

Actualités sur la recherche sur la Dengue en France et dans les Outremer

Dr Carole ELDIN

Maladies infectieuses et Tropicales

Unité des Virus Emergents -IRD 160 - INSERM 1207

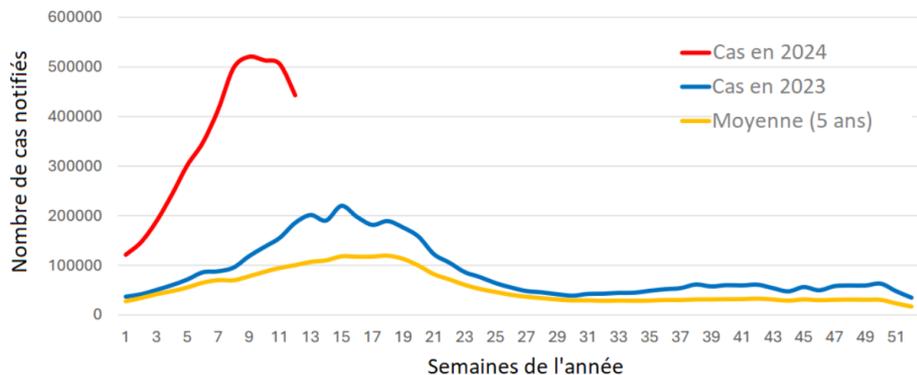
Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : ELDIN Carole
- **Titre** : Actualités sur la recherche sur la Dengue en France et dans les Outre-Mer

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

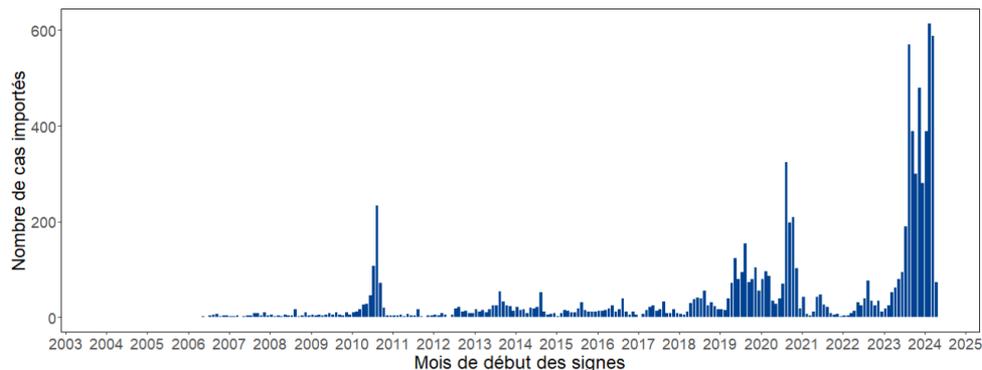
Figure 3. Nombre total de cas suspects de dengue à la fin de la 12ème semaine de 2024, 2023 et moyenne des 5 dernières années. Région OMS des Amériques.



Source : PAHO, Situation Report No 9 - Dengue Epidemiological Situation the Americas - Epidemiological Week 08, 2024 - PAHO/WHO | Pan American Organization



Figure 2. Courbe des cas de dengue par mois importés en France hexagonale (2006-2024 – données de 2024 non consolidées)



Plan

- ❖ Structuration de la recherche sur la Dengue en France et dans les Outremers
- ❖ Principales Thématiques de recherche sur la Dengue en France et dans les TUM
- ❖ Projets en cours et à venir

Structuration de la recherche sur la Dengue en France et dans les Outremers

Cohorte CARBO (Cohorte ARBOviroses)

- ❖ 2010: Etude de cohorte multicentrique
- ❖ Réunion, Guadeloupe, Martinique, Guyane, Paris
- ❖ Investigateur principal: Pr André Cabié
- ❖ **Objectif:** identifier les déterminants Démographiques, virologiques, cliniques, immunologiques et génétiques des formes sévères d'arboviroses (Zika, Chikungunya, Dengue)



<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01099852>

La structuration de la recherche en arbovirologie en France et dans les Outremer



<https://arbo-france.fr>

- ❖ Réseau Français d'étude des arboviroses
- ❖ Créé en Février 2019 sous l'égide de REACting (devenu ANRS-MIE)
- ❖ Objectif: Favoriser la préparation et la réponse aux épidémies d'arbovirus



❖ Missions d'Arbo-France:

- Créer un système de veille épidémiologique et d'alerte
- Améliorer la visibilité de la recherche sur les arbovirus en France et à l'international
- Aider au montage de projets de recherche
- Expertise scientifique



Un réseau Européen : ARES

ARES – ARbovirology European Society

Accueil > ARES – ARbovirology European Society



Rechercher...



[News & events](#)

[About us](#)

[Objectives](#)

[Contact](#)

[Arbo France](#)



★ ARBOVIROLOGY EUROPEAN SOCIETY

ARbovirology European Society (ARES) is a multidisciplinary and multi-institutional network to promote studies on human and animal arboviruses and the development of control

Les principales thématiques de recherche sur la Dengue en France et dans les TUM

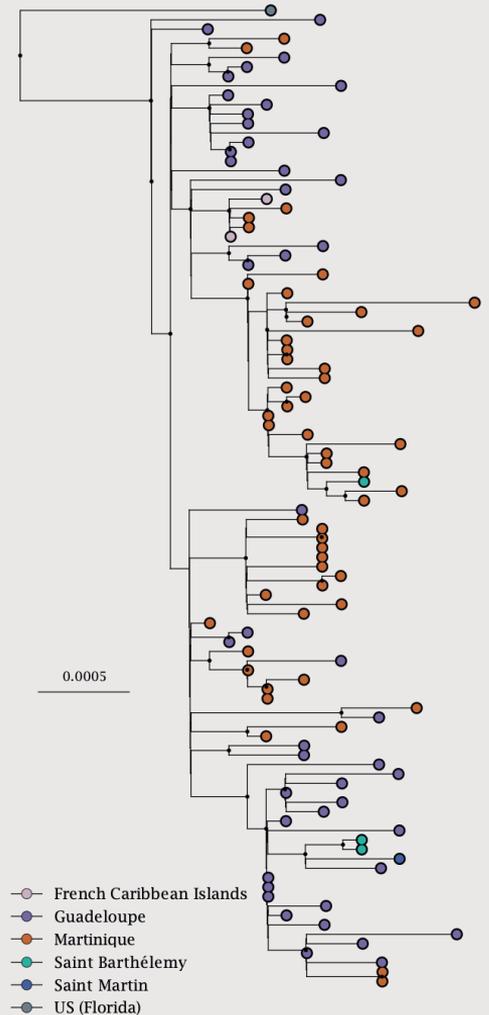
- ❖ La surveillance génomique comme outil de veille épidémiologique
- ❖ Aspects cliniques et facteurs de risque de formes sévères

Surveillance génomique comme outil épidémiologique

Molecular epidemiology identifies the expansion of the DENV2 epidemic lineage from the French Caribbean Islands to French Guiana and mainland France, 2023 to 2024

Raphaëlle Klitting^{1,2}, Géraldine Piorkowski^{1,2}, Dominique Rousset³, André Cabié^{4,5,6}, Etienne Frumence^{7,8}, Alisé Lagrave³, Anne Lavergne³, Antoine Enfissi³, George Dos Santos^{5,9}, Laurence Fagour^{5,9}, Raymond Césaire^{5,10}, Marie-Christine Jaffar-Bandjee^{7,8}, Nicolas Traversier^{7,8}, Patrick Gérardin¹¹, Rayane Amaral², Lucie Fournier¹², Lucie Leon¹³, Frédérique Dorléans¹³, Muriel Vincent¹⁴, arbovirus genomics diagnostic laboratories working group¹⁵, Albin Fontaine^{2,16}, Anna-Bella Failloux¹⁷, Nazli Ayhan^{1,2}, Laura Pezzi^{1,2}, Gilda Grard^{1,2}, Guillaume André Durand^{1,2}, Xavier de Lamballerie^{1,2}

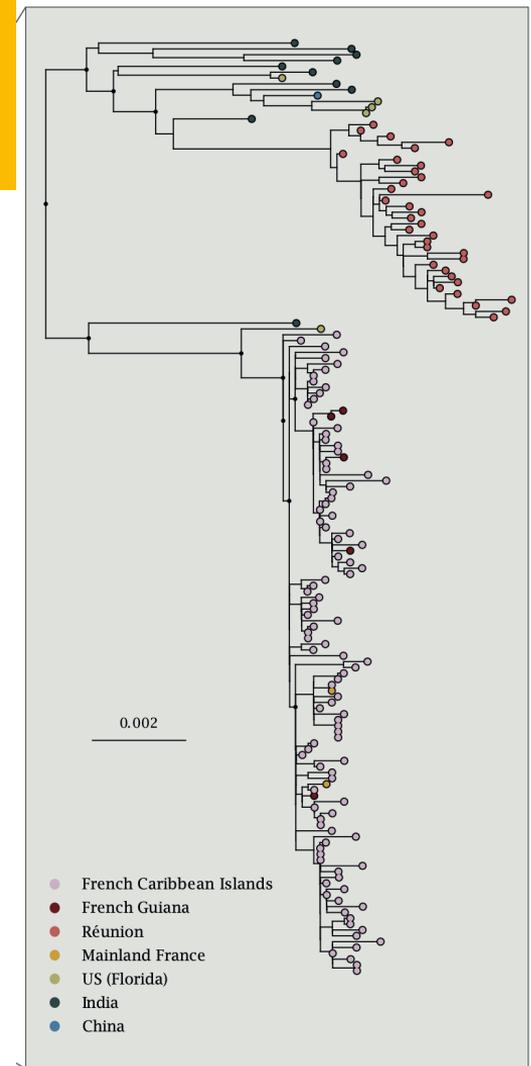
- ❖ Analyse de 103 séquences DENV 2 circulant aux Antilles, en Guyane, à la Réunion et au sein de 2 clusters de cas autochtones en France Métropolitaine
- ❖ Un lignage majeur responsable de l'épidémie des Antilles
- ❖ Emergence en 11/2022 en Guadeloupe



Molecular epidemiology identifies the expansion of the DENV2 epidemic lineage from the French Caribbean Islands to French Guiana and mainland France, 2023 to 2024

Raphaëlle Klitting^{1,2}, Géraldine Piorkowski^{1,2}, Dominique Rousset³, André Cabié^{4,5,6}, Etienne Frumence^{7,8}, Alisé Lagrave³, Anne Lavergne³, Antoine Enfissi³, George Dos Santos^{5,9}, Laurence Fagour^{5,9}, Raymond Césaire^{5,10}, Marie-Christine Jaffar-Bandjee^{7,8}, Nicolas Traversier^{7,8}, Patrick Gérardin¹¹, Rayane Amaral², Lucie Fournier¹², Lucie Leon¹³, Frédérique Dorléans¹³, Muriel Vincent¹⁴, arbovirus genomics diagnostic laboratories working group¹⁵, Albin Fontaine^{2,16}, Anna-Bella Failloux¹⁷, Nazli Ayhan^{1,2}, Laura Pezzi^{1,2}, Gilda Grard^{1,2}, Guillaume André Durand^{1,2}, Xavier de Lamballerie^{1,2}

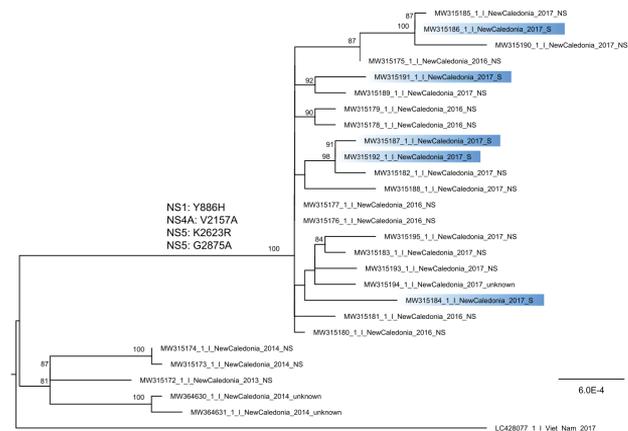
- ❖ DENV 2 de France métropolitaine du même clade que les Antilles (donc introduction)
- ❖ DENV 2 de Guyane Française idem
- ❖ DENV 2 circulant à la Réunion issu d'une autre origine



Viral evolution sustains a dengue outbreak of enhanced severity

Catherine Inizan ^a, Marine Minier^a, Matthieu Prot ^b, Olivia O'Connor ^a, Carole Forfait^c, Sylvie Laumond^c, Ingrid Marois^d, Antoine Biron^e, Ann-Claire Gourinat^e, Marie-Amélie Goujart^e, Elodie Descloux^{d*}, Anavaj Sakuntabhai^{f,g}, Arnaud Tarantola ^h, Etienne Simon-Lorière ^{b#} and Myrielle Dupont-Rouzeyrol ^{a#}

^aURE Dengue and Arboviruses, Institut Pasteur in New Caledonia, Institut Pasteur International Network, Nouméa, New Caledonia; ^bEvolutionary genomics of RNA viruses, Institut Pasteur, Paris, France; ^cHealth Authorities (DASS), Nouméa, New Caledonia; ^dInternal medicine and infectious diseases department, Territorial Hospital Center (CHT), Dumbéa, New Caledonia; ^eMicrobiology laboratory, Territorial Hospital Center (CHT), Dumbéa, New Caledonia; ^fFunctional genetics of infectious diseases Unit, Institut Pasteur, Paris, France; ^gCNRS UMR2000: Génomique évolutive, modélisation et santé (GEMS), Paris, France; ^hURE Epidemiology, Institut Pasteur in New Caledonia, Institut Pasteur International Network, Nouméa, New Caledonia



- ❖ Phylogénie DENV 1 2013/2014 vs 2016-2017
- ❖ Formes sévères hépatiques 2016-2017
- ❖ Pas de lien évident avec des bases génomiques virales
- ❖ Souligne la complexité des interactions hôte-pathogènes/déterminants cliniques de la maladie

Aspects cliniques et facteurs de risque de Dengue grave

RESEARCH ARTICLE

Associated risk factors of severe dengue in Reunion Island: A prospective cohort study

Mathys Carras¹, Olivier Maillard ^{2,3*}, Julien Cousty¹, Patrick Gérardin^{2,3}, Malik Boukerrou⁴, Loïc Raffray^{5,6}, Patrick Mavingui⁶, Patrice Poubeau⁷, André Cabie^{8,9}, Antoine Bertolotti^{3,7}

- ❖ Etude sur 163 patients inclus dans CARBO à la Réunion, dont 23% de formes sévères et 1 décès
- ❖ Facteurs associés à la gravité en analyse multivariée :
 - Origine Europe de l'Ouest
 - ATCD cardiovasculaire
 - Délai de consultation > 2 jours

Development of a bedside score to predict dengue severity



Ingrid Marois^{1†}, Carole Forfait^{2†}, Catherine Inizan^{3†}, Elise Klement-Frutos^{1,4††}, Anabelle Valiame², Daina Aubert², Ann-Claire Gourinat⁵, Sylvie Laumond², Emilie Barsac⁵, Jean-Paul Grangeon², Cécile Cazorla¹, Audrey Merlet¹, Arnaud Tarantola⁶, Myrielle Dupont-Rouzeyrol³ and Elodie Descloux^{1††}

❖ Etude rétrospective sur 383 patients dont 130 avec dengue sévère et 13 décès

❖ Modèle testé sur cohorte

contrôle: Sen 73-84 %

Spé 71-88 %

Table 3 Results of multivariate analysis concerning determinant factors of dengue severity used to build the predictive models for females and males

	Crude odds ratio	Adjusted odds ratio (females)	Adjusted odds ratio (males)
Age class (years)			
≤ 10	0.77 [0.28–2.05]	2.52 [0.39–16.94]	0.77 [0.12–4.72]
]10–20]	1.26 [0.55–2.98]	3.22 [0.62–19.57]	0.88 [0.18–4.52]
]20–30]	2.22 [1.01–5.10]	7.79 [1.87–41.86]	0.26 [0.04–1.57]
]40–60]	2.04 [0.94–4.64]	5.74 [1.33–31.35]	1.21 [0.24–6.37]
> 60	3.17 [1.42–7.44]	3.54 [0.58–24.36]	8.45 [1.59–53.3]
Hypertension	2.7 [1.6–4.7]	4.68 [1.24–19.75]	
Alcohol consumption	2.46 [0.62–10.56]		20.83 [1.93–807.49]
Mucosal bleeding	4.12 [2.64–6.51]	4.66 [2.08–11.14]	9.79 [3.75–28.72]
Clinical liquid accumulation	3.28 [1.50–7.50]	3.88 [0.87–18.19]	
Skin rash	0.61 [0.38–0.97]	0.41 [0.16–0.97]	
Platelets			
< 30.10 ⁹ /L	4.42 [2.79–7.08]	2.83 [1.26–6.45]	5.84 [2.21–17.04]
ALT (IU/L)			
≥ 10 N	10.34 [5.10–22.94]	14.31 [4.93–47.67]	243.09 [28.75–6130.86]

All parameters are risk factors for dengue severity albeit skin rash that appears as a protective factor to develop severe dengue in females

Harness risk stratification of diabetic patients with dengue in a cohort study

Patrick Gérardin ^{a,b,*}, Azizah Issop ^c, Yves-Marie Diarra ^{a,d}, Julien Cousty ^e,
Marie-Christine Jaffar-Bandjee ^f, Olivier Maillard ^a, Loïc Raffray ^{d,g}, Estelle Nobécourt ^{a,c,h,1},
Antoine Bertolotti ^{a,i,1}

[Journal of Infection and Public Health 17 \(2024\) 535–541](#)

- ❖ Epidémie 2019 La Réunion sur 936 patients (184 Diabétiques/752 contrôles, cohorte rétrospective EPIDENGUE)
- ❖ Diabète = FDR de dengue sévère (hospitalisation, réa et décès)
- ❖ Y compris chez les femmes, les moins de 65 ans et les scores de Charlson < 3
- ❖ Hommes et comorbidités associés à risque de défaillance d'organes

Ophthalmic complications during the dengue epidemic in Reunion Island in 2020: a case series and review of the literature



Digé Mbu-Nyamsi¹, Muriel Vincent², Mariane Perez-Fontana³, Anne-Laurence Best⁴, Charles Mesnard³, Frédéric Villerov⁵, Aurélie Foucher¹, Loïc Raffrav^{6,7}, Cécile Saint-Pastou Terrier¹ and Antoine Bertolotti^{1,8*}

Mbu-Nyamsi et al. *BMC Infectious Diseases* (2023) 23:506
<https://doi.org/10.1186/s12879-023-08432-4>

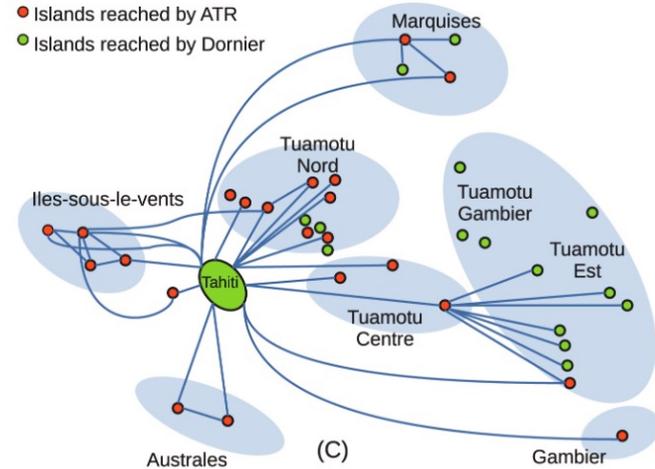
- ❖ Epidémie La Réunion 2020
- ❖ Série descriptive de 28 patients avec atteinte ophtalmique
- ❖ Moy de 9 jours après le début des symptômes
- ❖ Scotomes (71%), BAV (39%) et maculopathie (64%)
- ❖ Traitement: corticothérapie
- ❖ Pronostic : 53% scotomes et BAV persistante à 1 an

Considering waning immunity to better explain dengue dynamics

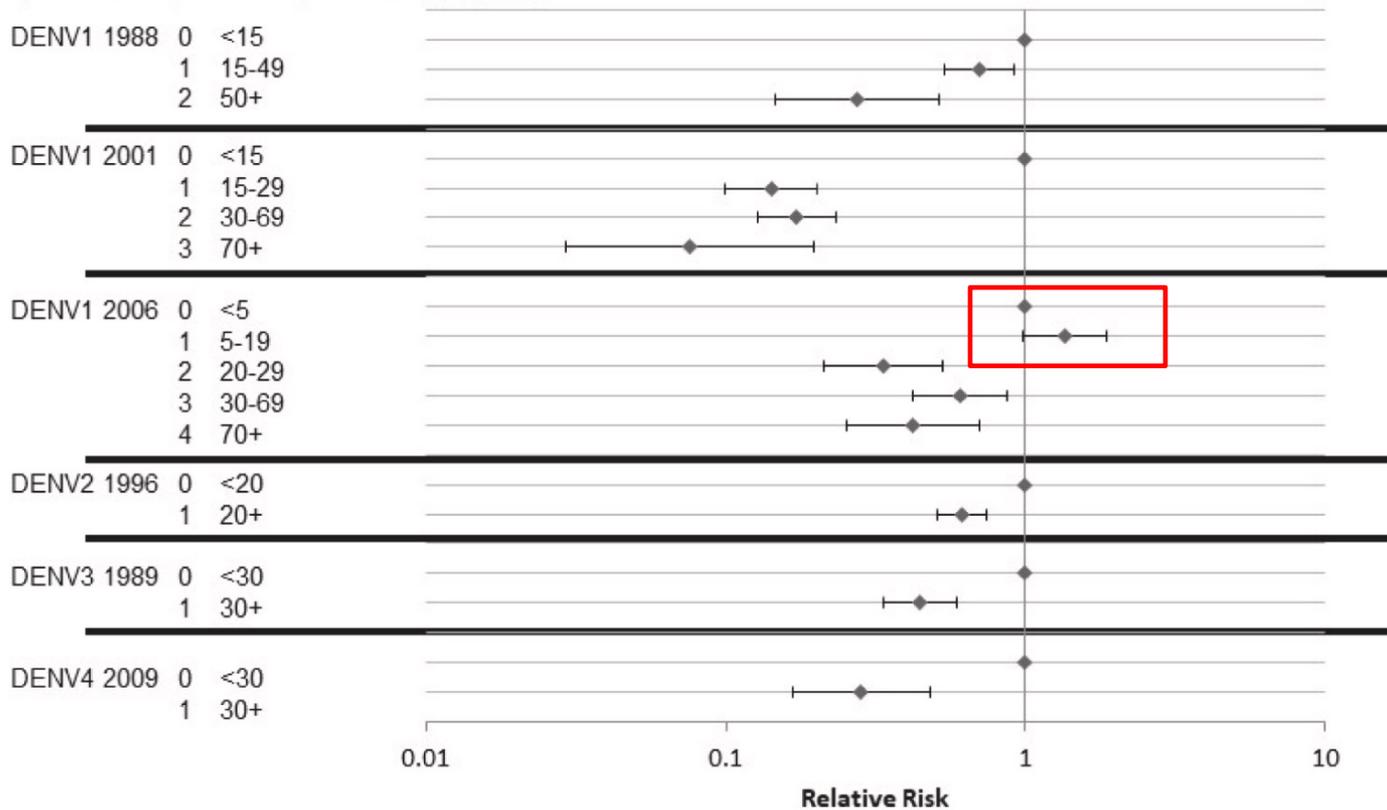
Leonardo López ^{a,*}, Richard E. Paul ^b, Van-Mai Cao-Lormeau ^c, Xavier Rodó ^{a,d,*}

Epidemics 41 (2022) 100630

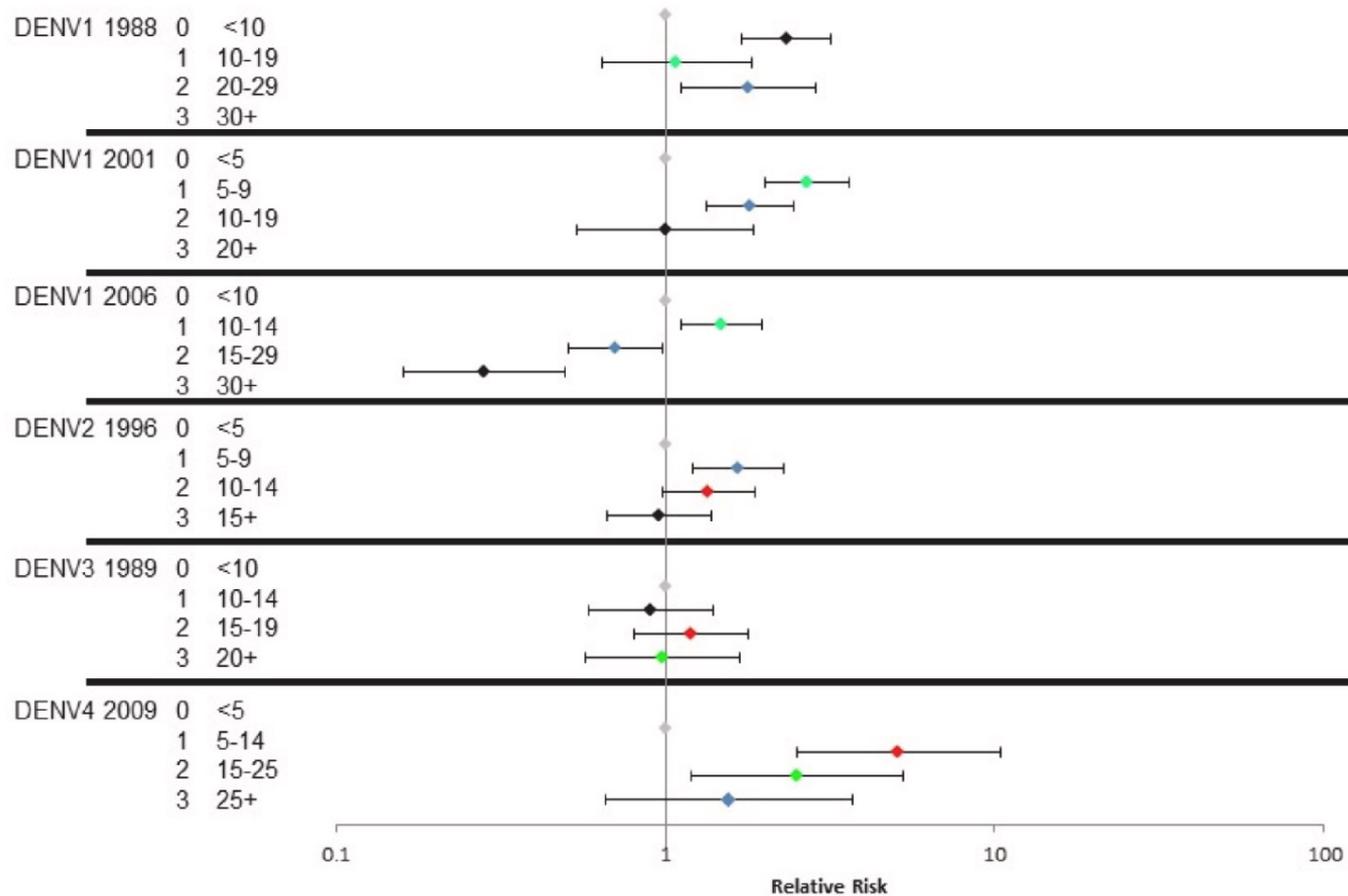
- ❖ Particularité de la Polynésie: épidémies monosérotypiques jusqu'en 2013
- ❖ Occasion d'étudier les dynamiques épidémiques et leurs liens avec l'immunité homo ou hétérotypique
- ❖ Analyse sur 6 épidémies entre 1988 et 2009+ modélisation
- ❖ Rôle de la « perte d'immunité homotypique » après une infection asymptomatique?



Epidemic; No. previous exposures; Age (years)



(A)



(B)

Projets en cours et à venir

Projet E-Dynamics

❖ Objectifs:

- Caractériser les déterminants virologiques et Immunologiques de l'expansion et de l'extinction des Sérotypes minoritaires de Dengue dans un contexte de co-circulation de différents sérotypes
- Utilisation rétrospective de sera de patients infectés pour culture et séquençages d'isolats de DENV



Catherine Inizan

Etude DengueSEA

❖ Investigateur coordonnateur : Pr André Cabié



❖ Financement APIDOM/REACTing

APIDOM 2024



- ❖ Objectifs: estimer la séroprévalence de la dengue en Martinique et en Guadeloupe chez les enfants entre 9 et 17 ans dans l'hypothèse de l'autorisation d'un vaccin contre la Dengue dans les DOM
- ❖ Etude sur des sera d'enfants ayant eu un recours hospitalier en Martinique et Guadeloupe. N= 700 pour une séroprévalence attendue de 69% pour les 9-13 ans et 81% chez les 14-17 ans

Etude Dengue VACC-SCD

- ❖ Drépanocytose: FDR de forme grave (SC+++)
- ❖ Objectif: Evaluer l'immunogénicité et la tolérance des vaccins contre la dengue chez les patients drépanocytaires vivant aux Antilles
- ❖ Financement: PHRC-N
- ❖ Investigateur principal: Pr André Cabié

Elenga N, Celicourt D, Muanza B, Elana G, Hocquelet S, Tarer V, Maillard F, Sibille G, Divialle Doumdo L, Petras M, Tressières B, Etienne-Julan M. **Dengue in**

hospitalized children with sickle cell disease: A retrospective cohort study in the French departments of America. J Infect Public Health. 2020 Feb;13(2):186-192. doi: 10.1016/j.jiph.2019.07.015. PMID:31548164.

LSDengue

Looking into Severe Dengue



- ❖ **Projet financé dans le cadre du PEPR ANRS-MIE 2023**
- ❖ **Analyse des données cliniques, génétiques, virologiques, et immunologiques des cas de dengue dans une aire géographique large (TUM) et avec des backgrounds génétiques de populations variées afin de mieux comprendre les déterminants de la dengue grave**
- ❖ **Investigateur principal: Pr André Cabié**
- ❖ **Objectif principal**
 - Identifier des facteurs déterminants de dengue grave afin d'améliorer la prise en charge et le pronostic des patients

LSDengue

Looking into Severe Dengue

WP6 Governance

International Scientific Committee



Ethics Committee



Steering Committee



WP1 Clinical data



WP2 Virological factors



WP3 Host factors



WP4 Data Sharing



WP5 Prediction



Martinique

CIC1424, PCCEI, CHU

André Cabié

Sylvie Abel
Ornella Cabras
Isabelle Calmont
Georges Dos Santos
Laurence Fagour
Janick Jean-Marie
Isabelle Komla-Souhka
Emmanuel Miandy
Véronique Pelonde-Erimée
Emmanuelle Sylvestre
Vincent Ronin

Guadeloupe

CIC1424, PCCEI, CHU

Raymond Césaire

Sebastien Breurec
Hugo Chaumont
Antoine Cheret
Isabelle Conclois
Elodie Curlier
Jacqueline Deloumeaux
Stanie Gaete
Annie Lannuzel
Cécile Loraux
Amandine Marquina

Guyane

IP, CIC1424, CHAR

Dominique Rousset

Felix Djossou
Kinan Drak Alsibai
Antoine Enfissi
Loïc Epelboin
Anne Lavergne
Paul Letournier
Mathieu Nacher
Magalie Pierre Demar
Fabrice Quet

France hexagonale

UVE, Marseille

Carole Eldin
Gilda Grard
Nazli Hayan
Raphaëlle Klitting
Xavier de Lamballerie
Bernadette Murgue
Boris Pastorino

IRD, Montpellier

Dorothee Missé
Vincent Pedernana
Julien Pompon

PCCEI, Montpellier

Sara Salinas

Institut Pasteur, Paris

Aurélie Bisiaux
Luis Quintana-Murci
Maxime Rottival

Imagine, Paris

Laurent Abel
Paul Bastard
Lucie Bizien
Jean-laurent Casanova
Aurélie Caubat
Adrian Gervais
Shen-Ying Zhang

La Réunion

CIC1410, PIMIT, CHU

Patrick Girardin

Antoine Bertolotti
Cécile Chabert
Philippe Despres
Marie-Christine Jaffard-Bandjee
Patrick Mavingui
Loïc Raffray
Marjolaine Roche
Nicolas Traversier

Nouvelle Calédonie Polynésie

IP, ILM, CH

Myrielle Dupont-Rouzerol

Maité Aubry
Antoine Biron
Van-Mai Cao-Lormeau
Emilie Follenfant
Ann-Claire Gourinat
Catherine Inizan

JNI 25^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

DEAUVILLE
et la région Normandie

du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024



Merci de votre attention