

# 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

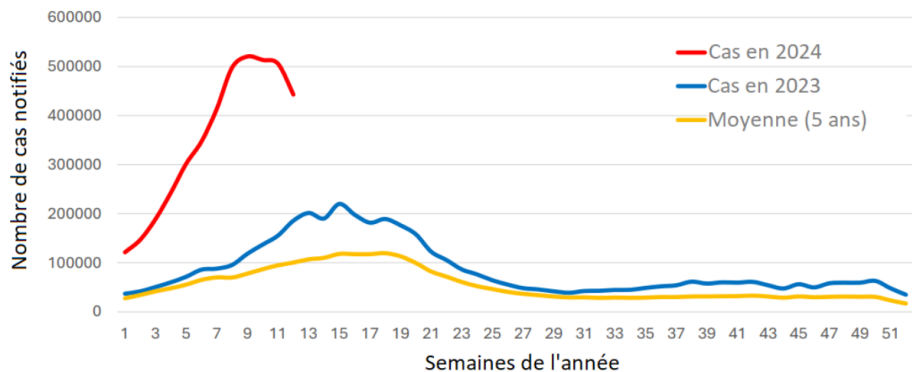
Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé  
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

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

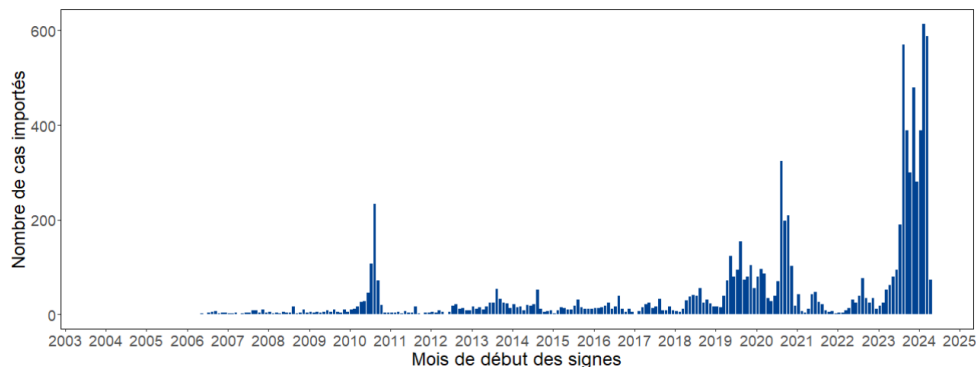
**Figure 3. Nombre total de cas suspects de dengue à la fin de la 12ème semaine de 2024, 2023 et moyenne des 5 dernières années. Région OMS des Amériques.**



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)**



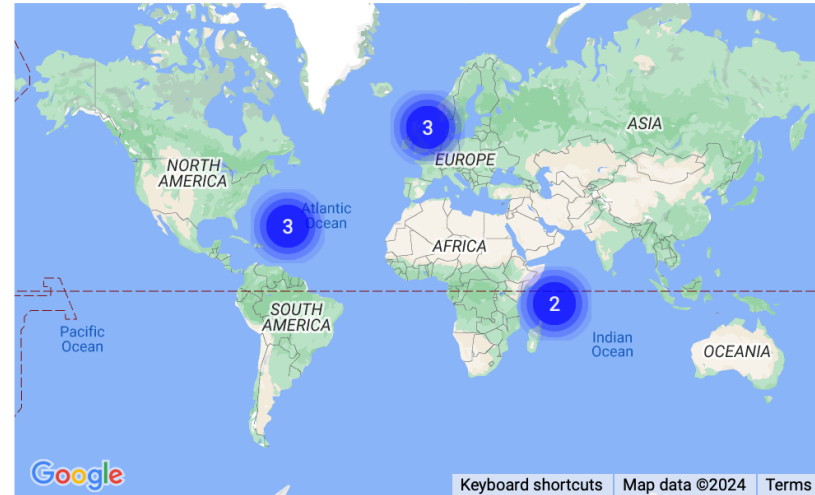
# Plan

- ❖ 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

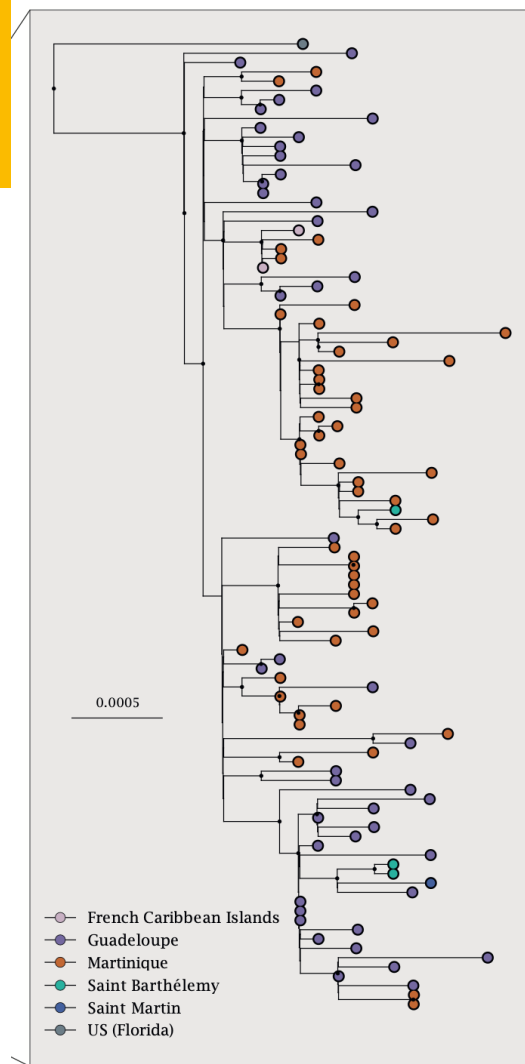
- ❖ La surveillance génomique comme outil de veille épidémiologique
- ❖ Aspects cliniques et facteurs de risque de formes sévères

# 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<sup>1,2</sup>, Géraldine Piorkowski<sup>1,2</sup>, Dominique Rousset<sup>3</sup>, André Cabié<sup>4,5,6</sup>, Etienne Frumence<sup>7,8</sup>, Alisé Lagrave<sup>3</sup>, Anne Lavergne<sup>3</sup>, Antoine Enfissi<sup>3</sup>, George Dos Santos<sup>5,9</sup>, Laurence Fagour<sup>5,9</sup>, Raymond Césaire<sup>5,10</sup>, Marie-Christine Jaffar-Bandjee<sup>7,8</sup>, Nicolas Traversier<sup>7,8</sup>, Patrick Gérardin<sup>11</sup>, Rayane Amaral<sup>2</sup>, Lucie Fournier<sup>12</sup>, Lucie Leon<sup>13</sup>, Frédérique Dorléans<sup>13</sup>, Muriel Vincent<sup>14</sup>, arbovirus genomics diagnostic laboratories working group<sup>15</sup>, Albin Fontaine<sup>2,16</sup>, Anna-Bella Failloux<sup>17</sup>, Nazli Ayhan<sup>1,2</sup>, Laura Pezzi<sup>1,2</sup>, Gilda Grard<sup>1,2</sup>, Guillaume André Durand<sup>1,2</sup>, Xavier de Lamballerie<sup>1,2</sup>

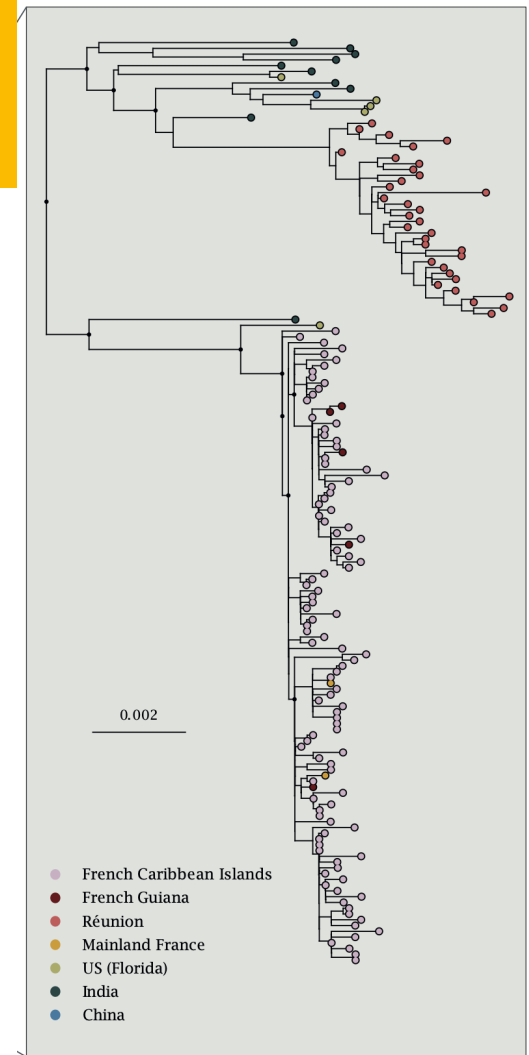
- ❖ Analyse de 103 séquences DENV 2 circulant aux Antilles, en Guyane, à la Réunion et au sein de 2 clusters de cas autochtones en France Métropolitaine
- ❖ Un lignage majeur responsable de l'épidémie des Antilles
- ❖ Emergence en 11/2022 en Guadeloupe









## 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<sup>1,2</sup>, Géraldine Piorkowski<sup>1,2</sup>, Dominique Rousset<sup>3</sup>, André Cabié<sup>4,5,6</sup>, Etienne Frumence<sup>7,8</sup>, Alisé Lagrave<sup>3</sup>, Anne Lavergne<sup>3</sup>, Antoine Enfissi<sup>3</sup>, George Dos Santos<sup>5,9</sup>, Laurence Fagour<sup>5,9</sup>, Raymond Césaire<sup>5,10</sup>, Marie-Christine Jaffar-Bandjee<sup>7,8</sup>, Nicolas Traversier<sup>7,8</sup>, Patrick Gérardin<sup>11</sup>, Rayane Amaral<sup>2</sup>, Lucie Fournier<sup>12</sup>, Lucie Leon<sup>13</sup>, Frédérique Dorléans<sup>13</sup>, Muriel Vincent<sup>14</sup>, arbovirus genomics diagnostic laboratories working group<sup>15</sup>, Albin Fontaine<sup>2,16</sup>, Anna-Bella Failloux<sup>17</sup>, Nazli Ayhan<sup>1,2</sup>, Laura Pezzi<sup>1,2</sup>, Gilda Grard<sup>1,2</sup>, Guillaume André Durand<sup>1,2</sup>, Xavier de Lamballerie<sup>1,2</sup>

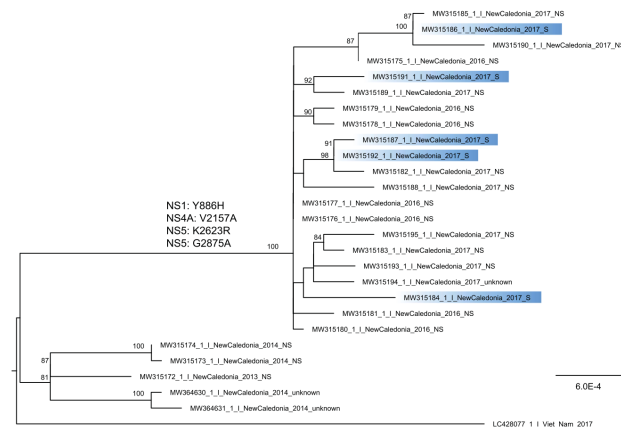
- ❖ DENV 2 de France métropolitaine du même clade que les Antilles (donc introduction)
- ❖ DENV 2 de Guyane Française idem
- ❖ DENV 2 circulant à la Réunion issu d'une autre origine



## Viral evolution sustains a dengue outbreak of enhanced severity

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

<sup>a</sup>URE Dengue and Arboviruses, Institut Pasteur in New Caledonia, Institut Pasteur International Network, Nouméa, New Caledonia; <sup>b</sup>Evolutionary genomics of RNA viruses, Institut Pasteur, Paris, France; <sup>c</sup>Health Authorities (DASS), Nouméa, New Caledonia; <sup>d</sup>Internal medicine and infectious diseases department, Territorial Hospital Center (CHT), Dumbéa, New Caledonia; <sup>e</sup>Microbiology laboratory, Territorial Hospital Center (CHT), Dumbéa, New Caledonia; <sup>f</sup>Functional genetics of infectious diseases Unit, Institut Pasteur, Paris, France; <sup>g</sup>CNRS UMR2000: Génomique évolutive, modélisation et santé (GEMS), Paris, France; <sup>h</sup>URE 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 Carras<sup>1</sup>, Olivier Maillard <sup>2,3\*</sup>, Julien Cousty<sup>1</sup>, Patrick Gérardin<sup>2,3</sup>, Malik Boukerrou<sup>4</sup>, Loïc Raffray<sup>5,6</sup>, Patrick Mavingui<sup>6</sup>, Patrice Poubeau<sup>7</sup>, André Cabie<sup>8,9</sup>, Antoine Bertolotti<sup>3,7</sup>

- ❖ 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<sup>1†</sup>, Carole Forfait<sup>2†</sup>, Catherine Inizan<sup>3†</sup>, Elise Klement-Frutos<sup>1,4††</sup>, Anabelle Valiame<sup>2</sup>, Daina Aubert<sup>2</sup>, Ann-Claire Gourinat<sup>5</sup>, Sylvie Laumond<sup>2</sup>, Emilie Barsac<sup>5</sup>, Jean-Paul Grangeon<sup>2</sup>, Cécile Cazorla<sup>1</sup>, Audrey Merlet<sup>1</sup>, Arnaud Tarantola<sup>6</sup>, Myrielle Dupont-Rouzeyrol<sup>3</sup> and Elodie Descloux<sup>1††</sup>

❖ 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)
<b>Age class (years)</b>			
≤ 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]	
<b>Platelets</b>			
< 30.10 <sup>9</sup> /L	4.42 [2.79–7.08]	2.83 [1.26–6.45]	5.84 [2.21–17.04]
<b>ALT (IU/L)</b>			
≥ 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 <sup>a,b,\*</sup>, Azizah Issop <sup>c</sup>, Yves-Marie Diarra <sup>a,d</sup>, Julien Cousty <sup>e</sup>,  
Marie-Christine Jaffar-Bandjee <sup>f</sup>, Olivier Maillard <sup>a</sup>, Loïc Raffray <sup>d,g</sup>, Estelle Nobécourt <sup>a,c,h,1</sup>,  
Antoine Bertolotti <sup>a,i,1</sup>

[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-Nyamsi<sup>1</sup>, Muriel Vincent<sup>2</sup>, Mariane Perez-Fontana<sup>3</sup>, Anne-Laurence Best<sup>4</sup>, Charles Mesnard<sup>3</sup>, Frédéric Villerov<sup>5</sup>, Aurélie Foucher<sup>1</sup>, Loïc Raffrav<sup>6,7</sup>, Cécile Saint-Pastou Terrier<sup>1</sup> and Antoine Bertolotti<sup>1,8\*</sup>

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

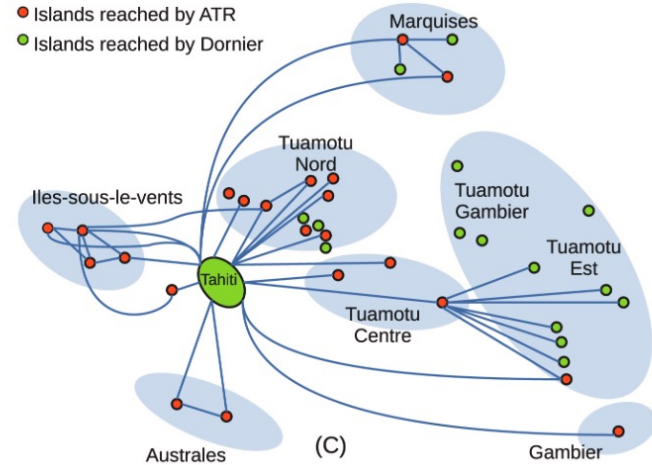
- ❖ Epidémie La Réunion 2020
- ❖ Série descriptive de 28 patients avec atteinte ophtalmique
- ❖ Moy de 9 jours après le début des symptômes
- ❖ Scotomes (71%), BAV (39%) et maculopathie (64%)
- ❖ Traitement: corticothérapie
- ❖ Pronostic : 53% scotomes et BAV persistante à 1 an

# Considering waning immunity to better explain dengue dynamics

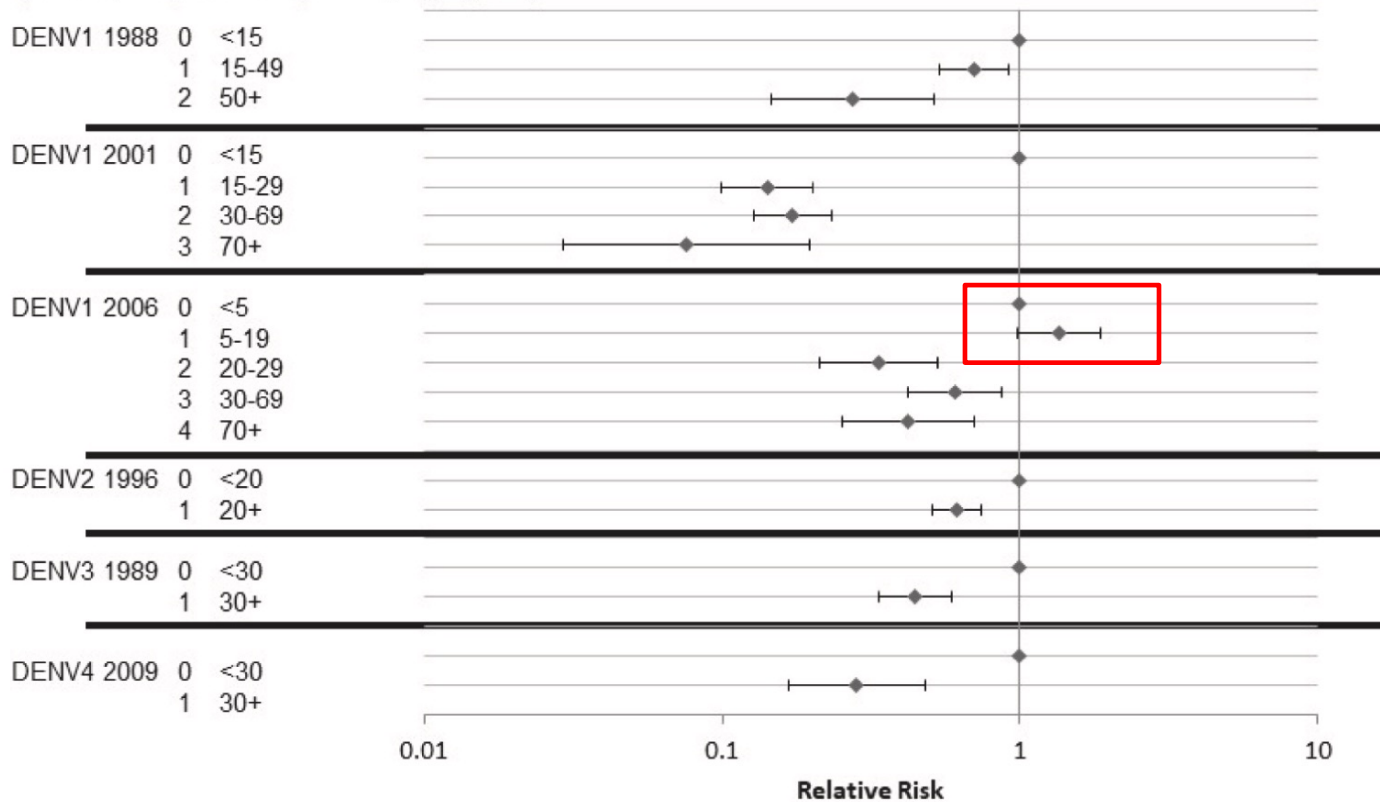
Leonardo López <sup>a,\*</sup>, Richard E. Paul <sup>b</sup>, Van-Mai Cao-Lormeau <sup>c</sup>, Xavier Rodó <sup>a,d,\*</sup>

Epidemics 41 (2022) 100630

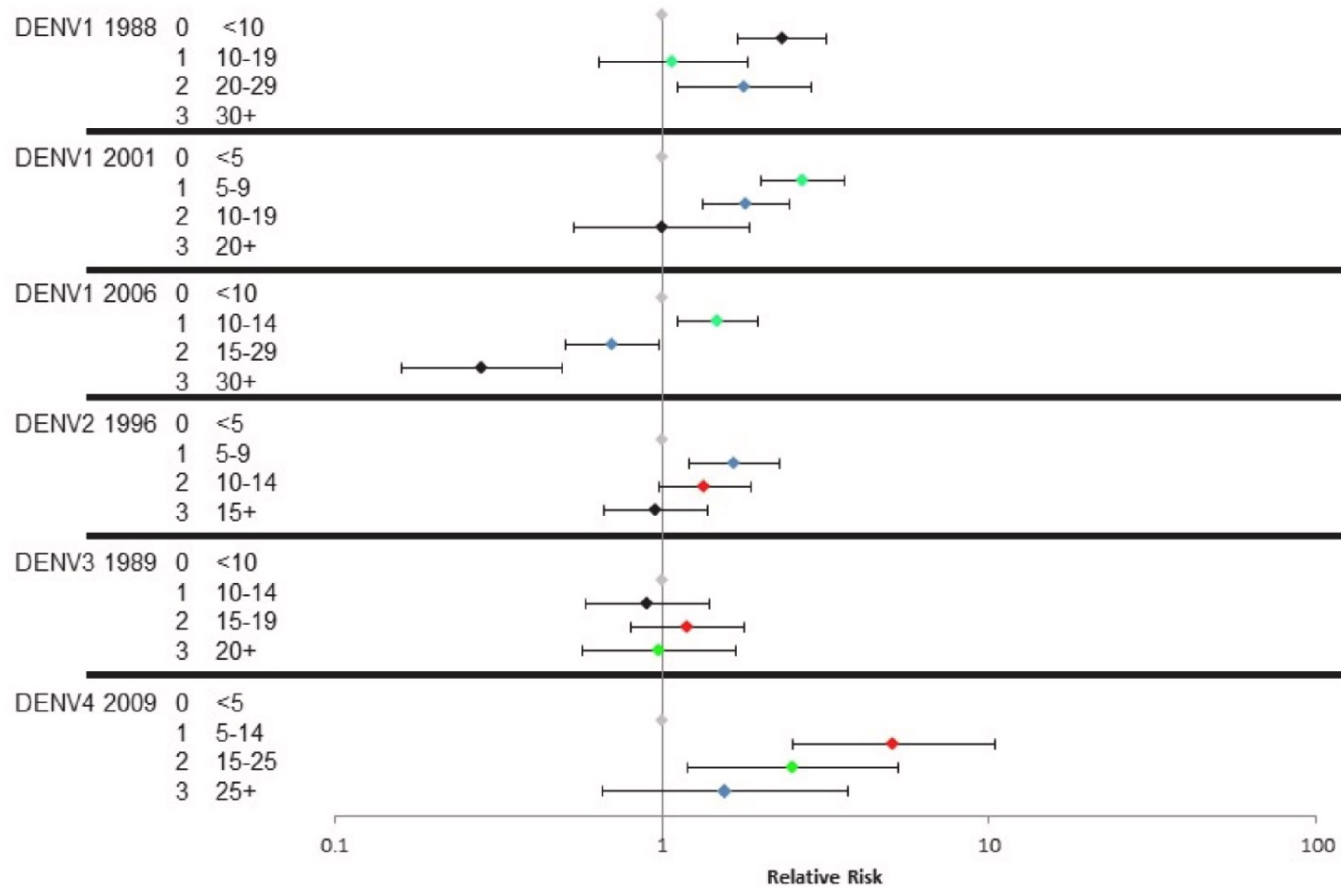
- ❖ Particularité de la Polynésie: épidémies monosérotypiques jusqu'en 2013
- ❖ Occasion d'étudier les dynamiques épidémiques et leurs liens avec l'immunité homo ou hétérotypique
- ❖ Analyse sur 6 épidémies entre 1988 et 2009+ modélisation
- ❖ Rôle de la « perte d'immunité homotypique » après une infection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

**DEAUVILLE**  
et la région Normandie

du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024



Merci de votre attention