

# Rapport annuel d'activité

# 2020

## Centre national de référence des ARBOVIRUS

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  
2019**

## 1- Mission et organisation du CNR : Faits Marquants

### 1.1 CNR Arbovirus-IRBA (laboratoire coordonnateur)

Le CNR a déménagé le 04 février 2019 vers les locaux de l'IHU Méditerranée-Infection situé dans le 5ème arrondissement de Marseille. Le laboratoire partage les locaux de l'UMR des Virus Emergents dirigée par le Professeur Xavier de Lamballerie, permettant un partage des plateformes, des automates et une collaboration scientifique plus efficiente. Suite à ce déménagement, l'accréditation ISO15189 obtenu en janvier 2018 a été maintenu suite à une visite de surveillance en septembre 2019. Aucune fiche de réclamation suite au déménagement n'a été enregistrée. Le site internet du CNR a été visité en 2019 par 3991 personnes comptabilisant 13045 visites.

### 1.2 CNR-LA-IPG (CNR Laboratoire associé IP Guyane)

Pas de modification dans l'organisation du CNR-LA-IPG en 2019.

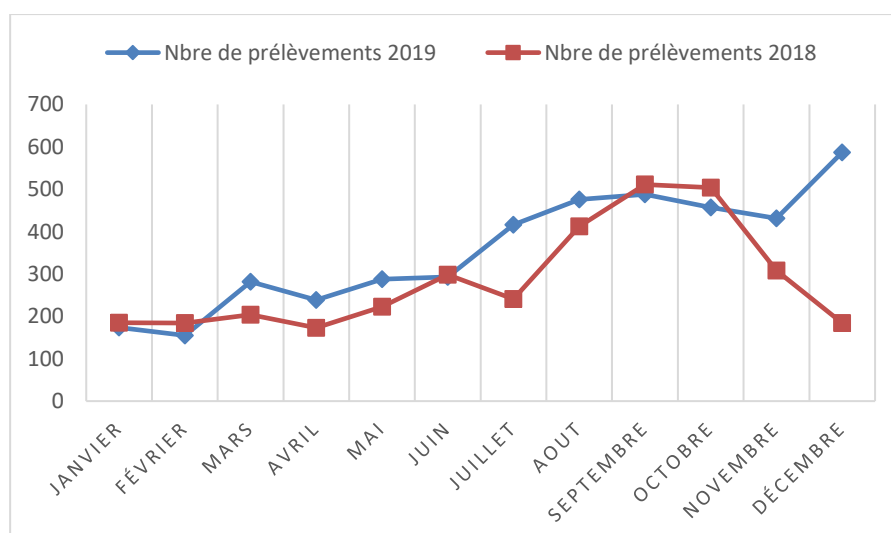
### 1.3 CNR-LA-LR (CNR Laboratoire associé La Réunion)

Toute l'activité Arbovirus du CHU de la Réunion a été centralisée sur le CNR Associé. En septembre 2019, le Dr Roquebert Bénédicte a quitté le CHU. Elle a été remplacée par le Dr Traversier Nicolas en tant que Directeur adjoint du CNR Associé.

## 2- Activités d'expertise : bilan et faits marquants

### 2.1 CNR Arbovirus-IRBA

Le CNR a reçu 4286 prélèvements en 2019 (3427 en 2018) et réalisé 47306 analyses (Figure 1 et Tableau 1).



**Figure 1.** Evolution du nombre annuel de prélèvements reçus au CNR en 2019

Type d'analyse	Nombre de prélèvements	Nombre d'analyses
Sérologie ELISA	3340	33400
RT-PCR	2717	13585
Séroneutralisation		159
Mise en culture		162

**Tableau 1.** Bilan du nombre de prélèvements reçus et d'analyses réalisées pour l'année 2019.

Pendant la période d'activité du vecteur *Aedes albopictus* en France métropolitaine, 3 émergences indépendantes du virus de la dengue ont eu lieu dans les départements 06, 46 et 69. Nous avons aussi détecté la première émergence à transmission vectorielle du virus Zika à Hyères avec 3 cas autochtones.

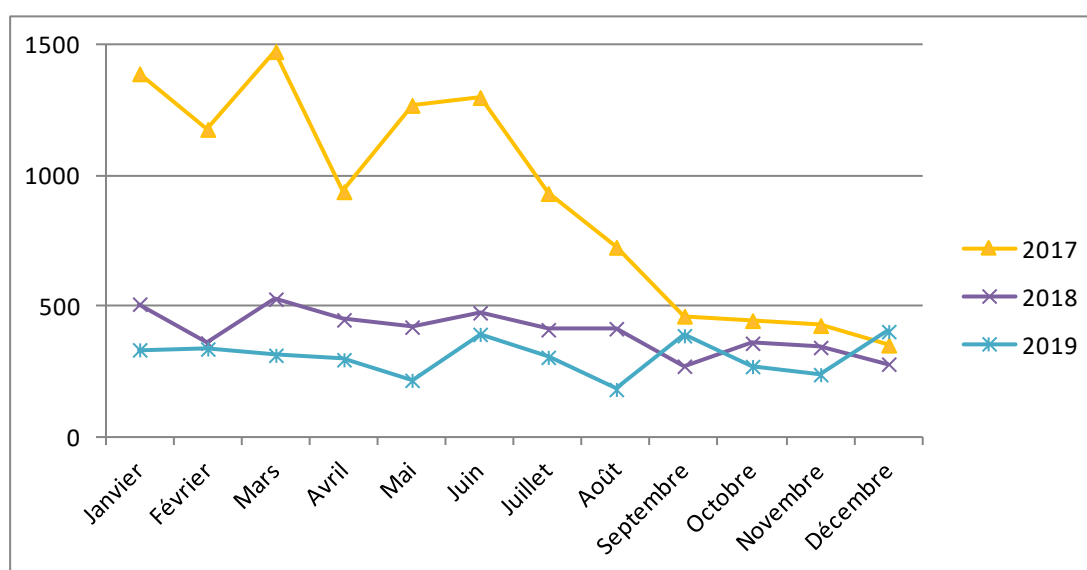
Pour le virus West-Nile, 2 cas ont été détectés dans le Var avec une forme neuro-invasive montrant une circulation beaucoup plus faible que l'année 2018 où 27 cas d'infections avait été détecté dans le sud de la France.

Le CNR a participé à la surveillance de l'épidémie de Fièvre de la Vallée du Rift à Mayotte : 63 patients suivis (2 prélèvements par patients).

Cinq cas de Toscana autochtones dont 2 confirmés ont été signalés dans le sud de la France.

## 2.2 CNR-LA-IPG

Le CNR-LA-IPG a reçu 3666 prélèvements en 2019 (4809 en 2018) et réalisé 47306 analyses (Figure 2 et Tableau 2).



**Figure 2.** Evolution du nombre mensuel de prélèvements reçus au CNR-LA IPG de 2017 à 2019.

Type d'analyse	Nombre de prélèvements	Nombre d'analyses
<b>Sérologie ELISA</b> DEN, ZIKV, YF, CHIK, MAY, TON, ESL, WN	2863	9655
<b>RT-PCR</b> DEN, CHIK, ZIKV, MAY, YF, TON, ORO	1100	3533
<b>Séroneutralisation</b>		6 ZIKV + 1057 YFV (étude de séroprévalence + évaluation d'immunité sur suspicion de faux carnets de vaccination)
<b>Mise en culture</b>		57

**Tableau 2.** Bilan du nombre de prélèvements reçus et d'analyses réalisées pour l'année 2019.

Dans les Territoires Français d'Amérique, l'année 2019 a été marquée par la reprise de la circulation de virus de la dengue, aux Antilles d'abord puis en Guyane, circulation qui est allée en s'intensifiant au cours du second semestre jusqu'à atteindre un niveau épidémique fin 2019 pour la Guadeloupe et début 2020 pour les autres territoires (avec une co-circulation de Dengue 1 et 2 en Guyane, et une circulation majoritaire de Dengue 3 en Martinique, de Dengue 2 en Guadeloupe et de Dengue 1 à Saint Martin).

Au total, 240 prélèvements positifs en Dengue ont été identifiés et typés (64 DEN 1, 143 DEN 2 et 33 DEN3).

Si comme en 2018, aucune détection de virus Chikungunya ni de virus Zika n'a été faite, 3 infections par le virus Tonate et 1 par le virus Mayaro ont été confirmées par PCR en Guyane.

Un premier cas d'infection congénitale par le virus Tonate a notamment été diagnostiqué en août 2019 suite à la mise en évidence à l'échographie fœtale de la 20ème semaine de gestation, d'importantes anomalies cérébrales et d'une arthrogrypose.

### 2.3 CNR-LA-LR

Avec le passage à la Nomenclature des RT PCR Dengue et Chikungunya, les laboratoires privés ont développé ces analyses. Dans le même temps, la fusion des laboratoires nord et sud du CHU a permis de centraliser toute l'activité du CHU au nord.

Sur les 3 477 RT-PCR dengues, 616 se sont révélées positives.

Nous avons réalisé le typage de dengue sur un échantillonnage récupéré sur l'ensemble des prélèvements positifs de la Réunion en lien avec Santé Publique France afin d'avoir une représentativité de l'épidémie. 728 typages ont été réalisés : 128 du type 1, 524 du type 2 et 4 de type 3. Nous avons encore cette année montré la co-circulation des 3 types 1, 2 et 3 ainsi

que la persistance de la circulation de la dengue durant l'hiver austral, confirmant l'endémicité de la maladie.

Nous avons diagnostiqué 3 cas importés de chikungunya (1 du Congo et 2 de Thaïlande). Pas de circulation de Chikungunya à la Réunion.

	2018	2019
RTPCR dengue	4 538	3 477
RTPCR Chik	1 327	686
Sérologie dengue	653	1 920
Sérologie chik	219	448

Tableau d'activité 2018-2019

### **3- Conseils : faits marquants**

#### **3.1 CNR Arbovirus-IRBA**

Le Haut Conseil de la santé Publique a créé en mars 2019 un groupe de travail transversal permanent « Sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch) ». Le CNR est expert dans ce groupe réalisant à la fois un travail d'expertise de fond mais gérant aussi les alertes.

#### **3.2 CNR-LA-IPG**

Avec la reprise de la circulation des virus de la dengue dans les TFA, le CNR-LA-IPG a été sollicité pour la définition et la mise en place de protocole de surveillance renforcée de la dengue en Martinique puis en Guadeloupe.

#### **3.3 CNR-LA-LR**

Nous avons testé à la demande de l'ARS 2 kits de TROD antigénique NS1 dengue Biosynex et Onsite. Nous avons testé 98 échantillons (24 négatifs, 25 avec RTPCR positif, 24 avec IgM et IgG et 25 avec infection ancienne IgM négatif et IgG positif). Le TROD Onsite présente une performance supérieure à celle du TROD Biosynex, tant pour la détection d'anticorps que pour celle de l'antigène NS1. Sa lecture est plus aisée et rend l'opérateur plus confiant dans le diagnostic des infections aiguës par le virus de la dengue.

### **4- Travaux de recherches et publications : bilan et faits marquants**

#### **4.1 CNR Arbovirus-IRBA**

##### Etude de séroprévalence suite à l'émergence du virus Zika à Hyeres :

La première transmission vectorielle en Europe de ZIKV a été identifiée à Hyères, en France. Il s'agissait de 3 cas, malades début août 2019, habitant un même quartier. Une enquête de séroprévalence à laquelle le CNR a participé a été menée afin de déterminer l'étendue de la

transmission autochtone, et la part des infections asymptomatiques et paucisymptomatiques. L'enquête a pu être menée auprès de 61% des foyers de la zone étudiée (89/146) et 86% des personnes enquêtés éligibles ont été prélevés (165/192). Ce pourcentage est de 82% pour les travailleurs (69/84).

Huit personnes présentaient des IgG anti-flavivirus. Les 5 séroneutralisations faites n'ont montré aucun antécédent de Zika. Les 3 autres personnes avaient déjà habité dans des zones à risque de transmission. Le foyer d'infection à ZIKV est resté limité. Les cas identifiés étaient symptomatiques. Cette étude permet d'appréhender le potentiel de diffusion du ZIKV sur le continent européen et de guider les mesures de contrôle à mettre en place en cas d'émergence.

### Publications 2019

1. Giron S, Franke F, Decoppet A, Cadiou B, Travaglini T, Thirion L, **Durand G**, Jeannin C, L'Ambert G, **Grard G**, Noël H, Fournet N, Auzet-Caillaud M, Zandotti C, Aboukais S, Chaud P, Guedj S, Hamouda L, Naudot X, Ovize A, Lazarus C, de Valk H, Paty MC, **Leparc-Goffart I**. Vector-borne transmission of Zika virus in Europe, southern France, August 2019. *Euro Surveill*. 2019 Nov;24(45).
2. Eldin C, Ninove L, Drouet H, Gautret P, **Leparc-Goffart I**, Parola P. Dengue fever type 1 in five travellers returning from the Comoros Islands to Marseille in August 2019 - The risk of importation and subsequent autochthonous dengue transmission in France. *Travel Med Infect Dis*. 2019 Nov 1:101507
3. Denis J, Attoumani S, **Gravier P**, **Tenebray B**, Garnier A, Briolant S, de Laval F, Chastres V, **Grard G**, **Leparc-Goffart I**, Coutard B, Badaut C. High specificity and sensitivity of Zika EDIII-based ELISA diagnosis highlighted by a large human reference panel. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Sep 20;13(9):e0007747
4. Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A, Velay A, **Guerbois-Galla M**, **Grard G**, Bretagne C, Mailles A, Verhoeven PO, Pozzetto B, Gonzalo S, Fafi-Kremer S, **Leparc-Goffart I**, Pillet S. Tick-Borne Encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017-2018. *Emerg Infect Dis*. 2019 Oct;25(10):1944-1948.
5. Stegmann-Planchard S, Gallian P, Tressières B, **Leparc-Goffart I**, Lannuzel A, Signaté A, Laouénan C, Cabié A, Hoen B. Chikungunya, a risk factor for Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis*. 2019 Jul 9. pii: ciz625.
6. Javelle E, Gautret P, **Leparc-Goffart I**. Letter to the editor: False-positive results with rapid diagnostic tests (RDT) for dengue. *Euro Surveill*. 2019 May;24(21).
7. Tong C, Javelle E, **Grard G**, Dia A, Lacrosse C, **Fourié T**, **Gravier P**, Watier-Grillot S, Lancelot R, Letourneur F, Comby F, Grau M, Cassou L, Meynard JB, Briolant S, **Leparc-Goffart I**, Pommier de Santi V. Tracking Rift Valley fever: From Mali to Europe and other countries, 2016. *Euro Surveill*. 2019 Feb;24(8).
8. Eldin C, Mailhe M, Zandotti C, **Grard G**, **Galla M**, Parola P, Brouqui P, Lagier JC. West Nile virus outbreak in the South of France: Implications for travel medicine. *Travel Med Infect Dis*. 2019 Mar-Apr;28:100-101.
9. Theillet G, **Grard G**, **Galla M**, Maise C, Enguehard M, Cresson M, Dalbon P, **Leparc-Goffart I**, Bedin F. Detection of chikungunya virus-specific IgM on laser-cut paper-based device using pseudo-particles as capture antigen. *J Med Virol*. 2019 Jun;91(6):899-910.
10. Beck C, **Leparc-Goffart I**, Desoutter D, Debergé E, Bichet H, Lowenski S, Dumarest M, Gonzalez G, Migné C, Vanhomwegen J, Zientara S, Durand B, Lecollinet S. Serological evidence of infection with dengue and Zika viruses in horses on French Pacific Islands. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Feb 7;13(2):e0007162.
11. Theillet G, Martinez J, Steinbrugger C, Lavillette D, Coutard B, Papageorgiou N, Dalbon P, **Leparc-Goffart I**, Bedin F. Comparative study of chikungunya Virus-Like Particles and Pseudotyped-Particles used for serological detection of specific immunoglobulin M. *Virology*. 2019 Mar;529:195-204. PMID: 30721816
12. Leon F, Meyer A, Reynier R, Blanc E, Bruyère-Ostells L, Brès JC, Simonin Y, Salinas S, Gallian P, **Leparc-Goffart I**, Biron A, Dupont-Rouzeyrol M, Morvan F, Vasseur JJ, Foulongne V, Van de Perre P, Cantaloube JF, Fournier-Wirth C. An Innovative Multiplexed And Flexible Molecular Approach For The Differential Detection Of Arboviruses. *J Mol Diagn*. 2019 Jan;21(1):81-88.

## 4.2 CNR-LA-IPG

L'année 2019 a permis la finalisation et la valorisation de projets menés au CNR-LA-IPG :

- 1) sur le développement et la validation d'outils de diagnostic des arbovirus

\*ACIP Arbo Virtuess : développement d'outils moléculaires multiplex (xMAP, Luminex) et validation de leur utilisation sur des prélèvements non-invasifs d'urine et de salive) (ref 5 Broeders S et al, IJID)

\* Evaluation de performances de kits commerciaux pour le diagnostic sérologique d'infection récente par le virus Zika, et étude de la cinétique des anticorps sur 9 mois. (ref 7 Matheus S et al, EID)

- 2) sur l'analyse de la séroprévalence des arboviroses en Guyane :

\*FEDER EPI-Arbo : Séro-épidémiologie des arboviroses prioritaires en Guyane (voir rapports précédents)

Finalisation et publication des analyses de séroprévalence du virus Zika et des virus Chikungunya et Mayaro.

La séroprévalence globale du Zika a été estimée à 23.3% [20.9%-25.9%] de la population avec de larges variations (0% à 45.6%) selon les communes (ref 6 Flamand et al JID). Les séroprévalences du Chikungunya et du Mayaro sont quant à elles estimées respectivement à 20% [19%-22%] et 3.2% [2.6%-3.8%] avec là encore une large hétérogénéité géographique cohérente avec la répartition de leurs vecteurs respectifs (ref 2 Hoze et al, Nature Communications).

Poursuite des autres analyses de séroprévalence (notamment séroprévalence de la Fièvre jaune – en cours).

### Publications :

1. Nacher M, Douine M, Gaillet M, Flamand C, **Rousset D**, Rousseau C, Mahdaoui C, Carroll S, Valdes A, Passard N, Carles G, Djossou F, Demar M, Epelboin L. Simultaneous Dengue and COVID-19 epidemics: difficult days ahead?. PLOS Neglected Tropical Disease, 2020.in press
2. Nathanael Hoze, Henrik Salje, **Dominique Rousset**, Camille Fritzell, Jessica Vanhomwegen, Sarah Bailly, Matthieu Najm, Antoine Enfissi, Jean-Claude Manuguerra, Claude Flamand, and Simon Cauchemez. Reconstructing Mayaro virus circulation in French Guiana shows frequent spillovers. Nature Communications, 2020.
3. Hallet E, Flamand C, **Rousset D**, Bonnifay T, Fritzell C, **Matheus S**, Dueymes M, Ntab B, Nacher M. ZIKA Virus infection in pregnant women in French Guiana: more precarious-more at risk. PLOS Neglected Tropical Disease, 2020.
4. Mutricy R, Djossou Felix, **Matheus S**, Lorenzi-Martinez E, De Laval F, Demar M, Nacher M, **Rousset D**, Epelboin L. Discriminating Tonate virus from Dengue virus infection: A matched case control study in French Guiana 2003-2016. AJTMH, 2020, 102(1): 195-201. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0156>
5. Broeders S, Garlant L, Fraiture MA, Vandermassen E, Suin V, Vanhomwegen J, Dupont-Rouzeyrol M, **Rousset D**, Van Gucht S, Roosens N. A new multiplex RT-qPCR method for the simultaneous detection and discrimination of Zika and chikungunya viruses. International Journal of Infectious Diseases, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.028>
6. Flamand C, Bailly S, Fritzell C, Berthelot L, Vanhomwegen J, Salje H, Paireau J, **Matheus S**, Enfissi A, Fernandes-Pellerin S, Djossou F, Linares S, Carod JF, Kazanji M, Manuguerra JC, Cauchemez S, **Rousset D**. Impact of Zika virus emergence in French Guiana: A large general population seroprevalence survey. JID, 2019 <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz396>.
7. **Matheus S**, Talla C, Labeau B, de Laval F, Briolant S, Berthelot L, Vray M, **Rousset D**. Performance of 2 Commercial Serologic Tests for Diagnosing Zika Virus Infection. Emerg Infect Dis, 2019 ; 25(6) :1153-60.

#### 4.3 CNR-LA-LR

1. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, **Giry C, Jaffar-Bandjee MC**, Ralandison S, Gasque P. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Moel Sci.* 2019 Oct 10:20(20):5023.
2. Vincent M, Larrieu S, Vilain P, Etienne A, Solet JL, Francois C, **Roquebert B, Jaffar-Bandjee MC**, Filleul., Menudier L. From the threat to the large outbreak dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Euro Surveill*, 2019 Nov:24(47).