

Plan du rapport annuel d'activité

2017

Centre de national de référence

CNR coordonnateur
IRBA Marseille
Responsable : I. Leparc-Goffart

CNR Laboratoire associé
Région Antilles Guyane
Institut Pasteur de la Guyane
Responsable : D. Rousset

CNR Laboratoire associé
Région Océan Indien
CHU Saint Denis Réunion
Responsable : M-C. Jaffar-Bandjee

**Année
d'exercice**

2016

Résumé analytique

Après les premières détections du virus Zika dans les Amériques courant 2015, l'année 2016 a été marquée, dans les DFA, par la diffusion épidémique du virus Zika

A l'occasion de cette nouvelle émergence dans les Amériques et alors même que le virus Zika était déclaré en février 2016 « Urgence de Santé Publique de Portée Internationale » par l'OMS compte tenu des alertes et nombreuses interrogations associées à ce virus, les laboratoires du CNR ont été soumis à une très forte demande :

- pour le développement et la validation d'outils de diagnostic (moléculaires (qRT-PCR) comme sérologiques (ELISA, Séroneutralisation..) dans un contexte difficile associant limites des outils moléculaires (virémies faibles et limitées dans le temps) et limites des outils sérologiques (existence de réactivités croisées particulièrement dans les régions endémiques pour les Flavivirus)..
- pour la réalisation de travaux de recherche permettant d'améliorer les connaissances sur l'histoire naturelle de l'infection par le virus Zika (dont la transmission sexuelle) et ses conséquences notamment neurologiques.

En 2016, la Réunion a été marquée par une circulation active de dengue au niveau d'alerte 2A « Identification d'une circulation virale modérée autochtone », totalisant 231 cas.

1 Missions et organisation du CNR

1.1 Missions

Voir dossier de candidature du CNR arbovirus Mandat 2017-2021

1.2 Organisation

1.1.1 L'équipe et organigramme

Aucun changement n'est à signaler par rapport au dossier de candidature du CNR arbovirus pour le mandat 2017-2021 déposé en 2016.

1.1.2 Locaux et équipements de laboratoire

Le fait marquant pour le CNR-LA-IPG est la construction d'un nouveau laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 dont la mise en service est prévue en 2017.

Aucun changement n'est à signaler par rapport au dossier de candidature du CNR arbovirus pour le mandat 2017-2021 déposé en 2016.

1.1.3 Démarche Qualité et Aspects Règlementaires

Le CNR arbovirus IRBA a eu sa visite initiale du COFRAC pour l'accréditation 15189 en octobre 2016. Cette accréditation concernait la détection du génome des virus de la dengue et du chikungunya et la détection des IgM et IgG anti-dengue et anti-chikungunya (validations en portée B). Le laboratoire a ainsi ouvert les 2 seules familles le concernant. L'accréditation est en attente, car un écart critique n'est pas encore levé : autorisation de signature, la directrice et les adjointes étant des scientifiques. Cette autorisation est en cours dans l'attente de l'avis d'une commission de la DGS.

Le laboratoire de virologie qui héberge le LA-CNR-IPG, est accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 et les règles d'application du COFRAC sous le numéro 8-3373 depuis Nov. 2014 pour la version 2007 et depuis Nov. 2015 pour la version 2012 de cette norme (sous-famille concernée : sérologie infectieuse). Le maintien de cette accréditation a été obtenu en août 2016 suite à la visite de suivi S2. Une demande d'extension du périmètre d'accréditation aux techniques de détection moléculaire est envisagée pour 2017.

Le laboratoire du CNR associé de la Réunion fait partie intégrante du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Félix Guyon du CHU de la Réunion. Le laboratoire du CHU a mis en place une politique Qualité depuis 2008. Il a obtenu l'Attestation de Qualification le 18 février 2013 par BioQualité et son Accréditation ISO 15189 en septembre 2016 sur 60% du total des analyses du laboratoire (LBM CHU DE LA REUNION n°accréditation 8-3832). La validation de méthode en portée B est prévue pour la RT PCR multiplexe chikungunya/dengue/leptospirose dans la famille Microbiologie/virologie

2 Activités d'expertise

2.1 Évolutions des techniques au cours de l'année 2016

CNR IRBA

Evaluation des kits de diagnostic pour l'infection par le virus Zika pour émettre des recommandations pour le réseau de laboratoires de première ligne (CHU et laboratoires

privés):

- Détection du génome viral kit Altona
- Détection des anticorps IgM et IgG anti-Zika (EuroImmun et DiaPro)

CNR-LA-IPG

- Techniques développées :
 - o Mise en place en février 2016 de techniques « maison » pour le diagnostic sérologique d'infection par le virus Zika : détections des IgM et des IgG anti Zika respectivement par des techniques MAC-ELISA et GAC ELISA utilisant comme antigène le virus Zika complet produit en culture cellulaire et comme anticorps spécifique anti Zika de l'ascite hyperimmune produite sur souris
 - o Mise en place d'une technique de séroneutralisation pour la mise en évidence des anticorps neutralisants anti-Zika par technique de microneutralisation en plaque 96 puits
- Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse :
 - o Evaluation de techniques de diagnostic moléculaire de l'infection par le virus Zika (voir chapitre 6 : Validation d'outils de diagnostic moléculaire de l'infection par le virus Zika dans le cadre du processus EUAL de l'OMS)
 - o Evaluation de techniques de diagnostic sérologique : kits commerciaux (Euroimmun, et DiaPro) et techniques maison (MAC, GAC et AAC – ELISA) : en cours

CNR-LA-La Réunion

Techniques développées :

- Développement d'une PCR multiplex TaqMan Chikungunya, dengue et leptospirose, ayant fait l'objet d'une validation de méthode 15189 et d'un article dans BMC Microbiology.
- Développement d'une RT PCR TaqMan® pan Alphavirus ayant fait l'objet d'une publication dans BMC Microbiology.

2.2 Bilan d'activité

2.2.1 Laboratoire coordonnateur CNR arbovirus, IRBA Marseille

En 2016, le CNR a reçu pour le diagnostic (comprenant les plans de surveillance Dengue/Chikungunya et West Nile) 11116 prélèvements contre 5000 prélèvements en moyenne entre 2012-2015 (Figure 1 et Tableau 1). Cette augmentation exceptionnelle en terme de nombre de prélèvements et d'analyses est la conséquence de l'épidémie de Zika dans les DFA.

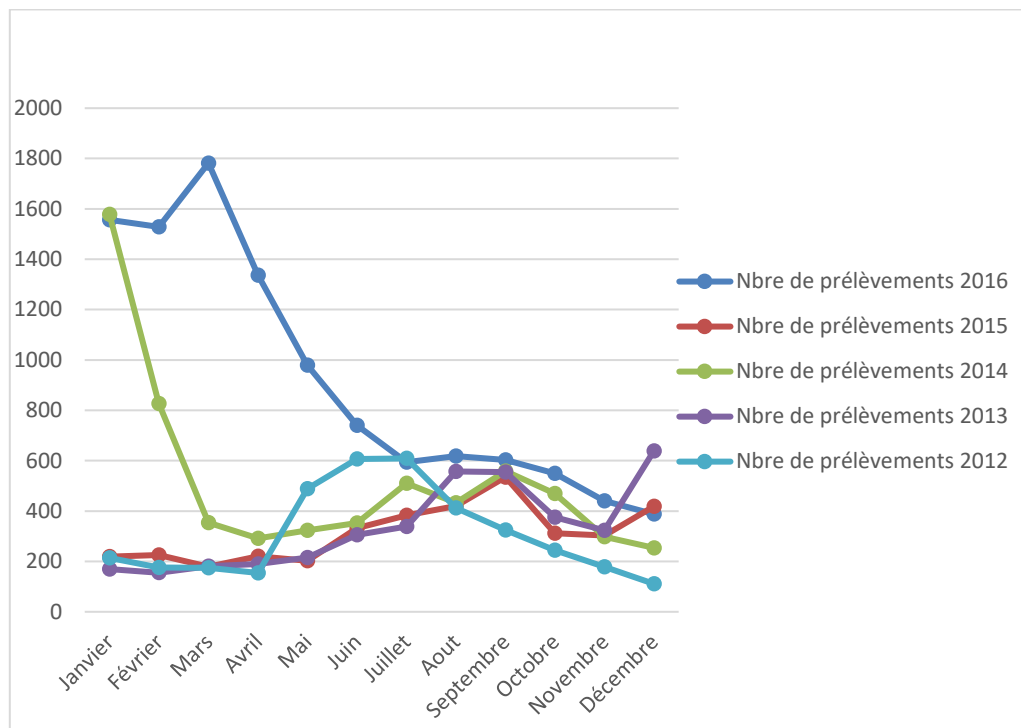


Figure 1 : Evolution du nombre de prélèvements 2012-2016 pour le CNR cordonnateur-IRBA

Activités	Nombre de prélèvements	Nombres d'analyses
Diagnostic/confirmation	11116	PCR : 23036
		Sérologiques : 30170
Séroneutralisation Zika	992	1984

Tableau 1 : Bilan du nombre de prélèvements reçus et d'analyses réalisées en 2016

Les diagnostics spécifiques par détection du génome viral par RT-PCR en temps réel sont présentés dans le tableau 2 (cas importés et cas autochtones : prélèvements arrivant des départements et territoires outre-mer, prélèvements des militaires en opération extérieur).

	DENGUE					CHIK	ZIKA
	Pan D	D1	D2	D3	D4		
Afrique							
Djibouti	1		8				
Burkina			2				
Tanzanie			1				
Togo		1		1			
Bénin			1				
Congo Brazza		1					
La Réunion		4					
Seychelles		1	1				
Total Afrique	1	7	13	1			

Asie							
Philippines				2	1		
Indonésie		4	4	2	1		2
Vietnam		3			1		
Inde		1	1			1	
Thaïlande		1	14	3			2
Bali		7	2	7	2		
Cambodge		1					
Sri Lanka		3					
Malaisie		2		2			
Total Asie		22	21	16	5	1	4
Caraïbes							
Martinique							610
Saint-Martin		2					146
Saint-Barthélemy		6					7
Cuba				1	2		1
Haïti							3
Jamaïque				1			1
Saint Domingue							1
Guadeloupe			1				103
Total Caraïbes		8	1	2	2		872
Amérique							
Guyane							9
Brésil		1				2	14
Venezuela							1
Mexique		1					5
Costa Rica		2	2				2
Guatemala			2				3
San Salvador							2
République Dom.							8
Panama							2
Colombie							7
Total Amérique		4	4			2	53
Pacifique							
Polynésie Française		10					
Nouvelle Calédonie		1					
Total Pacifique		11					

Tableau 2: Nombre de cas confirmés positifs par la détection du génome viral par RT-PCR en temps réel, en fonction des virus (dengue, chikungunya et Zika) et des zones géographiques

En 2016, nous avons aussi détecté 2 cas d'infection confirmés par le virus West-Nile à Djibouti et 4 cas d'infection confirmés par le virus de la fièvre de la Vallée du rift au Mali (dont 3 cas de militaires).

2.2.2 Laboratoire associé CNR Arbovirus, région Antilles-Guyane, Institut Pasteur de Guyane

Le CNR, Laboratoire Associé pour les arbovirus de l'Institut Pasteur de la Guyane a de nouveau connu une très forte activité en 2016 liée à l'émergence et la diffusion épidémique du virus Zika dans les Amériques (Tableaux 3 à 6 et figure 2).

L'activité du CNR-LA IPG en 2016 a ainsi majoritairement porté sur le virus Zika :

- Développement et évaluation d'outils de diagnostic en l'absence d'outils de diagnostic commerciaux validés),
- Suivi de l'épidémie et notamment suivi de l'infection et de ses conséquences chez les femmes enceintes.

Une grande part de l'activité du CNR-LA-IPG a ainsi été générée par la mise en place du suivi sérologique trimestriel des femmes enceintes pour l'infection par le virus Zika. En l'absence d'outils commerciaux fiables (sensibilité du kit euroimmun pour la détection des IgM évaluée à moins de 50%) et devant les difficultés de diagnostic (80% d'infections asymptomatiques) ce suivi sérologique était important en Guyane pour la détection et la prise en charge des infections congénitales liées à ce virus. Cette surveillance a été mise en place dès février 2016.

Activités	Nombre de prélèvements	Nombres d'analyses
Diagnostic/confirmation	19118	Virologiques : 9641
		Sérologiques : 30477
Sérotypage Dengue	80	80
Séroneutralisation Zika	125	61 Négatives / 64 Positives

Tableau 3 : Bilan du nombre de prélèvements reçus et d'analyses réalisées en 2016 par le CNR-LA-IPG

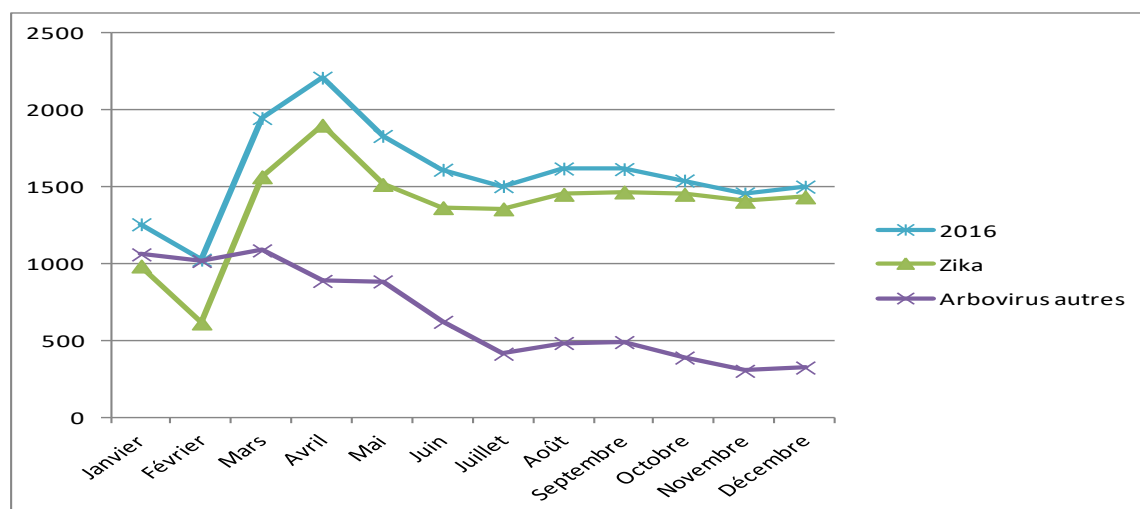


Figure 2 : Evolution du nombre mensuel de prélèvements reçus par le CNR-LA-IPG en 2016 avec nombre des demandes de diagnostic d'infection à virus Zika et d'infection à autres arbovirus

Le CNR a reçu en 2016, **19118** prélèvements, tous types de prélèvements confondus (sérums, urines, voire LCR ou encore placenta). Après la déclaration de passage en phase épidémique fin janvier 2016, les indications de diagnostic d'infection par le virus Zika ont été restreintes aux femmes enceintes ainsi qu'aux cas sévères. La diminution du nombre de demandes de diagnostic amorcée en février a été largement contrebalancée par la mise en place du suivi sérologique des femmes enceintes en Guyane.

Les tableaux 4, 5 et 6 présentent le détail des prélèvements reçus, en fonction de leur origine, ainsi que le nombre d'analyses virologiques et/ou sérologiques réalisées et les résultats obtenus.

ORIGINE	plvts reçus en 2016	PCR CHIKV	Résultats CHIKV		PCR DENV	Résultats PCR DENV				PCR ZIKV	Résultats ZIKV		PCR West Nile	Résultats WNV	
			Neg	Pos		Neg	Pos tot	D1	D2		Neg	Pos		Neg	Pos
Saint Barth	82	0			82	10	72	72		0			0		
Guadeloupe	89	2	2		2	2				0			0		
Martinique	5	2	2		0					0			5	5	
Guyane	18932	2405	2402	3	2393	2385	8	6	2	4746	4380	366	0		
CH Cayenne	3162	29	29		32	27	5	3	2	387	367	20	0		
CH Saint Laurent	7680	482	482		477	477				2346	2262	84	0		
Labo CH Kourou	2346	953	950	3	943	943				851	787	64	0		
Labo Saint Laurent	444	7	7		7	7				121	101	20	0		
Centres de Santé	1160	44	44		44	43	1	1		177	150	27	0		
CMIA (Armées)	153	69	69		69	69				101	52	49	0		
Labo ile de Cayenne	3987	821	821		821	819	2	2		763	661	102	0		
Suriname	10	0			0					4	2	2	0		
Total général	19118	2409	2406	3	2477	2397	80	78	2	4750			5		

Tableau 4 : Prélèvements reçus en 2016 en fonction de leur origine avec bilan des analyses virologiques réalisées et résultats de ces analyses.

ORIGINE	Total plvts reçus en 2016	Plvts IgM arbo	Résultats sérologies IgM arbo hors Zika										Plvts IgG Chik	Résultats IgG Chik			Plvts IgM WN	Résultats IgM WN	
			Neg	IgM DEN isol.	IgM ESL isol.	IgM Flavi.	IgM Tonate isol.	IgM Mayaro isol.	IgM CHIK isol.	IgM alphav.*	IgM Flavi+ alphav.*	Neg		Indet.	Pos	Neg		Pos	
Saint Barth	82	0											0				0		
Guadeloupe	89	0											0				0		
Martinique	5	0											0				5	5	
Guyane	18932	3120	2776	84	16	5	189	13	5	12	20	3120	2594	35	491	0			
CH Cayenne	3162	500	450	8	4		30	2	1	1	4	500	419	3	78				
CH Saint Laurent	7680	352	314	8	1		21	2	2	3	1	352	232	12	108				
Labo CH Kourou	2346	217	192	7	3	2	2	2		1	8	217	181	2	34				
Labo Saint Laurent	444	5	5									5	4		1				
Centres de Santé	1160	53	47	1			4			1		53	42	2	9				
CMIA (Armées)	153	34	33				1					34	33		1				
Labo ile de Cayenne	3987	1959	1735	60	8	3	131	7	2	6	7	1959	1683	16	260				
Suriname	10	0										0				0			
Total général	19118	3120	2776	84	16	5	189	13	5	12	20	3120	2594	35	491	5	5	0	

{IgM «x» isol.} : recense les prélèvements présentant des IgM anti«x» isolées.

{IgM Flavi}: recense les prélèvements associant des IgM anti Dengue à des IgM anti ESL (Encéphalite saint Louis).

{IgM alphav}: recense les prélèvements associant des IgM anti Chikungunya à des IgM dirigées contre d'autres alphavirus, IgM anti Tonate et/ou IgM anti Mayaro.

{IgM Flavi + alphav}: recense les prélèvements associant des IgM anti Flavivirus et anti alphavirus

Tableau 5 : Prélèvements reçus en 2016 en fonction de leur origine avec bilan des analyses sérologiques hors Zika réalisées et résultats de ces analyses

ORIGINE	Total plvts reçus en 2016	Sérologie Zika		
		Nbre Plvts testés	% IgM et IgG neg	% IgM Pos ou Douteux
Saint Barth	82			
Guadeloupe	89	83	43,4%	36,1%
Martinique	5			
Guyane	18932	11663	52,9%	18,8%
CH Cayenne	3162	2447	51,9%	17,1%
CH Saint Laurent	7680	5893	46,6%	20,2%
Labo CH Kourou	2346	709	54,7%	22,3%
Labo Saint Laurent	444	336	80,7%	15,5%
Centres de Santé	1160	1003	57,2%	21,2%
CMIA (Armées)	153	6	66,7%	16,7%
Labo ile de Cayenne	3987	1269	71,9%	12,9%
Suriname	10	6		100,0%
Total général	19118	11752	52,8%	19,0%

Tableau 6 : Prélèvements reçus en 2016 en fonction de leur origine avec **bilan des analyses sérologiques Zika** réalisées et résultats de ces analyses

Une première analyse des données de la surveillance sérologique des femmes enceintes pour l'infection par le virus Zika à partir de la base de données du CNR a été réalisée en collaboration avec l'unité d'épidémiologie de l'IP Guyane. La proportion d'infections symptomatiques observée est faible de l'ordre de 23% des cas et varie de façon significative en fonction de l'âge ou de localisation géographique (34.8% de cas symptomatiques dans la région côtière versus 16.5% seulement dans l'intérieur du département).

Publication : Flamand C, Fritzell C, Matheus S, Dueymes M, Carles G, Favre A, Enfissi A, Adde A, Demar M, Kazanji M, Cauchemez S and Rousset D. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. Eurosurveillance 2017 Nov;22(44). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00102.

2.2.3 Laboratoire associé CNR arbovirus, région Océan Indien, CHU Saint Denis Réunion

- Concernant la Dengue :
 - o 2 916 RT PCR dengue dont 67 positifs qui ont tous été génotypés (49 génotype 1 (73%), 17 génotype 2 (25%) , 1 génotype 3
 - o 344 sérologies : 8 positifs confirmés
- Chikungunya :
 - o 1 418 RT PCR Chikungunya : tous négatifs
 - o 310 sérologies
- Zika et multiplex PanFlavivirus :
 - o 68 RT PCR plasma et 18 urines de patients suspects provenant de zones d'endémie

3 Activités de surveillance

Dans les DFA, l'année 2016 a été marquée par l'émergence suivie d'une circulation épidémique du virus Zika

3.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.1.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections en métropole

En métropole le plan de surveillance Dengue, chikungunya a été étendu au virus Zika. Aucun cas autochtone n'a été détecté. De même pour le plan de surveillance West-nile, aucun cas humain autochtone détecté.

3.1.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections liées à la Dengue et au Chikungunya dans la région Antilles-Guyane

- Dans les DFA, la surveillance des arboviroses repose sur une surveillance menée en partenariat avec les CIRE Antilles et Guyane en collaboration avec les laboratoires hospitaliers et l'Institut Pasteur de Guadeloupe aux Antilles et avec les laboratoires hospitaliers ainsi que les laboratoires privés et les Centres Délocalisés de Prévention et de Soins (CDPS) en Guyane.

Le CNR-LA-IPG, en lien avec les CIRE concernées, participe à l'investigation des cas selon les modalités définies par les plans de lutte contre ces virus, en vigueur dans les DOM de la région : PSAGE (Programme de Surveillance, d'alerte et de Gestion des Epidémies) - Dengue ou -Chikungunya ou -Zika.

Le CNR IRBA Marseille participe aussi activement avec les CIRE concernées à cette surveillance, les prélèvements des laboratoires privés et CHU de Martinique, Guadeloupe, Saint Martin et Saint Barthélemy étant acheminés en métropole.

- Résultats de la surveillance :

Dengue et Chikungunya

Les situations épidémiologiques de la dengue et du Chikungunya ont été très calmes en 2016 dans les DFA à l'exception d'une épidémie de Dengue 1 (cf tableau 4) à Saint-Barthélemy entre décembre 2015 et fin mars 2016.

En Martinique, seuls des foyers isolés de Dengue ont été observés avec détection de virus de sérotype 1, 2 et 3 au cours du 1^{er} semestre tandis qu'en Guadeloupe les circulations des virus Dengue et Chikungunya sont restées sporadiques

En Guyane, la circulation des virus Dengue est également restée sporadique avec identification de rares virus de sérotype 1 (n=6) et 2 (n=2) (cf tableau 2). Les derniers cas de Dengue confirmés correspondent à 2 cas de Dengue 2, importés et épidémiologiquement liés, datant de la 2^{ème} semaine d'août 2016. Le dernier cas confirmé de Chikungunya a, quant à lui, été enregistré en Mars 2016.

Zika

Après la confirmation par le CNR-LA-IPG des premières détections de virus Zika au Suriname en novembre 2015 puis les premières détections dans les DFA en décembre, la circulation du virus Zika est rapidement devenue épidémique en Guyane et en Martinique puis, plus tardivement en Guadeloupe. Le bilan des épidémies est présenté dans le tableau ci-dessous :

Bilan des épidémies terminées de Zika au 24 novembre 2016

	Guadeloupe	Guyane	Martinique
Semaine de début d'épidémie	2016-17	2016-01	2016-03
Durée de l'épidémie (semaines)	22	36	39
Semaine de fin d'épidémie	2016-38	2016-36	2016-41
Semaine du pic épidémique	2016-23	2016-17 et 19	2016-11
Nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs	28 345	9 700	35 190
Nombre cumulé de formes neurologiques sévères (dont nb cumulé de SGB)	67 (38)	8 (5)	37 (32)
Nombre cumulé de femmes enceintes positives Zika	607	1 301	568
Nombre de décès	2	0	1

Tableau 7: Bilan des épidémies de Zika dans les DFA (source Cire Antilles et Cire Guyane PE n°41/2016)

3.1.1. Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections dans la région Océan Indien

Les premiers cas de dengue autochtones identifiés fin 2015 ont été les prémices de l'épidémie 2016. Le premier foyer détecté a concerné le sud de l'île à Saint-Joseph, puis 2 autres foyers sont apparus dans l'ouest de l'île à Saint-Leu et à Saint-Louis avec essentiellement le sérotype 1 et apparition des sérotypes 2. En avril, 2 foyers supplémentaires étaient identifiés à Saint-Pierre et au Tampon. Puis plusieurs cas ont été identifiés dans d'autres communes de l'ouest et du nord. Au total, 231 cas autochtones confirmés et probables ont été comptabilisés pour 2016 sur une période de 9 mois, avec la persistance de la co-circulation des trois sérotypes DENV1 (62%), DENV2 et DENV3, ce dernier étant plus localisé sur la ville du Tampon. Seize patients ont été hospitalisés. L'épidémie du mois de juillet. Il s'agit de l'épisode de circulation le plus important depuis l'épidémie de 1977-78 qui avait concerné le tiers de la population réunionnaise.

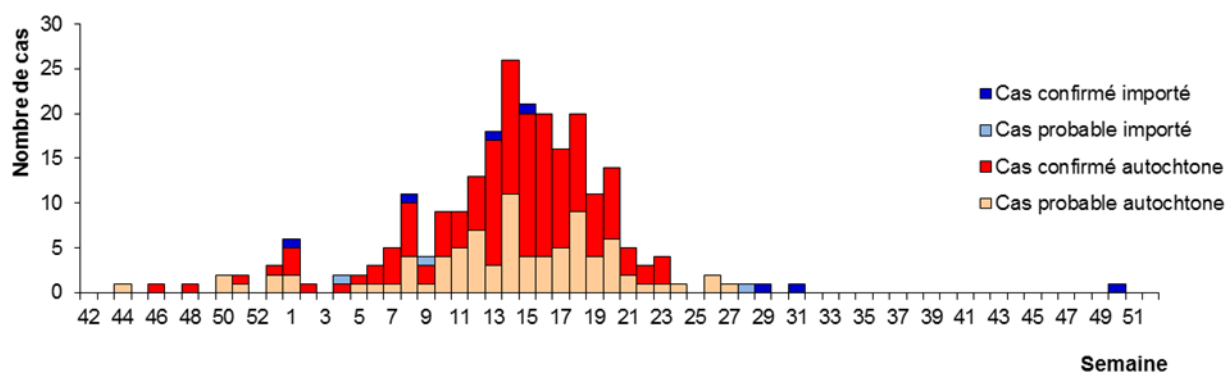
Six cas importés ont été confirmés : 1 par sérologie provenant du Nicaragua et 5 par RT PCR :

- Maldives, type 1
- Mayotte, type 2
- Asie sud-est, type 1
- Maurice, type 1
- Bali, type 3

Distribution des cas de dengue par commune de résidence, La Réunion, 2016
(231 cas)



Répartition des cas de dengue par semaine de début des signes, La Réunion, 2016
Cire Océan Indien - Santé publique France



BVOI N°284, octobre 2016

Nous avons participé au groupe de travail communs et avons co-organisé la réunion de travail du 5 février 2016 pour la mise en place d'un plan d'action Zika dans la région Réunion-Mayotte. Les cas suspects sont analysés par la CIRE-OI et nous réalisons la RT-PCR sang et/ou urines (Larrieu et al, F. Euro Surveill. 2016 Jul). Ce dispositif Zika a permis de screener 68 patients : 5 patients étaient positifs pour une infection par le virus Zika, deux provenant de Martinique, deux de Guadeloupe et un du Costa-Rica. Les analyses en temps réel ont permis la mise en œuvre d'une réponse antivectorielle adaptée en fonction de la positivité du résultat.

3.2 Participation aux réseaux de surveillance

Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France et les CIRE: au travers de l'envoi hebdomadaire par fichier sécurisé des résultats de surveillance mais aussi l'envoi au fil de l'eau dès la détection d'une infection par un arbovirus rare (exemple fièvre de la Vallée du Rift)

Ces différents types de recueil de données font l'objet de "Points Epidémiologiques Périodiques", mensuels ou hebdomadaires en fonction du contexte épidémiologique. Ces bulletins de rétro-information sont édités par les Cires en collaboration avec les différents partenaires impliqués. Ils sont disponibles sur le site Internet de Santé Publique France (SpF) et permettent d'assurer une rétro-information auprès des différents professionnels de santé du département, des DFA, de SpF et de la DGS, tout en faisant le point sur la situation

épidémiologique du moment.

3.3 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Aucune enquête ou étude ponctuelle concourant à la surveillance n'a été effectuée en 2016.

4 Alerte

- Voir le chapitre surveillance

5 Activités d'information, de formation et de conseil

○ 5.1 CNR IRBA

Le CNR est toujours à la disposition des professionnels de santé pour répondre à tous leurs questionnements. Cette mission du CNR a pris une part vraiment importante avec l'émergence du virus Zika. En 2016, nous avons consacré au moins 2h par jour à cette mission en répondant aux patients, biologistes, médecins, sage-femmes et gynécologues. Nous avons aussi accepté de nombreuses invitations (ARS, Centres d'Aide médicale à la procréation, sociétés savantes) pour présenter régulièrement les dernières avancées scientifiques sur le virus Zika dans le but de tenir informés un maximum de professionnels de santé. Pour des questions plus médicales (traitement, etc.), un infectiologue référent prend le relais: Dr Fabrice Simon, Chef du service d'Infectiologie Tropicale de l'Hôpital d'Instruction des Armées de Laveran (Marseille).

La responsable du CNR I. Leparc-Goffart apporte son expertise auprès des différentes instances impliquées dans la santé publique : Santé Publique France, DGS, HAS, HCSP, ANSM, ABM, CNAM.

Cette expertise est aussi reconnue au niveau européen et international, et nous avons participé aux recommandations rédigées par l'ECDC et l'OMS. De plus, I. Leparc-Goffart fait partie du « management board » du réseau européen des laboratoires experts pour les maladies virales importées : EVD Labnet, subventionné par l'ECDC.

○ 5.2 CNR-LA IPG

Formations aux professionnels de santé :

- Rousset D. Conférence Professionnels de Santé : Présentation « Diagnostic biologique du virus ZIKA » – Mairie de Cayenne - Février 2016
- Rousset D. Table ronde ZIKA - Assises Amazoniennes de gynécologie-obstétrique Cayenne Avril 2016

Accueil de stagiaires:

Novembre 2016 à mai 2017 : accueil d'un interne de l'université de Bordeaux en 7ème semestre de biologie médicale.

Sujet de Thèse : Difficultés diagnostiques du virus Zika chez les femmes enceintes et leurs nouveau-nés lors de l'épidémie de 2016 en Guyane (soutenue le 27/10/2017 à Bordeaux).

Activités de conseil et expertise :

- Activités de conseil auprès des Professionnels de Santé (Cliniciens, Biologistes, Réseau Périnatal..)

- Activités de conseil et expertise auprès des ARS Martinique, Guadeloupe, Guyane et Cire Antilles et Guyane
- Membre du Comité d'Expert des Maladies à Caractère Epidémique (CEMCE) Guyane (D. Rousset, suppléance S. Matheus)
- Membre du réseau RELDA (Arbovirus Diagnosis laboratory Network of the Americas) de la PAHO (Pan American Health Organization).
- Membre du Comité de Pilotage des projets ZIKA DFA FE et ZIKA DFA BB
- Activités d'expertise auprès de l'OMS dans le cadre du processus EUAL (« Emergency Use Assessment and Listing (EUAL) of in-vitro diagnostics (IVDs) for ZIKV disease ») cf 6 : travaux de recherche : Validation d'outils de diagnostic moléculaire de l'infection par le virus Zika

○ 5.3 CNR-LA La Réunion

Participation au réseau régional de vigilances et d'appui (RREVA) permettant de coordonner l'action des structures impliquées dans la politique de développement de la qualité et de la sécurité des prises en charge en santé, sur les territoires de la Réunion et de Mayotte.

6 Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

6.1 Décrire les activités de recherche en cours notamment ceux ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.

6.1.1 CNR IRBA

Les travaux de recherche en 2016 ont essentiellement concernés les caractéristiques de l'infection par le virus Zika dont la transmission sexuelle pour laquelle nous avons publiés des travaux d'importance. Pour montrer l'importance des travaux de recherche, voir la liste des publications suivantes pour 2016.

Publications internationales

- 1- Patel P, Abd El Wahed A, Faye O, Prüger P, Kaiser M, Thaloengsok S, Ubol S, Sakuntabhai A, Leparco-Goffart I, Hufert FT, Sall AA, Weidmann M, Niedrig M. A Field-Deployable Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification Assay for Rapid Detection of the Chikungunya Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Sep 29;10(9):e0004953.
- 2- Simonin Y, Loustalot F, Desmetz C, Foulongne V, Constant O, Fournier-Wirth C, Leon F, Molès JP, Goubaud A, Lemaitre JM, Maquart M, Leparco-Goffart I, Briant L, Nagot N, Van de Perre P, Salinas S. Zika Virus Strains Potentially Display Different Infectious Profiles in Human Neural Cells. *EBioMedicine.* 2016 Oct;12:161-169.
- 3- Dellagi K, Salez N, Maquart M, Larrieu S, Yssouf A, Silai R, Leparco-Goffart I, Tortosa P, de Lamballerie X. Serological Evidence of Contrasted Exposure to Arboviral Infections between Islands of the Union of Comoros (Indian Ocean). *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Dec 15;10(12):e0004840
- 4- Sokal A, D'Ortenzio E, Houhou-Fidouh N, Brichler S, Dorchie J, Cabras O, Leparco-Goffart I, Yazdanpanah Y, Matheron S. Zika virus infection: report of the first imported cases in a Paris travel centre. *J Travel Med.* 2016 Jul 1;24(1).
- 5- de Laval F, Matheus S, Maquart M, Yvrard E, Barthes N, Combes C, Rousset D, Leparco-Goffart I, Briolant S. Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):868.
- 6- Larrieu S, Filleul L, Reilhes O, Jaffar-Bandjee MC, Dumont C, Abossolo T, Thebault H, Brottet E, Pagès F, Vilain P, Leparco-Goffart I, Antok E, Vandroux D, Poubeau P, Moiton MP, Von Theobald P, Chieze F, Gallay A, De Valk H, Bourdillon F. Réunion Island prepared for possible Zika virus emergence, 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jul 14;21(28).
- 7- Septfonds A, Leparco-Goffart I, Couturier E, Franke F, Deniau J, Balestier A, Guinard A, Heuzé G, Liebert AH, Mailles A, Ndong JR, Poujol I, Raguét S, Rousseau C, Saidouni-Oulebsir A, Six

- C, Subiros M, Servas V, Terrien E, Tillaut H, Viriot D, Watrin M, Wyndels K; Zika Surveillance Working Group in French departments and collectivities of the Americas, Noel H, Paty MC, De Valk H. Travel-associated and autochthonous Zika virus infection in mainland France, 1 January to 15 July 2016. *Euro Surveill.* 2016 Aug 11;21(32).
- 8- Charrel RN, Leparco-Goffart I, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reusken C. Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. *Bull World Health Organ.* 2016 Aug 1;94(8):574-584D.
 - 9- D'Ortenzio E, Brichler S, Dorchies J, Matra R, Eme AL, Houhou N, Vallois D, Leparco-Goffart I, Yazdanpanah Y, Matheron S. TROP-03 - Arboviroses et voyageurs : l'expérience d'une consultation de pathologies tropicales. *Med Mal Infect.* 2016 Jun;46(4 Suppl 1):104.
 - 10- Rousseau C, Succo T, Leparco Goffart I, Ferré J, Broche B, Koumar Y, Carles M, Maquart M, Estève Mousson I, Paty M. EMERG-06 - Emergence de la dengue en métropole, juillet-septembre 2015. *Med Mal Infect.* 2016 Jun;46(4 Suppl 1):44-5.
 - 11- Matheron S, D'Ortenzio E, Leparco-Goffart I, Hubert B, de Lamballerie X, Yazdanpanah Y. Long Lasting Persistence of Zika Virus in Semen. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 28. pii: ciw509.
 - 12- Daudens-Vaysse E, Ledrans M, Gay N, Ardillon V, Cassadou S, Najjioullah F, Leparco-Goffart I, Rousset D, Herrmann C, Cesaire R, Maquart M, Flusin O, Matheus S, Huc-Anais P, Jaubert J, Criquet-Hayot A, Hoen B, Djossou F, Locatelli-Jouans C, Blateau A, McKenzie AM, Melin M, Saint-Martin P, Dorléans F, Suivant C, Carvalho L, Petit-Sinturel M, Andrieu A, Noël H, Septfonds A, Gallay A, Paty MC, Filleul L, Cabié A; Zika Surveillance Working Group. Zika emergence in the French Territories of America and description of first confirmed cases of Zika virus infection on Martinique, November 2015 to February 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jul 14;21(28).
 - 13- de Laval F, Leparco-Goffart I, Meynard JB, Daubigny H, Simon F, Briolant S. Zika virus infections. *Med Sante Trop.* 2016 May 1;26(2):145-150.
 - 14- Le Gonidec E, Maquart M, Duron S, Savini H, Cazajous G, Vidal PO, Chenilleau MC, Roseau JB, Benois A, Dehan C, Kugelman J, Leparco-Goffart I, Védy S. Clinical Survey of Dengue Virus Circulation in the Republic of Djibouti between 2011 and 2014 Identifies Serotype 3 Epidemic and Recommends Clinical Diagnosis Guidelines for Resource Limited Settings. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Jun 20;10(6):e0004755.
 - 15- Fréour T, Mirallié S, Hubert B, Spingart C, Barrière P, Maquart M, Leparco-Goffart I. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jun 9;21(23).
 - 16- Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, Vandamme YM, Maquart M, Le Guillou-Guillemette H, Leparco-Goffart I. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet.* 2016 Jun 18;387(10037):2501.
 - 17- Piorkowski G, Richard P, Baronti C, Gallian P, Charrel R, Leparco-Goffart I, de Lamballerie X. Complete coding sequence of Zika virus from Martinique outbreak in 2015. *New Microbes New Infect.* 2016 Mar 8;11:52-3.
 - 18- Succo T, Leparco-Goffart I, Ferré JB, Roiz D, Broche B, Maquart M, Noel H, Catelinois O, Entezam F, Caire D, Jourdain F, Esteve-Mousson I, Cochet A, Paupy C, Rousseau C, Paty MC, Golliot F. Autochthonous dengue outbreak in Nîmes, South of France, July to September 2015. *Euro Surveill.* 2016 May 26;21(21).
 - 19- Wurtz N, Papa A, Hukic M, Di Caro A, Leparco-Goffart I, Leroy E, Landini MP, Sekeyova Z, Dumler JS, Bădescu D, Busquets N, Calistri A, Parolin C, Palù G, Christova I, Maurin M, La Scola B, Raoult D. Survey of laboratory-acquired infections around the world in biosafety level 3 and 4 laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Aug;35(8):1247-58.
 - 20- Baklouti A, Leparco-Goffart I, Piorkowski G, Coutard B, Papageorgiou N, De Lamballerie X, Charrel RN. Complete Coding Sequences of Six Toscana Virus Strains Isolated from Human Patients in France. *Genome Announc.* 2016 May 26;4(3). pii: e00454-16.
 - 21- Haneche F, Leparco-Goffart I, Simon F, Hentzien M, Martinez-Pourcher V, Caumes E, Maquart M. Rift Valley fever in kidney transplant recipient returning from Mali with viral RNA detected in semen up to four months from symptom onset, France, autumn 2015. *Euro Surveill.* 2016 May 5;21(18).
 - 22- D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, Descamps D, Damond F, Leparco-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2195-8.
 - 23- Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastère S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, Abadie V, Garel C, Moutard ML, Jouannic JM, Rozenberg F, Leparco-Goffart I, Mallet HP.

- Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill.* 2016 Mar 31;21(13).
- 24- Davoust B, Maquart M, Roqueplo C, Gravier P, Sambou M, Mediannikov O, Leparco-Goffart I. Serological Survey of West Nile Virus in Domestic Animals from Northwest Senegal. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016 Mar 22.
- 25- Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, Cleret de Langavant L, de Broucker T, Brun-Buisson C, Leparco-Goffart I, Mekontso Dessap A. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med.* 2016 Mar 9.
- 26- Jouannic JM, Friszer S, Leparco-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1051-2.
- 27- Llagonne-Barets M, Icard V, Leparco-Goffart I, Prat C, Perpoint T, André P, Ramière C. A case of Mayaro virus infection imported from French Guiana. *J Clin Virol.* 2016 Apr;77:66-8.
- 28- Maria AT, Maquart M, Makinson A, Flusin O, Segondy M, Leparco-Goffart I, Le Moing V, Foulongne V. Zika virus infections in three travellers returning from South America and the Caribbean respectively, to Montpellier, France, December 2015 to January 2016. *Euro Surveill.* 2016 Feb 11;21(6).
- 29- Jacobsen S, Patel P, Schmidt-Chanasit J, Leparco-Goffart I, Teichmann A, Zeller H, Niedrig M. External quality assessment studies for laboratory performance of molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *J Clin Virol.* 2016 Mar;76:55-65.
- 30- Magnaval JF, Leparco-Goffart I, Gibert M, Gurieva A, Outreville J, Dyachkovskaya P, Fabre R, Fedorova S, Nikolaeva D, Dubois D, Melnitchuk O, Daviaud-Fabre P, Marty M, Alekseev A, Crubezy E. A Serological Survey About Zoonoses in the Verkhoyansk Area, Northeastern Siberia (Sakha Republic, Russian Federation). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016 Feb;16(2):103-9.
- 31- Cotteaux-Lautard C, Leparco-Goffart I, Berenger JM, Plumet S, Pages F. Phenology and host preferences *Phlebotomus perniciosus* (Diptera: Phlebotominae) in a focus of Toscana virus (TOSV) in South of France. *Acta Trop.* 2016 Jan;153:64-9.

➤ Conférences sur invitations

- Leparco-Goffart I. Zika: données épidémiologiques, virologiques et moyens de lutte. RICAI 2016, Paris, 12 décembre 2016.
- Leparco-Goffart I. Zika diagnostics an overview. EVD-Labnet 2016, Madrid, Novembre 2016.
- Leparco-Goffart I. Zika, actualités virologiques, épidémiologiques et modes de transmission, JNI, Lille, 9 juin 2016.
- Leparco-Goffart I. Les enjeux diagnostics du Zika. Rencontre Santé Publique France, Paris, 7 juin 2016.
- Leparco-Goffart I. Zika, actualités virologiques, ARS PACA, Marseille 2 juin 2016.
- Leparco-Goffart I. Positive Predictive Value of Zika IgM detection. Zika International meeting 2016, Paris, 25-26 avril 2016
- Leparco-Goffart I. West Nile en Europe, XXVI congrès de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse, Hammamet, 21-22 avril 2016.
- Leparco-Goffart I. Zika, actualités virologiques, Actualité en Infectiologie, Lyon 24 mars 2016.

6.1.2 CNR-LA-IPG : Projets ZIKA

6.1.2.1 Collaboration avec l'Hôpital Académique de Paramaribo au Suriname :

Confirmation des premiers cas autochtones d'infection à virus Zika détectés au Suriname (novembre 2015) et premier séquençage complet du virus Zika circulant dans les Amériques confirmant son appartenance au lignage asiatique et sa proximité avec la souche ayant circulé en Polynésie française.

Publication : Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. The Lancet, 2016

6.1.2.2 Projets menés en collaboration avec le Service de Santé des Armées (Dr S Briolant et

- **Projet ZIKOUROU** : Investigation d'une épidémie à virus Zika au sein d'un régiment de légionnaires au retour d'une mission au Suriname (premiers cas importés détectés en Guyane) : description épidémiologique et biologique de l'épidémie.

Cette investigation menée auprès de 136 militaires de retour de mission au Surinam, ont permis d'identifier 11 patients infectés par le virus Zika dont 3 asymptomatiques. La période d'incubation moyenne de la maladie était de 9,5 jours. Le pourcentage de cas asymptomatiques observés (27%) était bien plus faible que les 80% admis et rapportés lors de l'épidémie de Zika survenue sur l'île de Yap en 2007. Ce travail a par ailleurs permis de confirmer la pertinence du prélèvement d'urine pour le diagnostic d'infection par ce virus avec une détection du génome viral dans les urines en moyenne jusqu'à 13 jours après le début des symptômes.

*Publication : de Laval F, [Matheus S](#), [Maquart M](#), [Yvrard E](#), [Barthes N](#), [Combes C](#), [Rousset D](#), [Leparc-Goffart I](#), [Briolant S](#). Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. *The Lancet*, 2016,*

- **Projet ZIFAG** : Etude descriptive prospective de la maladie à virus Zika au sein de la communauté des Forces Armées en Guyane

Suivi longitudinal d'une année de patients infectés par le virus Zika avec description clinique biologique et immunologique de l'infection aiguë et de son évolution : analyse de la cinétique virale et de l'infectiosité dans différents compartiments (sang veineux, sang capillaire et sperme) ainsi que de la cinétique de la réponse humorale.

50 patients Zika positifs ont été inclus parmi lesquels 21 ont accepté le suivi de leur charge virale dans le compartiment capillaire, et 12 dans le sperme.

La comparaison des charges virales entre les compartiments veineux et capillaire au cours de la maladie a permis de mettre en évidence chez 12 des 21 patients, une durée de détection plus longue de l'ARN viral dans le compartiment capillaire vs veineux, et une durée maximale de persistance de l'ARN viral dans le compartiment capillaire jusqu'à 18 jours après le début des symptômes. Ces travaux ont par ailleurs montré que la charge virale au niveau capillaire était corrélée à celle observée dans le compartiment veineux mais significativement plus importante dans le compartiment capillaire.

L'étude de la cinétique de détection du virus Zika dans le sperme de 12 patients Zika positifs a, quant à elle, permis de mettre en évidence deux groupes de patients : un pour lequel l'excrétion est de moins de 15 jours (42%) et un pour lequel l'excrétion est d'au moins un mois (58%). La durée maximale de détection observée dans cette étude était de 45 jours. Aucune association n'a été observée entre la charge virale dans le sérum et le sperme suggérant une réplication locale indépendante dans les testicules ou les glandes séminales.

Les travaux incluant la description clinique et le suivi sérologique des patients inclus sont en cours.

Publications :

- [Matheus S](#), [de Laval F](#), [Moua D](#), [Nguyen C](#), [Martinez E](#), [Rousset D](#), [Briolant S](#). Zika RNA in capillary blood samples. *Emerg Infect Dis*, 2017 Nov;23(11). doi: 10.3201/eid2311.170337. Epub 2017 Nov 17.
- [de Laval F](#), [Matheus S](#), [Labrousse T](#), [Enfissi A](#), [Rousset D](#), [Briolant S](#). Kinetics of Zika Viral Load in Semen. *N Engl J Med*, 2017, Aug 17; 377 (7): 697-699.

6.1.2.3 Validation d'outils de diagnostic moléculaire de l'infection par le virus Zika dans le cadre du processus EUAL de l'OMS (« Emergency Use Assessment and Listing (EUAL) of in-vitro diagnostics (IVDs) for ZIKV disease »

- kit RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit (altona Diagnostics GmbH): évaluation finalisée

Publication :

Ölschläger S, Enfissi A, Zaruba M, Kazanji M, Rousset D. Diagnostic Validation of the RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit for Detection of Zika Virus RNA in Urine and Serum Specimens. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, Oct;97(4):1070-1071. doi: 10.4269/ajtmh.17-0268. Epub 2017 Jul 19.

- kit Liferiver™ Zika Virus (ZIKV) Real Time RTPCR Kit (Shanghai ZJ Bio-Tech Co., Ltd): Les performances de ce test ont été évaluées par rapport aux résultats du kit Real Star® Zika Virus. L'application stricte des recommandations d'interprétation émises par le fabricant met en évidence une sensibilité du kit Liferiver™ inférieure à celle du kit Real Star® :

- sensibilité de 81.8% (IC95 : 73.3-88.5%)
- spécificité de 100% (IC95 : 95.8-100%).

6.1.3 CNR-LA La Réunion

Etudiante en thèse de Doctorat Yosra BEDOUI (1^{ère} année) Son travail de thèse a pour objectif d'étudier les mécanismes physiopathologiques des arthrites chroniques induites par le virus du Chikungunya et d'évaluer le rôle immunomodulateur et antiviral du méthotrexate et d'extraits de plantes endémiques de La Réunion.

Travail en collaboration avec les cliniciens de l'Hôpital de Mahé des Seychelles sur l'étude génotypique des souches de dengue en 2016, en comparaison avec celles de la Réunion.

Développement d'une PCR multiplex pour la détection simultanée de Chikunguna, dengue et leptospirose par technique TaqMan.

Publication :

Simultaneous detection of chikungunya virus, dengue virus and human pathogenic Leptospira genomes using a multiplex TaqMan® assay. Giry C, Roquebert B, Li-Pat-Yuen G, Gasque P, Jaffar-Bandjee MC. BMC Microbiol. 2017 May 3;17(1):105.

Développement d'un PCR générique pan Alphavirus par méthode TaqMan.

Publication

Improved detection of genus-specific Alphavirus using a generic TaqMan® assay. Giry C, Roquebert B, Li-Pat-Yuen G, Gasque P, Jaffar-Bandjee MC. BMC Microbiol. 2017 Jul 24;17(1):164.

6.2 Les publications et communications réalisées ou prévues en lien avec les activités du CNR en 2016

6.2.1 CNR IRBA

Voir le chapitre précédent.

6.2.2 CNR-LA-IPG

(i) *Publications nationales :*

L. Epelboin, M. Douine, G. Carles, N. Villemant, M. Nacher, D. Rousset, F. Djossou, E. Mosnier. Épidémie de virus Zika en Amérique latine : quels enjeux pour la Guyane française en avril 2016 ? *Bull. Soc. Pathol. Exot* 2016 ; 109 :114-125.

(ii) *Publications internationales :*

1. de Laval F, Matheus S, Maquart M, Yvrard E, Barthes N, Combes C, Rousset D, Leparco-Goffart I, Briolant S. Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. *The Lancet*, 2016, 388, 10047, p868.
2. Daudens-Vaysse E, Ledrans M, Gay N, Ardillon V, Cassadou S, Najjioullah F, Leparco-Goffart I, Rousset D, Hermann C, Cesaire R, Maquart M, Flusin O, Matheus S, Huc-Anaïs P, Jaubert J, Criquet-Hayot A, Hoen B, Djossou F, Locatelli-Jouans C, Blateau A, McKezie AM, Melin M, Saint-Martin P, Dorléans F, Suivant C, Carvalho L, Petit-Sinturel M, Andrieu A, Noël H, Septfons A, Gallay A, Paty M, Filleul L, Cabié A, the Zika Surveillance Working Group. Zika emergence in the French territories of America and description of first confirmed cases of Zika virus infection on Martinique, november 2015 to February 2016. *Eurosurveillance*, 2016, 21, 28.
3. Matheus S, Boukhari R, Labeau B, Ernault V, Bremand L, Kazanji M, Rousset D. Specificity of Dengue NS1 Antigen in differential diagnosis of Dengue and Zika virus infection. *Emerg Infect Dis*, sept 2016; 15 ; 22(9).
4. Djossou F, Vesin G, Elenga N, Demar M, Epelboin L, Walter G, Abboud P, Le-Guen T, Rousset D, Moreau B, Mahamat A, Malvy D, Nacher M. A predictive score for hypotension in patients with confirmed dengue fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016 Dec 1;110(12):705-713. doi: 10.1093/trstmh/trx004.
5. Adde A, Roucou P, Mangeas M, Ardillon V, Desenclos JC, Rousset D, Girod R, Briolant S, Quenel P, Flamand C. Predicting Dengue Fever Outbreaks in French Guiana Using Climate Indicators. *PLOS Neglected Tropical Disease*, 2016, April 29; 10(4): e0004681.
6. Djossou F, Vesin G, Bidaud B, Mosnier E, Simonnet C, Matheus S, Prince C, Balcaen J, Donutil G, Egmann G, Okandze A, Malvy D, Nacher M. Incidence and Predictive Factors of Central Nervous System Dysfunction in Patients Consulting for Dengue Fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *PloS One* 2016 Mar 16;11(3):e0150828. doi: 10.1371/journal.pone.0150828.
7. Gay N, Rousset D, Huc P, Matheus S, Ledrans M, Rosine J, Cassadou S, Noel H. Seroprevalence of Asian lineage chikungunya virus infection on Saint Martin Island, 7 months after the 2013 emergence. *AJTMH*, 2016, Feb;94(2):393-6.
8. Stapleford K, Moratorio G, Henningson R, Chen R, Matheus S, Enfissi A, Weissglas-Volkov D, Isakov O, Blanc H, Mounce B, Dupont-Rouzeyrol M, Shomron N, Weaver S, Fontes M, Rousset D, Vignuzzi M. Whole-genome sequencing analysis from the Chikungunya virus Caribbean outbreak reveals novel evolutionary genomic elements. *PLOS Neglected Tropical Disease*, 2016, Jan 25;10(1):e0004402.
9. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *The Lancet*, 2016, jan 16: 396, 227.

(iii) *Communications nationales :*

Communications affichées

- Mutricy R, Epelboin L, Martinez-Lorrenzi E, Calciatti E, Matheus S, Blanchet D, Djossou F, Rousset D. Spécificités clinico-biologiques comparées à la dengue d'une arbovirose guyanaise méconnue : le virus Tonate. JNI juin 2016
- Mutricy R, Epelboin L, Mosnier E, Matheus S, Djossou F, Rousset D. Spécificités clinico-biologiques comparées à la dengue d'une arbovirose guyanaise méconnue : le virus Mayaro. JNI juin 2016

Communications orales

- Rousset D. Conférence Professionnels de Santé : Présentation « Diagnostic biologique du virus ZIKA » – Mairie de Cayenne - Février 2016
- Rousset D. Table ronde ZIKA, Assises Amazoniennes de gynécologie-obstétrique Cayenne Avril 2016

(iv) *Communications internationales :affichées*

- Mutricy R, Epelboin L, Martinez-Lorrenzi E, Calciatti E, Matheus S, Blanchet D, Djossou

F, Rousset D. Spécificités clinico-biologiques comparées à la dengue d'une arbovirose guyanaise méconnue : le virus Tonate. JNI juin 2016

- Mutricy R, Epelboin L, Mosnier E, Matheus S, Djossou F, Rousset D. Spécificités clinico-biologiques comparées à la dengue d'une arbovirose guyanaise méconnue : le virus Mayaro. JNI juin 2016

- De Laval F, Matheus S, Maquart M, Yvrard E, Guidez A, Barthes N, Combes C, Aubert D, Dusfour I, Girod R, Rousset D, Leparc-Goffart I, Briolant S. "Imported Zika virus outbreak in French Guiana : news insights on epidemiology and diagnosis". International ZIKA summit Paris, April 25-26, 2016.

(v) *Conférences sur invitations :*

- Rousset D. "ZIKV molecular characterization". PAHO ZIKV research meeting, Washington DC, USA, March 1-2, 2016

6.2.3 CNR-LA La Réunion

Blunting CHIKV infection by keeping T cells in check. Gasque P, Jaffar-Bandjee MC. Sci Transl Med. 2017 Feb 1;9(375). pii: eaam6567.

7 Coopération avec les laboratoires de santé animale, d'hygiène alimentaire, environnementaux

Le CNR arbovirus et le LNR West-Nile de Maison Alfort échangent de nombreuses informations sur la circulation des virus West-Nile et Usutu. Ces 2 laboratoires collaborent sur la détermination de la spécificité des anticorps anti-flavivirus chez les chevaux.

8 Programme d'activité pour les années suivantes

Voir dossier de candidature du CNR arbovirus Mandat 2017-2021

Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

Voir dossier de candidature du CNR arbovirus Mandat 2017-2021

Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

Voir dossier de candidature du CNR arbovirus Mandat 2017-2021