

Agents pathogènes et maladies vectorielles : exemple du Chikungunya

Aurélien Schwob

Formation PAF Aix-Marseille

6 octobre 2021

Place dans le programme

Agents pathogènes et maladies vectorielles

Connaissances

Certaines maladies causées par des agents pathogènes sont transmises directement entre êtres humains ou par le biais d'animaux tels que les insectes (maladies vectorielles).

Place dans le programme

La propagation du pathogène se fait par changement d'hôte. Il exige soit un contact entre hôtes, soit un vecteur biologique qui est alors l'agent transmetteur indispensable du pathogène (il assure la maturation et/ou la multiplication du pathogène).

Le réservoir de pathogènes peut être humain ou animal (malade ou non). La propagation peut être plus ou moins rapide et provoquer une épidémie (principalement avec des virus).

La connaissance de la propagation du pathogène (voire, s'il y en a un, du vecteur) permet d'envisager les luttes individuelles et collectives.

Les comportements individuels et collectifs permettent de limiter la propagation (gestes de protection, mesures d'hygiène, vaccination, ...).

Le changement climatique peut étendre la transmission de certains pathogènes en dehors de leurs zones historiques.

Place dans le programme

La propagation du pathogène se fait par changement d'hôte. Il exige soit un contact entre hôtes, soit un vecteur biologique qui est alors l'agent transmetteur indispensable du pathogène (il assure la maturation et/ou la multiplication du pathogène).

Le réservoir de pathogènes peut être humain ou animal (malade ou non). La propagation peut être plus ou moins rapide et provoquer une épidémie (principalement avec des virus).

La connaissance de la propagation du pathogène (voire, s'il y en a un, du vecteur) permet d'envisager les luttes individuelles et collectives.

Les comportements individuels et collectifs permettent de limiter la propagation (gestes de protection, mesures d'hygiène, vaccination, ...).

Le changement climatique peut étendre la transmission de certains pathogènes en dehors de leurs zones historiques.

Plan

- 1 La fièvre Chikungunya et ses causes
- 2 Histoire récente du Chikungunya
- 3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya

- 1 La fièvre Chikungunya et ses causes
- 2 Histoire récente du Chikungunya
- 3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya

1 La fièvre Chikungunya et ses causes

- Symptômes
- Le CHIKV : un arbovirus

2 Histoire récente du Chikungunya

- L'épidémie de La Réunion
- Le CHIKV en Europe

3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya

- Vecteurs et répartition du virus
- Interactions vecteur-pathogène

La fièvre Chikungunya



Artiste : Sylvie Le Lion

La maladie de l'homme courbé

- *Chikungunya* = *homme courbé* en Makondé
- Identifiée en 1952 (Tanzanie)
- Suivi complexe car confusion avec la Dengue



Tableau clinique

Les symptômes

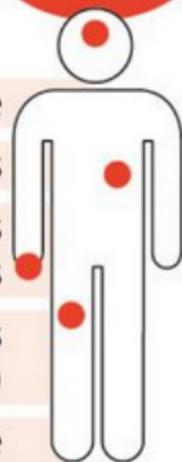
Pas de traitement

Incubation



Fièvre
+ de 39° C

- Maux de tête
- Courbatures
- Douleurs articulaires
des extrémités
- Éruptions cutanées
(rares)
- Fatigue



Symptômes

- Douleurs musculaires, maux de tête, fièvre = maladie fébrile
- Polyarthrite aiguë ou chronique
- Complications hémorragiques possibles
- Mortalité ~ 1/1000

1 La fièvre Chikungunya et ses causes

- Symptômes
- Le CHIKV : un arbovirus

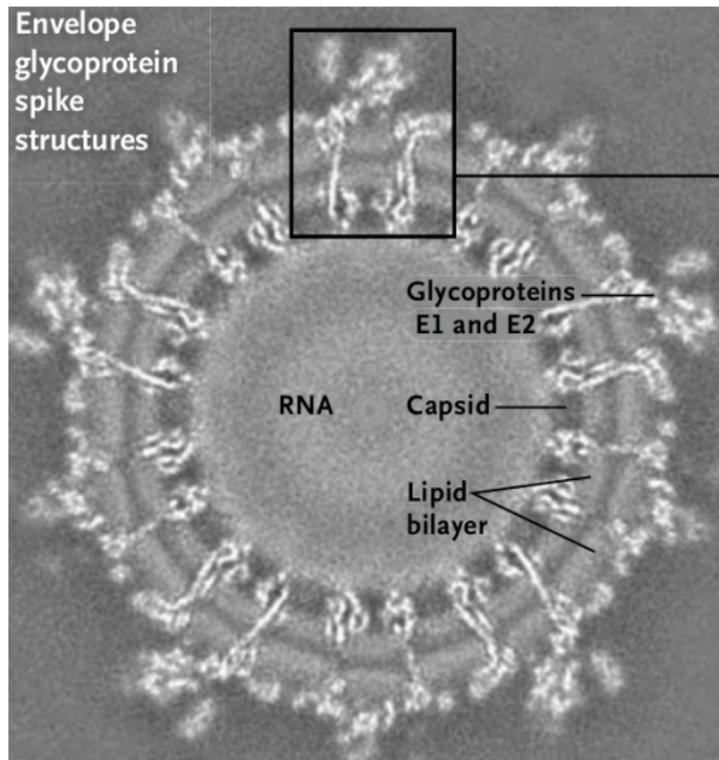
2 Histoire récente du Chikungunya

- L'épidémie de La Réunion
- Le CHIKV en Europe

3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya

- Vecteurs et répartition du virus
- Interactions vecteur-pathogène

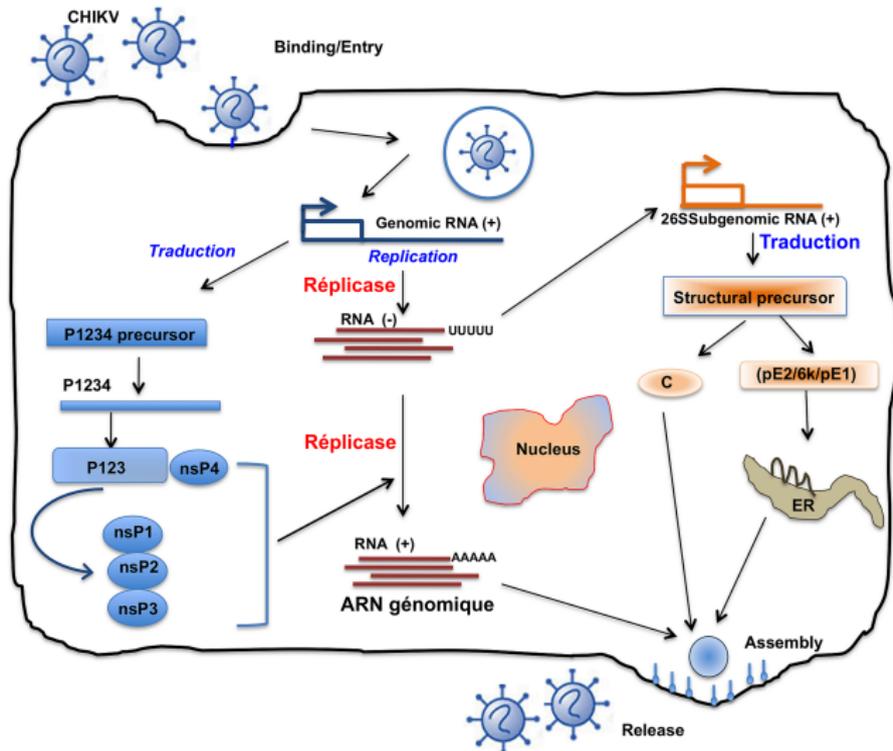
Le virus Chikungunya



Zhang & al. 2011, EMBO

→ *Togaviridae*, Alphavirus, envelopé à ARN

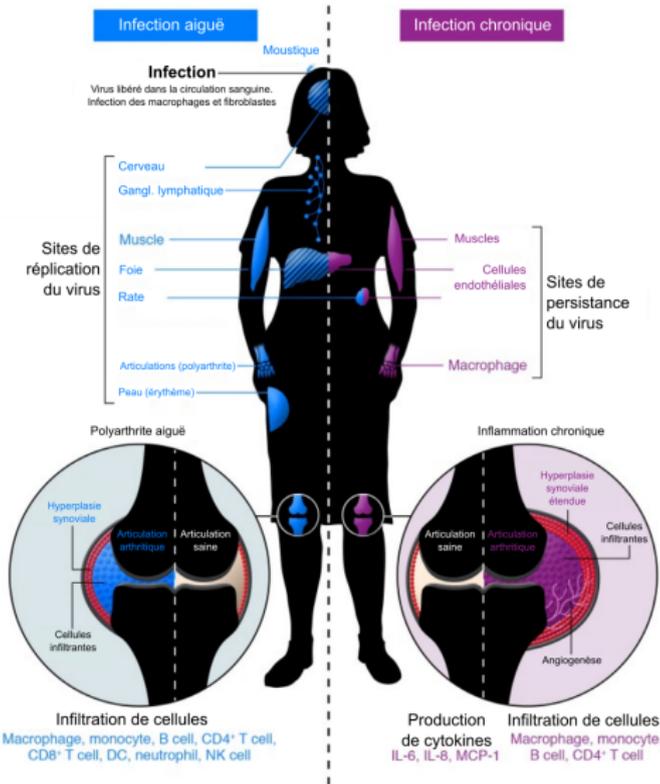
Cycle viral



Thiboutot & al. 2010, PLoS Neg. Trop. Dis.

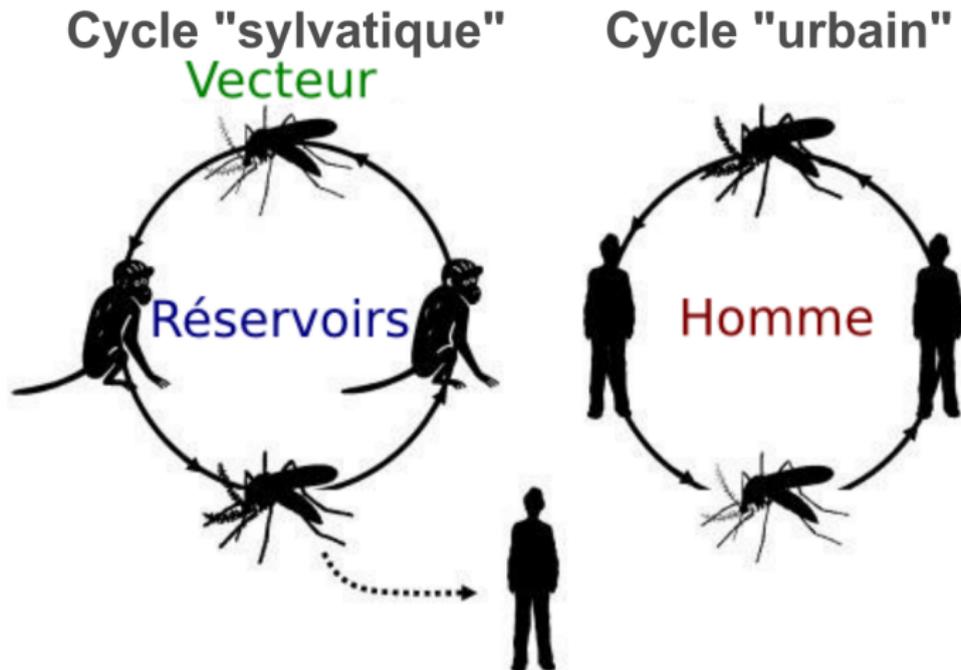
→ Expression directe du génome viral, puis réplication du génome.

Tropisme et symptômes



- ## Tropisme
- Macrophages
 - Fibroblastes
 - Cellules endothéliales

Une maladie arbovirale

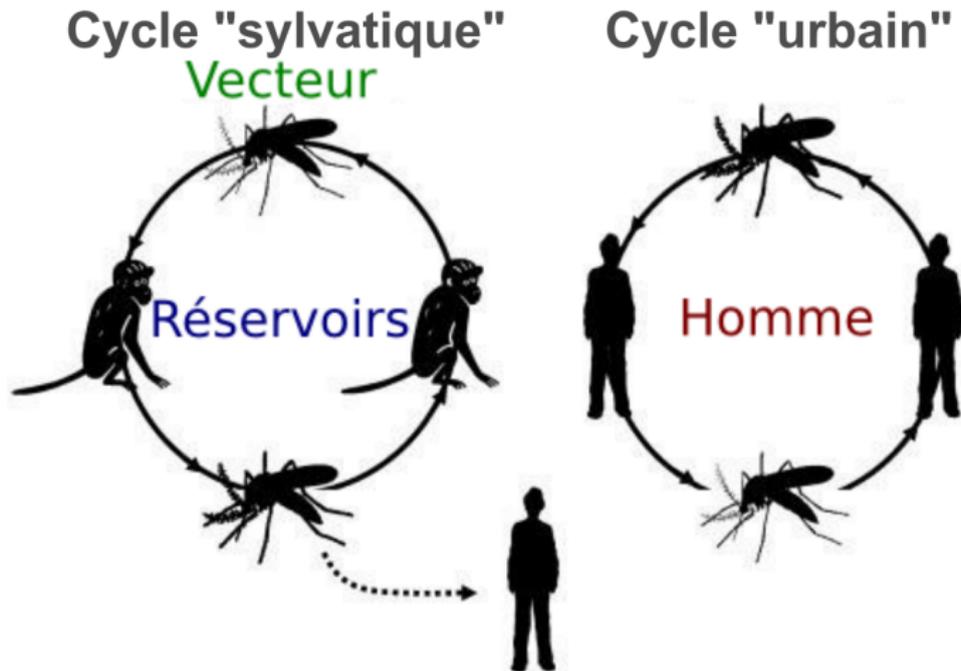


Adapté de *Harvard University*

Arthropod Borne Virus : maladie *vectoriée* par des arthropodes

→ Les notions de vecteurs, réservoir et d'hôtes sont **relatives** !

Une maladie arbovirale



Adapté de *Harvard University*

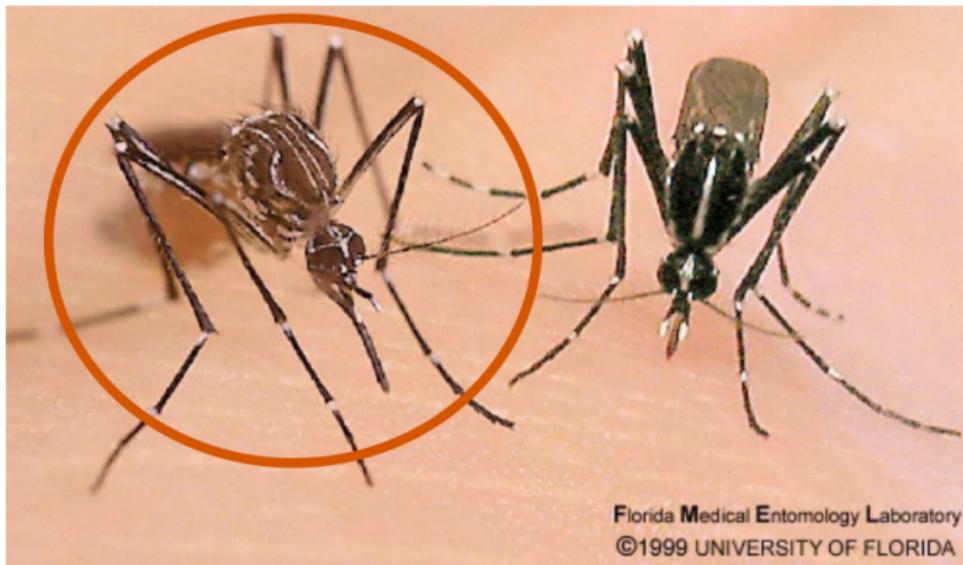
Arthropod Borne Virus : maladie *vectoriée* par des arthropodes
→ Les notions de vecteurs, réservoir et d'hôtes sont **relatives** !

Les moustiques tigres



Aedes aegypti et *Aedes albopictus* principalement.

Les moustiques tiges

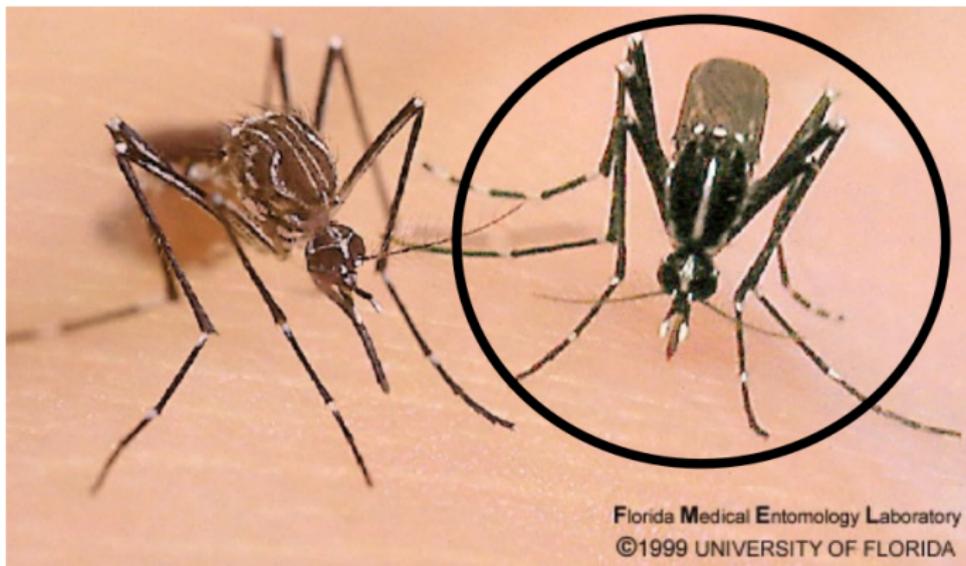


Florida Medical Entomology Laboratory
©1999 UNIVERSITY OF FLORIDA

Aedes aegypti

- Vecteur principal historique Chik / Dengue
- Plutôt urbain (nécessite grande accessibilité des *proies*)

Les moustiques tigres

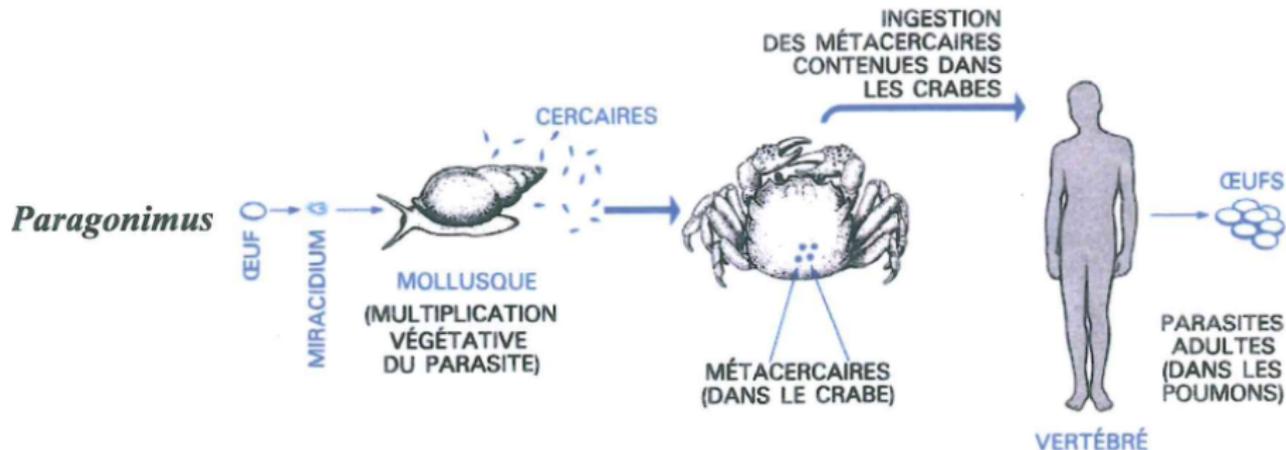


Florida Medical Entomology Laboratory
©1999 UNIVERSITY OF FLORIDA

Aedes albopictus

- Vecteur secondaire Chik / Dengue
- Plutôt rural
- Plus robuste qu'*aegypti*

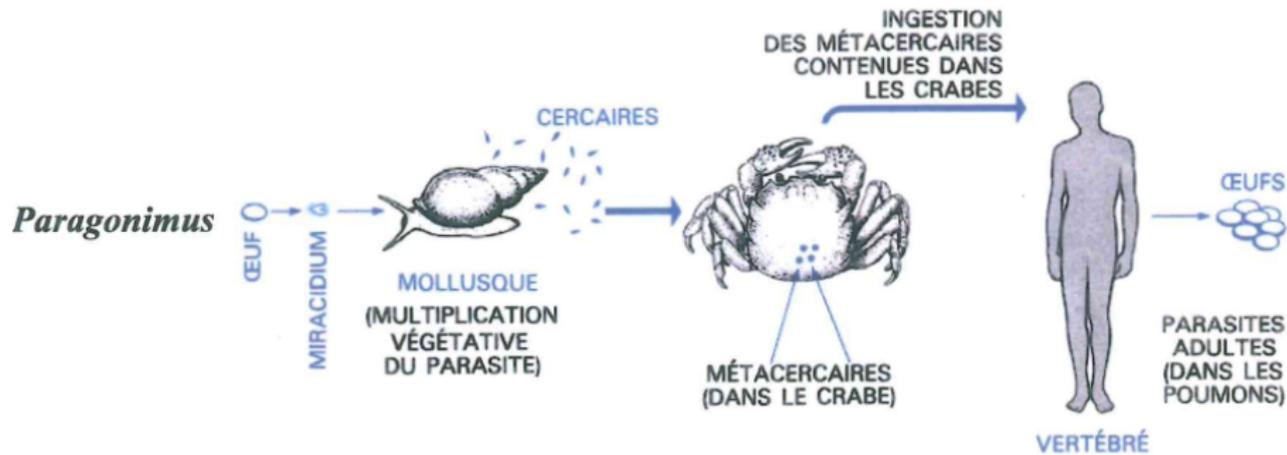
Retour sur la notion de vecteur



Nomenclature parasitologique classique

- Hôte intermédiaire → Multiplication végétative
- Hôte définitif → Reproduction sexuée
- Vecteur → Pas de reproduction (enkystation)

Retour sur la notion de vecteur



Attention !

→ Dans le cas des maladies vectorielles virales, le **vecteur** est **infecté**, c'est de ce point de vue un hôte comme un autre.

En parasitologie, les Anophèles sont d'ailleurs des hôtes intermédiaires du *plasmodium*

- 1 La fièvre Chikungunya et ses causes
- 2 Histoire récente du Chikungunya**
- 3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya

- 1 La fièvre Chikungunya et ses causes
 - Symptômes
 - Le CHIKV : un arbovirus
- 2 Histoire récente du Chikungunya
 - L'épidémie de La Réunion
 - Le CHIKV en Europe
- 3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya
 - Vecteurs et répartition du virus
 - Interactions vecteur-pathogène

Historique de l'épidémie de 2005-2006

SAMEDI 22 AVRIL 2006 N° 18 087 - 1 €

www.clicano.com

30 ans pour le meurtrier de
la kiné de la Ravine-des-Cabris

LE JOURNAL
DE L'ILE

IntelSEA
L'Esprit Chocant
Une journaliste...
à deux voix... inoubliable !
www.intelsea.com

Chikungunya : on y succombe toujours

203 morts



LA RIVIERE SAINT-LOUIS
Après le décès de leur
mère, quatre sœurs
orphelines jetées à la rue

Pages 13 à 15



Réouverture
ce midi Pages 8 à 11

61 M€ pour
la maison
des civilisations

La Région Réunion pour le projet
qui s'élève à Bellefleur, dans
les Hauts de Saint-Paul. Page 12

Sainte-Suzanne :
les sentinelles
renifleuses
de la décharge

Une dizaine de sentinelles abricotières
qui la STAR sont chargés de surveiller
les odeurs émanant par le centre d'en-
foulement des ordures pour mieux
organiser la lutte contre les nuisances. Page 16

Pas de trêve
des confiseurs
dans la lutte
contre l'obésité

C'est une manifestation de la barre
chocolatée et autres faits en poudre
qui contribue au financement de la
Formation des médecins généralistes.
Chaque 7 euros. Page 17

SALON
DE LA
MAISON
Par les experts
et des Conseils
de Saint-Denis
La Maison
Belle
et pratique
Clican

DOSSIER
Le prix à payer
de la flambée
du pétrole
Page 43

Épidémie de La Réunion 2005-2006

- Première alerte le 17 mars 2005 aux Comores
- Premier cas confirmé à La Réunion le 29 avril
- Alerte épidémiologique jusqu'au 28 mai 2006
- 262 000 cas, 246 formes graves, 228 certificats de décès mentionnant le Chikungunya
- Conséquences économiques (-70 % des revenus touristiques)

Prise en charge

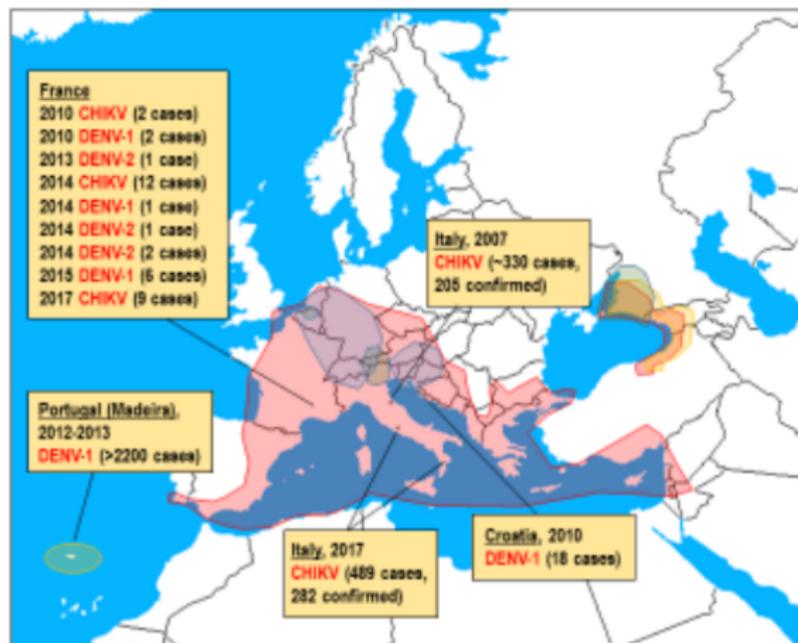


Prévention

- Principal axe de prévention : lutte contre le moustique
- Éradication des lieux de ponte, en se concentrant sur les eaux stagnantes

- 1 La fièvre Chikungunya et ses causes
 - Symptômes
 - Le CHIKV : un arbovirus
- 2 Histoire récente du Chikungunya
 - L'épidémie de La Réunion
 - Le CHIKV en Europe
- 3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya
 - Vecteurs et répartition du virus
 - Interactions vecteur-pathogène

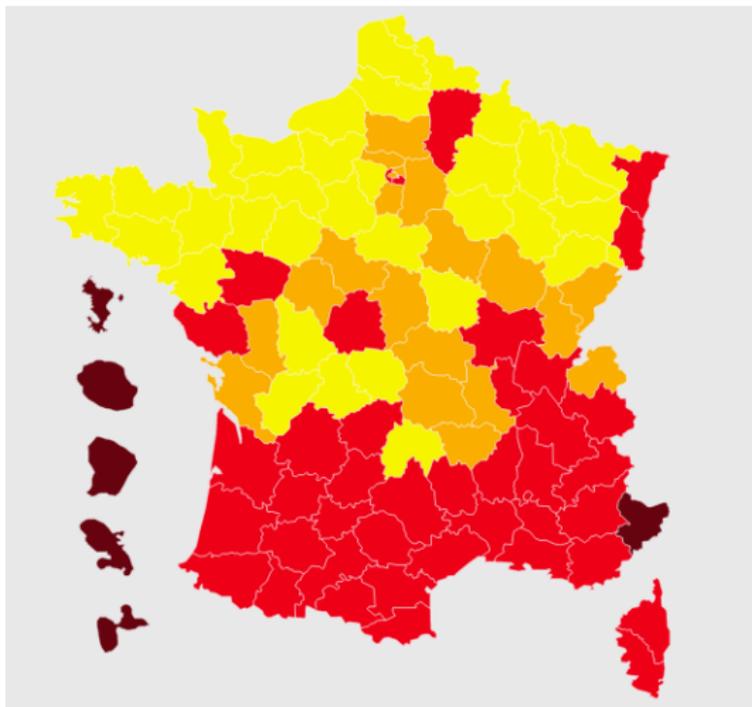
L'invasion de l'Europe



Barzon & al. 2018, J. Clin. Virol

→ Propagation du Chikungunya et de la Dengue, ainsi que de leurs vecteurs en Europe et en France depuis 2007.

L'invasion de l'Europe



vigilance-mousiques.com

→ Propagation du Chikungunya et de la Dengue, ainsi que de leurs vecteurs en Europe et en France depuis 2007.

L'invasion de l'Europe

Du 1^{er} mai 2021 au 1^{er} octobre 2021, ont été confirmés en France métropolitaine :

- **148 cas importés de dengue** dont 105 en provenance de La Réunion ; 130 cas ont été diagnostiqués dans des départements avec implantation documentée d'*Aedes albopictus*
- **3 cas importés de chikungunya**
- **0 cas importé de Zika**

Un cas autochtone de dengue a été identifié dans le département du Var le 26/07/2021. Aucun autre cas n'a été identifié à ce jour, y compris lors des enquêtes en porte à porte réalisées les 2 et 9 août.

santepubliquefrance.fr

→ Propagation du Chikungunya et de la Dengue, ainsi que de leurs vecteurs en Europe et en France depuis 2007.

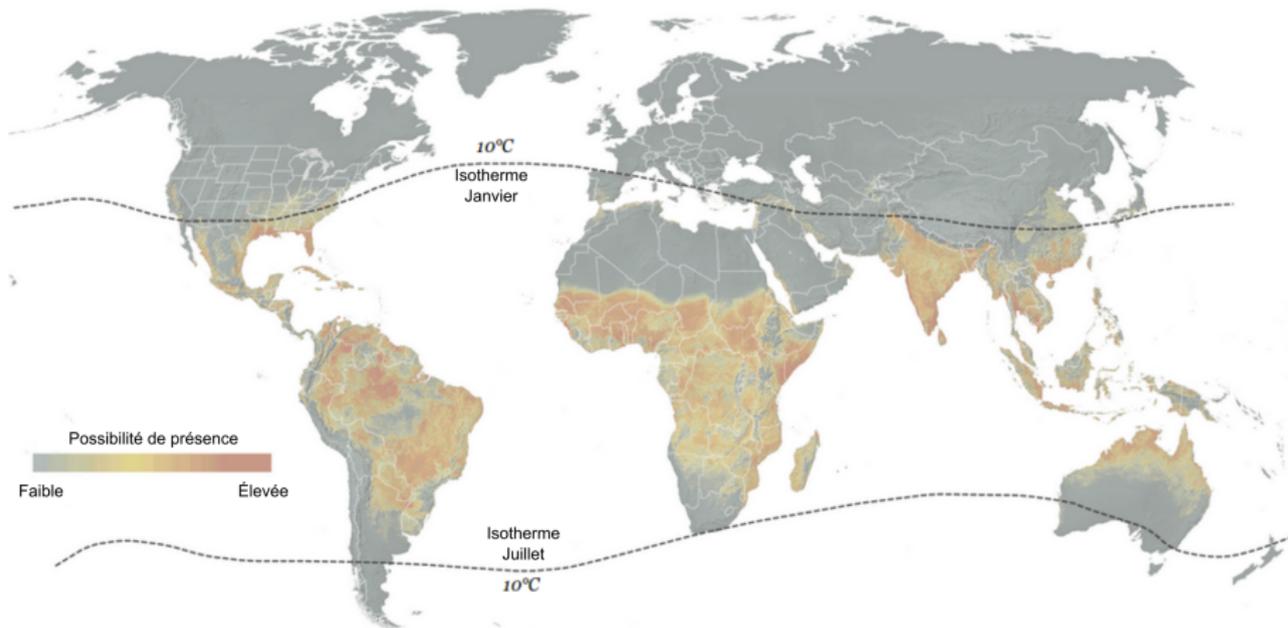
- 1 La fièvre Chikungunya et ses causes
- 2 Histoire récente du Chikungunya
- 3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya**

- 1 La fièvre Chikungunya et ses causes
 - Symptômes
 - Le CHIKV : un arbovirus

- 2 Histoire récente du Chikungunya
 - L'épidémie de La Réunion
 - Le CHIKV en Europe

- 3 **Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya**
 - **Vecteurs et répartition du virus**
 - Interactions vecteur-pathogène

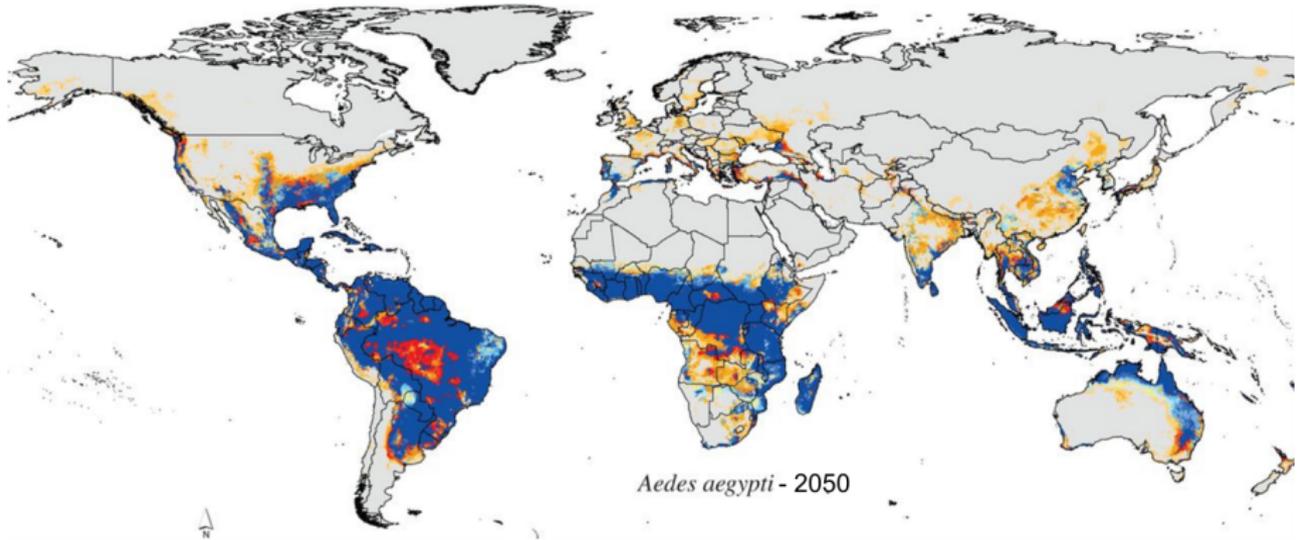
Évolution de la distribution des Aedes



Washington Post

→ Distribution des *Aedes* délimitée par les isothermes 10°C : **lien avec la température.**

Projections futures



Ebi & Nealon, 2016, Environmental Research

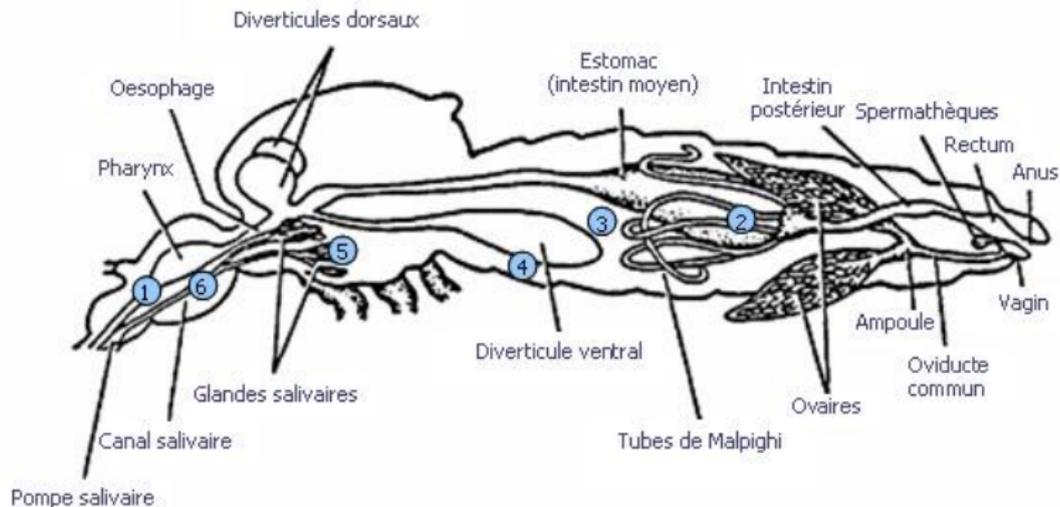
→ Propagation des *Aedes* en lien avec le **réchauffement climatique global**

- 1 La fièvre Chikungunya et ses causes
 - Symptômes
 - Le CHIKV : un arbovirus

- 2 Histoire récente du Chikungunya
 - L'épidémie de La Réunion
 - Le CHIKV en Europe

- 3 Importance du vecteur dans la compréhension du Chikungunya
 - Vecteurs et répartition du virus
 - Interactions vecteur-pathogène

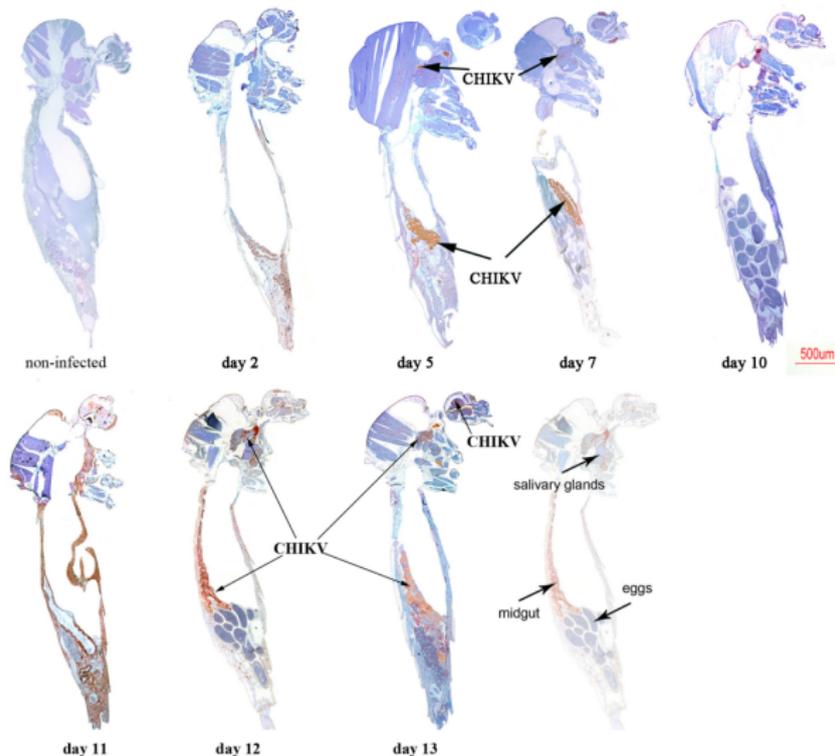
Infection du vecteur par le virus



Philippe Desprès, Institut Pasteur

→ Infection du vecteur : dissémination virale jusqu'aux glandes salivaires

Infection du vecteur par le virus



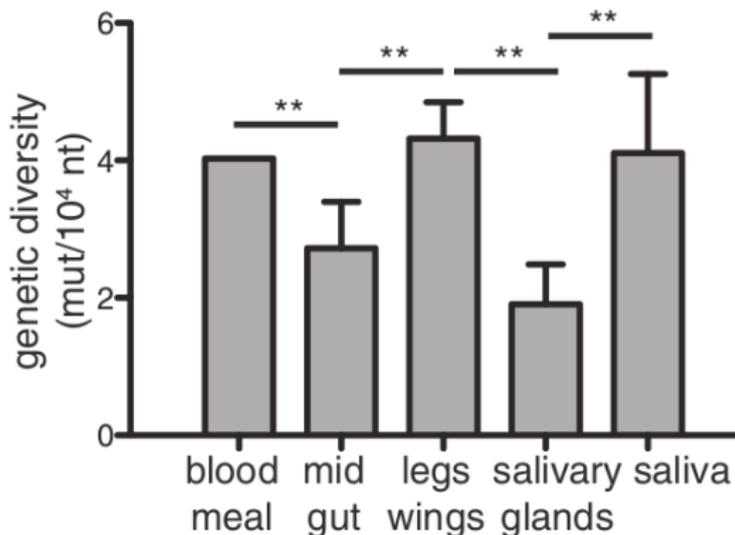
Le Coupanec & al., 2017, Int. J. Mol. Sci

→ Infection du vecteur : dissémination virale jusqu'aux glandes salivaires

Sélection, dérive et évolution...

Le virus face à la réponse immunitaire du vecteur

- **Pression de sélection**, qui contraint la propagation virale
- Infection des glandes salivaires particulièrement difficile : goulot d'étranglement évolutif où s'applique la **dérive génétique**



Stapleford & al., 2014, *Cell Host & Microbes*

Sélection, dérive et évolution...

Allèle E1 pré-épidémique : AGG **GTA** TGC GGT AAC CCA

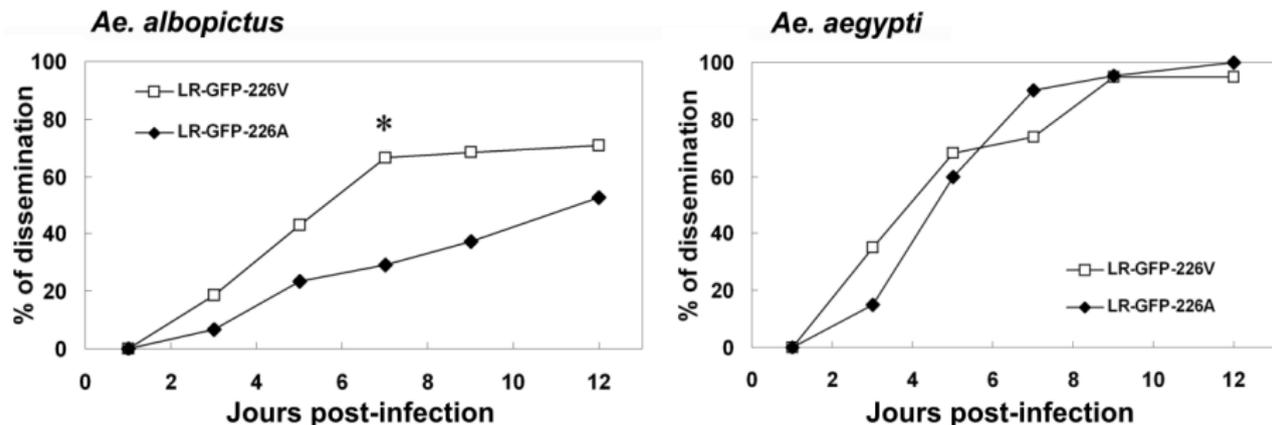
Allèle E1 épidémique : AGG **GCA** TGC GGT AAC CCA

Séquences génétiques entre les nucléotides 903 et 921 du gène de la protéine E1

→ Conséquence de ces contraintes évolutives : **émergence de mutants viraux** (ici, mutant 226V).

→ Souche **LRIC2006** (La Réunion Island Chikungunya 2006)

Sélection, dérive et évolution...



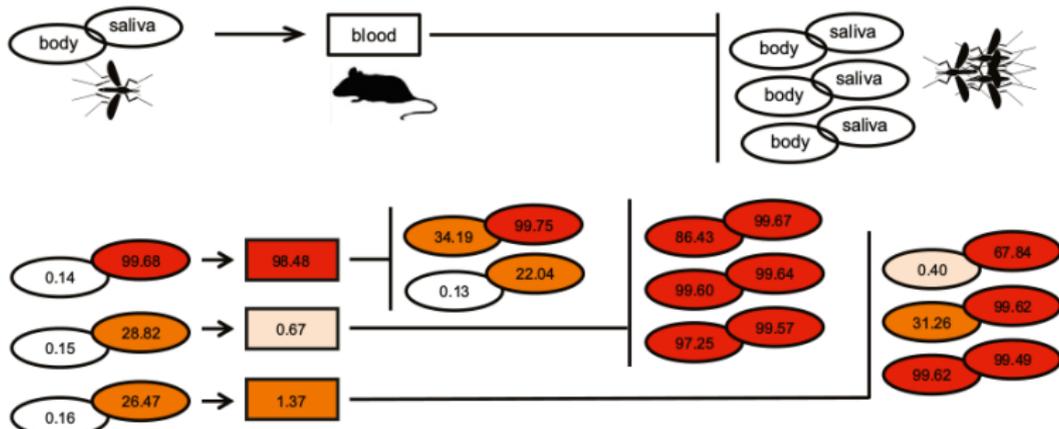
Tsetsarkin & al., 2007, PLoS Pathog.

→ Modification des capacités infectieuses de ces mutants : ici, le mutant 226V dont la propagation chez *Aedes albopictus* est facilitée : **adaptation** au vecteur *A. albopictus*

Adaptation virale et émergence de 2006

- L'évolution du virus CHIKV au cours de l'infection du vecteur a abouti à l'émergence du mutant 226V
- Cette nouvelle souche virale est mieux adaptée au vecteur *A. albopictus*
- Cette adaptation à un vecteur plus rustique et rural, au potentiel expansionniste plus grand, est à l'origine de l'impressionnante propagation virale observée lors de l'émergence de 2006
- Cette souche, nommée LRIC2006 (La Réunion Island Chikungunya 2006) est depuis la souche épidémique de référence qui s'est imposée

Infection du vecteur et évolution du virus



Stapleford & al., 2014, *Cell Host & Microbes*

→ L'évolution virale chez le vecteur et l'hôte peut faire **émerger des souches** hégémoniques en **très peu de temps** (à peine un cycle hôte-vecteur).

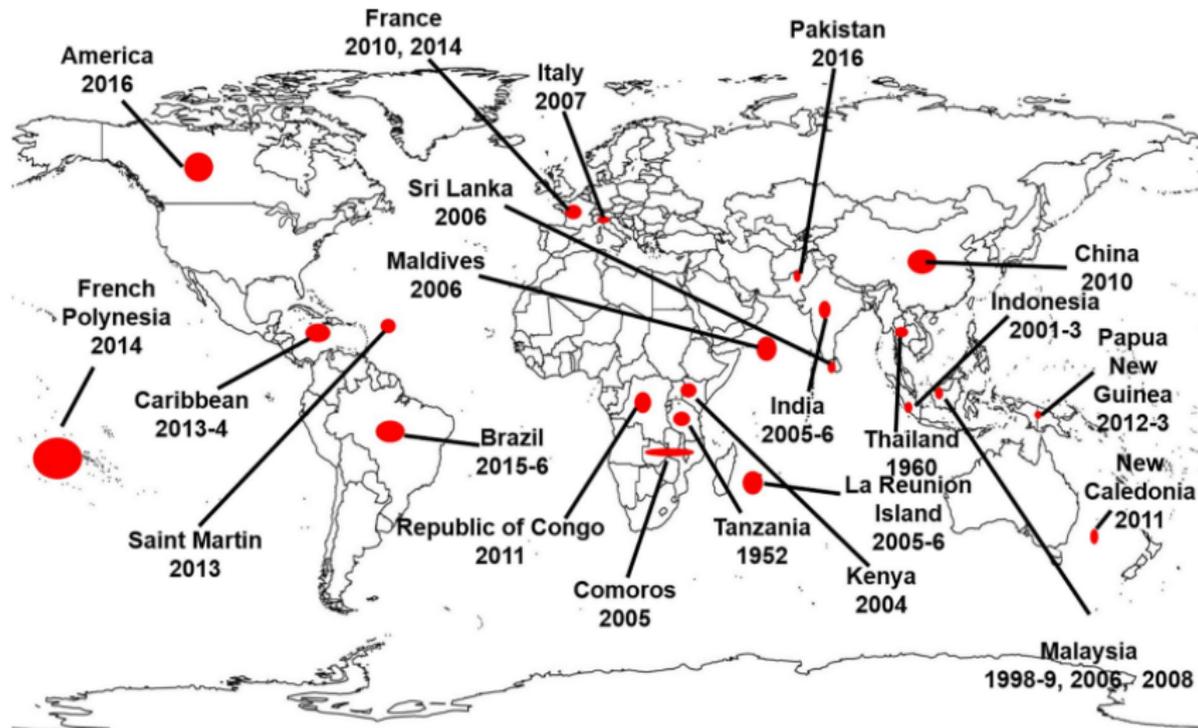
→ Ces souches peuvent également avoir un **potentiel pathogène accru** chez l'hôte Vertébré.

Take home message

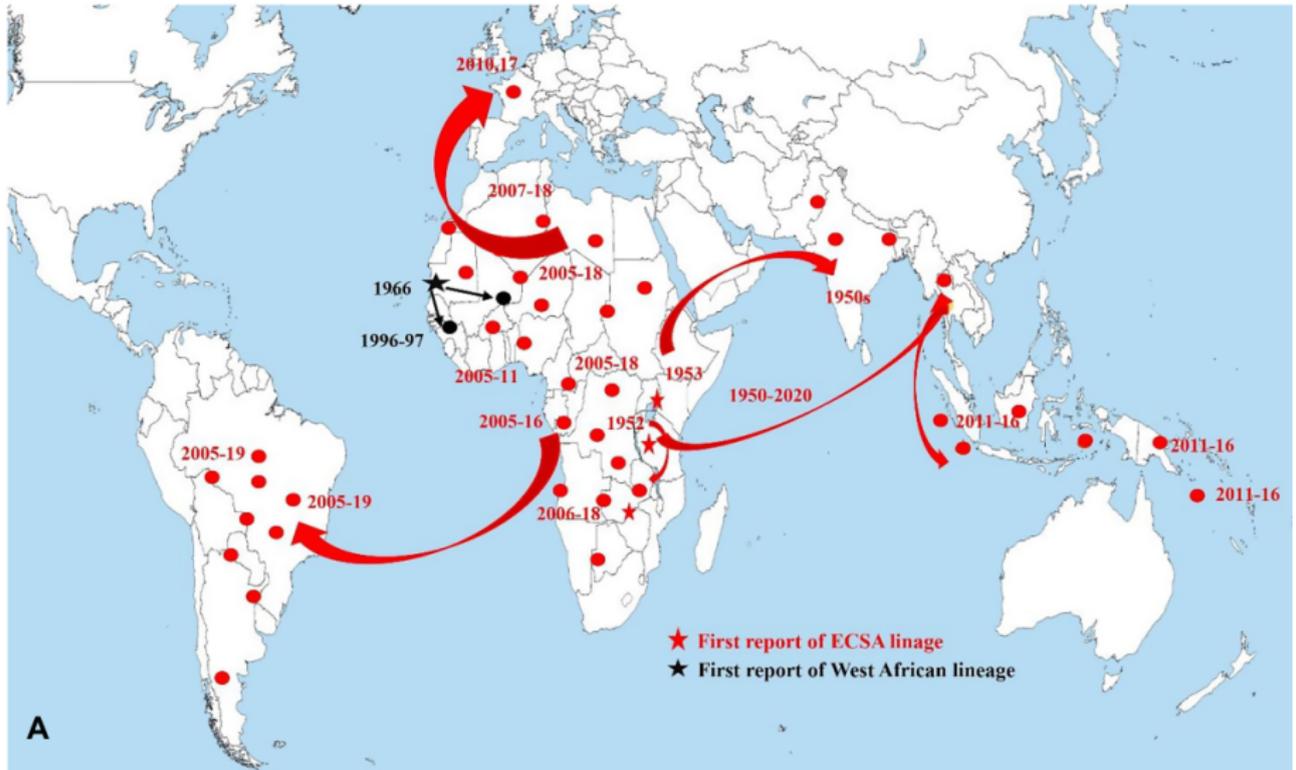
Des maladies vectorielles dont il est crucial d'étudier les **Vecteurs**...

- Les vecteurs arboviraux sont des hôtes comme les autres, **infectés de manière productive** par les arbovirus.
- La **distribution du vecteur détermine la zone épidémique**, et son évolution (notamment par le réchauffement) a un impact sur l'épidémie.
- L'infection productive du vecteur conditionne l'**évolution du virus**, qui peut connaître des épisodes d'**émergence fulgurante**.
- Cette logique est applicable à toutes les arboviroses (Dengue, Zika, Fièvre jaune, Nil occidental...)

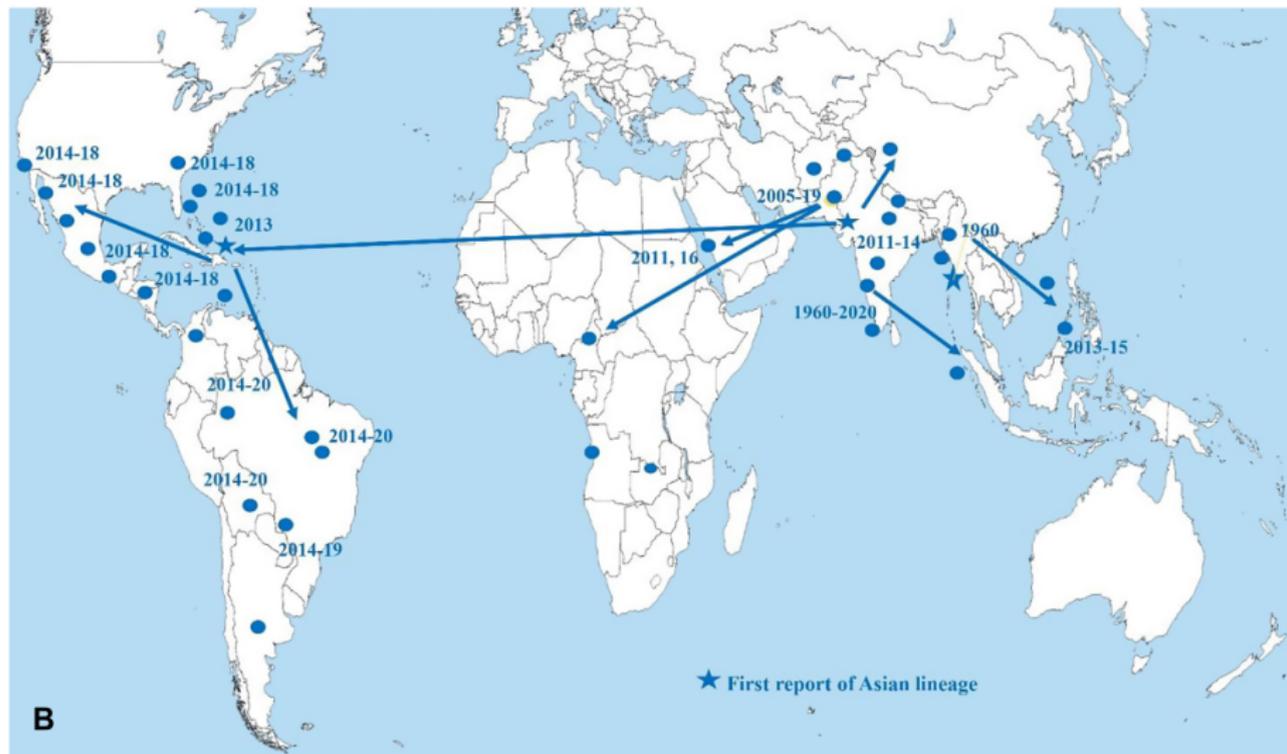
Une dynamique ancienne et continue



Une dynamique ancienne et continue



Une dynamique ancienne et continue



Vaccination ?

Vaccine	Description	Trial	Developer
TSI-GSD-218	Live attenuated virus vaccine developed by United States Army Medical Research Institute of infectious Diseases. Produced by serial passage in MRC-5 cells. Further development stops due to funding issues	Phase II	US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, The Salk Institute for Biological Studies
VRC-CHKV	Chikungunya VLPs that are composed of the E1, E2, and capsid proteins from the chikungunya virus strain 37997. Manufactured at VRC, NIAID, Vaccine Pilot Plant operated by Leidos Biomedical Research. It was safe with good immunogenicity profile	Phase II	National Institute of Allergy and infectious Diseases (Vaccine Pilot Plant operated by Leidos Biomedical Research)
MVCHIK	Live recombinant measles-virus based chikungunya vaccine. Live attenuated recombinant viral vectored vaccine based on the Schwarz strain of measles vaccine. First measles-virus based candidate vaccine for humans	Phase I	Themis Bioscience GmbH/ Institut Pasteur
CHIKV/IRES	Live-attenuated vaccine based on the insertion of a picornavirus IRES sequence into the genome of CHIKV. Induces strong neutralizing antibody response and protects mice after a single dose	Phase I	Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc./University of Texas Medical Branch

Manzoor & al., *Med. Rev. Virol.* 2021