



Arboviroses: Extension des zones à risque

Gaëlle GONZALEZ

LNR/LR-UE West Nile et encéphalites équine exotiques
UMR1161 Virologie INRAE, ANSES, ENVA

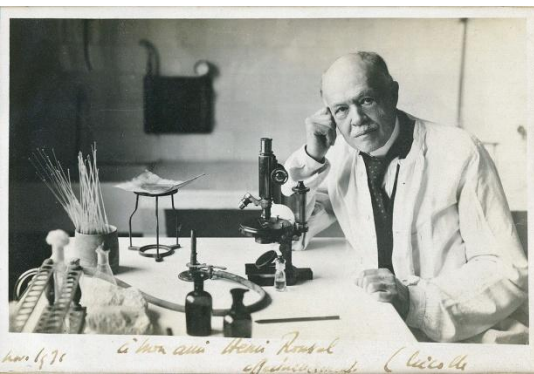
Gaelle.Gonzalez@anses.fr

Maladies émergentes ou ré-émergentes: définition

Selon l'Organisation Mondiale de la santé

Maladies dues à un **agent infectieux**

- qui le devient suite à modifications quantitatives et qualitatives du nombre de cas de la maladies (dengue hémorragique, 1954, Asie).
- nouvellement apparues ou ré-apparues
- dont le spectre d'hôtes s'est étendu (barrière d'espèces)
- qui apparait dans une région nouvelle
- dont l'incidence à augmenter de façon significative

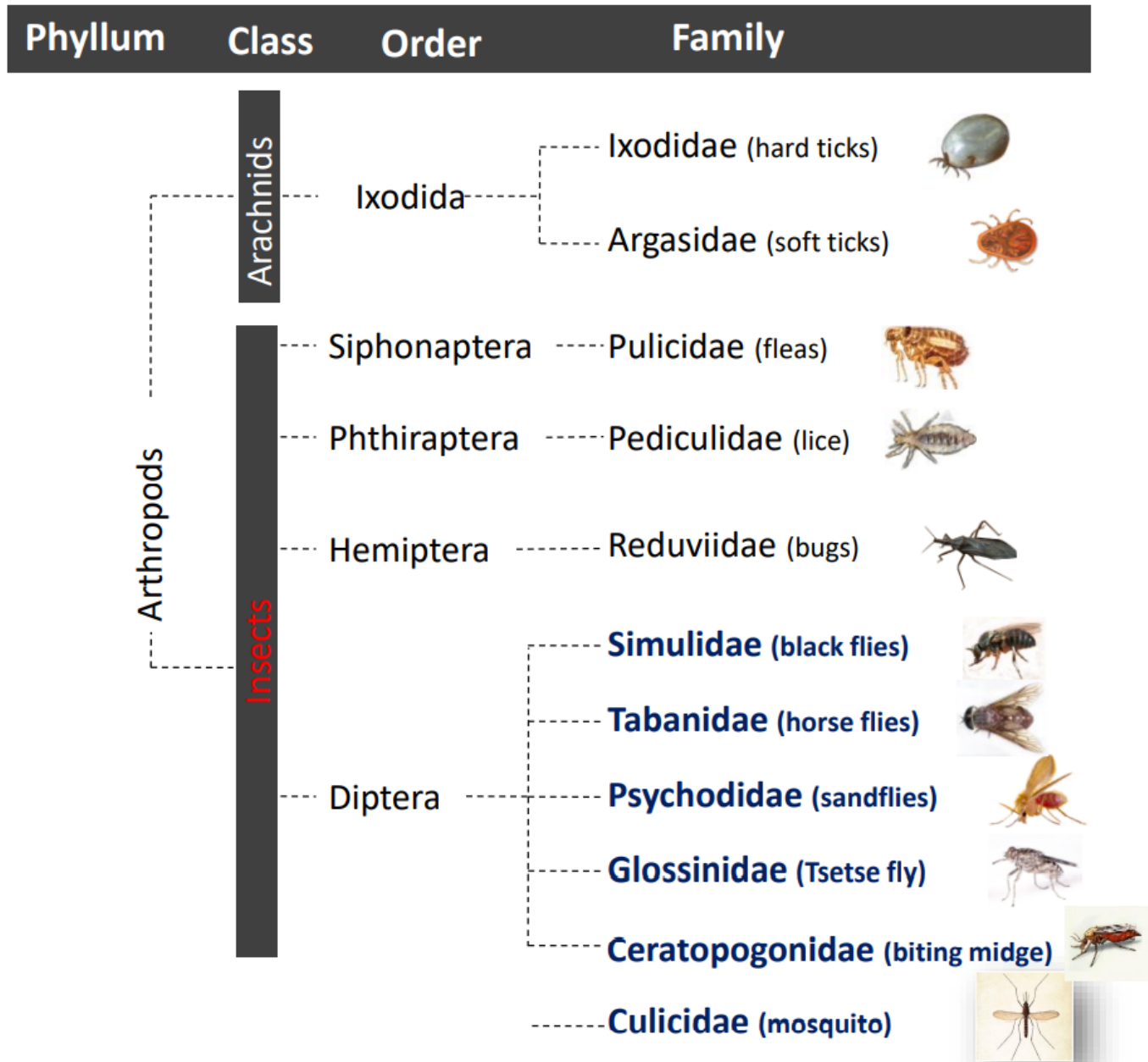


Les maladies infectieuses : il en naîtra de nouvelles, il en disparaîtra lentement quelques unes ; celles qui subsisteront ne se montreront plus sous les formes que leur connaissons aujourd'hui» Charles Nicolle (1933)

« Pas de frontière entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire... » (Dr Charles Mérieux)

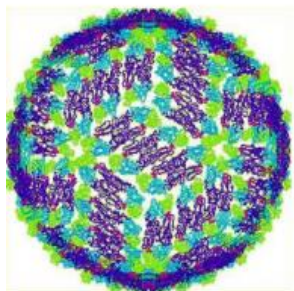


Les arthropodes



Arbovirus

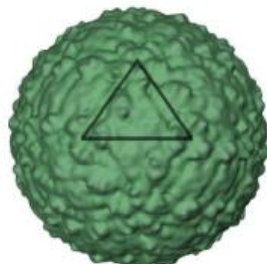
- 80 familles virales
- 4000 espèces virales
- 500 arbovirus (dont 265 transmis par les moustiques)
- 150 arbovirus pathogènes pour l'homme et l'animal
- Majoritairement des virus à ARN
- 5 familles virales : *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae* et *Bunyaviridae*
- 60% maladies émergentes: origine zoonotique (3/4 dans faune sauvage)



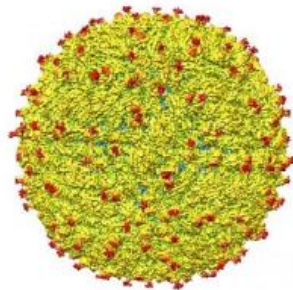
Dengue



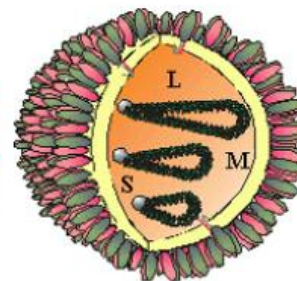
Yellow fever



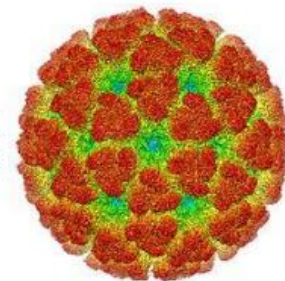
West-Nile



Zika



Rift Valley fever



Chikungunya

Arbovirus zoonotiques

Family	Genus	Species
Flaviviridae	Flavivirus	Yellow fever
		Dengue
		Japanese encephalitis, Saint-Louis encephalitis
		Omsk hemorrhagic fever (T), Kyasanur forest disease (T)
		Murray Valley, Louping Hill (T)
		West-Nile, Tick borne encephalitis (T)
Togaviridae	Alphavirus	Chikungunya, O'Nyong Nyong, Sindbis
		Eastern, Western, Venezuelan Equine encephalitis
Phenuiviridae	Bunyavirus	Bunyamwera, Bwamba, Guam, Tahyna
	Phlebovirus	Rift Valley fever virus, Three-day fever (P)
Nairoviridae	Orthonairovirus	Crimée-Congo haemorrhagic fever (T)
Reoviridae	Orbivirus	Kemerovo (T), Lebongo, Colorado (T), Blue tongue (CU)

Les Zoonoses

60%

of existing human infectious diseases are zoonotic



75%

of emerging human infectious diseases have an animal origin

5 new human diseases appear every year.
3 are of animal origin



80%

of agents with potential bioterrorist use are zoonotic pathogens



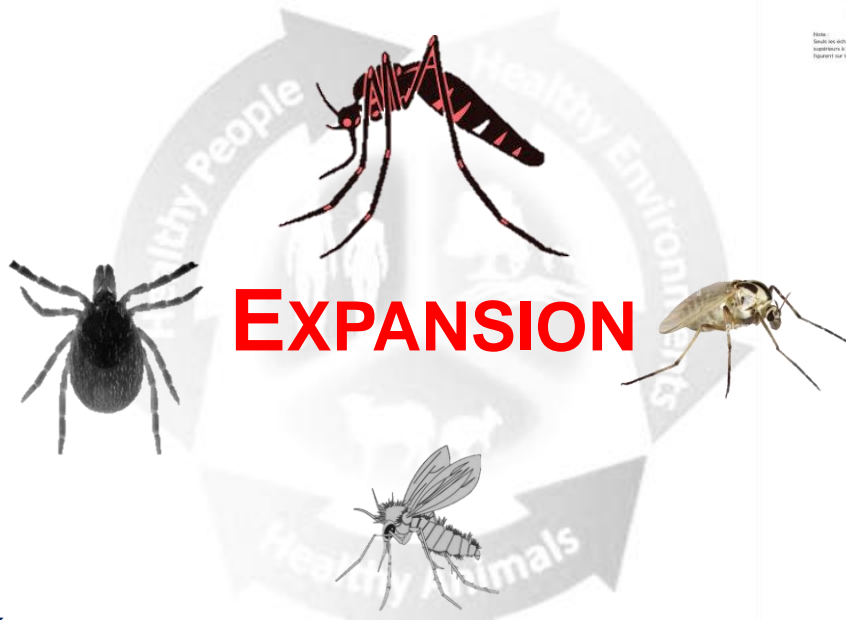
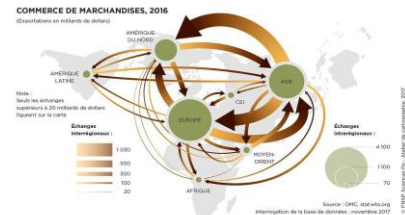
- Réintroduction du Concept « One Health » dans les années 2000.
- **Interdépendance** de la **santé animale**, de la **santé humaine** et de la **santé des environnements**.

Arbovirus sans frontières: agenda du XXIème siècle

Changement climatique



Echanges internationaux



Urbanisation



Perte de la biodiversité



Famille *Culicidae* (moustiques)



Anopheles



Aedes



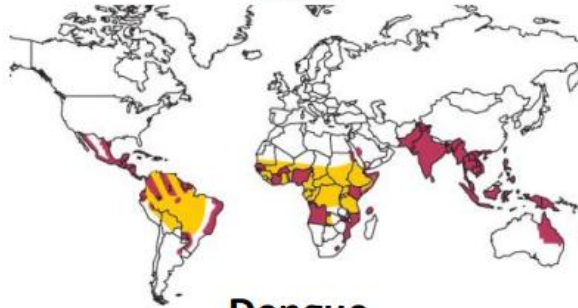
Culex



Malaria

200 millions cases/yr
400,000 deaths/yr

Filariasis



Dengue

96 millions cases/yr
20-30,000 deaths/yr

Yellow fever

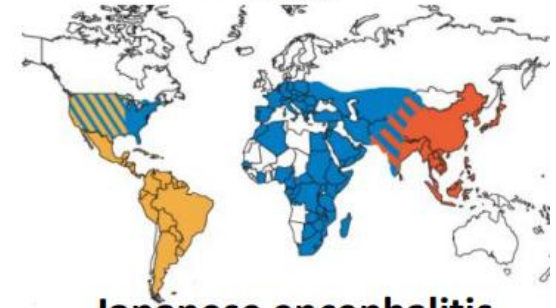
200,000 cases/yr
30,000 deaths/yr

Chikungunya

2-3 millions cases

Zika

2-3 millions cases



Japanese encephalitis

50,000 cases/yr
10,000 deaths/yr

St Louis encephalitis

50,000 cases/yr

West Nile

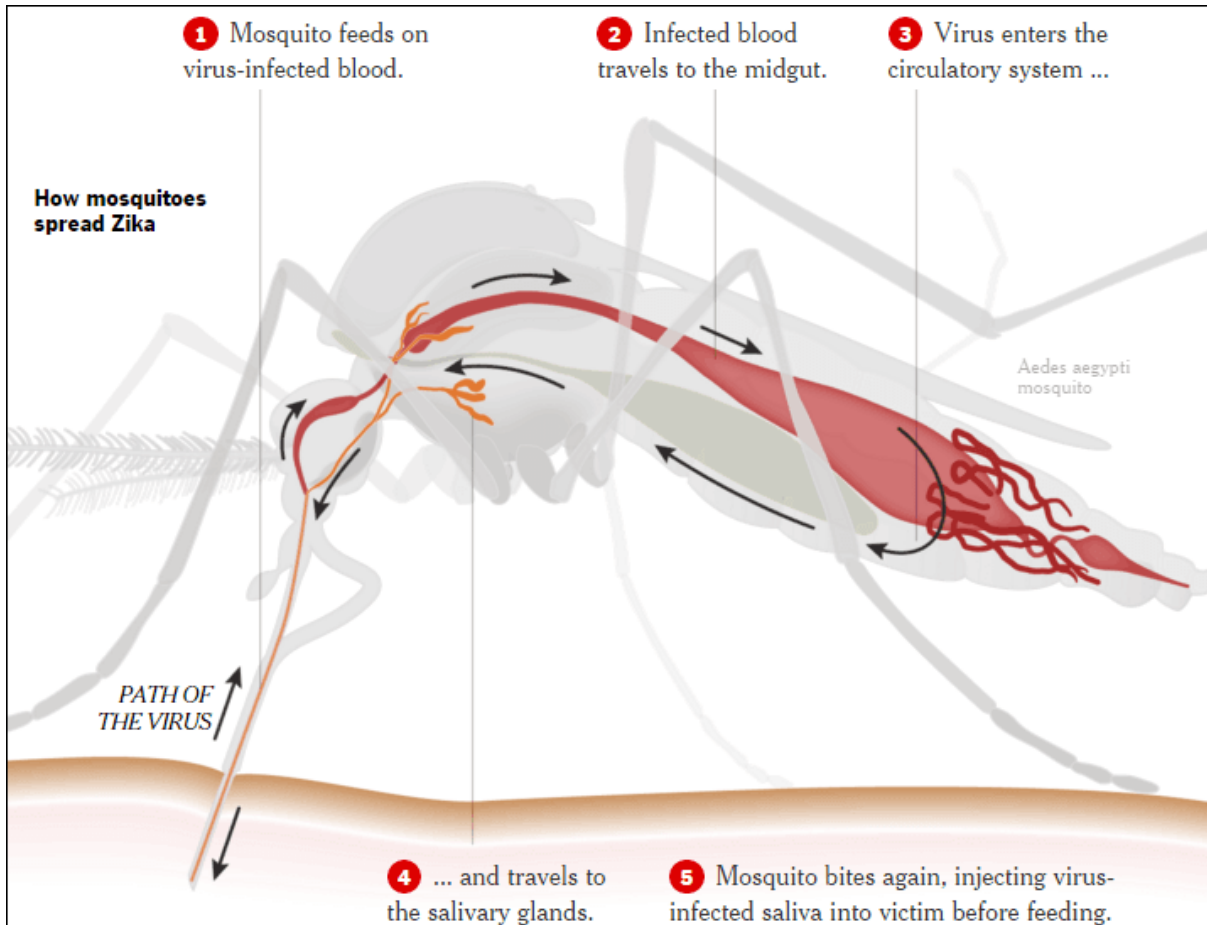
3,630 cases in 2007 in U.S.

Rift Valley fever virus

Filariasis

Credit: Albin Fontaine

Importance de la compétence vectorielle: transmission et dissémination



1. Ingestion du repas sanguin infectant

2. Infection et réplication virale dans les cellules épithéliales de l'estomac

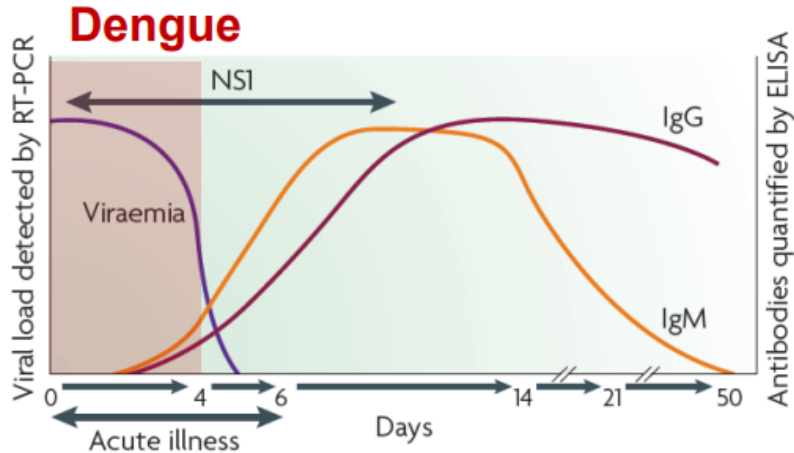
3. Infection et réplication virale dans les cellules du tissu adipeux

4. Arrivée dans les glandes salivaires: infection et réplication virale. Infection systémique

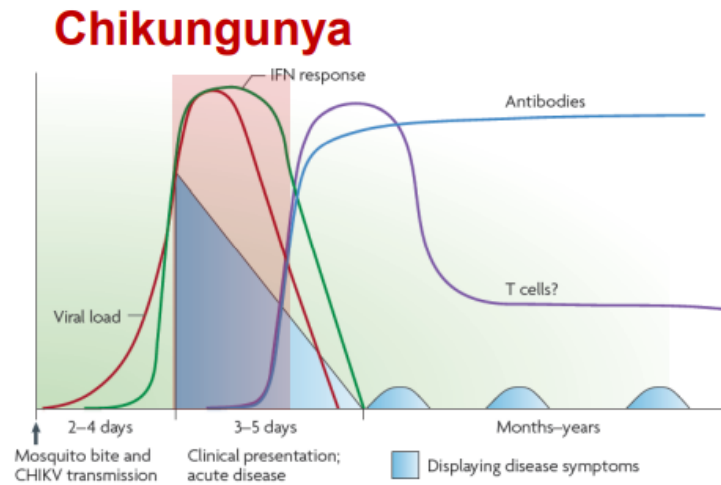
5. Libération du virus dans la salive lors d'un nouveau repas sanguin

Phase extrinsèque: environ 10 jours

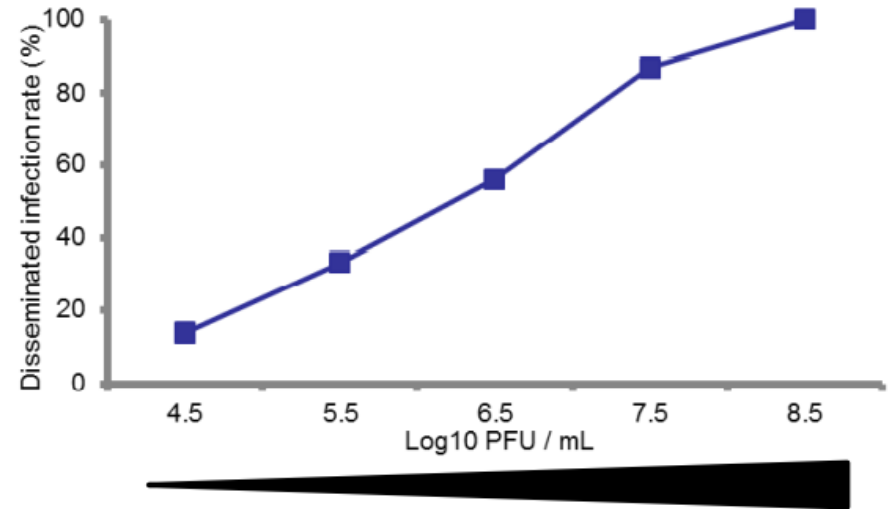
Virémie et transmission vectorielle



Guzman et al. *Nature Reviews* (2010)



Schwartz and Albert. *Nature Reviews* (2010)



Martin et al. *BMC Ecology* (2010)

Virémie **élevée** et **suffisamment longue** nécessaire pour infecter un moustique naïf

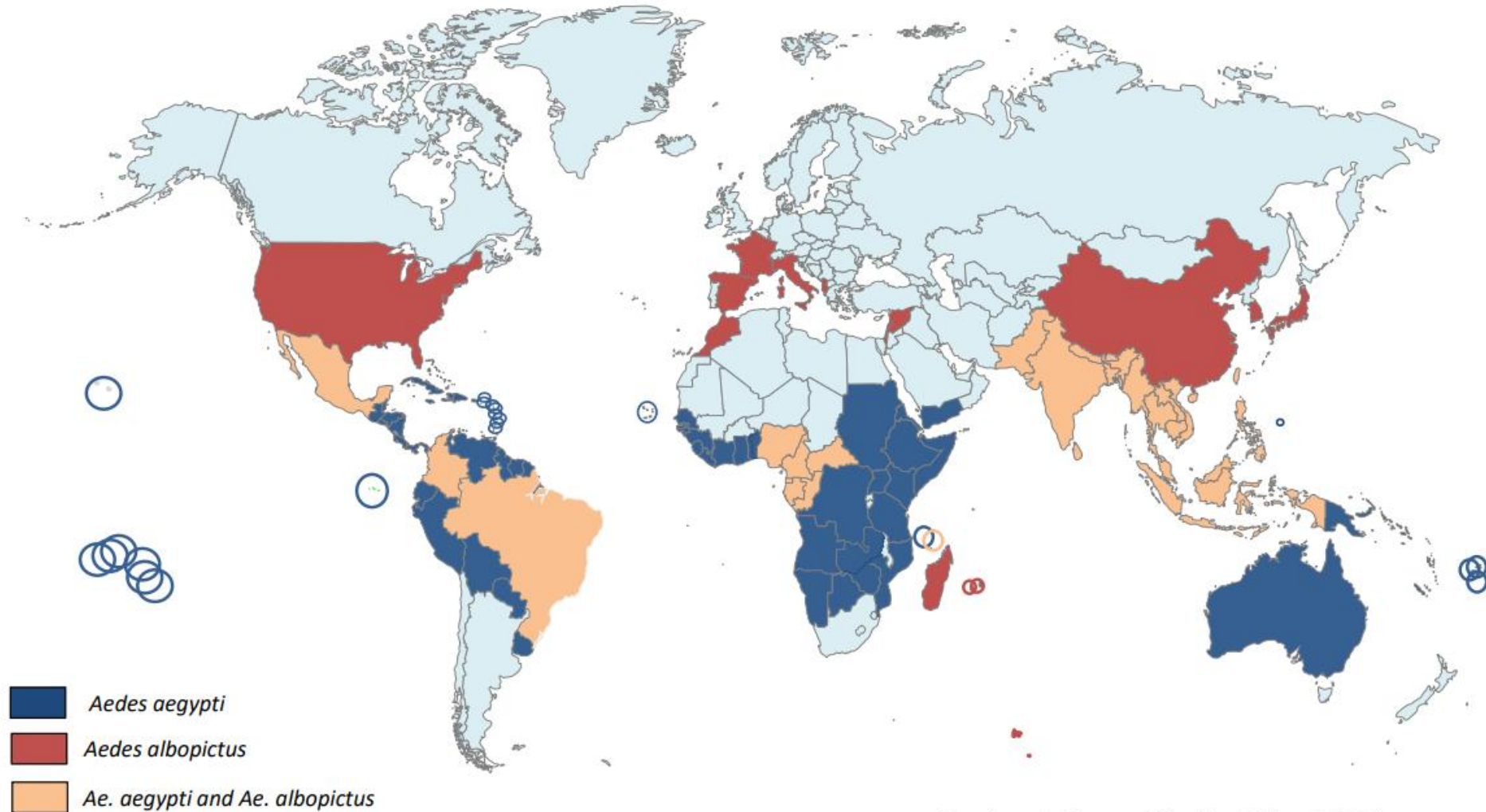
Aedes spp.



Principaux arbovirus transmis par *Aedes spp.* en Europe

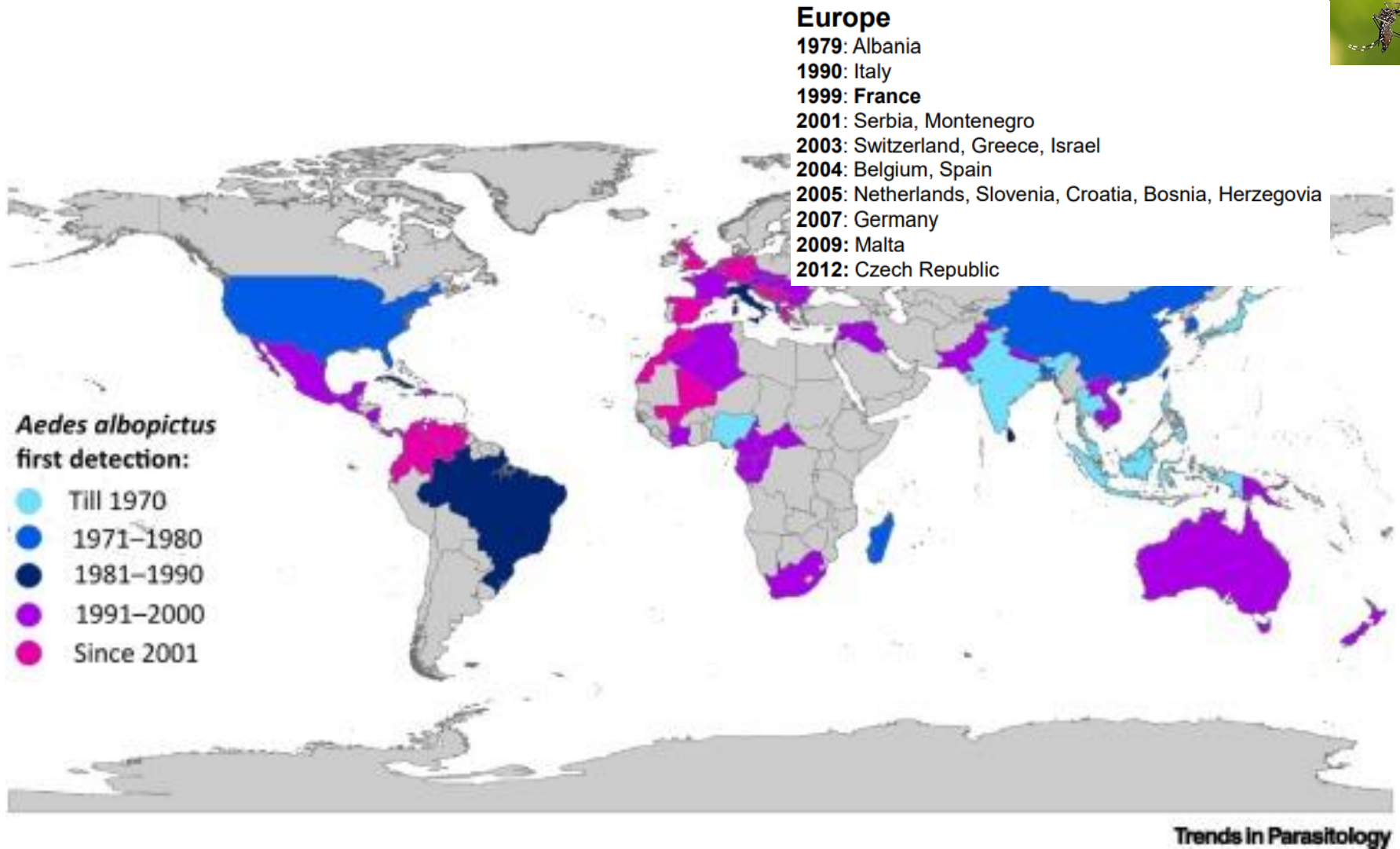
Family	Virus	Cases reported in EU
Togaviridae	Chikungunya	Autochthonous
	Sindbis	Autochthonous
	Mayaro	Imported
	Eastern encephalitis	Imported
Flaviviridae	Dengue	Autochthonous
	Yellow fever	Imported
	Zika	Autochthonous
	Usutu	Autochthonous
	West Nile	Autochthonous
Bunyaviridae	Batai	Autochthonous
	Tahyna	Autochthonous

Distribution des 2 espèces d'importance

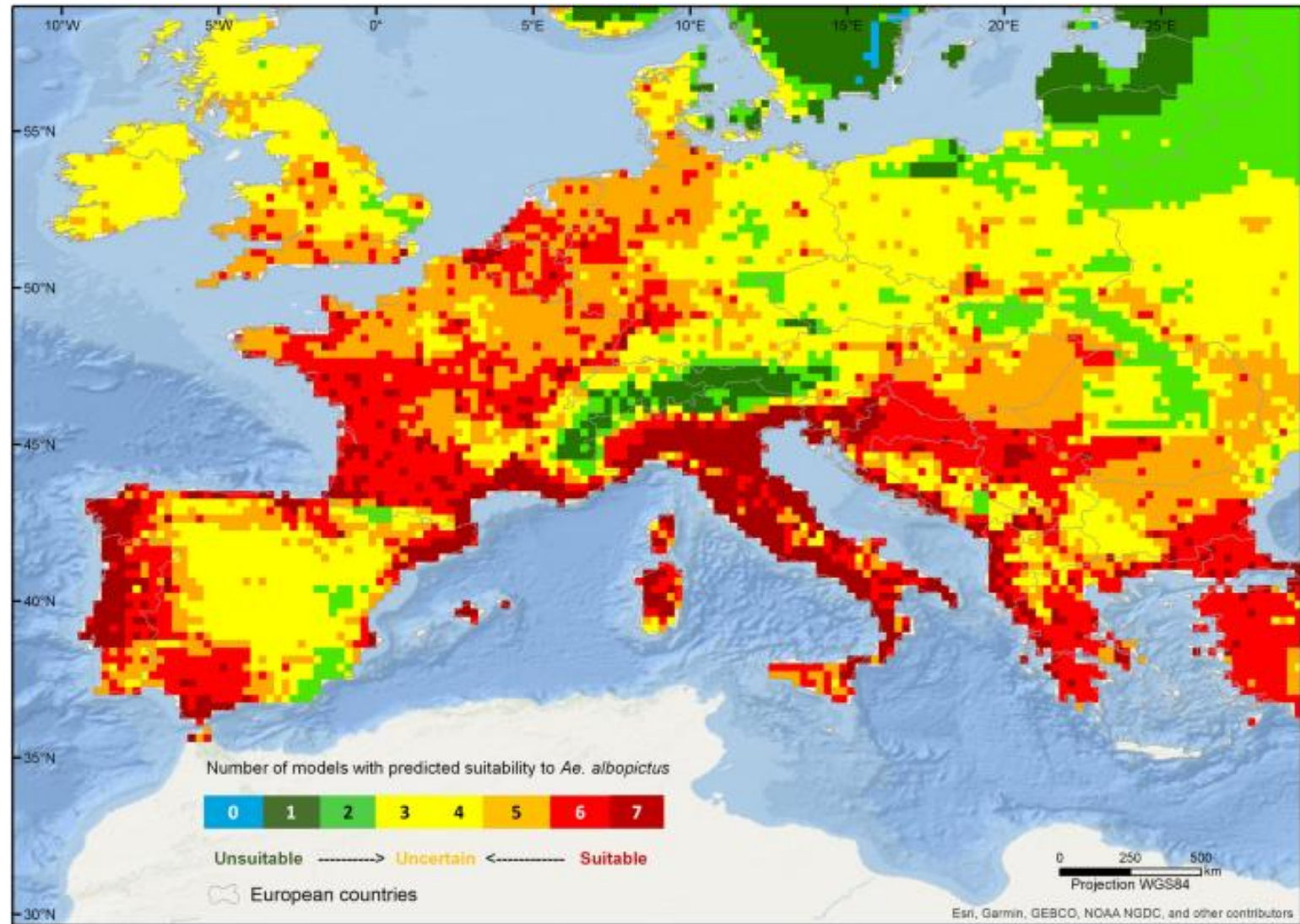


Houé et al. *Emerg. Microbes Infect.* (2019)

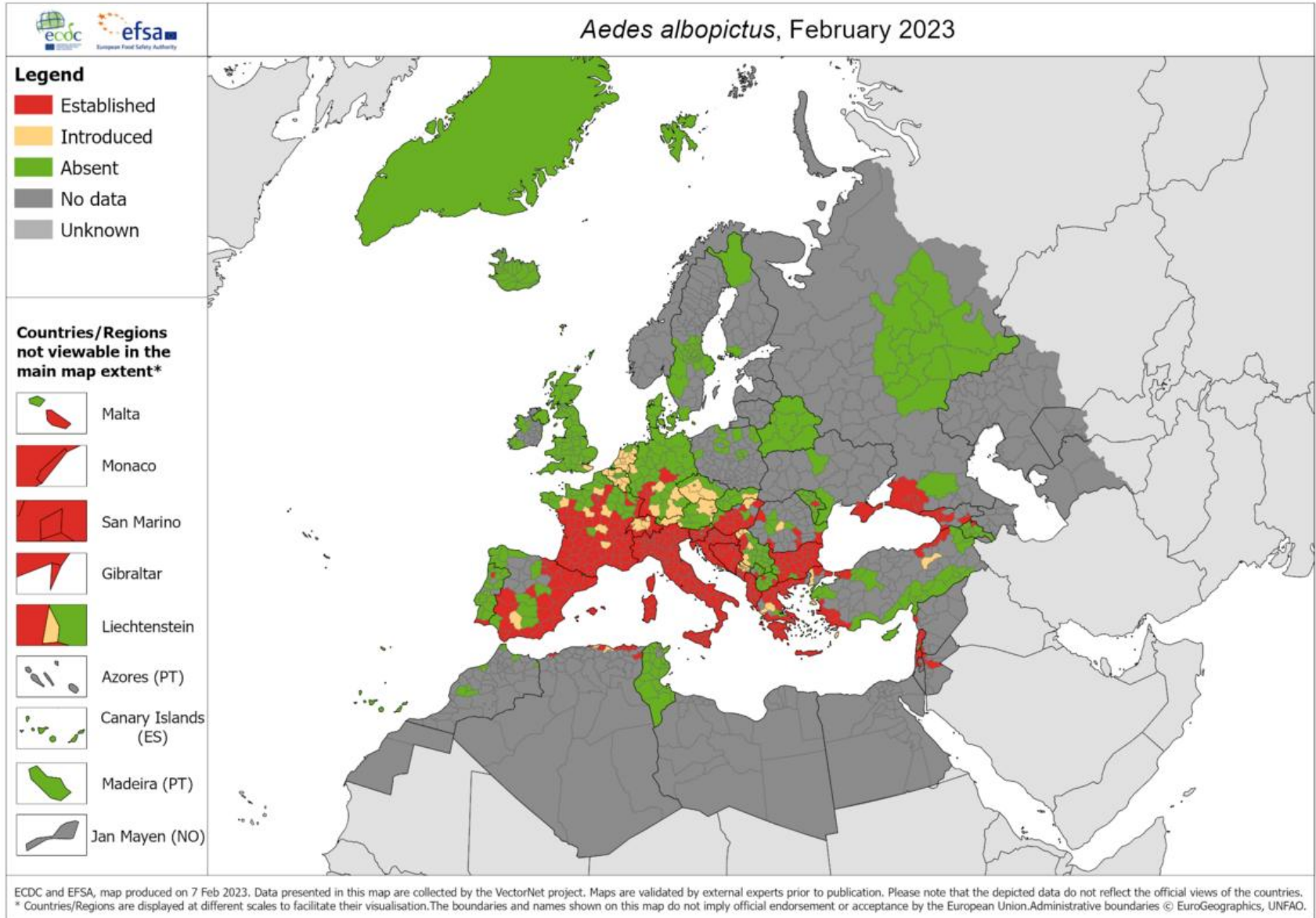
Aedes albopictus: une espèce hautement invasive



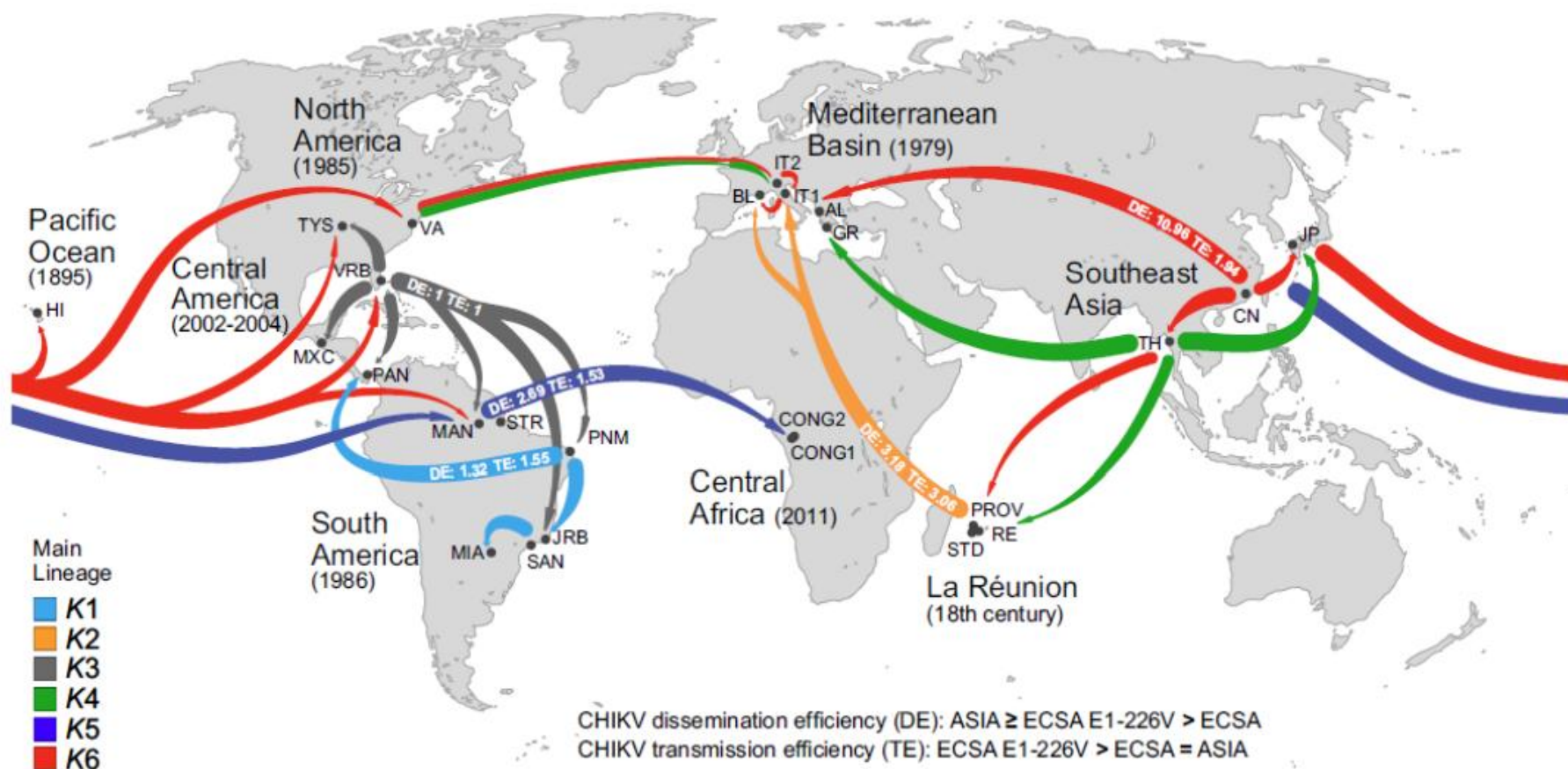
Aedes albopictus: modèle distribution actuelle en Europe



Aedes albopictus: distribution actuelle en Europe



Scénario de dissémination d'*Aedes* spp.

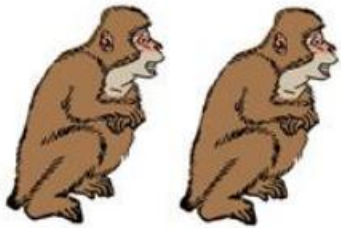


Vega-Rua et al. *Commun. Biol.* (2020)

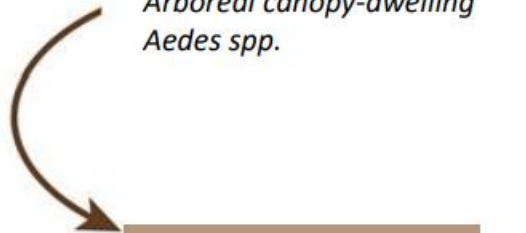
Cycles de transmission



Non-human primates



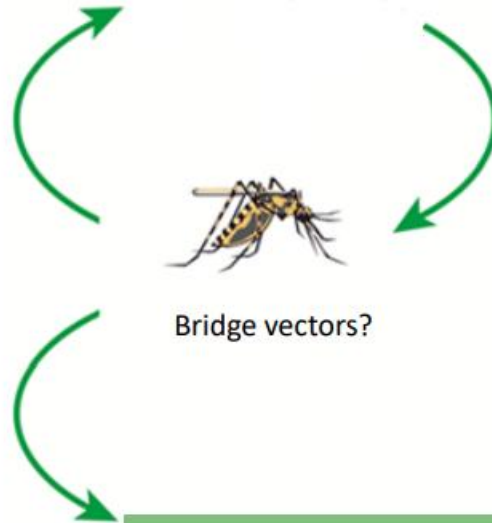
Arboreal canopy-dwelling
Aedes spp.



Sylvatic cycle



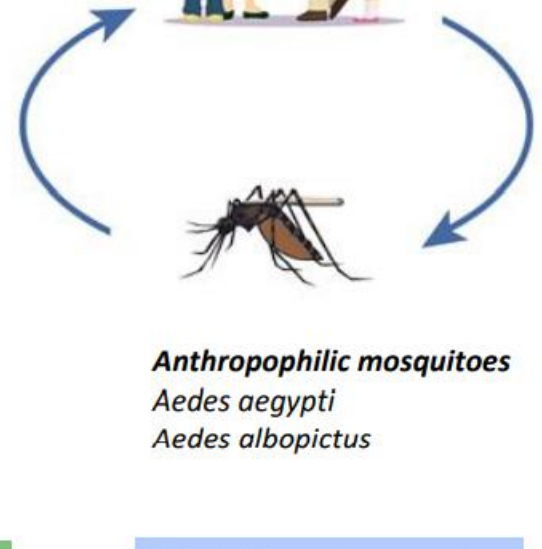
Bridge vectors?



Zone of emergence

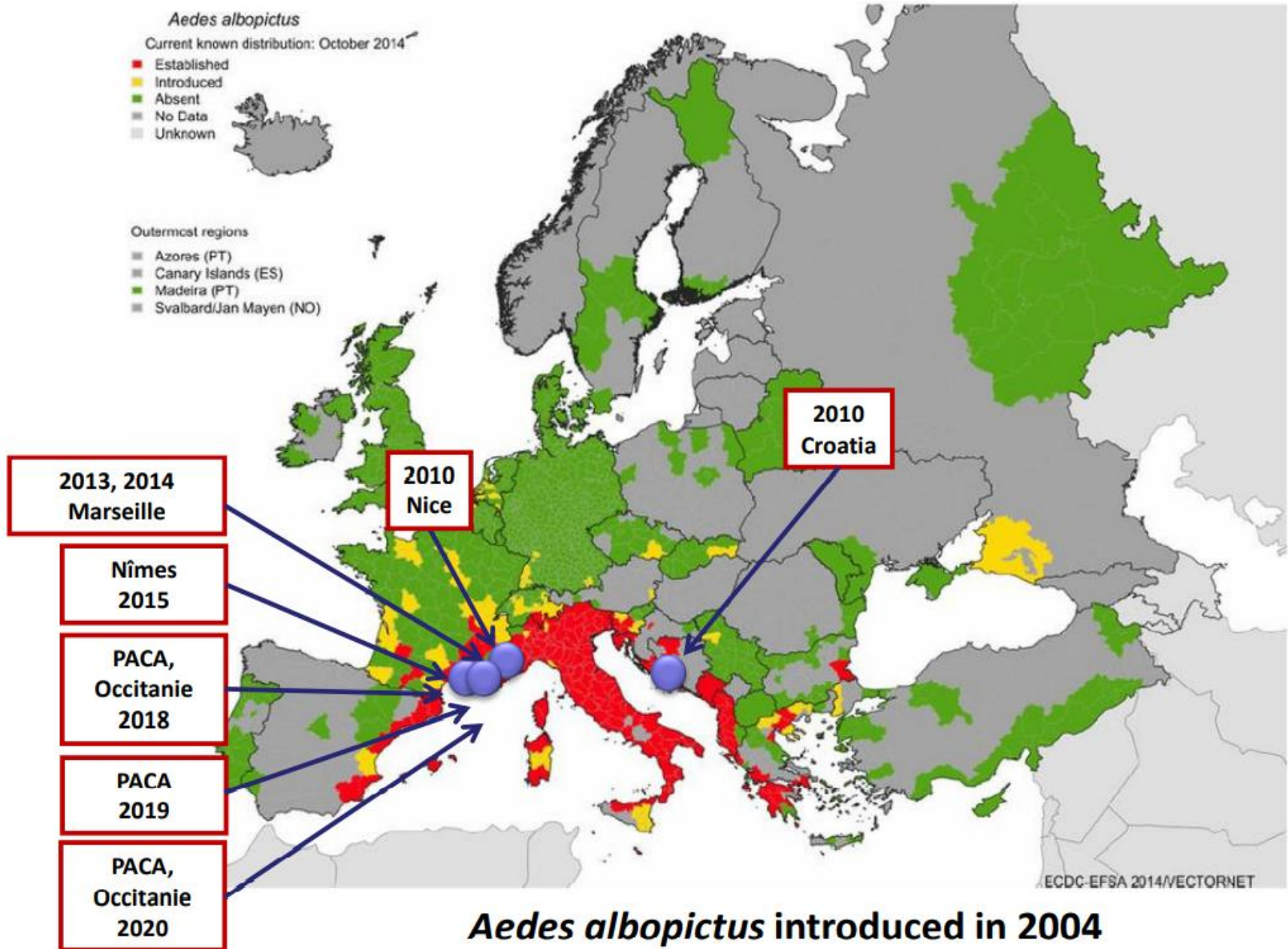


Anthropophilic mosquitoes
Aedes aegypti
Aedes albopictus



Epidemic cycle

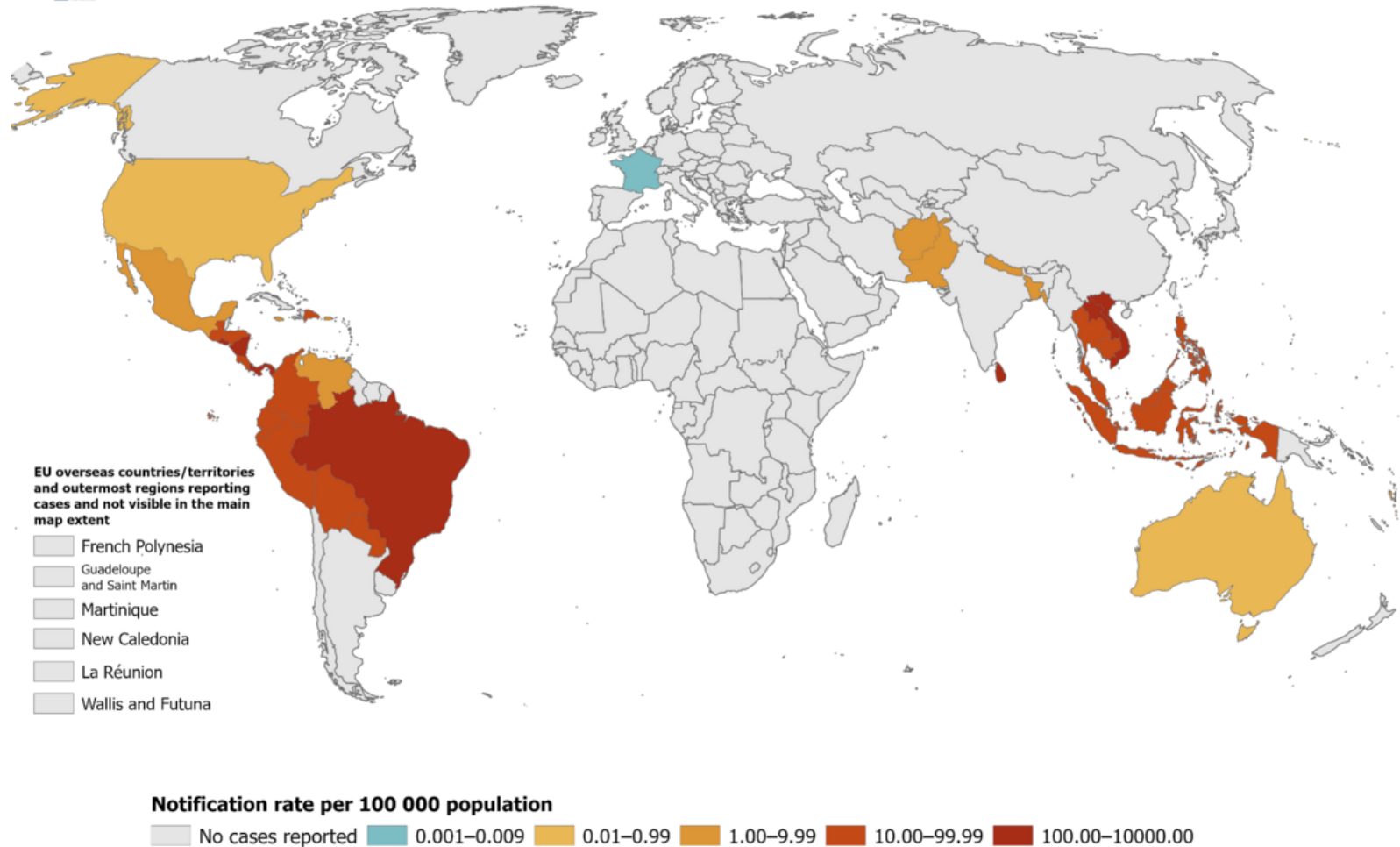
Aedes albopictus: émergence de la Dengue en Europe en 2010



La Dengue : circulation en 2022



3-month dengue case notification rate per 100 000, June-August 2022

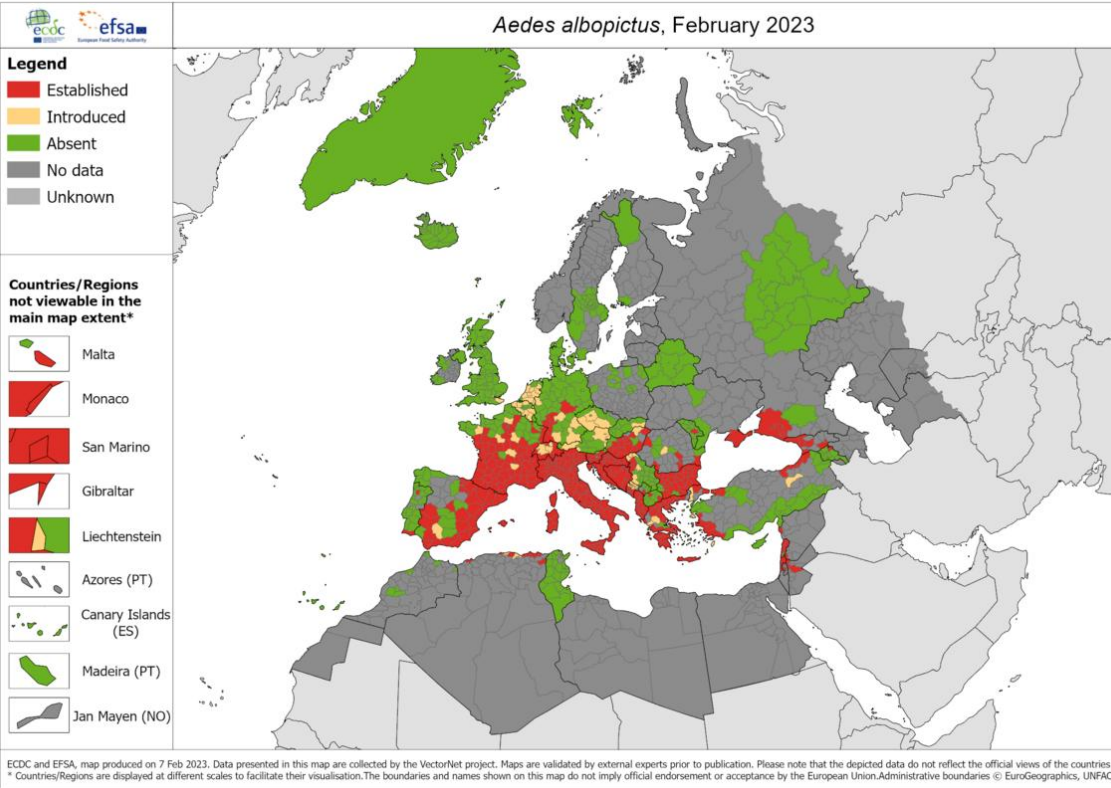


Administrative boundaries: © EuroGeographics. The designations employed and the presentation of material on the map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the European Union concerning the legal status of any country, territory or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

Date of production: 8/24/2022

En 2022: . Brésil, Colombie, Pérou, Nicaragua, Equateur rapportent le plus de cas

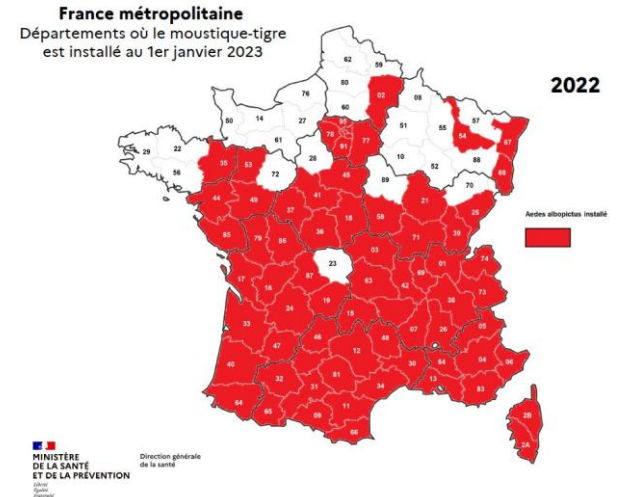
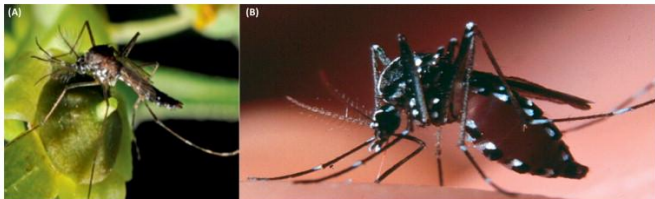
Aedes albopictus: distribution actuelle en France



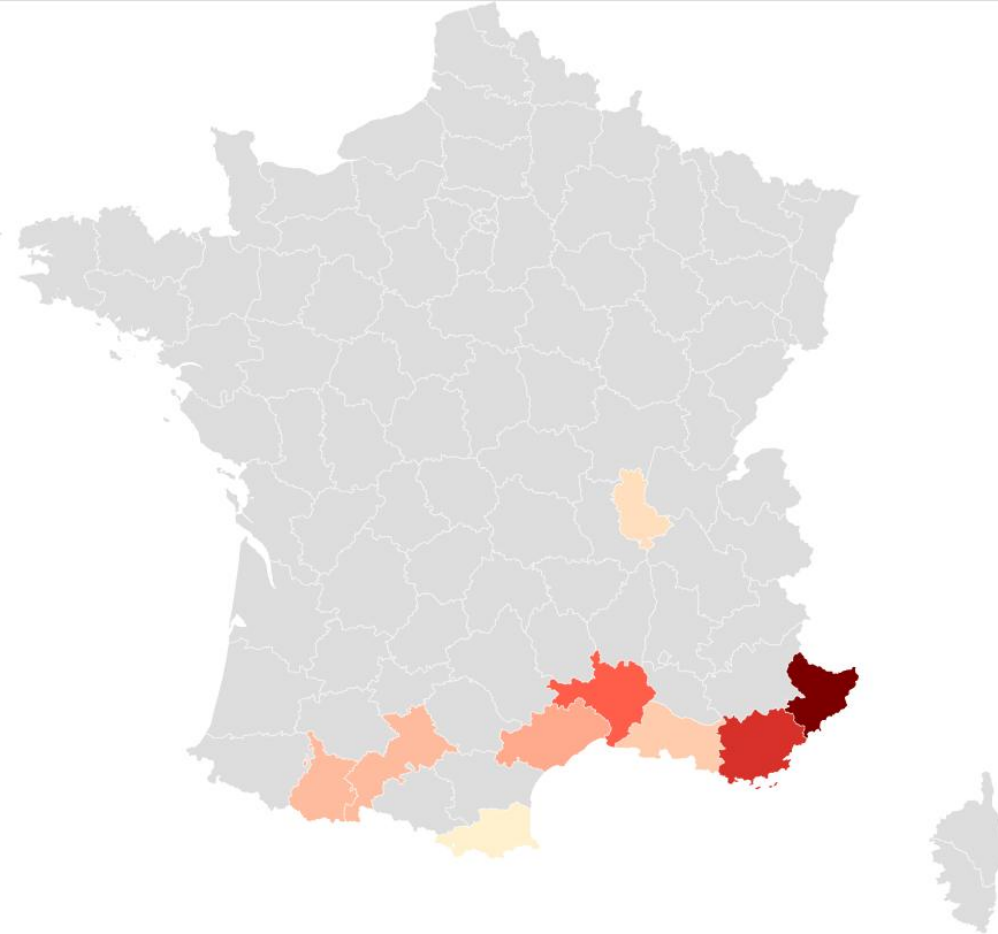
71 départements colonisés au 1^{er} janvier 2023

Mâle

Femelle



La Dengue : une circulation exceptionnelle en France en 2022

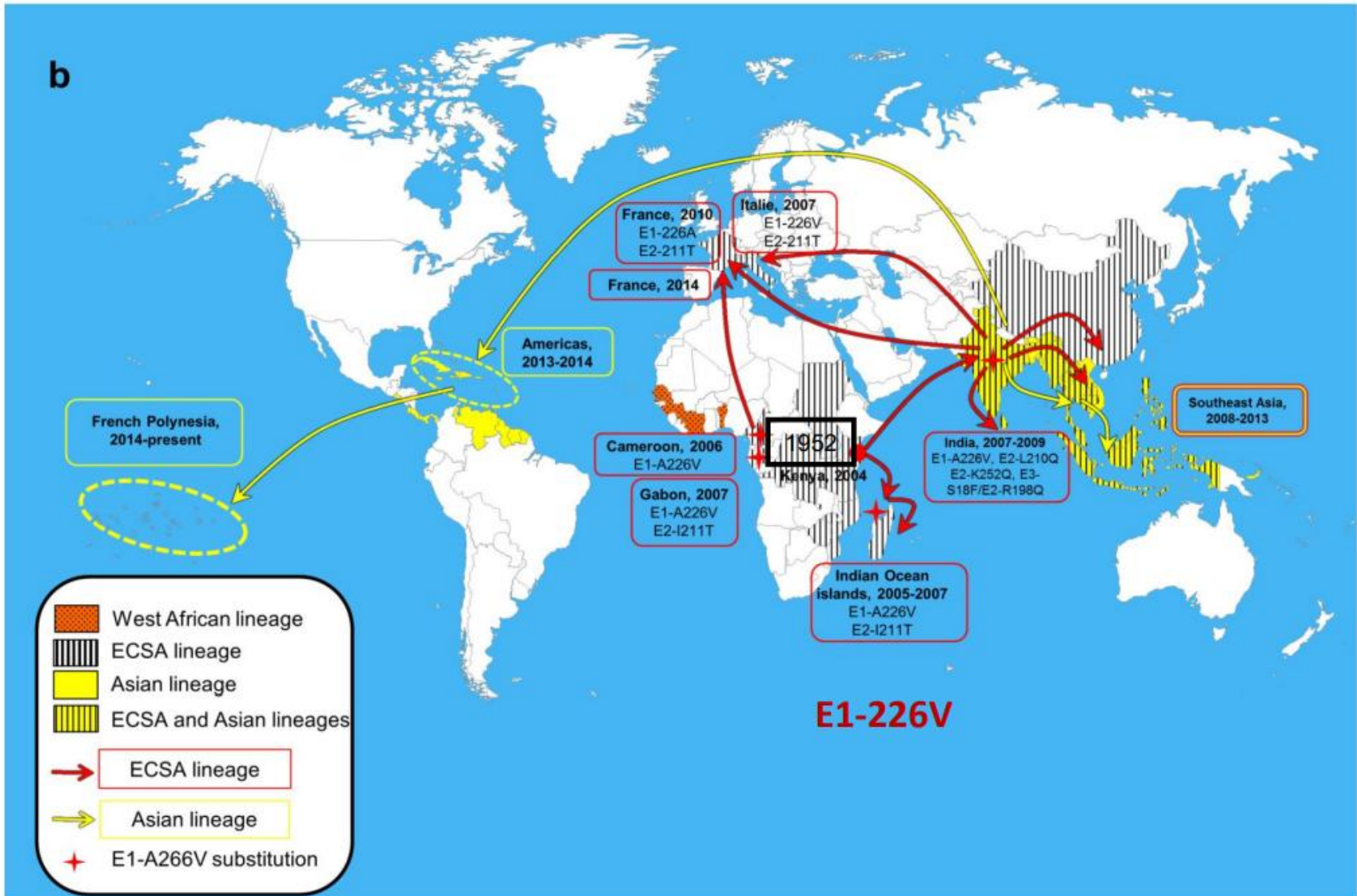


Premier cas d'infection de Dengue à Perpignan (Pyrénées orientales) et dans les Hautes-Pyrénées, en Corse.

66 cas autochtones détectés en 2022

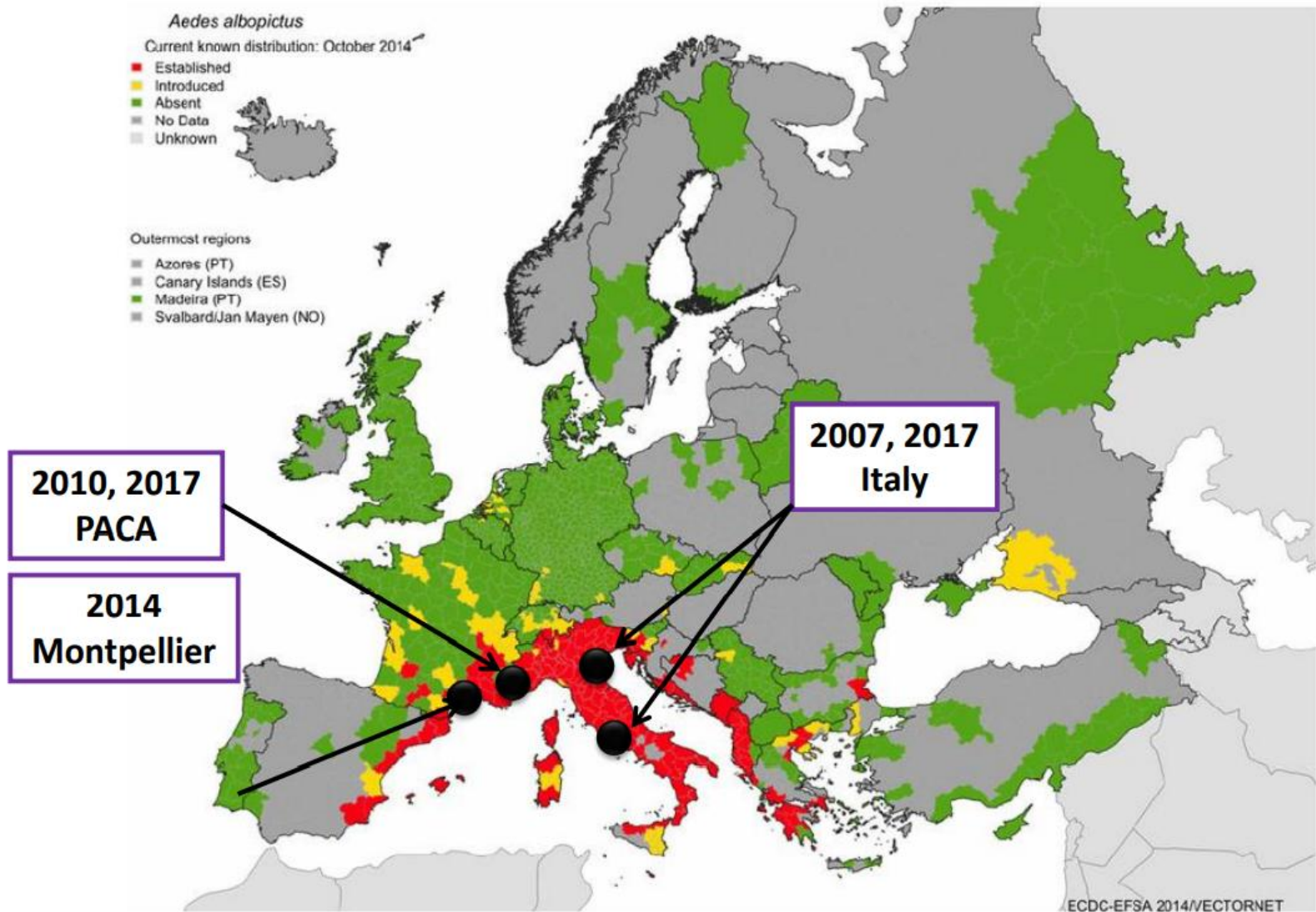
36 cas autochtones détectés en 2023

Chikungunya (CHIKV): distribution mondiale

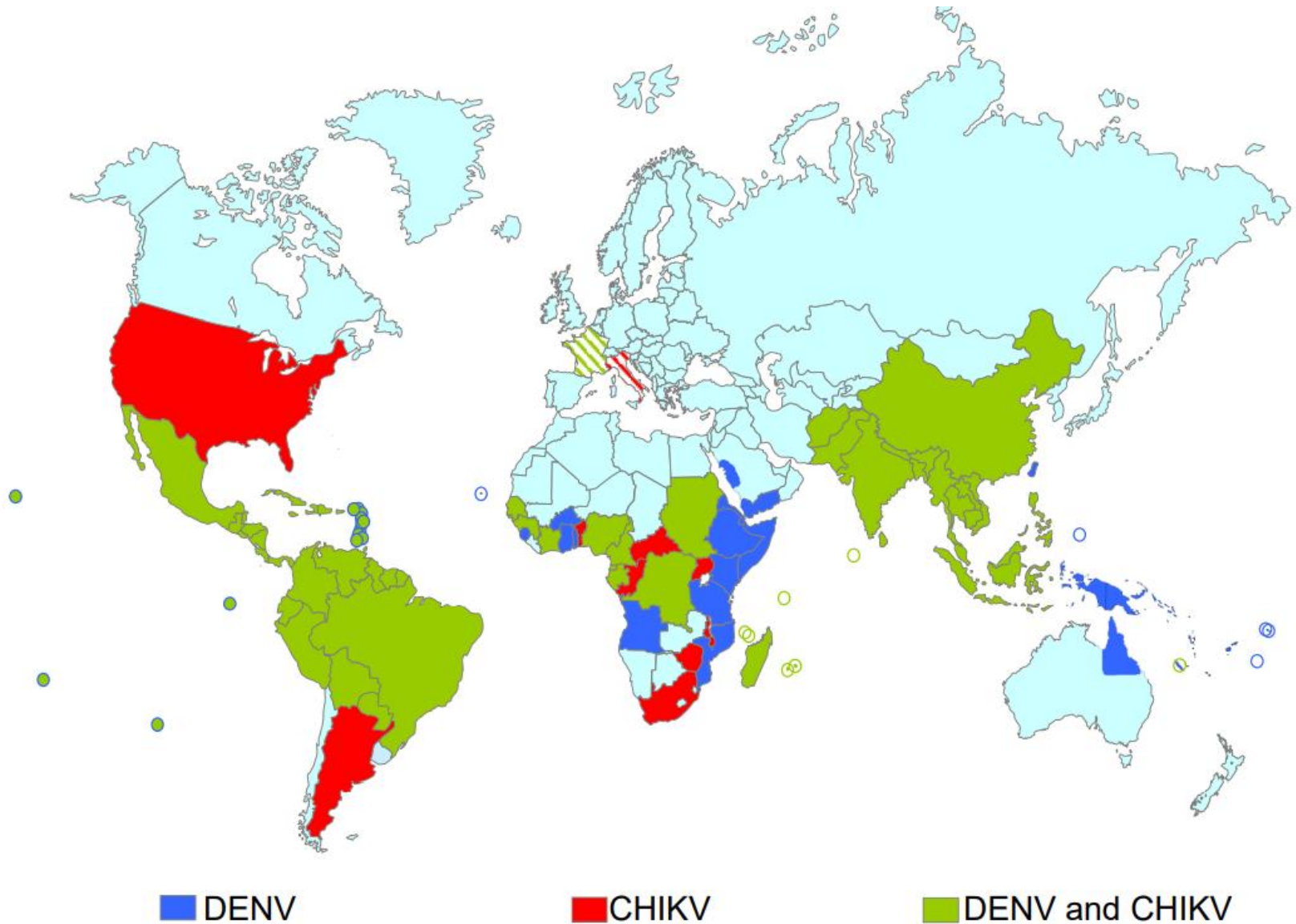


Zouache and Failloux. *Curr Opin Insect Sci* (2015)

Chikungunya: émergence en Europe en 2007



Virus Chikungunya et Dengue



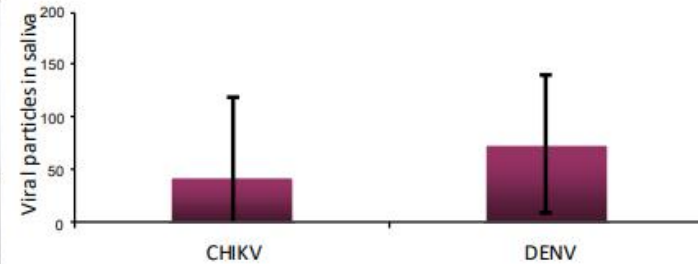
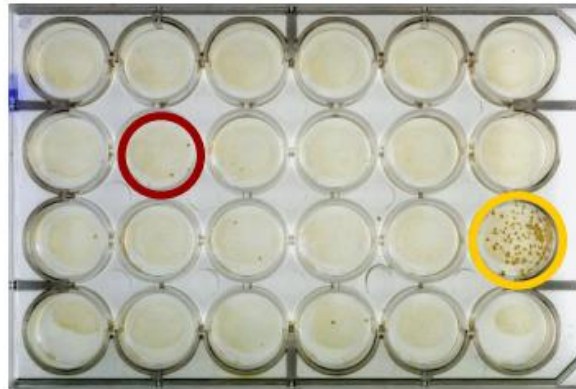
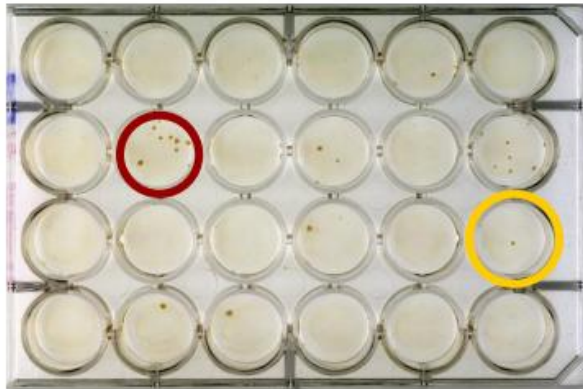
Transmission des virus Chikungunya et Dengue en une seule piqûre d'*A. albopictus*

CHIKV
+
DENV



CHIKV

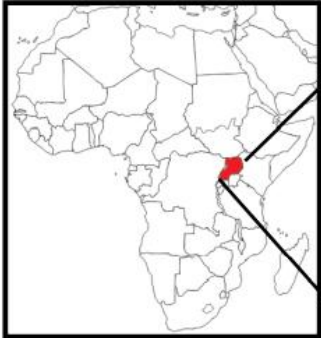
DENV



Vazeille et al. *PLoS Negl Trop Dis* (2010)

Virus Zika

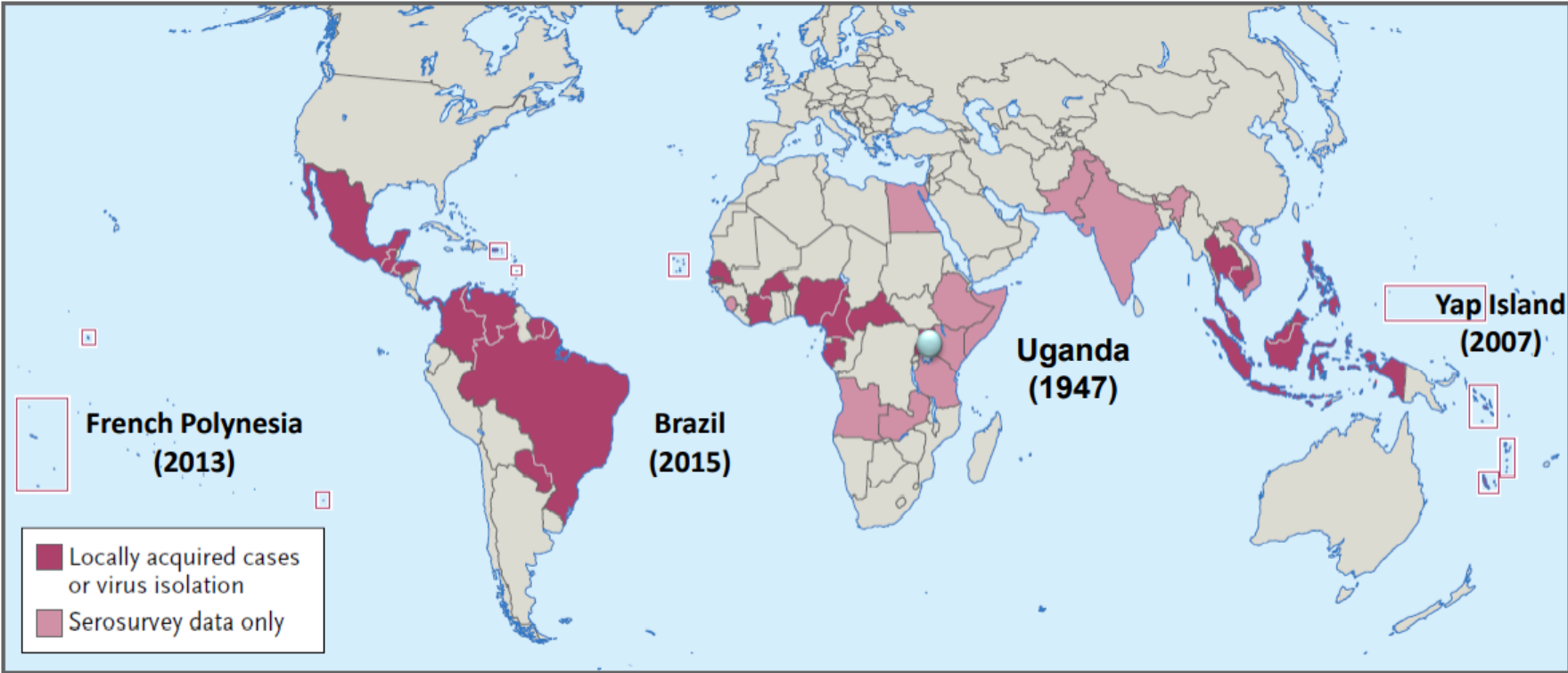
Uganda (1947)



Aedes africanus

Premiers cas détectés
en 1952 en Ouganda,
Tanzanie

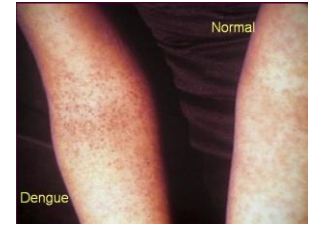
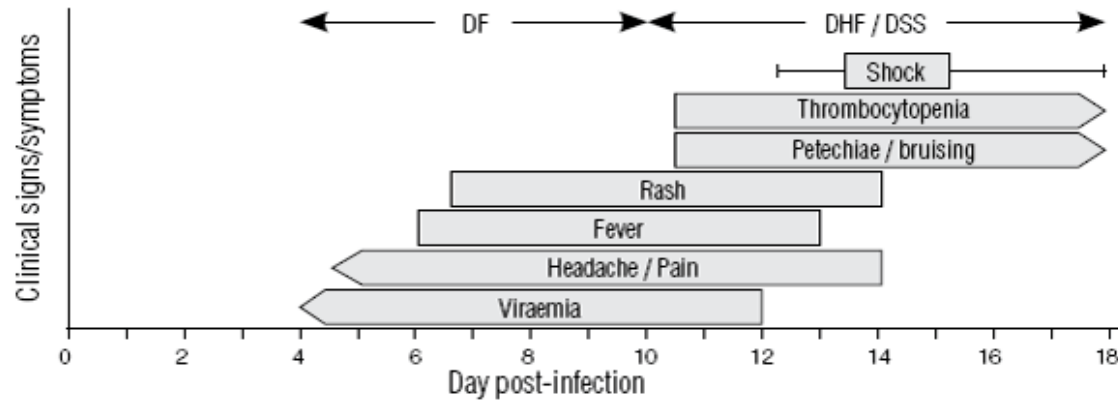
Emergence de ZIKA



Fauci & Morens. *N Engl J Med* (2016)

Signes cliniques similaires à ceux développés suite à infection par dengue

d- Time course of clinical signs and symptoms



Symptoms of Dengue fever



Febrile phase

sudden-onset fever

headache

mouth and nose
bleeding

muscle and
joint pains

vomiting

rash

diarrhea

Critical phase

hypotension

pleural effusion

ascites

gastrointestinal
bleeding

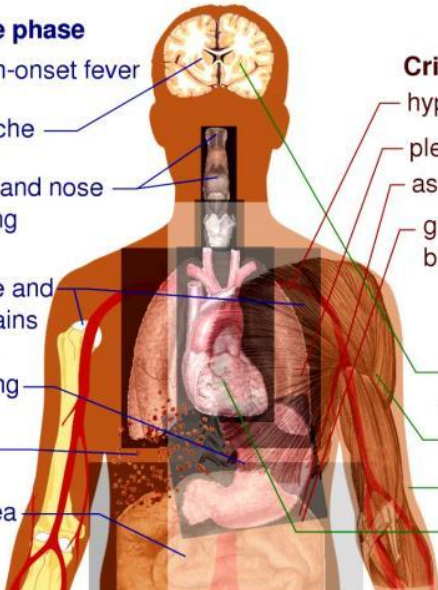
Recovery phase

altered level of
consciousness

seizures

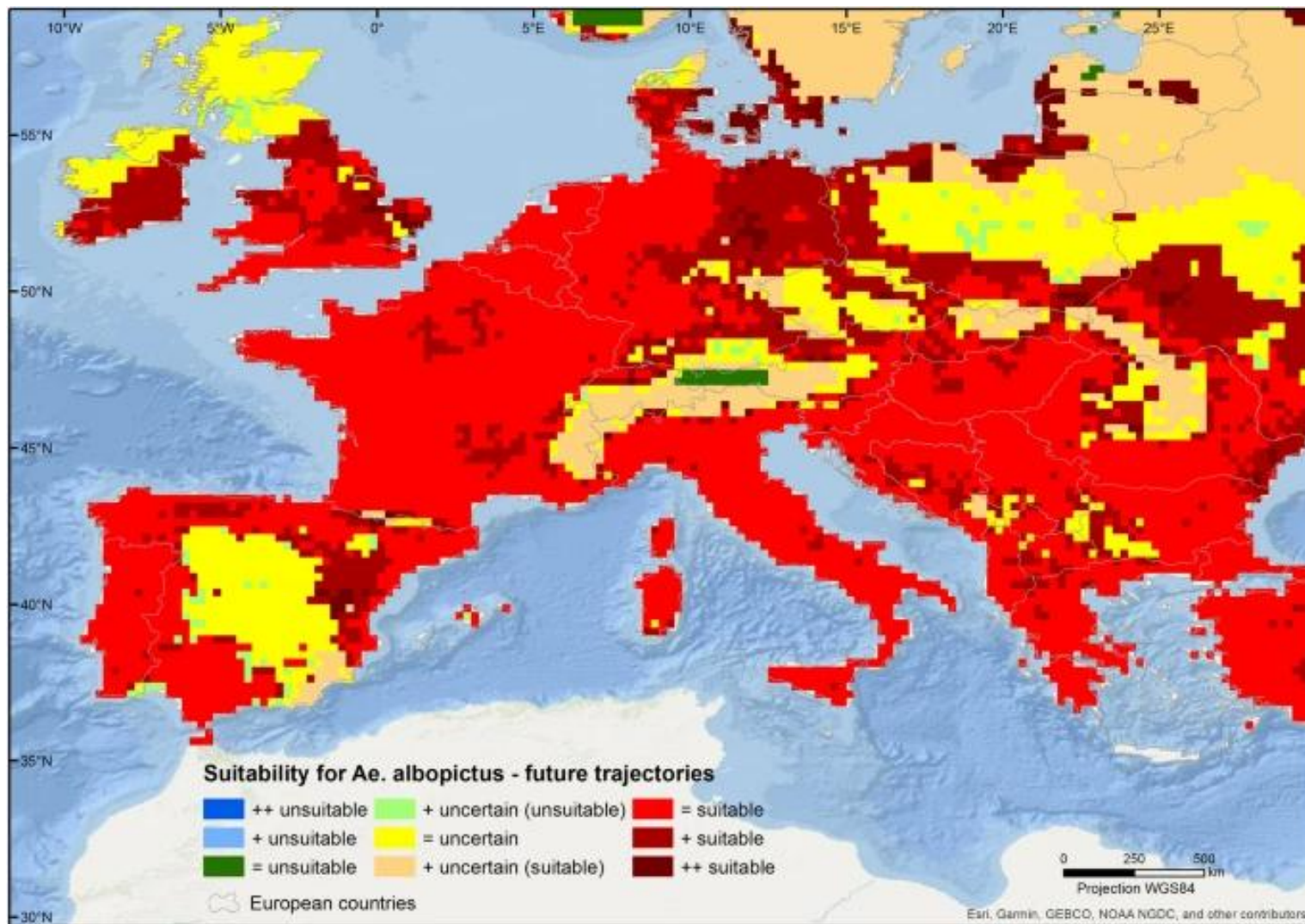
itching

slow heart rate

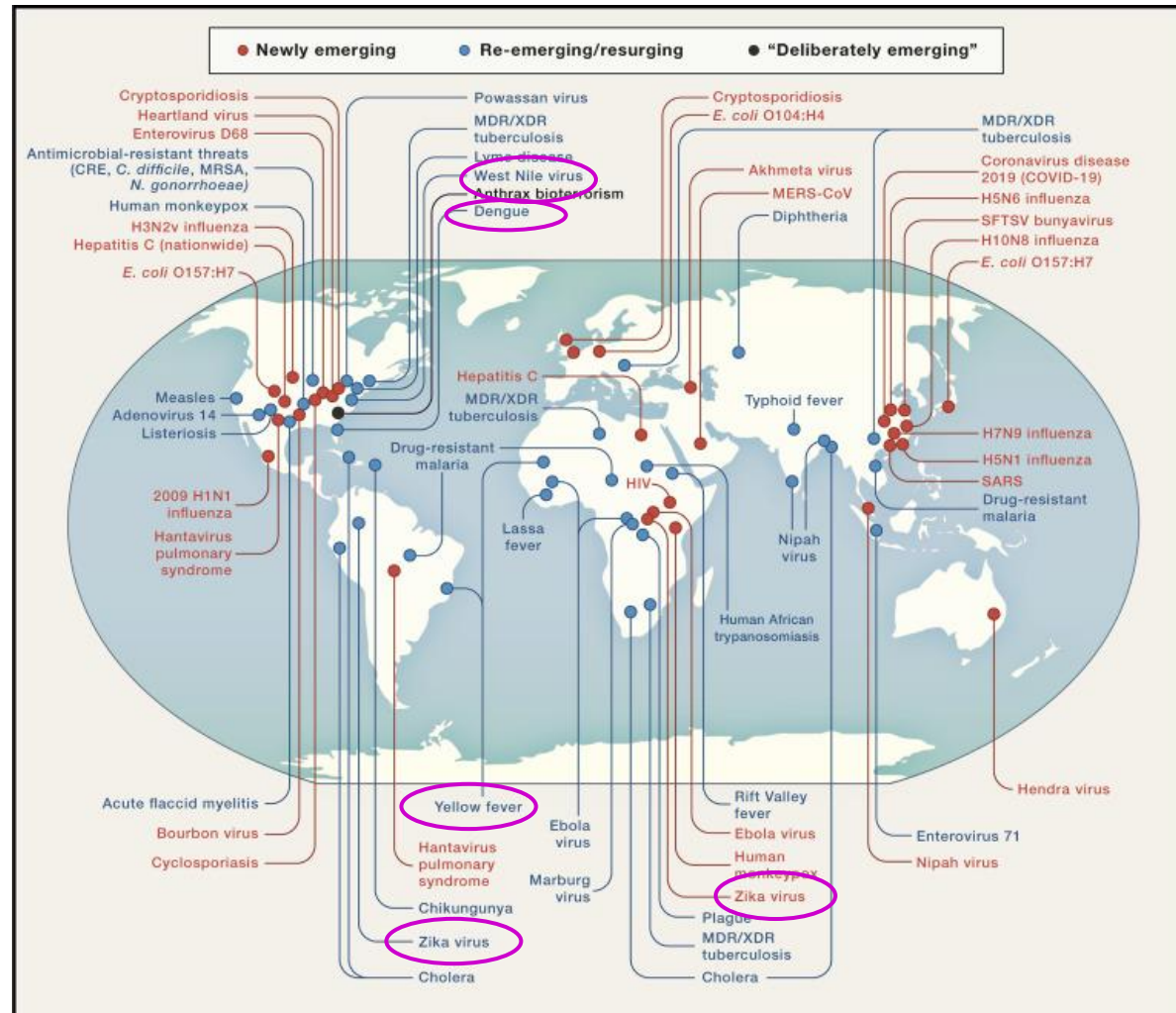


Grade I:	pétéchies, perméabilité vasculaire accrue et thrombocytopenie
Grade II:	manifestations hémorragiques, hémococoncentration, hypoprotéinémie et effusions séreuses
Grade III:	hypovolémie, hypotension, hypoprotéinémie et coagulopathie
Grade IV:	hémorragie sévère, choc profond et coagulopathie intravasculaire disséminée

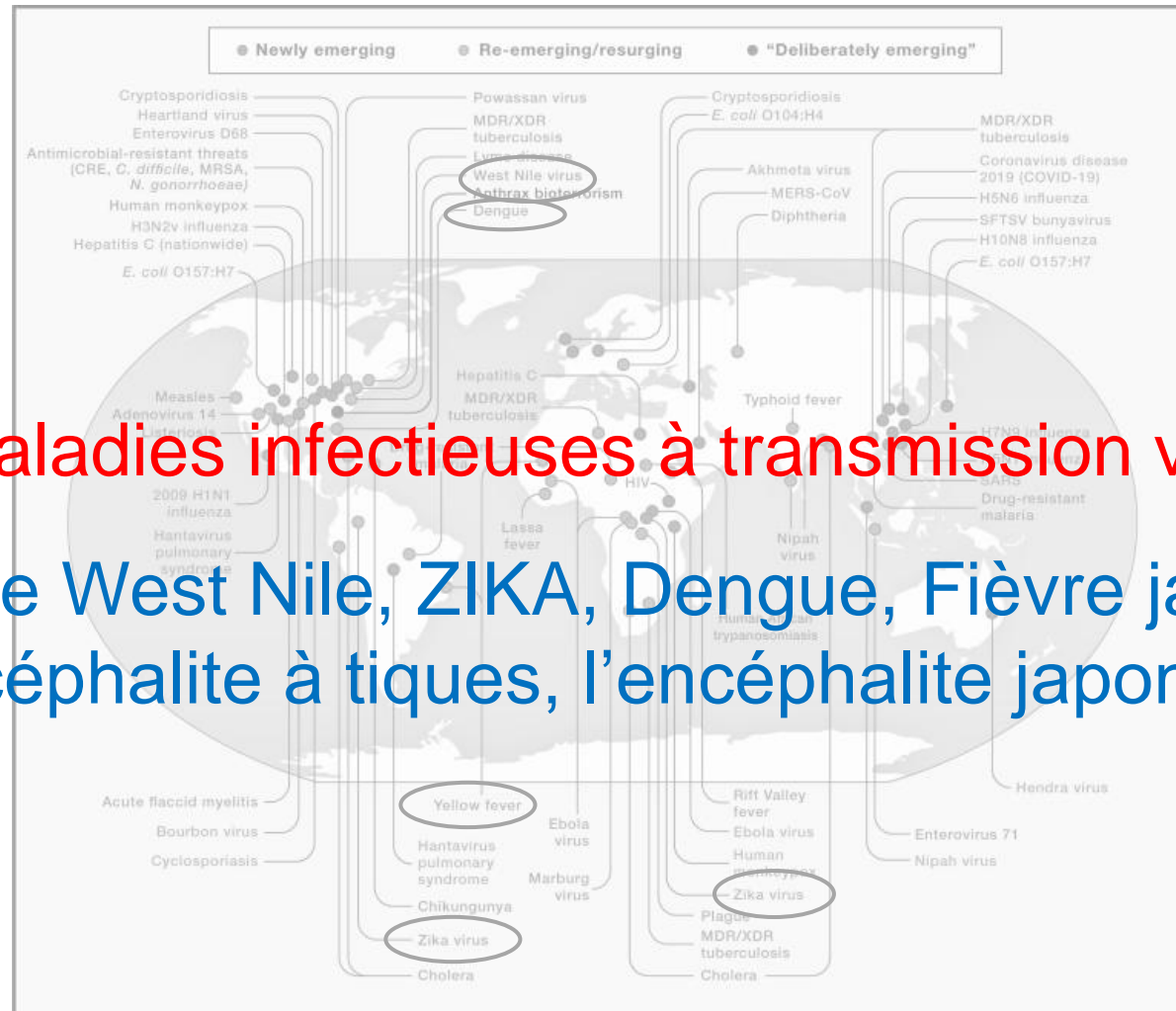
Aedes albopictus: modèle de prédiction - répartition



Infection par les flavivirus: des infections émergentes (ré-émergentes)



Infection par les flavivirus: des infections émergentes (ré-émergentes)



17 % : maladies infectieuses à transmission vectorielle

Fièvre West Nile, ZIKA, Dengue, Fièvre jaune, l'encéphalite à tiques, l'encéphalite japonaise

Distribution mondiale des flavivirus



World-wide:

Courtesy Dr. Tamás Bakonyi

Des maladies principalement à transmission vectorielle et responsables de deux grands syndromes

Réservoir aviaire
Méningo encéphalite

Réservoir rongeur
Méningo encéphalite

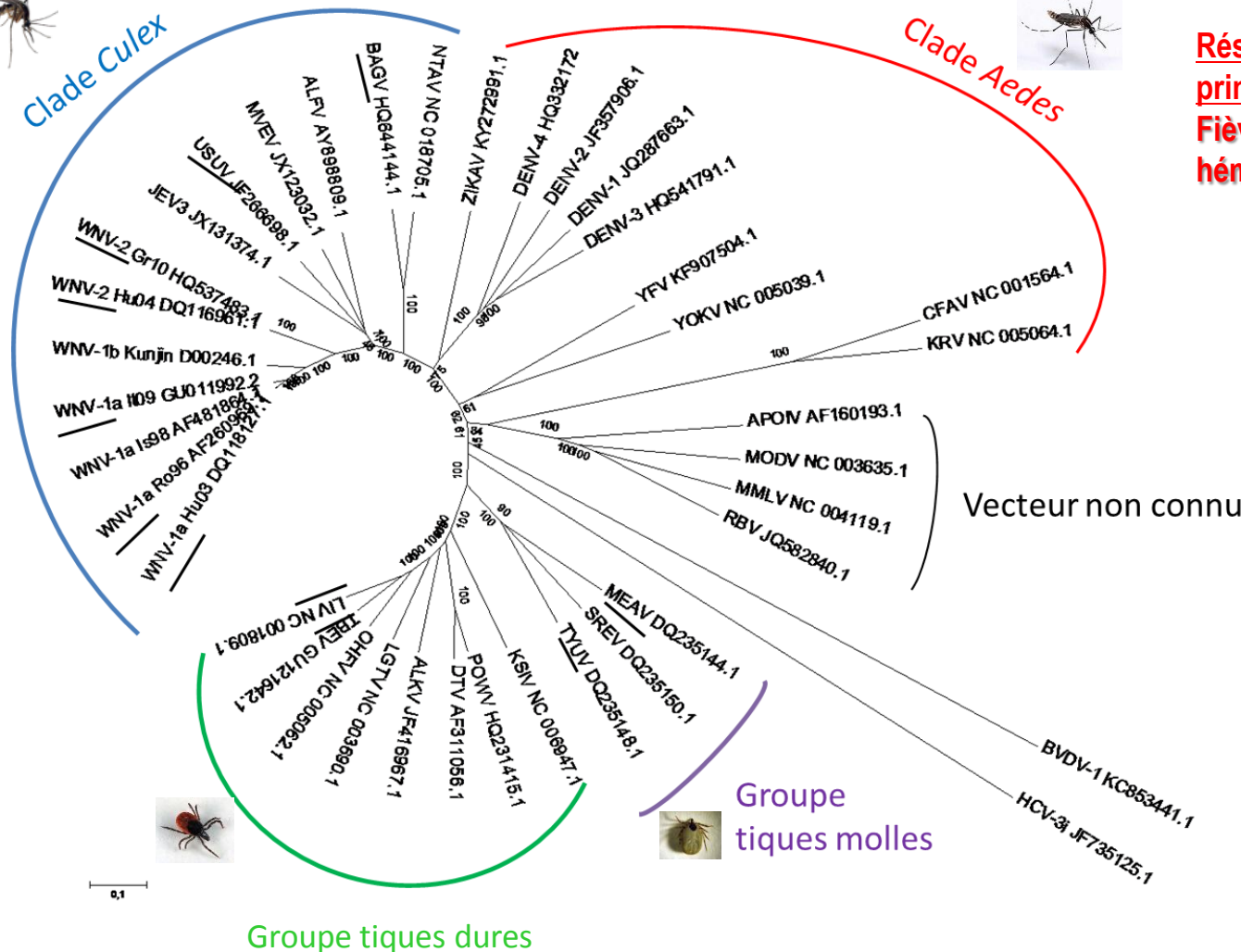


Clade Culex



Clade Aedes

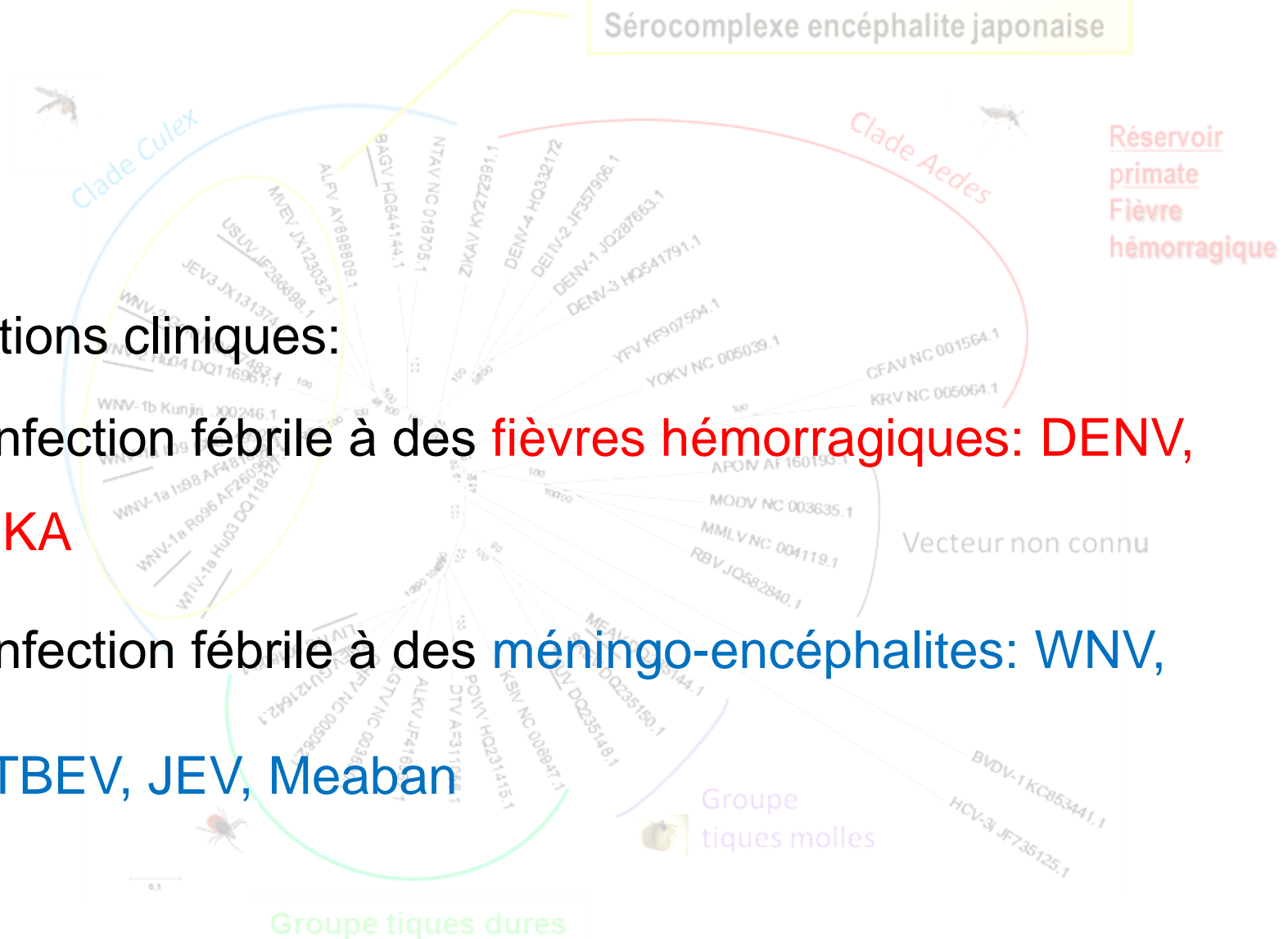
Réservoir primate
Fièvre hémorragique



Viruses soulignés : présents en Europe

Des maladies principalement à transmission vectorielle et responsables de deux grands syndromes

Sérocomplexe encéphalite japonaise



Manifestations cliniques:

- D'une infection fébrile à des **fièvres hémorragiques: DENV, YFV, ZIKA**
- D'une infection fébrile à des **méningo-encéphalites: WNV, SLEV, TBEV, JEV, Meaban**

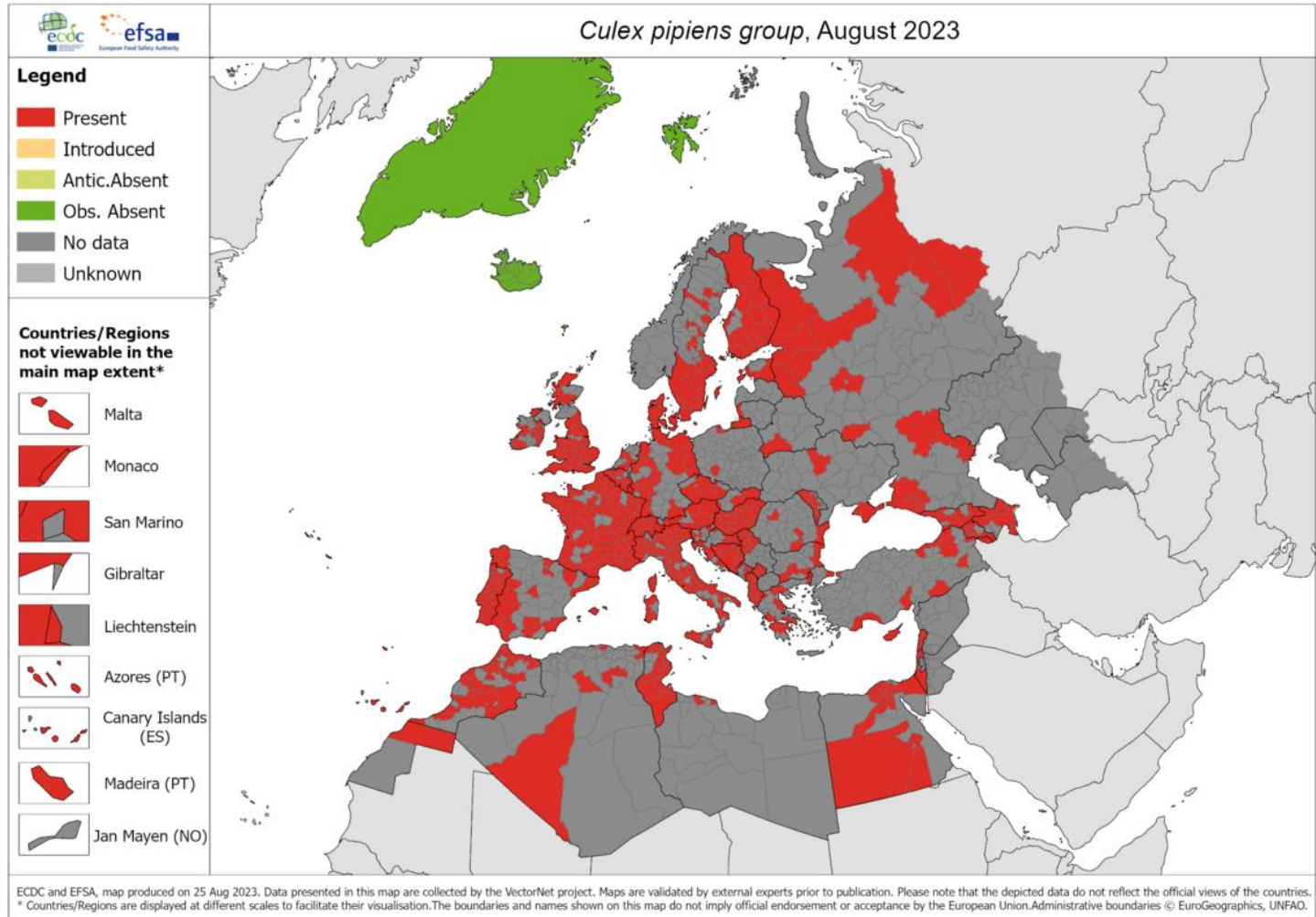
Culex spp.



Principaux arbovirus transmis par *Culex spp.* en Europe

Family	Virus	Cases reported in EU
Togaviridae	Chikungunya	Autochthonous
	Sindbis	Autochthonous
	Mayaro	Imported
	Eastern encephalitis	Imported
Flaviviridae	Dengue	Autochthonous
	Yellow fever	Imported
	Zika	Autochthonous
	Usutu	Autochthonous
	West Nile	Autochthonous
Bunyaviridae	Batai	Autochthonous
	Tahyna	Autochthonous

Flavivirus: Vecteur *Culex pipiens*

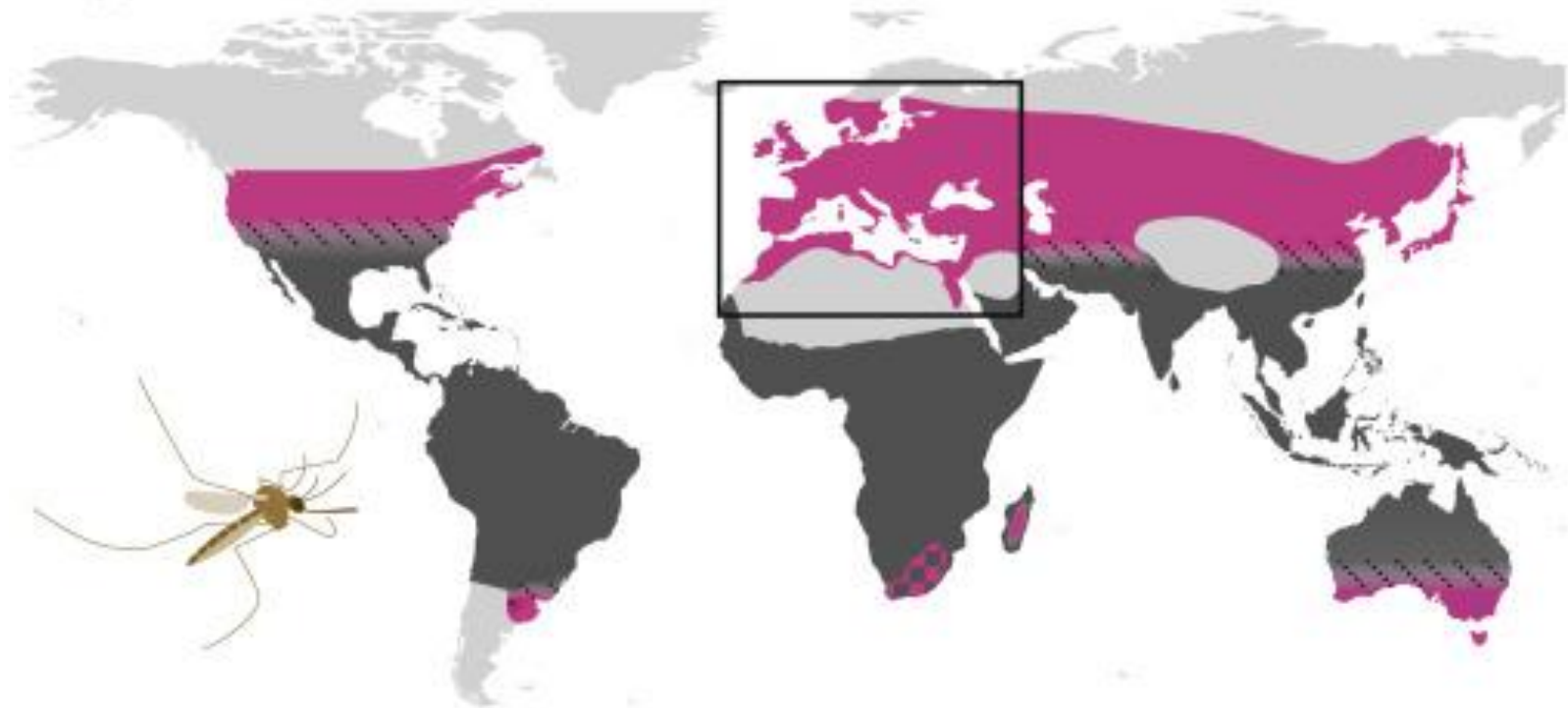


Fortement répandu en France et en Europe

Flavivirus: Vecteur *Culex* spp.

Cx. pipiens s. s.

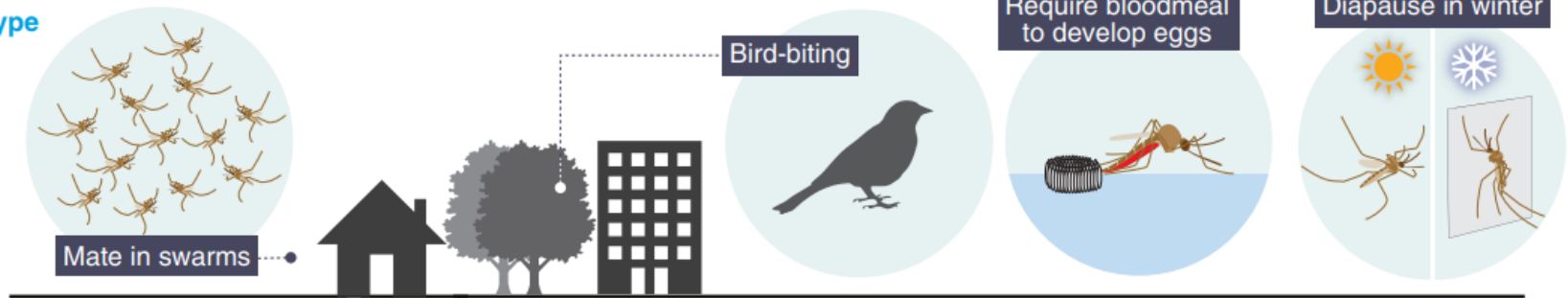
Cx. quinquefasciatus



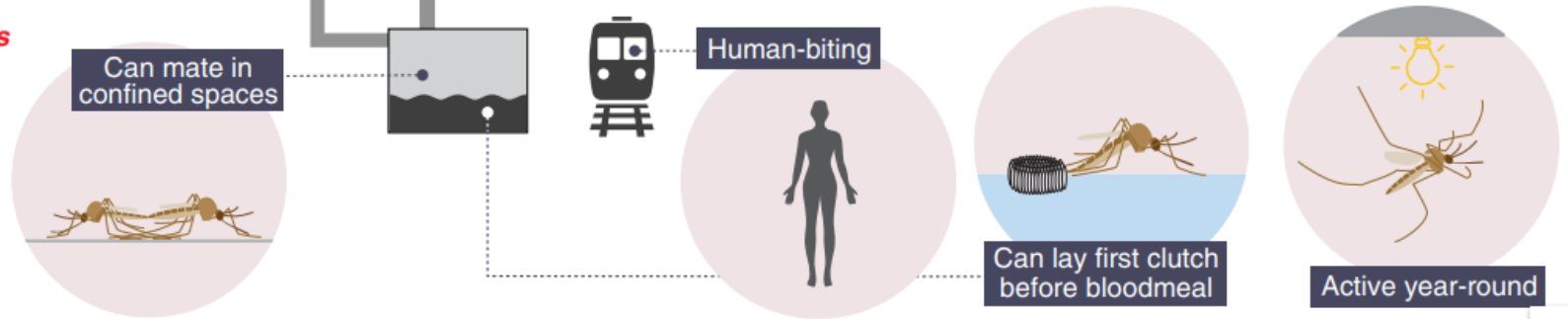
Current Biology

Flavivirus: Vecteur *Culex* spp.

pipiens
ecotype



molestus
ecotype



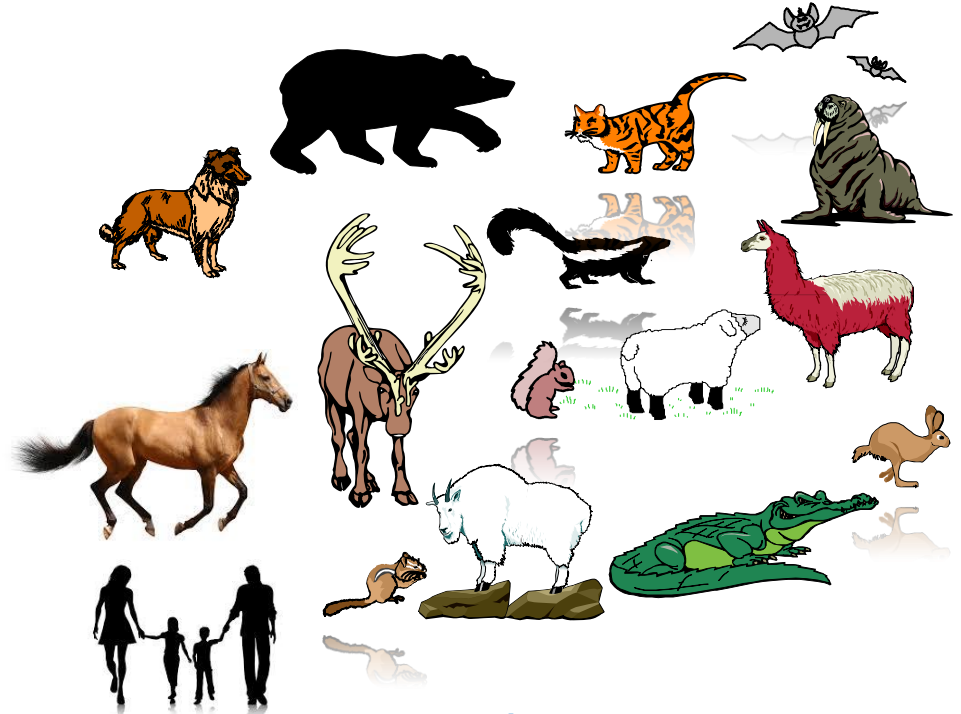
Flavivirus: Maladies à spectre d'hôtes très larges (ex: WNV)

Voie oro-fécale
(WNV)

Réservoir :
Oiseaux



Virus



Hôtes accidentels
(~ 30 espèces mammifères)

Cheval et Homme: cul de
sac épidémiologique

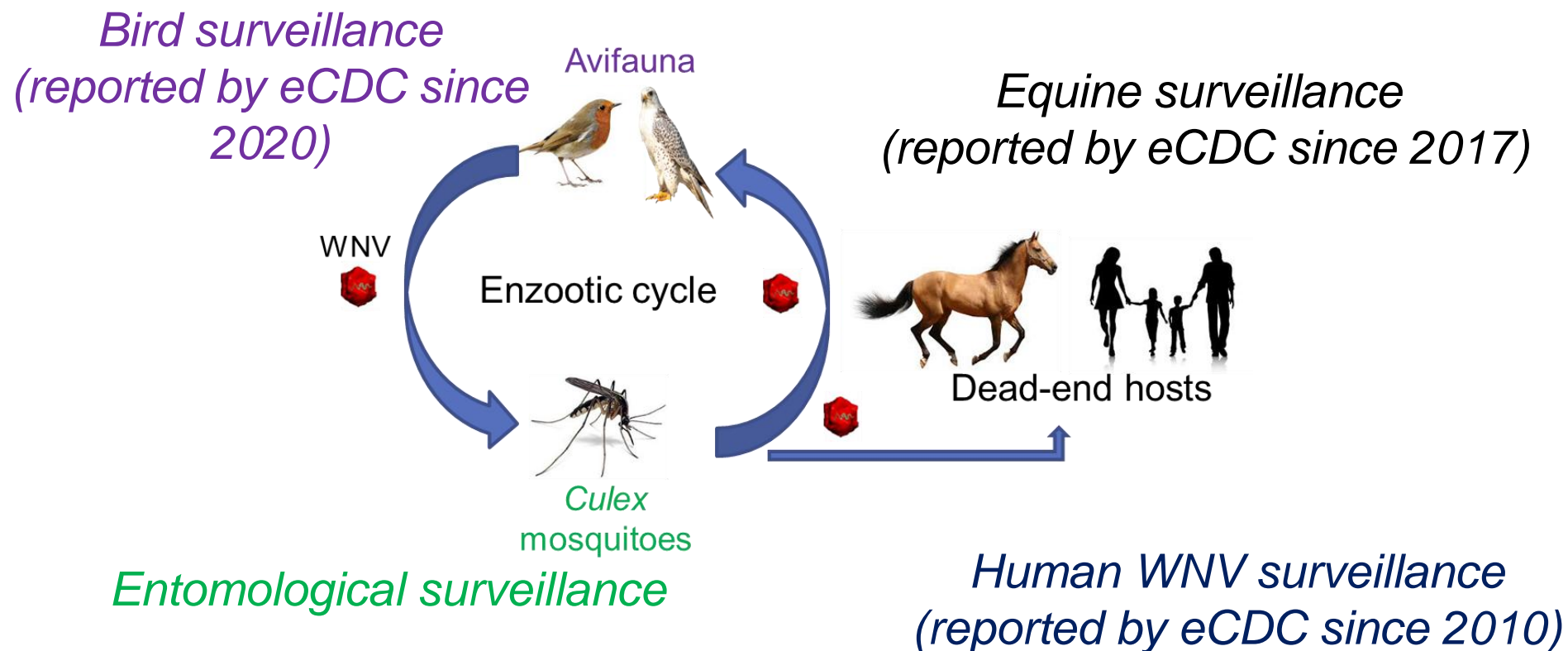


Vecteur : moustiques
genre *Culex*

Transmission verticale
(WNV)

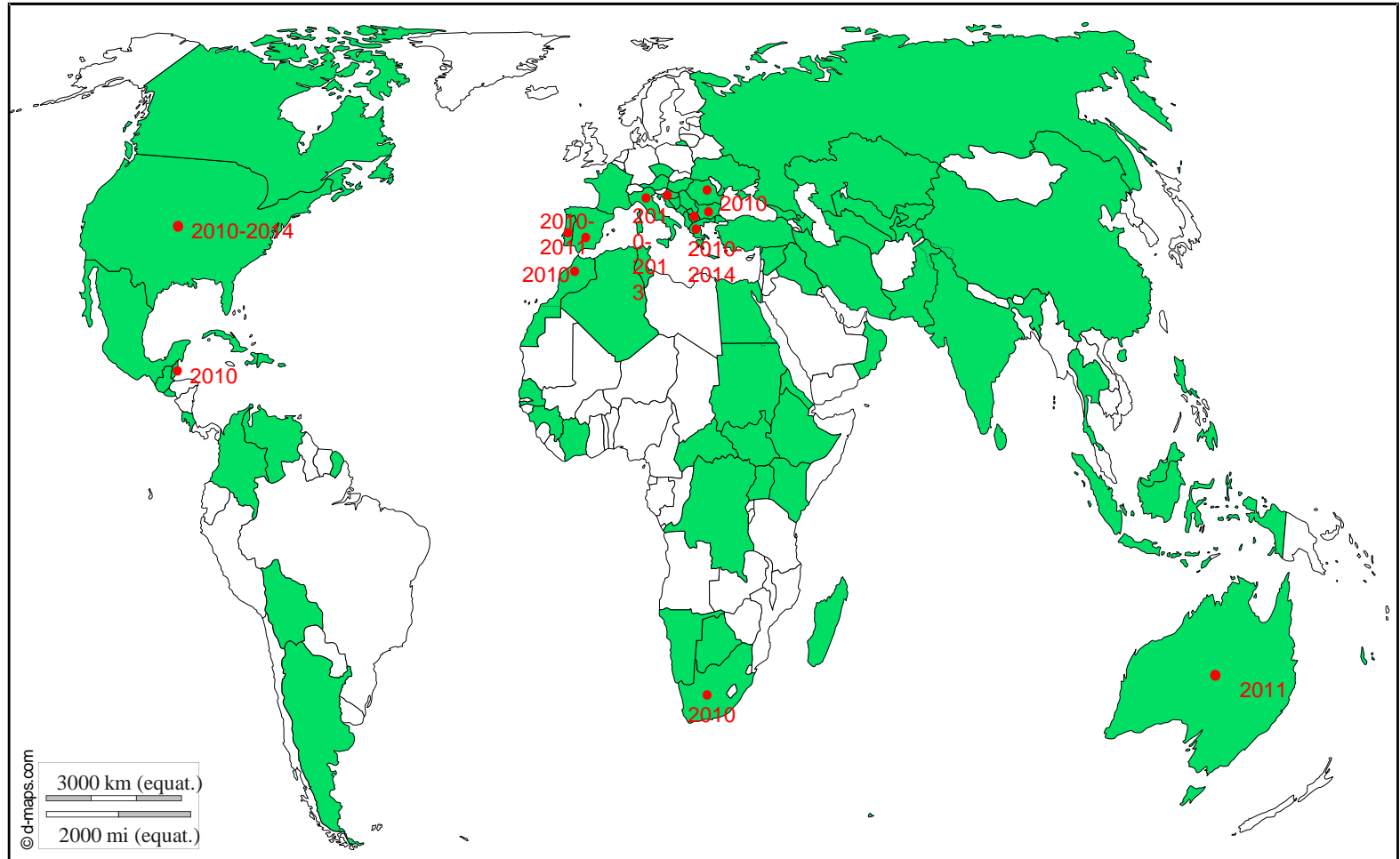


West Nile virus (WNV) infection is **notifiable** in **humans** and **equids** in the European Union

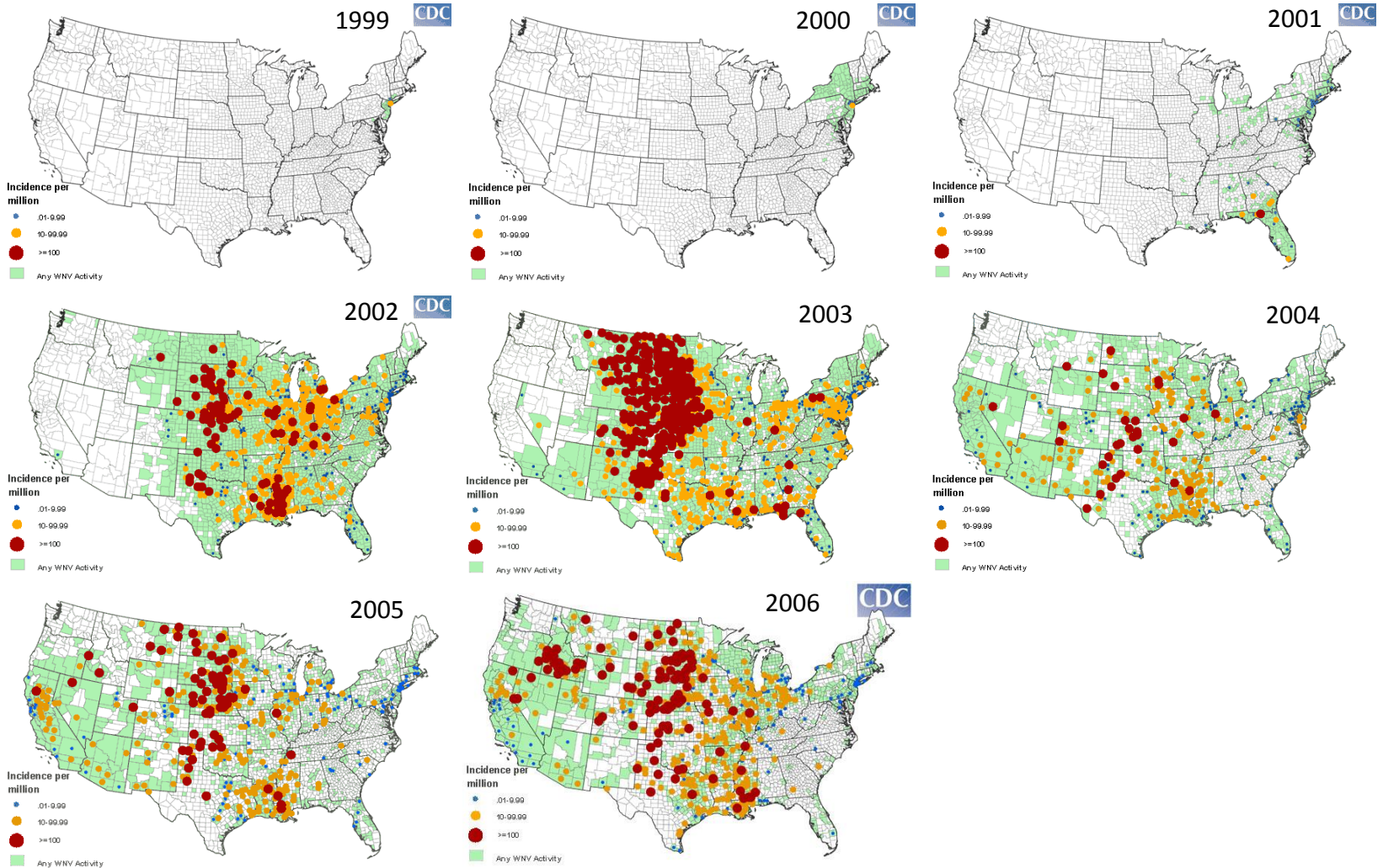


Distribution géographique du virus West-Nile (WNV)

Présent sur les 5 continents (exception Antartique)



WNV aux Etats-Unis

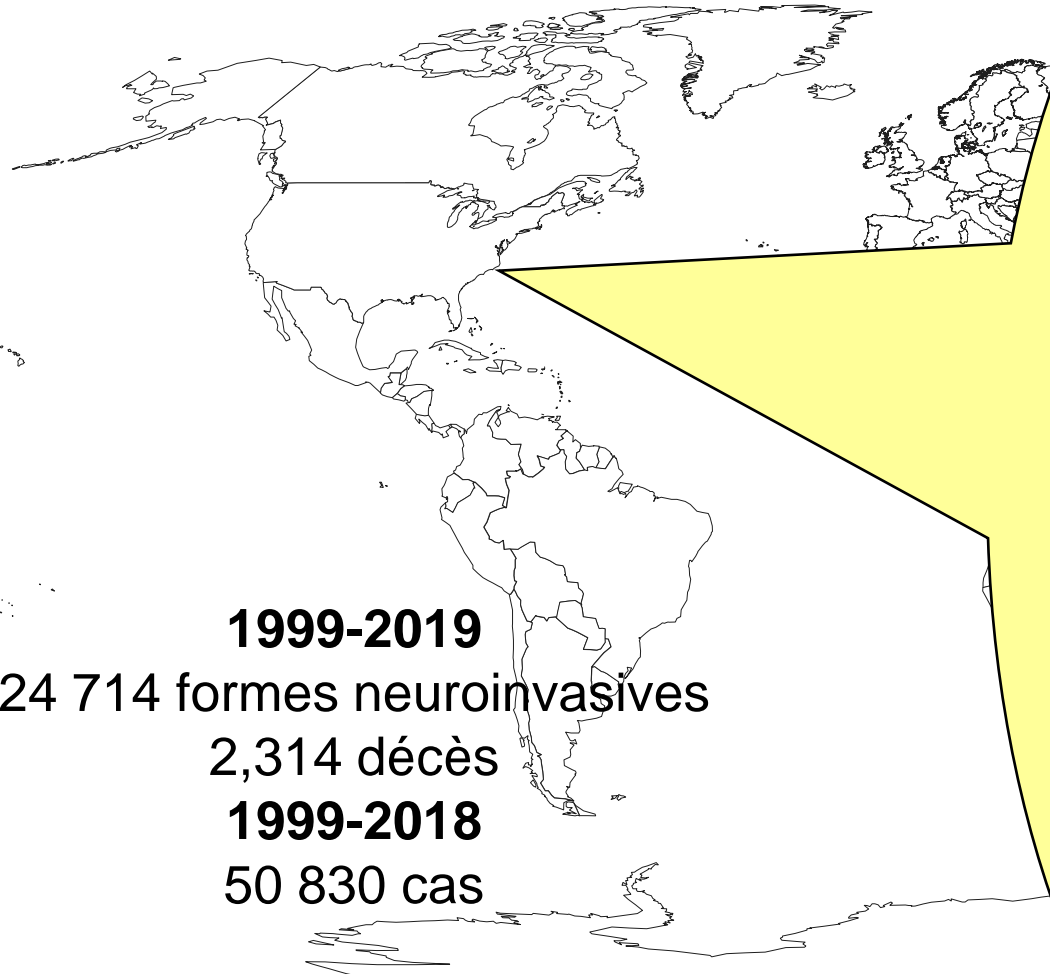


1999-2010 : >30 000 cas humains et 1200 morts

1999-2002 : >57000 corvidés morts

1999-2009 : >24000 cas équins (2002 : près de 15000 cas et 4500 morts)

WNV aux Etats-Unis



1999-2019

24 714 formes neuroinvasives

2,314 décès

1999-2018

50 830 cas

1999 : 62 cas, 7 décès

2000 : 21 cas, 2 décès

2001 : 66 cas, 10 décès

2002 : 4156 cas, 284 décès

2003 : 9862 cas, 264 décès

2004 : 2539 cas, 100 décès

2005 : 3000 cas, 119 décès

2006 : 4269 cas, 177 décès

2007 : 3630 cas, 124 décès

2008 : 1356 cas, 44 décès

2009 : 720 cas, 32 décès

2010 : 1 021 cas, 57 décès

2011 : 702 cas, 43 décès

**2012: 5,674 cas ! 2873 neuroinvasive cas,
286 décès**

2013: 2,469 cas (1,267 neuroinvasive cas),
111 décès

2014 : 2,122 cas, 1,283 neuroinvasive cas,
85 décès

2015: 1,312 neuroinvasive cas,
111 décès

2016: 1,140 neuroinvasive cas,
94 décès

2017: 1,339 neuroinvasive cas,
121 décès

2018: 1,176 neuroinvasive cas,
86 décès

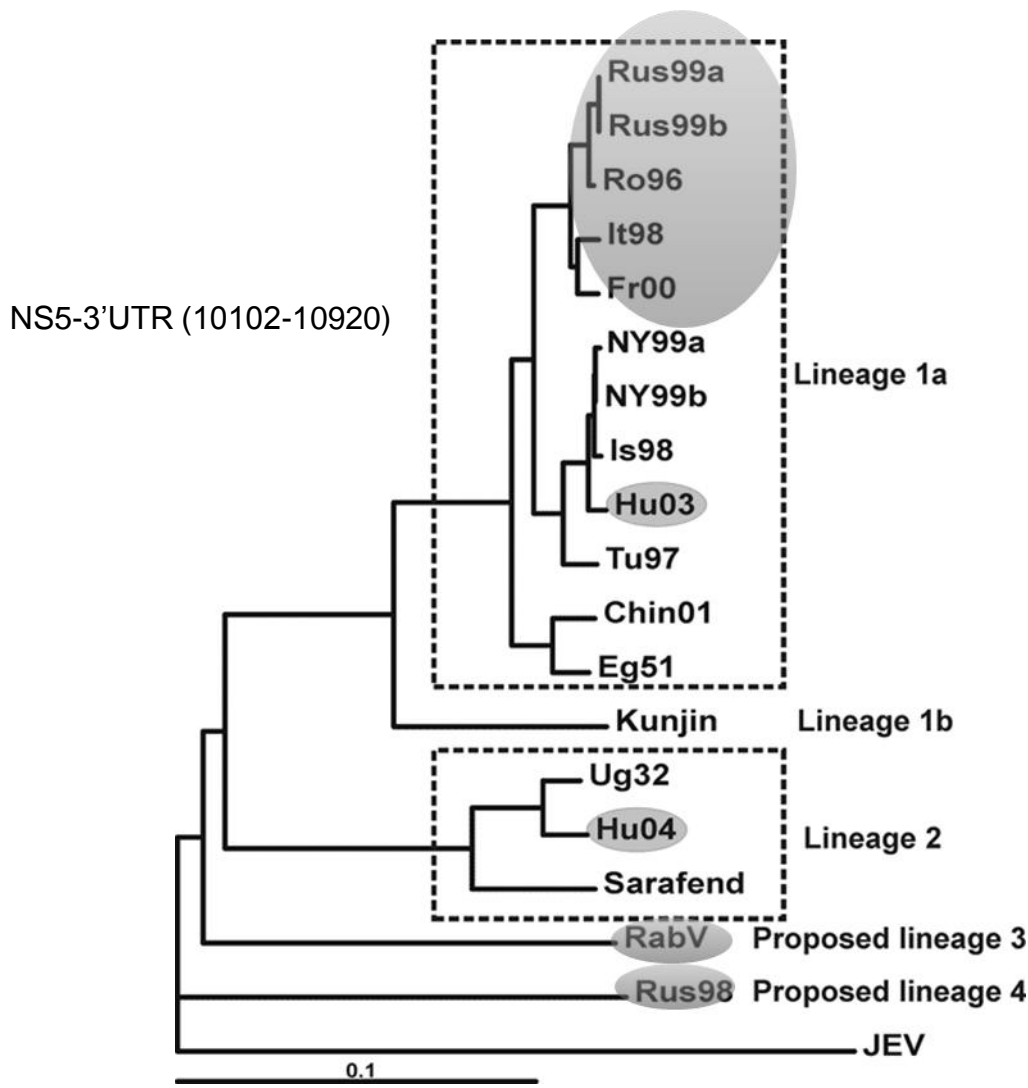
2019: 917 cas, 600 neuroinvasive cas,
49 décès

2020 : 47 neuroinvasive, 2 décès

between 1999 and 2010, ~1.8 millions infections with ~360,000 sick people; 12,852 cas of encephalitis/meningitis and 1,308 décès (Science, Kilpatrick AM, 2011)

Phylogénie de WNV

8 lignages



Lignage 1: worldwide distribution West Africa, Middle East, East and Southern Europe, America and Australia.

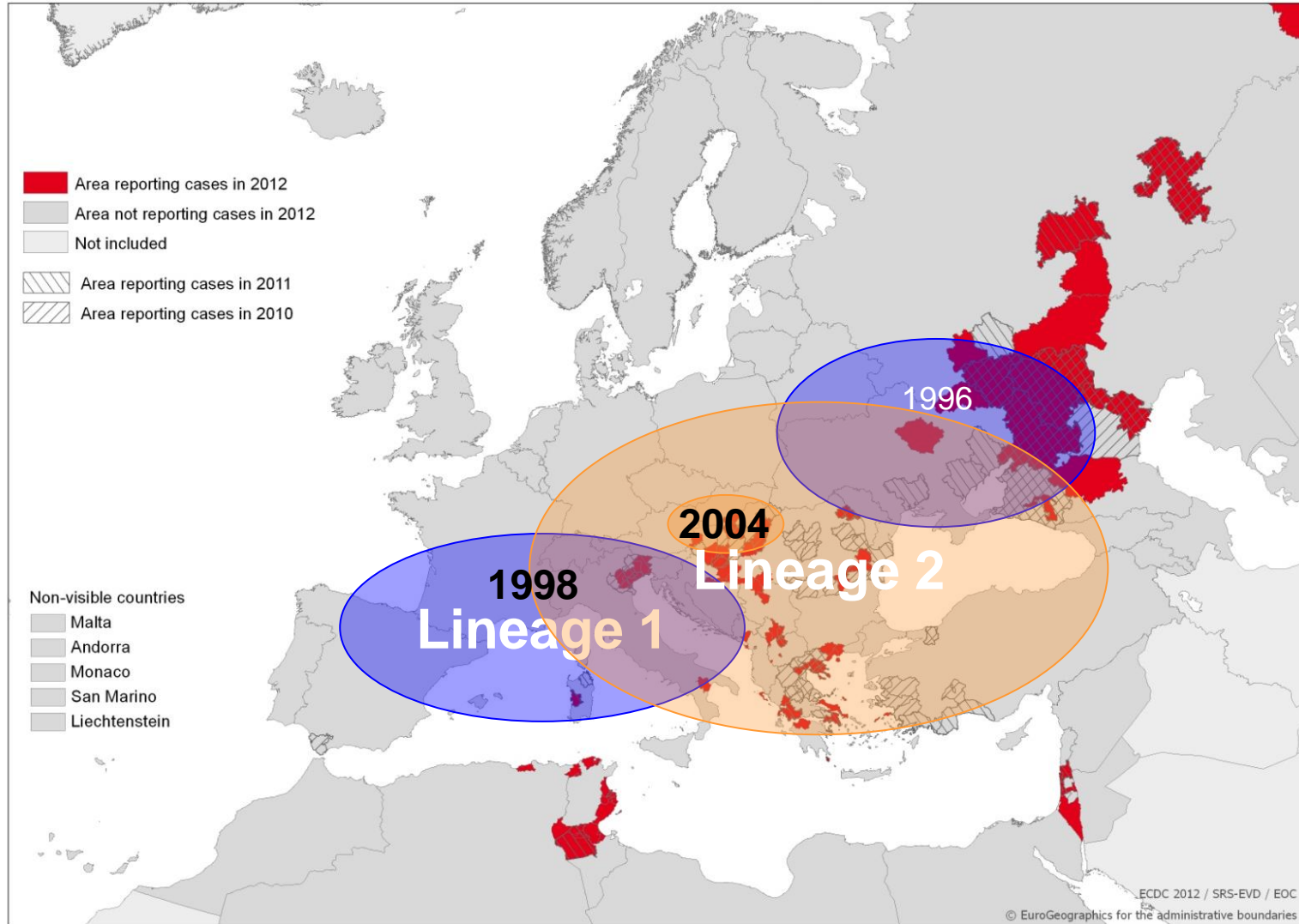
Lignage 2: Africa, Senegal, Ouganda, R.C.A, Kenya, Madagascar.

Lignage 3 et 4 : central Europe

Lignage 5 : souche indienne

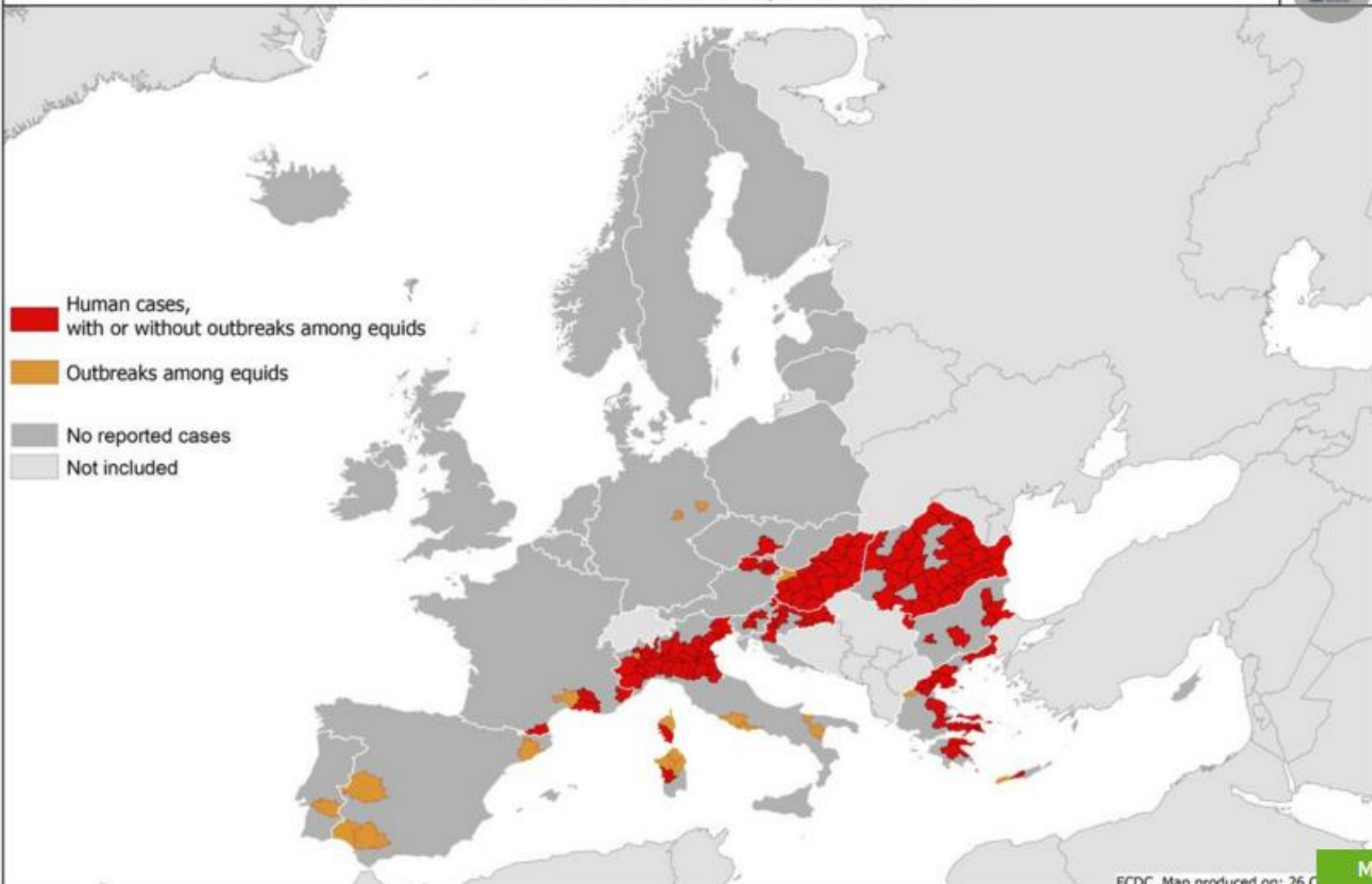
(Bakonyi T et al., EID, 2006)

WNV: un virus ré-émergent en Europe



2018, année exceptionnelle de circulation de WNV

Distribution of West Nile virus infections among humans and outbreaks among equids in the EU
Transmission season 2018; latest data update 25 Oct 2018



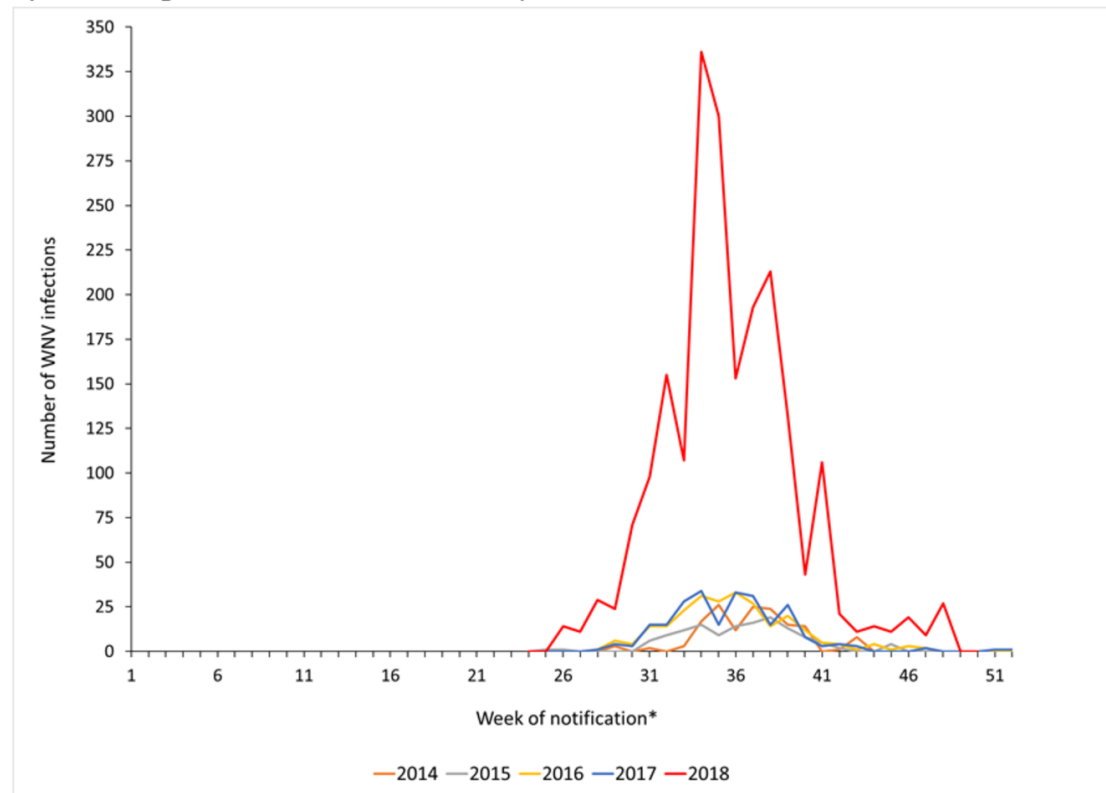
ECDC. Map produced on: 26 Oct 2018

Man

Intensification de la circulation de WNV en Europe

➤ Cas humains enregistrés dans les pays de l'Union Européenne

Number of WNV infections in EU/EEA and EU enlargement countries by epidemiological week of notification*, 2014-2018.



* Week of notification to national authorities or if missing, week of notification to ECDC.

En 2018 :

2083 cas humains

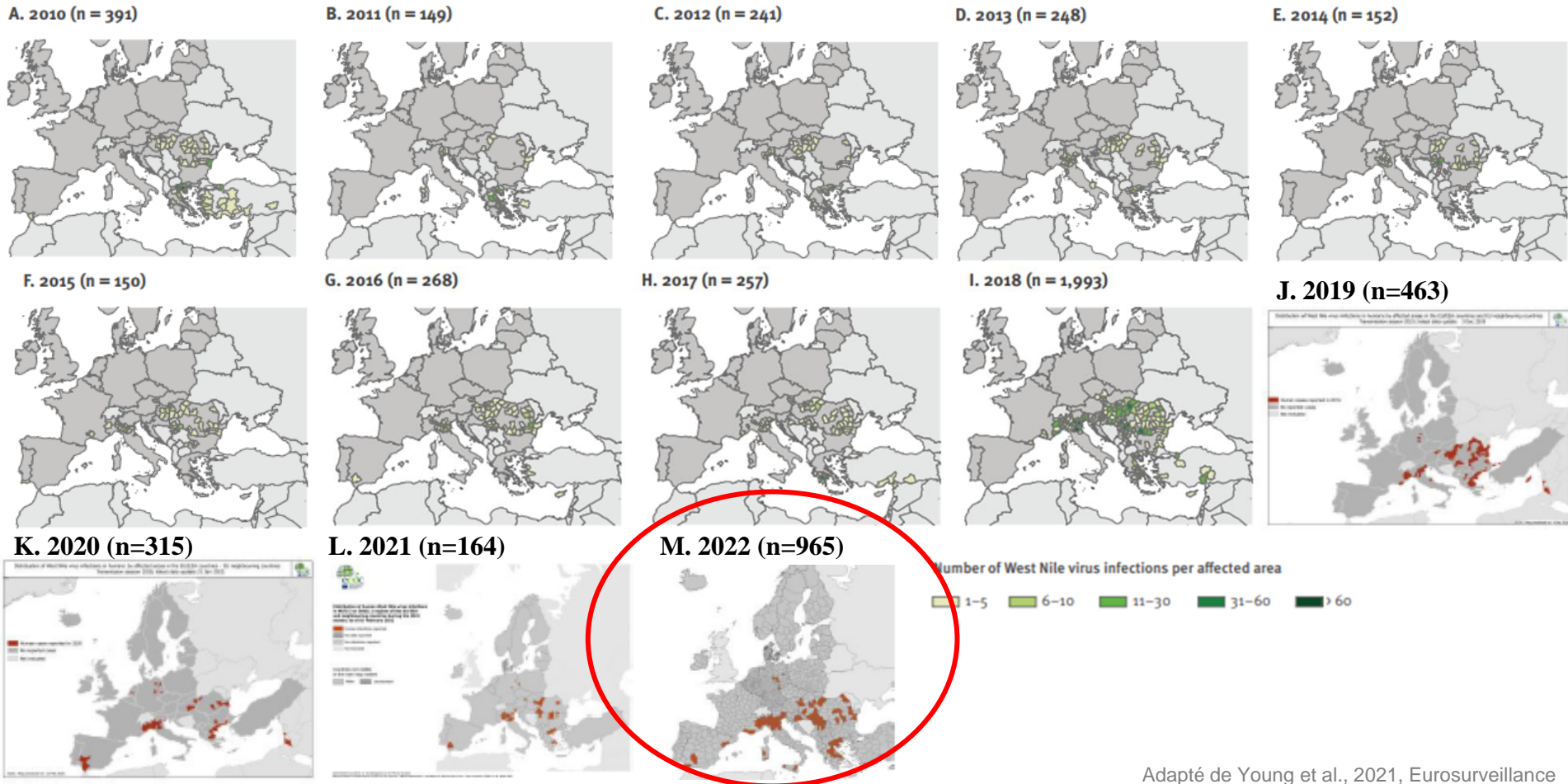
- 1 503 dans les pays de l'UE : Italie (576), Grèce (311), Roumanie (277), Hongrie (215)...
 - 580 cas humains dans les pays voisins : Serbie (415)...
- ➔ 7,8 fois plus qu'en 2017

181 décès (8,7% des cas rapportés)

285 cas équins : Italie (149), Hongrie (91)...

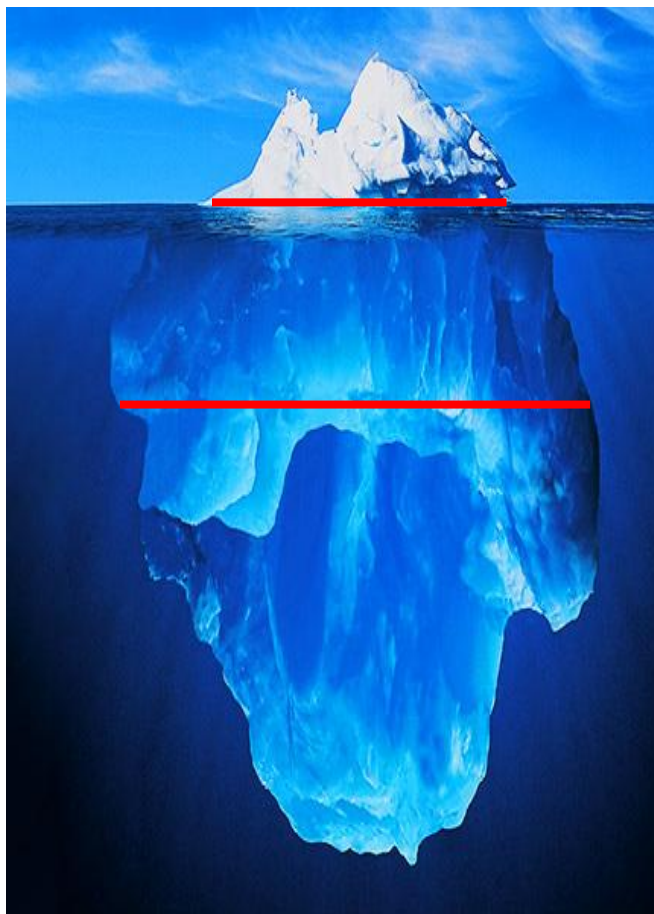
Les pays de l'Union Européenne ont enregistré plus de cas humains de fièvre West Nile en 2018 que sur les 7 années précédentes cumulées.

WNV en Europe: l'agenda d'un virus imprédictible au 20ème et 21ème siècle



Adapté de Young et al., 2021, Eurosurveillance

Signes cliniques



Formes neuroinvasives : 1-10%

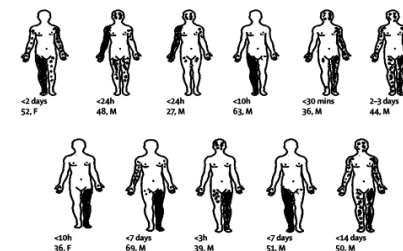
Létalité : 20-57% (cheval), 10% (homme)

Infections bénignes : < 20%
Syndrome pseudo-grippal

Formes asymptomatiques : 70-79%

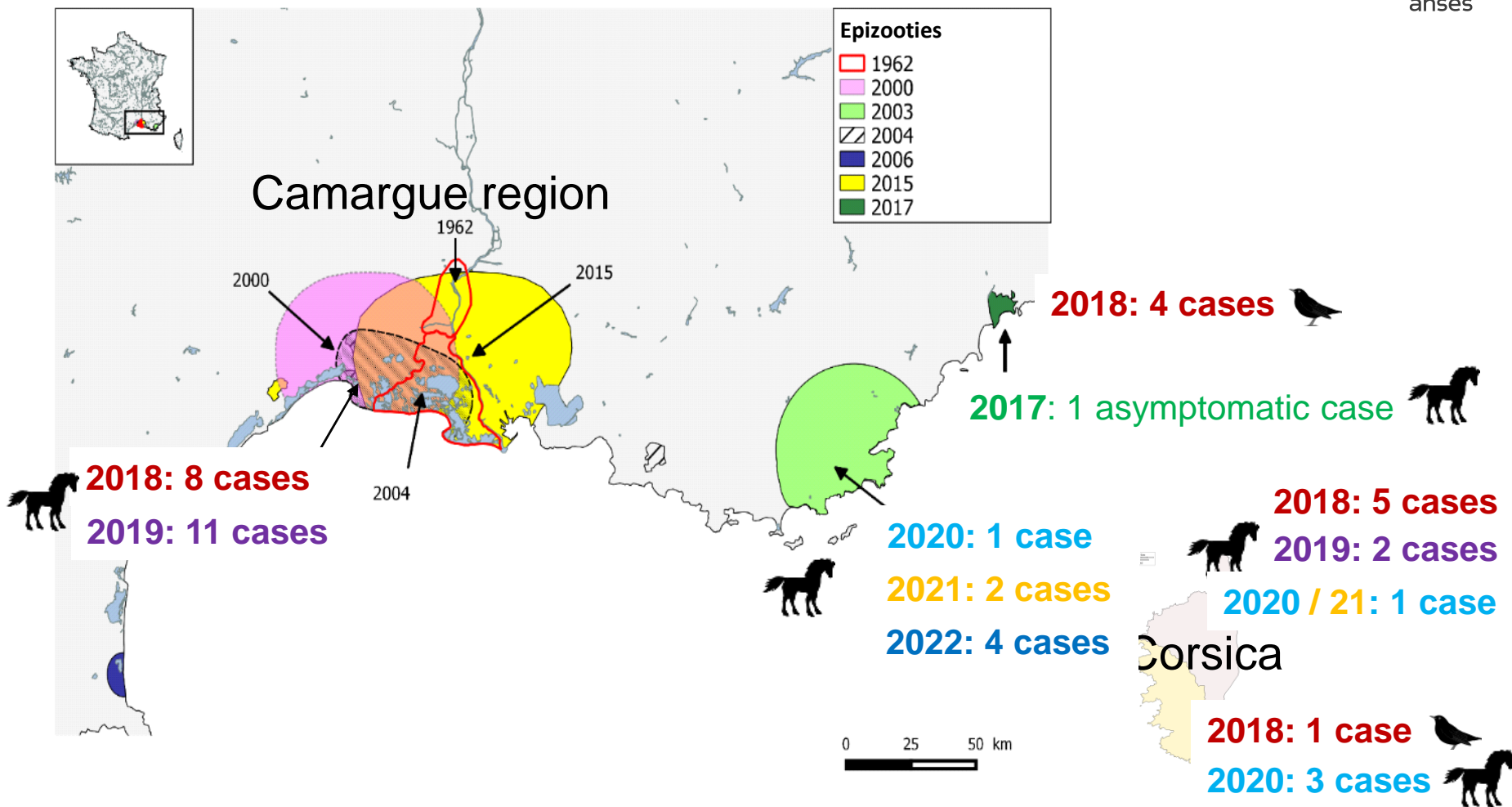


Mortalités rares et isolées (en Europe)



Paralysie flasque
(Kramer et al. Lancet Neurol, 2007)

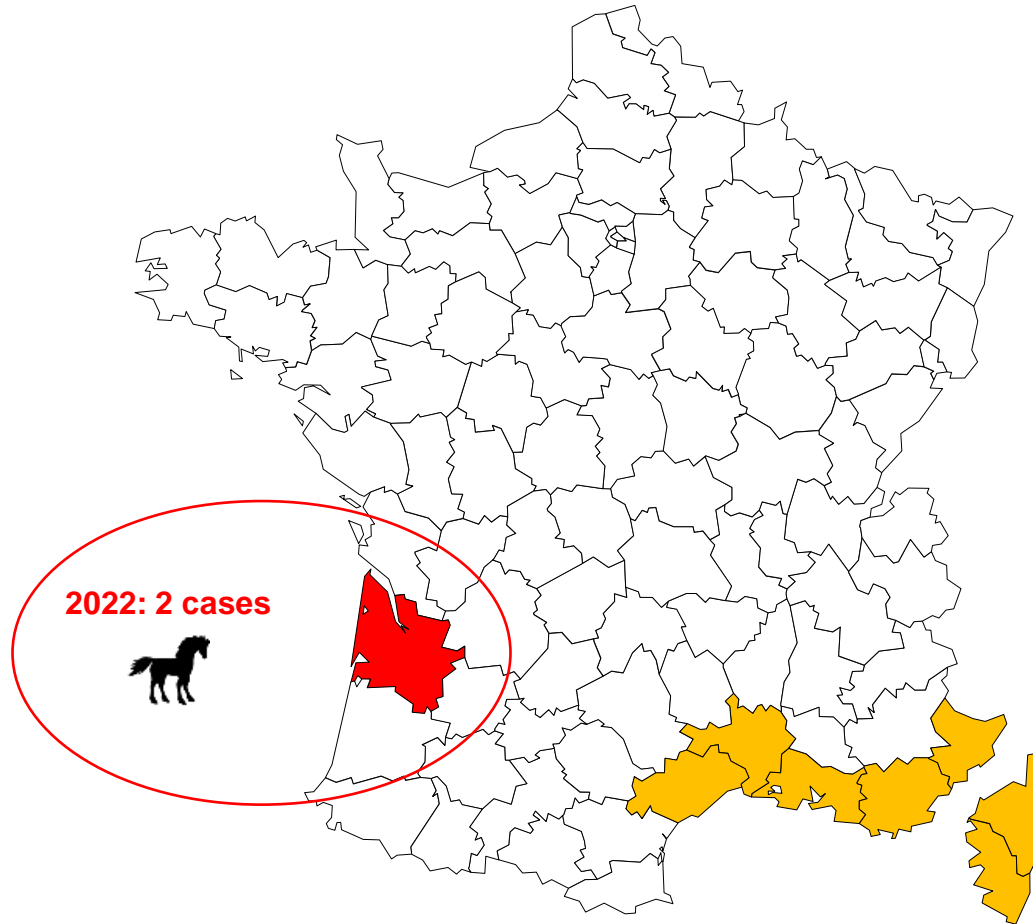
Epizooties WNV en France, 2017 - 2022



➤ Circulation enzootique de WNV en Camargue

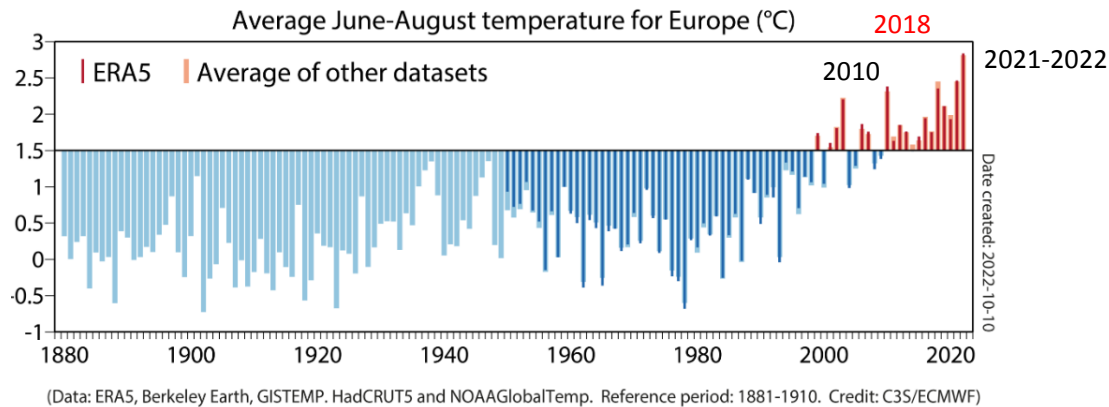
➤ Emergence de WNV en Corse, dans les Alpes-Maritimes depuis 2018, dans le Var depuis 2020.

Epizootie 2022 : émergence de WNV en Gironde

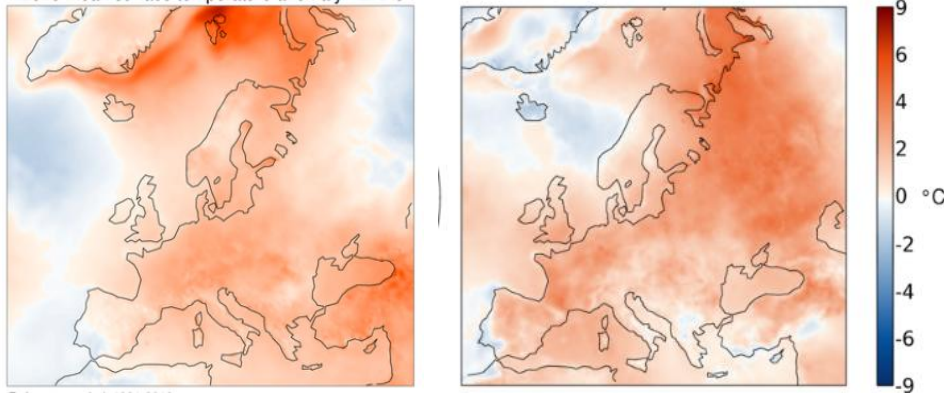


- Détection de **2 équidés infectés par WNV en Gironde**, département indemne au virus jusqu'en 2022

Années 2018 et 2022: Conditions climatiques anormales



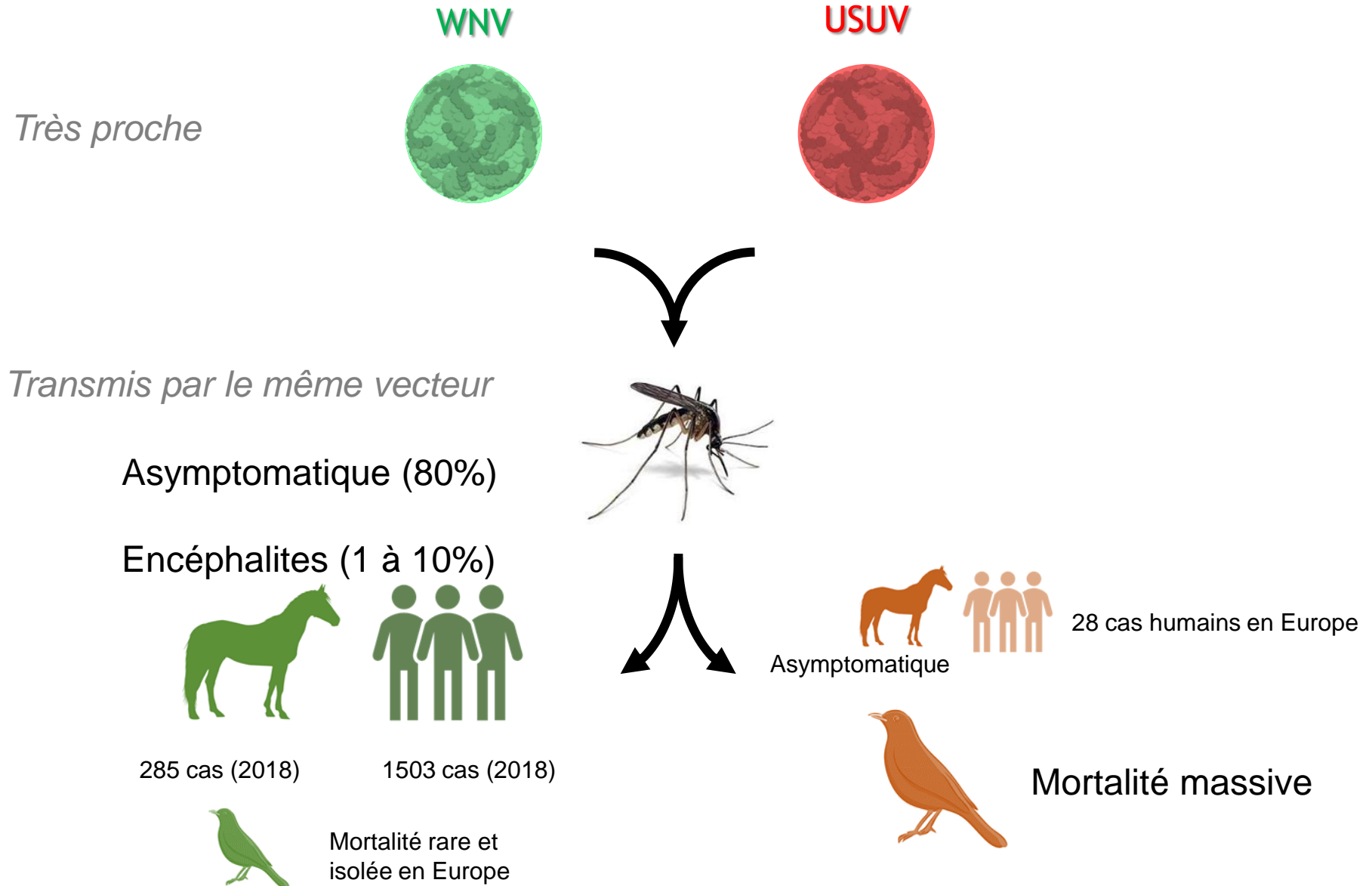
Anomalies de l'air en surface
été 2018 été 2022



Corrélation entre épidémies WNV et conditions climatiques

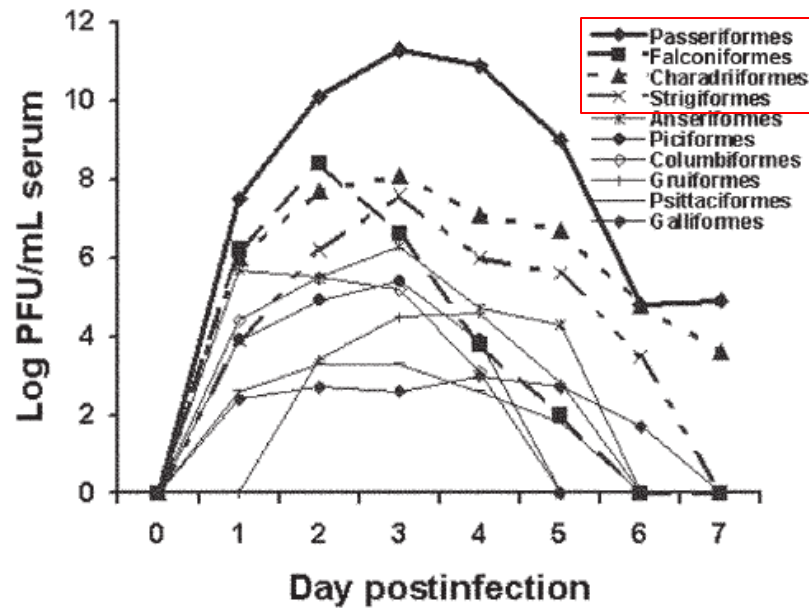
- Printemps chauds et longs
- Sécheresse
- Inondations

Le virus Usutu: virus à potentiel d'émergence



Rôle central de l'avifaune dans l'introduction de WNV et USUV en Europe

Komar et al, EID, 2003



Mortalités massive aux USA, Israël

(corvidés, autres passereaux, rapaces diurnes)

Mortalités rares et isolées en Europe

(corvidés, autres passereaux, rapaces diurnes)



Espèces sensibles et pathogénicité

- **Spectre d'hôtes large: 93 espèces d'oiseaux infectées** appartenant à 13 ordres et 26 familles
- **Mortalité massive** dans l'avifaune sauvage et captive (**enjeu de conservation**)
- **Hautement virulent** chez le merle noir (*Turdus merula*), la chouette lapone (*Strix nebulosa*), la mésange bleue (*Parus coeruleus*) et le moineau (*Passer domesticus*)



Infection à USUV chez l'Homme: une zoonose?

Country	Year	Number	Sample	Clinical signs	Studied population	Identified strains
CAR	1981	1	Blood	Eruptive fever	Clinical case	Africa 3
Burkina Faso	2004	1	Blood	Fever and jaundice	Clinical case	?
Italy	2009	1	CSF	Meningoencephalitis	Clinical case	Europe 1
	2009	1	Blood	Encephalitis	Clinical case	Europe 2
	2008–2009	3/44	CSF	Meningoencephalitis	Meningoencephalitis patients	?
	2008–2011	8/306 + 2/609	CSF / Blood	Meningoencephalitis / Healthy	Meningoencephalitis patients (CSF), various healthy and sick subjects (serum)	?
	2018	1/44	Blood	Healthy	Blood donors	Europe 1
	2016–2018	25/73964	Blood	Healthy	Blood donors	?
	2017–2018	9	Blood	Healthy	Blood donors	Europe 2, Europe 3 and Europe 4
	2017–2018	8/1967	Blood / Urine	Neuroinvasive diseases / Fever / Arthralgia / Myalgia	Patients with suspected arboviral infection	Europe 2
Croatia	2013	3/95	Blood	Meningoencephalitis	Meningoencephalitis patients	?
	2018	3/178	Blood / Urine	Neuroinvasive diseases	Neuroinvasive cohort	Europe 2
Germany	2016	1	Blood	Healthy	Blood donors	Europe 3
Netherlands	2018	7/12040	Blood	Healthy	Blood donors	Europe 3
France	2016	1/166	CSF	Idiopathic facial paralysis	Patients with infection and/or neurological signs	Africa 2
Austria	2017	6/12047	Blood	Healthy	Blood donors	Europe 2
	2018	18/31598	Blood	Healthy / Rash	Blood donors	Europe 2 and Africa 3
Hungary	2018	1	Blood	Aseptic meningitis	Clinical case	Europe 2

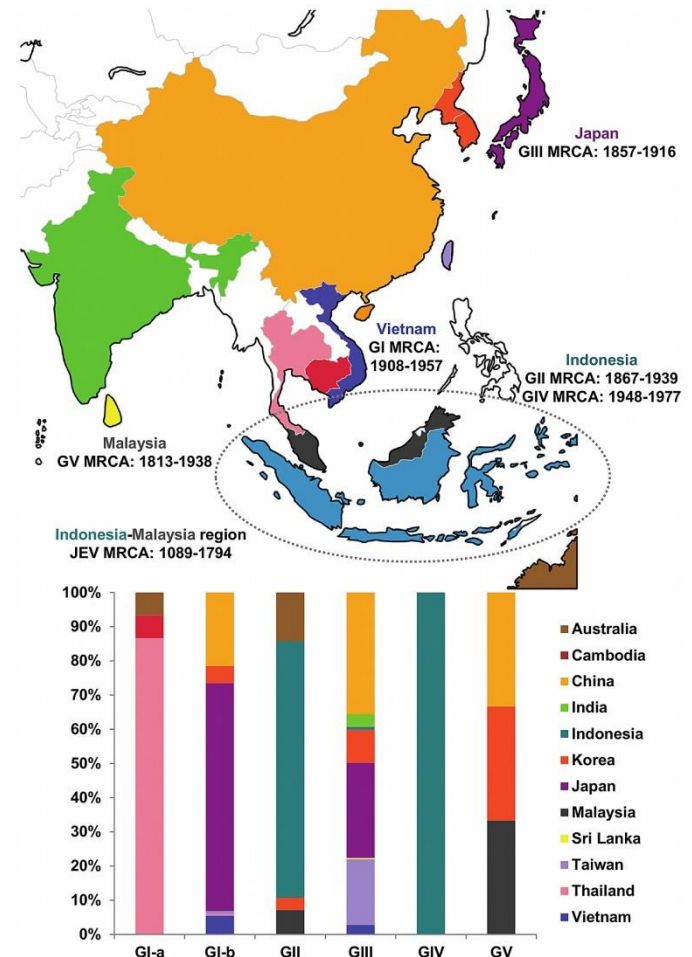
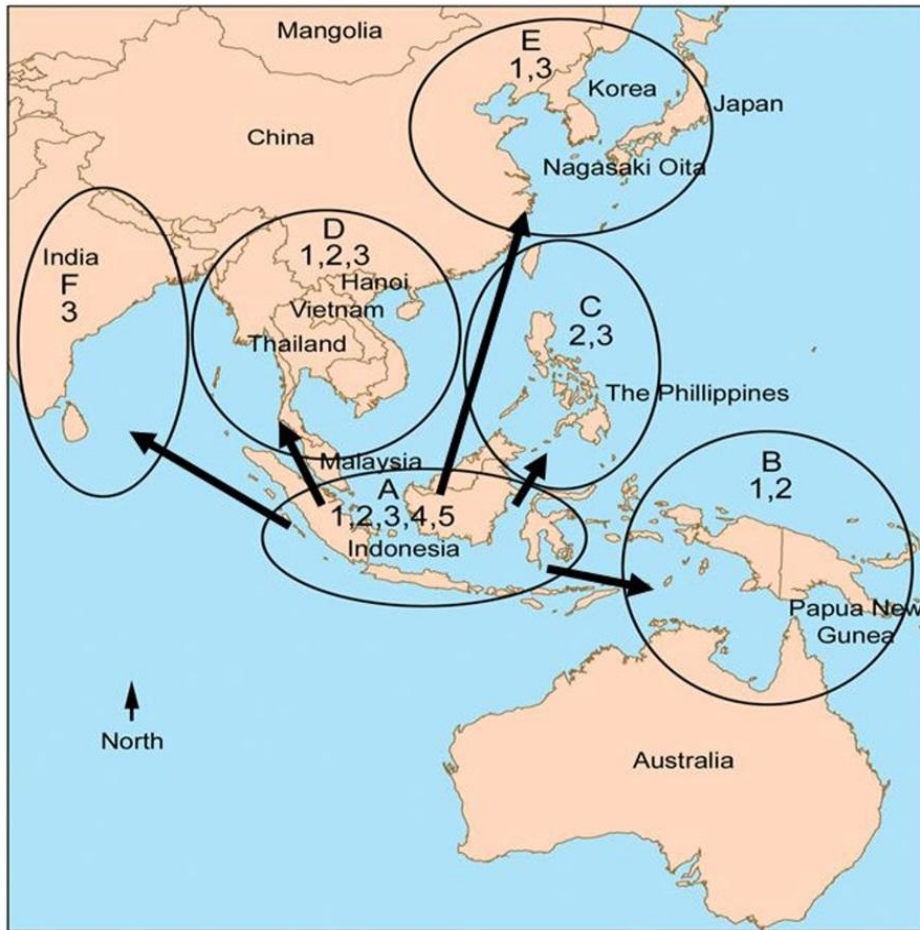
This table summarizes acute human cases of USUV infection described in the literature and the viral strains involved
 CAR Central African Republic

➤ Détection de cas neurologiques d'infection à USUV en Europe (Europa 2)

D'autres arboviroses à surveiller...

L'encéphalite japonaise

JEV : un virus qui gagne du terrain



➤ 1 genotype, 5 génotypes

➤ Génotype 1 et 3 associés aux formes épidémiques

JEV : un virus qui gagne du terrain

Japanese encephalitis, countries or areas at risk



Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization(WHO)

Data source: IVB database

Date of slide: 02/05/2018

Disclaimer:

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 nor 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.
World Health Organization, WHO, 2018. All rights reserved



Pays ou régions dernièrement infectés : archipel indonésien, Australie, Nouvelle-Guinée, Inde du Sud-Ouest

JEV : Epizootie en 2022



★ Epizooties dans les porcherie depuis
Février 2022 (50 exploitations affectées)

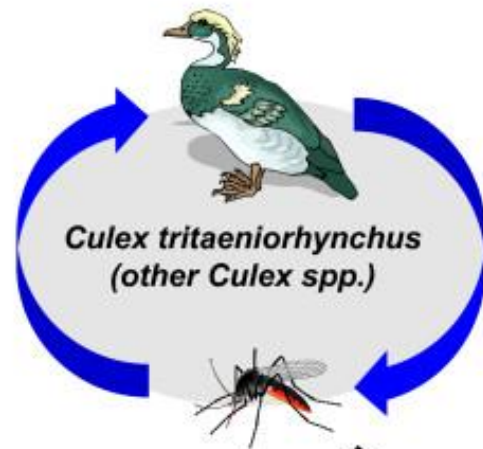
- 30 Mars: Epizootie (Alpaga)
- Mai: Suspicion de cas équin
d'infection(30)

**Aucun cas confirmé malgré des
symptomes neurologiques et des
test biologiques positifs**

- Juin: 40 cas d'infection humaine dont
5 décès

JEV : cycle de transmission

Endemic / natural cycle

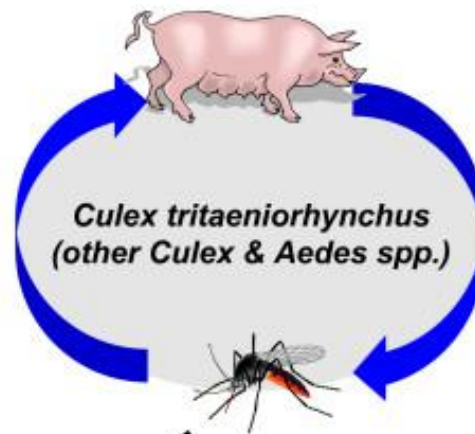


„rice fields“



rural infections

Amplification cycle



„farms“



rural & peri-urban infections

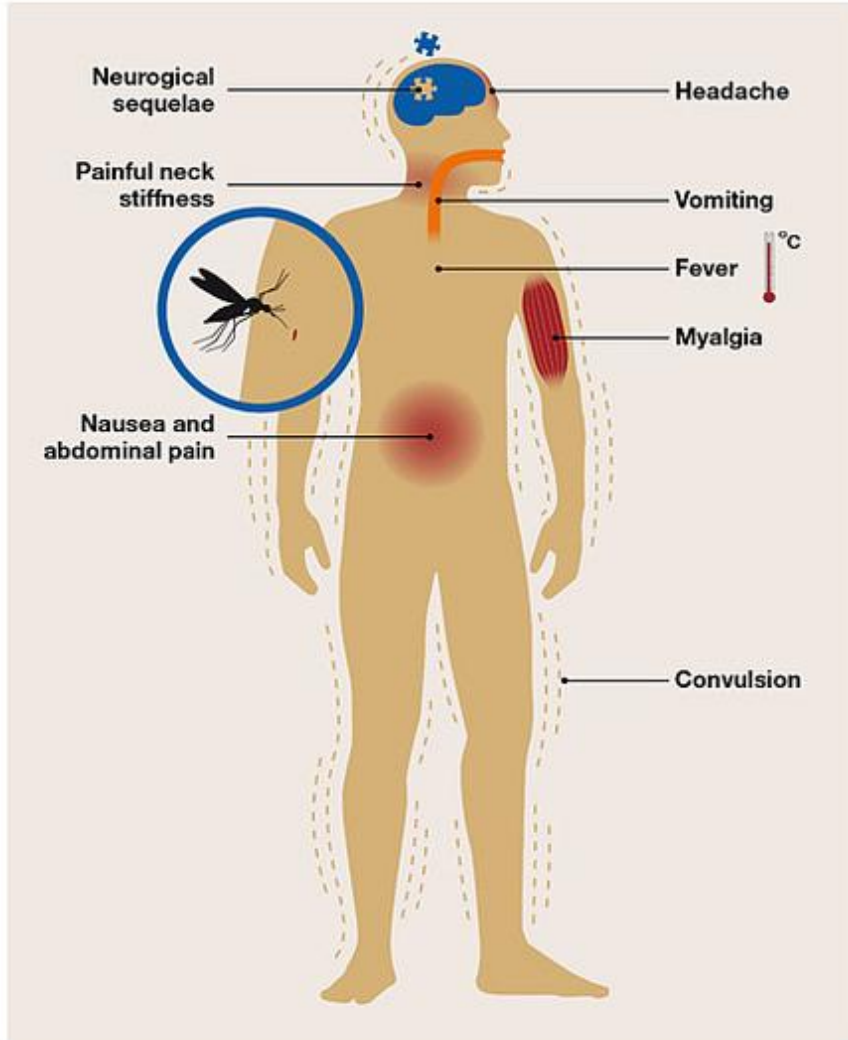


dead-end hosts



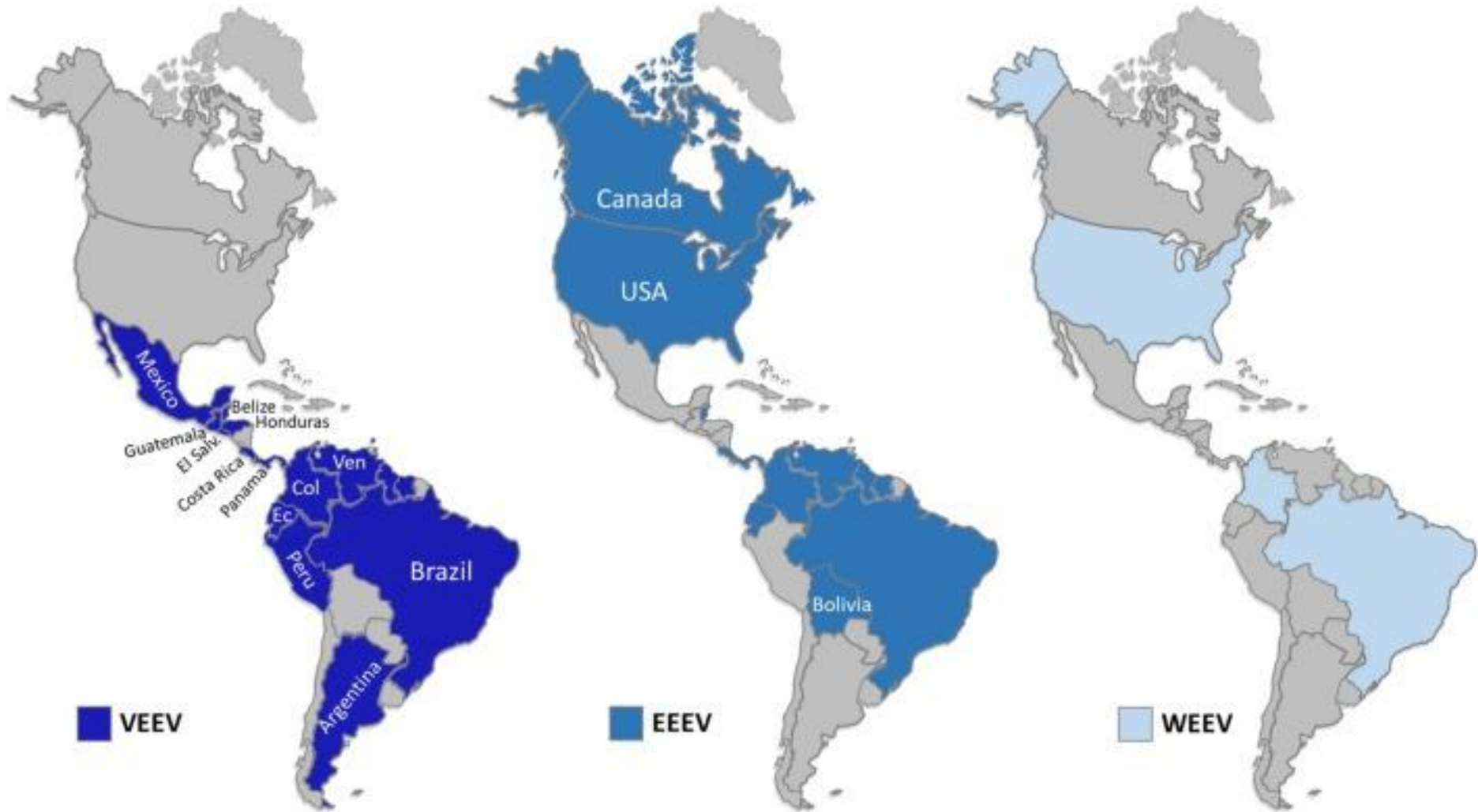
Effet sur la reproduction des porcs infectés

JAPANESE ENCEPHALITIS SYMPTOMS



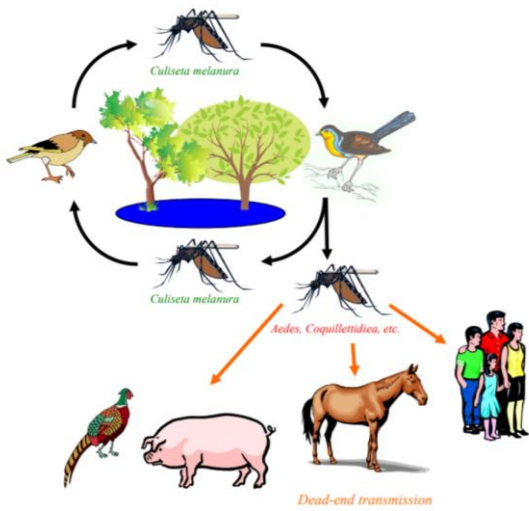
- Infection neuro-invasive : 1/200 patient infecté.
- La létalité peut être aussi élevée que 67% (cas neuro-invasifs)
- Séquelles neurologiques lors d'infection neuro-invasive chez 45-70% des patients ayant survécu
- Létalité de 5-30% chez le cheval
- Incidence mondiale estimée à 45000-70000 cas et 10000 décès

Virus des Encéphalites équine exotiques

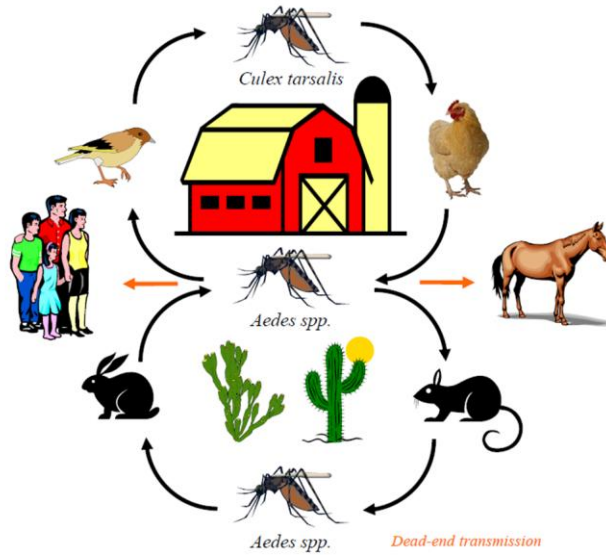


Cycles de transmission

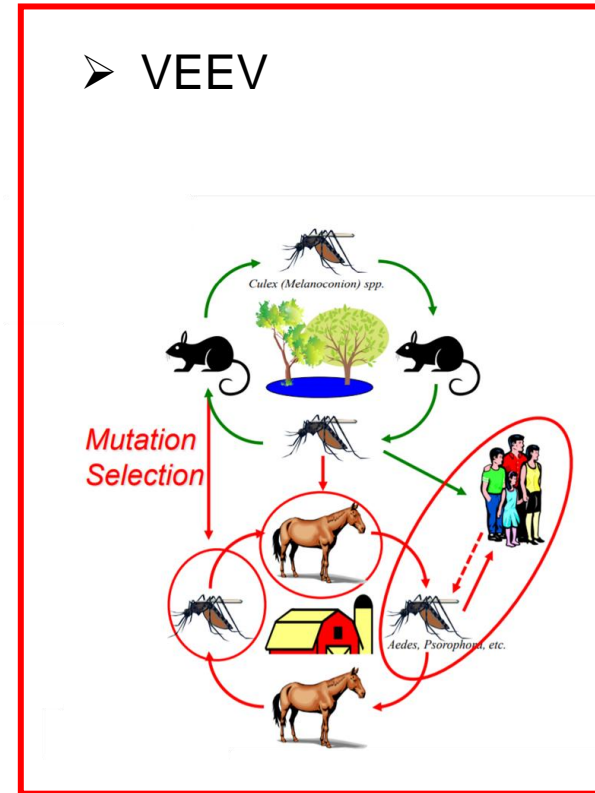
➤ EEEV



➤ WEEV



➤ VEEV



Remerciements

Unité Virologie, LSAn Equipe Zoonoses équinés et Neurovirologie



S. Zientara
N. Dheilly
C. Migne
M. Dumarest
T. Helle
C. Beck
S. Lecollinet
B. Durand



CIRAD Guadeloupe

E. Albina
R. Aprelon
L. Fiacre
M. Geffroy
T. Lefrançois
N. Pagès
J. Pradel



Office Français de la biodiversité (SAGIR)



A. Decors
S. Desvaux



Ecole vétérinaire de Toulouse



G. Leloch
L. Hivert

Ecole vétérinaire de Nantes



P. Gourlay



Association Française des parcs
zoologiques

Fédération Nationale des Chasseurs



E. Faure

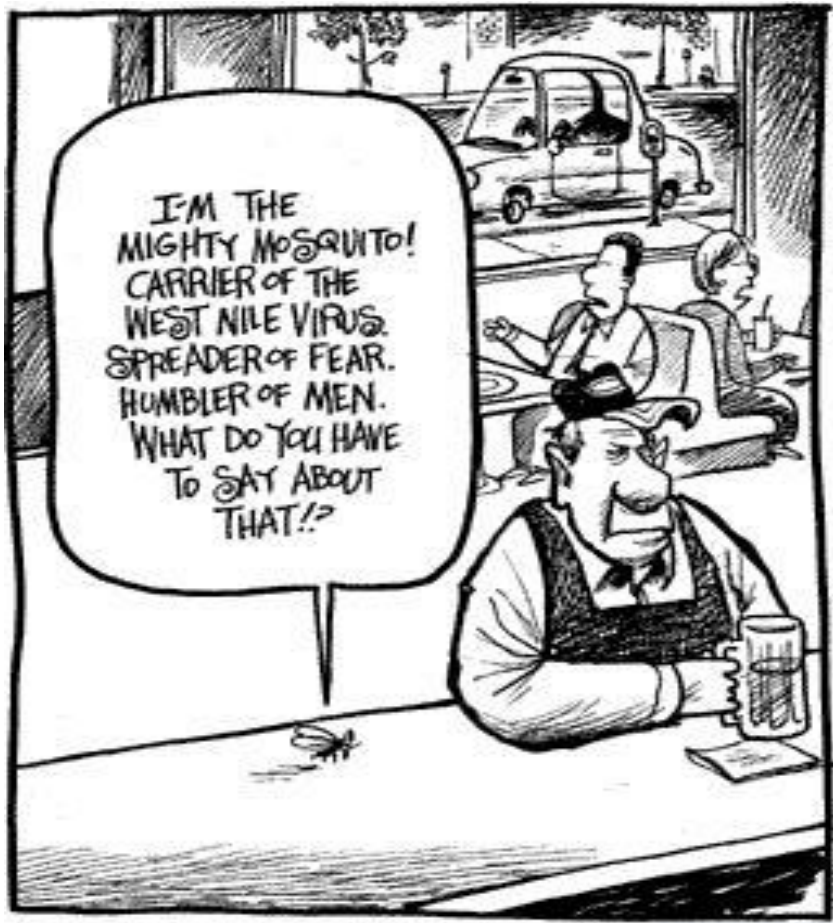
Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort



P. Arné
G. Jouvion



Tous les acteurs de la surveillance des arbovirus en France



Merci pour votre attention!