCR** Zika positive dans le cerveau (4 cas)
- **IHC** Zika positive dans le cerveau (2 cas)
- Pas de détection du Zika dans les autres tissus

RT-PCR :

- Zika cerveau = $6,5 \times 10^7$ copies/mg
- Zika organes fœtaux = Neg
- Autres virus : Neg

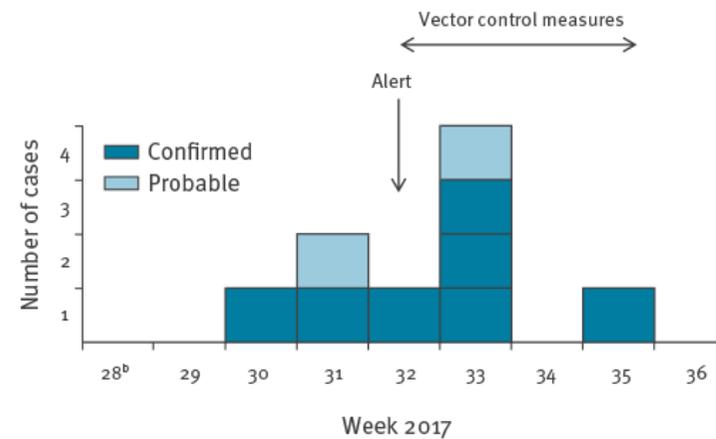
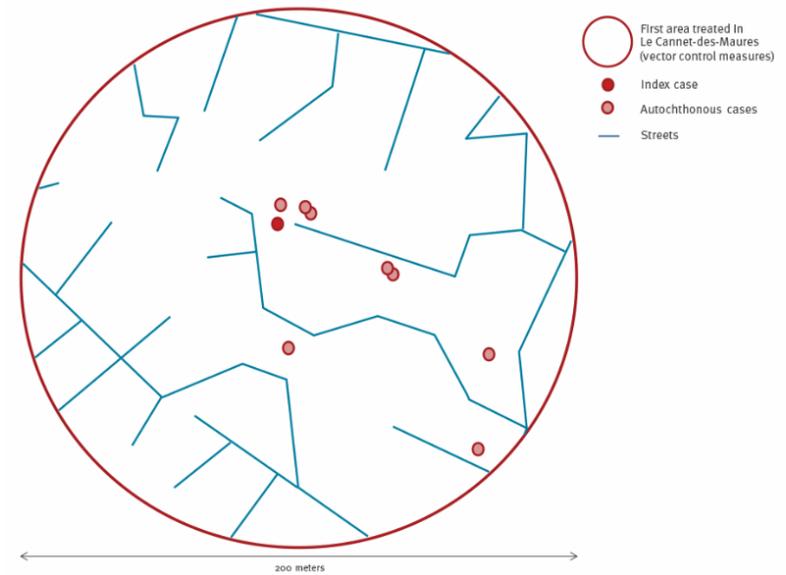
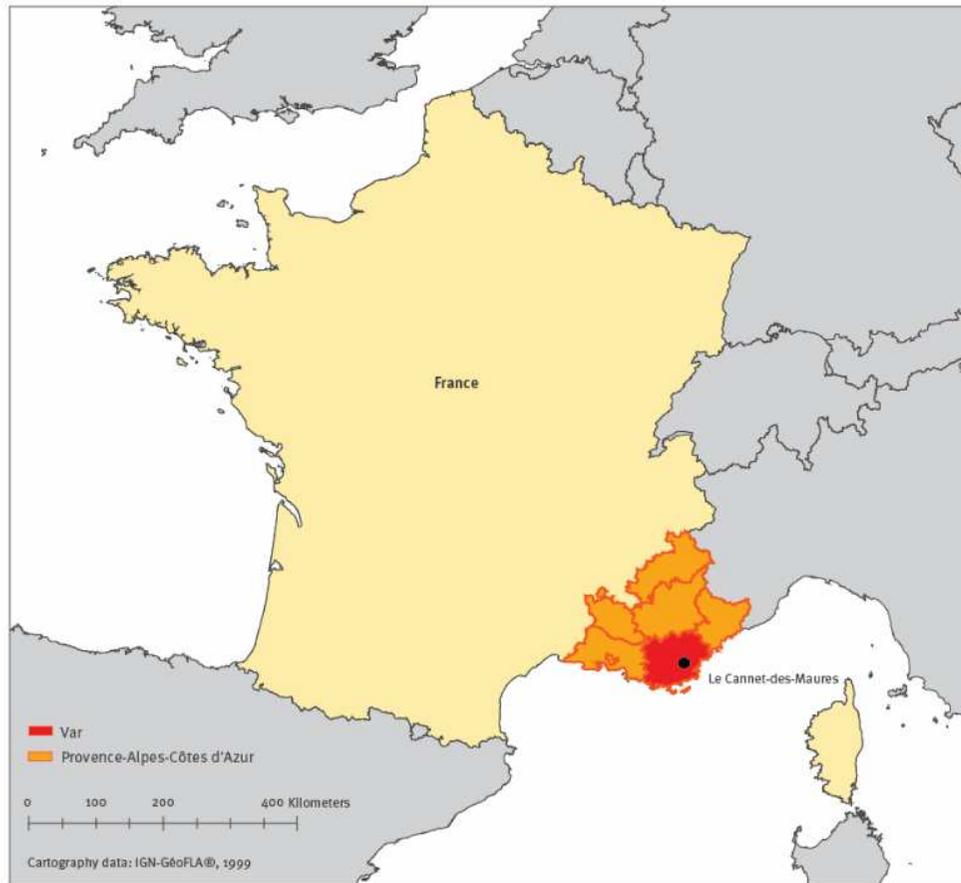
Zika a toujours été neurotrope

- **Pas de mutations particulières** chez les virus trouvés dans des cas de microcéphalie en Amérique du Sud
- Tests in vitro sur neurosphères et organoïdes humains, et sur coupes cérébrales de fœtus murins :
 - **Souches de 1947 à 2016** : infection similaire = toutes autant neurotropes
- Microcéphalie :
 - Quand **primo-infection chez la mère** (introduction virus chez une population adulte naïve)
 - Surtout au **3^{ème} trimestre** (inhibition de la formation des fibres gliales permettant la formation du néocortex et inhibition de la prolifération des progéniteurs neuronaux)

Plan

1. Arbovirus : épidémiologie et diagnostic
2. Dengue : la problématique de la vaccination
3. Zika : toujours neurotrophe ?
4. Chikungunya : cas autochtones

Chikungunya : cas autochtones en 2017



Chikungunya : cas autochtones

- ***Depuis 2010 :***

- Trois épisodes d'émergence de Chikungunya dans le Sud de la France
- Six épisodes d'émergence de Dengue

- ***Pour cet épisode :***

- Deux foyers à 10 km de distance, épidémiologiquement reliés
- Total 17 cas dont 15 confirmés
- Aucun nouveau cas rapporté depuis fin octobre



MERCI DE VOTRE ATTENTION