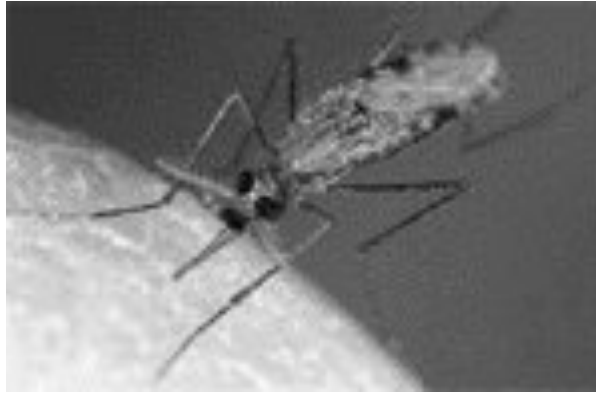
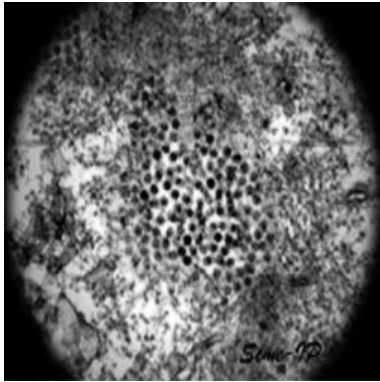




Chikungunya et dengue

Pierre Tattevin
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
CHU Pontchaillou
Rennes, France



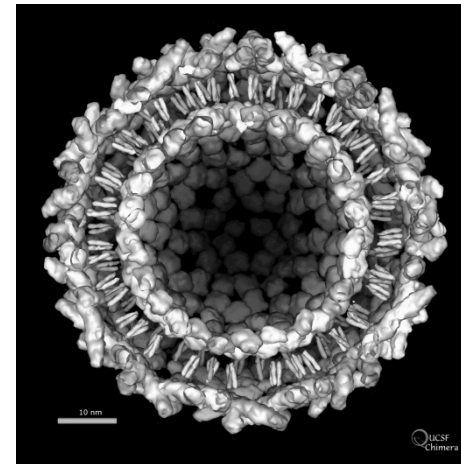
Points communs

- Arboviroses
 - alphavirus (chikungunya)
 - flavivirus (dengue)
- Vecteurs = moustiques
 - *Aedes aegypti* / *A. albopictus*
- Maladies tropicales, anciennes, émergentes (DO)
- Syndrome grippal + douleurs
- Cas autochtones en France métropolitaine (2 x 2, 2010)

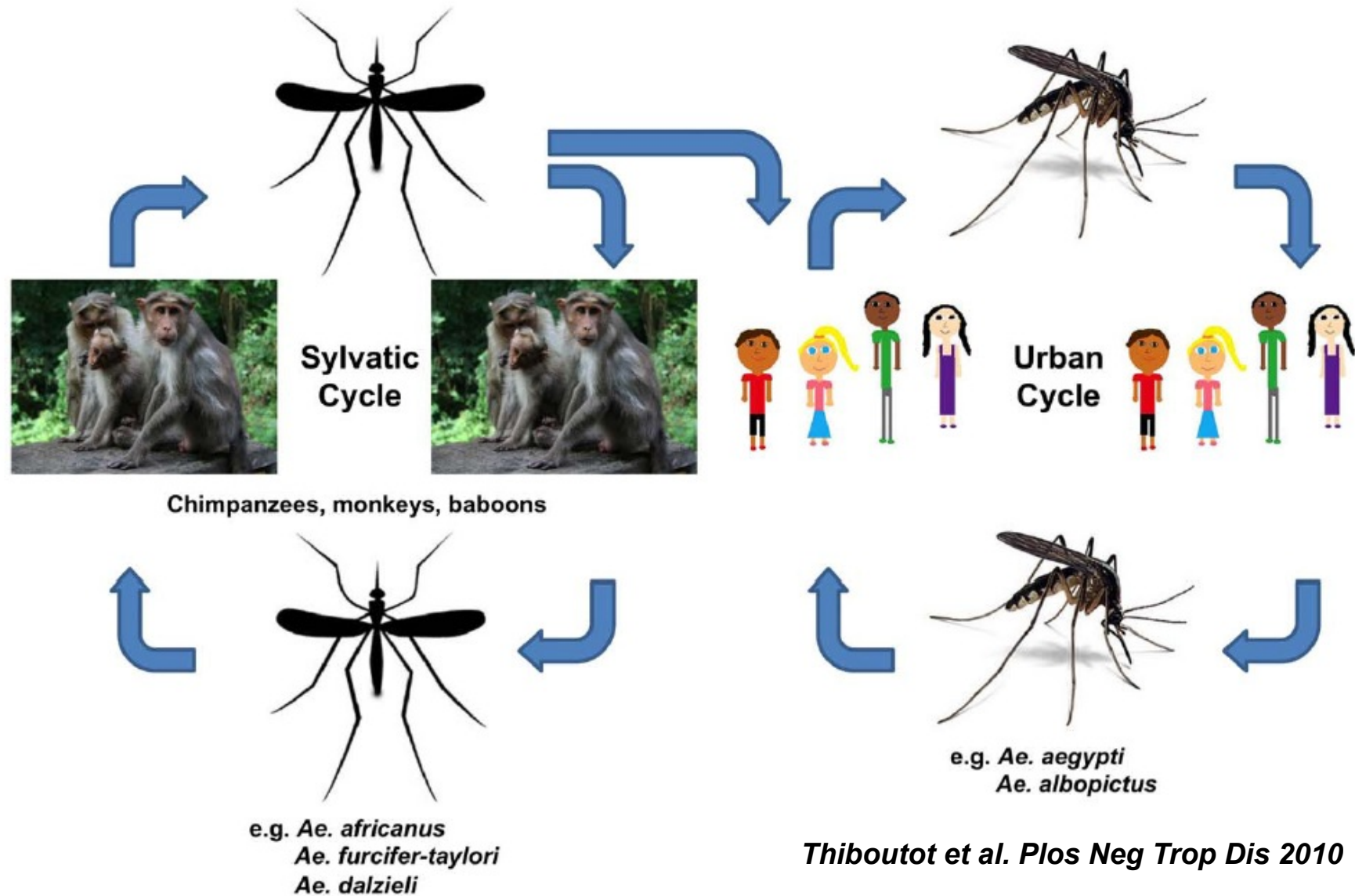


Chikungunya - virologie

- Alphavirus (famille *Togaviridae*)
 - du Nouveau Monde: Encéphalites équine
 - Eastern Equine Encephalitis
 - Western Equine Encephalitis
 - Venezuelan Equine Encephalitis
 - de l' Ancien Monde: Fièvre, arthralgies, éruption
 - **Chikungunya**
 - O' nyong-nyong
 - Ross river
 - Sindbis
 - Barmah forest



Chikungunya - cycle



Thiboutot et al. Plos Neg Trop Dis 2010

Chikungunya - vecteur

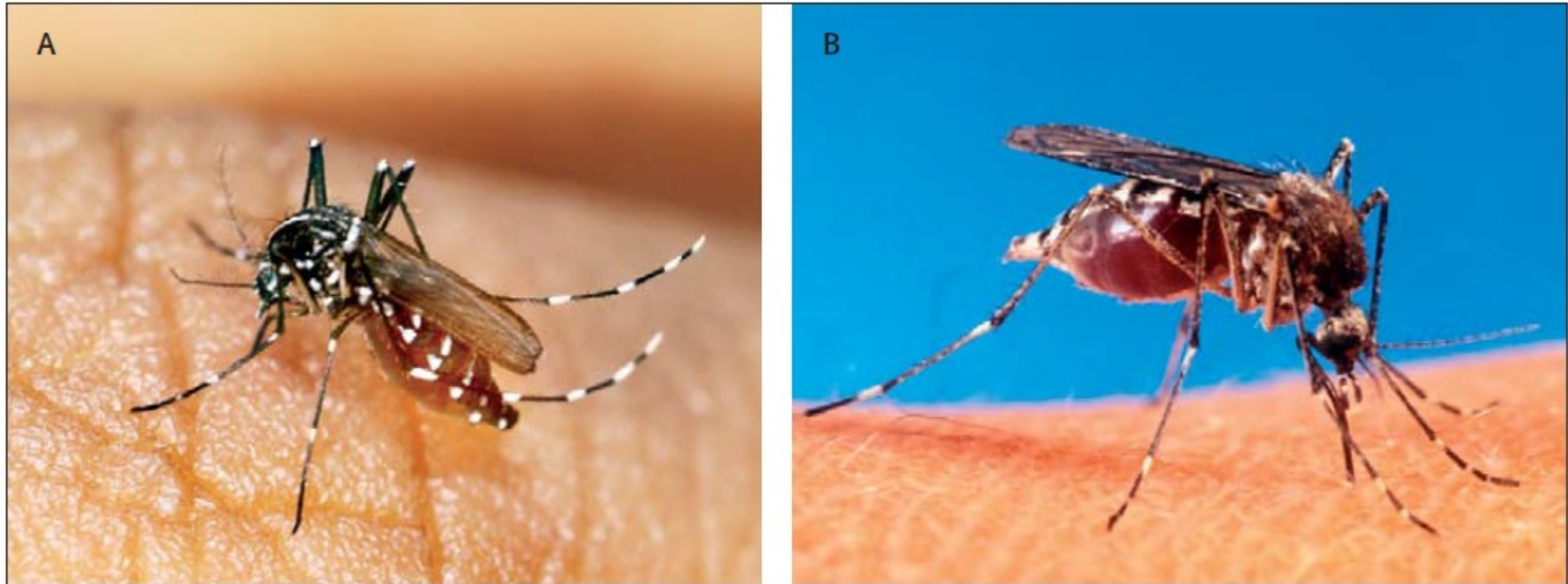
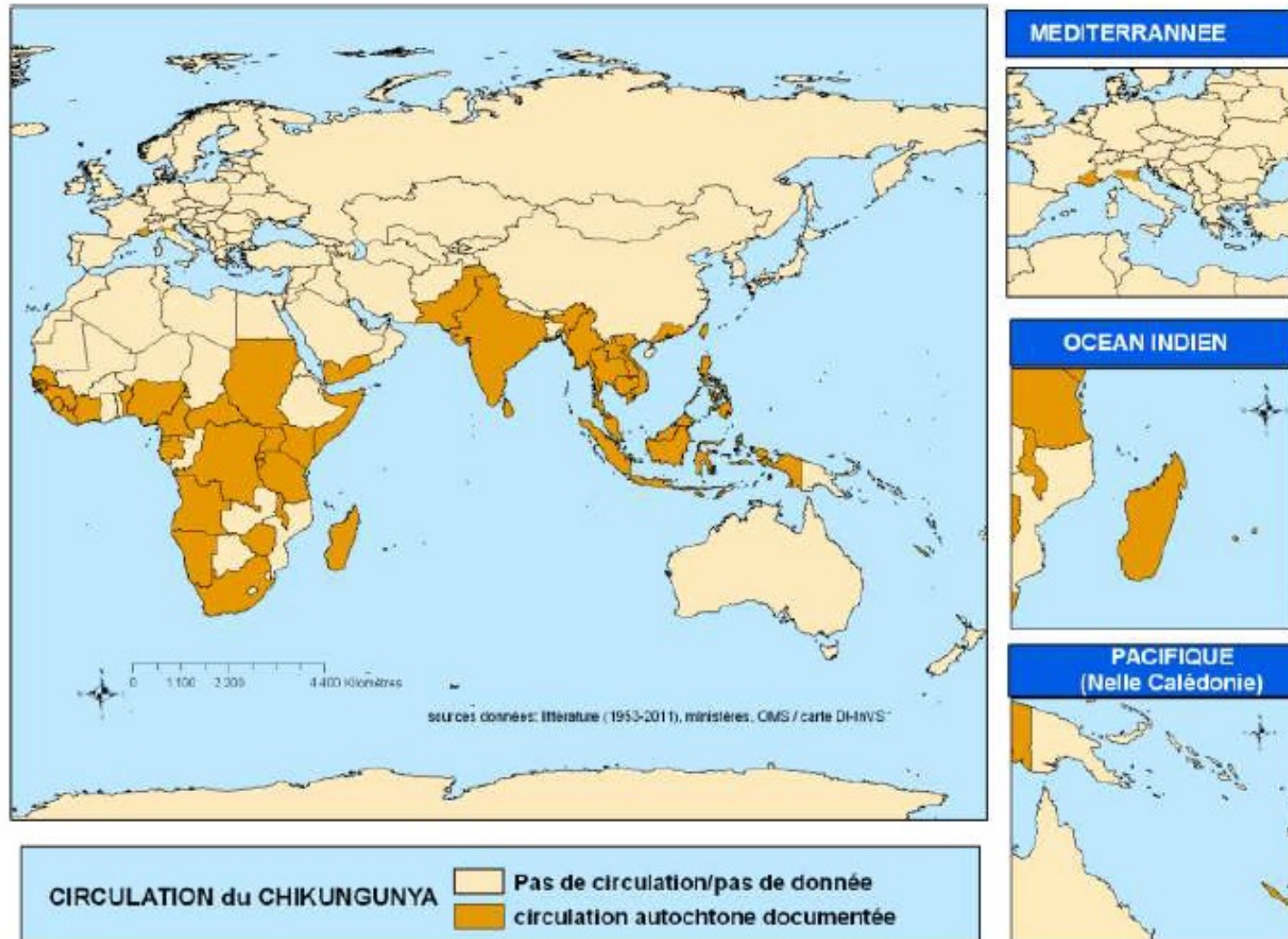


Figure 1: Mosquito vectors of chikungunya virus

(A) Blood-gorged *A albopictus* female feeding on a human host. *A albopictus* is the primary chikungunya virus vector in the current Indian Ocean outbreak. (B) *A aegypti* mosquito. *A aegypti* is the primary chikungunya virus vector in Asian chikungunya outbreaks. Images from United States Department of Agriculture.

Chikungunya - épidémiologie

Carte 1 – Circulation du chikungunya dans le monde, bilan au 1^{er} Mai 2011 (Carte DI/InVS)



Chikungunya – clinique (1)

- Incubation: 4 à 7 jours (extrêmes, 2-12)
- Phase I: 3 à 4 jours
 - début brutal
 - fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ (100%), frissons
 - arthralgies sévères, symétriques (100%)
 - poignets, mains
 - genoux, chevilles
 - éruption (50%)
 - maculo-papuleuse +/- prurigineuse
 - tronc, face, membres

Staples et al. Clin Infect Dis 2009



Simon et al. Medicine 2007

Chikungunya – clinique (2)

- Amélioration spontanée
- Phase II: semaines, mois, années...
 - asthénie persistante
 - douleurs articulaires invalidantes
 - ténosynovites poignets, mains, chevilles
 - polyarthrite oedémateuse (mains)
 - **88%, 86% et 48% douloureux à 1, 3 et 6 mois**
 - syndromes canal carpien, Raynaud

Simon et al. Medicine 2007



Simon et al. Medicine 2007

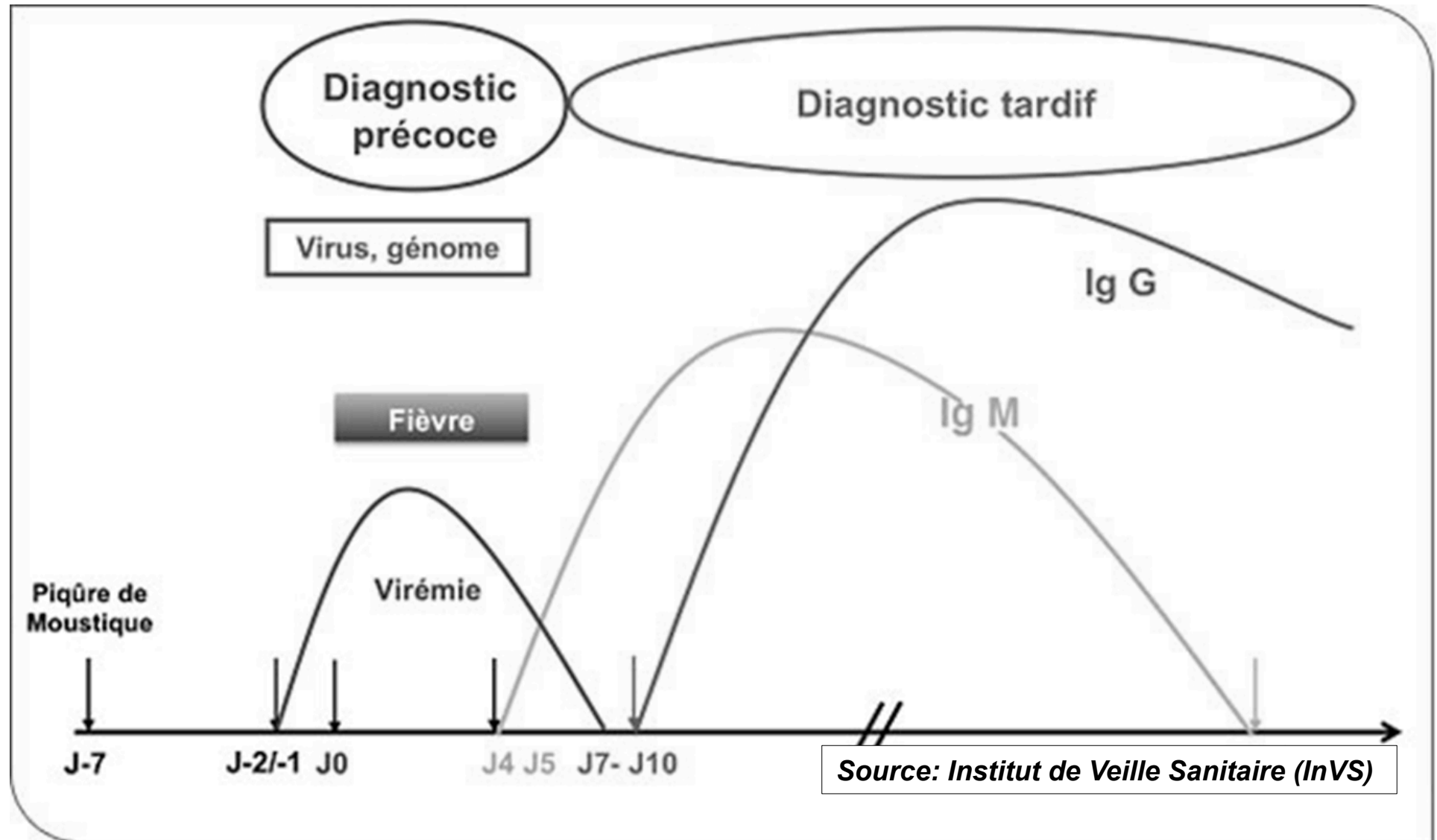
Formes cliniques

- Rarement asymptomatique (15%)
- Formes sévères (0,1% ?)
 - myocardites
 - hépatites graves
 - méningo-encéphalites
 - hémorragies
- Formes pédiatriques
 - atteintes articulaires + rares
 - éruption bulleuse



Pialoux et al. Lancet Infect Dis 2007

Chikungunya – diagnostic



Chikungunya - actualités

Emergence 2004-2008



Retour sur la Réunion, 2006

- **2005-2006: 266 000 cas** (33% pop.)
- **898 cas** de Chikungunya importés en métropole entre Avril 2005 et 31 Janvier 2007

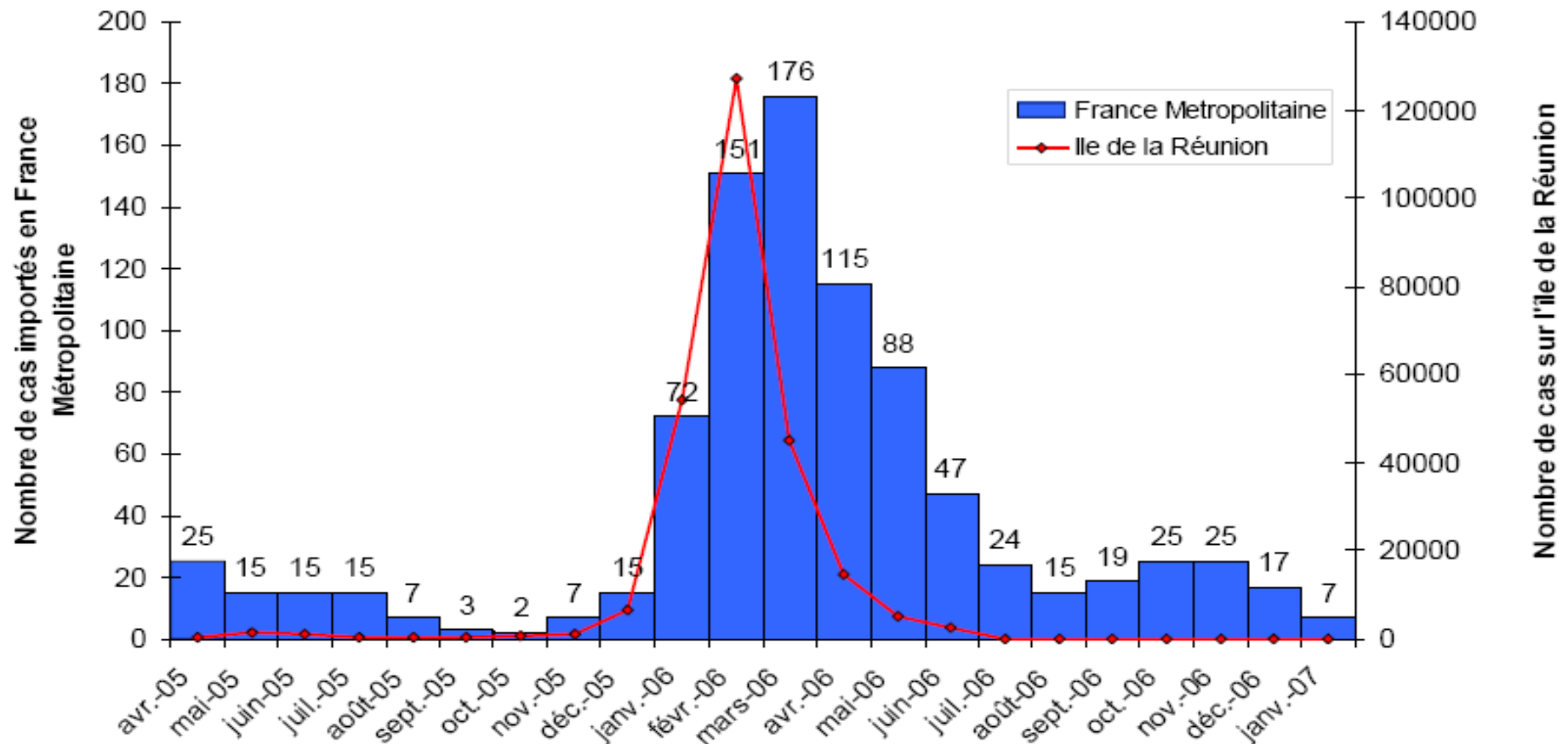
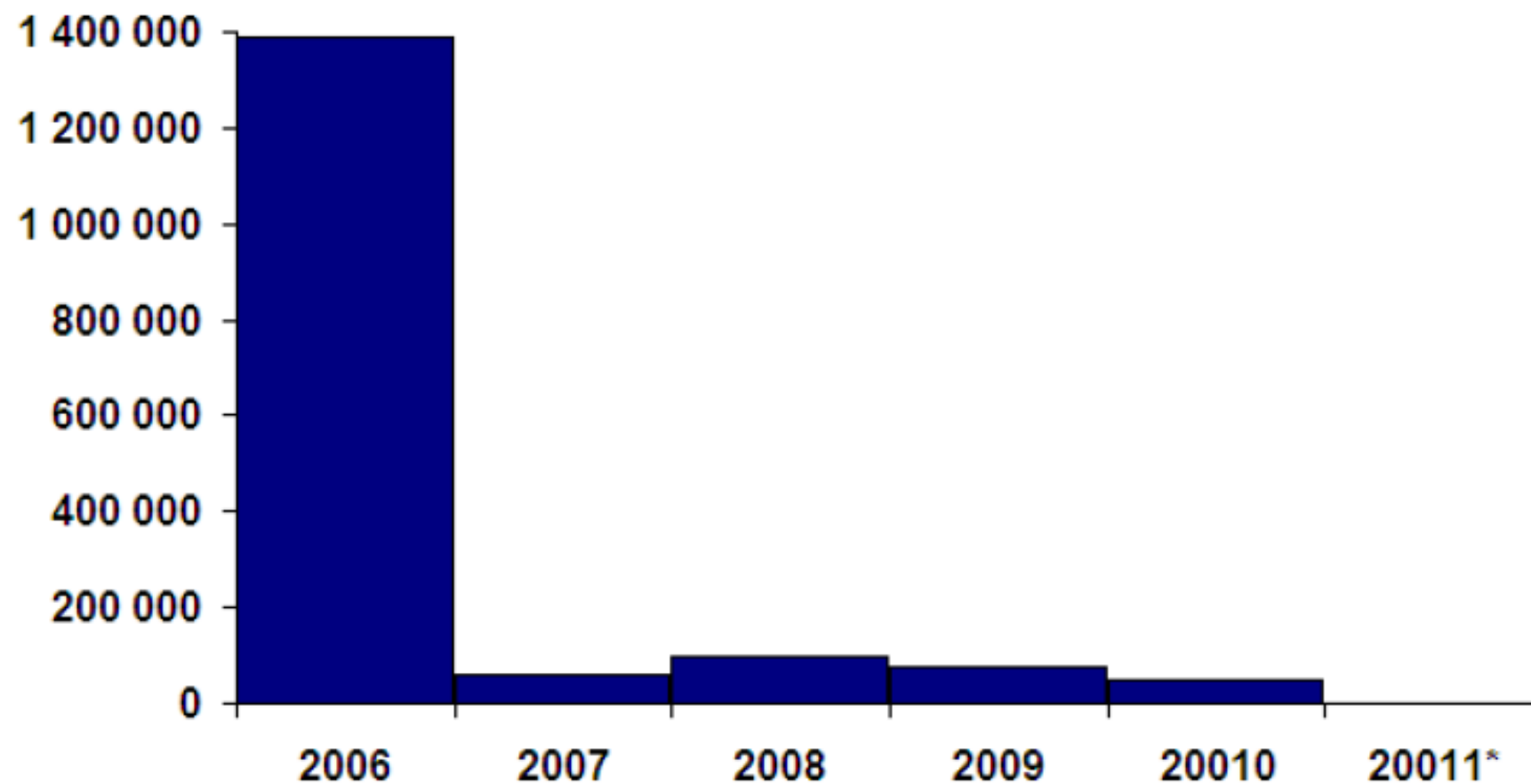


Figure 1 : cas de chikungunya estimés rapportés en Inde, 2006-mars 2011 (Source : MinSa).

Nombre de cas

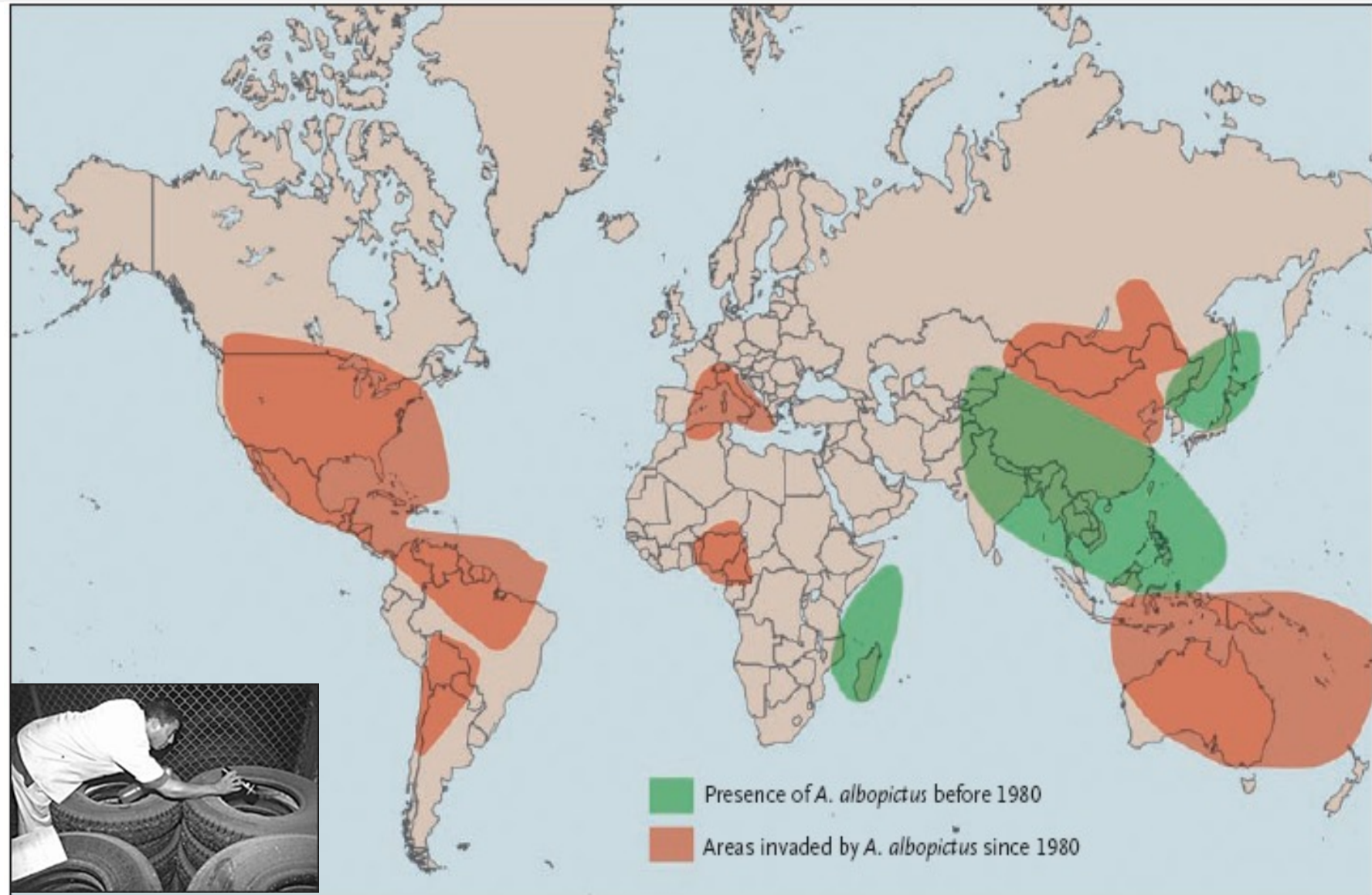


Les causes de l' émergence

- Réchauffement climatique => Prolifération vecteurs (Kenya, 2004)
- Implantation en territoire naïf (iles océan Indien)
- Taux d' attaque 33%
 - La Réunion, Comores, Mayotte, Seychelles
- Microévolution du génome de CHIKV
 - Mutation protéine d' enveloppe (E1-A226V)
 - adaptation à un vecteur anthropophile, résistant et efficace: *Aedes albopictus*



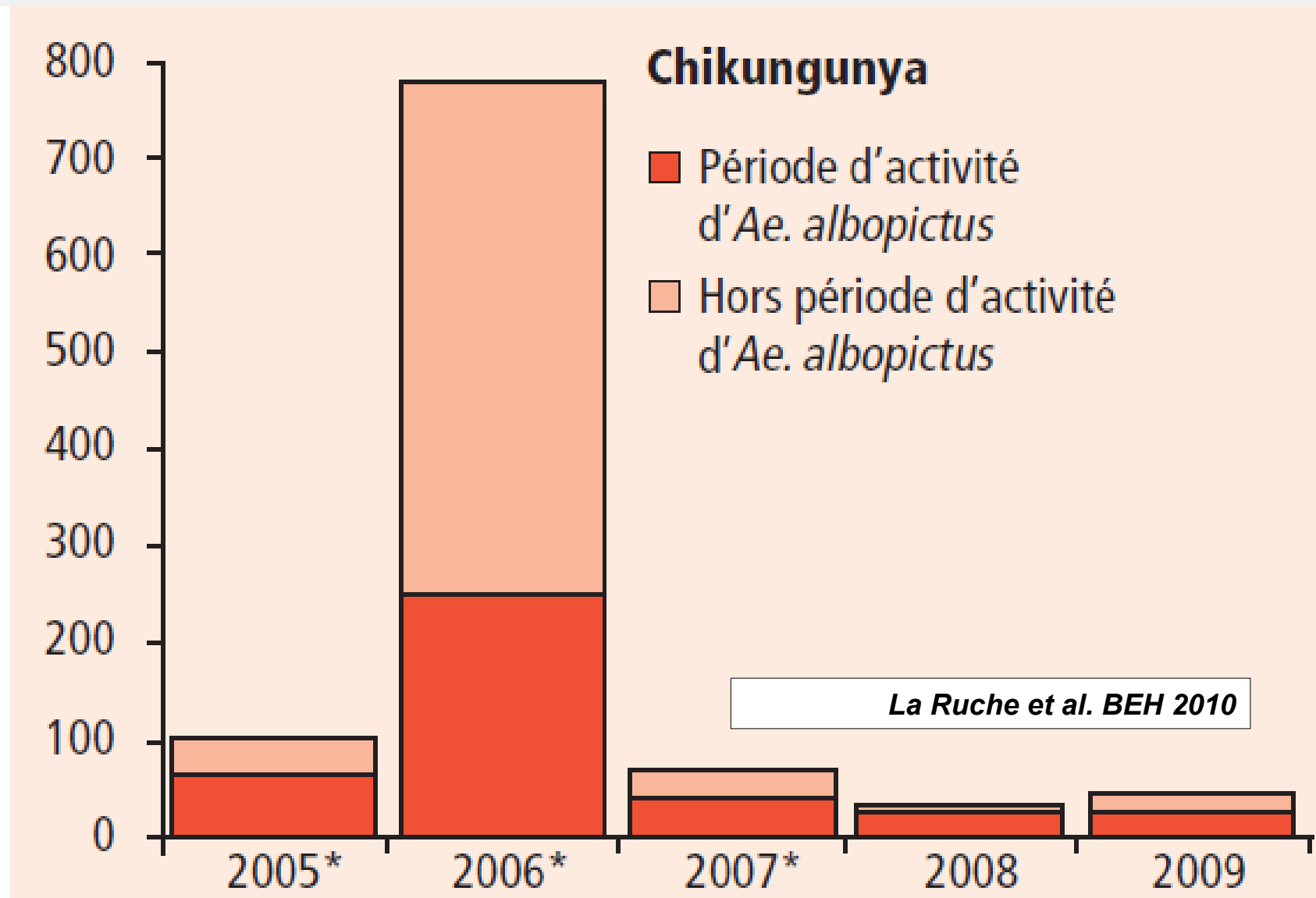
Emergence d' *Aedes albopictus*



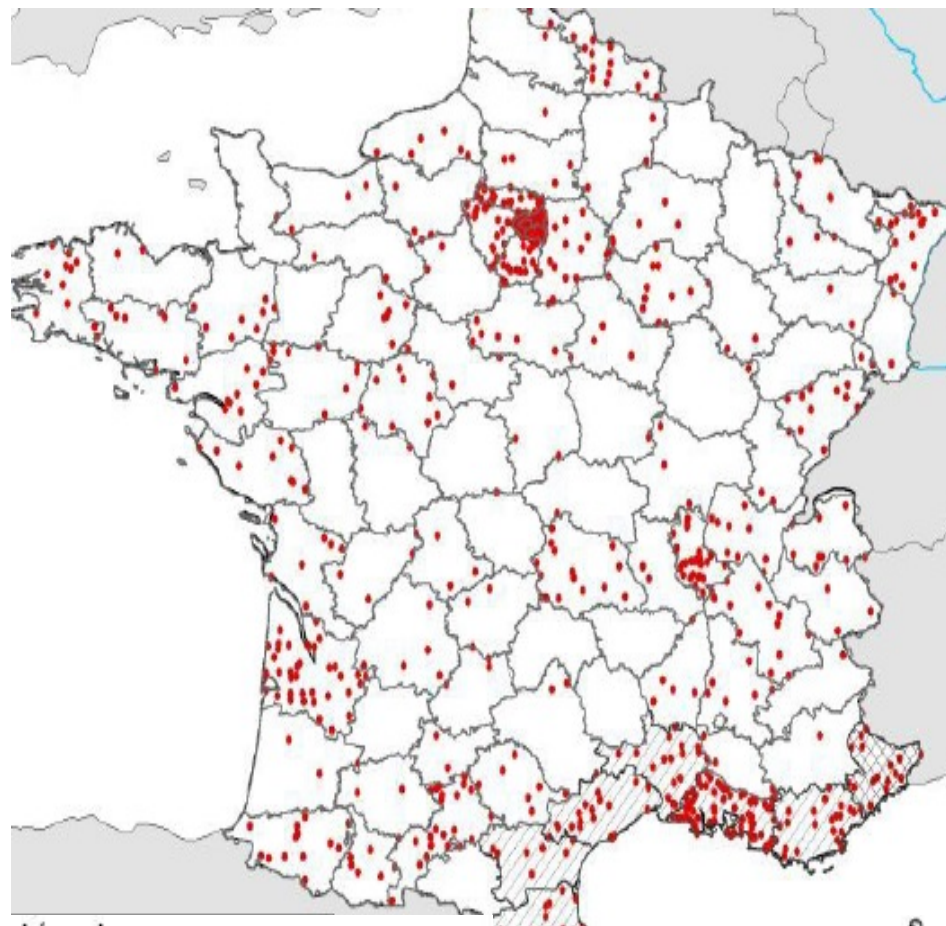
World Distribution of the *Aedes albopictus* Mosquito.

Charrel et al. New England J Med 2007

Chikungunya documentés en France métropolitaine



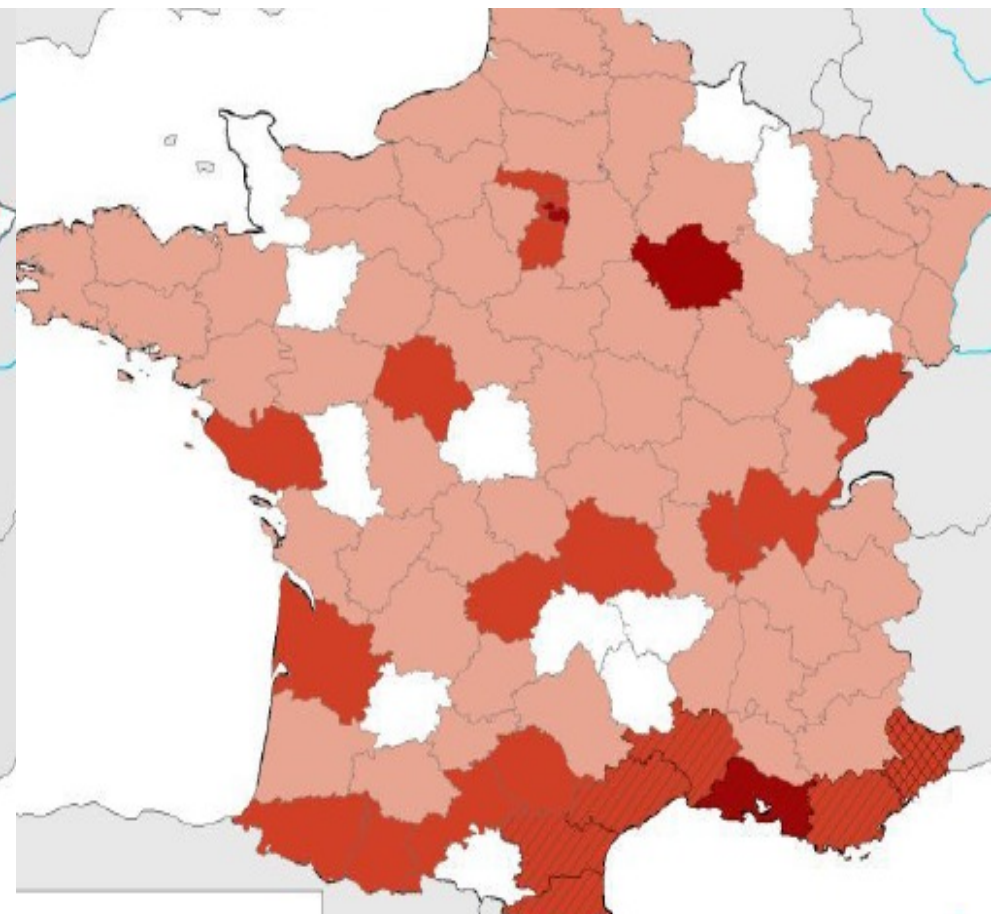
Distribution géographique des cas importés de Chikungunya



Légende:

• 1 cas de chikungunya
Présence d'*Aedes albopictus*

Aucune
Zone potentielle de présence d'*A. albopictus*
Zone de présence avérée d'*A. albopictus*



Légende:

Présence d'*Aedes albopictus*

Aucune
Zone potentielle de présence d'*A. albopictus*
Zone de présence avérée d'*A. albopictus*

Ratio cas chik importé pour 100 000 h

0 >1,5 - 3,0
>0 - 1,5 >3,0



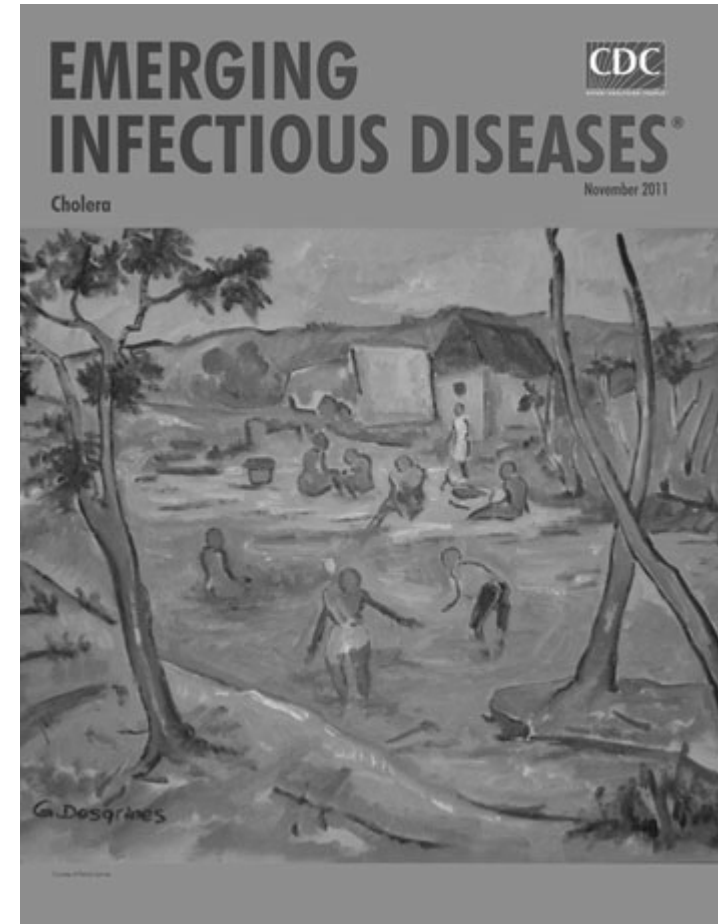
2 cas de chikungunya autochtones

DISPATCHES

Chikungunya Virus, Southeastern France

Marc Grandadam, Valérie Caro,
Sébastien Plumet, Jean-Michel Thiberge,
Yvan Souarès, Anna-Bella Failloux,
Hugues J. Tolou, Michel Budelot,
Didier Cosserat, Isabelle Leparç-Goffart,
and Philippe Desprès

In September 2010, autochthonous transmission of chikungunya virus was recorded in southeastern France, where the *Aedes albopictus* mosquito vector is present.



Grandadam et al. *Emerg Infect Dis* 2011

Chikungunya, traitement

- **Phase aiguë**
 - Antalgiques (pas d'aspirine)
 - Intoxication antalgiques, complication non rare (Réunion)
- **Phase chronique**
 - Antalgiques (paliers OMS), AINS
 - **Corticothérapies cures courtes**
 - Chloroquine délétère ?
- **Prévention**
 - Essais vaccinaux US interrompus en 2003
 - Marché douteux, crainte des EI de la réponse immune
 - **Lutte anti-vectorielle**
 - Patients sous moustiquaire en phase virémique

De Lamballerie X et al. Vector Borne Zoonotic Dis 2008

Dengue - Généralités

- **Flavivirus**, 4 sérotypes (DEN-1, 2, 3 et 4)
- **Réservoir**: l'Homme
- **Transmission**: *Aedes aegypti* > *Ae. albopictus*
- **Mode endémo-épidémique**:
 - 100 pays / 2,5 milliards de personnes exposées
 - 50 à 100 millions de dengues symptomatiques/an
 - 250 000 dengues sévères
 - **25 000 décès**
 - **Létalité des formes sévères = 10%**
 - **1% si réanimation 'adaptée'**

Distribution du vecteur...

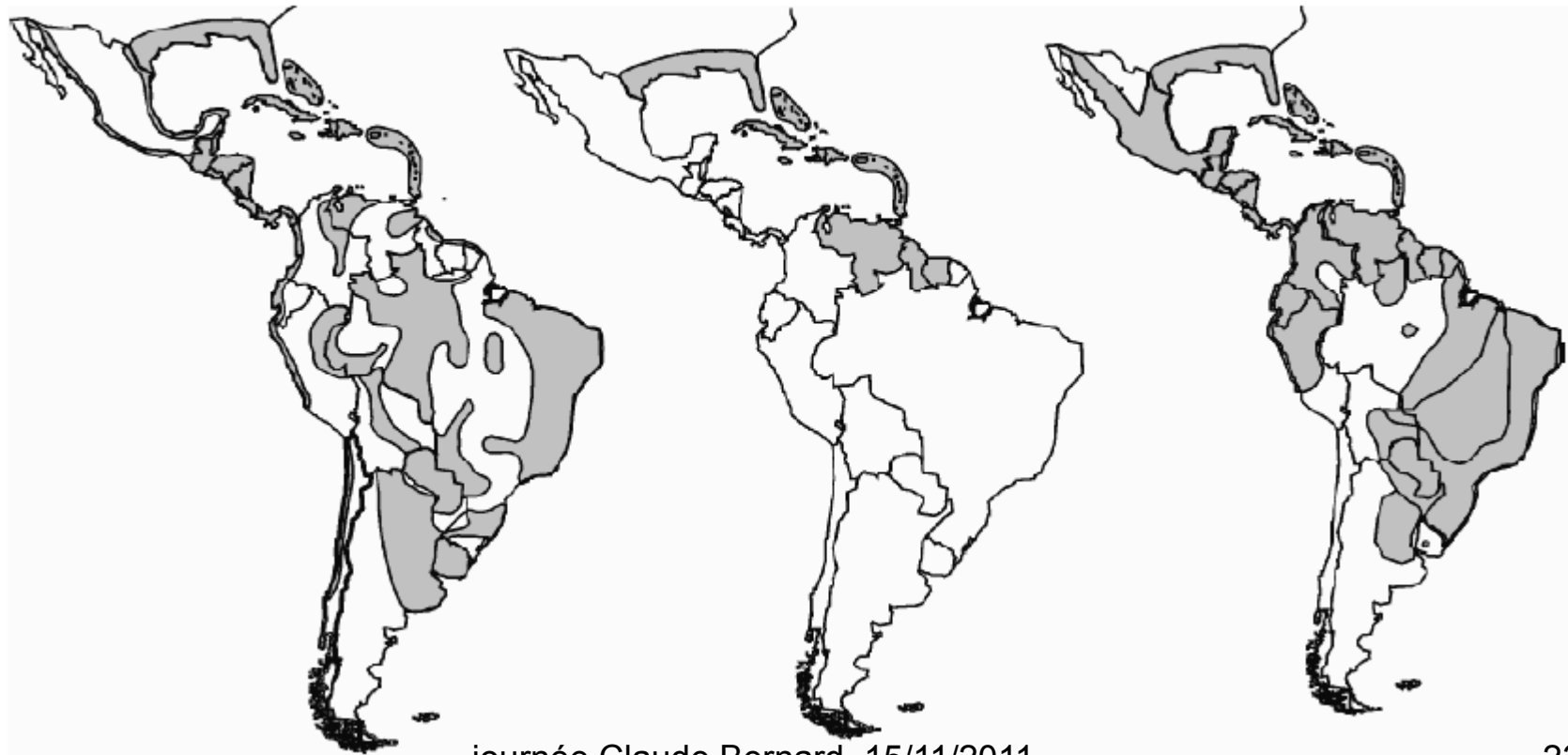
Distribution d'*Aedes aegypti* aux Amériques au début, à la fin du programme d'éradication des moustiques et en 2004

Petersen et al. *J Travel Med* 2005

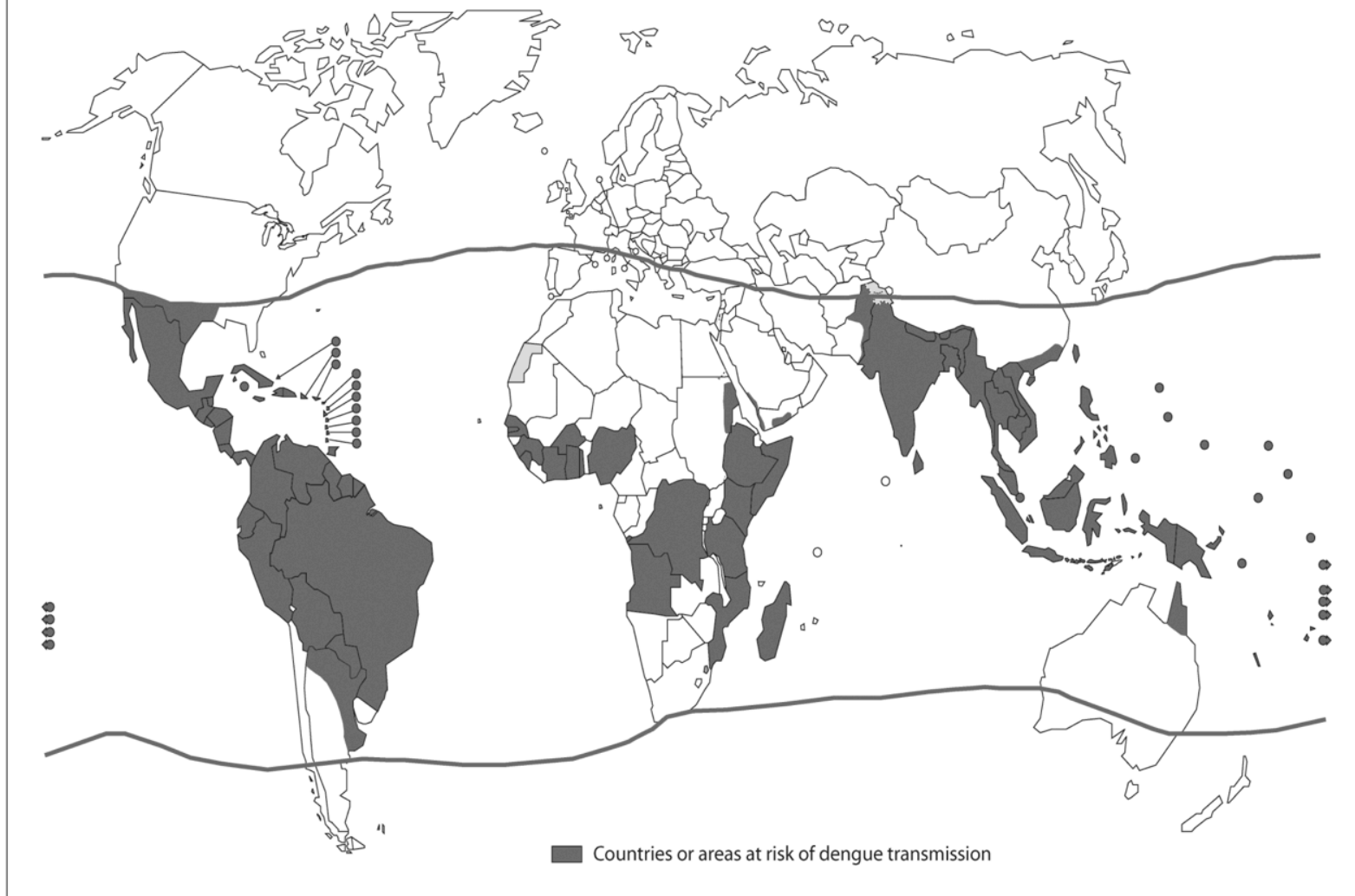
Années 1930

1970

2004



Distribution of countries or areas at risk of dengue transmission, worldwide, 2008



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2010. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Dengue – clinique (1)

- **Incubation:** 4 à 7 jours (extrêmes, 3-14)
- **Dengue non compliquée:** 2 à 7 jours
 - début brutal
 - fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ (95%)
 - **céphalées rétro-orbitaires**
 - **myalgies (50%)** >> arthralgies
 - éruption (50%)
 - maculo-papuleux, confluent
 - parfois discret, îlots de peau saine
 - signes hémorragiques mineurs (25%)



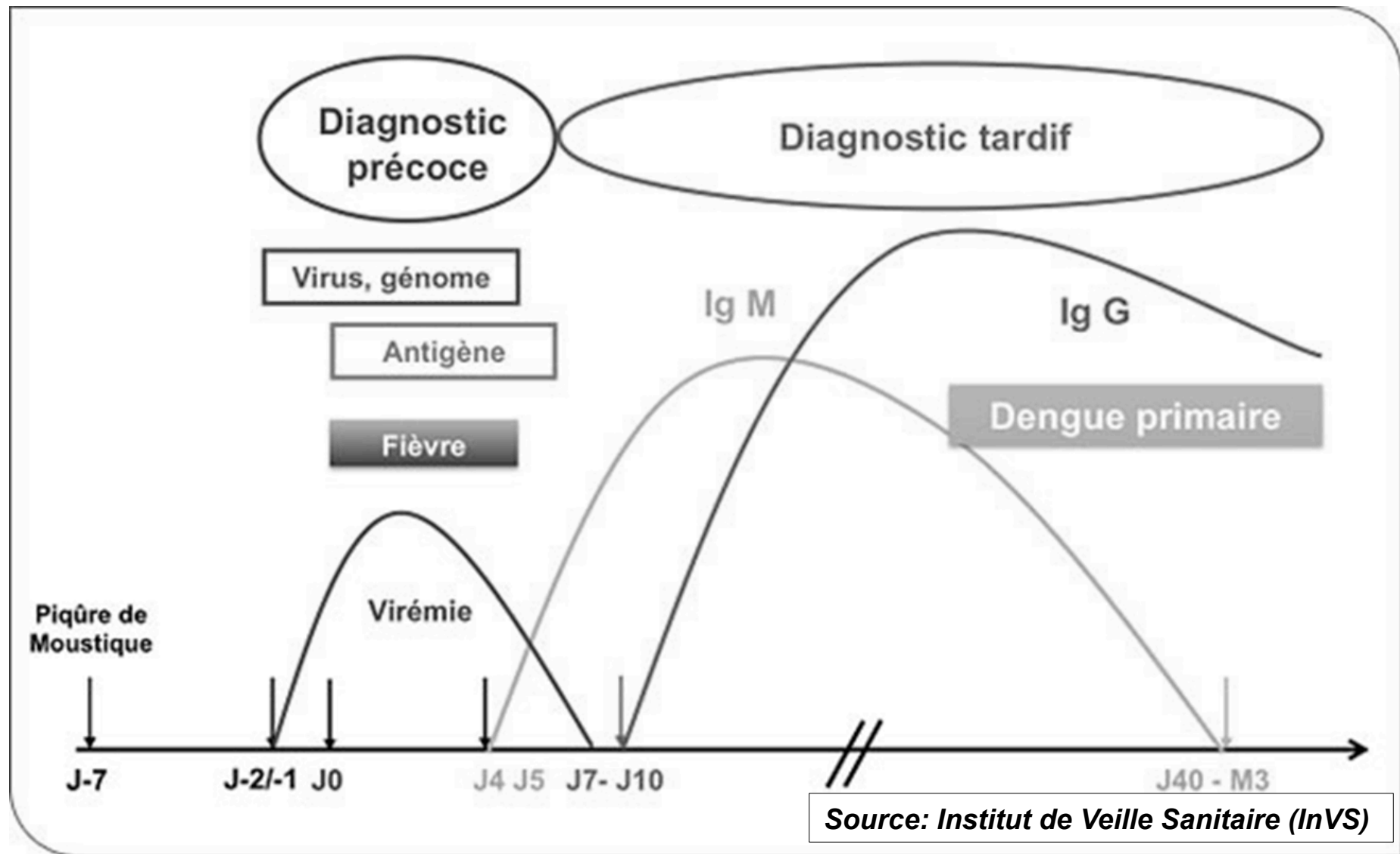
Malavige et al. Postgrade Med J 2004

Dengue importée en Europe (n=219)

Manifestations cliniques	Fréquence du signe
Fièvre	93%
Céphalées	69%
Eruption	53%
Myalgies	50%
Douleurs rétro-orbitaires	44%
Signes hémorragiques	26%
Manifestations biologiques	
Leucopénie ($< 4\ 500/\text{mm}^3$)	74%
Thrombopénie ($< 150\ 000/\text{mm}^3$)	71%
Thrombopénie profonde ($< 50\ 000/\text{mm}^3$)	10%
Cytolyse hépatique	36%
Cytolyse hépatique majeure ($> 5\ \text{N}$)	13%

Wichmann et al. J Infect Dis 2007

Dengue – diagnostic



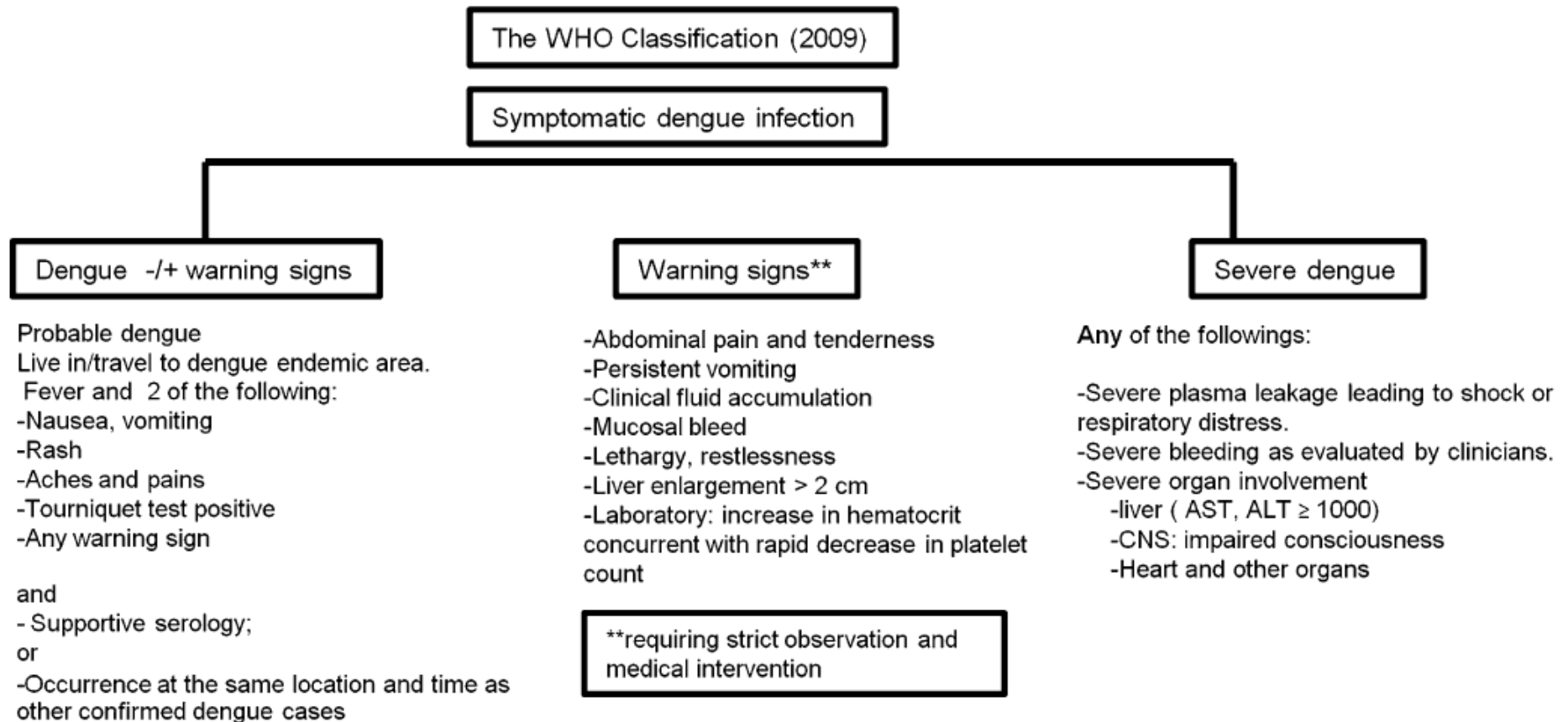
Dengue – clinique (2)

- Dans 0,5% des cas, après amélioration initiale, évolution vers une forme sévère
- Facteurs de risque (rares chez le voyageur)
 - antécédent de dengue
 - nourrisson

= théorie des anticorps facilitateurs
- Critique des classifications OMS 1975, 1997
 - trop exigeante (choc + signes hémorragiques)
 - dérivée d' études pédiatriques anciennes
 - trop binaire

Srikiatkhachaorn et al. Clin Infect Dis 2011

Dengue – formes sévères



Srikiatkhaorn et al. Clin Infect Dis 2011

Dengue – clinique (3)

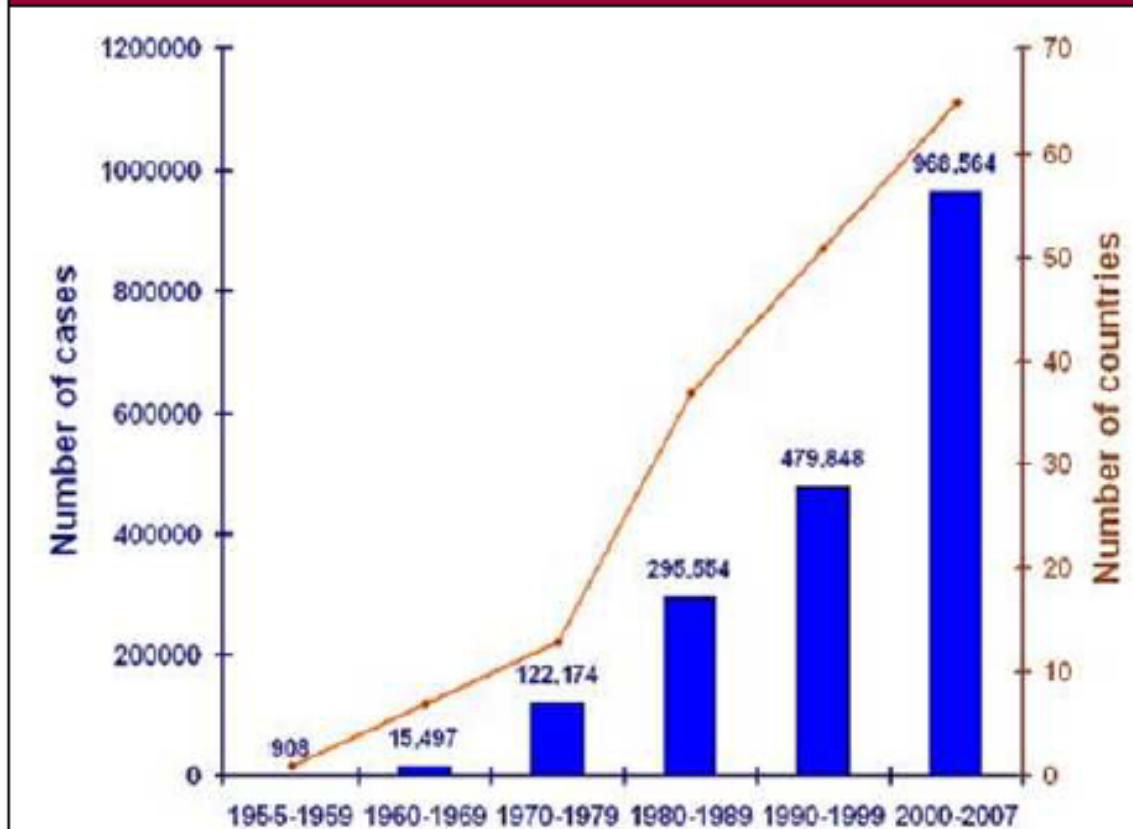
- Durée brève de la phase critique (3 jours)
- Principales dengues sévères
 - Dengue hémorragique (définition clinique)
 - Syndrome de choc avec fuite capillaire
 - Augmentation hématokrite > 20% (e.g. 35% -> 42%)
 - Hypotension, extrémités froides
 - Œdème, épanchements séreux (échographie)
 - Atteintes viscérales diverses
 - Myocardite
 - Encéphalite
 - SDRA
 - Hépatite grave

Srikiatkhaorn et al. Clin Infect Dis 2011

Dengue – actualités (1)

Emergence ininterrompue

Figure 1 - Nombre annuel moyen de cas de dengue et nombre annuel moyen de pays notifiant des cas à l'OMS, 1955 – 2007 (source : OMS)



(*formes simples et sévères)

Source: Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Dengue – actualités (2)

Emergence mondiale (sauf Afrique ?)

Figure 2 : nombre estimé de cas annuel de dengue, Amériques. 1996-2010 (source : PAHO)

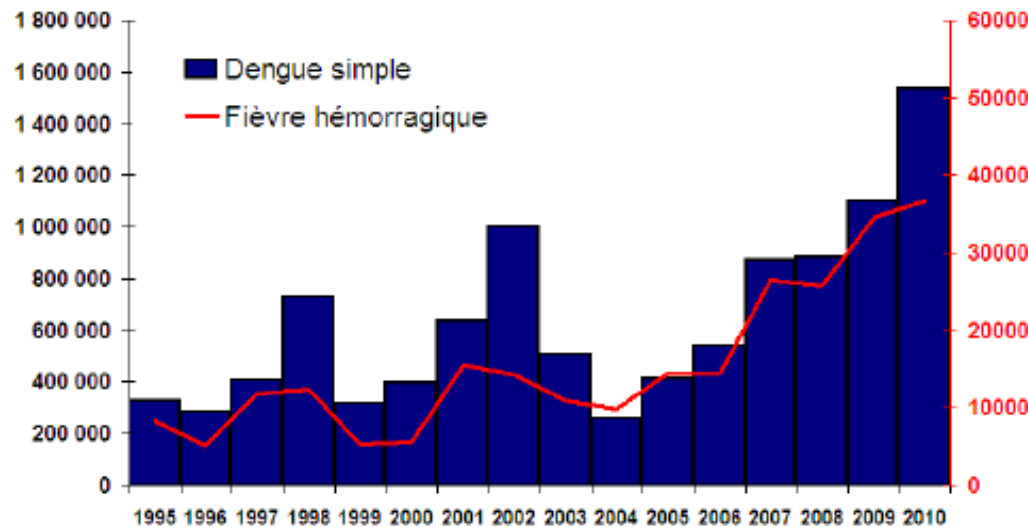
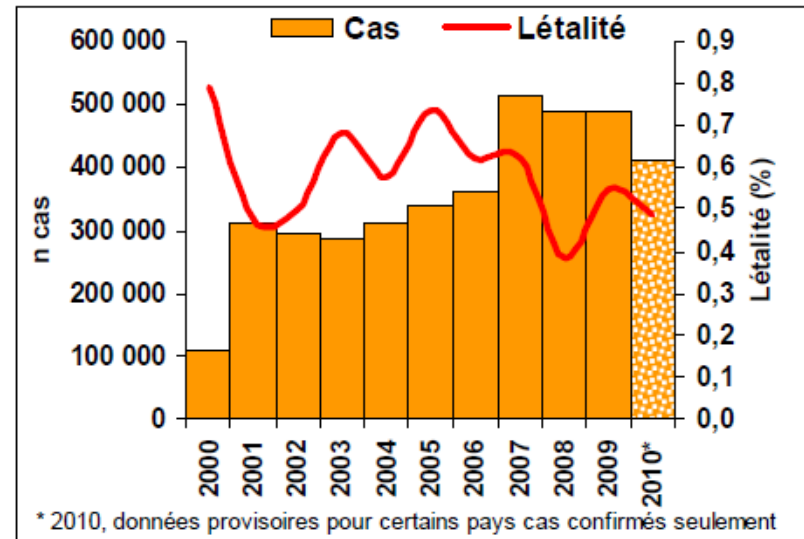
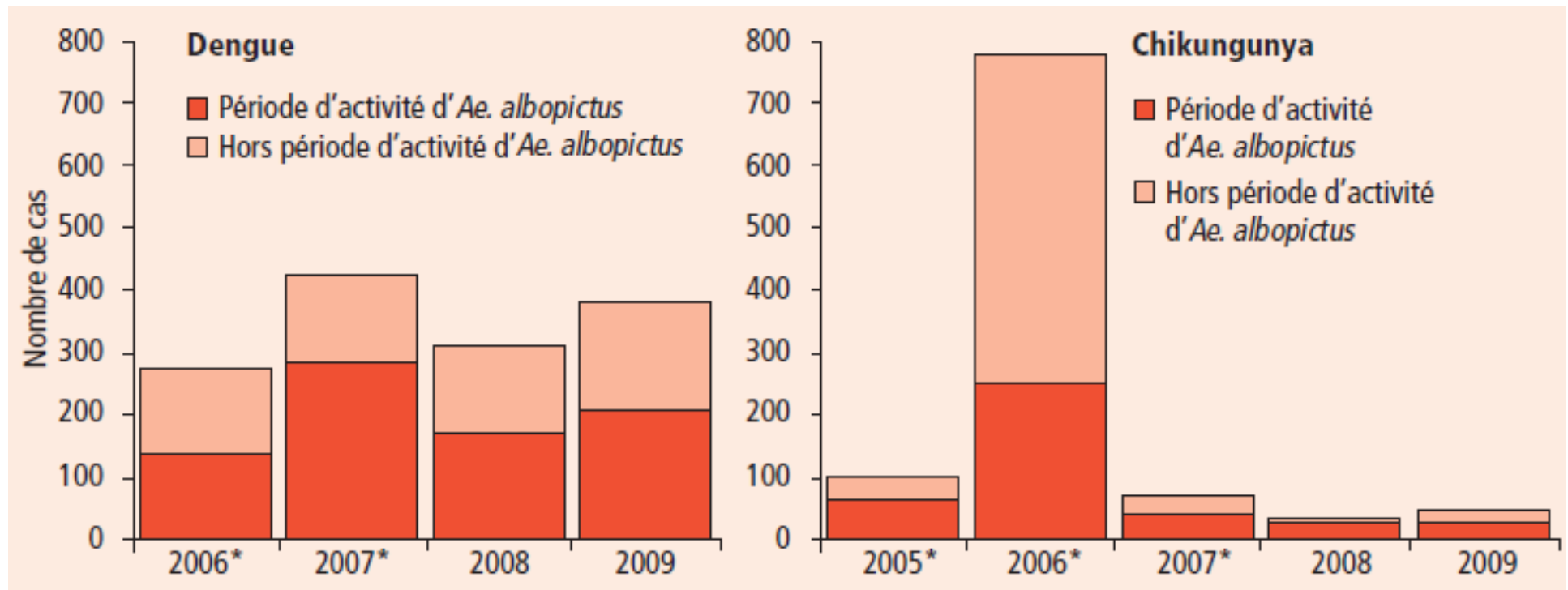


Figure 3 - Cas de dengue et notifiés à l'OMS par 16 pays d'Asie, 2000 – 2010 (données au 11/01/2010, source données OMS)



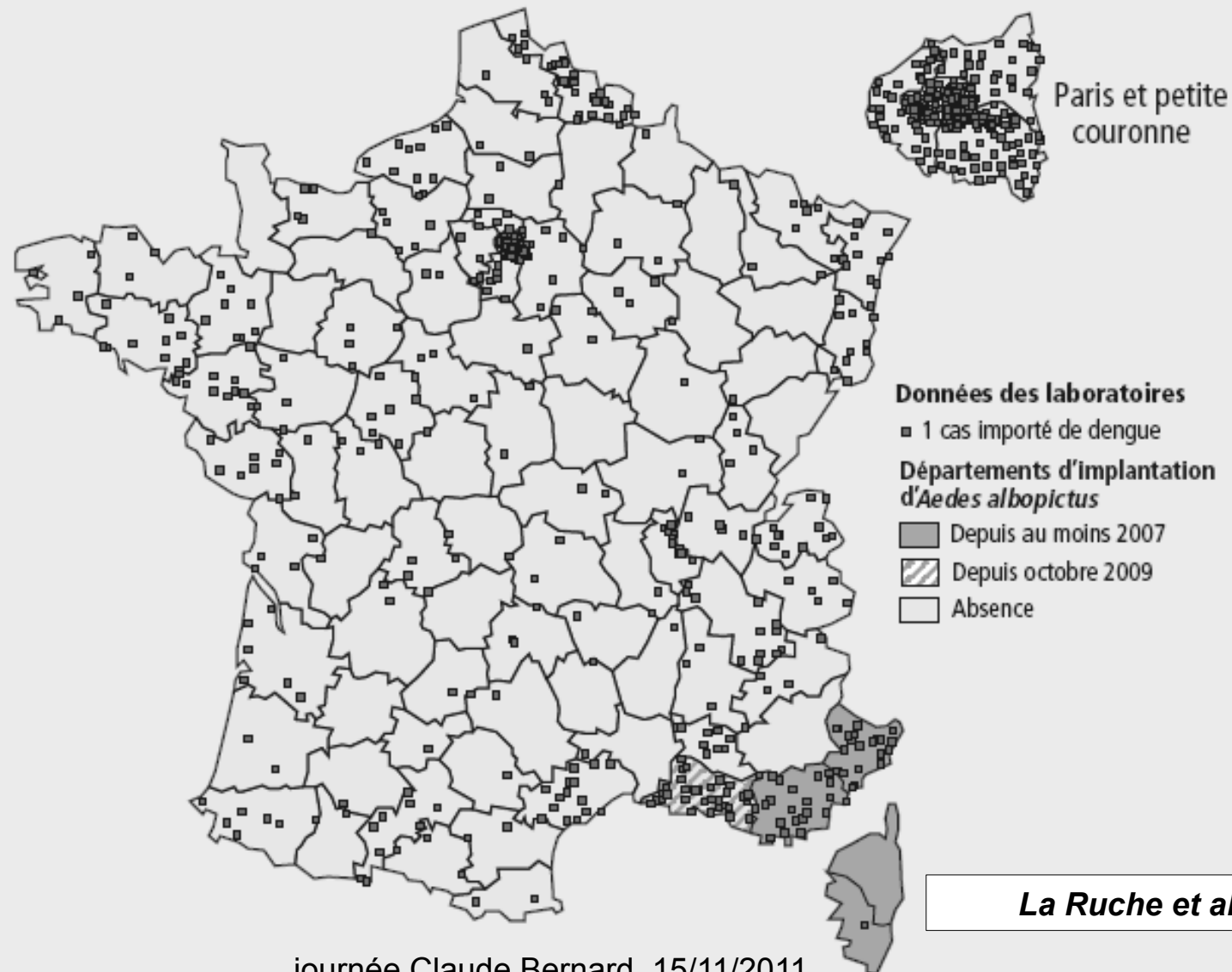
Source: Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Dengue vs. chikungunya



La Ruche et al. BEH 2010

Distribution des cas de dengue importés en France métropolitaine rapportés par les laboratoires en 2008-2009, par département de résidence*



La Ruche et al. BEH 2010

First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010

In September 2010, two cases of autochthonous dengue fever were diagnosed in metropolitan France for the first time. The cases occurring in Nice, south-east France, where *Aedes albopictus* is established, are evidence of dengue virus circulation in this area. This local transmission of dengue calls for further enhanced surveillance, active case finding and vector control measures to reduce the spread of the virus and the risk of an epidemic.

La Ruche et al. Eurosurveillance 2011

Dengue, traitement

- **Phase aiguë**
 - Antalgiques (pas d'aspirine)
 - Hospitalisation si plaquettes < 100 000, réa si < 50 000 ?
- **Dengue sévère**
 - Cristalloïdes aussi bien que colloïdes (études randomisées)
 - Transfusions selon besoins (plaquettes, CE, PFC)
 - Pas de bénéfice des traitements immunologiques
- **Prévention**
 - Multiples essais vaccinaux en cours (phases 2-3)
 - Vaccins tétramériques ADN, vaccins chimériques
 - Progrès freiné par la phobie des anticorps facilitateurs

Conclusions

- 2 maladies proches
 - Cycles, vecteurs, formes cliniques ‘classiques’
 - Physiopathologie des complications (immunologie)
 - Prévention, traitement
- Divergences majeures
 - Complications
 - Chroniques, rarement vitales (chikungunya)
 - Sur-aiguës, pronostic vital (dengue)
 - Modalités d’ émergence
 - Progressive, ininterrompue (dengue)
 - Épidémies spectaculaires, non soutenues (chikungunya)

Remerciements : Stéphane Jauréguiberry,
Maladies Infectieuses et Tropicales,
Pitié Salpêtrière



Questions ?