

ZIKA

X de Lamballerie

## Remerciements:

### I Leparc-Goffart et les membres du HCSP



- Saisine de la DGS le 02 juin 2015:
  - ↳ Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika, stratégie de surveillance épidémiologique, stratégie de diagnostic.
- Groupe de travail:
  - Membres du HCSP: Daniel Camus, Eric Caumes, Florence Fouque et Corinne Legoaster
  - InVS: Marie-Claire Paty et Sophie Ioos
  - CNR des Arbovirus: Isabelle Leparc-Goffart
- Recommandations basées sur la littérature scientifique
- Rapport validé par président du HCSP le 28 juillet

# Virus Zika

- 1947: Virus isolé d'un singe Rhesus sentinelle en Ouganda dans la forêt Zika

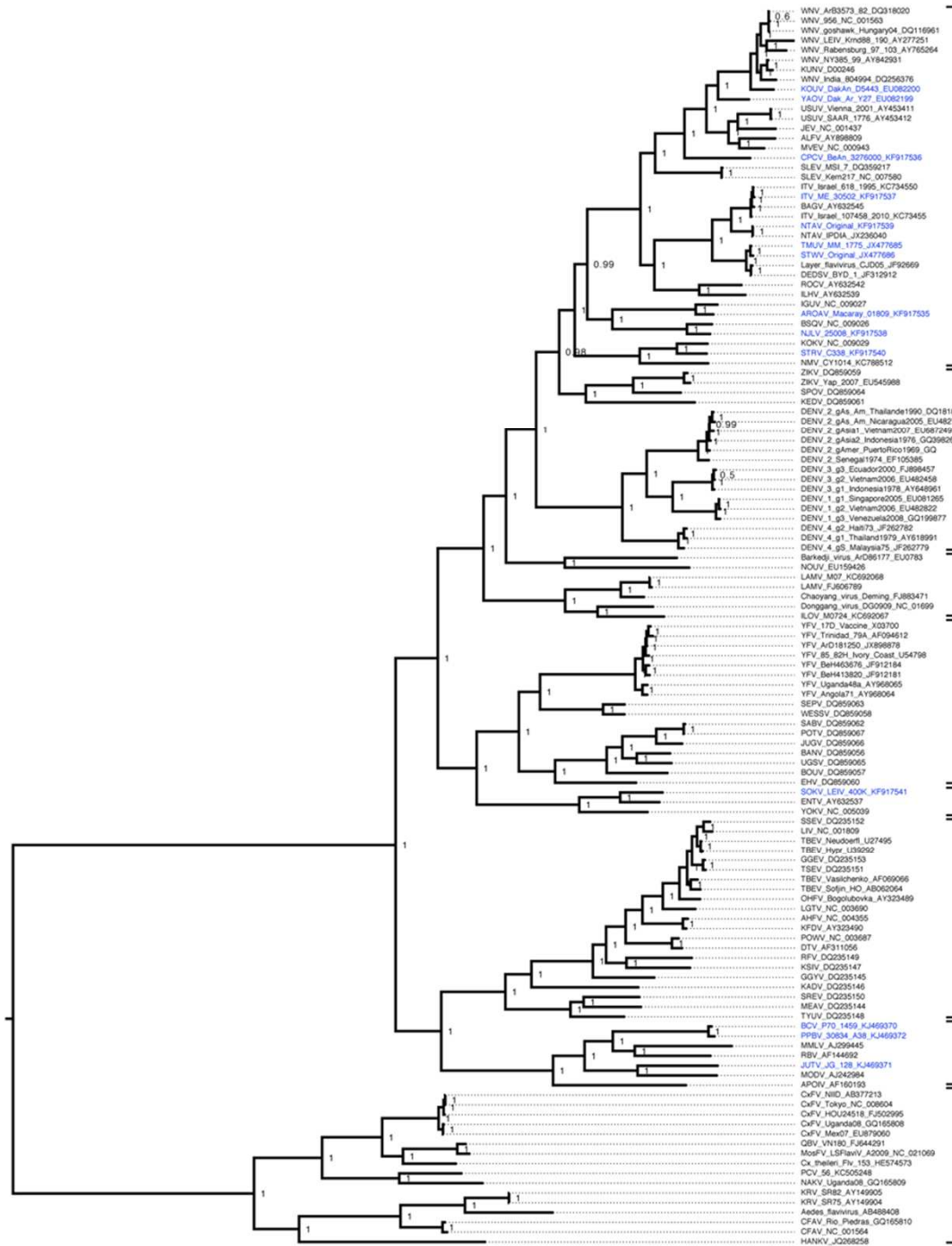
- Virus de la famille des *Flaviviridae*, genre *Flavivirus*:

Petits virus enveloppés à génome ARN simple brin de polarité positive

Capside icosaédrique

La majorité des pathogènes sont des arbovirus

# Flaviviruses



Culex-spp. associated MBFV

culex

Aedes-spp. associated MBFV

aedes

ISFV-like

Aedes-spp. associated MBFV

NKV-like

no known vector

TBFV

ticks

NKV-specific lineage

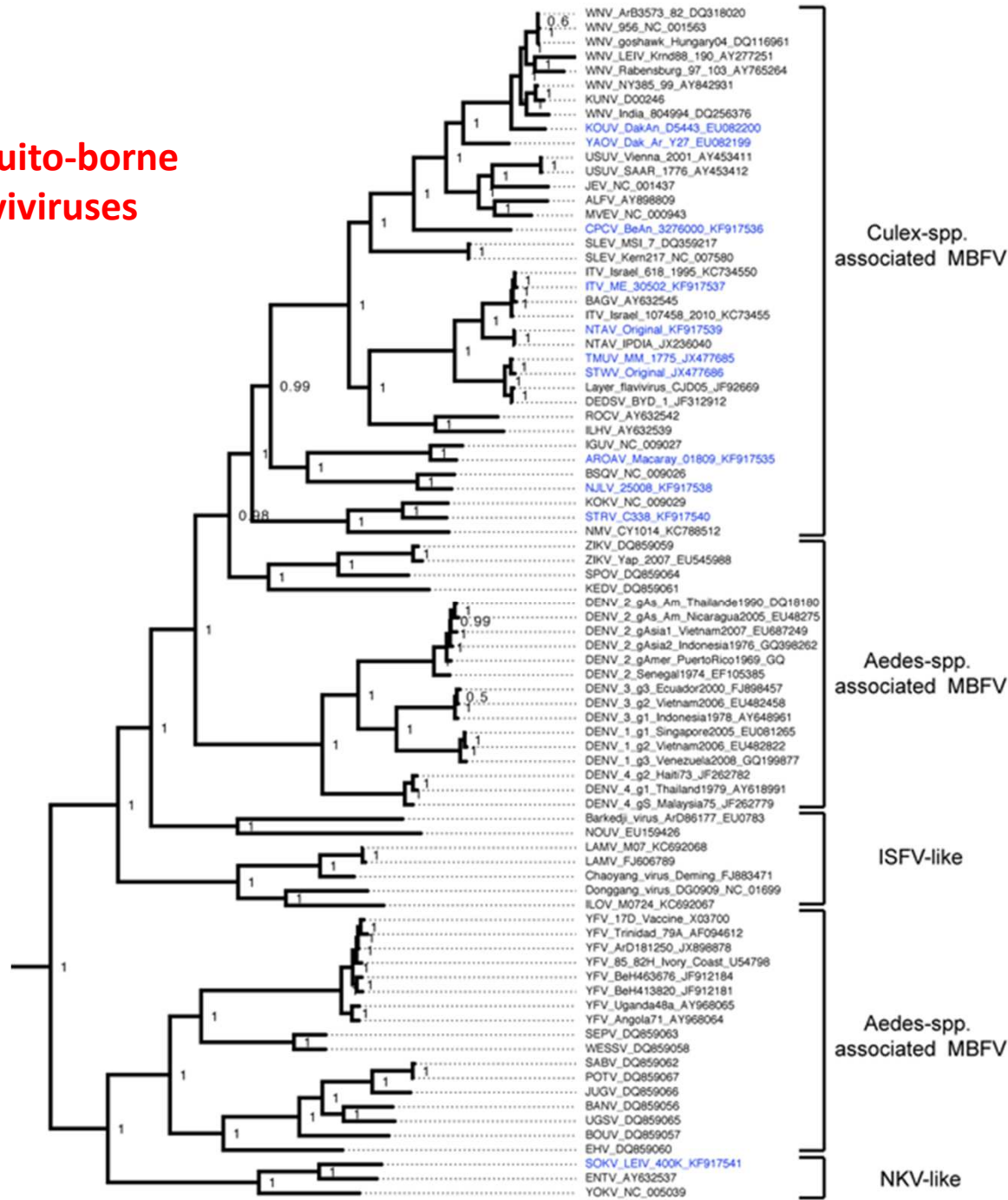
no known vector

ISFV-specific lineage

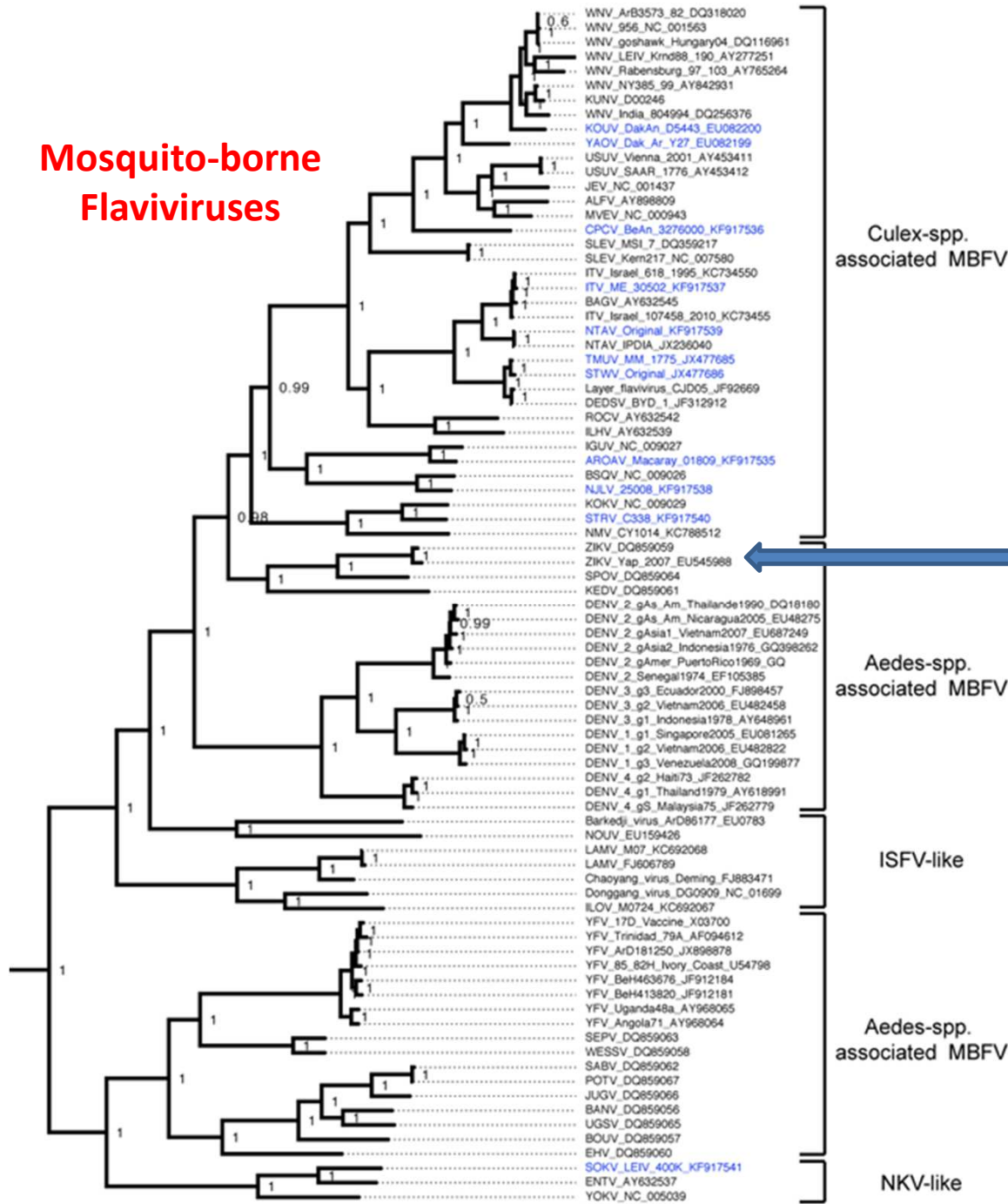
insects

0.3

# Mosquito-borne Flaviviruses



**Mosquito-borne  
Flaviviruses**



**Aedes-borne**

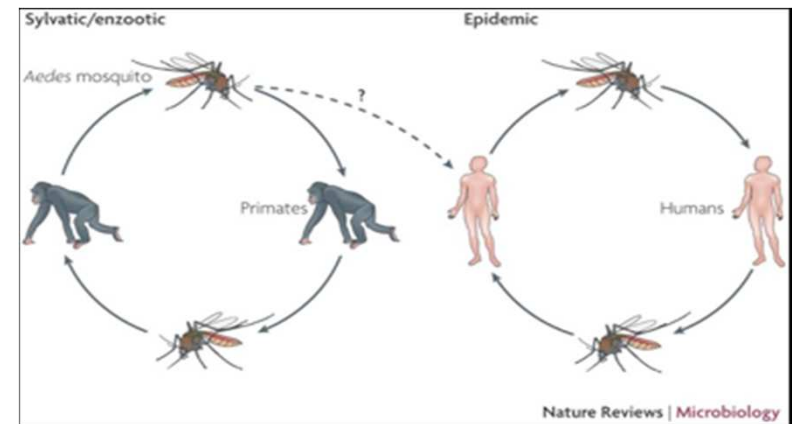


**Peri-domestic mosquitoes  
&  
potential for human-mosquito-human  
transmission cycle**

# Virus Zika

Transmis par les moustiques du genre *Aedes*:

- *Aedes aegypti*
- *Aedes hensilli*
- *Aedes vittatus*
- *Aedes luteocephalus*
- *Aedes polynesiensis* ?
- *Aedes albopictus* ?



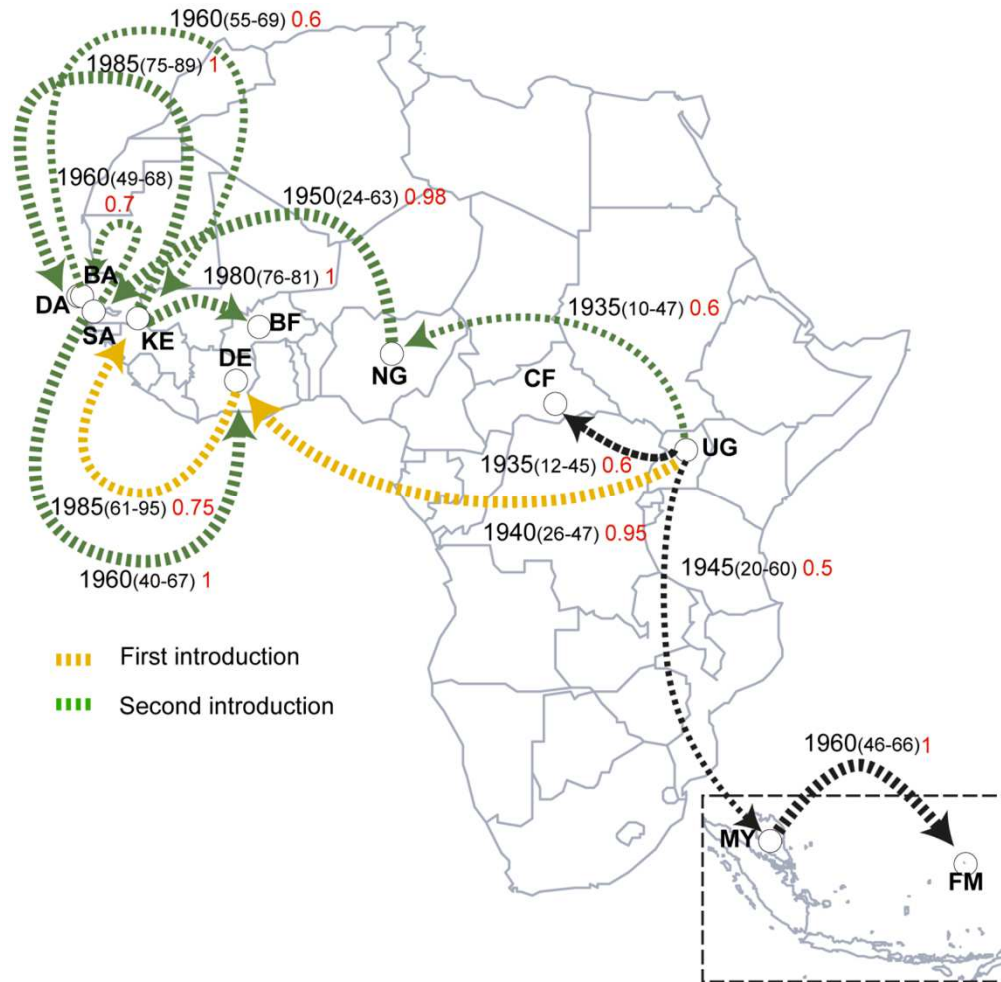
Potentiel épidémique  
modeste

Potentiel épidémique  
élevé

Potentiel pour une autonomisation du cycle de transmission par des moustiques péri-domestiques (idem fièvre jaune, chikungunya, dengue...) sans nécessité de recours à un réservoir et des vecteurs selvatiques.

# Virus Zika

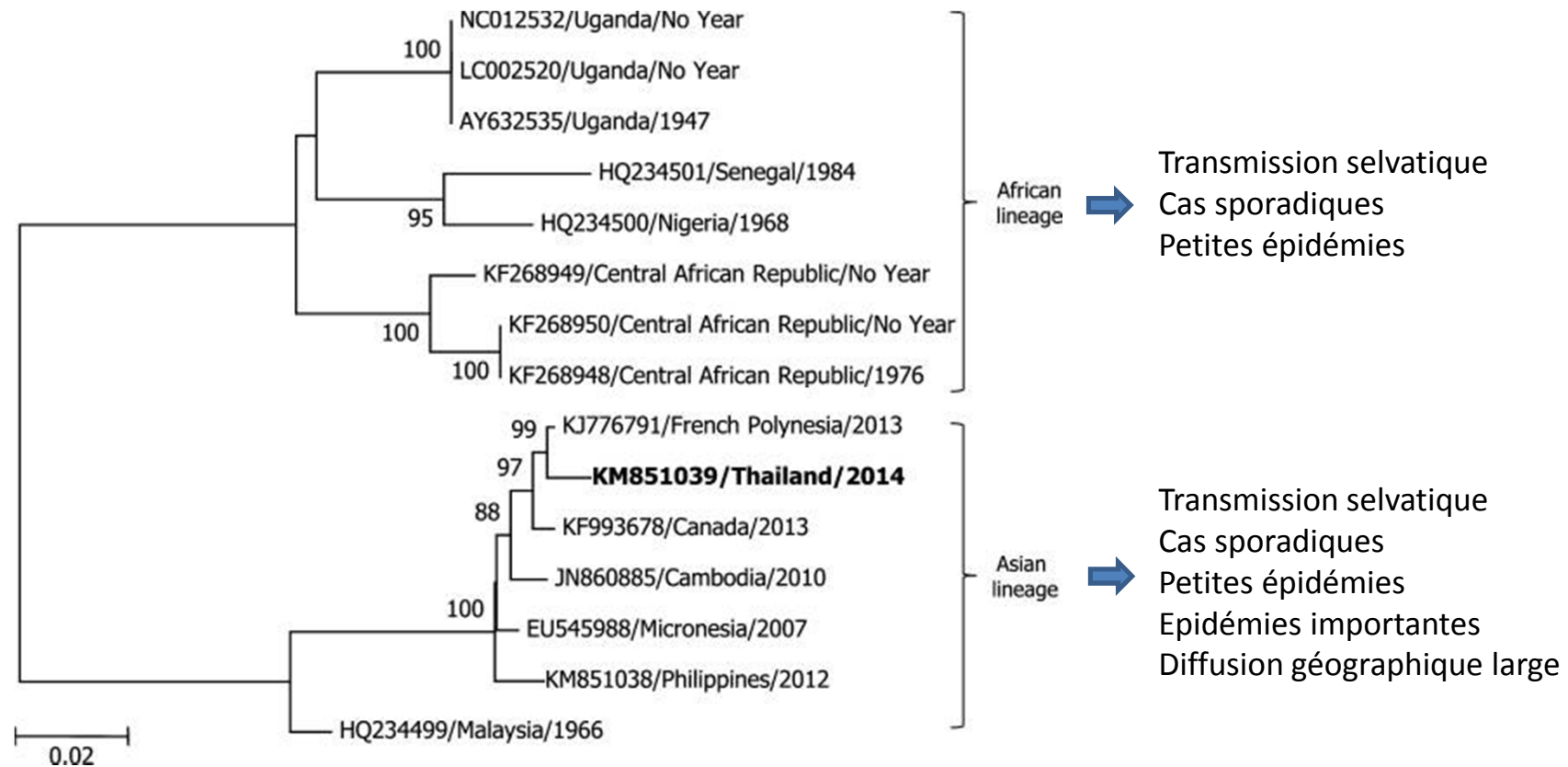
- Existence de 2 lignages (Afrique/Asie)



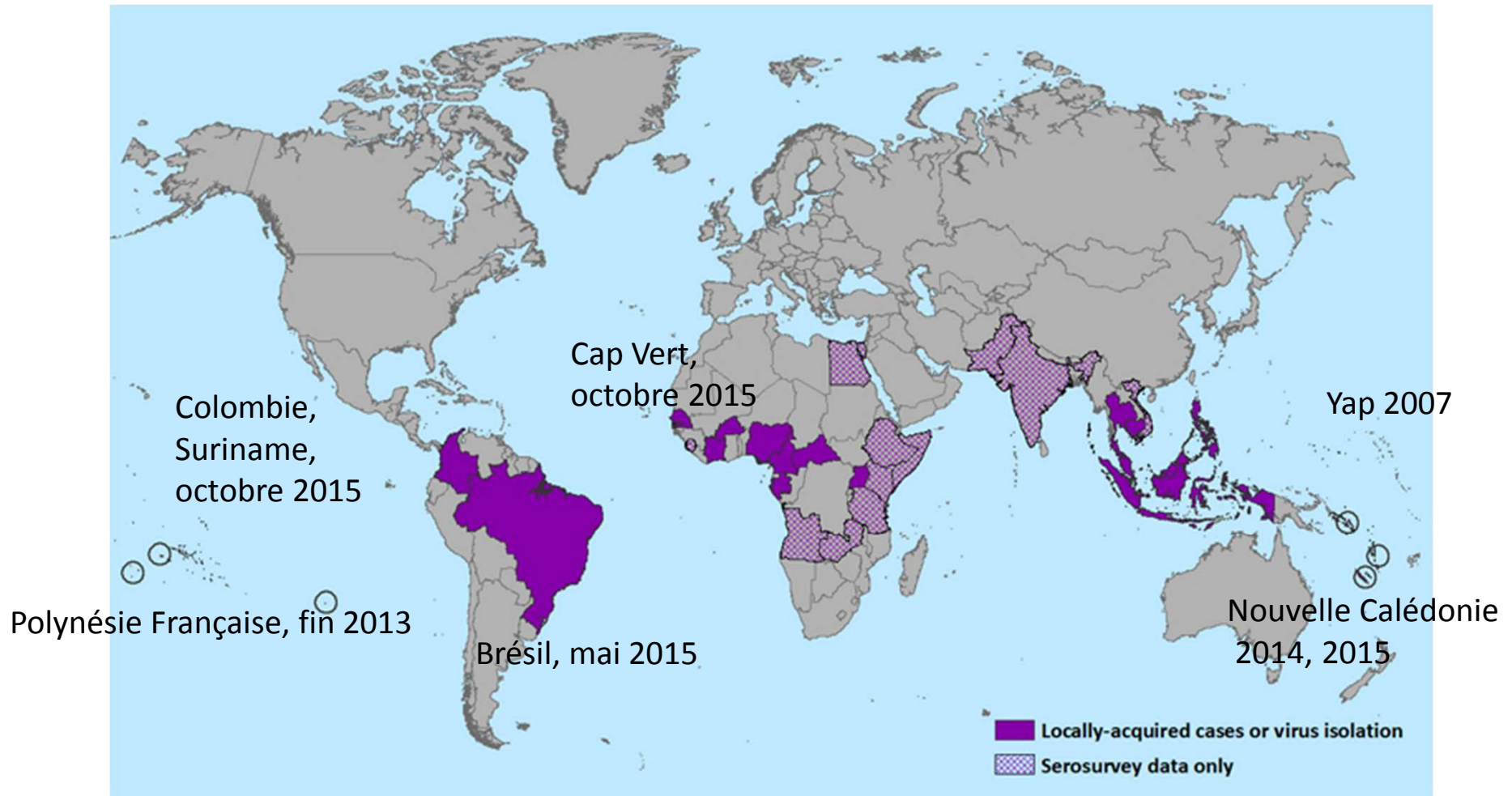


# Virus Zika

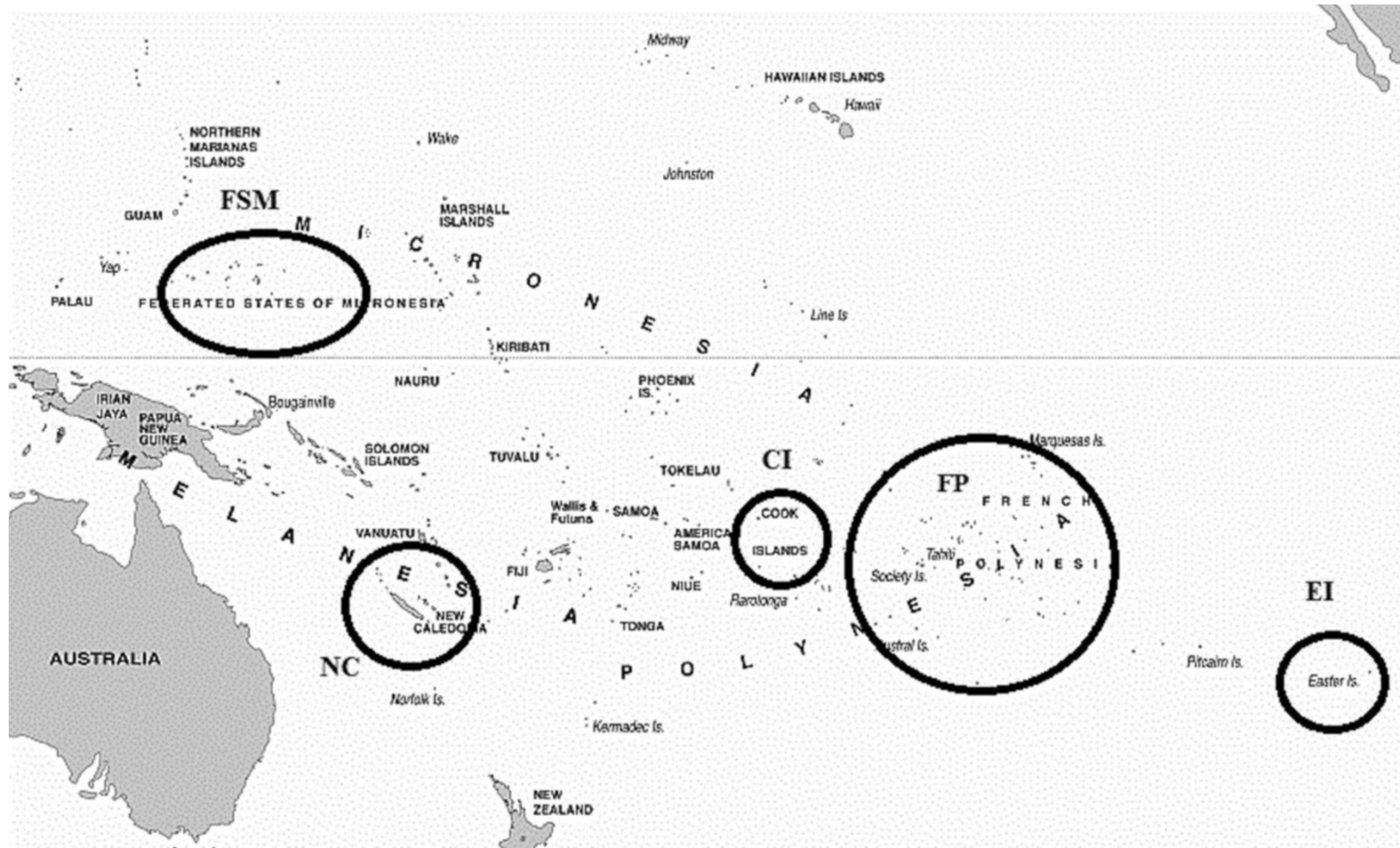
- Existence de 2 lignages (Afrique/Asie)



# Circulation du virus Zika (octobre 2015)

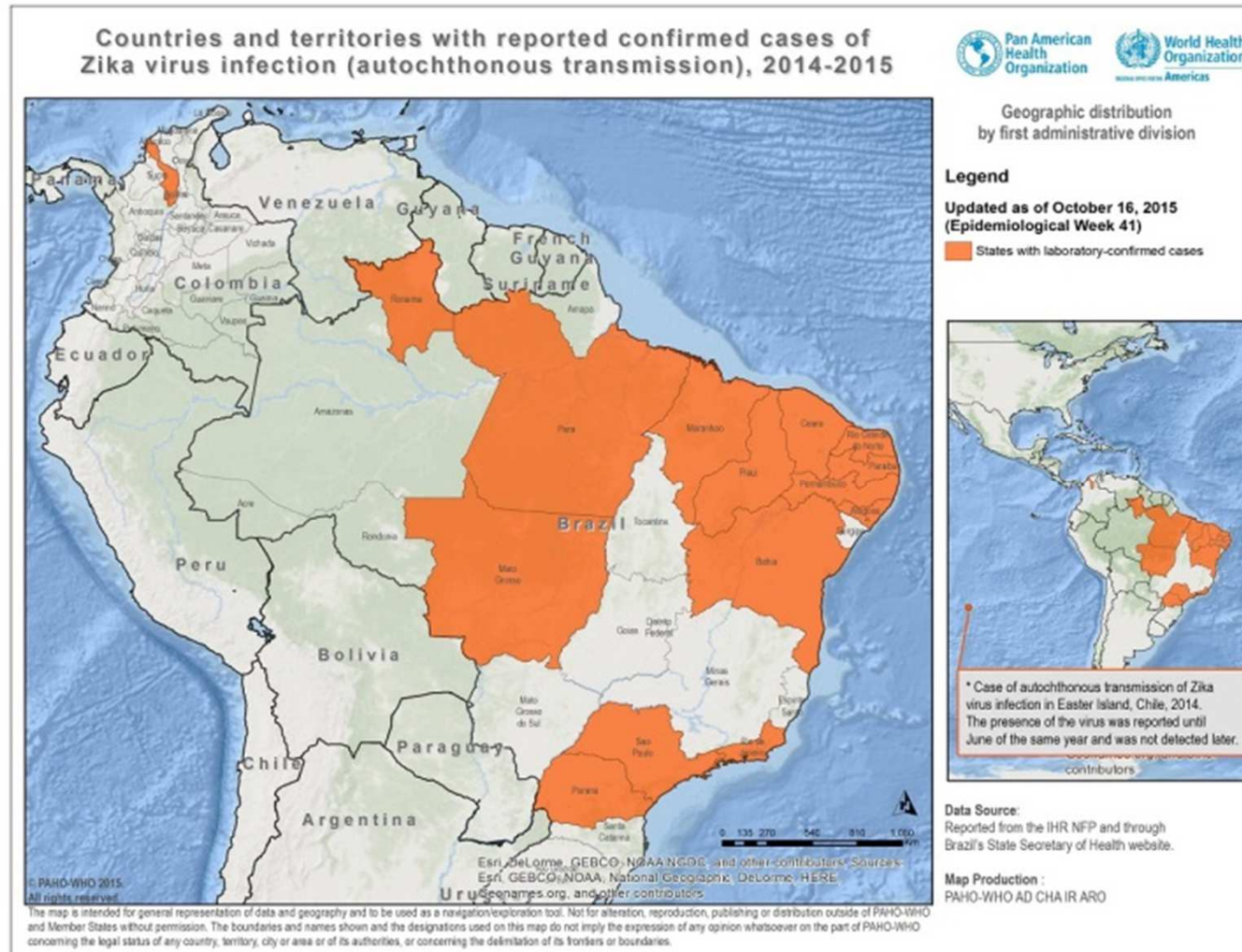


<http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>



Circulation of Zika virus in the Pacific: FSM (Federated States of Micronesia, 2007), FP (French Polynesia, 2013/2014), NC (New Caledonia, 2014), CI (Cook Islands, 2014), EI (Ester Island, 2014).

# Circulation du virus Zika (octobre 2015)



Seroprevalence surveys, entomological survey, or sporadic case reports for the Zika virus.

*Études de séroprévalence, entomologique ou rapports de cas sporadiques humains de Zika.*

Countries and territories	Population countries (Number)	Sporadic cases/epidemics		Seroprevalence survey		Comments
		Number of cases (n)	Year	Percentage	Year	
Australia	21,527,000	1	2013	–	–	Imported cases (ex–Thailand)
Cambodia	14,701,717	1	2010	–	–	Sporadic human cases
Ivory Coast	23,202,000	1	1999	–	–	Sporadic human cases Isolation in mosquitoes
Indonesia	244,968,342	1	2013	–	–	Exported cases in Australia in 2013
		17	1977–1978 [9]	–	1977–1978	Serologic study – Java +
Malaysia	28,250,000	–	–	13%	1963	Serologic study – Lombok
		1	–	–	1969	Serologic study Isolation in mosquitoes [24]
Micronesia, Yap [20]	7391	185 including 108 confirmed and probable	2007	73% (in population)	2007	Epidemic Study seroprevalence in population
Nigeria	170,123,740	2	1975	31%	1968	Study serologic Isolation in mosquitoes sporadic human cases
New-Caledonia	254,000	114 32	2014 2013–2014	–	–	Autochthonous cases (Dumbea) Imported cases (e.g. FP)
Uganda	34,131,400	–	–	6.1%	1952	Serologic study [25]
French Polynesia (FP)	268,270	8510 clinical cases 29,000 estimated cases (preliminary figures)	2013–2014	–	–	Epidemic [26]

# Zika – Expression Clinique

- Environ 75 à 80% de cas asymptomatiques
- Forme symptomatique aiguë: syndrome « dengue-like » peu spécifique

## Caractéristiques cliniques des cas confirmés (N = 297)

Signes principaux rapportés	%	Durée moyenne (en jours)
Eruption maculo-papuleuse	93	5,2
Fièvre ressentie	72	2,9
Arthralgies	65	6,8
Hyperhémie conjonctivale	63	3,5

Mallet HP, 2014, JNI

Duffy MR. et al. (2009) 'N. Engl. J. Med (Yap)

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.

### Australia CDC

Clinical symptoms last for 4-7 days and may include headache, muscle aches, maculopapular rash, fever, conjunctivitis, joint pain (mainly joints of the hands and feet) and diarrhoea. Zika is not believed to have longterm health effects in people, and there is no evidence that Zika infection has an adverse effect on pregnant women or their babies. Symptoms can be very similar to those of dengue, chikungunya and other viral infections including rubella and measles.

### US CDC

About 1 in 5 people infected with Zika virus become ill (i.e., develop Zika).

The most common symptoms are fever, rash, joint pain, or red eyes. Other symptoms include muscle pain, headache, pain behind the eyes, and vomiting.

The illness is usually mild with symptoms lasting for several days to a week.

Severe disease requiring hospitalization is uncommon.

Deaths due to Zika have not been reported.

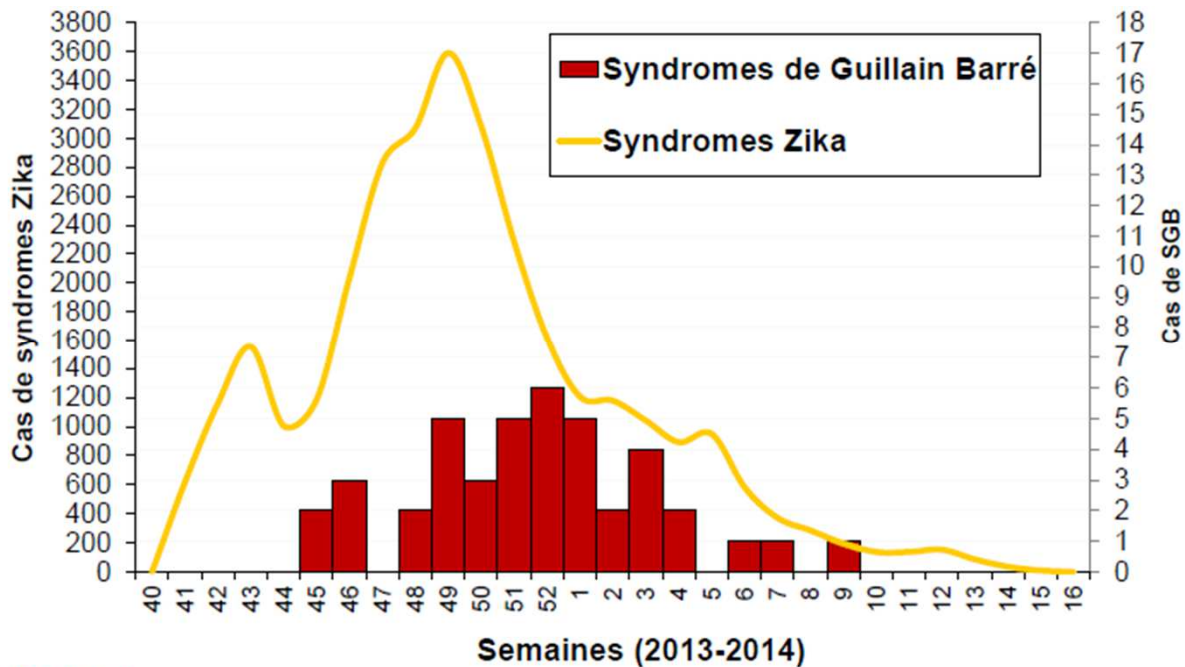
Comparison of symptoms for dengue fever, chikungunya, and Zika.  
*Clinique comparée de la dengue, du chikungunya et du Zika.*

Symptoms	Dengue	Chikungunya	Zika
Fever	++++	+++	+++
Myalgia/arthralgia	+++	++++	++
Edema of extremities	0	0	++
Maculopapular rash	++	++	+++
Retro-orbital pain	++	+	++
Conjunctivitis	0	+	+++
Lymphadenopathies	++	++	+
Hepatomegaly	0	+++	0
Leukopenia/thrombopenia	+++	+++	0
Hemorrhage	+	0	0

Adapted from Halstead, et al. and from the Yap State Department of Health Services presentation.

# Zika – Expression Clinique

- Quelques points particuliers:
  - Cas rapportés d'hématospermie
  - Implication épidémiologique dans les syndromes de Guillain-Barré:
    - 42 SGB en 3 mois en Polynésie (vs 5/an)



Mallet HP, 2014, JN1



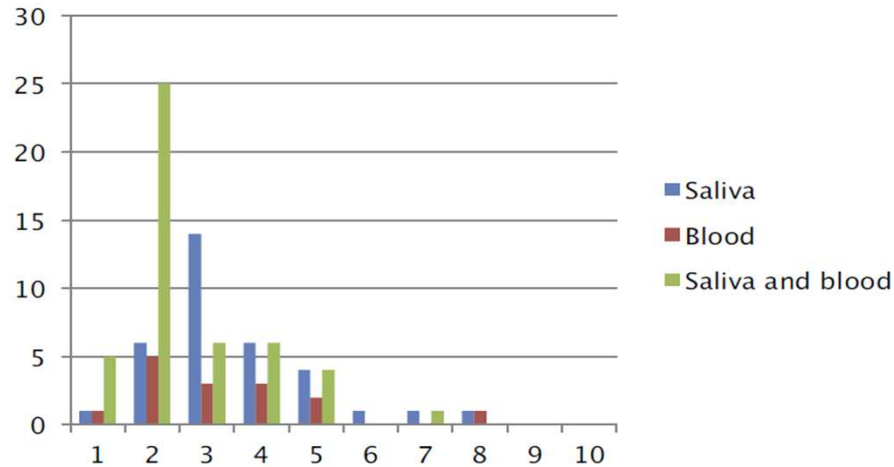
# Zika – transmission

- Transmission **vectorielle** par des moustiques du genre aedes
- Transmission **sexuelle**:
  - Un cas rapporté aux USA
  - Présence de virus infectieux dans le sperme ~ J15
- Transmission **périnatale**:
  - 2 cas décrits lors de l'épidémie en PF, détection du génome viral dans le sérum, les urines et le lait. Pas de détection de virus infectieux dans le lait
  - Évolution favorable pour mères et enfants
- Transfusion **sanguine**:
  - dons positifs mais pas de cas de transmission décrit dans la littérature

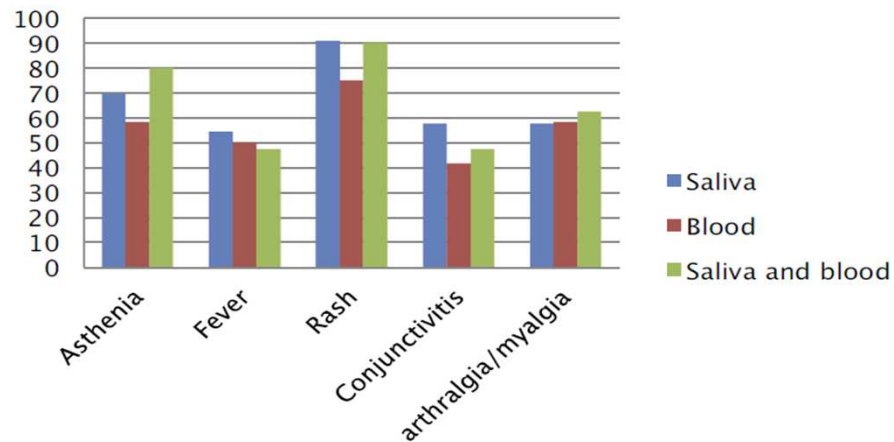
# Etat des lieux sur les outils de diagnostic biologique

- Détection du génome viral par RT-PCR
  - ✓ Pas de kits commerciaux (kit Altona en cours d'évaluation)
  - ✓ 2 techniques publiées:
    - Lanciotti et al.: utilisation nécessaire de 2 systèmes car pb de faux positifs, sensible pour le lignage Asie
    - Faye et al. Pas de données sur l'évaluation
  - ✓ Technique maison CNR: très spécifique (depuis 1 an en routine au laboratoire), sensible pour le lignage Asie, transférée en Italie, Brésil, Guyane, Martinique, Hollande, Suisse, etc....
- Détection des IgM et IgG anti-zika
  - ✓ Pas de kits commerciaux
  - ✓ CNR: technique maison
  - ✓ Situation différente entre métropole et DOM/Guyane (séroprévalence IgG anti-flavivirus)
  - ✓ Réaction croisée avec les Ac autres flavivirus: spécificité seulement par séroneutralisation

# Génome du virus Zika dans le sang et la salive chez les patients infectés



**Fig. 1.** Proportion of positive samples (Y axis in %) according to the number of days after symptoms onset (X axis) for the 182 patients with saliva, blood or both samples tested by ZIKV RT-PCR.



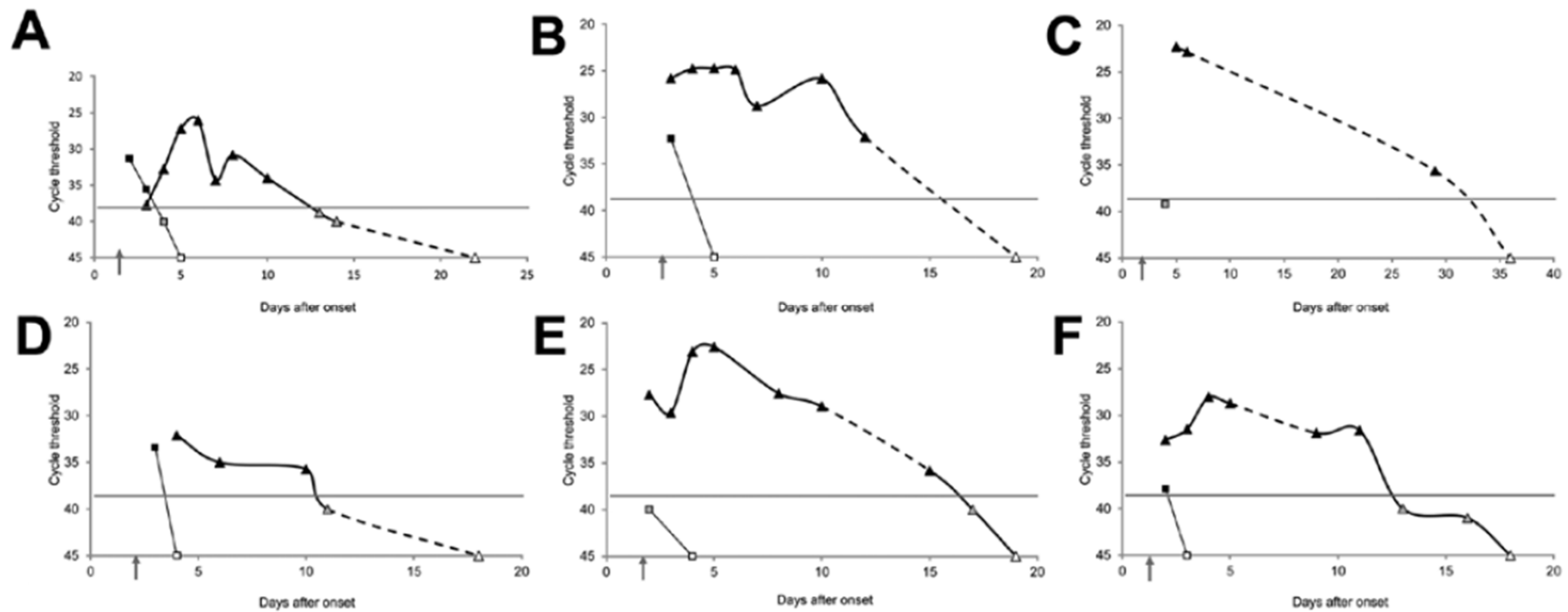
**Fig. 2.** Proportion (Y axis in %) of symptoms (X axis) reported for the 182 patients with saliva, blood or both samples tested positive by ZIKV RT-PCR.

Aucune donnée sur la comparaison de charge virale entre le sang et la salive

Pas de données détaillées par tranches d'âge

Musso et al., 2015

# Génome du virus Zika dans le sang et les urines chez les patients infectés



Gourinat et al., 2015

Résultats sur 6 patients:

- ✓ charge virale plus importante dans les urines
- ✓ Présence plus longue du génome dans les urines
- ✓ Pas d'isolement viral dans les urines; virus infectieux ?

# Zika - stratégie de diagnostic et surveillance

- Avis et rapport du Haut Conseil de la Santé Publique

- Prélèvements et stratégie de diagnostic

Sérum:

+

J0 – J7: détection du génome viral par RT-PCR

A partir de J5: détection des IgM et IgG

urines (jusqu'à J10): détection du génome viral par RT-PCR

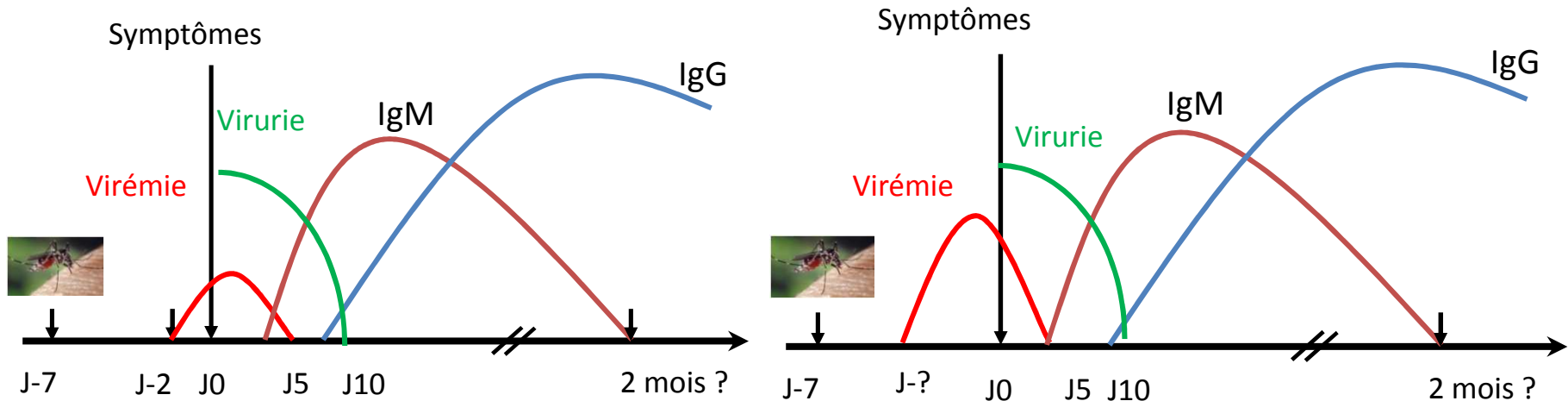
- Surveillance:

- cas importés et cas groupés
- Définition de cas: exanthème maculo-papuleux et /ou fièvre même modérée et au moins deux signes: hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence d'autres étiologies

↳ **A ce jour, pas de cas autochtone détecté en Guyane, Antilles Françaises, Métropole**

# Questions

- Cinétique de l'infection virale en particulier virémie, virurie et anticorps ?



↳ Cycle urbain homme/moustique? Réservoir? Compétence vectorielle?

- Compétence d'*Aedes albopictus* métropolitain?
- Documentation des cas de SGB ?