

Zika: le pacte du virus et du moustique

Arnaud Fontanet

Institut Pasteur

Conservatoire National des Arts et Métiers

Collège de France (2018-2019)

1947

Uganda

Première description: Ouganda, 1947

Forêt Zika



<http://edition.cnn.com/2016/02/02/health/zika-forest-viral-birthplace/>



<http://edition.cnn.com/2016/02/02/health/zika-forest-viral-birthplace/>

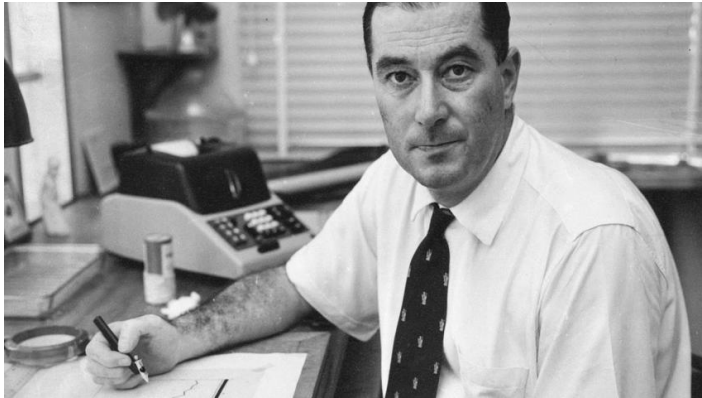


https://en.wikipedia.org/wiki/Rhesus_macaque

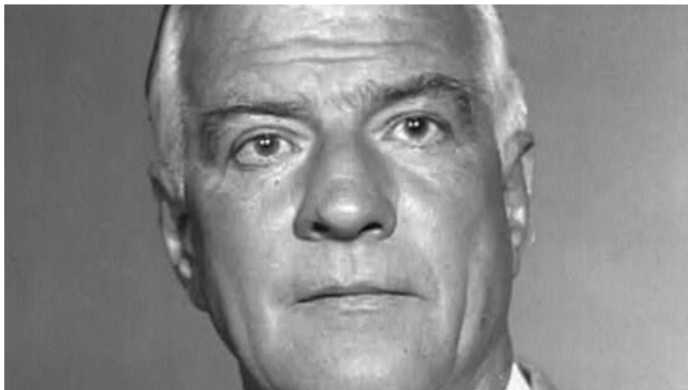
Singe macaque rhésus
(*Macaca mulatta*)



Transmission par les moustiques *Aedes*



Alexander Haddow, co-découvreur
du virus, avec Georges Dick

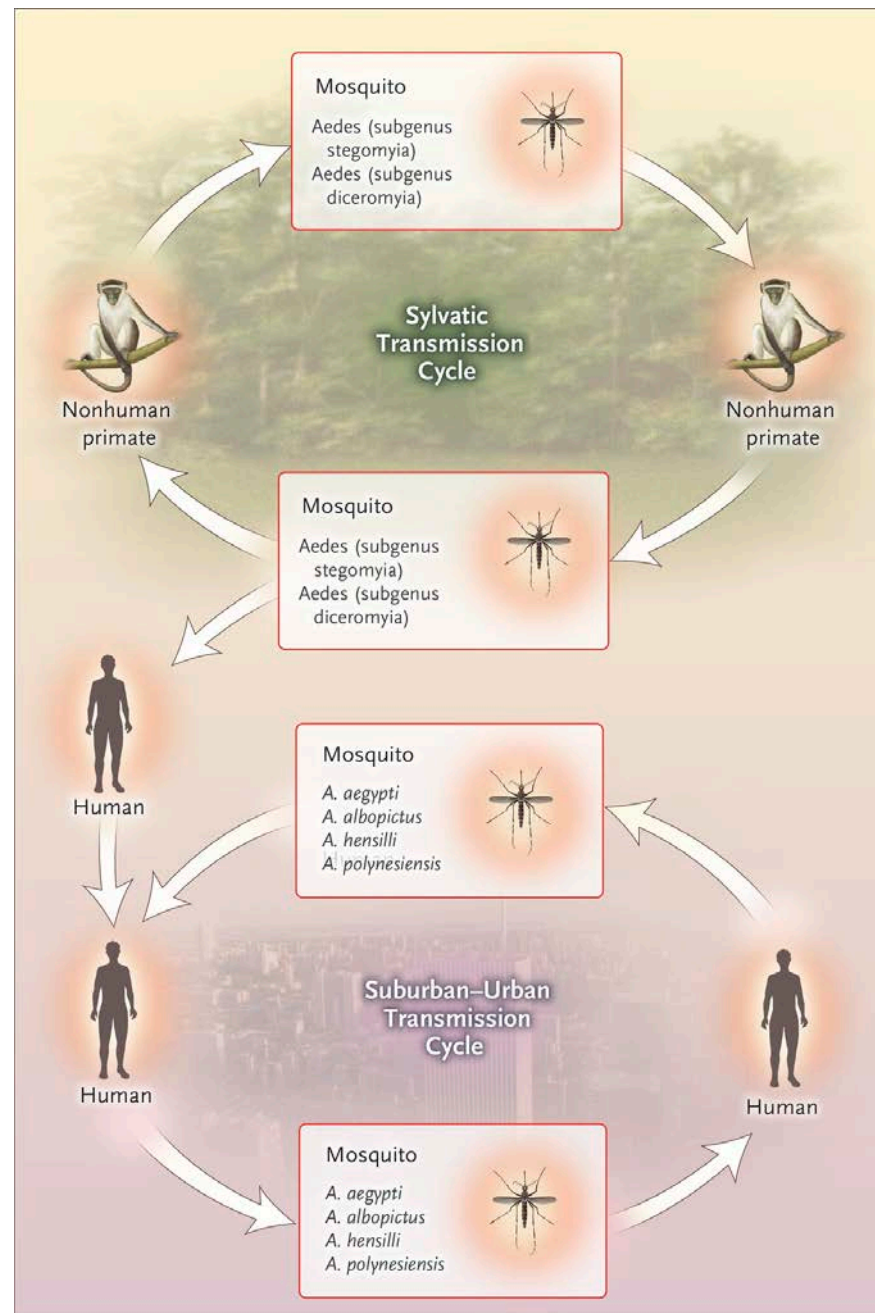


William Bearcroft



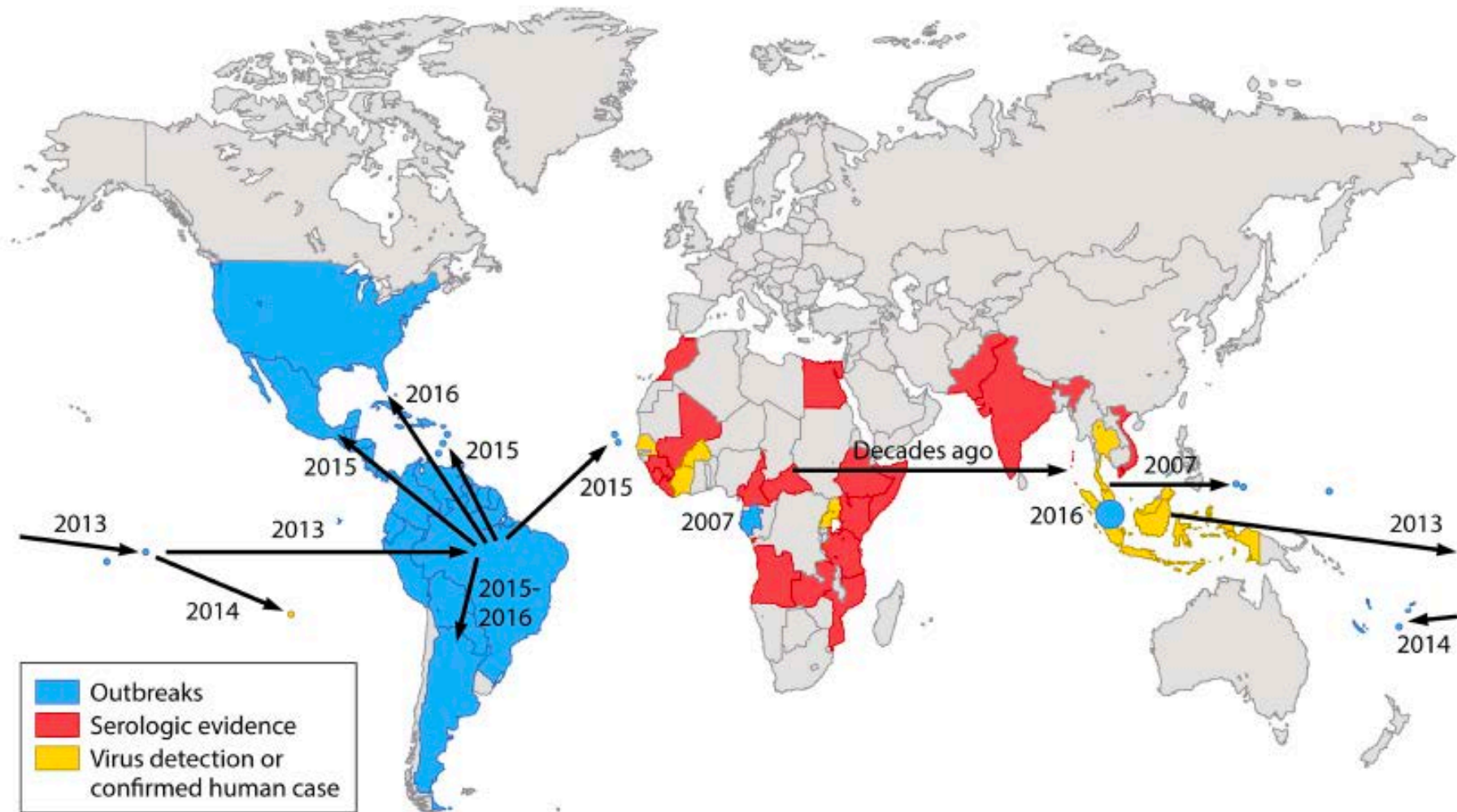
Aedes africanus

Cycle de transmission du virus



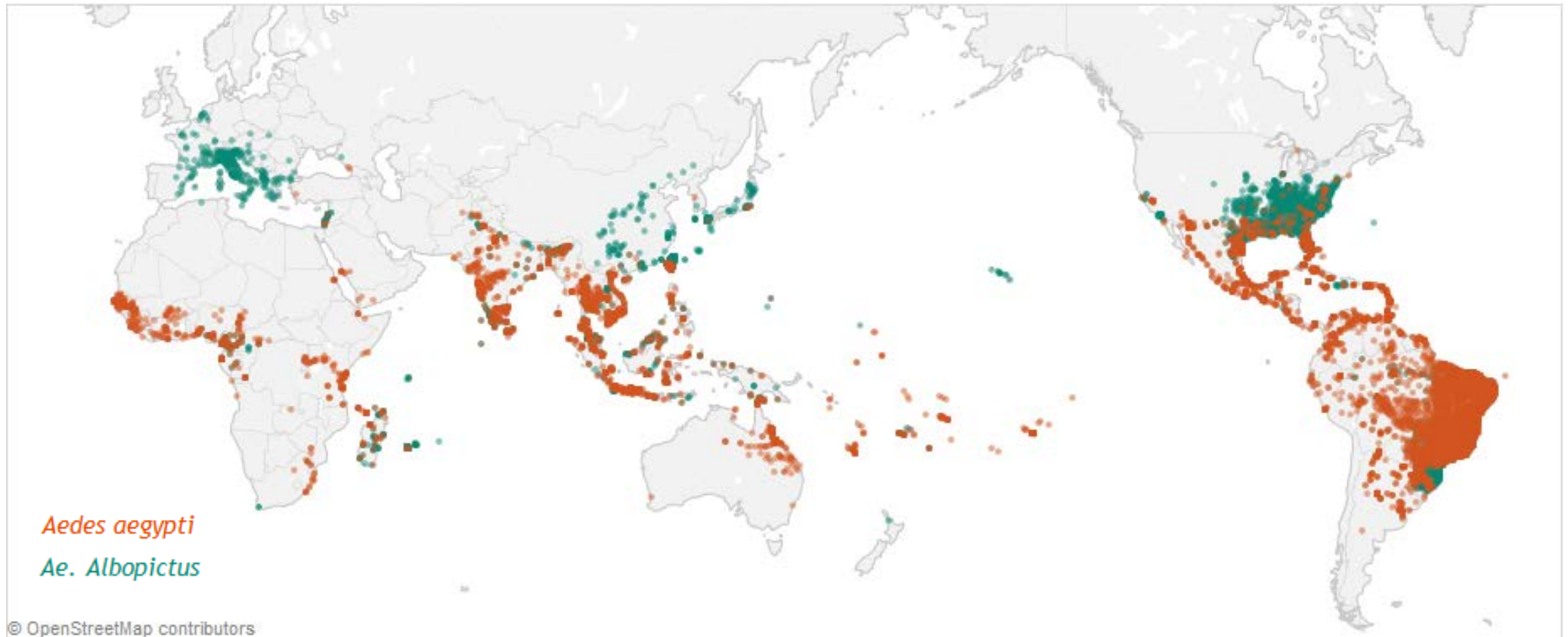
Petersen LR *et al.* NEJM 2016

Dissémination du virus Zika (ZIKV)

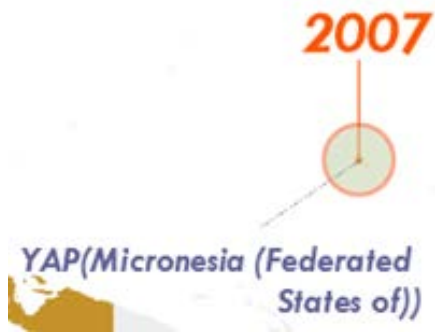


Répartition mondiale

Aedes aegypti et *Aedes albopictus*



<http://healthintelligence.drupalgardens.com/content/visualizing-global-distribution-aedes-aegypti-and-ae-albopictus>



Épidémie sur l'Île de Yap, Micronésie, 2007

Table 1. Clinical Characteristics of 31 Patients with Confirmed Zika Virus Disease on Yap Island during the Period from April through July 2007.

Sign or Symptom	No. of Patients (%)
Macular or papular rash	28 (90)
Fever*	20 (65)
Arthritis or arthralgia	20 (65)
Nonpurulent conjunctivitis	17 (55)
Myalgia	15 (48)
Headache	14 (45)
Retro-orbital pain	12 (39)
Edema	6 (19)
Vomiting	3 (10)

* Cases of measured and subjective fever are included.



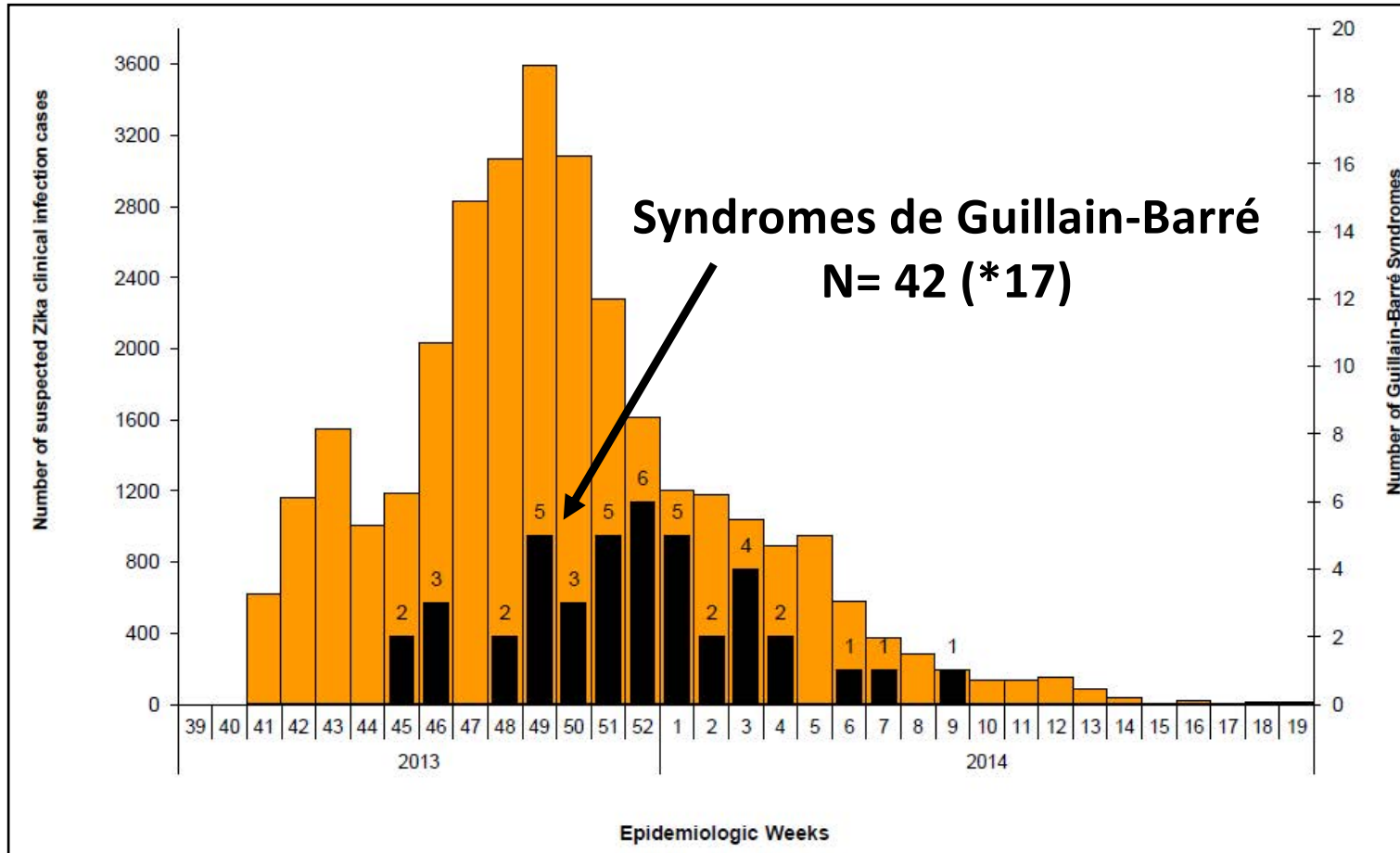
Duffy MR *et al.* NEJM 2009

- Maladie bénigne
- 80% formes asymptomatiques
- Taux d'attaque: 73%

2013

French
Polynesia

Polynésie française, 2013-2014



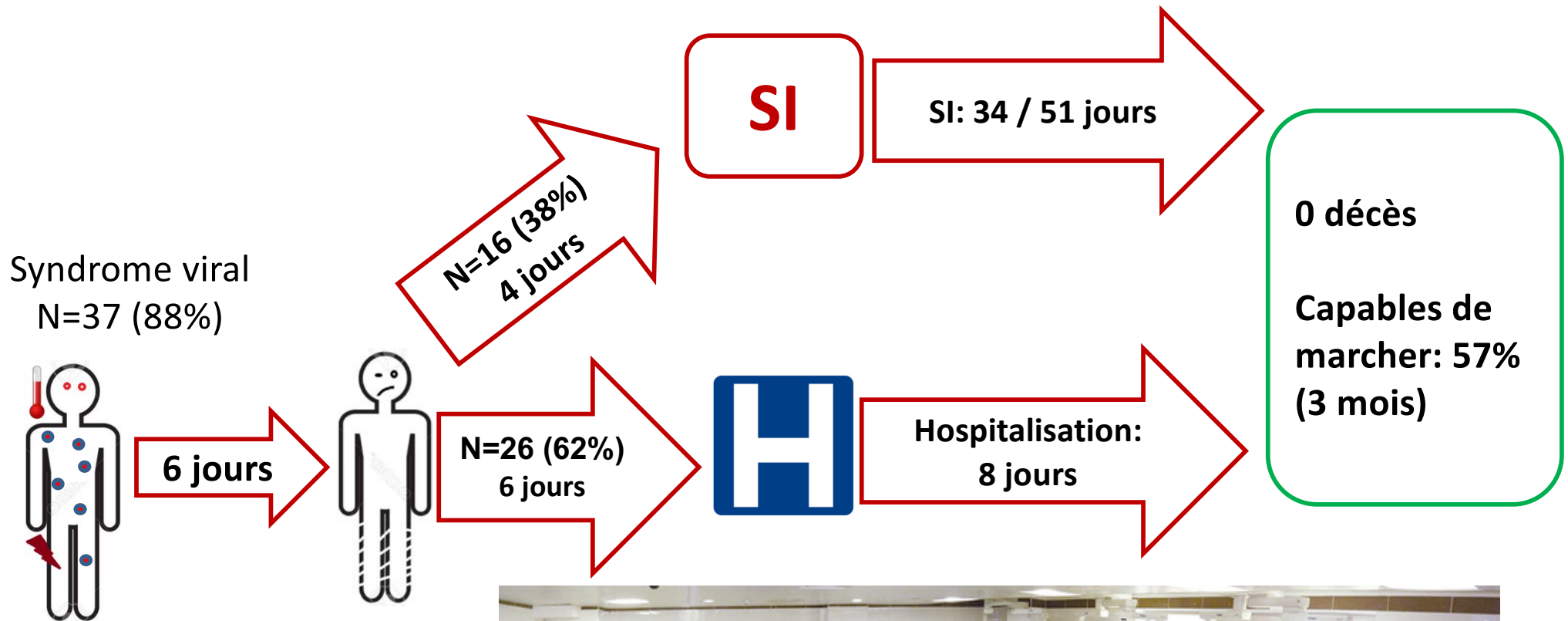
- 66% des enfants de Papeete, Tahiti, infectés à la fin de l'épidémie
→ proxy for pour la population générale
- Incidence estimée à 2.4 pour 10,000 infections à ZIKV

Bureau de veille sanitaire : Bilan de l'épidémie à virus Zika : http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf

Aubry et al : Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011–2013

Aubry et al. : Serosurvey of dengue, Zika and other mosquito-borne viruses in French Polynesia [Poster ASTMH, Philadelphia, 2015]

Syndromes de Guillain-Barré (SGB) Polynésie française, 2013-14



2013

French
Polynesia

Lien entre les SGB et ZIKV

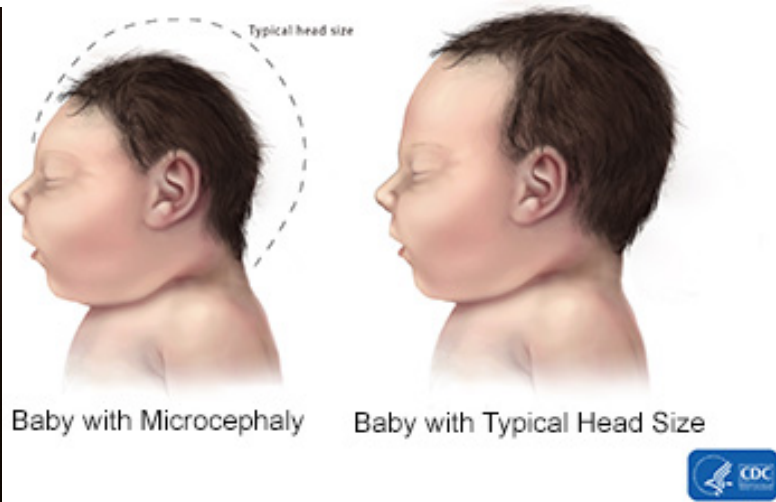
	SGB (n=42)				Tém 1 (n=98)	Tém 2 (n=70)	Valeur P
	+/+	+/-	-/+	-/-			
IgM ZIKV /DENV	8 (19.1)	31 (73.8)	0 (0)	3 (7.1)			
IgM et/ou IgG ZIKV		41 (97.6)			35 (35.7)		< 0.0001
Séro-neutralization ZIKV		42 (100.0)			54 (55.7)		< 0.0001
IgGs DENV (au moins un sérotype)		40 (95.2)			87 (88.8)	58 (82.9)	vs Ctrl 1: NS vs Ctrl 2: NS

Tém 1: Patients consultant pour affection non fébrile appariés sur âge, sexe, date, et résidence

Tém 2: Patients avec infection aiguë par ZIKV sans complication neurologique, appariés sur l'âge



Microcéphalie: lien avec le virus Zika?



Novembre 2015

-Notifications au Brazil

Février 2016

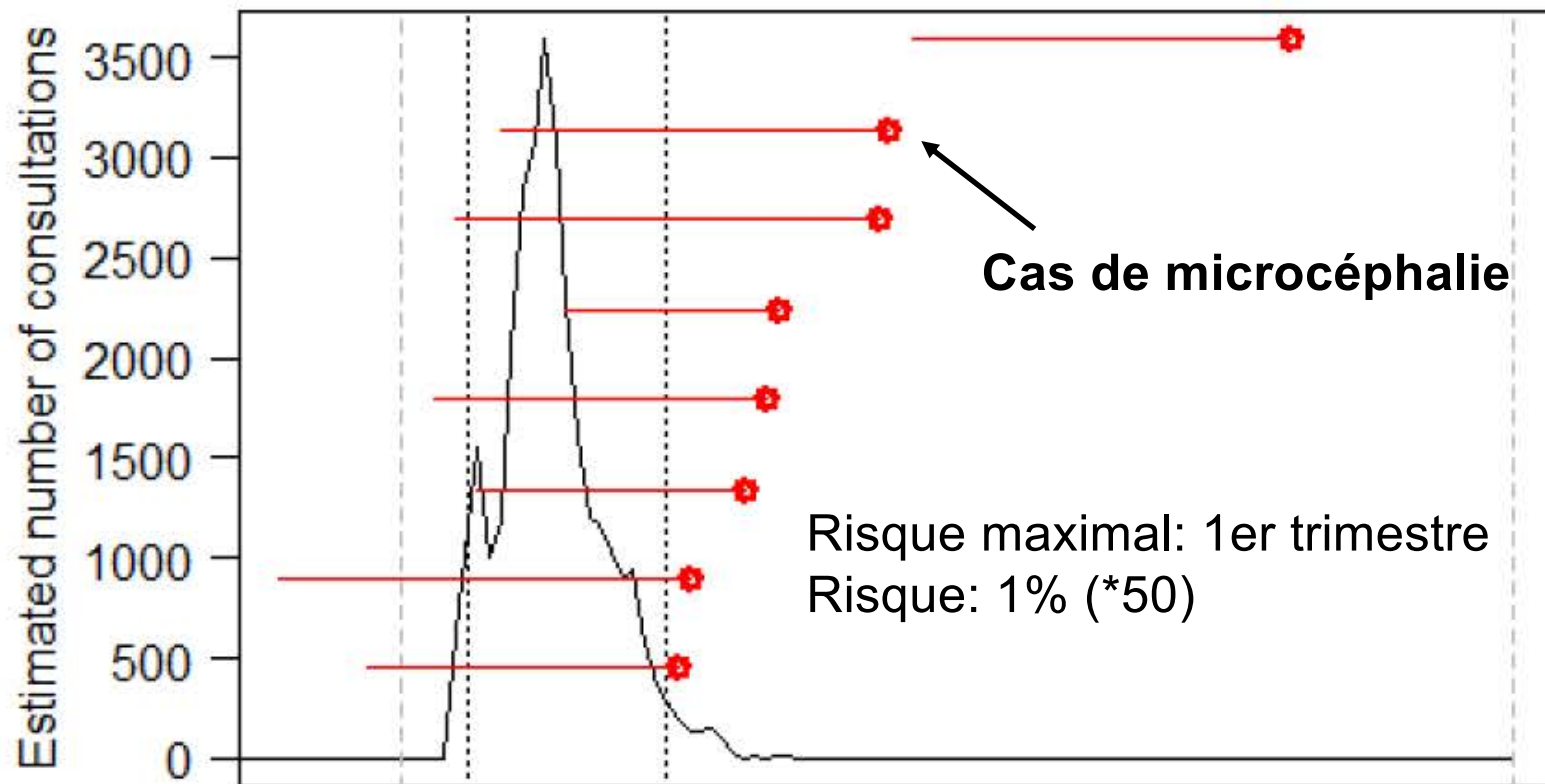
OMS: Urgence de Santé Publique de Portée Internationale

Photograph: Felipe Dana/AP; <http://www.theguardian.com/global-development/2016/jan/25/zika-virus-mosquitoes-countries-affected-pregnant-women-children-microcephaly>; http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33296&lang=en

Zika et microcéphalie

Polynésie française, 2013-14

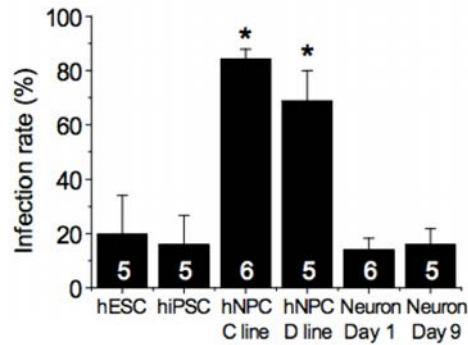
Etude rétrospective: diagnostic prénatal d'anomalies congénitales et dossiers médicaux à la naissance



(Cauchemez *et al.* The Lancet 2016)

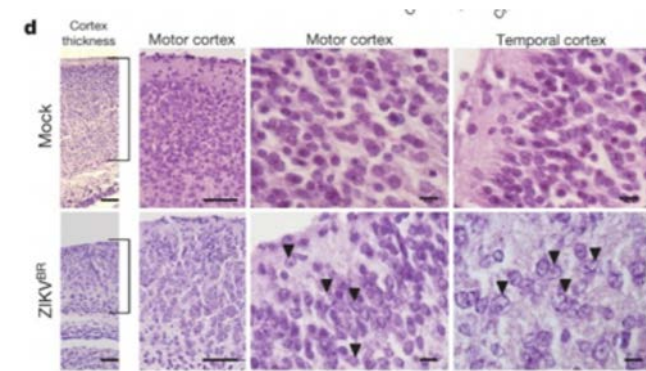
Modèles cellulaires, organoïdes, et animaux

Cellules progénitrices neurales



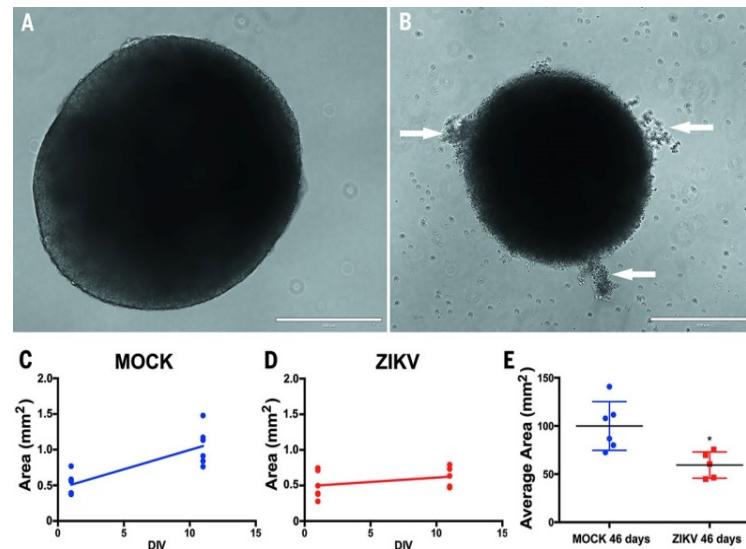
(Tang *et al.*, Cell Stem Cell 2016)

Modèles animaux



(Cugola, Nature, 2016)

Organoïdes

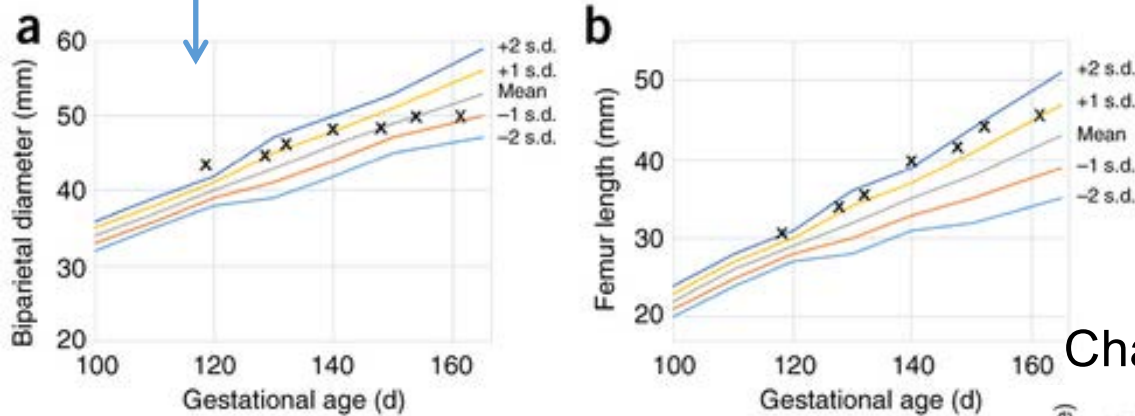


(Garcez PP *et al.* Science 2016)

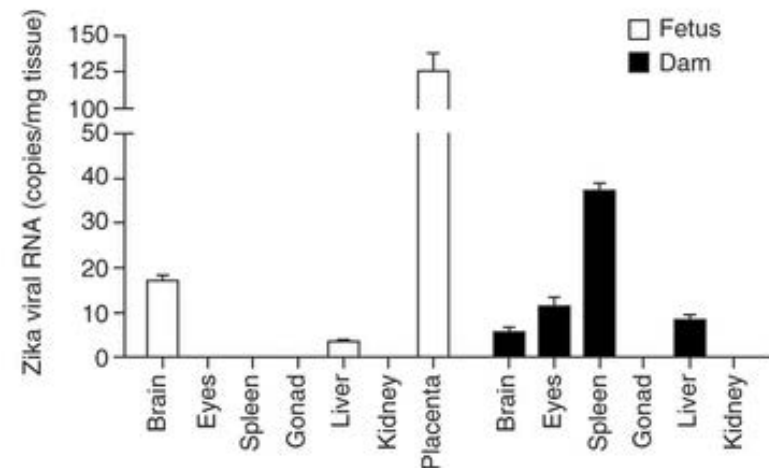
Lésions cérébrales foetales après inoculation SC de ZIKV Cambodia 2010 à une femelle primate enceinte

Diamètre bipariétal et longueur du fémur

Injection SC ZIKV (~28 semaines grossesse humaine) Césarienne (~38 semaines grossesse humaine)

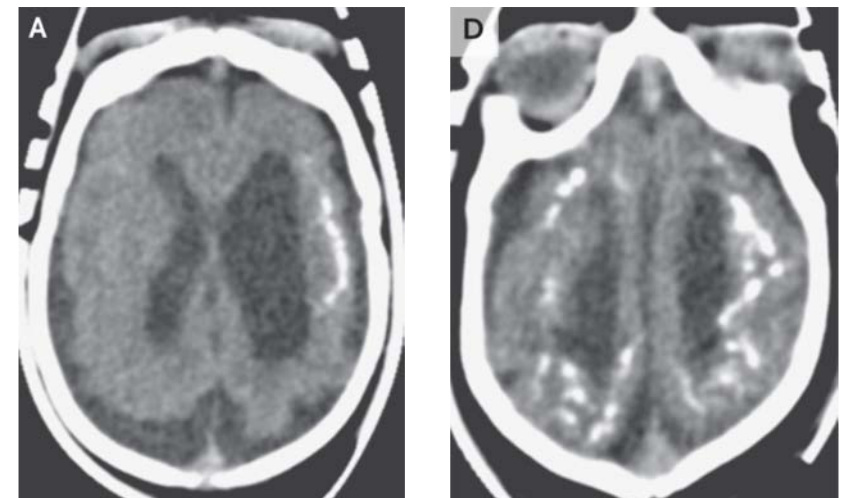
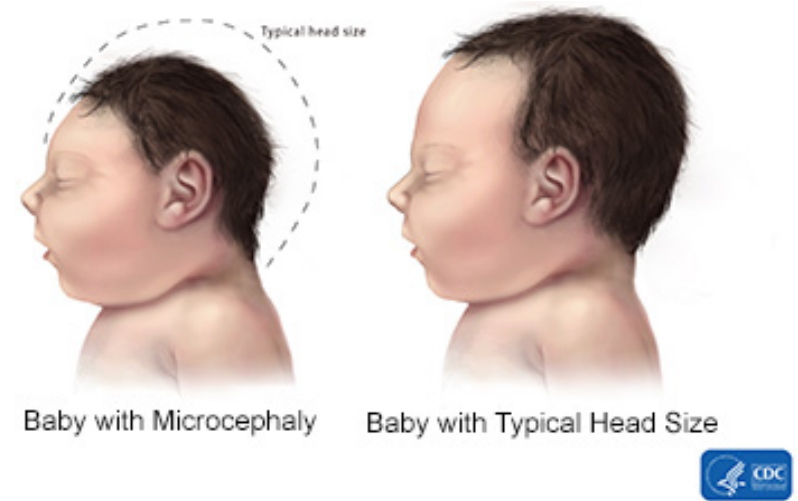
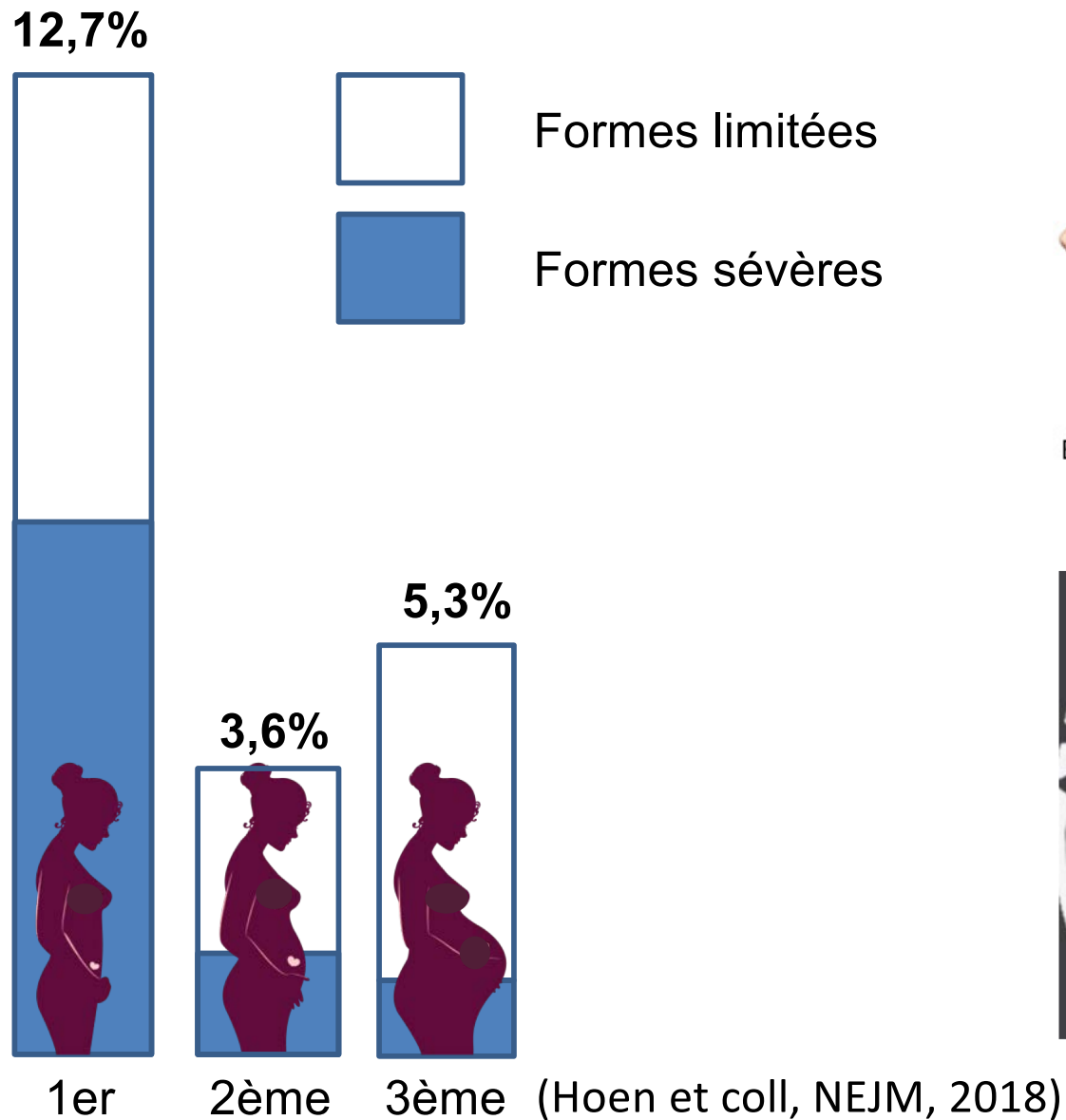


Charges virales ZIKV foetus et mère



(Adams Waldorf, Nature Medicine, 2016)

Anomalies neurologiques congénitales liées au virus Zika, Territoires français des Amériques, 2016-2017 (n=555 foetus et enfants)

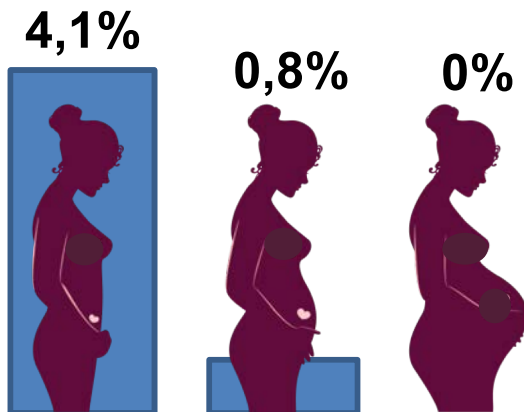


(Hazin et al, NEJM, 2016)

Anomalies neurologiques congénitales liées au virus Zika, Territoires français des Amériques, 2016-2017



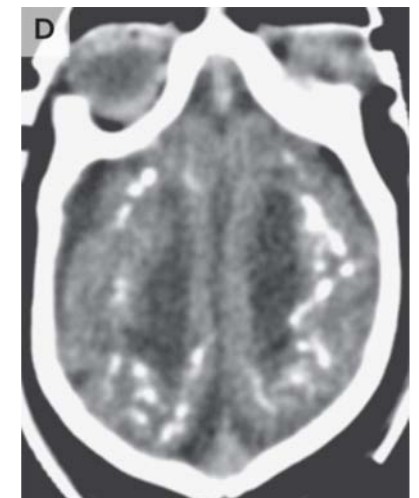
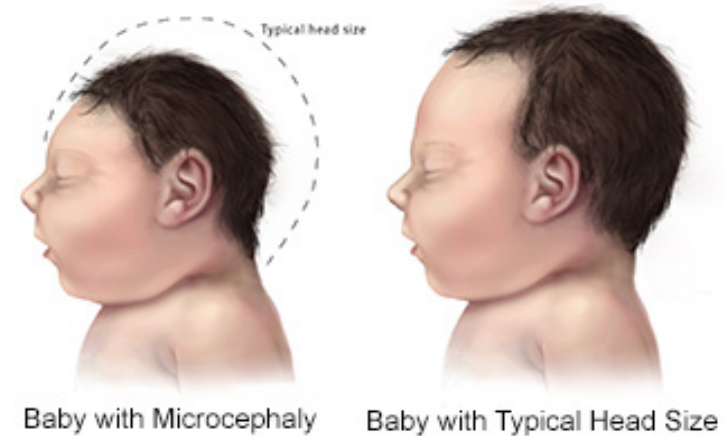
Formes sévères



1er

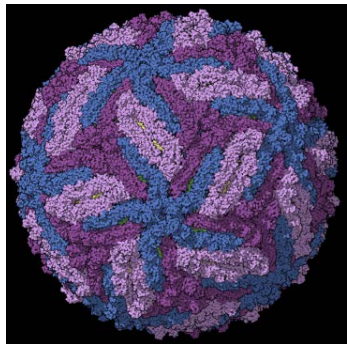
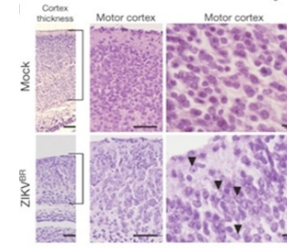
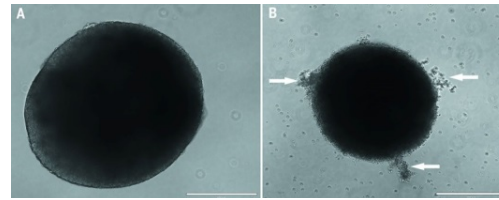
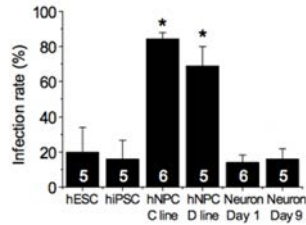
2ème

3ème (Funk et coll., soumis)



(Hazin et al, NEJM, 2016)

2 approches complémentaires

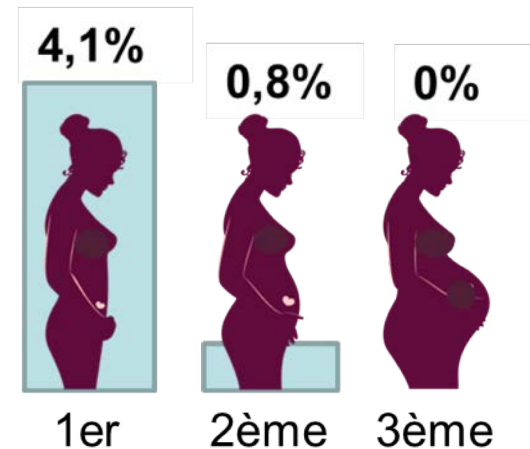
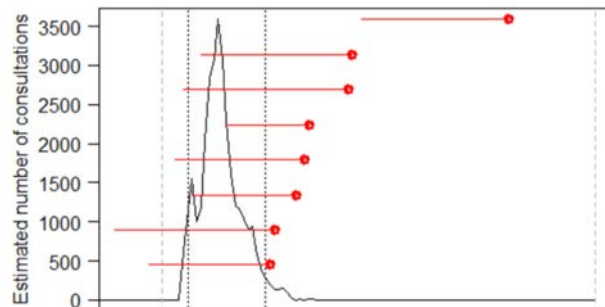
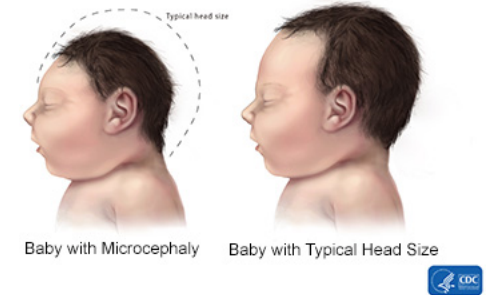


(Sirohi et coll. Science, 2016)

Mécanistique



Populationnelle



Syndrome congénital lié au virus Zika

Manifestations autres que la microcéphalie:

- disproportion cranio-faciale,
- spasticité et arthrogrypose,
- crises d'épilepsie,
- irritabilité,
- anomalies du tronc cérébral (troubles déglutition),
- anomalies oculaires
- imagerie cérébrale: calcifications, ventriculomégalie

Atteintes congénitales liées au virus Zika

Comparison de trois études internationales

	Brasil (n=126)	Honein (n=442)	Hoehn (n=555)
Issues de grossesses			
Fausse couches / morts-nés / interruptions de grossesse	9 (7.1)	47 (10.6)	28 (5.0)
Naissances vivantes	117 (92.9)	395 (89.6)	527 (95.0)
Anomalies congénitales			
Microcéphalie	4 (3.2)	18 (4.1)	32 (5.8)
Autres anomalies cérébrales	30 (23.8)	18 (4.1)	12 (2.2)
Atteintes tube neural, anomalies oculaires et conséquences dysfonctionnement SNC	17 (13.5)	4 (0.9)	3 (0.5)
Total	58*(46.4)	26 (6.0)	39 (7.0)

*Inclut les 9 grossesses non menées à terme, 12 avec anomalies IRM isolées, and 2 PPN

Impact social



Modes de transmission

- Avant tout par les moustiques:
 - *Aedes aegypti*
 - Possiblement *Aedes albopictus*
 - Autres (*Culex...*): probablement pas
- Transmission sexuelle
- Sang et produits sanguins
- Autres fluides corporels (salive, larmes, ...):
exceptionnel



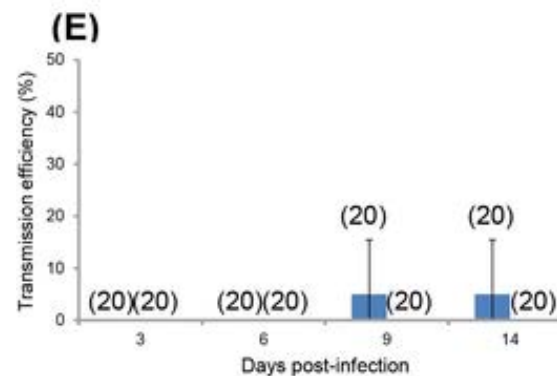
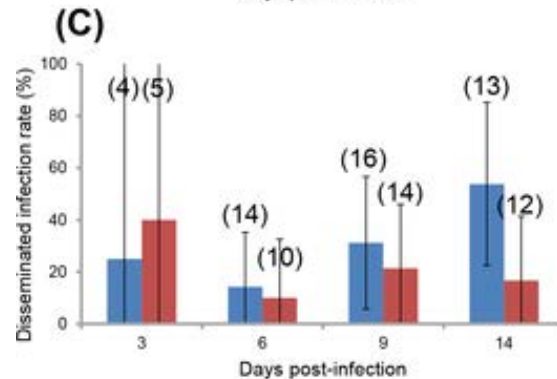
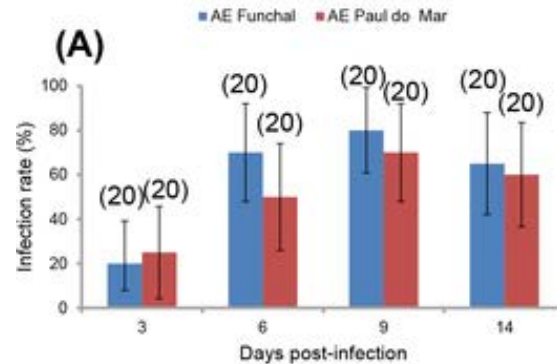
Infection ZIKV (New Caledonia 2014) de populations d'*Aedes* de Madère (Portugal) et France, 2016

Taux d'infection:
prop. avec corps infectés

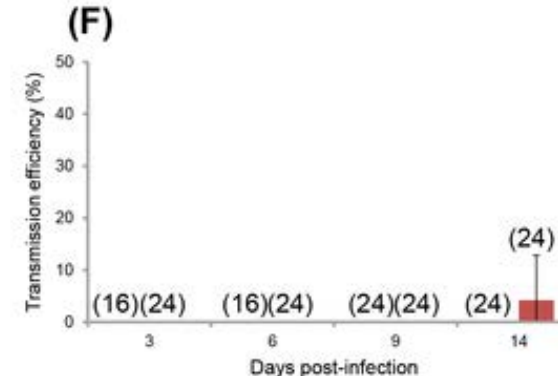
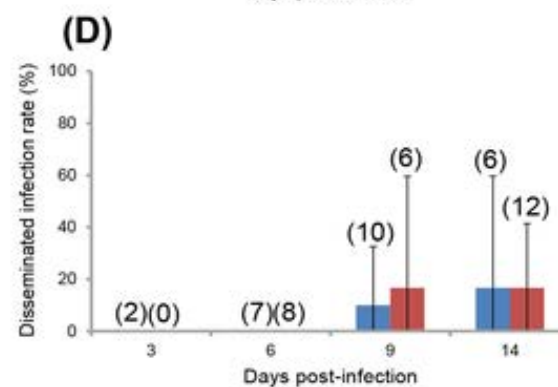
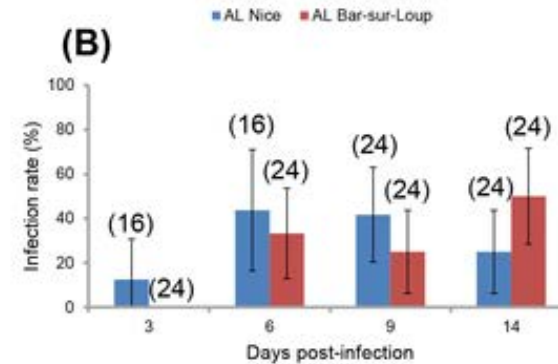
Taux de dissémination:
prop. avec têtes infectées

Taux de transmission:
prop. avec salive infectée

Madeira



France



(Jupille H, PLoS NTD, 2016)

Contrôle vectoriel

VÉRIFIEZ ET ÉLIMINEZ LES GÎTES LARVAIRES AU MOINS UNE FOIS PAR SEMAINE

Les gîtes larvaires sont des lieux où de l'eau douce non traitée stagne pendant au moins une semaine. Ils favorisent la ponte des œufs par les moustiques femelles et le développement des larves jusqu'au stade adulte.

- 1 Recherchez les lieux où l'eau de pluie peut stagner**
 - Nettoyez régulièrement les gouttières et le réseau d'évacuation au sol (collecteurs en bas des gouttières, caniveaux)
 - Jetez les vieux pneus, mettez-les à l'abri, ou remplissez-les de terre
 - Renversez les kayaks, les pirogues, ou recouvrez-les d'une bâche
 - Protégez les ouvertures des citernes d'eau avec un grillage fin de type moustiquaire
 - Couvrez les touques et fûts
 - Retendez les bâches
 - Retournez ou mettez à l'abri tous les récipients et objets qui peuvent retenir de l'eau (jouets, vaisselle, gamelles, brouettes...)
 - Débarassez-vous des déchets encombrants (carcasses d'appareils ménagers,...)
 - Comblez les creux d'arbres et de rochers
- 2 Contrôlez le système d'assainissement des eaux usées**
 - Étanchez les regards des puits et des fosses septiques
 - Colmatez avec une moustiquaire le tuyau d'aération de la fosse septique
- 3 Supprimez les gîtes dus aux plantes et aux fleurs**
 - Videz les sous-pots
 - Changez l'eau des vases
 - Remplacez l'eau des seaux à boutures
 - Rincez au jet les plantes (bromélias...) accumulant de l'eau

www.hygiene-publique.gov.pf



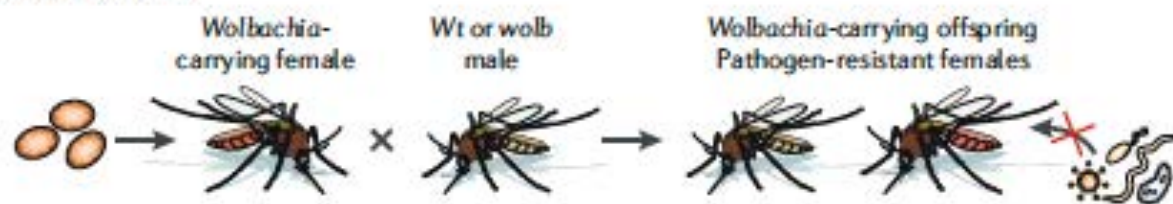
Largage de moustiques modifiés

Suppression of mosquito population
Cytoplasmic incompatibility



Modification of mosquito population

Pathogen blocking



RIDL

Stage-specific killing



Population modification



(Flores, Nature Rev Microbiol, 2018)

Comparaison des approches basées sur le largage de moustiques

Technology	Laboratory proof-of-concept	Field release	Scaled deployment beyond 50 km ²	Re-application required	Approximate release rate (mosquitoes per ha weekly)
<i>Population modification</i>					
<i>Wolbachia</i>	+	+	+	No	10–100 ^{75,109}
CRISPR–Cas9	+	–	–	No	<1
<i>Population suppression</i>					
SIT	+	+	–	Yes	1,000 ⁶⁷
IIT (<i>Wolbachia</i>)	+	+	–	Yes	1,000–10,000 ^{72,73,114}
RIDL	+	+	–	Yes	25,000–50,000 ^{35,90}

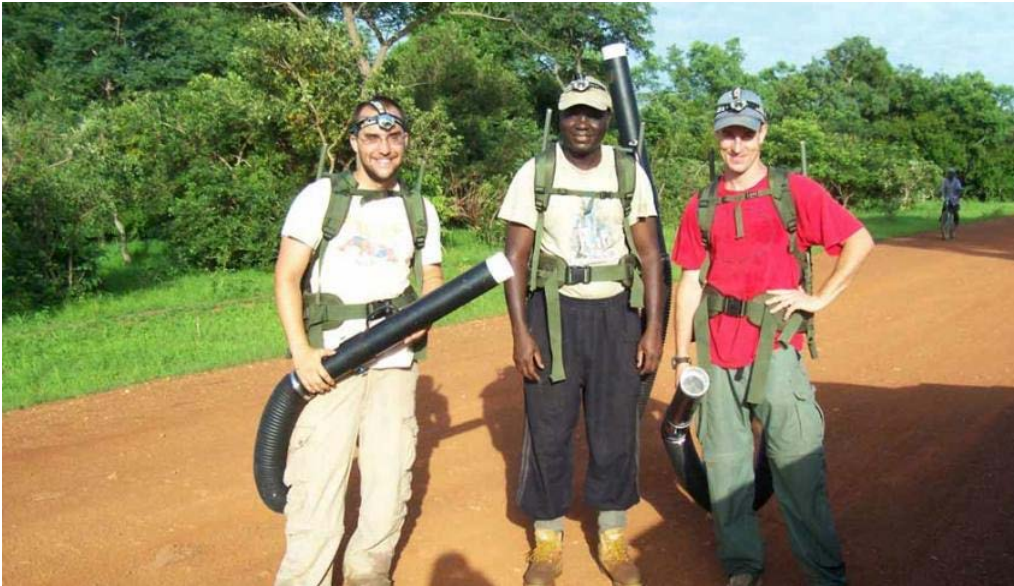
IIT, incompatible insect technique; RIDL, release of insects carrying a dominant lethal; SIT, sterile insect technique. ^aMales per ha weekly.

Largage de moustiques en milieu naturel – premiers résultats

- *Wolbachia*:
 - en Australie: maintien à 90% de la population après un largage de 10 semaines.
 - Brésil, Colombie, Indonésie: essais randomisés en clusters (premiers résultats fin 2019)
- RIDL (moustiques OX513A):
 - mâles génétiquement modifiés ont la même longévité que les mâles sauvages
 - réduction de la population *d'Aedes aegypti* de 80% à 95% selon les essais (îles Caïman et Brésil)
- Forçage génétique:
 - pas d'essai en cours

Transmission sexuelle

Sénégal → Etats-Unis, 2008



Patients 1 and 2. Kobylinski (*left*), Foy (*right*), collecting mosquitoes in Senegal with medical entomologist Massamba Sylla, 2008.



Patient 3. Brian Foy (*left*) sexually transmitted the virus to his wife Joy Foy (*right*) upon return to the United States

Plusieurs fois documentée, toujours dans le sens homme vers partenaire sexuel, excepté pour un cas (femme vers homme)

ZIKV a été retrouvé dans le sperme jusqu'à 6 mois après infection aiguë
Mais du virus potentiellement infectieux n'a été retrouvé que jusqu'à 1 mois après infection
(Mead, NEJM, 2018)

Hypothèses sur l'émergence et la sévérité de Zika

- Evolution adaptative
 - ZIKV plus transmissible aux moustiques *Aedes*
(comme pour chikungunya et *A.albopictus*)
 - ZIKV plus virulent pour l'homme
- Introduction aléatoire auprès de populations non-immunes

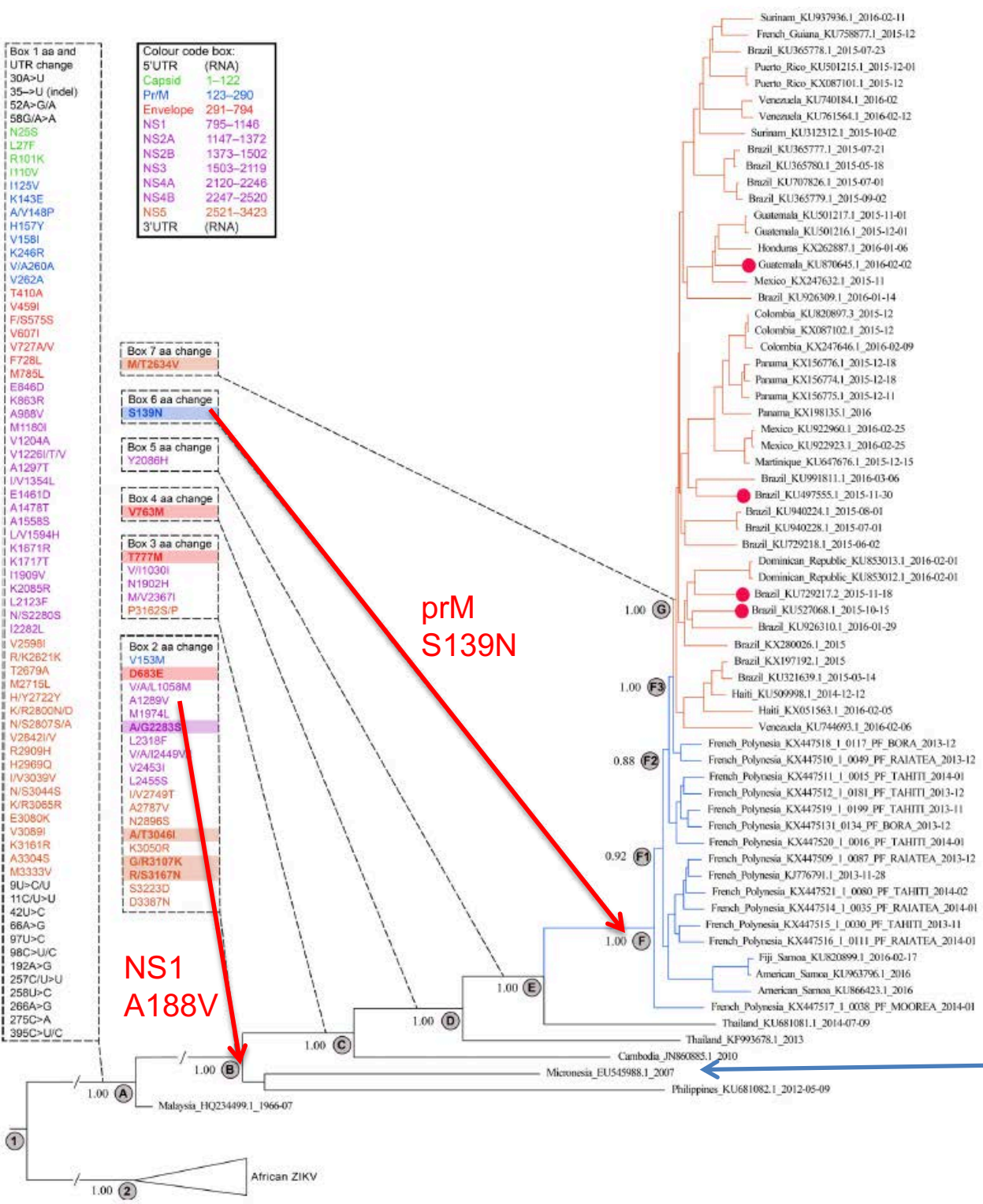
Box 1 aa and UTR change
 30A>U
 35->U (indel)
 52A>G/A
 58G/A>A
 N25S
 L27F
 R101K
 I116V
 I125V
 K143E
 A/V148P
 H157Y
 V158I
 K246R
 V/A260A
 V262A
 T410A
 V459I
 F/S575S
 V607I
 V727A/V
 F728L
 M785L
 E846D
 K863R
 A988V
 M1180I
 V1204A
 V1226I/T/V
 A1297T
 I/V1354L
 E1461D
 A1478T
 A1558S
 L/V1594H
 K1671R
 K1717T
 I1909V
 K2085R
 L2123F
 N/S2280S
 I2282L
 V2599I
 R/K26221K
 T2679A
 M2715L
 H/Y2722Y
 K/R2800N/D
 N/S2807S/A
 V2842I/V
 R2909H
 H2969Q
 I/V3039V
 N/S3044S
 K/R3085R
 E3080K
 V3089I
 K3161R
 A3304S
 M3333V
 9U>CAU
 11C/U>U
 42U>C
 86A>G
 97U>C
 98C>U/C
 192A>G
 257C/U>U
 258U>C
 266A>G
 275C>A
 395C>U/C

Colour code box:	
5'UTR (RNA)	
Capsid	1-122
PrM	123-290
Envelope	291-794
NS1	795-1148
NS2A	1147-1372
NS2B	1373-1502
NS3	1503-2119
NS4A	2120-2246
NS4B	2247-2520
NS5	2521-3423
3'UTR (RNA)	

- Box 7 aa change
M/T2634V
- Box 6 aa change
S139N
- Box 5 aa change
Y2086H
- Box 4 aa change
V763M
- Box 3 aa change
T777M
V/I1030I
N1902H
M/V2367I
P3162S/P
- Box 2 aa change
V153M
D683E
V/A/L1058M
A1289V
M1974L
A/G2283S
L2318F
V/A/I2449V
V2453I
L2455S
I/V2749T
A2787V
N2896S
A/T3046I
K3050R
G/R3197K
R/S3167N
S3223D
D3367N

NS1
A188V

prM
S139N



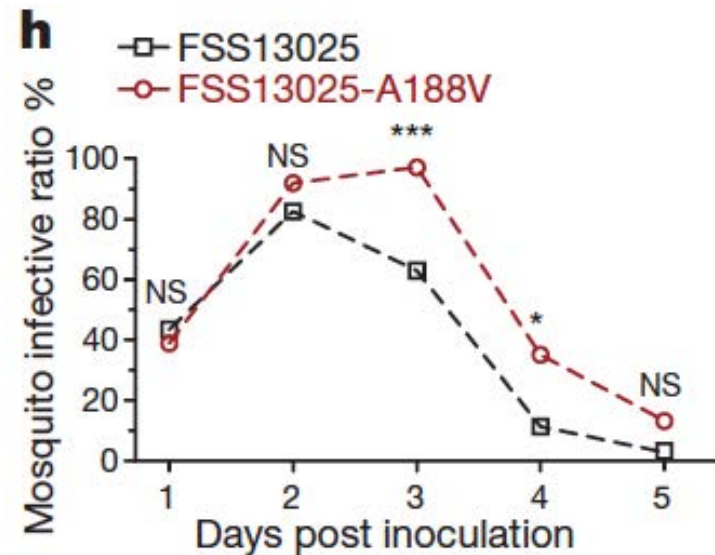
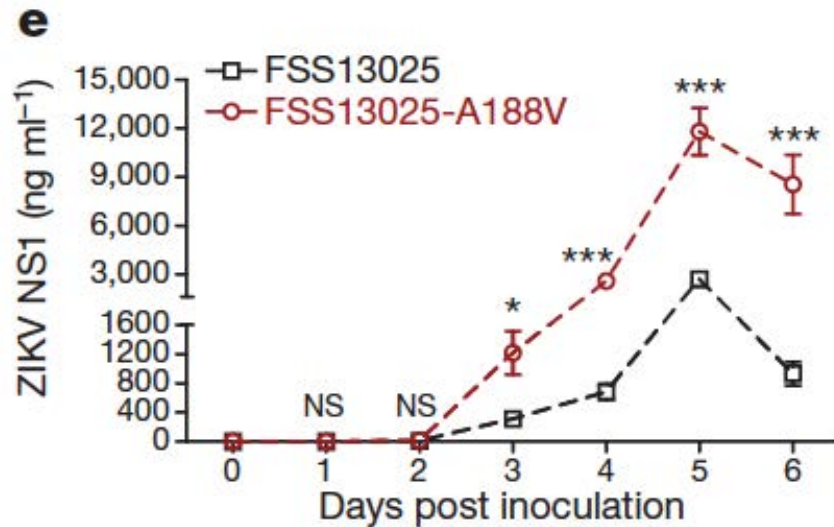
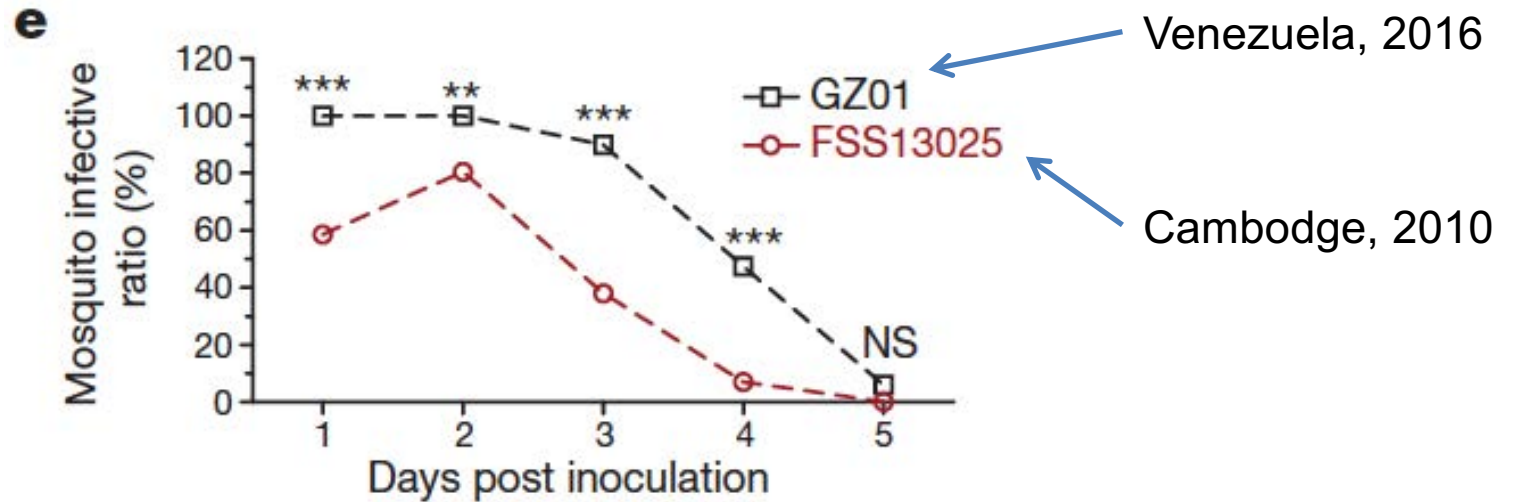
Amérique latine et centrale - Antilles

Polynésie française

Ile de Yap

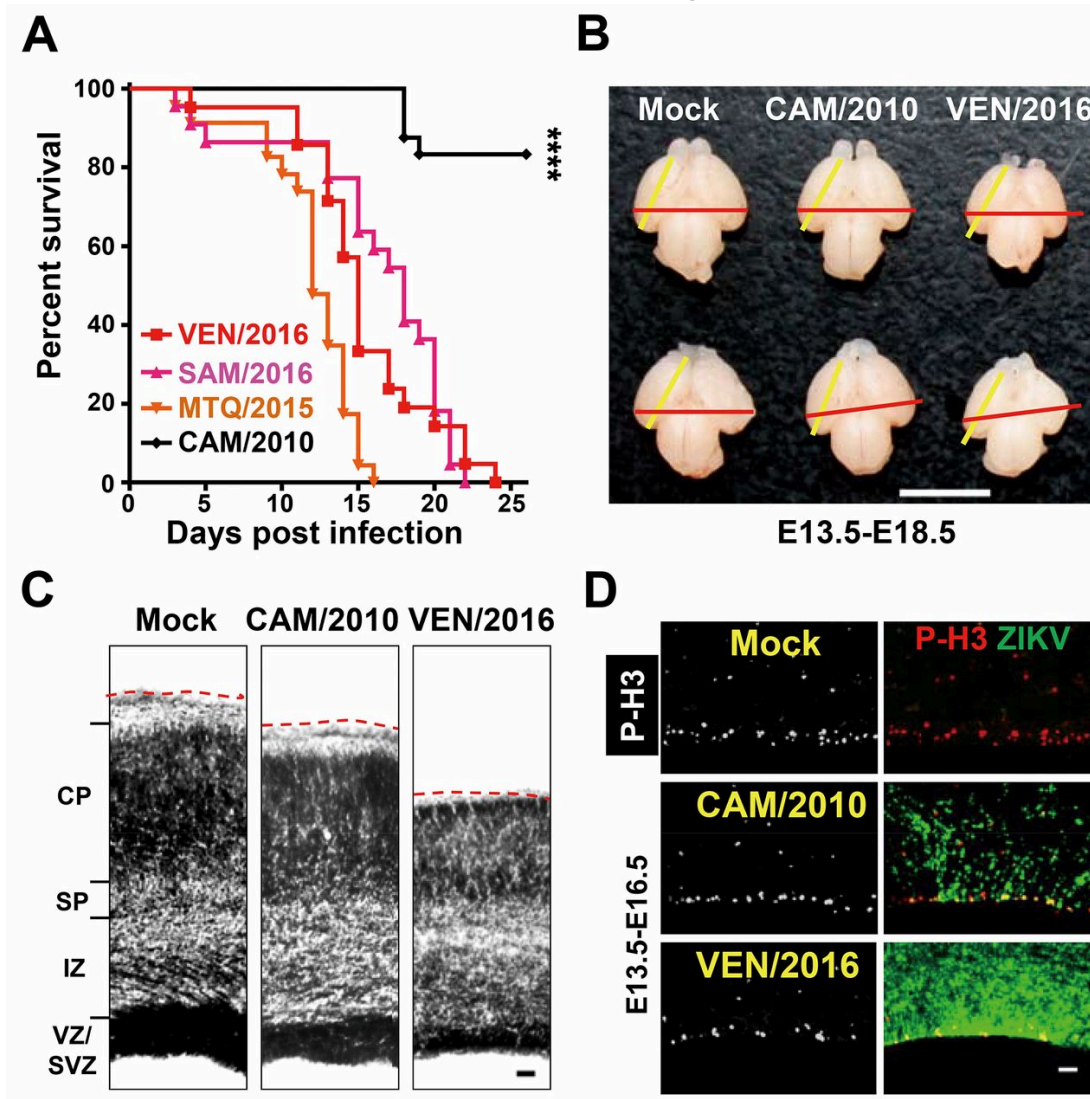
(Pettersson, *mBio*, 2016)

Mutation associée à une plus grande infectivité de ZIKV pour les moustiques *Aedes aegypti*

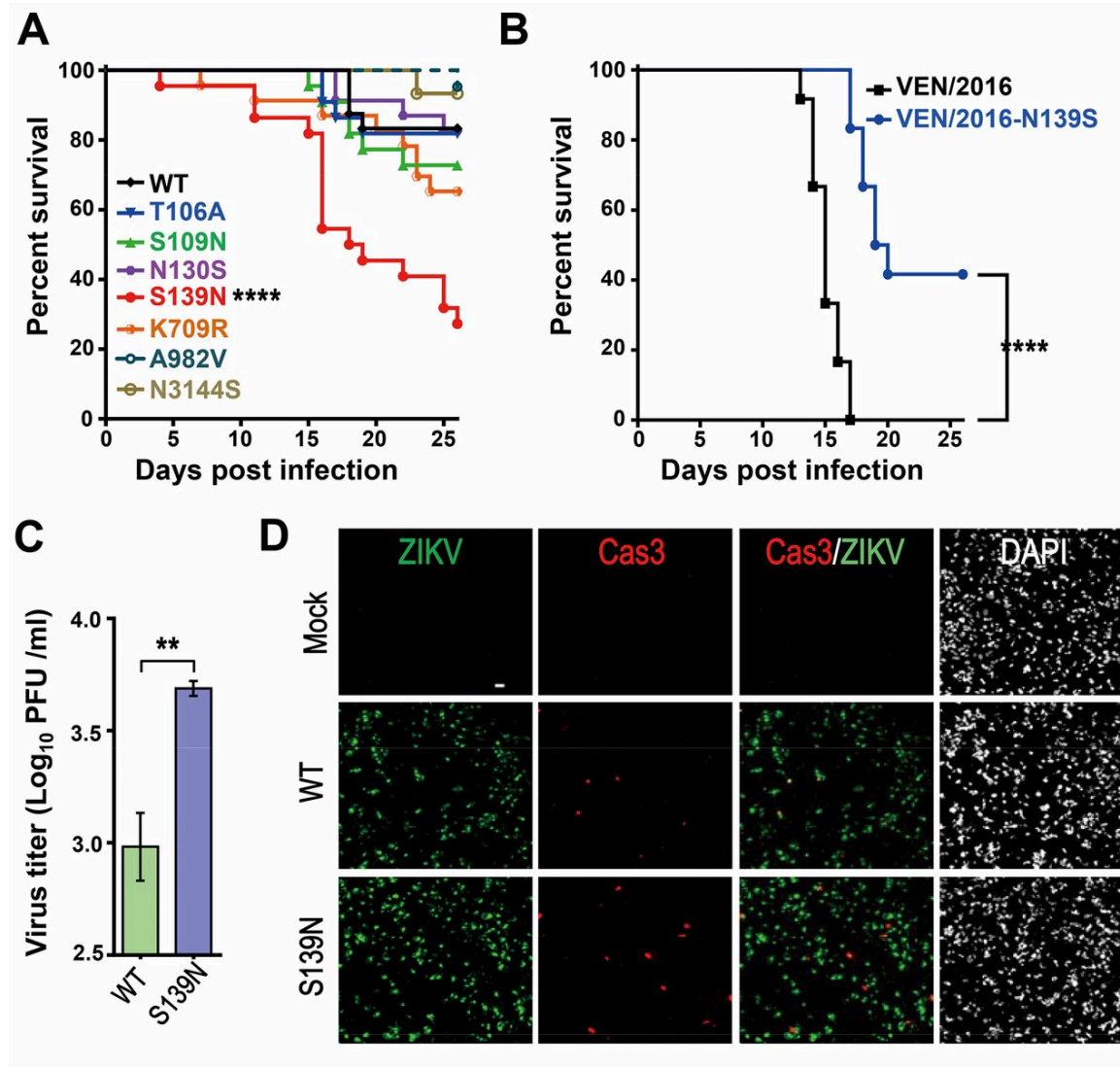


(Liu et al, Nature 2017)

Neurovirulence des souches ZIKV contemporaines et des souches asiatiques anciennes



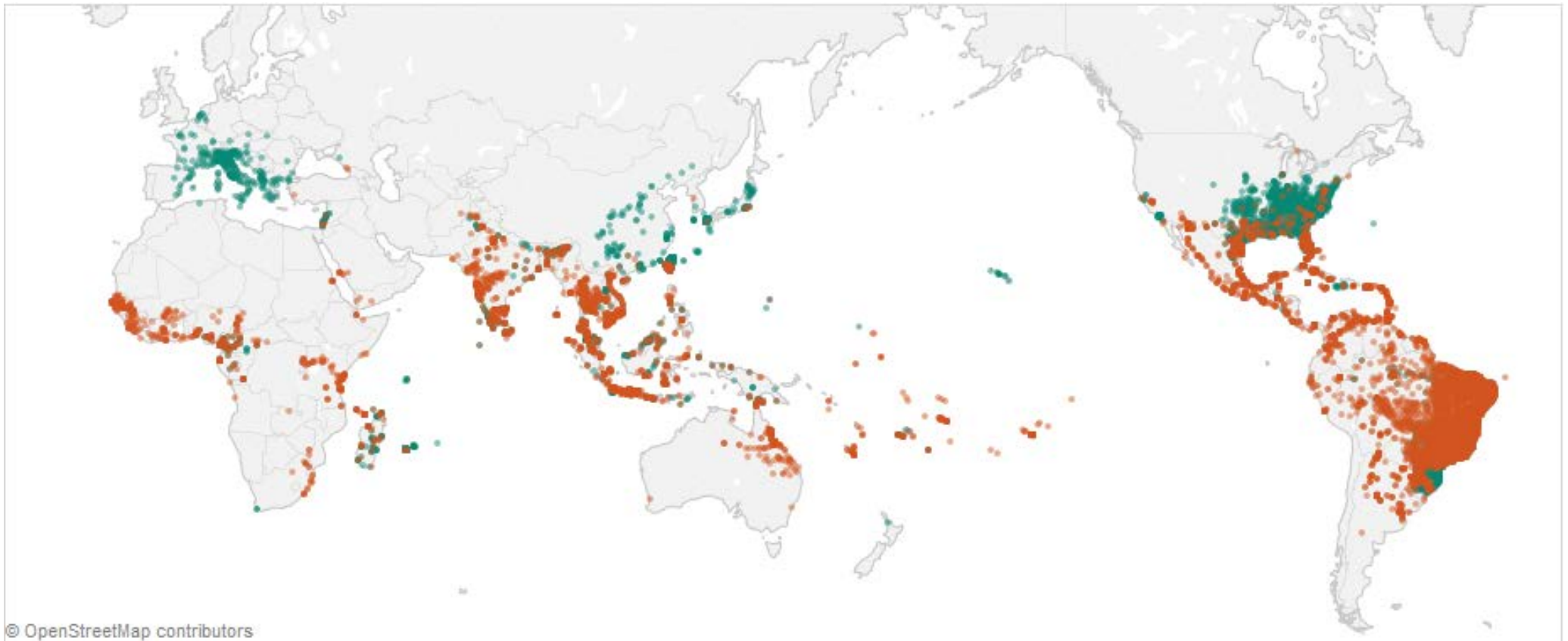
Le virus mutant S139N est plus neurovirulent chez les souris et se réplique mieux dans les hNPCs



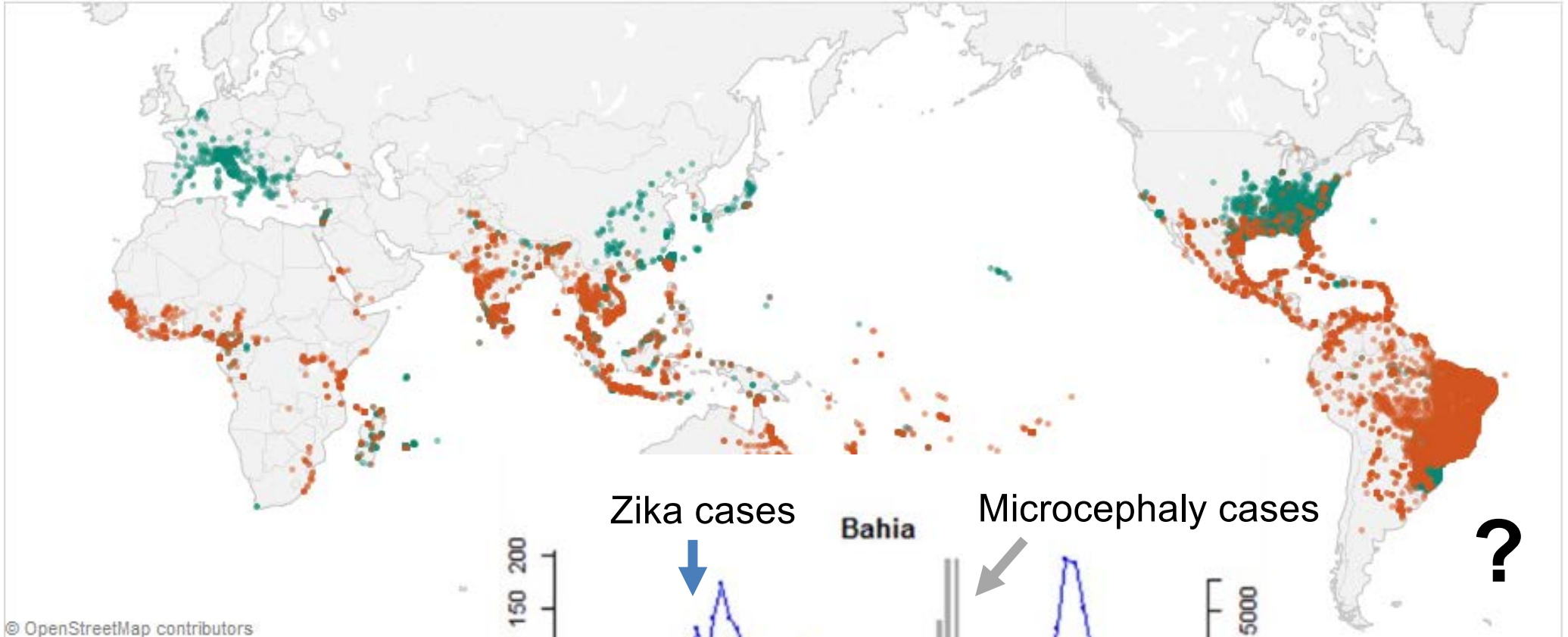
Syndrome congénital lié au ZIKV en Asie avant émergence de la mutation S139N

- Cambodge (2009-10)
 - 2 expatriées avec éruption cutanée pendant la grossesse (13 & 14èmes semaines)
 - Nouveaux-nés avec microcéphalie et autres anomalies
 - Mères ont sérologie ZIKV positives (PRNT) en 2016-17
- Thaïlande (2016)
 - Femme avec éruption cutanée à 9 semaines de grossesse
 - Fluide amniotique positif par PCR+ à 16 semaines
 - IVG à 17 semaines: microcéphalie et cerveau foetal PCR+
 - La souche ZIKV n'a pas la mutation S139N

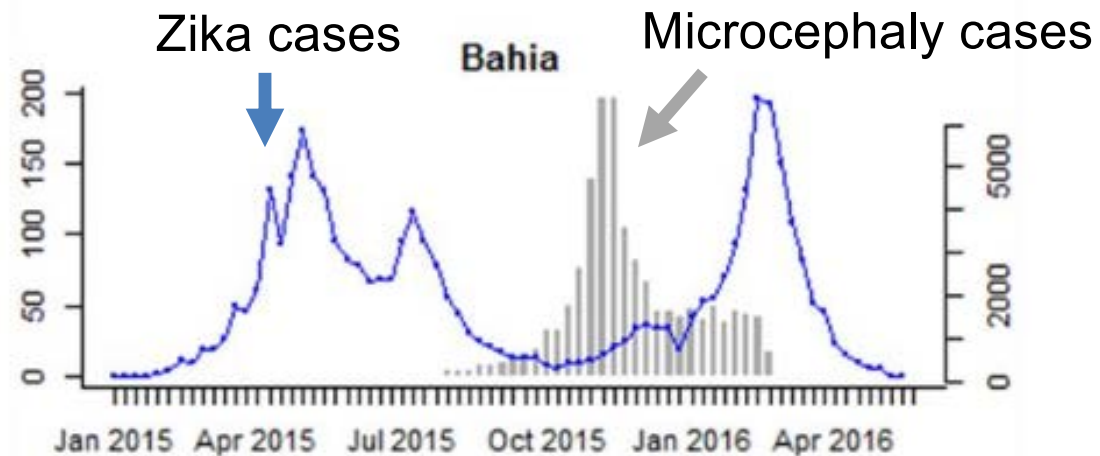
Dissémination future du virus?



Dissémination future du virus?



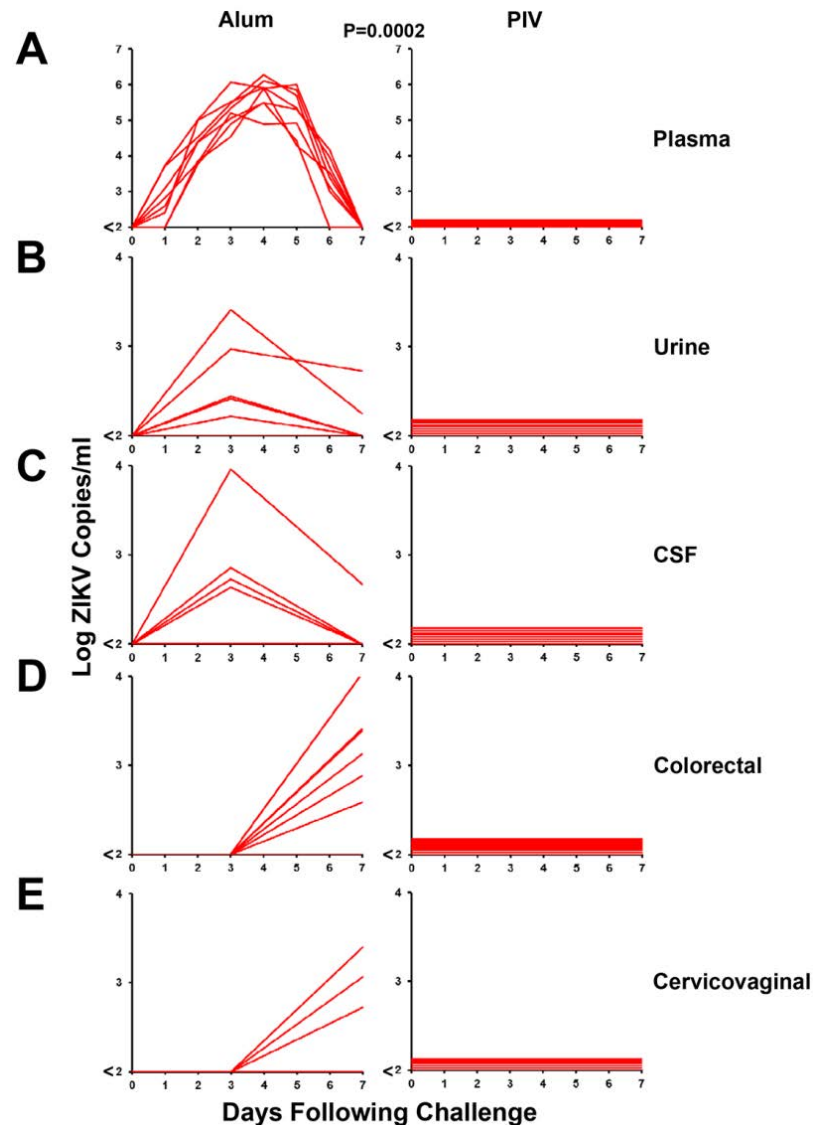
© OpenStreetMap contributors



Combien de vagues épidémiques?

(Ferguson, Science, 2016)

Effacité d'un vaccin purifié inactivé chez les macaques rhésus – Charges virales



8 singes par groupe
Immunisation par voie SC
Injection SC de la souche Brazil/ZIKV2015



Merci pour votre attention