

Risques d'émergence des arboviroses humaines y compris en Europe

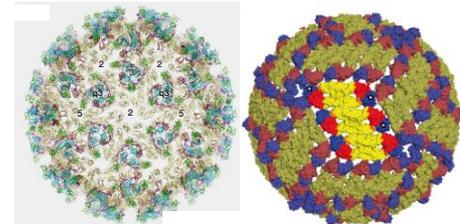
ACTUALITÉS EN MICROBIOLOGIE CLINIQUE
Les événements de l'Année en Médecine 2013

Philippe DESPRES

Unité Interactions Moléculaires Flavivirus-Hôtes
Centre Collaborateur OMS pour les Arbovirus

27 Septembre 2013

Les arbovirus



Les arbovirus sont des virus dont la transmission chez les vertébrés est assurée par des arthropodes

- Les **arbovirus** regroupent des virus distincts entre eux mais qui partagent la particularité d'être **transmis par les arthropodes piqueurs**, principalement les moustiques et les tiques hématophages.

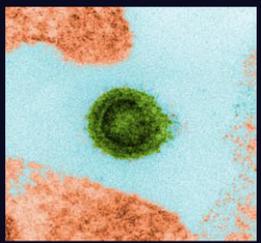
Les arbovirus sont des virus dont la transmission chez les vertébrés est assurée par des arthropodes

- Les arbovirus regroupent des virus distincts entre eux mais qui partagent la particularité d'être transmis par les arthropodes piqueurs, principalement les moustiques et les tiques hématophages.
- Les **arbovirus** sont souvent identifiés comme des **agents zoonotiques**.

Les arbovirus sont des virus dont la transmission chez les vertébrés est assurée par des arthropodes

- Les arbovirus regroupent des virus distincts entre eux mais qui partagent la particularité d'être transmis par les arthropodes piqueurs, principalement les moustiques et les tiques hématophages.
- Les arbovirus sont souvent identifiés comme des agents zoonotiques.
- A l'heure actuelle, les **arboviroses** sont les exemples les plus remarquables d'infection virale émergente ou réurgente d'importance globale en santé publique. A présent, **elles représentent plus de 40% des maladies infectieuses émergentes à travers le monde.**

Les arbovirus sont des exemples remarquables de pathogènes responsables de maladies émergentes au plan mondial



arbovirus



Vecteurs invertébrés
(moustiques et tiques hématophages)

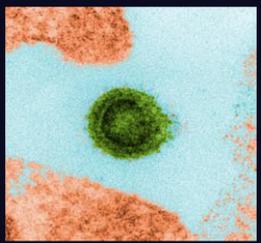


Les réservoirs animaux
(tropisme pour des espèces variées)



Transmission verticale

Les arbovirus sont des exemples remarquables de pathogènes responsables de maladies émergentes au plan mondial



arbovirus



Vecteurs invertébrés (moustiques et tiques hématophages)



Les réservoirs animaux (tropisme pour des espèces variées)



Transmission verticale

Certains arboviroses se maintiennent dans les grands centres urbains des régions tropicales où des épidémies sévissent périodiquement (dengue)

Gites larvaires domestiques, lutte vectorielle et prévention



COMMENT POURRAIT SURVENIR UNE ÉPIDÉMIE DE CHIKUNGUNYA OU DE DENGUE DANS LE SUD DE LA FRANCE ET COMMENT LA PRÉVENIR ?

AUJOURD'HUI,
 Il n'y a pas d'épidémie de chikungunya ni de dengue en France Métropolitaine. Cependant, un moustique qui peut véhiculer ces virus, appelé *Aedes albopictus*, est présent dans le sud de la France.

Une personne en voyage dans un pays où le chikungunya ou la dengue sont présents, se fait piquer par un moustique porteur de l'un des virus et attrape le chikungunya ou la dengue.

De retour dans le sud de la France, la personne malade se fait piquer par un moustique. À partir de ce moment, la moustique se fait ainsi infecter par le virus du chikungunya ou de la dengue.

Quelques jours plus tard, le moustique infecté devient contaminant.

Ce moustique peut alors transmettre le virus à une autre personne saine en la piquant.

Il faut 4 à 7 jours pour que les symptômes du chikungunya ou de la dengue apparaissent chez la personne contaminée par le moustique.

POUR SE PROTÉGER ET PROTÉGER LES AUTRES

- Éliminer les eaux stagnantes où les moustiques pondent leurs œufs (ex : coupelles de pots de fleurs, gouttières...).
- Consulter son médecin traitant en cas de fièvre brutale et de douleurs articulaires en particulier au retour d'un voyage dans une zone tropicale.

POUR ÉVITER DE SE FAIRE PIQUER

- Porter des vêtements longs et amples et utiliser des produits anti-moustiques.

SI LA PERSONNE MALADE SE PROTÈGE DES PIQUURES DE MOUTIQUES, ELLE CONTRIBUE À PRÉVENIR L'ÉPIDÉMIE.
 Elle ne contamine pas d'autres moustiques. Ainsi le virus ne se propage pas à d'autres personnes.

SI LA PERSONNE MALADE NE SE PROTÈGE PAS DES PIQUURES DE MOUTIQUES, ELLE PEUT TRANSMETTRE LE VIRUS.
 En effet, elle peut se faire piquer par un moustique. À partir de ce moment, le moustique se fait ainsi infecter par le virus du chikungunya ou de la dengue.

Logo of the French Republic and the logo of Inpes (Institut National de Prévention et d'Éducation Sanitaires).

Les arbovirus d'importance médicale dont l'expansion concerne l'Europe y compris la France



Le virus de la dengue

Flavivirus

Aedes

Le virus West Nile

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite japonaise

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite à tique*

Flavivirus

Ixodes

Le virus Chikungunya

Alphavirus

Aedes

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift

Phlebovirus

Culex

Le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo*

Nairovirus

Hyalomma

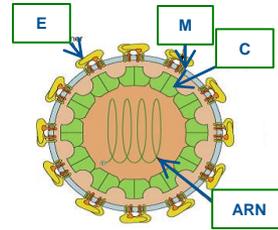
Le virus Toscana*

Bunyavirus

Phlebotomus

** endémique ou en expansion en Europe*

Les arbovirus d'importance médicale dont l'expansion concerne l'Europe y compris la France



Le virus de la dengue

Flavivirus

Aedes

Le virus West Nile

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite japonaise

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite à tique*

Flavivirus

Ixodes

Le virus Chikungunya

Alphavirus

Aedes

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift

Phlebovirus

Culex

Le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo*

Nairovirus

Hyalomma

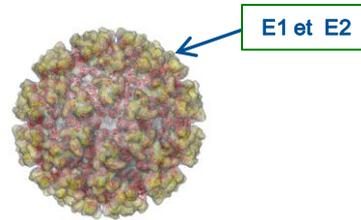
Le virus Toscana*

Bunyavirus

Phlebotomus

** endémique ou en expansion en Europe*

Les arbovirus d'importance médicale dont l'expansion concerne l'Europe y compris la France



Le virus de la dengue

Flavivirus

Aedes

Le virus West Nile

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite japonaise

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite à tique*

Flavivirus

Ixodes

Le virus Chikungunya

Alphavirus

Aedes

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift

Phlebovirus

Culex

Le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo*

Nairovirus

Hyalomma

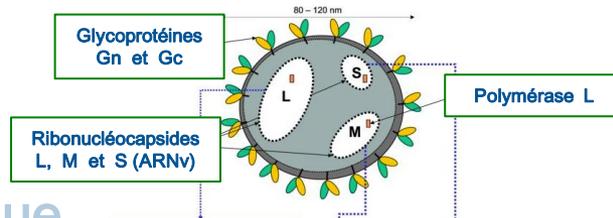
Le virus Toscana*

Bunyavirus

Phlebotomus

** endémique ou en expansion en Europe*

Les arbovirus d'importance médicale dont l'expansion concerne l'Europe y compris la France



Le virus de la dengue

Flavivirus

Aedes

Le virus West Nile

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite japonaise

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite à tique*

Flavivirus

Ixodes

Le virus Chikungunya

Alphavirus

Aedes

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift

Phlebovirus

Culex

Le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo*

Nairovirus

Hyalomma

Le virus Toscana*

Bunyavirus

Phlebotomus

** endémique ou en expansion en Europe*

Les arbovirus d'importance médicale dont l'expansion concerne l'Europe y compris la France



Le virus de la dengue

Flavivirus

Aedes

Le virus West Nile

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite japonaise

Flavivirus

Culex

Le virus de l'encéphalite à tique*

Flavivirus

Ixodes

Le virus Chikungunya

Alphavirus

Aedes

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift

Phlebovirus

Culex

Le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo*

Nairovirus

Hyalomma

Le virus Toscana*

Bunyavirus

Phlebotomus

** endémique ou en expansion en Europe*

Les arbovirus transmis par *Aedes albopictus* avec un risque d'émergence en Europe



Le virus de la dengue

Le virus West Nile

Le virus de l'encéphalite japonaise

Le virus de l'encéphalite à tique*

Le virus Chikungunya

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift

Le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo*

Le virus Toscana*

Flavivirus

Flavivirus

Flavivirus

Flavivirus

Alphavirus

Phlebovirus

Nairovirus

Bunyavirus

Aedes

Culex

Culex

Ixodes

Aedes

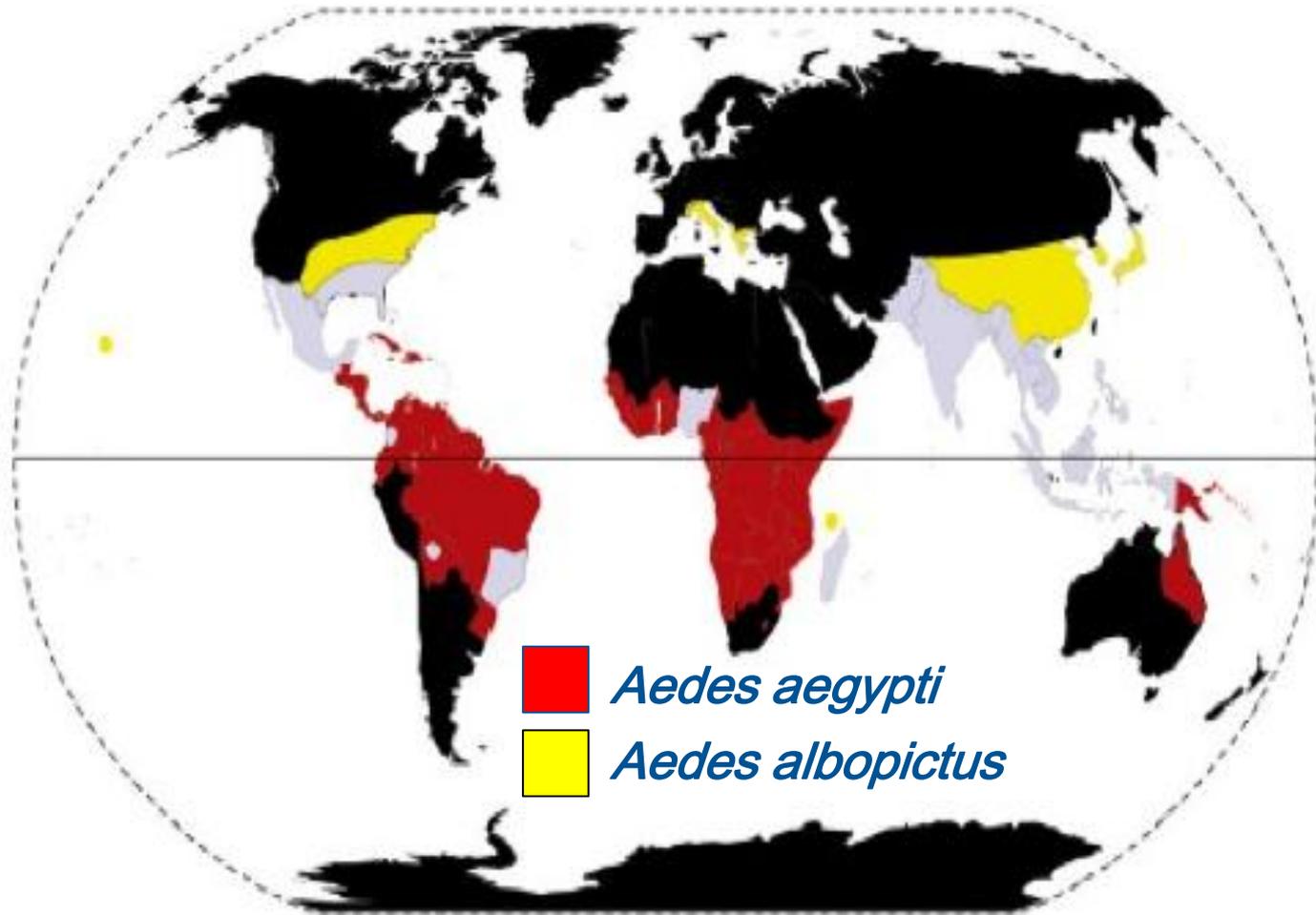
Culex

Hyalomma

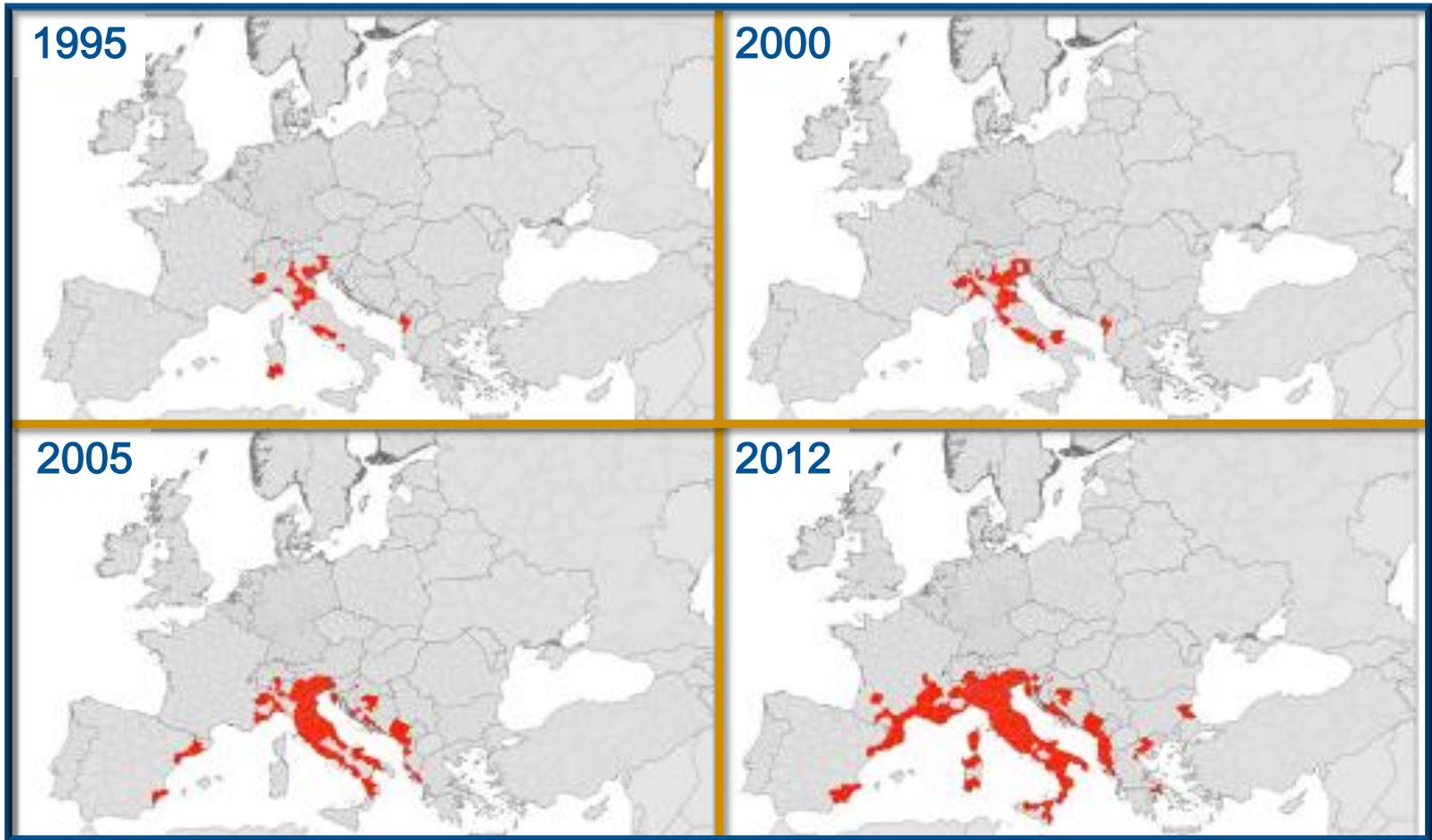
Phlebotomus

* *endémique ou en expansion en Europe*

Distribution mondiale des moustiques du genre *Aedes*

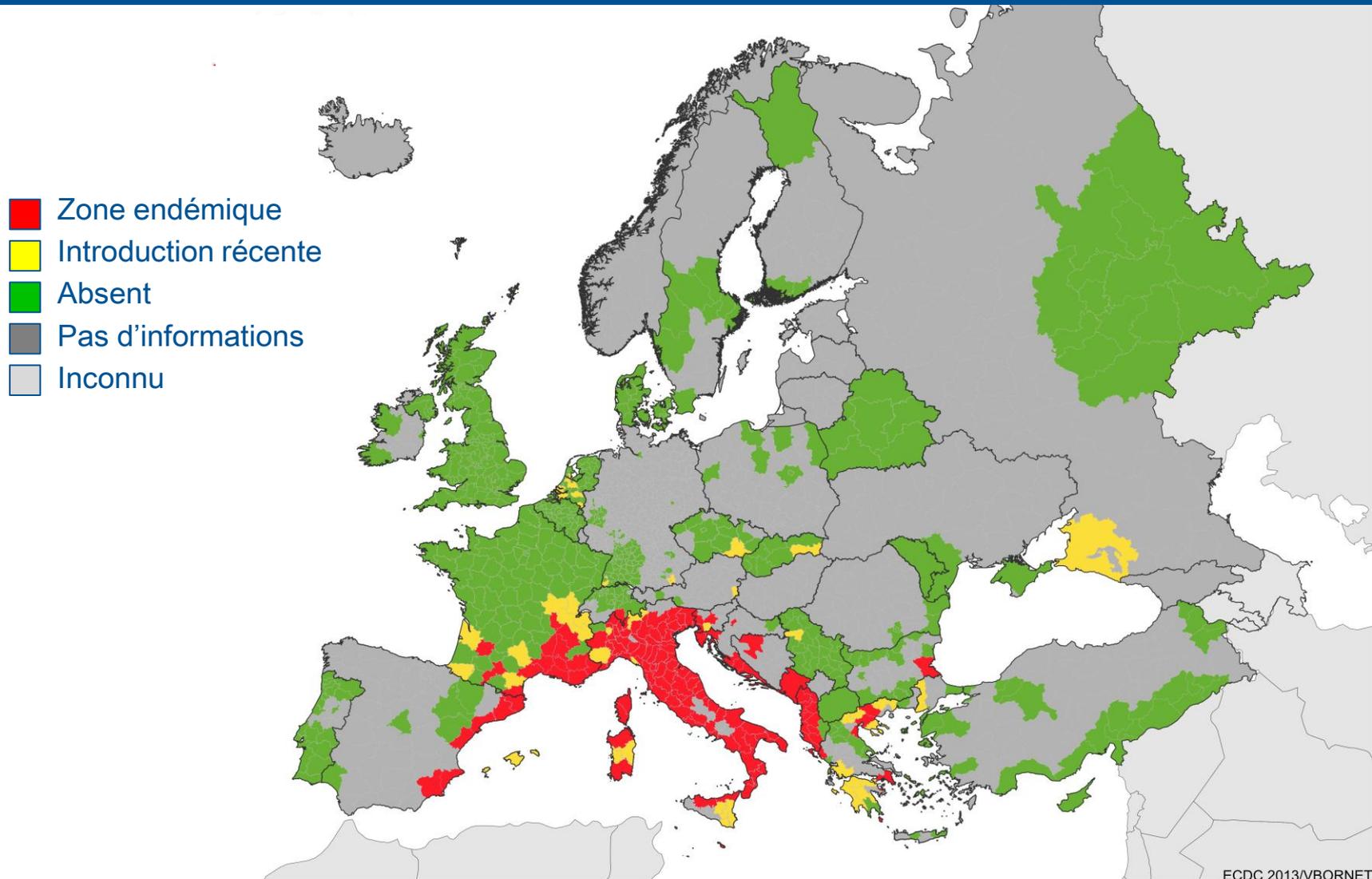


Dissémination du moustique *Aedes albopictus* dans le Sud de l'Europe de 1995 à 2012

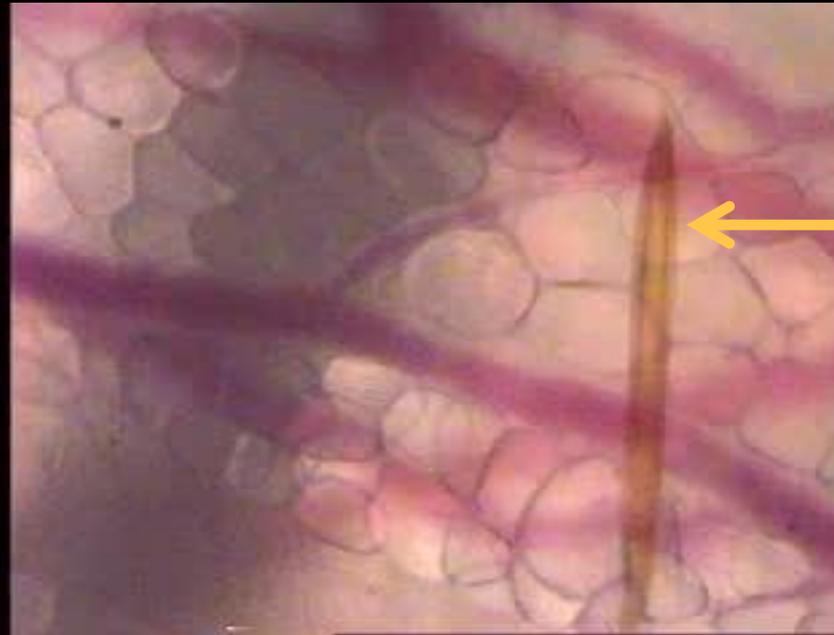
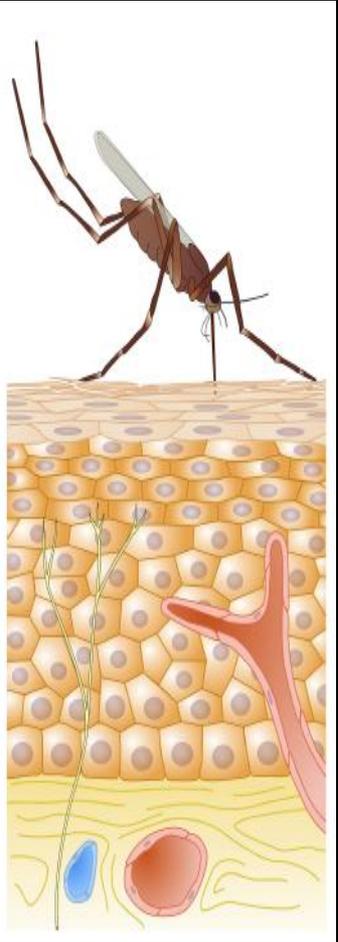


(Source: Schaffer et coll. 2013)

Distribution du moustique *Aedes albopictus* dans le Sud de l'Europe en 2013



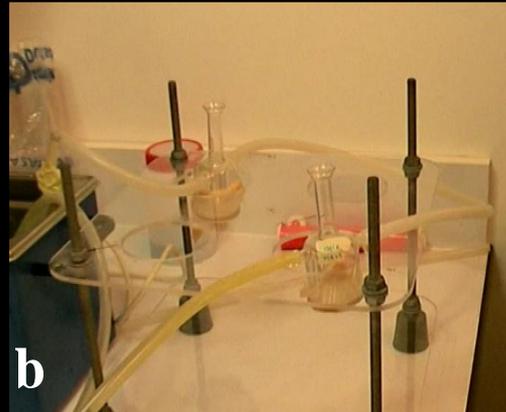
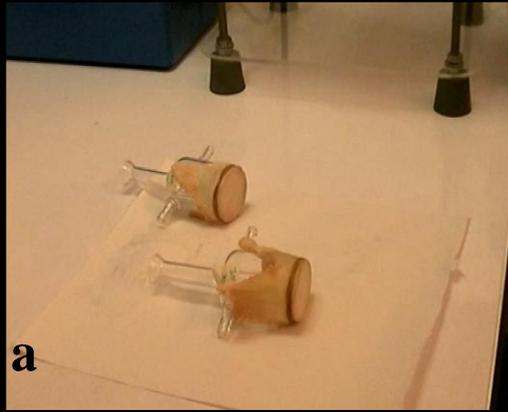
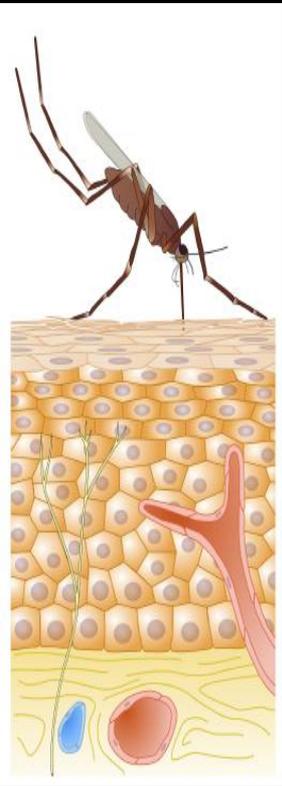
Inoculation d'un arbovirus chez un hôte vertébré lors de la piqûre par le moustique vecteur



← proboscis

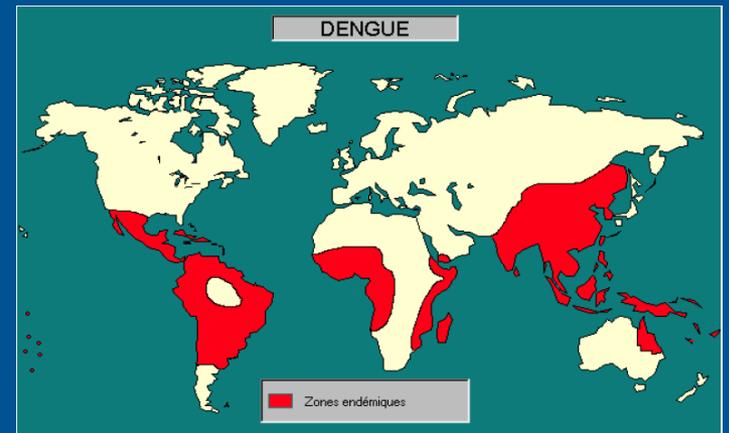
Extrait du film réalisé par Valérie Choumet

Infection expérimentale des moustiques vecteurs des arbovirus pour étudier leur compétence vectorielle

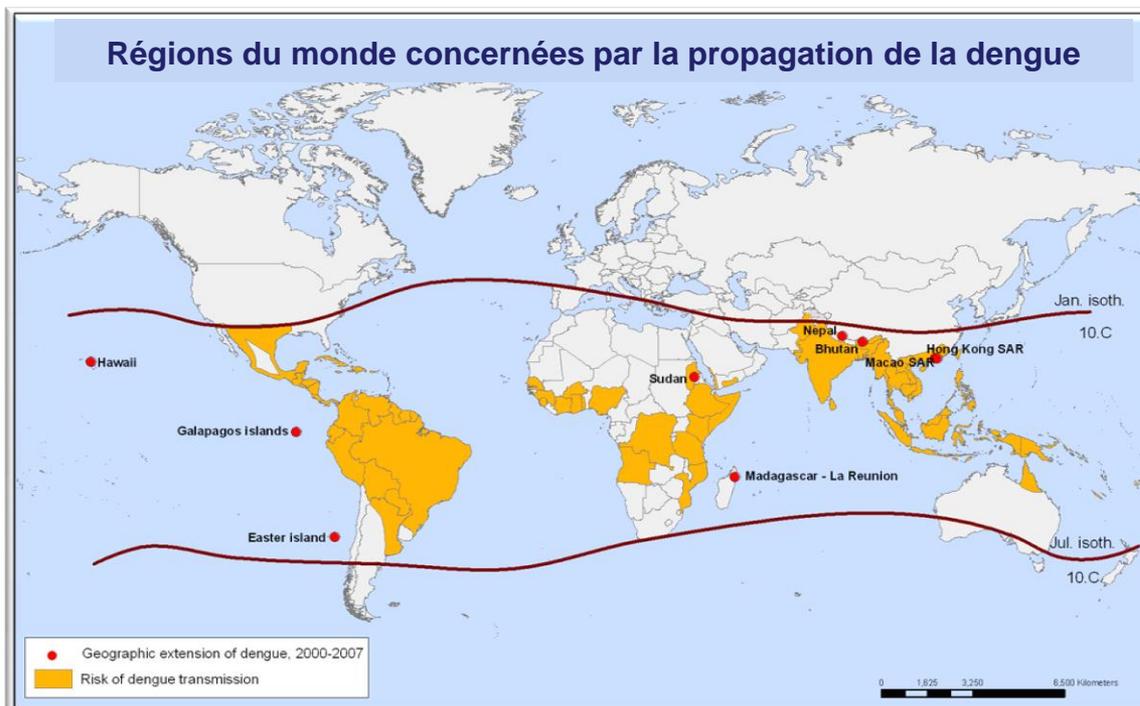


photos réalisées par Valérie Choumet

La dengue



La dengue est une arbovirose majeure en santé publique



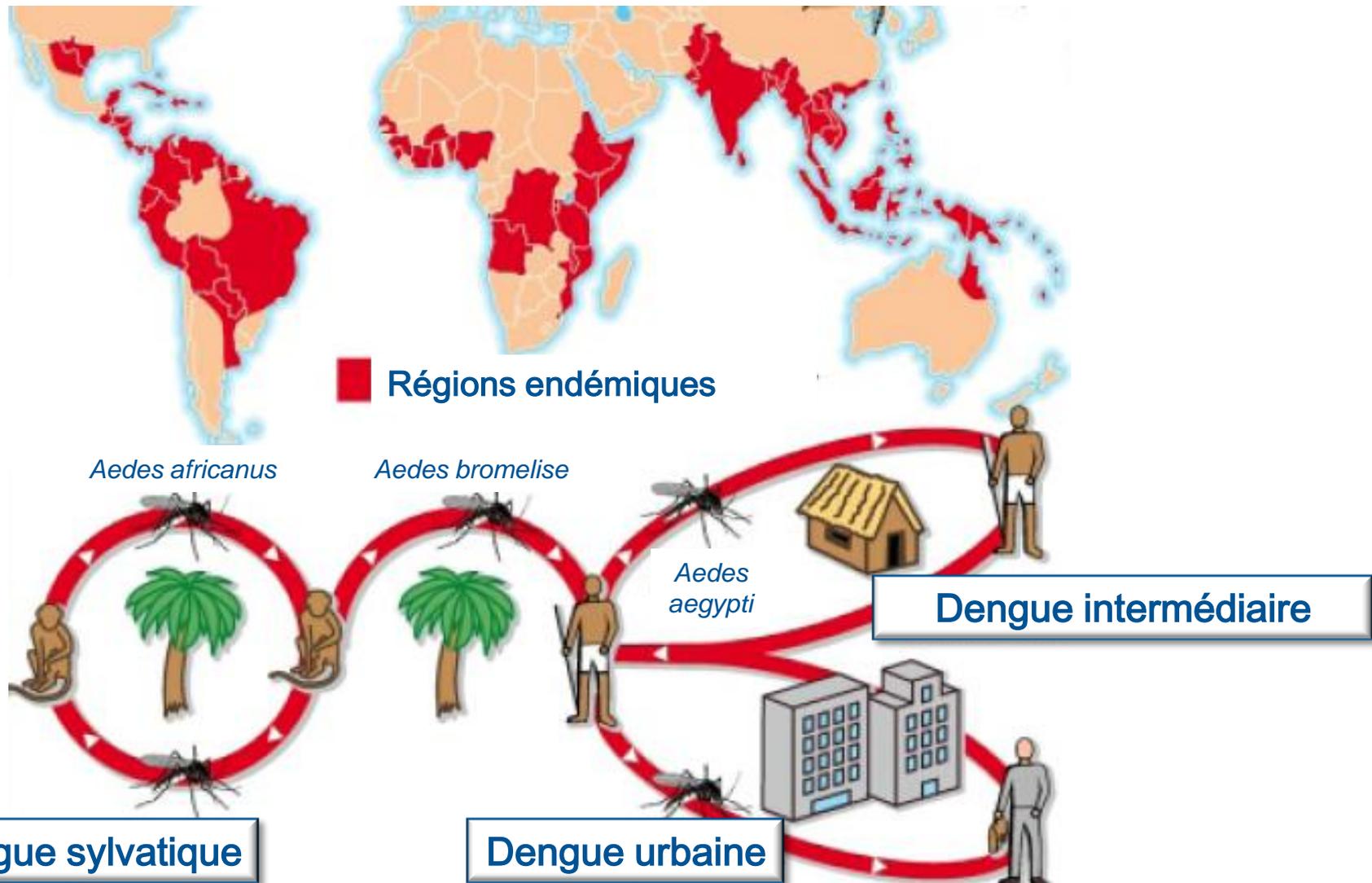
La dengue en 2012 à travers le monde :

*au moins
au moins
au moins*

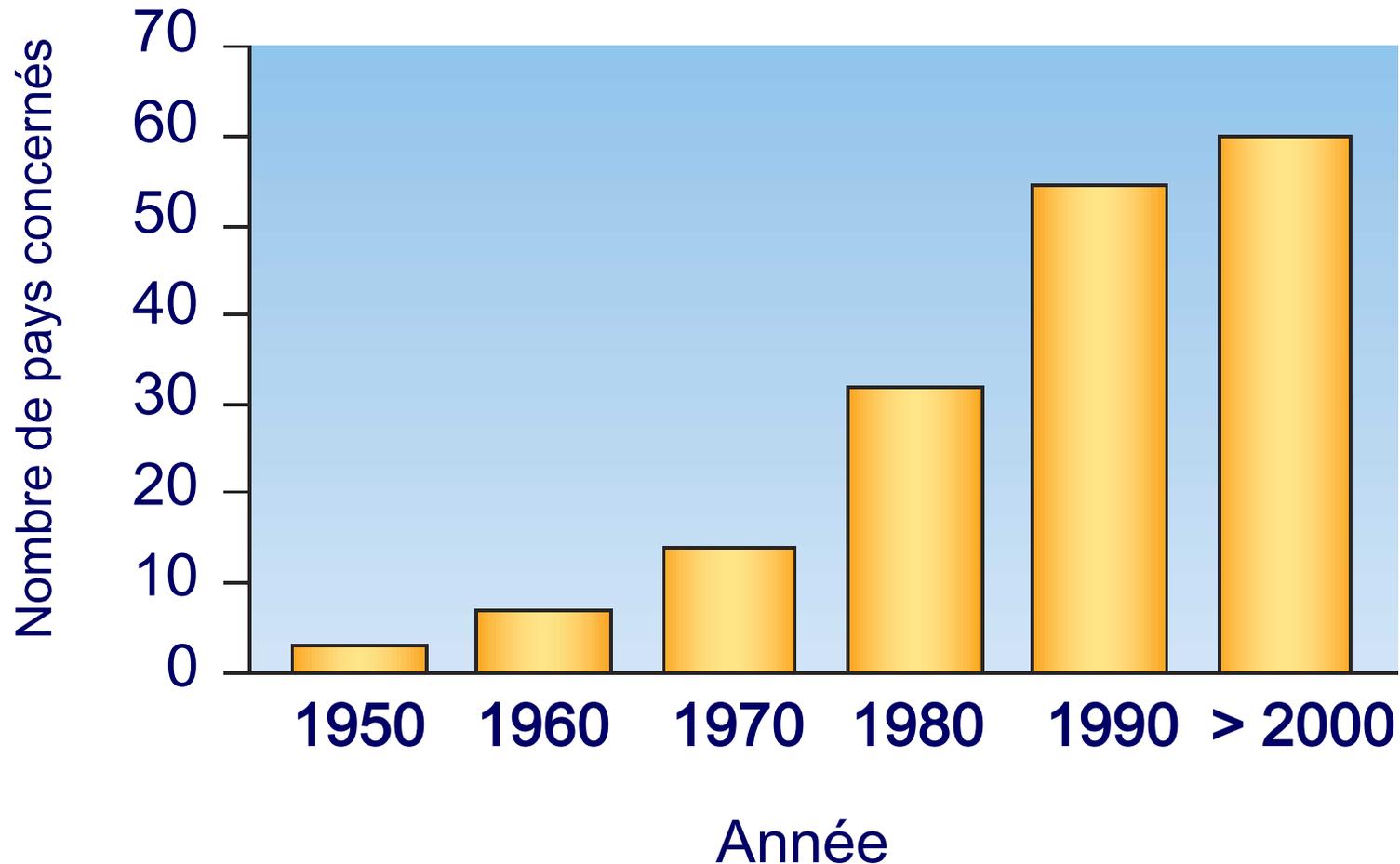
100 millions de cas de dengue symptomatique
500000 cas de dengue sévère
25000 décès

Le virus de la dengue transmis par le moustique domestique *Aedes aegypti* est responsable d'épidémies majeures qui sont essentiellement urbaines...

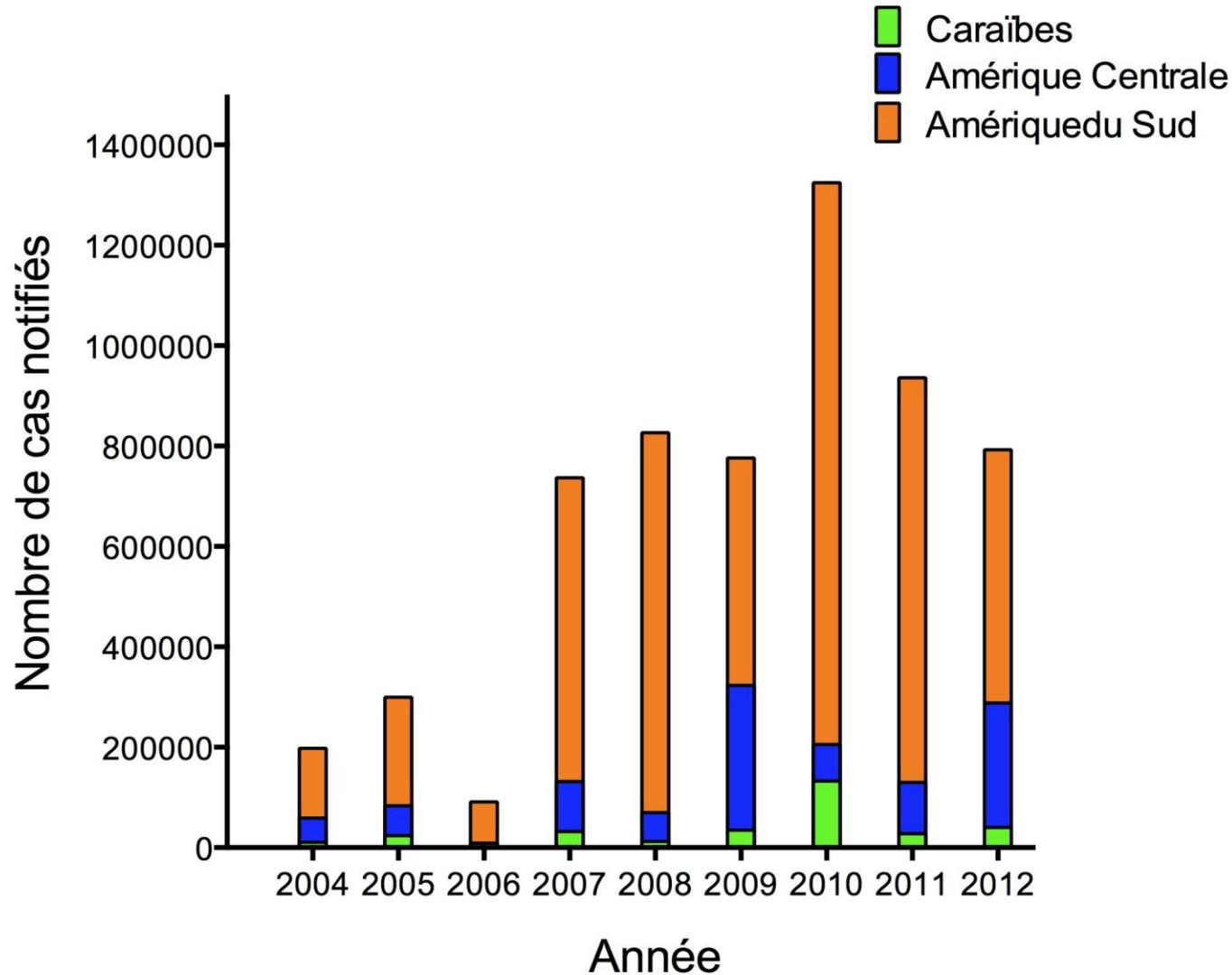
Cycle zoonotique de la dengue



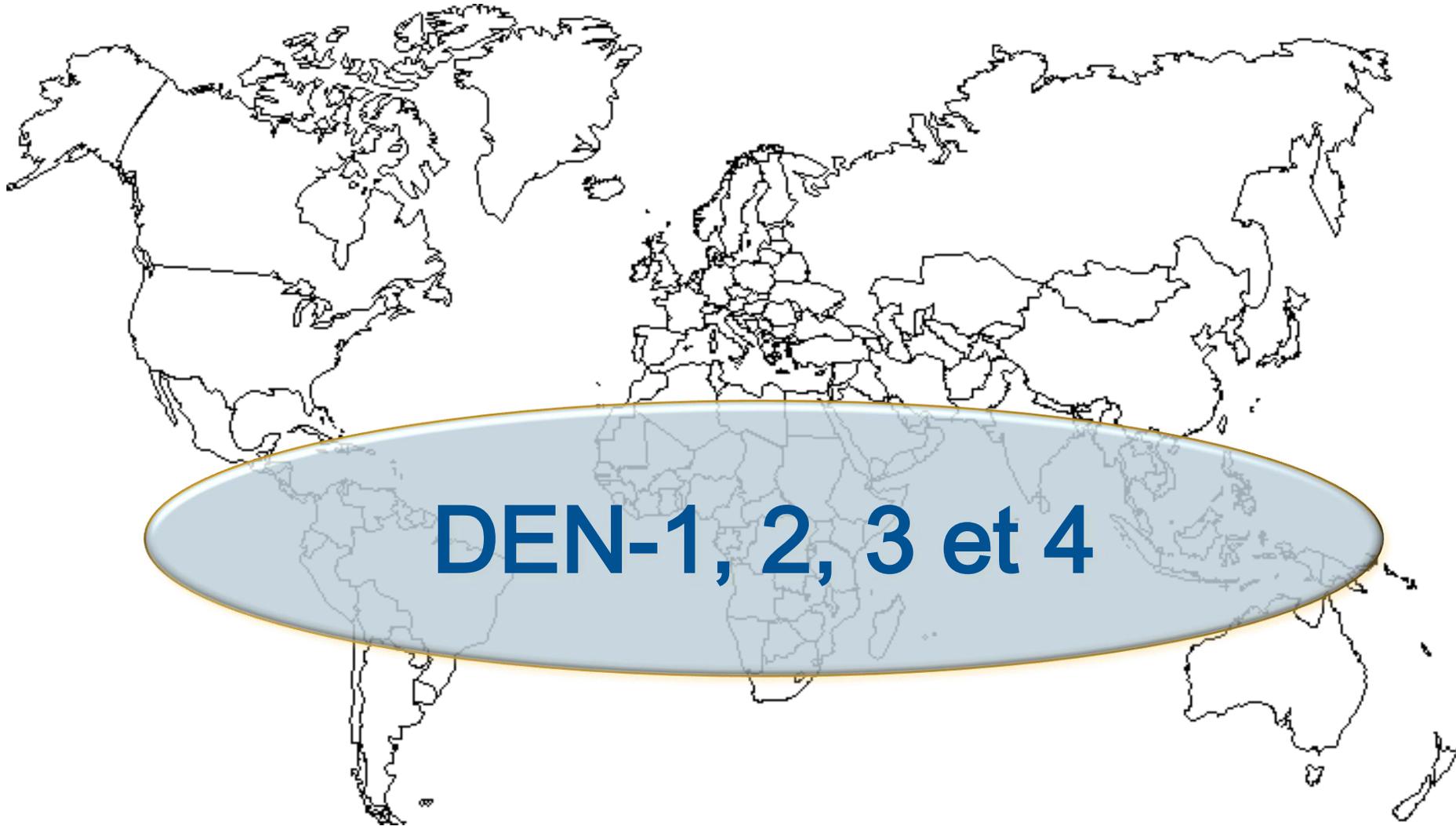
La dengue est une arbovirose en expansion mondiale



Nombre de cas annuels de dengue notifiés à l'OMS/OPS par région géographique des Amériques



Hyper-endémicité des sérotypes 1-4 de la dengue dans les régions tropicales des deux Hémisphères



La dengue hémorragique est la forme sévère de la maladie

Paucisymptomatique

Infection par le
virus de la dengue

Symptomatique

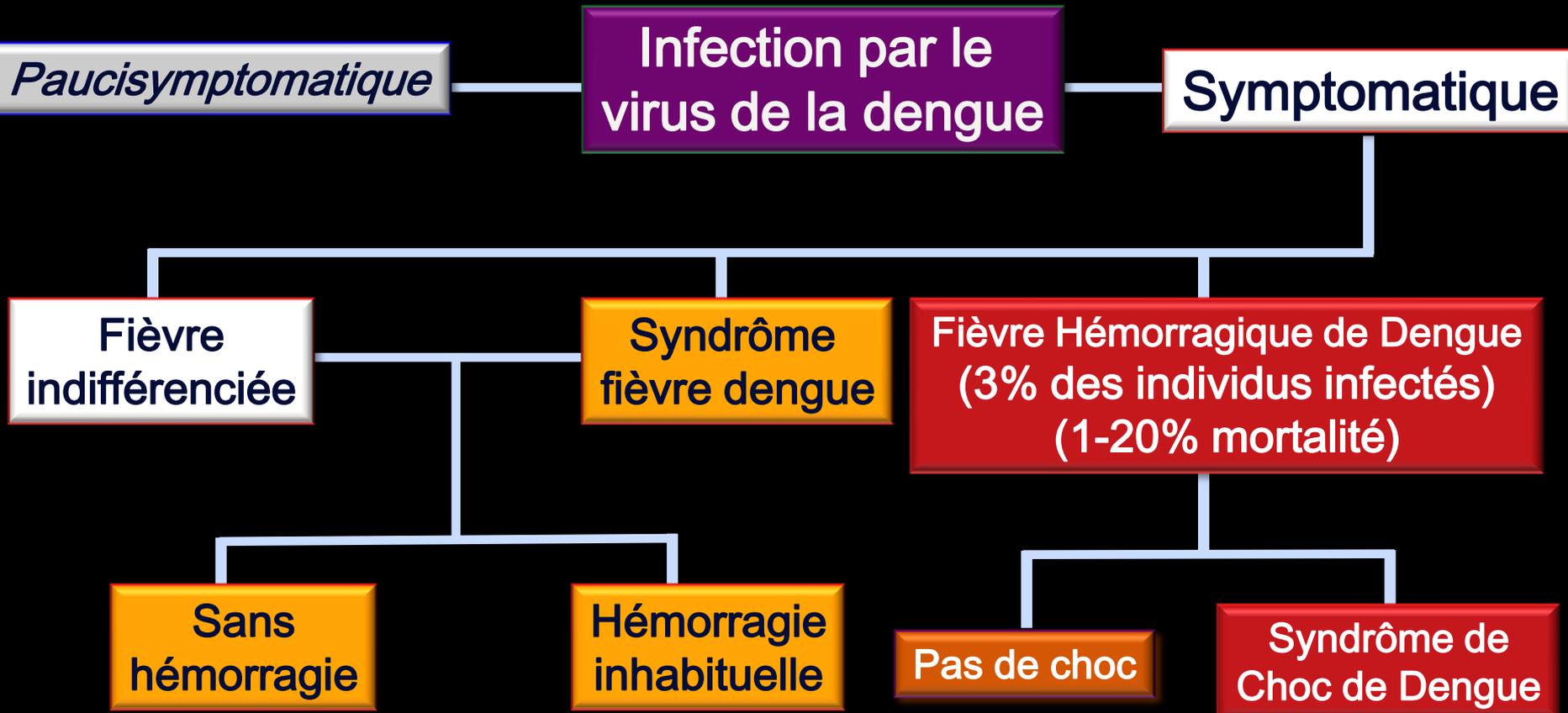
Fièvre
indifférenciée

Syndrôme
fièvre dengue

Sans
hémorragie

Hémorragie
inhabituelle

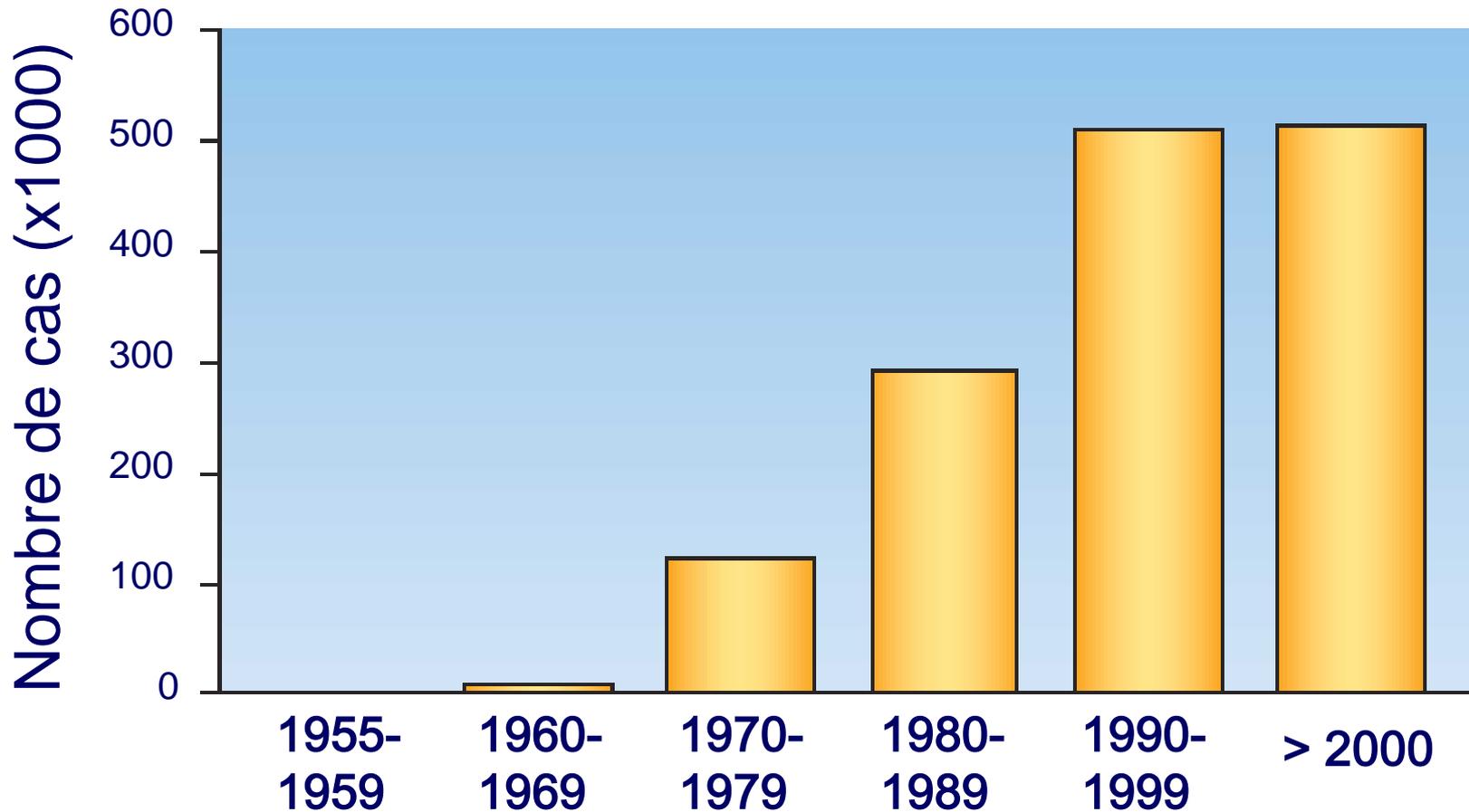
La dengue hémorragique est la forme sévère de la maladie



Distribution mondiale des formes sévères de la dengue dans les régions endémiques pour la maladie



Une augmentation rapide du nombre de cas sévères de dengue recensés depuis 1970



L'émergence de la dengue depuis 30 ans: pourquoi ?

- ↪ Les épidémies de dengue sont en constante augmentation depuis 30 ans (*globalisation des échanges et des commerces ?*)
- ↪ Epidémies urbaines de grande ampleur avec un nombre croissant de cas de fièvre hémorragique de dengue (mortelle)
- ↪ Croissance fulgurante et incontrôlée des populations urbaines résidentes des régions tropicales d'Asie et des Amériques
- ↪ Inefficacité des campagnes de lutte globale contre les moustiques piqueurs dans les régions tropicales du Pacifique et des Amériques
- ↪ Expansion globale et rapide des régions infestées par le moustique vecteur *Aedes albopictus* y compris dans le sud de l'Europe (*impact des modifications climatiques ?*)

L'émergence de la dengue depuis 30 ans: pourquoi ?

- ↪ Les épidémies de dengue sont en constante augmentation depuis 30 ans (*globalisation des échanges et des commerces ?*)
- ↪ Epidémies urbaines de grande ampleur avec un nombre croissant de cas de fièvre hémorragique de dengue (mortelle)
- ↪ Croissance fulgurante et incontrôlée des populations urbaines résidentes des régions tropicales d'Asie et des Amériques
- ↪ Inefficacité des campagnes de lutte globale contre les moustiques piqueurs dans les régions tropicales du Pacifique et des Amériques
- ↪ Expansion globale et rapide des régions infestées par le moustique vecteur *Aedes albopictus* y compris dans le sud de l'Europe (*impact des modifications climatiques ?*)

L'émergence de la dengue depuis 30 ans: pourquoi ?

- ↪ Les épidémies de dengue sont en constante augmentation depuis 30 ans (*globalisation des échanges et des commerces ?*)
- ↪ Epidémies urbaines de grande ampleur avec un nombre croissant de cas de fièvre hémorragique de dengue (mortelle)
- ↪ **Croissance fulgurante et incontrôlée des populations urbaines résidentes des régions tropicales d'Asie et des Amériques**
- ↪ Inefficacité des campagnes de lutte globale contre les moustiques piqueurs dans les régions tropicales du Pacifique et des Amériques
- ↪ Expansion globale et rapide des régions infestées par le moustique vecteur *Aedes albopictus* y compris dans le sud de l'Europe (*impact des modifications climatiques ?*)

L'émergence de la dengue depuis 30 ans: pourquoi ?

- ↪ Les épidémies de dengue sont en constante augmentation depuis 30 ans (*globalisation des échanges et des commerces ?*)
- ↪ Epidémies urbaines de grande ampleur avec un nombre croissant de cas de fièvre hémorragique de dengue (mortelle)
- ↪ Croissance fulgurante et incontrôlée des populations urbaines résidentes des régions tropicales d'Asie et des Amériques
- ↪ Inefficacité des campagnes de lutte globale contre les moustiques piqueurs dans les régions tropicales du Pacifique et des Amériques
- ↪ Expansion globale et rapide des régions infestées par le moustique vecteur *Aedes albopictus* y compris dans le sud de l'Europe (*impact des modifications climatiques ?*)

L'émergence de la dengue depuis 30 ans: pourquoi ?

- ↪ Les épidémies de dengue sont en constante augmentation depuis 30 ans (*globalisation des échanges et des commerces ?*)
- ↪ Epidémies urbaines de grande ampleur avec un nombre croissant de cas de fièvre hémorragique de dengue (mortelle)
- ↪ Croissance fulgurante et incontrôlée des populations urbaines résidentes des régions tropicales d'Asie et des Amériques
- ↪ Inefficacité des campagnes de lutte globale contre les moustiques piqueurs dans les régions tropicales du Pacifique et des Amériques
- ↪ **Expansion globale et rapide des régions infestées par le moustique vecteur *Aedes albopictus* y compris dans le sud de l'Europe (*impact des modifications climatiques ?*)**

Premiers cas autochtones de dengue en France métropolitaine en 2010

RAPID COMMUNICATIONS

First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010

G La Ruche (g.laruche@invs.sante.fr)¹, **Y Souarès**¹, **A Armengaud**², **F Peloux-Petiot**³, **P Delaunay**⁴, **P Desprès**⁵, **A Lenglet**⁶, **F Jourdain**⁷, **I Leperc-Goffart**⁸, **F Charlet**³, **L Ollier**⁴, **K Mantey**⁶, **T Mollet**⁶, **J P Fournier**⁴, **R Torrents**², **K Leitmeyer**⁶, **P Hilairet**⁴, **H Zeller**⁶, **W Van Bortel**⁶, **D Dejour-Salamanca**¹, **M Grandadam**⁵, **M Gastellu-Etchegorry**¹

1. French Institute for Public Health Surveillance (Institut de Veille Sanitaire, InVS), Saint-Maurice, France
2. Regional office of the French Institute for Public Health Surveillance (Cire Sud), Marseille, France
3. Regional Health Agency of Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille and Nice, France
4. Entomology-Parasitology, Virology and Emergency Medicine and Internal Medicine Departments, University Hospital of Nice, Nice, France
5. Institut Pasteur, National Reference Centre for arboviruses, Paris, France
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
7. Directorate General for Health, Ministry of Health, Paris, France
8. Institut de recherche biomédicale des armées, National Reference Centre for arboviruses associated laboratory, Marseille, France

Citation style for this article:

La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, Lenglet A, Jourdain F, Leperc-Goffart I, Charlet F, Ollier L, Mantey K, Mollet T, Fournier JP, Torrents R, Leitmeyer K, Hilairet P, Zeller H, Van Bortel W, Dejour-Salamanca D, Grandadam M, Gastellu-Etchegorry M. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010.

Euro Surveill. 2010;15(39):pii=19676. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19676>

Article published on 30 September 2010

La dengue dans le Sud-Est de la France en 2010

Alpes-Maritimes
Alpes de Haute-Provence
Haute-Corse
Corse du Sud
Var
Bouches-du-Rhône

Données épidémiologiques en 2010

626 cas suspects: **173 cas confirmés**

122 patients

virémiques

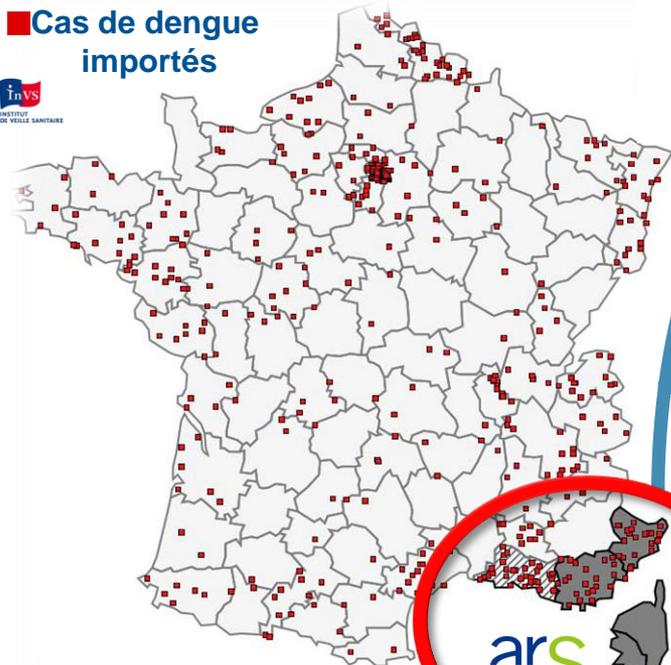


The Aedes albopictus (A. albopictus) mosquito is a vector for Dengue, Chikungunya, and Zika viruses and is also a vector for West Nile virus.

Enquêtes entomologiques (EID-LAV)

Elimination des sites larvaires et de
de moustiques *Aedes* : **136 interventions**

■ Cas de dengue
importés



ars

Agence Régionale de Santé
Provence-Alpes
Côte d'Azur

Programme
de surveillance
Renforcée
(Mai-Nov.)



ars
Agence Régionale de Santé
Provence-Alpes
Côte d'Azur



<http://www.eid-med.org>

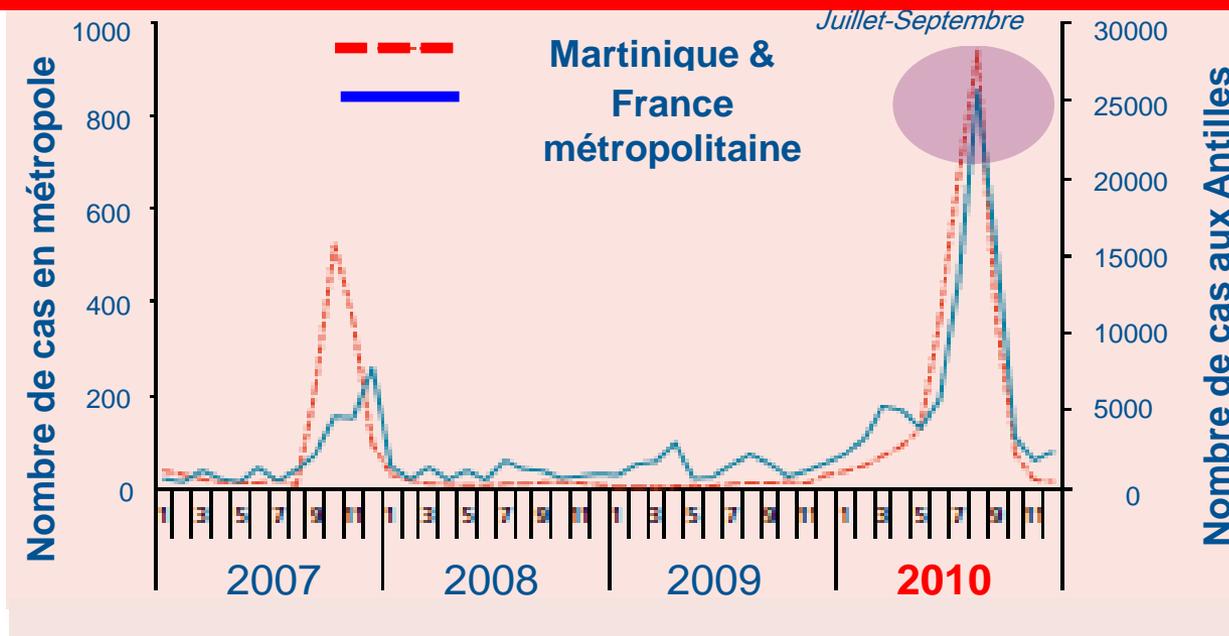
Impact des épidémies de dengue de 2010 aux Antilles Françaises sur les cas importés en métropole

Estimation par une méthode de capture-recapture de l'incidence de la dengue en France métropolitaine de 2007 à 2010

Guy La Ruche (g.laruche@invs.sante.fr)¹, Dominique Dejour-Salamanca², Pascale Bernillon³, Isabelle Leparc-Goffart², Martine Ledrans², Alexis Armengaud⁴, Monique Debruyne⁵, Gérard-Antoine Denoyel⁶, Ségolène Brichler⁷, Laetitia Ninove⁸, Philippe Despres⁹, Marc Gastellu-Etchegorry¹

^{1/} Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France ^{2/} Institut de recherche biomédicale des armées, Centre national de référence des arbovirus, Marseille, France
^{3/} Cire Antilles-Guyane, Institut de veille sanitaire, Fort-de-France, Martinique, France ^{4/} Cire Sud, Institut de veille sanitaire, Marseille, France
^{5/} Laboratoire Corba, Saint-Ouen-7-Aurède, France ^{6/} Laboratoire Biomés, Lyon, France ^{7/} Centre hospitalier universitaire Aurillac, AP-HP, Bobigny, France
^{8/} Fédération de microbiologie clinique, UMR 130, Institut hospitalo-universitaire Méditerranée-Infection, Université Aix-Marseille, Marseille, France
^{9/} Institut Pasteur, Centre national de référence des arbovirus, Paris, France

Estimation des nombres mensuels de cas de dengue en France Métropolitaine et aux Antilles, 2007-10



L'épidémie de dengue à Madère à l'automne 2012

Zone	Type	Situation	Commentaire
Portugal, archipel de Madère	Dengue	<ul style="list-style-type: none"> Depuis le 3 octobre 2012, une épidémie de dengue sévit dans l'archipel de Madère, région autonome du Portugal, situé dans l'Océan Atlantique (cf. BHI n°368/ 371) Au 14 novembre 2012, 1 357 cas de dengue ont été rapportés, soit trois fois de plus de cas qu'à la fin du mois d'octobre 2012 ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ 669 ont été biologiquement confirmés et 688 cas probables ont été notifiés ; ➤ 89 cas ont été hospitalisés à ce stade, aucun décès n'a été rapporté. Depuis le début de l'épidémie, les mesures de contrôle ont été mises en place par les autorités du pays. Le nombre de cas exportés en Europe continentale s'élève à 25 cas : <ul style="list-style-type: none"> ➤ 9 au Portugal ; ➤ 6 au Royaume-Uni ; ➤ 7 en Allemagne ; ➤ 1 en Suède ; ➤ 2 en France. 	<ul style="list-style-type: none"> L'épidémie de dengue en cours à Madère représente le premier cycle de transmission autochtone soutenue du virus en Europe depuis les années 1920'. L'augmentation significative du nombre de cas (autochtones et exportés) ces dernières semaines sur l'archipel y compris sur l'île de Porto Santo (Cf. carte 4), n'est pas en faveur d'une diminution de l'épidémie. L'entrée dans l'hiver devrait néanmoins limiter la prolifération du vecteur. La situation reste suivie avec attention, notamment à l'approche des vacances de Noël où un grand nombre de touristes est attendu sur l'île. <p>Carte 4 - Incidence cumulée par paroisses des cas probables et confirmés de dengue pour 10 000, semaine 39-45, Madère, Portugal (source ECDC)</p> 

ChimeriVax: candidat vaccin dengue CYD tétravalent (Sanofi-pasteur)

Génome du vaccin 17D de la fièvre jaune cloné comme un ADNc (YF-VAX™)

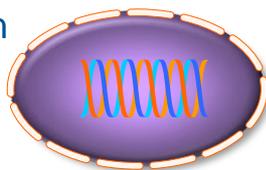


Substitution par les séquences virales codant les glycoprotéines de DEN pour les quatre sérotypes

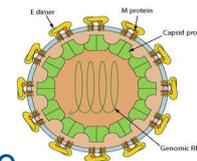


ADNc chimérique -> ARNc transcrit *in vitro*

Transfection de l'ARNc

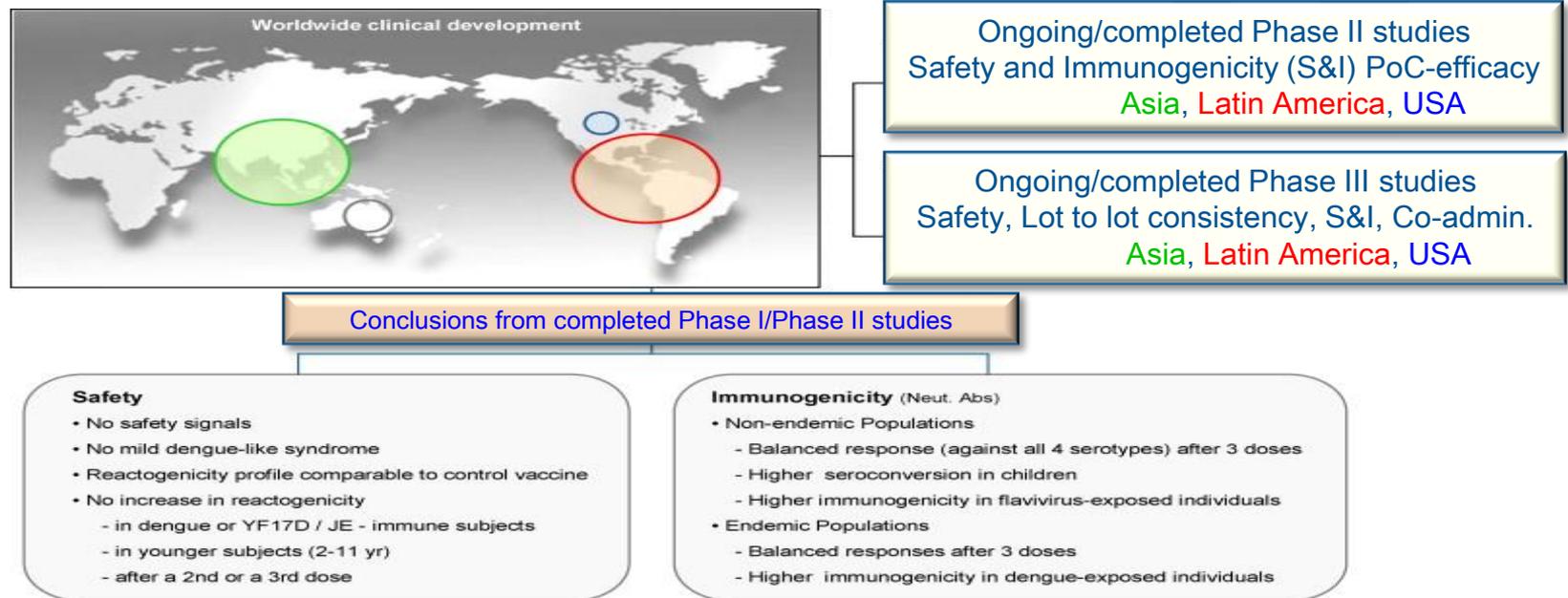


Amplification du virus chimère sur cultures cellulaires



Virus chimérique FJ-DEN dont la surface de la particule virale est constituée des glycoprotéines d'enveloppe du virus DEN

Evaluation clinique du vaccin candidat CYD de la dengue



Worldwide map of phase II/III dengue clinical trials, and major results obtained so far in humans.

Bruno Guy , Beatrice Barrere , Claire Malinowski , Melanie Saville , Remy Teyssou , Jean Lang

From research to phase III: Preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine

Vaccine Volume 29, Issue 42 2011 7229 - 7241

Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial

Arunee Sabchareon, Derek Wallace, Chukiat Sirivichayakul, Kriengsak Limkittikul, Pornthep Chanthavanich, Saravudh Suvannadabba, Vithaya Jiwariyavej, Wut Dulyachai, Krisana Pengsaa, T Anh Wartel, Annick Maureau, Melanie Saville, Alain Bouckenoghe, Simonetta Viviani, Nadia G Tornieporth, Jean Lang

Lancet 2012; 380: 1559-67

Published Online
September 11, 2012
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61428-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61428-7)

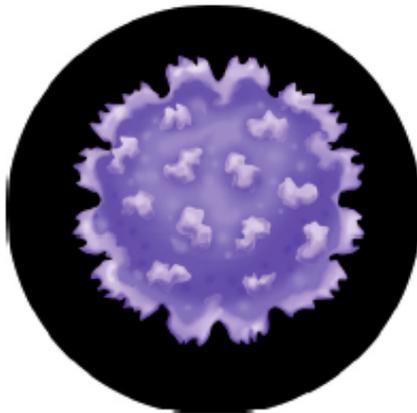
Evaluation clinique du vaccin candidat CYD de la dengue

COMMUNITY CORNER

Defeating dengue: a challenge for a vaccine

Dengue poses a substantial clinical problem, with the four serotypes of dengue viruses infecting 50–100 million people per year and approximately half the world's population estimated to be at risk. As there is no specific treatment for dengue, the development of an effective vaccine will be an important measure for controlling this disease.

A phase 2b trial testing a recombinant live, attenuated tetravalent dengue–yellow fever chimeric virus vaccine in Thai schoolchildren of 4–11 years of age has recently been reported¹. The vaccine showed an overall efficacy of 30.2%, and one or more doses of the vaccine reduced the incidence of disease caused by the DENV3 and DENV4 dengue virus serotypes by 80–90%, with less reduction of disease caused by DENV1; however, there was no efficacy against DENV2. We asked three experts to comment on the results of this trial and how they might influence the landscape of dengue vaccine development.



© 2012 Nature America, Inc. All rights reserved.



Mark Glaser / Science Source

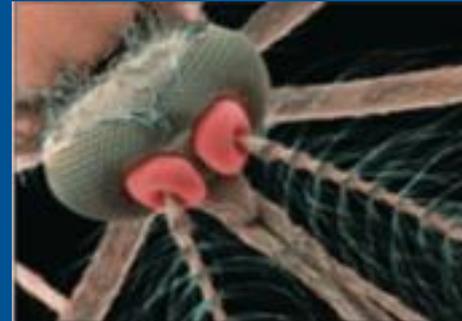
Michael S Diamond

There are four serotypes of dengue virus, and infection with one serotype induces adaptive immune responses that are believed to provide durable immunity against re-infection by the same serotype. However, a second infection with a different serotype increases the relative risk of developing severe disease, possibly because poorly neutralizing cross-reactive antibodies from the primary infection enhance infection of the second dengue virus serotype in cells expressing Fcγ receptors². Thus, the goal of dengue virus vaccine development is to produce a balanced protective antibody response against all four serotypes and avoid an incomplete immune response that theoretically could facilitate pathogenesis³.

The much-anticipated results of a phase 2b trial with a live, attenuated tetravalent dengue virus vaccine show that, surprisingly, the vaccine prevented only 30.2% of febrile dengue virus infections¹. Although the incidence of DENV3 and DENV4 cases was reduced by 80–90%, the vaccine was less effective (~60%) against DENV1 and had no efficacy against DENV2. The low overall efficacy was skewed by a high number of DENV2 infections during the trial.

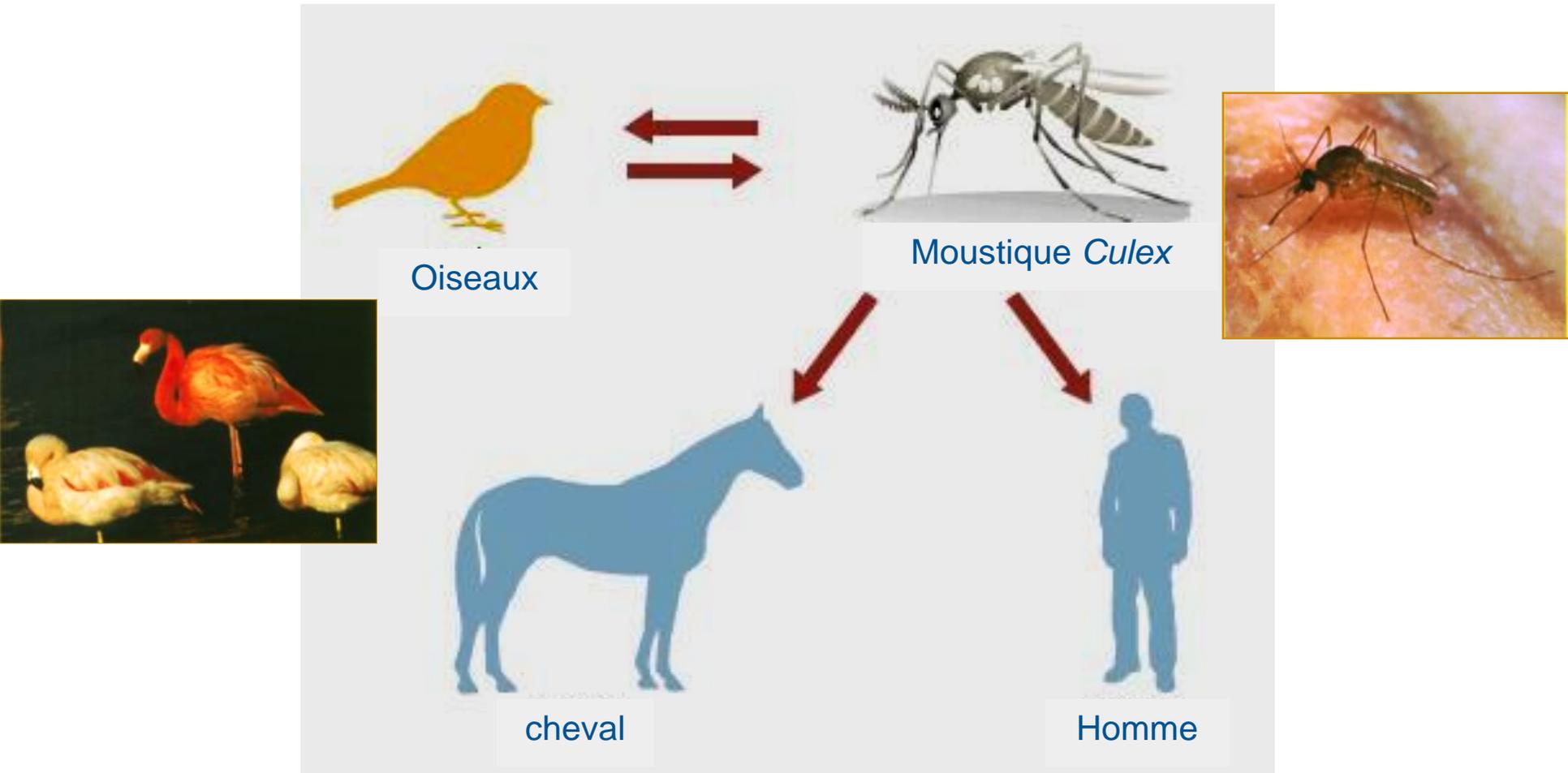
Why was there a lack of efficacy of the vaccine against DENV2 although neutralization titers were higher against DENV2 compared to DENV1 and DENV3? The authors suggest that future work should measure the neutralizing activity of serum on myeloid cells (which are dengue virus targets *in vivo*) that express Fcγ receptors instead of the currently used fibroblast cells¹. Other possible explanations could be that the neutralization assay used cannot ascertain whether there were four balanced serotype-specific responses compared to less protective cross-reactive responses; that the circulating DENV2 strain was of a different genotype than the DENV2 strain used for vaccine formulation and subsequent neutralization assays and,

Les virus West Nile et de l'encéphalite japonaise

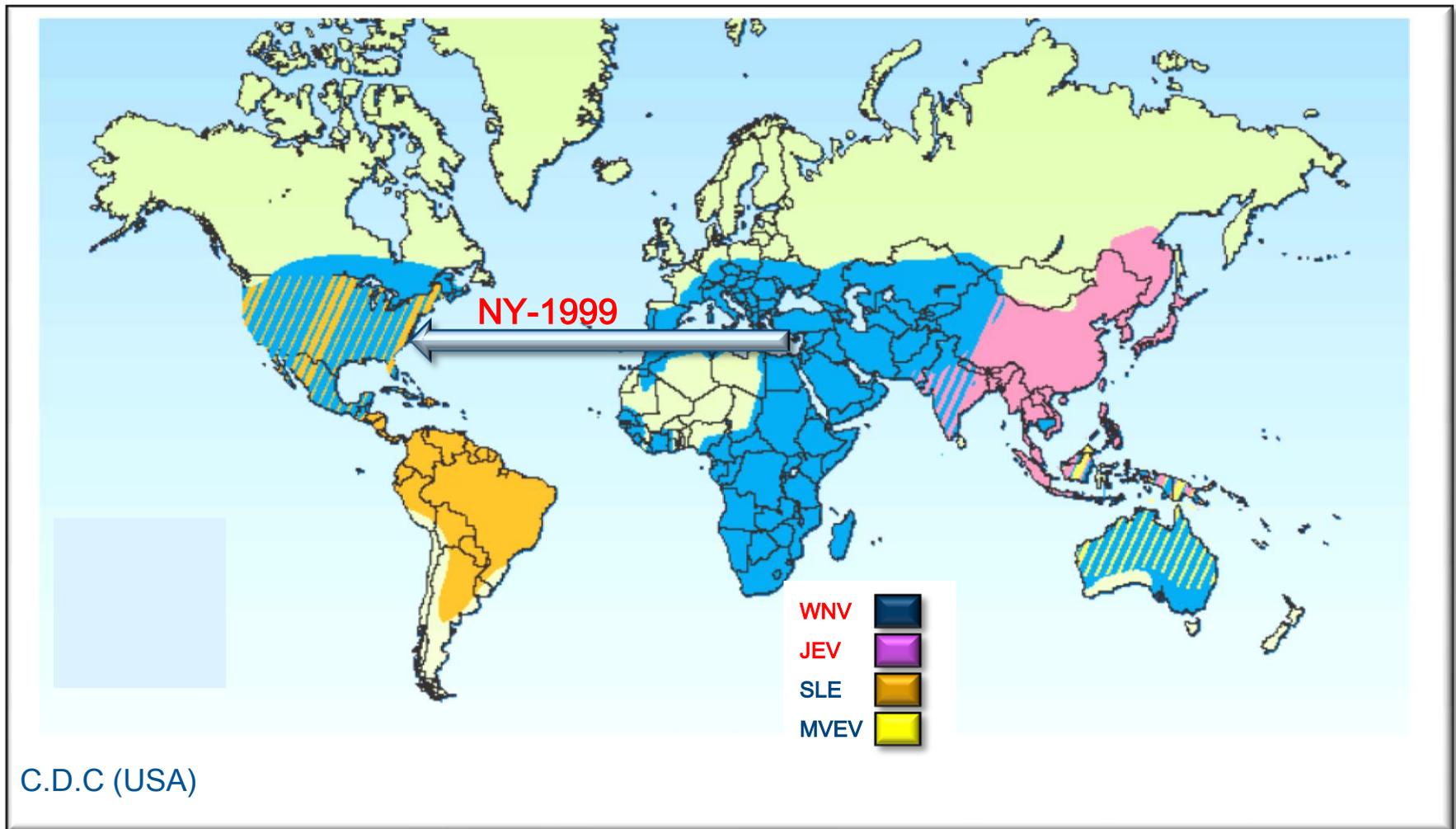


Moustique du genre Culex.

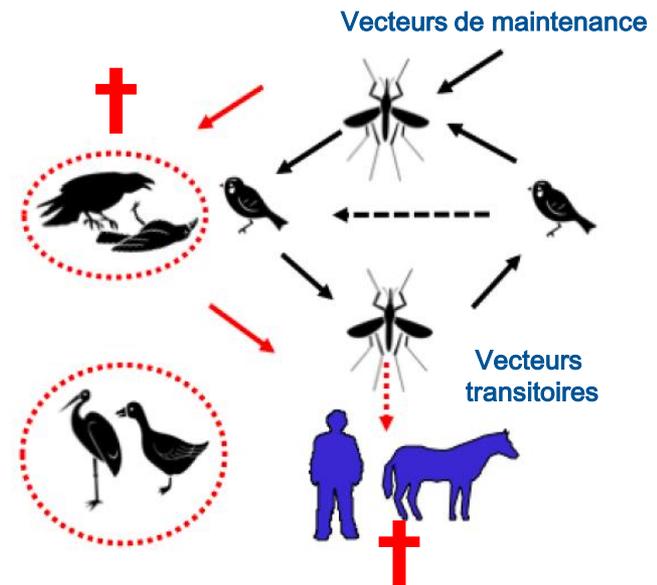
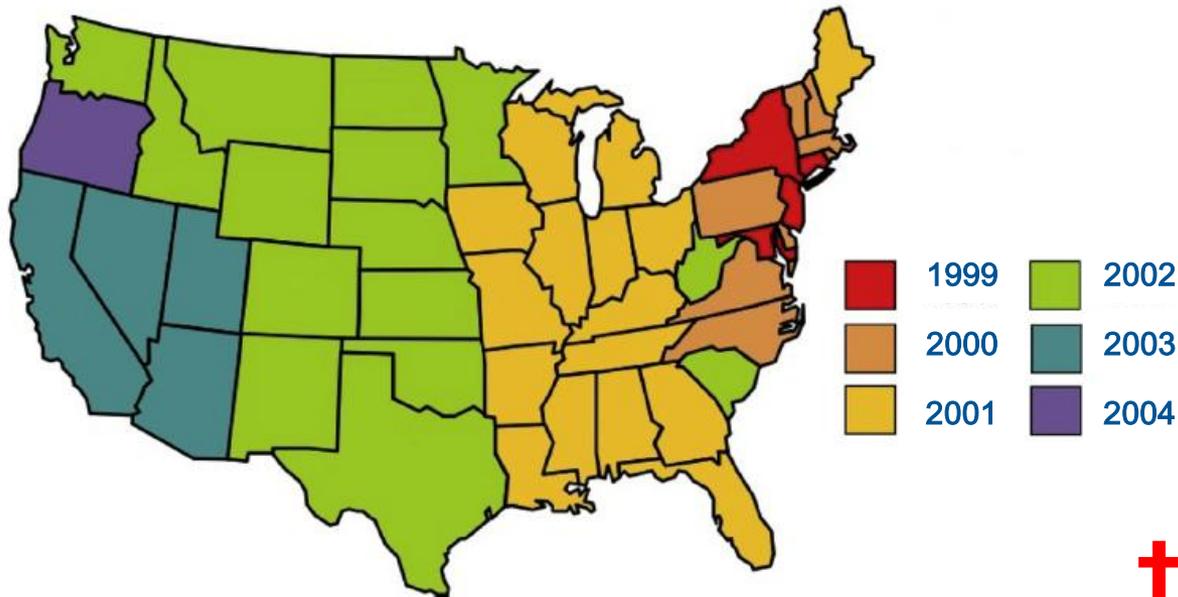
Cycle zoonotique du virus West Nile



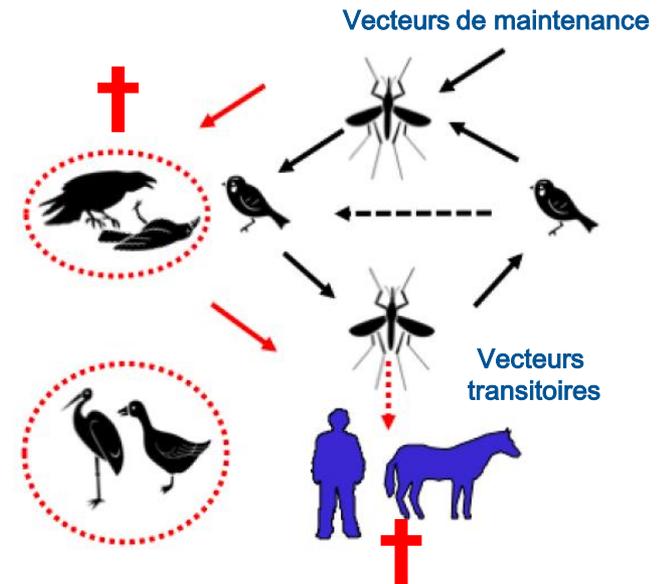
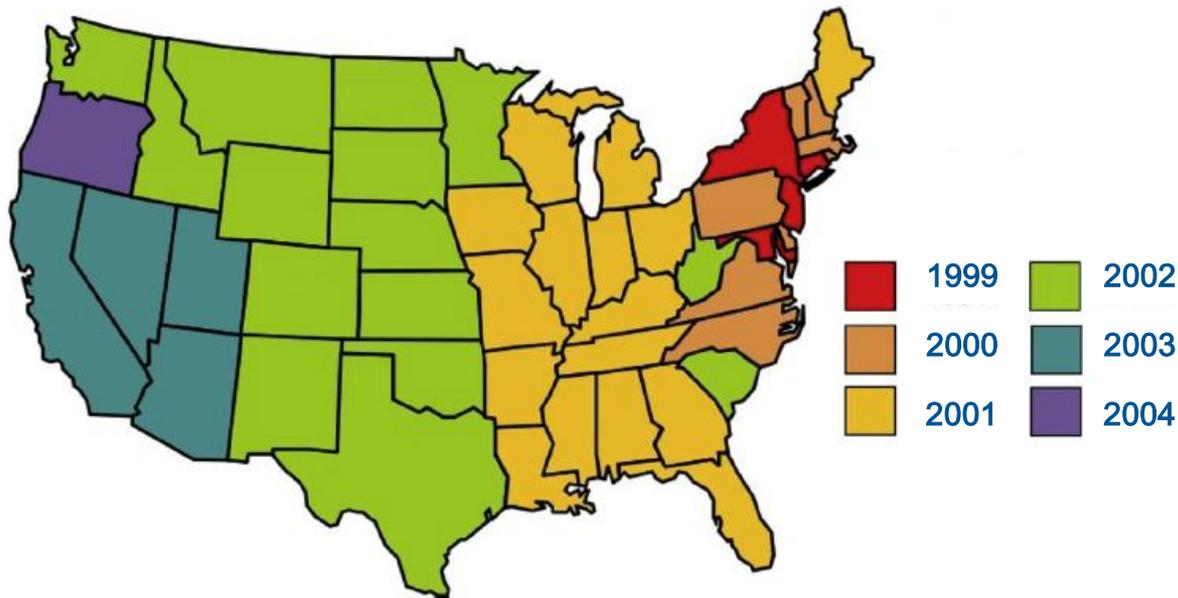
Distribution mondiale des virus West Nile et de l'encéphalite japonaise



La propagation du virus West Nile à travers les USA depuis son introduction dans l'Hémisphère Ouest en 1999



La propagation du virus West Nile à travers les USA depuis son introduction dans l'Hémisphère Ouest en 1999



Année	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	
Nombre de cas diagnostiqués	62	21	66	4156	9862	2539	3000	4269	3630	1338		
Nombre de décès	720	7	2	10	284	264	100	119	177	124	44	32

West Nile Neuroinvasive Disease (WNND) chez l'homme

Depuis son introduction aux USA en 1999, l'infection par le virus WN est devenue l'arbovirose majeure en Amérique du Nord

L'infection du système nerveux central par le virus WN est responsable d'atteintes neurologiques sévères ou WNND:

méningite, encéphalite et paralysie flasque aiguë

Cas de transmission inter-humaine du virus West Nile

Depuis son introduction aux USA en 1999, l'infection par le virus WN est devenue l'arbovirose majeure en Amérique du Nord

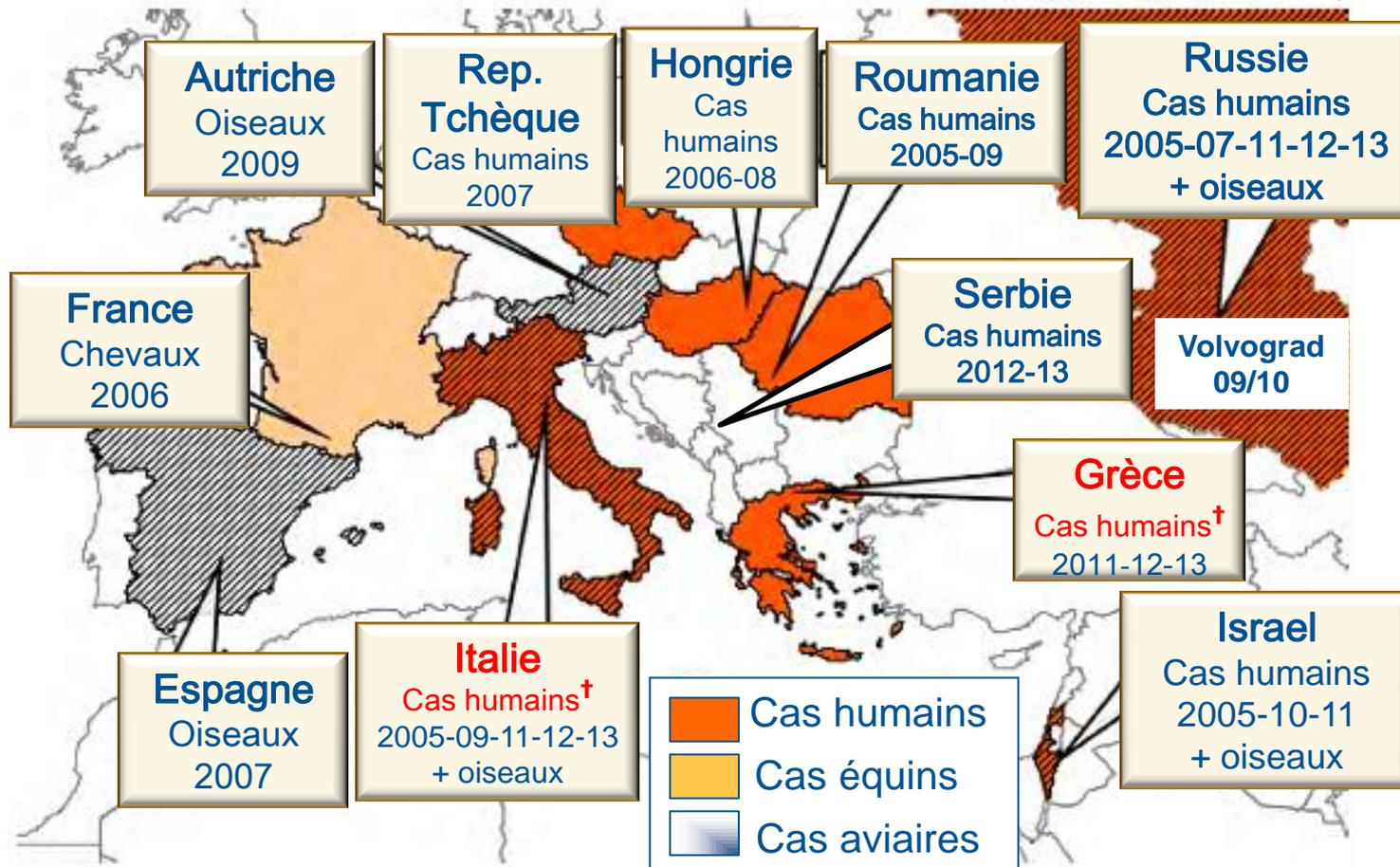
L'infection du système nerveux central par le virus WN est responsable d'atteintes neurologiques sévères WNND:

méningite, encéphalite et paralysie flasque aiguë

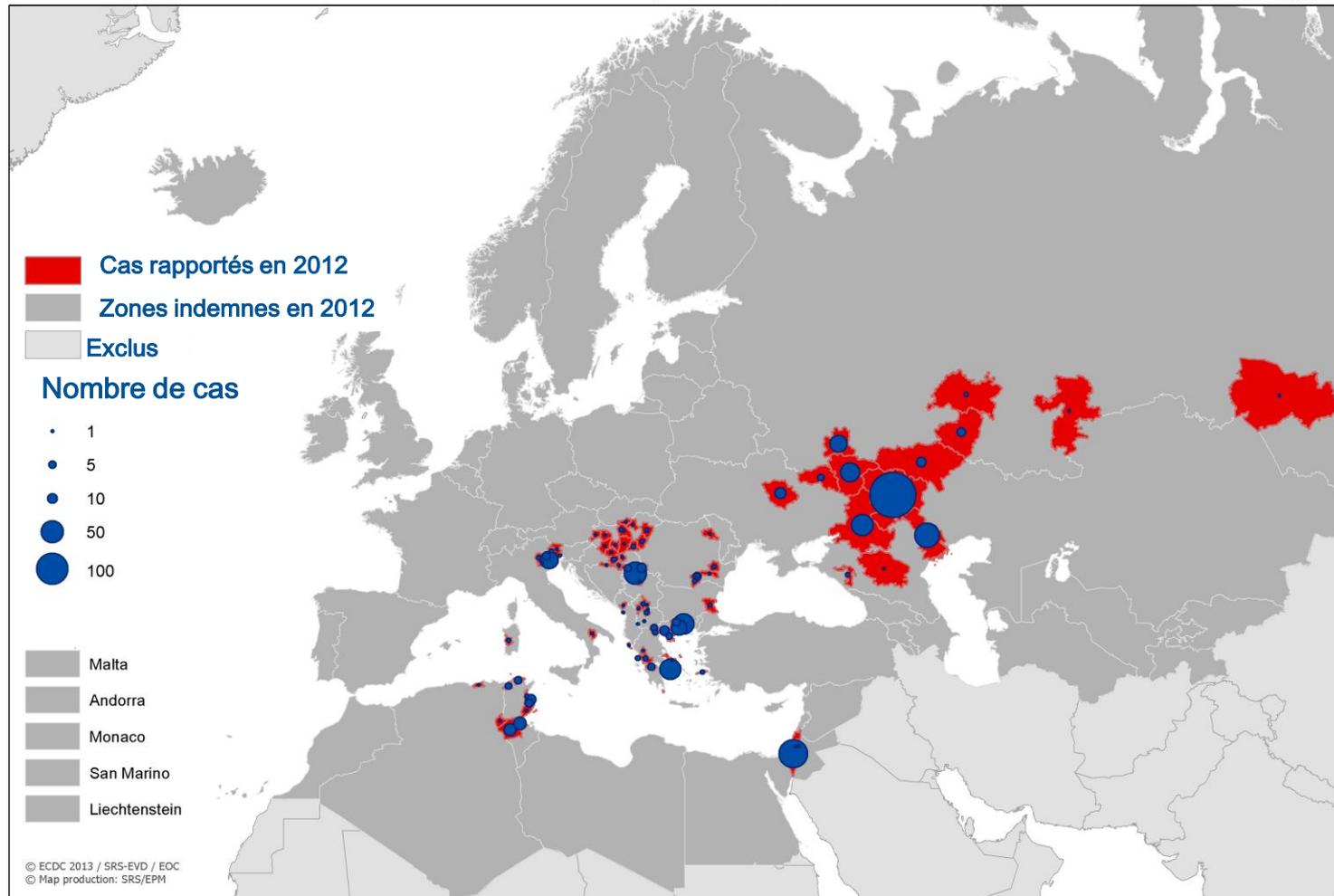
Nouvelles modalités de transmission inter-humaine du virus WN rapportées aux USA depuis 2002:

- ✓ Transfusion sanguine
- ✓ Transplantation d'organes
- ✓ Transmission placentaire du virus
- ✓ Transmission mère-enfant via le lait maternel
- ✓ Persistance virale possible (génomme viral détecté dans les urines)

Depuis 2010, la circulation du virus West Nile s'intensifie dans les pays européens et du bassin méditerranéen



L'activité du virus West Nile dans les pays européens et limitrophes en 2012



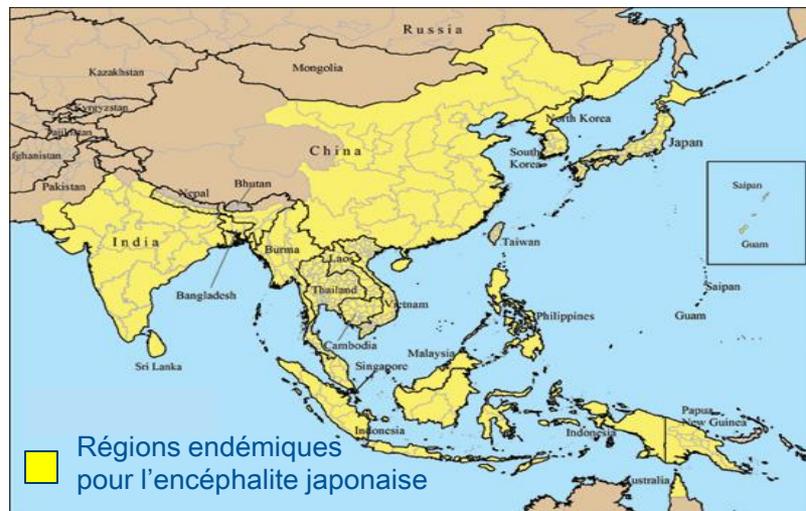
Les cas humains probables et confirmés de West Nile en Europe et dans les pays limitrophes depuis 2010

	2010	2011	2012	2013*
Grèce	262	100	161	7
Italie	3	14	28	1
Macédoine	0	4	6	1
Russie	> 100	153	447	27
Serbie	0	0	71	29

(sources: eCDC, EpiSOUTH, KEELPNO, BHI)

(* mi-août)

L'encéphalite japonaise: *un risque potentiel pour Europe ?*



RAPID COMMUNICATIONS

Japanese encephalitis virus RNA detected in *Culex pipiens* mosquitoes in Italy

P Ravanini (paolo.ravanini@gmail.com)¹, E Huhtamo², V Itaria¹, M G Crobu¹, A M Nicosia¹, L Servino¹, F Rvasi³, S Allegrini⁴, U Miglio⁴, A Magri⁴, R Minsini⁴, O Vapalahti⁵, R Boldorini⁴

1. Laboratory of Molecular Virology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara, Italy
2. Infection Biology Research Programme, Department of Virology, Haartman Institute, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland
3. Department of Diagnostics, Laboratory Service and Forensic Medicine, Section of Pathological Anatomy, University of Modena and Reggio Emilia, Italy
4. Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine and Surgery, University Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, Novara, Italy
5. Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont 'Amedeo Avogadro', Novara, Italy

LETTERS

Is Japanese encephalitis emerging in Europe?

H Zeller (herve.zeller@ecdc.europa.eu)¹

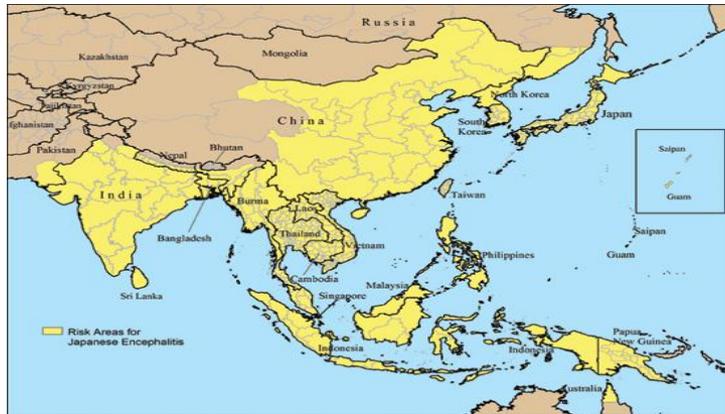
1. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden

Citation style for this article:

Zeller H. Is Japanese encephalitis emerging in Europe?. Euro Surveill. 2012;17(32):pii=20242. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20242>

www.eurosurveillance.org

L'incidence de l'encéphalite japonaise en Asie



RAPID COMMUNICATIONS

Japanese encephalitis virus RNA detected in *Culex pipiens* mosquitoes in Italy

P Ravanini¹ (paolo.ravanini@gmail.com)¹, E Huhtamo², V Ilaria³, M G Crobu⁴, A M Nicosia⁴, L Servino⁴, F Rivas⁵, S Allegrini⁶, U Miglio⁶, A Magri⁶, R Minisini⁶, O Vapalahti⁷, R Boldorini⁸

1. Laboratory of Molecular Virology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara, Italy
2. Infection Biology Research Programme, Department of Virology, Haartman Institute, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland
3. Department of Diagnostics, Laboratory Service and Forensic Medicine, Section of Pathological Anatomy, University of Modena and Reggio Emilia, Italy
4. Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine and Surgery, University Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, Novara, Italy
5. Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont 'Amedeo Avogadro' Novara, Italy
6. Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine and Surgery, University Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, Novara, Italy
7. Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine and Surgery, University Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, Novara, Italy
8. Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine and Surgery, University Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, Novara, Italy

LETTERS

Is Japanese encephalitis emerging in Europe?

H Zeller (herve.zeller@ecdc.europa.eu)¹

1. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden

Citation style for this article:

Zeller H. Is Japanese encephalitis emerging in Europe?. Euro Surveill. 2012;17(32):pii=20242. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20242>

Incidence annuelle de l'encéphalite japonaise en Asie

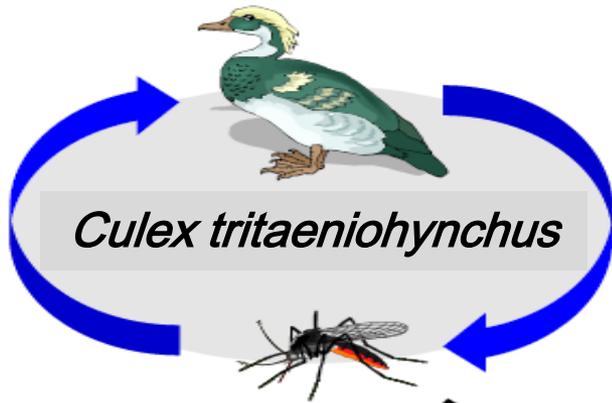
- 32 régions endémiques dans 24 pays d'Asie et du Pacifique Ouest
- Environ 700 000 cas d'encéphalite japonaise dont 7% d'enfants (0-14 ans)
- Environ 45 000 cas d'atteintes neurologiques graves avec plus de 15 000 décès
- Plus de 24 000 cas sévères aboutissent à des séquelles neurologiques majeures et irréversibles
- Plusieurs vaccins y compris pédiatriques sont disponibles mais leur efficacité est discutée

Circulation enzootique du virus de l'encéphalite japonaise en Asie du Sud-Est



EU FP-7 program

Endémicité/cycle naturel

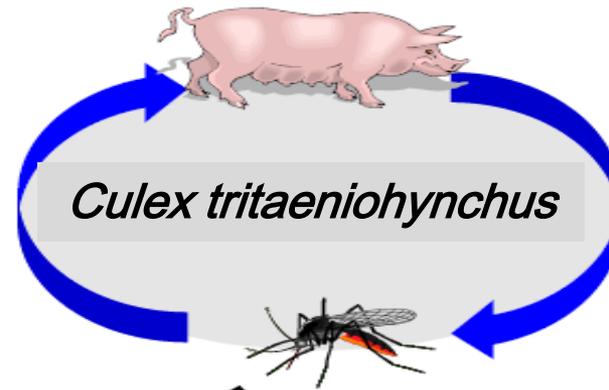


Rizières



Infections rurales

Cycle d'amplification



Elevages

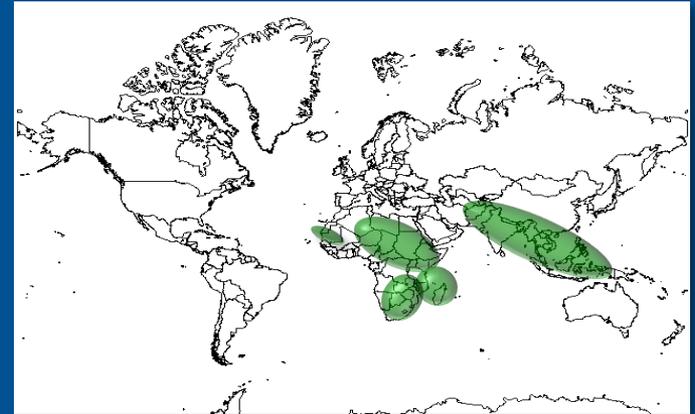


Infections rurales et péri-urbaines

Hôtes
non amplificateurs



Le Chikungunya



Transmission du Chikungunya en Afrique et en Asie

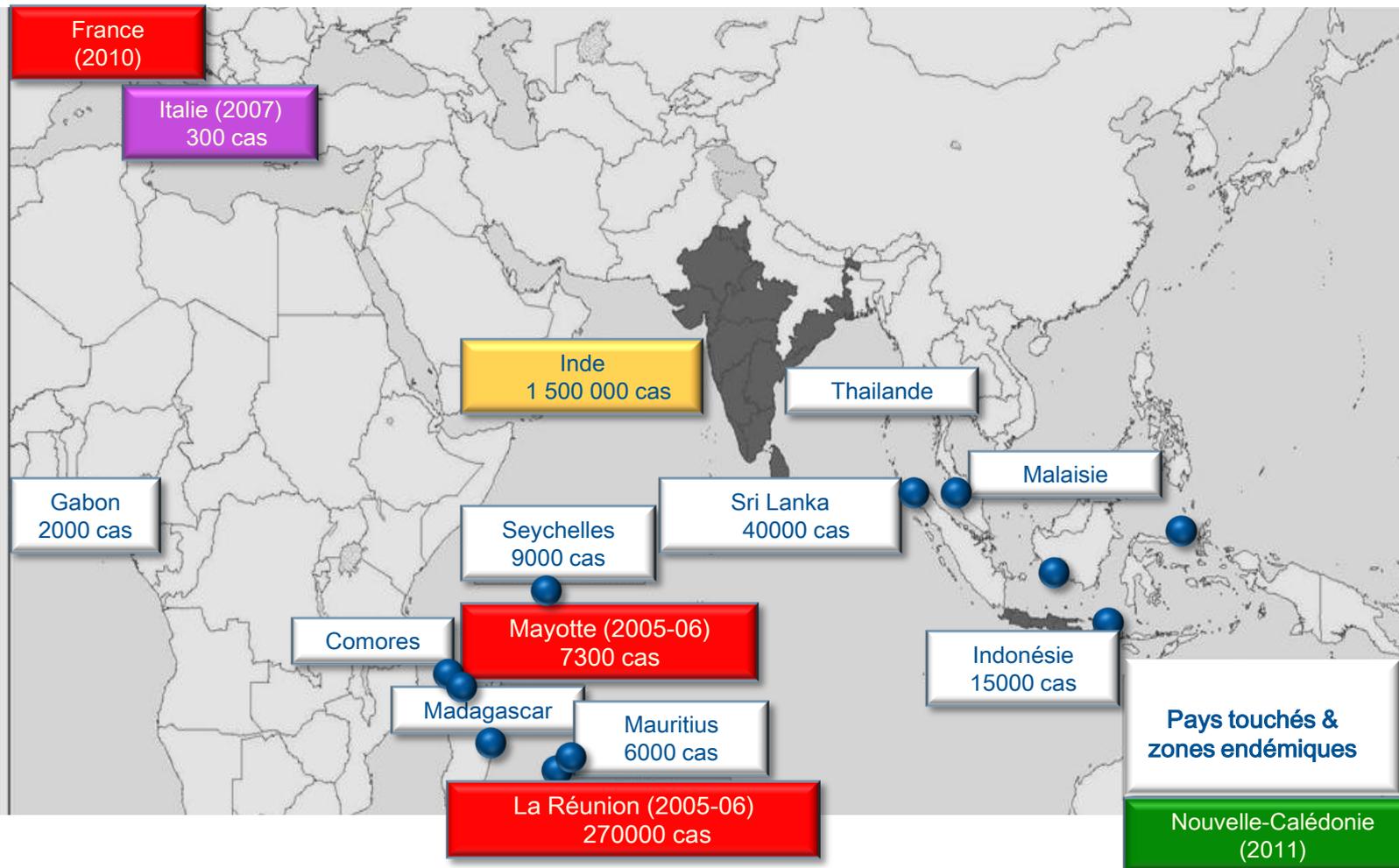
En **Afrique**, le virus CHIK est transmis selon un cycle sylvatique de dissémination entre primates et moustiques



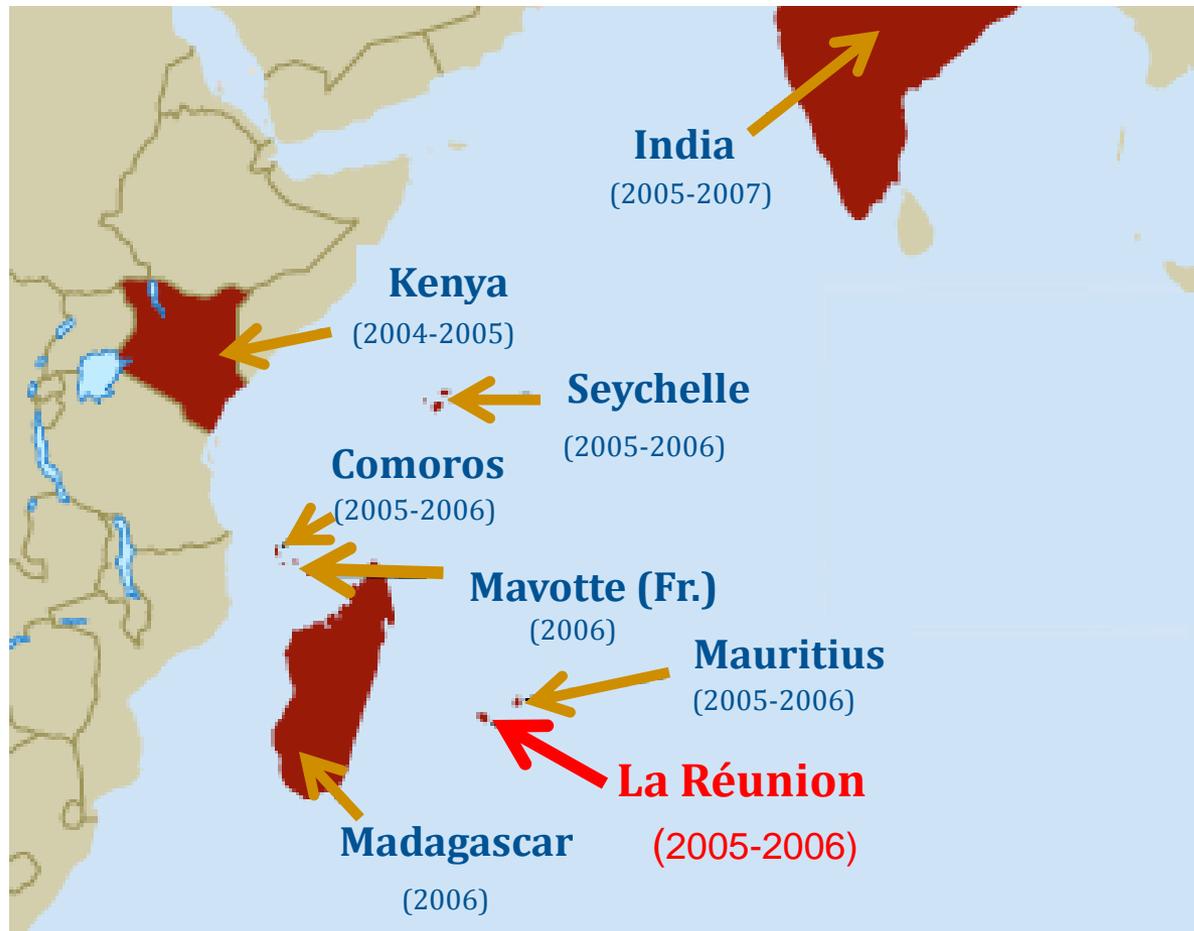
En **Asie**, le virus CHIK est transmis d'humain à humain selon un cycle urbain de dissémination



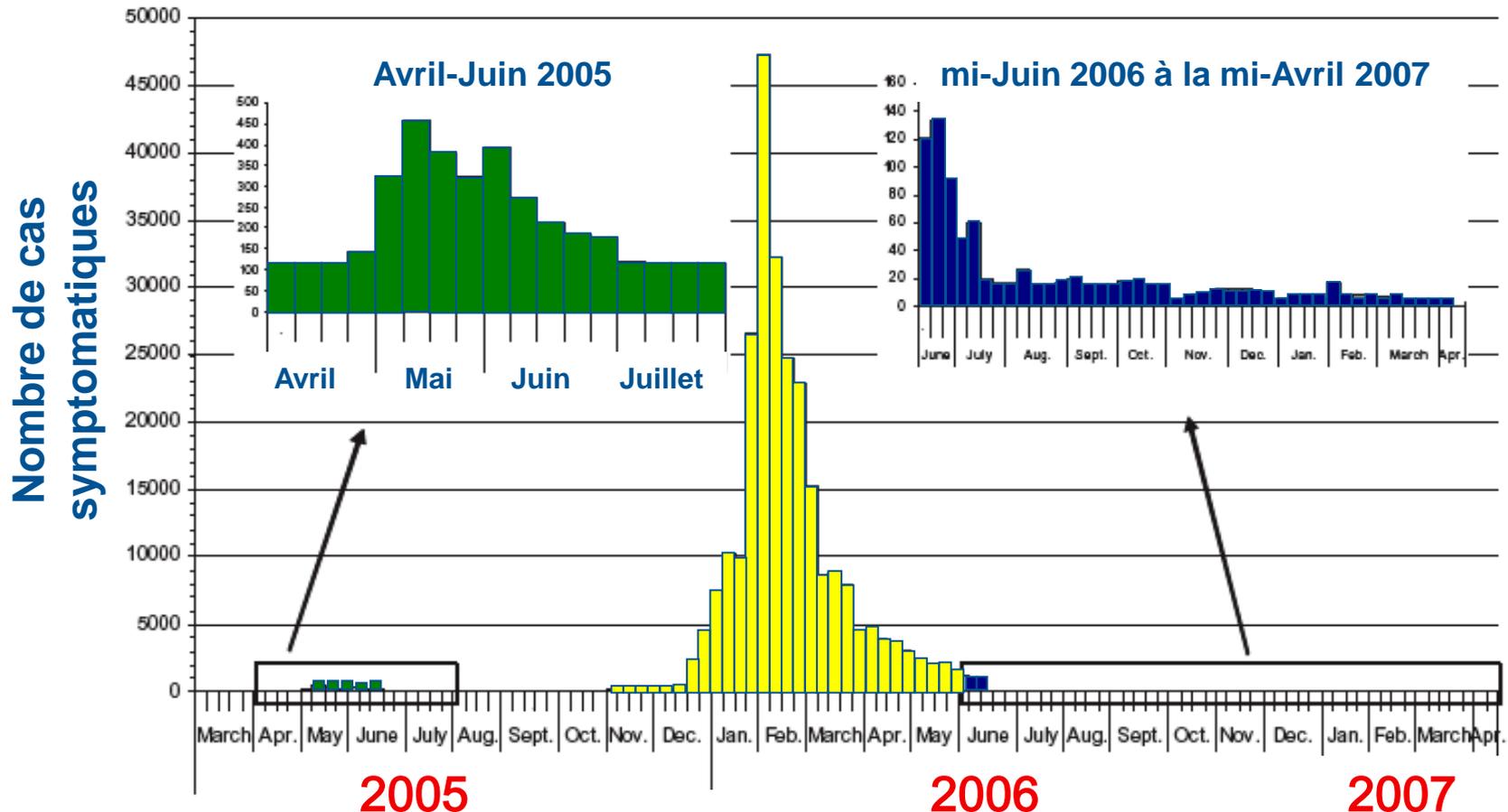
L'émergence du Chikugunya à travers le monde depuis 2005



Circulation du virus Chikungunya dans l'Océan Indien en 2005-07: Epidémie majeure à La Réunion en 2006



La flambée du nombre de cas de Chikungunya à l'île de La Réunion sur la période 2005-06



(Brouard *et al.*, Transfusion, 2008)

Les signes cliniques de l'infection par le virus Chikungunya: l'épidémie de 2006 à La Réunion



—MARTIN ENSERINK

SCIENCE VOL 318 21 DECEMBER 2007

- ▶ Montée brutale de la fièvre
- ▶ Arthralgie, myalgie, céphalées, oedèmes.

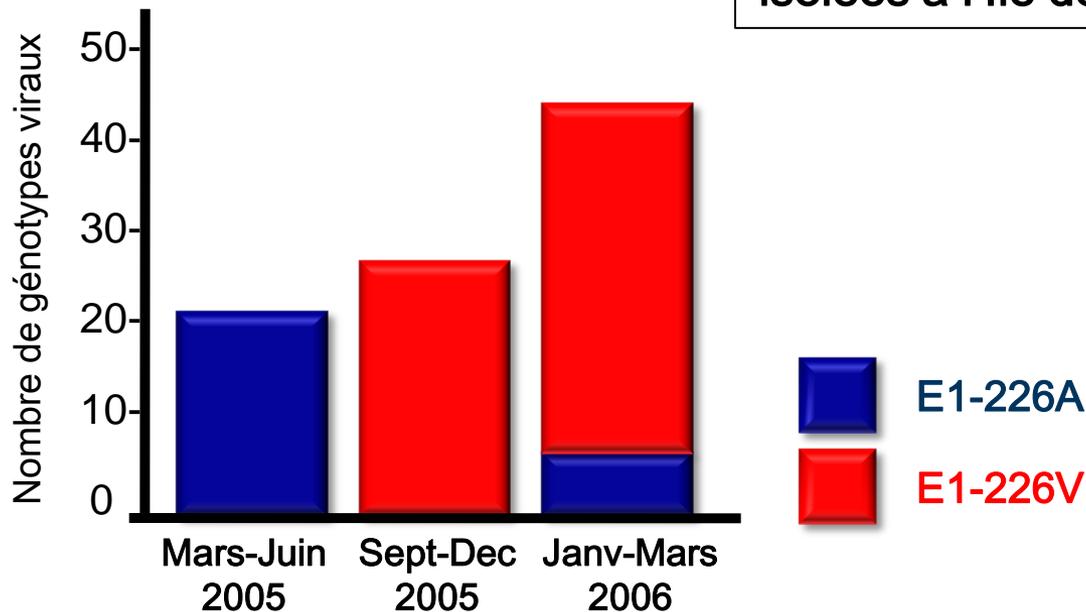
Polyarthralgie aiguë

L'arthralgie peut persister des mois à des années

Fièvre	100%
Douleurs aux articulations	97%
Asthénie	93%
Rash maculo-papuleux	52%
Céphalées	51%
Douleurs musculaires	46%
Diarrhées	23%
Démangeaisons	20%
Douleurs abdominales	19%
Photophobie	15%
Conjonctivite	3%

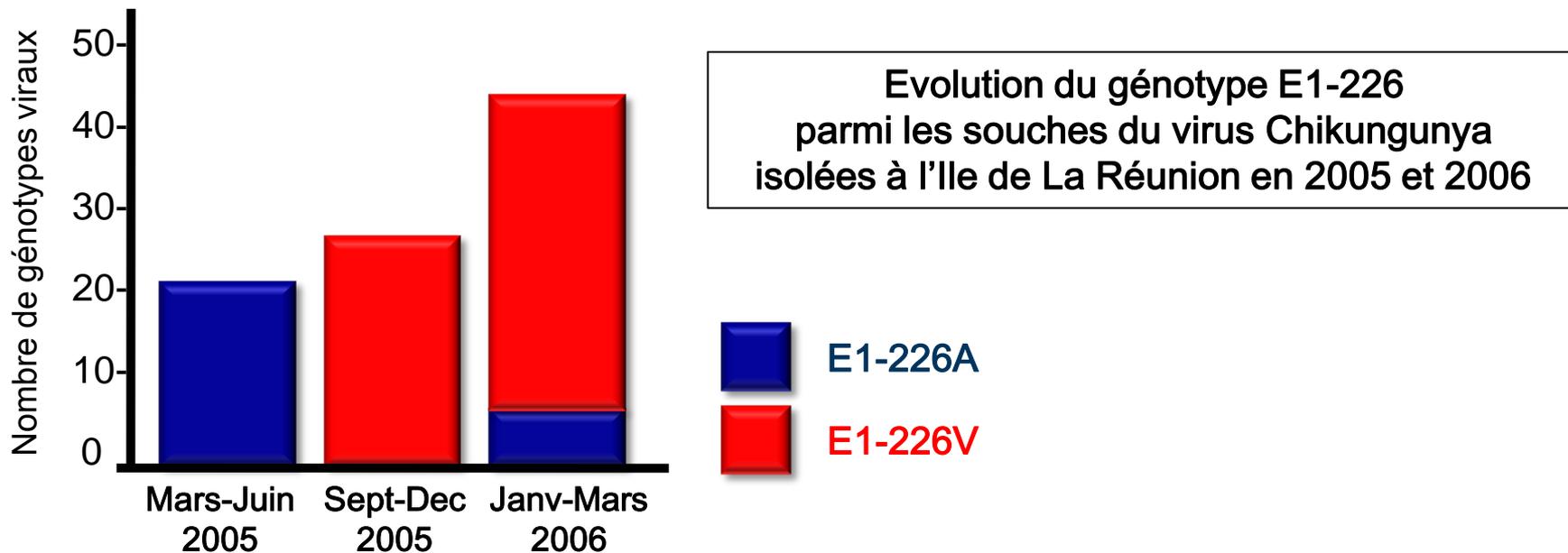
La mutation Ala → Val en E1-266 facilite la transmission du virus Chikungunya chez *Aedes albopictus*

Evolution du génotype E1-226
parmi les souches du virus Chikungunya
isolées à l'île de La Réunion en 2005 et 2006



(Schffenecker et al., PLoS Medicine, 2006)

La mutation Ala → Val en E1-266 facilite la transmission du virus Chikungunya chez *Aedes albopictus*



Isolats cliniques	<i>Aedes albopictus</i> (% infectés)			<i>Aedes aegypti</i> (% infectés)		
	STDEN-F2	MAYOT1-F1	YAOUNDE-F1	HANOI-F3	YAOUNDE-F1	HCM
05.115 E1: Ala-226	37.5	18.0	12.5	29.5	37.0	66.5
06.21 E1: Val-226	100	90.5	68.5	95.5	64.5	96.5

(Vazeille et al., PLoS One, 2007)

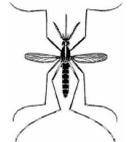
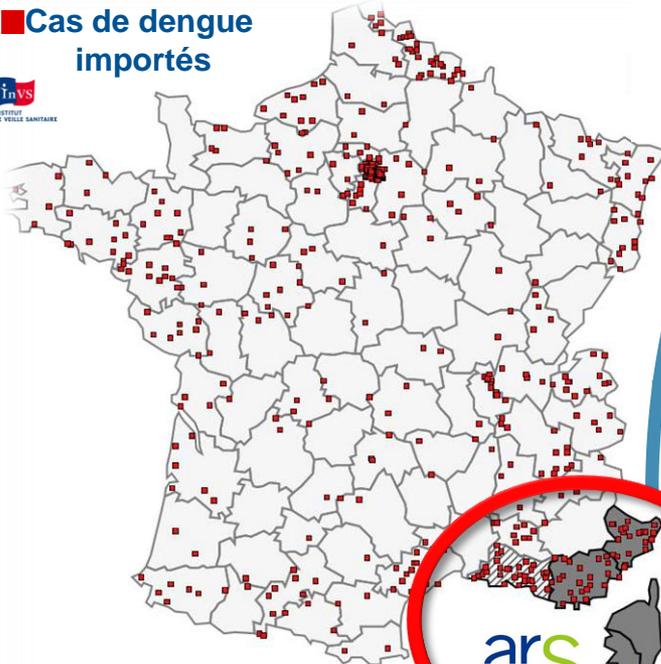
Les cas diagnostiqués de Chikungunya dans les régions infestées par *Aedes albopictus* en 2010

Alpes-Maritimes
Alpes de Haute-Provence
Haute-Corse
Corse du Sud
Var
Bouches-du-Rhône

Données épidémiologiques en 2010

626 cas suspects: **4 cas confirmés**
4 patients
virémiques

Cas de dengue importés



The tiger mosquito, *Aedes albopictus*, is a common pest. Control measures of environmental and personal hygiene, such as in environmental health.

Enquêtes entomologiques (EID-LAV)

Elimination des sites larvaires et de de moustiques *Aedes* : **136 interventions**

Programme de surveillance Renforcée (Mai-Nov.)



<http://www.eid-med.org/>



Les premiers cas autochtones de Chikungunya en France métropolitaine en 2010

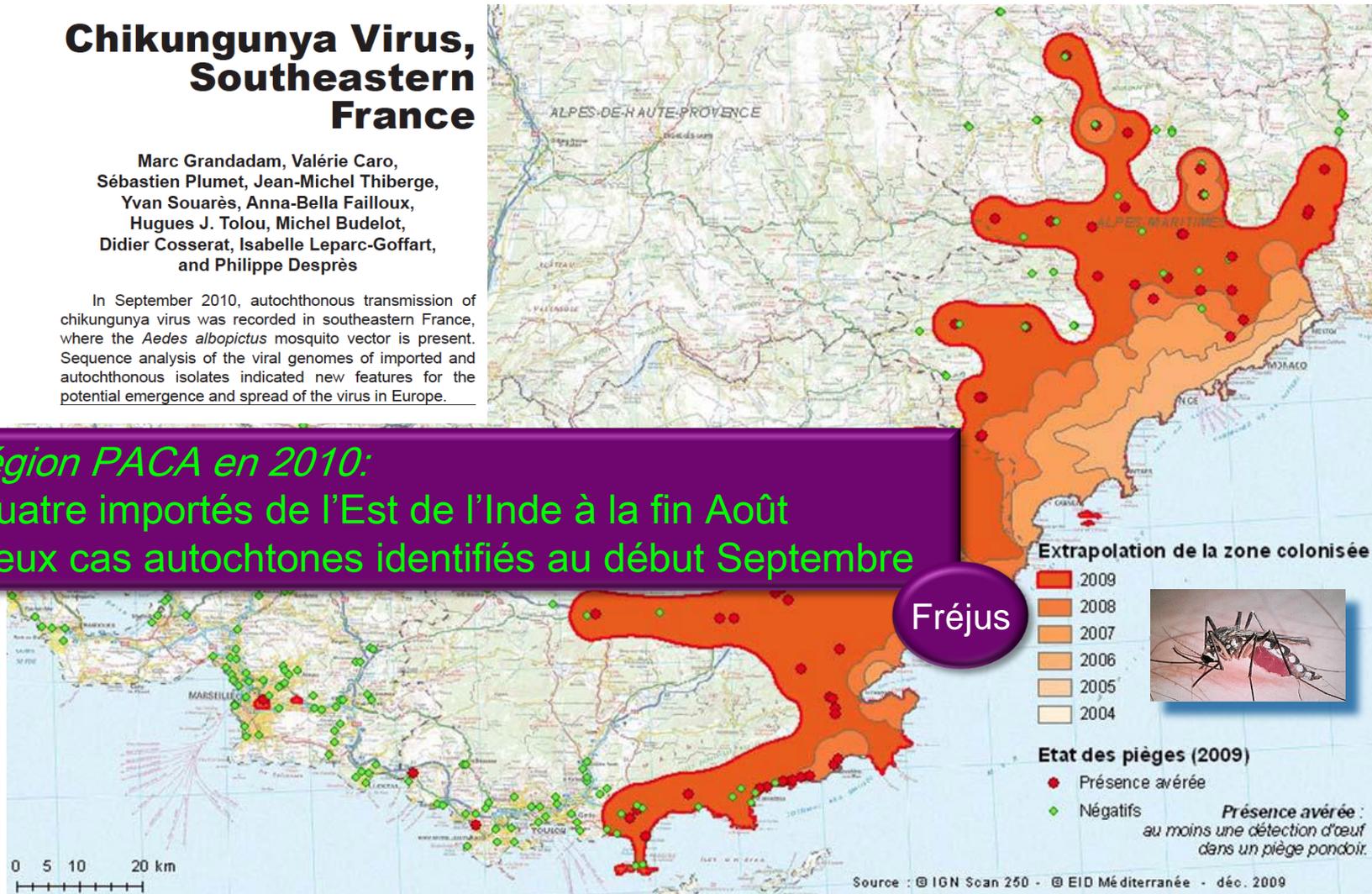
Chikungunya Virus, Southeastern France

Marc Grandadam, Valérie Caro, Sébastien Plumet, Jean-Michel Thiberge, Yvan Souarès, Anna-Bella Failloux, Hugues J. Tolou, Michel Budelot, Didier Cosserat, Isabelle Leparc-Goffart, and Philippe Desprès

In September 2010, autochthonous transmission of chikungunya virus was recorded in southeastern France, where the *Aedes albopictus* mosquito vector is present. Sequence analysis of the viral genomes of imported and autochthonous isolates indicated new features for the potential emergence and spread of the virus in Europe.

Région PACA en 2010:

- Quatre importés de l'Est de l'Inde à la fin Août
- Deux cas autochtones identifiés au début Septembre



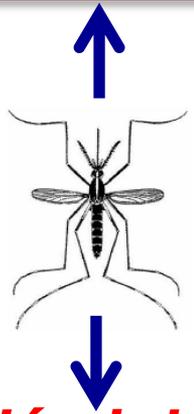


Prévention des arboviroses

Les axes d'investigation sur les arboviroses émergentes

Entomologie

- La biologie du moustique vecteur ?
- Les mécanismes de transmission du virus ?
- Stratégie de contrôle du moustique ?
- Prévention du risque lié au moustique ?



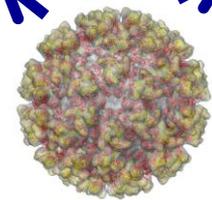
Maladie Humaine

- Compréhension de la pathogénie virale ?
- Le diagnostic précoce de la maladie ?
- Traitement contre la maladie ?
- Développement d'un vaccin préventif ?



Virologie

- Détection du virus ?
- Variabilité génétique virale ?
- Tropisme du virus ?
- Structure du virus ?
- Cycle réplcatif viral ?
- Virulence du virus ?
- Evasion virale à l'immunité ?
- Evolution du virus ?



Epidémiologie

- Surveillance du moustique ?
- Influence de l'environnement ?
- Impact des modifications climatiques ?
- Impact des activités humaines ?

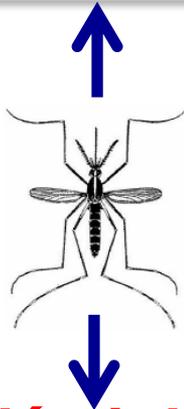
Santé Publique

- Impact réel en santé publique ?
- Alerte des institutions ?
- Evaluation du risque sanitaire ?
- Prédire l'évolution du risque ?
- Lutte contre la maladie ?

Les axes d'investigation sur les arboviroses émergentes

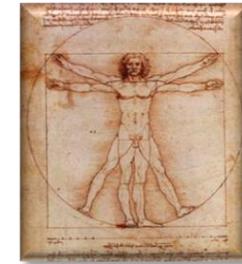
Entomologie

- La biologie du moustique vecteur ?
- Les mécanismes de transmission du virus ?
- Stratégie de contrôle du moustique ?
- Prévention du risque lié au moustique ?



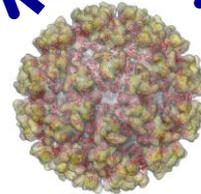
Maladie Humaine

- Compréhension de la pathogénie virale ?
- Le diagnostic précoce de la maladie ?
- Traitement contre la maladie ?
- Développement d'un vaccin préventif ?



Virologie

- Détection du virus ?
- Variabilité génétique virale ?
- Tropisme du virus ?
- Structure du virus ?
- Cycle réplcatif viral ?
- Virulence du virus ?
- Evasion virale à l'immunité ?
- Evolution du virus ?



Epidémiologie

- Surveillance du moustique ?
- Influence de l'environnement ?
- Impact des modifications climatiques ?
- Impact des activités humaines ?

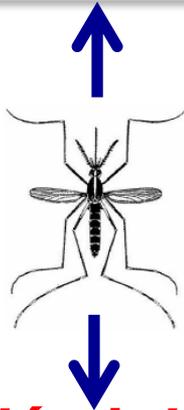
Santé Publique

- Impact réel en santé publique ?
- Alerte des institutions ?
- Evaluation du risque sanitaire ?
- Prédire l'évolution du risque ?
- Lutte contre la maladie ?

Les axes d'investigation sur les arboviroses émergentes

Entomologie

- La biologie du moustique vecteur ?
- Les mécanismes de transmission du virus ?
- Stratégie de contrôle du moustique ?
- Prévention du risque lié au moustique ?



Maladie Humaine

- Compréhension de la pathogénie virale ?
- Le diagnostic précoce de la maladie ?
- Traitement contre la maladie ?
- Développement d'un vaccin préventif ?



Virologie

- Détection du virus ?
- Variabilité génétique virale ?
- Tropicisme du virus ?
- Structure du virus ?
- Cycle réplicatif viral ?
- Virulence du virus ?
- Evasion virale à l'immunité ?
- Evolution du virus ?

Epidémiologie

- Surveillance du moustique ?
- Influence de l'environnement ?
- Impact des modifications climatiques ?
- Impact des activités humaines ?

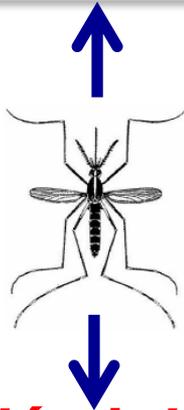
Santé Publique

- Impact réel en santé publique ?
- Alerte des institutions ?
- Evaluation du risque sanitaire ?
- Prédire l'évolution du risque ?
- Lutte contre la maladie ?

Les axes d'investigation sur les arboviroses émergentes

Entomologie

- La biologie du moustique vecteur ?
- Les mécanismes de transmission du virus ?
- Stratégie de contrôle du moustique ?
- Prévention du risque lié au moustique ?



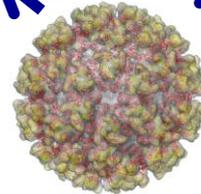
Maladie Humaine

- Compréhension de la pathogénie virale ?
- Le diagnostic précoce de la maladie ?
- Traitement contre la maladie ?
- Développement d'un vaccin préventif ?



Virologie

- Détection du virus ?
- Variabilité génétique virale ?
- Tropisme du virus ?
- Structure du virus ?
- Cycle réplcatif viral ?
- Virulence du virus ?
- Evasion virale à l'immunité ?
- Evolution du virus ?



Epidémiologie

- Surveillance du moustique ?
- Influence de l'environnement ?
- Impact des modifications climatiques ?
- Impact des activités humaines ?

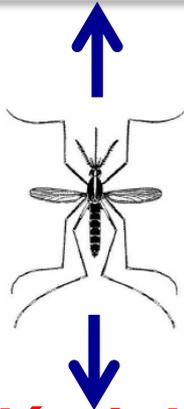
Santé Publique

- Impact réel en santé publique ?
- Alerte des institutions ?
- Evaluation du risque sanitaire ?
- Prédire l'évolution du risque ?
- Lutte contre la maladie ?

Les axes d'investigation sur les arboviroses émergentes

Entomologie

- La biologie du moustique vecteur ?
- Les mécanismes de transmission du virus ?
- Stratégie de contrôle du moustique ?
- Prévention du risque lié au moustique ?



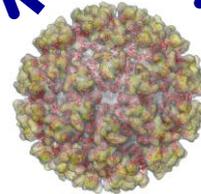
Maladie Humaine

- Compréhension de la pathogénie virale ?
- Le diagnostic précoce de la maladie ?
- Traitement contre la maladie ?
- Développement d'un vaccin préventif ?



Virologie

- Détection du virus ?
- Variabilité génétique virale ?
- Tropicisme du virus ?
- Structure du virus ?
- Cycle réplcatif viral ?
- Virulence du virus ?
- Evasion virale à l'immunité ?
- Evolution du virus ?



Epidémiologie

- Surveillance du moustique ?
- Influence de l'environnement ?
- Impact des modifications climatiques ?
- Impact des activités humaines ?

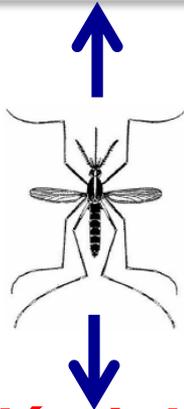
Santé Publique

- Impact réel en santé publique ?
- Alerte des institutions ?
- Evaluation du risque sanitaire ?
- Prédire l'évolution du risque ?
- Lutte contre la maladie ?

Les axes d'investigation sur les arboviroses émergentes

Entomologie

- La biologie du moustique vecteur ?
- Les mécanismes de transmission du virus ?
- Stratégie de contrôle du moustique ?
- Prévention du risque lié au moustique ?



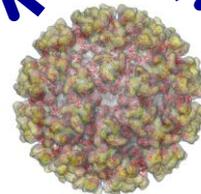
Maladie Humaine

- Compréhension de la pathogénie virale ?
- Le diagnostic précoce de la maladie ?
- Traitement contre la maladie ?
- Développement d'un vaccin préventif ?



Virologie

- Détection du virus ?
- Variabilité génétique virale ?
- Tropisme du virus ?
- Structure du virus ?
- Cycle réplcatif viral ?
- Virulence du virus ?
- Evasion virale à l'immunité ?
- Evolution du virus ?



Epidémiologie

- Surveillance du moustique ?
- Influence de l'environnement ?
- Impact des modifications climatiques ?
- Impact des activités humaines ?

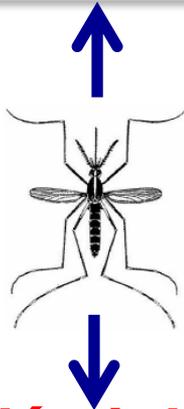
Santé Publique

- Impact réel en santé publique ?
- Alerte des institutions ?
- Evaluation du risque sanitaire ?
- Prédire l'évolution du risque ?
- Lutte contre la maladie ?

Les axes d'investigation sur les arboviroses émergentes

Entomologie

- La biologie du moustique vecteur ?
- Les mécanismes de transmission du virus ?
- Stratégie de contrôle du moustique ?
- Prévention du risque lié au moustique ?



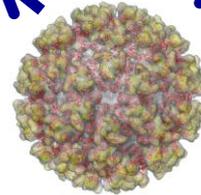
Maladie Humaine

- Compréhension de la pathogénie virale ?
- Le diagnostic précoce de la maladie ?
- Traitement contre la maladie ?
- Développement d'un vaccin préventif ?



Virologie

- Détection du virus ?
- Variabilité génétique virale ?
- Tropicisme du virus ?
- Structure du virus ?
- Cycle réplcatif viral ?
- Virulence du virus ?
- Evasion virale à l'immunité ?
- Evolution du virus ?



Epidémiologie

- Surveillance du moustique ?
- Influence de l'environnement ?
- Impact des modifications climatiques ?
- Impact des activités humaines ?

Santé Publique

- Impact réel en santé publique ?
- Alerte des institutions ?
- Evaluation du risque sanitaire ?
- Prédire l'évolution du risque ?
- Lutte contre la maladie ?



Merci !

www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/recherche/departements-scientifiques/virologie/unites-et-groupes/unite-des-interactions-moleculaires-flavivirus-hotes