



Les émergences du Chikungunya dans l'océan Indien et ailleurs dans le monde depuis 2005



Dr. Eric D'Ortenzio
Unité d'Epidémiologie des Maladies Infectieuses
Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie
edortenzio@pasteur.nc



En partenariat avec
la Société Calédonienne de Santé Publique



AMNC - 5 avril 2011 - Le Méridien - Nouméa

1

Plan

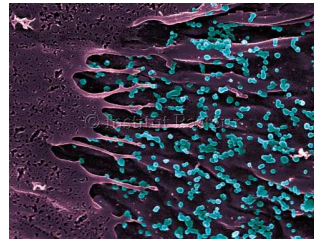
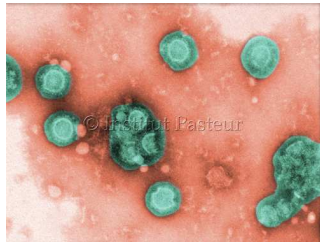
- **Rappel sur le chikungunya**
 - Virus
 - Transmission
 - Clinique
 - Biologie
 - Epidémiologie
- **Les émergences à la Réunion et dans l'océan Indien**
- **Les épidémies en Asie, en Afrique et en Europe**
- **Les facteurs d'émergence du chikungunya**

2

Chikungunya virus

Un virus pas vraiment nouveau mais mal connu avant 2005

- Découvert en **1952** en Tanzanie
- « **Devenir tordu** » en langue kimakonde, décrit l'apparence voûtée de ceux qui souffrent de douleurs articulaires
- **Arbovirus** de la famille des *Togaviridae*, genre **Alphavirus** (Ross River, O'Nyong Nyong, Mayoro, Sindbis, Babanki, Bamah Forest)
- Virus sphérique de 60 à 70 nm de diamètre enveloppé à **ARN+**
- 1 seul sérotype, **immunité durable** à priori



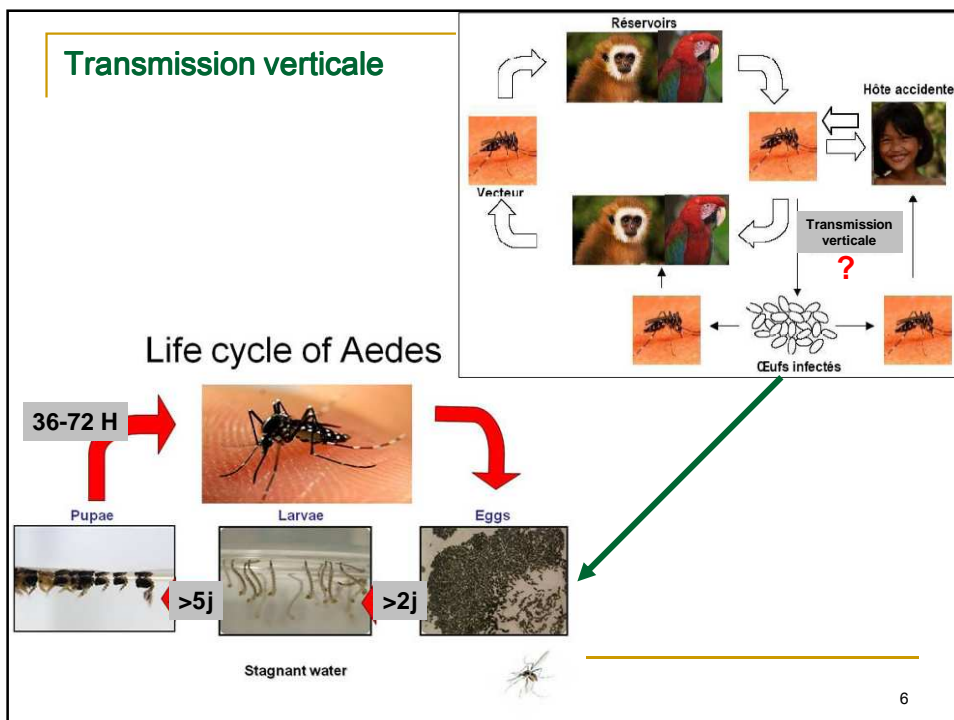
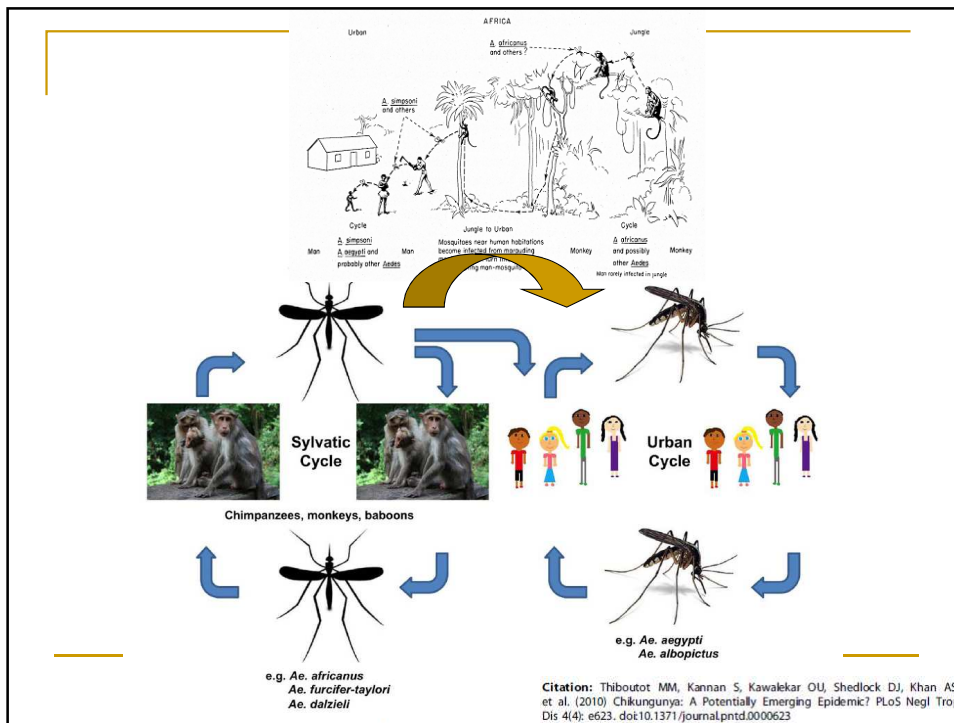
3

Des réservoirs et des vecteurs

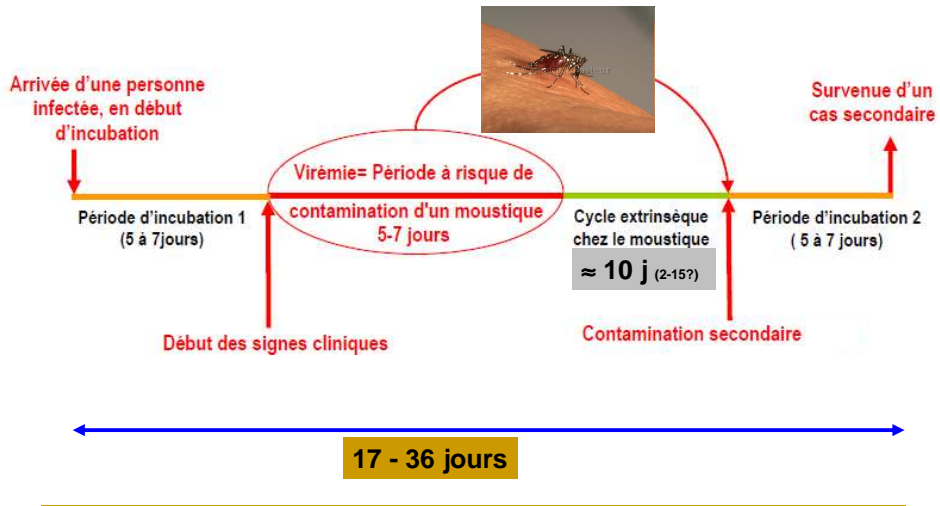
- **Zoonose à transmission vectorielle** par des moustiques du genre *Aedes* (*aegypti* et *albopictus* seuls vecteurs décrits lors d'épidémies). Activité diurne (matin et fin d'AM)
- **Réservoirs** : primates, hommes, (autres animaux : rongeurs, oiseaux ?)
- Transmission **materno-fœtale** décrite, transmission sanguine **possible**



4

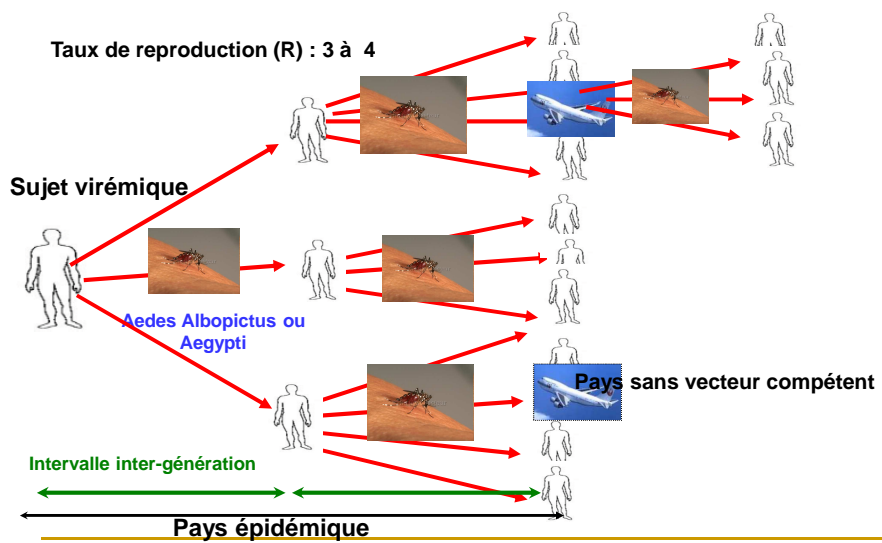


La transmission secondaire à partir d'un sujet virémique



7

Voyage internationaux et dynamique de la transmission du virus



8

R₀ : nouvelles infections générées par 1 cas

- R₀ (de base) si population complètement susceptible
- R (net) si population en partie résistante (immune)
 - R > 1: épidémie
 - R < 1: épidémie qui s'éteint
 - R ≈ 1: persistance
- R = f (R₀); f = fraction de susceptible
- Si immunité acquise efficace et durable
 - on peut estimer la proportion d'infectée pour rompre la transmission
 - il faut que R < 1
 - cette proportion "critique" = 1 - (1/R₀)
- Si R₀ = 3 à 4, cette proportion critique d'immuns = 67 à 75%

R₀ des agents transmis indirectement par un vecteur (Ross (1911) et Mac Donald (1957))

$$R_0 = (m a^2 b c \exp^{-\mu T}) / (r \mu)$$

- m = nombre de vecteurs par hôte
- a = taux de piqure sur l'homme par moustique (1/a = durée moyenne entre chaque piqure)
- b = probabilité de transmission du virus du moustique infectueux à 1 sujet susceptible pour 1 piqure
- c = probabilité de transmission du virus d'un sujet virémique au moustique pour 1 piqure
- r = taux de guérison de l'infectiosité de l'hôte (1/r = durée moyenne de l'infectiosité)
- μ = taux de mortalité du vecteur (1/μ = espérance de vie du vecteur)
- T = durée du cycle extrinsèque (cycle de développement du virus chez le moustique)

9

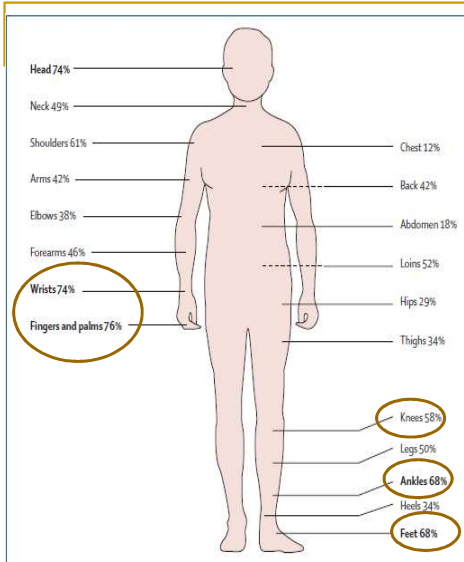


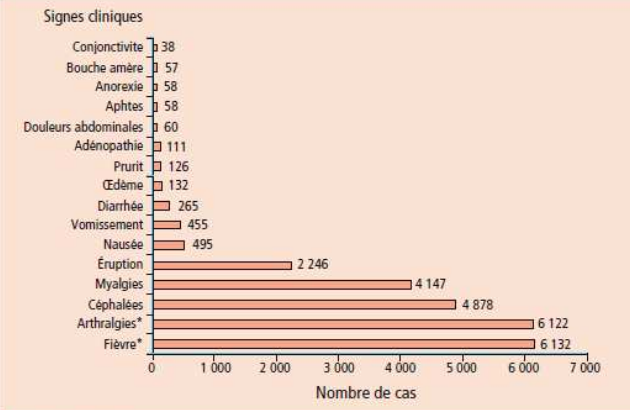
Figure: Frequency of pain by location during acute stage of chikungunya infection
Frequencies greater than 66% in bold type.

- **Formes asymptomatiques** : 5-15 %
- **Formes aiguës typiques** : Fièvre, poly-arthralgies, rash cutanée, céphalées, asthénie
- **Formes atypiques** < 0,02 % (néonatale, méningo-encéphalite)
- **Arthralgies récurrentes** : 30-40%
- **Létalité** faible mais décrite à la Réunion (Nnés, personnes âgées avec atcd médicaux)
- Pas de vaccin, pas d'antiviraux
- Traitement symptomatique

10

Figure 2 Répartition des principaux signes cliniques de chikungunya rapportés par les médecins du Réseau de surveillance, en nombre de cas, d'avril 2005 à décembre 2006, La Réunion, France (n = 6 434)

Figure 2 Distribution of the main chikungunya clinical signs reported by the practitioners network, in number of cases, from April 2005 to December 2006, Reunion Island, France (n= 6,434)



* Critères de définition.

Elise Brottet (ebrottet@orsurun.net), Philippe Renault², Sylvie Glorieux-Montury¹, Jean-Marc Franco³, Michel Turquet⁴, Elsa Balleydier⁵, Vincent Pierre¹, Christian Lassalle⁵, Emmanuelle Rachou¹

1 / Observatoire régional de la santé de La Réunion, Saint-Denis (La Réunion), France 2 / Cellule interrégionale d'épidémiologie Réunion-Mayotte, Saint-Denis (La Réunion), France
3 / Médecin généraliste, Réseau de surveillance, La Réunion, France 4 / Pédiatre, Réseau de surveillance, La Réunion, France 5 / Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de La Réunion, Saint-Denis (La Réunion), France

11

Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients

Gianandrea Borgherini,¹ Patrice Poubeau,¹ Frederik Staikowsky,² Manuella Lory,¹ Nathalie Le Moullec,³ Jean Philippe Becquart,⁴ Catherine Wengling,⁵ Alain Michault,⁶ and Fabrice Paganin¹

Table 3. Laboratory findings for patients with acute chikungunya on the day of referral.

Variable	Normal range	Mean ± SD (range)			P ^a
		Nonhospitalized patients (n = 60)	Hospitalized patients (n = 97)	Total (n = 157)	
WBC count, cells/mm ³	4000–10,000	5426 ± 2294	5001 ± 2132	5153 ± 2198 (900–12,700)	.42
Polymorphonuclear neutrophil count, cells/mm ³	1500–7500	4138 ± 1934	3836 ± 1900	3948 ± 1912 (500–10,900)	.03
Lymphocyte count, cells/mm ³	1000–4000	747 ± 510	769 ± 484	761 ± 493 (200–2800)	.09
Platelet count, × 10 ³ cells/mm ³	150–500	160 ± 69	167 ± 64	165 ± 66 (44–481)	.12
Creatinine level, μmol/L	50–120	115 ± 83	127 ± 111	123 ± 101 (12–847)	.06
Serum calcium level, mmol/L	2.25–2.65	2.27 ± 0.16	2.22 ± 0.16	2.24 ± 0.16 (1.80–2.73)	.005
Serum phosphorus level, mmol/L	0.87–1.50	1.24 ± 0.37	1.04 ± 0.33	1.08 ± 0.35 (0.36–2.23)	.42
CRP level, mg/dL	1–12	43.7 ± 47	62.4 ± 53	51 ± 45 (0–263)	.001
Aspartate aminotransferase level, U/L	8–45	63 ± 69	103 ± 265	87 ± 233 (9–2177)	<.001
Alanine aminotransferase level, U/L	8–65	42 ± 115	62 ± 159	58 ± 143 (6–1189)	.007
γ-Glutamyl transferase level, U/L	5–36	42 ± 57	80 ± 64	72 ± 64 (8–234)	.03
Creatinine kinase level, U/L	20–210	430 ± 1072	730 ± 2500	602 ± 2050 (20–16,853)	.10

Chikungunya Outbreak on Reunion Island • CID 2007:44

12

Table 1. Comparison of clinical features of Chikungunya and Dengue virus.

Clinical Features	Chikungunya Virus (CHIKV)	Dengue Virus (DENV)	Reference
1) Fever, asthenia	Common	Common	[6,8]
2) Myalgia	Possible	Very common	[6]
3) Polyarthrits	Very Common, edematous	None	[56]
4) Tenosynovitis	Yes	None	[57]
5) Leukopenia	None	Yes	[58]
6) Thrombocytopaenia	None	Yes	[59]
7) Rash	Days 1–4, important skin edema	Days 3–7	[6,35,58]
8) Retro-orbital pain	Rare	Common	[60]
9) Hypotension	Possible	Common, Days 5–7	[60,61]
10) Minor bleeding	Chronic polyarthrits up to 1 year	Common	[17,56]
11) Second stage	Possible; Tenosynovitis at M2–M3 Raynaud's syndrome at M2–M3	Fatigue up to 3 mo	[6,56,57,58,62,63]

Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic?

Michelle M. Thiboutot^{1,2}, Senthil Kannan², Omkar U. Kawalekar², Devon J. Shedlock², Amir S. Khan³, Gopalsamy Sarangan⁴, Padma Srikanth⁴, David B. Weiner², Karupiah Muthumani^{2*}

PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES April 2010 | Volume 4 | Issue 4 | e623

13

Formes atypiques

Tableau 3. Manifestations cliniques observées chez les cas atypiques. Épidémie de chikungunya, La Réunion, France, 2005–2006 / **Table 3.** Clinical manifestations observed in atypical cases. Chikungunya outbreak, Reunion Island, France, 2005–2006

Manifestation clinique	Cas atypiques (pédiatriques + adultes)		Cas pédiatriques (≥10 jrs - <15 ans)		Cas adultes (≥15ans)	
	n (N = 834)	%	n (N = 224)	%	n (N = 610)	%
Diarrhée ou vomissement	172	21	61	27	111	18
Déséquilibre glycémique	133	16	2	1	131	21
Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle	121	15	0	0	121	20
Méningo-encéphalite ou encéphalite	99	12	14	6	85	14
Syndrome hyperalgique	67	8	61	27	6	1
Convulsions généralisées	62	7	50	22	12	2
Dermatose bulleuse	54	6	37	17	17	3
Myocardite ou péricardite	44	5	9	4	35	6
Hépatite aiguë	39	5	1	0	38	6
Purpura	29	3	19	8	10	2
Hémorragie digestive	28	3	1	0	27	4
Éruption cutanée maculeuse	*	*	*	*	107	17

* Fréquence des éruptions cutanées maculeuses indéterminée pour les cas pédiatriques.

BEH thématique 38-39-40 / 21 octobre 2008

14

System	Manifestations	References
Neurological	Encephalopathy/encephalitis/meningoencephalitis	Lewthwaite et al.(2009), ¹⁹ Economopoulou et al.(2008), ¹⁰ Robin et al.(2008), ¹⁸ Musthafa et al. (2008), ²² Lemant et al.(2008), ²⁰ Rampal et al.(2007) ¹⁴
	Seizures	Lewthwaite et al. (2009), ¹⁹ Robin et al. (2008), ¹⁸ Economopoulou et al.(2008), ¹⁰ Rampal et al. (2007) ¹⁴
	Neuropathy	Economopoulou et al.(2008), ¹⁰ Lemant et al.(2008) ²⁰
	Guillain-Barre syndrome	Wielanek et al.(2009), ¹⁶ Lebrun et al.(2009), ¹⁵ Lemant et al.(2008) ²⁰
Cardiovascular	Cerebellar syndrome	Economopoulou et al.(2008) ¹⁰
	Myocarditis/pericarditis	Simon et al.(2008), ²⁸ Economopoulou et al. (2008), ¹⁰ Lemant et al.(2008) ²⁰
	Heart failure	Economopoulou et al.(2008) ¹⁰
	Arrhythmias	Economopoulou et al.(2008) ¹⁰
Renal	Unstable blood pressure	Economopoulou et al.(2008) ¹⁰
	Ischaemic heart disease/myocardial infarction	Economopoulou et al.(2008) ¹⁰
	Nephritis	Solanki et al.(2007) ³⁰
Skin	Acute renal failure	Economopoulou et al.(2008), ¹⁰ Mahendradas et al.(2007), ²⁴ Sissoko et al.(2006) ²⁹
	Maculopapular eruption	Inamadar et al.(2008) ³¹
	Pigmentation	Inamadar et al.(2008) ³¹
	Penoscrotal ulcers	Mishra and Rajawat(2008) ³²
Ocular	Bullous dermatosis	Economopoulou et al.(2008) ¹⁰
	Optic neuritis	Mahesh et al. (2008), ²⁷ Mittal et al.(2007), ²³ Lalitha et al.(2007) ²⁵
	Iridocyclitis	Mahendradas et al.(2007), ²⁴ Lalitha et al. (2007) ²⁵
Neonatal infection with vertical transmission	Episcleritis	Mahendradas et al.(2007) ²⁴
	Retinitis	Mahesh et al.(2008), ²⁷ Mahendradas et al.(2007), ²⁴ Murthy et al.(2007) ²⁶
	Ante-partum foetal deaths, meningoencephalitis, disseminated intravascular coagulation	Gerardin et al.(2008), ³³ Lenglet et al. (2006), ³⁴ Robillard et al. (2006) ³⁵
Other possible associations	Pneumonia, respiratory failure, hepatitis, pancreatitis, SIADH, hypoadrenalism	Economopoulou et al.(2008), ¹⁰ Lemant et al.(2008) ²⁰

S. Rajapakse et al. / Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 104 (2010) 89–96

15

Table 2. Underlying medical conditions of 610 atypical adult Chikungunya patients (multiple entries possible)

Underlying medical conditions	Number (%)
Hypertension	329 (54)
Diabetes mellitus	242 (39)
Cardiovascular diseases	200 (32)
Neurological disorders	142 (23)
Chronic pulmonary diseases	99 (16)
Alcohol abuse	88 (14)
Kidney diseases	76 (12)
Cancer	22 (4)
Allergy	22 (4)
Concomitant diseases	22 (4)
Total	546 (89)

A. Economopoulou and others

16

Tableau 4 Facteurs de risque de survenue de cas graves parmi les cas atypiques et facteurs de risque de survenue de décès parmi les cas graves adultes : résultats de l'analyse multivariée (modèles réduits). Épidémie de chikungunya, La Réunion, France, 2005-2006 / *Table 4 Risk factors for severe cases among atypical cases and risk factors for deaths among adult severe cases : results from the multivariate analysis (reduced models). Chikungunya outbreak, Reunion Island, France, 2005-2006*

	Odds Ratio	[IC 95 %]
Cas graves pédiatriques (âge ≥ 10 jrs - < 15 ans)		
Prise d'un traitement (autre qu'AINS*) préalablement à l'hospitalisation	4,9	[1,1-21,8]
Âge < 1 an	3,1	[1,2-8,5]
Cas graves adultes (âge ≥ 15 ans)		
Antécédent respiratoire	3,1	[2,0-4,9]
Prise d'AINS préalablement à l'hospitalisation	1,8	[1,1-3,0]
Antécédent d'hypertension artérielle	1,7	[1,2-2,4]
Antécédent cardiaque	1,6	[1,1-2,3]
Décès adultes (âge ≥ 15 ans)		
Consommation excessive d'alcool	11,4	[4,9-26,5]
Âge > 85 ans	3,5	[1,6-7,8]

* Anti-inflammatoire non stéroïdien.

17

Table 5. *Causes of deaths* recorded in 65 patient with severe atypical Chikungunya fever

Causes of death	Number (%)
Heart failure	15 (23)
Multiple organ failure syndrome	11 (18)
Toxic hepatitis	7 (11)
Encephalitis or meningoencephalitis	6 (9)
Bullous dermatosis	6 (9)
Myocarditis/pericarditis	5 (8)
Respiratory failure	5 (8)
Renal failure	3 (5)
Pneumonia	2 (3)
Acute myocardial infarction	2 (3)
Cerebrovascular disease	1
Hypothyroidism	1
Septicaemia	1



A. Economopoulou and others

18

Epidémie de Chikungunya à la Réunion :

les résultats des études menées par l'InVS et l'Inserm sont concordants

Le travail mené par l'Inserm (CépiDc) sur la base de l'analyse des certificats de décès, met en évidence, de façon concordante, les données scientifiques suivantes :

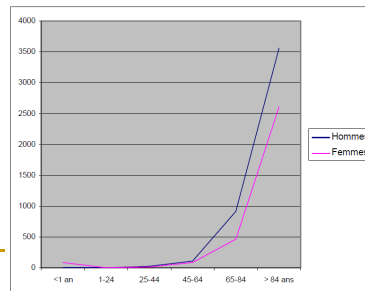
-125 certificats de décès mentionnant le Chikungunya survenus à la Réunion, pour les mois de janvier et de février 2006 :

- plus de 2 décès sur 3 concernant des personnes âgées de plus de 65 ans et un quart des personnes de plus de 85 ans, sans distinction de sexe :

- le Chikungunya apparaissant plus souvent dans les certificats mentionnant des causes de décès en rapport avec des maladies endocriniennes et hépatiques ;

-enfin, les calculs de surmortalité menés par le CépiDc sur l'ensemble de l'île donnant des résultats concordants avec ceux obtenus par l'InVS à partir de données émanant des communes informatisées.

Figure 1 – Taux de décès par sexe et âge avec Chikungunya (1) - Janvier et février 2006



19

(1) Décès mentionnant le Chikungunya (en cause initiale ou en cause associée)

Létalité

- Ebola : 70-90%
- Fièvre Jaune : 50-80%
- Grippe A(H5N1) : 59%
- Variole : 30%
- SRAS : 11%
- Leptospirose sévère : 5 à 20%
- Dengue hémorragique : 1 à 20%
- Infection à Pneumocoque : 10%
- Grippe saisonnière (France métropole) : 0,1%
- **Chikungunya : 1 / 1000 (0,1%) (données réunionnaises)**
- Grippe A(H1N1)2009 : 0,2-0,3 / 1000

20

Immunité et formes cliniques

- Extrême variabilité des symptômes due à la variabilité de la défense immune individuelle.
- Rôle clé de l'immunité innée dans l'évolution clinique de l'infection,
- Le contrôle de la maladie dépend ainsi étroitement du « terrain » immunitaire de chaque patient.
- Les cas graves seraient donc dus à une défaillance de la réponse innée, comme chez les femmes enceintes, les personnes âgées, etc.

Wauquier N., Becquart Pierre, Nkoghe D., Padilla C., Ndiayi-Mbiguino A., Leroy E

The Acute Phase of Chikungunya Virus Infection in Humans Is Associated with Strong Innate Immunity and T CD8 Cell Activation



21

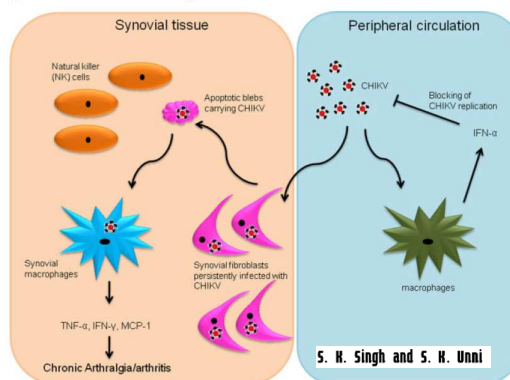
Formes chroniques

J Immunol 2010;184:5914-5927; Prepublished online 19 April 2010;

Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response

Jean-Jacques Hoara
Trina Das,^{†,‡,§} Ghislai
Elsa Guichard,* Anr
Bernard Alex Gauzè
Philippe Morbidelli,[¶]
Marc Grandadam,^{¶¶}
Brigitte Autran,^{||} an

Alphaviruses, including Chikungunya virus (CHIKV), are associated with incapacitating arthralgia/arthritis. We addressed in a prospective study two groups of patients at 12 mo postinfection: one group was analyzed in either the CHIKV disease. We found that in the acute group (up to 10¹⁰ viruses per milliliter), the antiviral immune response was demonstrated by robust dendritic/NK/CD4/CD8 cell activation and accompanied by a rather weak Th1/Th2 cytokine response in both groups. Interestingly, the antiviral immune response witnessed by high levels of IFN- α mRNA in PBMCs and circulating IL-12 persisted for months only in the chronic group. CHIKV (RNA and proteins) was found in perivascular synovial macrophages in one chronic patient 18 mo postinfection surrounded by infiltrating NK and T cells (CD4⁺ but rare cytotoxic CD8). Fibroblast hyperplasia, strong angiogenesis, tissue lesions given the high levels of matrix metalloproteinase 2, and acute cell death [high cleaved poly(ADP-ribose) polymerase staining] were observed in the injured synovial tissue. These observed cellular and molecular events may contribute to chronic arthralgia/arthritis targeted by methotrexate used empirically for effective treatment but with immunosuppressive function in a context of viral persistence. *The Journal of Immunology*, 2010, 184: 5914-5927.



tot,^{†,‡,§}

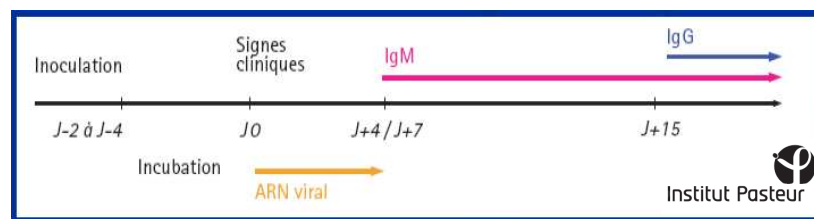
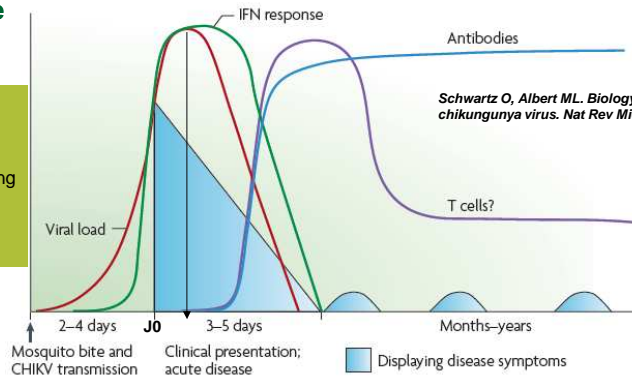
leading to chronic of CHIKV was into two distinct disease course pathology after higher viral loads al response was

S. R. Singh and S. H. Unni

Biologie

Virémie

- J-2 à J+7
- jusqu'à 10^{10} virus / ml sang
- Max à J2 du début des symptômes



23

Interprétation des résultats sérologiques

- **Réaction croisée avec les Alpha-virus (Faux positifs)**
 - Réaction croisée majeure au sein du complexe antigénique Semliki Forest : Mayaro, O'Nyong Nyong, **Ross River**
 - Pas de réaction croisée avec les autres complexes (Sindbis, WEE, EEE, VEE) du genre alphavirus
- **Réaction croisée / stimulation polyclonale (Faux positifs)**
 - Contexte inflammatoire
 - Maladie systémique
 - Infection virale non arbovirale (Borrélia, CMV, toxoplasmose, EBV)

A interpréter en fonction du contexte clinique et épidémiologique

24

Table 2. Chronological order of documented outbreaks of CHIKV

Those countries in *italics* represent cases involving individuals from those countries but infected elsewhere and do not represent epidemics nor endemicity in those countries.

Year of outbreak(s)	Country	Genotype
1952	Tanzania	Central/East African
1958, 1971, 1985	Uganda	Central/East African
1960, 1999–2000	DRC	Central/East African
1960, 1962–1964, 1988, 1991–1993, 1995*	Thailand	Asian
1961, 1963	Zimbabwe	Central/East African
1963	Cambodia	Asian
1963–1965, 1973, 2006*	India	Asian & Central/East African*
1965, 1967	Vietnam	Asian
1965–1969, 1998–1999, 2006*	Malaysia	Asian
1966, 1982, 1996–1997	Senegal	West African
1967, 2006*	<i>Taiwan</i>	Asian & Central/East African
1969, 1974–1975, 1980	Nigeria	West African
1970	South Africa	Central/East African
1970	Kenya	Central/East African
1973	Burma	Asian
1973, 1980, 1983–1984, 1998–1999*, 2000–2005*	Indonesia	Asian
1980–1982	Burundi	Central/East African
1982	Gabon	Central/East African
1983	Pakistan	Asian
1985–1986	Philippines/USA	Asian
1987–1989	Malawi	Central/East African
1990, 2006	<i>Australia</i>	Asian & Central/East African
1992	Guinea	West African
2003*	Timor	Asian
1999–2000	CAR	Central/East African
2004, 2005	Kenya	Central/East African
2005*, 2006*	Comoros	Central/East African
2005*, 2006*	Réunion	Central/East African
2005*	Seychelles	Central/East African
2005*, 2006*	Mauritius	Central/East African
2006*	Mayotte	Central/East African
2006*	Madagascar	Central/East African
2006	Cameroon	Central/East African
2006*	<i>Canada</i>	Central/East African
2006*	<i>Hong Kong</i>	Central/East African
2006*	UK	Central/East African
2006*	<i>Belgium</i>	Central/East African
2006*	<i>Czech Republic</i>	Central/East African
2006*	<i>Germany</i>	Central/East African
2006*	<i>Norway</i>	Central/East African
2006*	<i>Switzerland</i>	Central/East African
2006*	<i>France</i>	Central/East African
2006*	<i>Italy</i>	Central/East African
2006*	<i>Corsica</i>	Central/East African
2006*	<i>Sri Lanka</i>	Central/East African
2006*	<i>Singapore</i>	Central/East African
2006*	USA	Central/East African
2007*	<i>Spain</i>	Central/East African
2007*	<i>Japan</i>	Central/East African
2007*	<i>Gabon</i>	Central/East African

Ann M. Powers and Christopher H. Logue

Journal of General Virology (2007), 88, 2363–2377 25

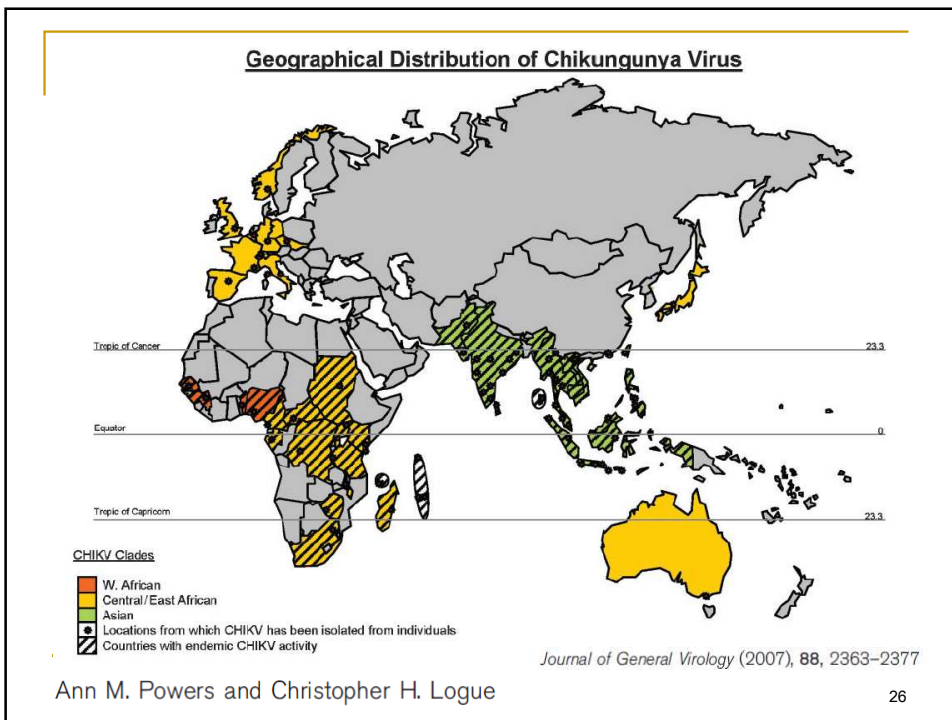
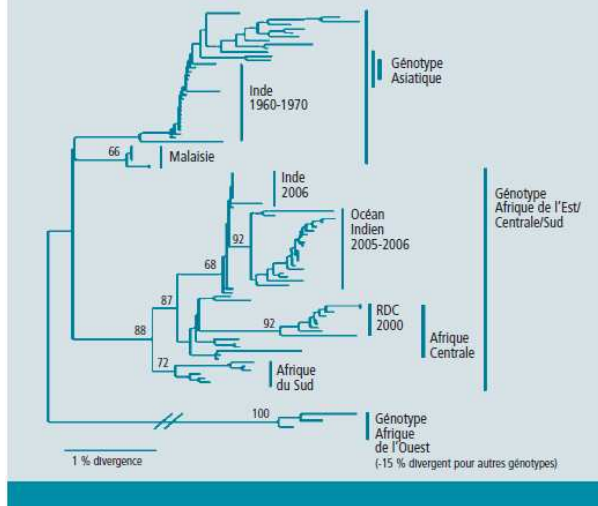


Figure 1 Phylogénie des souches de virus chikungunya isolées entre 1952 et 2007 [3] / Figure 1 Phylogeny of chikungunya virus strains isolated between 1952 and 2007 [3]



Isabelle Schuffenecker (isabelle.schuffenecker@chu-lyon.fr), Hervé Zeller¹, Sylvain Brisse², Marc Grandadam³, Hughes Tolou⁴, Anna-Bella Failloux⁵, Thérèse Couderc⁶, Marc Lecuit⁶, Alain Michault⁶

1 / Centre de référence des Arbovirus, Institut Pasteur, IFR 128, Lyon, France 2 / Plateforme de génotypage des pathogènes, Institut Pasteur, Paris, France
 3 / Unité de virologie tropicale, Institut de médecine tropicale du service des armées, Marseille, France 4 / Génétique moléculaire des Bunyaviridae, Institut Pasteur, Paris, France
 5 / Groupe microorganismes et barrières de l'hôte, Inserm avenir U604, Institut Pasteur, Paris, France 6 / Laboratoire de microbiologie, Groupe hospitalier Sud-Réunion, Saint-Pierre (La Réunion), France

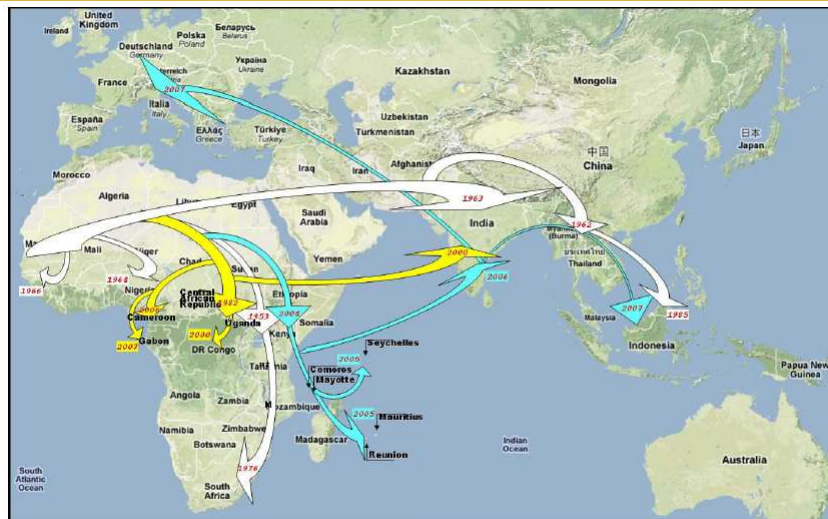


Figure 2 Predicted dispersal pattern of Chikungunya virus from Africa to the Indian Ocean and Europe during the past 20 to 50 years.

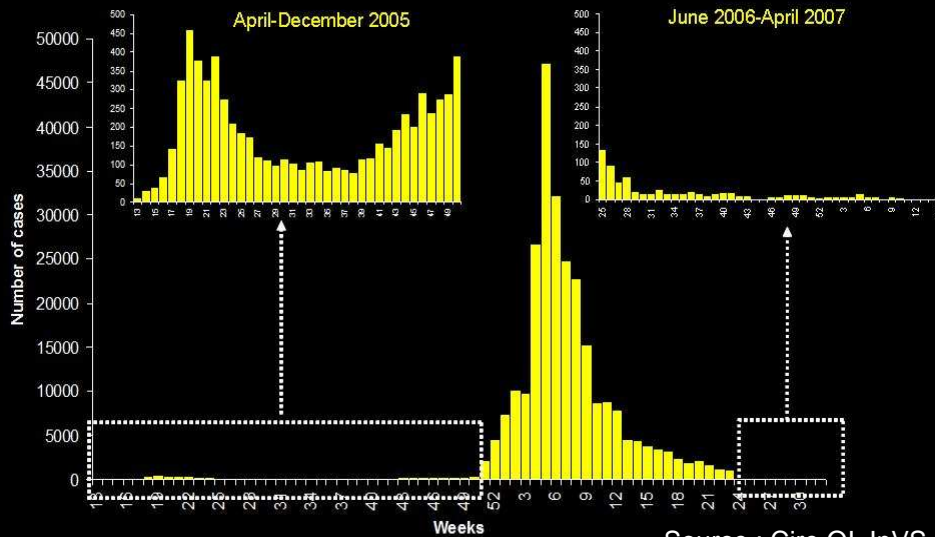
Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come?

Virology Journal 2008, 5:33 doi:10.1186/1743-422X-5-33

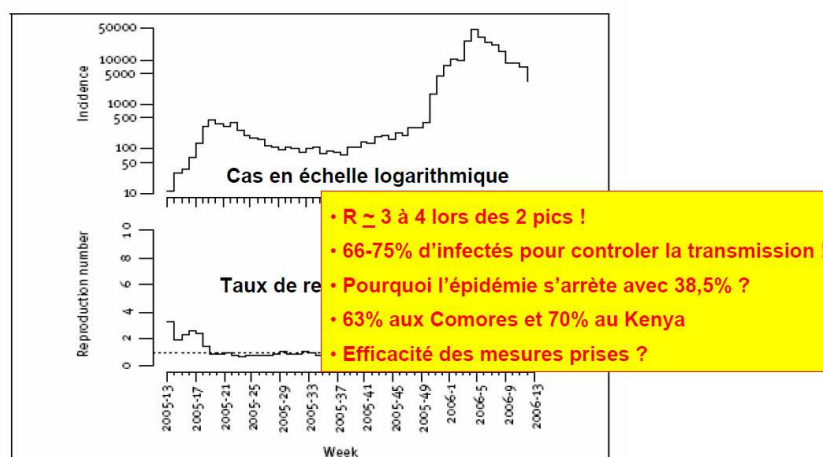
Xavier de Lamballerie (xavier.de-lamballerie@univmed.fr)

Surveillance results: Reunion, April 2005 - April 2007

Total number of Chikungunya cases: **266,000** - Attack rate=**34%**



Estimation du taux de reproduction hebdomadaire du chik par modélisation, la Réunion, 2005-2006



Source: PY Boelle et al, Vector borne and zoonotic dis 2007

La Réunion: nombre de cas et sévérité

- **Nombre de cas estimé en population : 266 000** (données Cire OI)
 - Taux d'attaque = 34%

- **Etude de séroprévalence : 38%**

- **Nombre de cas hospitalisé pour suspicion de chikungunya : 2143** (données ARH)
 - **< 1% du nombre de cas estimé**

- **Formes atypiques hospitalières : 878 cas** (données Cire OI, InVS et ARH)
 - 44 cas materno-fœtales
 - 834 cas atypiques hospitalisés dont 247 graves
 - < 40% des cas hospitalisés
 - < 0,4% du nombre de cas estimé

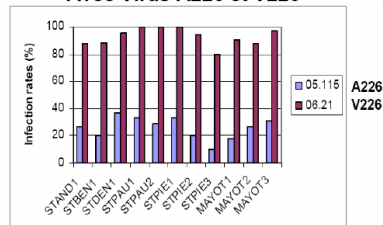
31

Emergence d'un variant avec mutation A226V dans glycoprotéine d'enveloppe E1: meilleure capacité vectorielle d'*A Albopictus* ?

Fréquence de la mutation A226V avant et après septembre 2005*

Date	Nb de patients	A 226	V 226
Mars- Juin 2005	19	19	0
Sept 2005-Juin 2006	83	6	77

Infection expérimentale d'*A Albopictus* Avec Virus A226 et V226**



Sources: *I Schuffenecker et al, Plos, 2006;
**M Vazeille et al Plos, 2007

32

SPORADIC CASES OF CHIKUNGUNYA, RÉUNION ISLAND, AUGUST 2009

EUROSURVEILLANCE Vol. 14 · Issue 35 · 3 September 2009 · www.eurosurveillance.org

E D'Ortenzio (ericdortenzio@gmail.com)¹, M Grandadam², E Balleydier¹, J S Dehecq³, M C Jaffar-Bandjee⁴, A Michault⁵, S F Andriamandimby⁶, J M Reynes⁵, L Filleul¹

1. Regional office of the French Institute for Public Health Surveillance, Institut de Veille Sanitaire, Réunion, France
2. National Reference Centre for Arboviruses, World Health Organization Collaborating Centre for Arboviruses, Institut Pasteur, Paris, France
3. Vector control team, Regional office for sanitary and social services (DRASS), Réunion, France
4. Microbiology Laboratory, Regional Hospital Centre of Saint-Denis, Réunion, France
5. Laboratory for Bacteriology, Parasitology, Virology and Hospital Hygiene, Regional Hospital Centre of Saint-Pierre, Réunion, France
6. Virology Unit, Institut Pasteur, Réunion, France

A226V Strains of Chikungunya Virus, Réunion Island, 2010

Eric D'Ortenzio,¹
Marc Grandadam,
Elsa Balleydier, Marie-Christine
Jaffar-Bandjee, Alain Michault,
Elise Brottet, Marie Baville,
and Laurent Filleul

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 17, No. 2, February 2011

33

souche Madagascar (évoluant depuis 2005-2006)

99,5%

2009 : 1^{ère} ré-émergence

Saint-Gilles (Saint-Paul)

???

99,5%

2010 : 2^{ème} ré-émergence

Plateau Caillou (Saint-Paul)

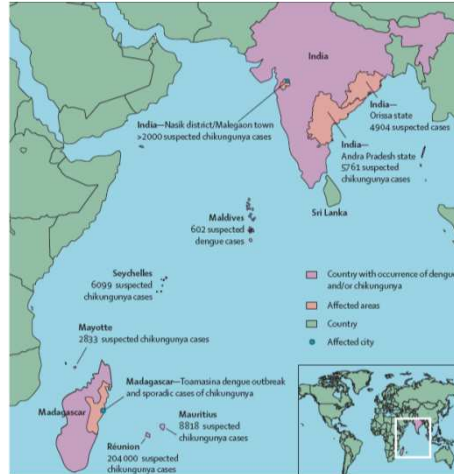
(CNR arbovirus-IP Paris)

Cire océan Indien,
InVS

34

Océan Indien, 2005-2006

- **Kenya, Lamu (75 %)** (Breiman RF, IDSA, 2007) (Ae. Aegypti)
- **Comores (63 %)** (Sergon K, AJTMH, 2007) (Ae. Aegypti)
- **Mayotte (38 %)** (Sissoko D, Plos One, 2007) (Ae. Aegypti et Ae. albopictus)
- **La Réunion (38 %)** (Gérardin, Plos Med, 2008) (Ae. albopictus)
- **Maurice (8818 cas ?)** (Ae. albopictus)
- **Seychelles (6099 cas)**
- **Madagascar ?**



Source : OMS, 17 mars 2006

35

Table 1 Chikungunya fever cases in India during 2006–2007 (until 17 January 2007)

State	Number of districts	Suspected cases	Cases, from whom samples were tested	Laboratory-confirmed cases	Deaths ?
Andhra Pradesh	23	77 535	1224	248	0
Karnataka	27	762 026	5000	298	0
Maharashtra	34	268 333	5421	786	0
Tamil Nadu	35	64 802	648	116	0
Madhya Pradesh	21	60 132	892	106	0
Gujarat	25	76 012	1155	225	0
Kerala	14	70 731	235	43	0
A&N Island	2	4469	0	0	0
Delhi	12	560	560	67	0
Rajasthan	1	102	44	24	0
Pondicherry	1	542	52	9	0
Goa	2	287	75	2	0
Orissa	13	6461	171	34	0
Total	210	1 391 992	15 477	1958	0

Rajesh Bhatia and Jai P. Narain Tropical Medicine and International Health

VOLUME 14 NO 8 PP 940–946 AUGUST 2009

36

Chikungunya Outbreak, Singapore, 2008

To the Editor: Chikungunya

Yee S. Leo, Angela L.P. Chow,
Li Kiang Tan, David C. Lye,
Li Lin, and Lee C. Ng

Reemergence of Endemic Chikungunya, Malaysia

Sazaly AbuBakar,* I-Ching Sam,*
Pooi-Fong Wong,* NorAziyah MatRahim,*
Poh-Sim Hooi,* and Nuruliza Roslan*

Emerging Infectious Diseases



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

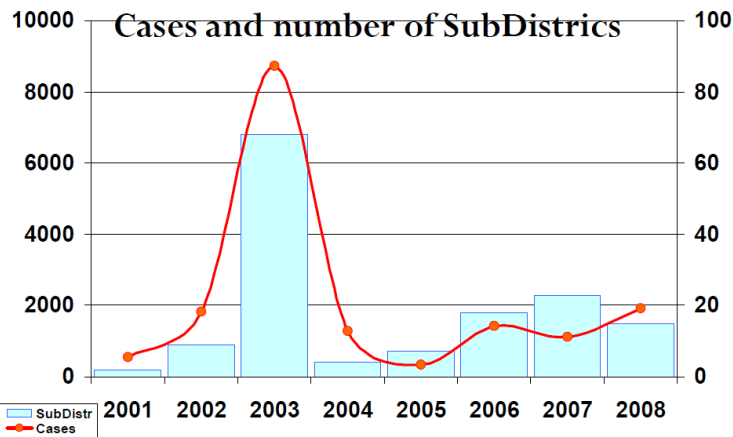


An outbreak of chikungunya in southern Thailand from 2008 to 2009 caused by African strains with A226V mutation

Pornpimol Rianthavorn^{a,b}, Kesmanee Prianantathavorn^a, Norra Wuttirattanakowit^c,
Apiradee Theamboonlers^a, Yong Poovorawan^{a,*}

37

CHIKUNGUNYA, Indonesia, 2001-2008



Subdit. Arbo : Outbreak Report



**Chikungunya Fever,
Hong Kong**

Nelson Lee,* Chun K. Wong,*
Wai Y. Lam,* Ann Wong,†
Wilina Lim,† Christopher W.K. Lam,*
Clive S. Cockram,*
Joseph J.Y. Sung,*
Paul K.S. Chan,*
and Julian W. Tang*

To the Editor: Vol. 12, No. 11, November 2006

**Chikungunya Virus
Infection in
Traveler to
Australia**

Julian D. Druce,*
Douglas F. Johnson,†
Thomas Tran,*
Michael J. Richards,†
and Christopher J. Birch*

To the Editor: Vol. 13, No. 3, March 2007

**Two Imported
Chikungunya
Cases, Taiwan**

Pei-Yun Shu,* Cheng-Fen Yang,*
Chien-Ling Su,* Chung-Yu Chen,*
Shu-Fen Chang,*
Kun-Hsien Tsai,*
Chia-Hsin Cheng,*
and Jyh-Hsiung Huang*

1 Retour d'Indonésie,
souche asiatique

To the Editor: Vol. 14, No. 8, August 2008

RESEARCH ARTICLE

Open Access

**Chikungunya outbreak in a rural area of Western
Cameroon in 2006: A retrospective serological and
entomological survey**

Maurice Demanou*¹, Christophe Antonio-Nkondjio², Emmanuel Ngapana³, Dominique Rousset¹, Christophe Paupy⁴,
Jean-Claude Manuguerra⁵ and Hervé Zeller⁶

**Concurrent
Chikungunya and
Dengue Virus
Infections during
Simultaneous
Outbreaks,
Gabon, 2007**

Eric M. Leroy, Dieudonné Nkoghe,
Benjamin Ollomo, Chimène Nze-Nkoghe,
Pierre Becquart, Gilda Grand, Xavier Pourrut,
Rémi Charrel, Grégory Moureau,
Annelise Ntioni-Mhiruzimo

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

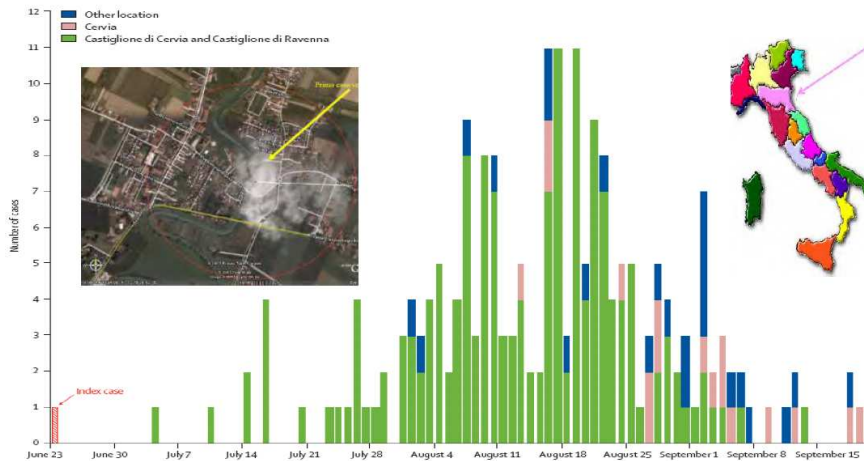
***Aedes albopictus* Mosquito: The Main Vector of the 2007
Chikungunya Outbreak in Gabon**

Frédéric Pagès^{1*}, Christophe N. Peyrefitte², Médard Toung Mve³, Fanny Jarjaval¹, Sylvain Brisse⁴,
Isabelle Iteman⁴, Patrick Gravier^{2,5}, Dieudonné Nkoghe³, Marc Grandadam²

40

Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region *Lancet 2007; 370: 1840-46*

G Rezza*, L Nicoletti*, R Angelini, R Romi, A C Finarelli, M Panning, P Cordioli, C Fortuna, S Boros, F Magurano, G Silvi, P Angelini, M Dottori, M G Ciufolini, G C Majori, A Cassone, for the CHIKV study group†



First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality!

Gould EA,^{1,2} Gallian P,³ de Lamballerie X,^{2,4} Charrel RN.^{2,4}

¹, Centre for Ecology and Hydrology, Oxford, United Kingdom

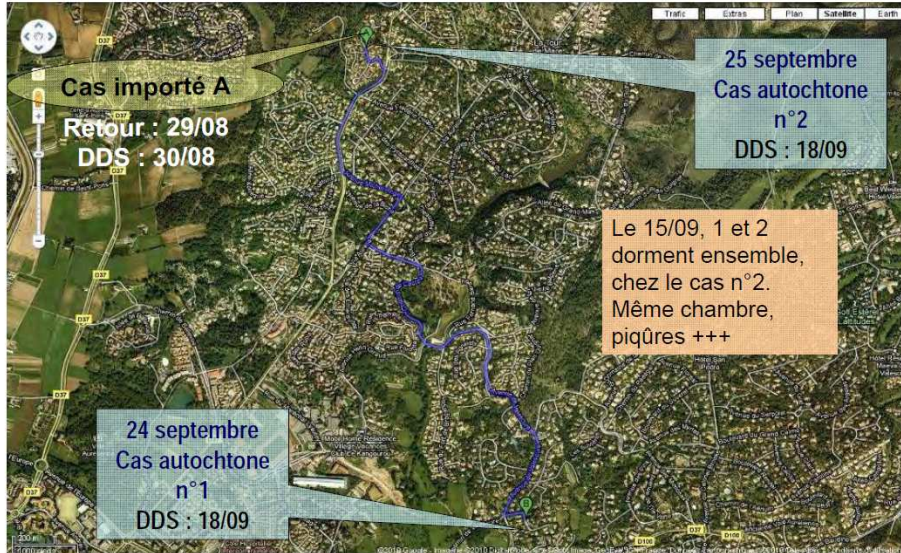
², UMR190 "Emergence des Pathologies Virales", Université de la Méditerranée – IRD, Marseille, France

³, Etablissement Français du Sang Alpes-Méditerranée, Marseille, France

⁴, Pole Maladies Infectieuses et Microbiologie, AP-HM Timone, Marseille, France.

neighbourhood and knowing each other. The two cases of chikungunya infection occurred in 12 year-old female patients also living in the vicinity of each other in Fréjus, and patronizing the same high school. Both presented with high fever, headache, lombalgia and arthralgia. These two patients lived in the same neighbourhood as the unique laboratory-documented imported case of the county affecting a 7 year-old female patients returning from Asia. All

Émergence du chikungunya, Fréjus hypothèse de contamination, septembre 2010



Souarès Y, InVS

43

Et en Océanie ?

In terms of the risk of an exotic arbovirus being introduced into Australia, one of the most critical factors is the mechanism of introduction. Viruses that utilise humans as the primary amplifying host, such as CHIKV, are most likely to be introduced by a viraemic traveller, much in the same way that DENV are introduced into northern Queensland. Since 2004, over 40 imported cases of CHIKV have been recognised in travellers to Australia (Liu *et al.*, 2008; Fitzsimmons *et al.*, 2009; Van den Hurk *et al.*, 2010), although, fortunately, none of these cases has resided in locations where *Ae. albopictus* and *Ae. aegypti* occur (J. Hanna, unpubl. obs.).

44

Vector Competence of Australian Mosquitoes for Chikungunya Virus

Andrew F. van den Hurk,^{1,2} Sonja Hall-Mendelin,³ Alyssa T. Pyke,¹
Greg A. Smith,¹ and John S. Mackenzie³

Abstract

Chikungunya virus (CHIKV) is a globally emerging arbovirus responsible for unprecedented outbreaks in the western Indian Ocean, the Indian subcontinent and Italy. To assess the receptivity of Australia to CHIKV, we exposed 10 Australian mosquito species to a 2006 strain of CHIKV isolated from a viremic traveler from Mauritius. In susceptibility trials, the infectious dose required to infect 50% of the mosquitoes was $10^{3.6}$ cell culture infectious dose (CCID₅₀)/mosquito for *Aedes procax*, $10^{1.7}$ CCID₅₀/mosquito for *Aedes albopictus*, $10^{2.1}$ CCID₅₀/mosquito for *Aedes vigilax*, and $10^{2.6}$ CCID₅₀/mosquito for *Aedes aegypti* and *Aedes notoscriptus*. When exposed to blood meals containing between $10^{3.5}$ and $10^{4.1}$ CCID₅₀/mosquito of CHIKV, infection rates in these five species, plus *Copuliclypeus linealis*, were $\geq 81\%$. Subsequent transmission rates ranged between 20% for *Aedes notoscriptus* and 76% for *Ae. vigilax*. In contrast, *Culex* spp. were poor laboratory vectors, with infection and dissemination rates $\leq 20\%$ and $\leq 12\%$, respectively. Although Australia has efficient laboratory vectors, the role of mosquito species plays in potential CHIKV transmission cycles will also depend on its geographical and temporal abundance, longevity, and association with humans.

Key Words: *Aedes*—Chikungunya—Mosquito(es)—Transmission—Vector-borne.

Introduction

CHIKUNGUNYA VIRUS (CHIKV) is a mosquito-borne alphavirus that causes human disease characterized by acute fever, headaches, rash, myalgia, and arthralgia (Jupp and McIntosh 1988). Between 2004 and 2006, unprecedented epidemics of CHIKV occurred on islands in the Indian Ocean along the southeast coast of Africa, including Madagascar, Mauritius, Seychelles, and Reunion Island (Paloux et al. 2007). The outbreak spread to the Indian subcontinent, where over 1.3 million cases were reported (ProMED-mail 2006, Ash et al. 2007). Finally, in the summer of 2007, the first

Malaysia (AbuBakar et al. 2007), and the potential for importation via international traffic. Indeed, between 2006 and 2008, there were 43 travelers diagnosed with CHIKV infection, entering Australia (Liu et al. 2008, C. Liu and C. Taylor, unpublished data).

The sylvan vectors circulating CHIKV between primates in Africa are tree-hole inhabiting *Aedes* spp., of which *Aedes fuscifer*, *Aedes taylori*, *Aedes africanus*, and *Aedes luteocephalus* are the most important (Jupp and McIntosh 1988). The primary urban vectors are *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Of the species implicated abroad, only *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* occur in Australia. However, the distribution of both off

« ...we exposed 10 Australian mosquito species to a 2006 strain of CHIKV isolated from a viremic traveler from Mauritius. »

« ...In susceptibility trials, *Aedes procax*, *Aedes albopictus*, *Aedes vigilax*, *Aedes aegypti* and *Aedes notoscriptus*. »

45

Chikungunya Virus: A Novel and Potentially Serious Threat to New Zealand and the South Pacific Islands

José G. B. Derraik,* David Slaney, Edwin R. Nye, and Philip Weinstein

Disease and Vector Research Group, Institute of Natural Sciences, Massey University, Auckland, New Zealand; Institute of Environmental Science and Research Ltd., Porirua, New Zealand; Department of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand; School of Population Health, University of Queensland, Herston, Queensland, Australia

Abstract. There has never been a locally transmitted outbreak of mosquito-borne disease in New Zealand, but the risk of an outbreak occurring is increasing with on-going interceptions of exotic mosquito vectors across its border, increasing traffic of goods and passengers, higher numbers of viremic travelers arriving, and local, regional, and global environmental change. The risk posed to New Zealand by chikungunya virus is potentially high because of the transmissibility of this virus in subtropical climates, compounded by a population that is predominantly immunologically naive to exotic arboviruses. However, risk reduction in New Zealand should not be considered in isolation but must be viewed within a wider South Pacific context. In this report, we discuss the potential threat posed by chikungunya to the region, focusing in particular on New Zealand, and re-emphasizing the need for a South Pacific-wide approach towards mosquito-borne disease prevention.

Absence *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* en Nouvelle-Zélande !

46

Ae. aegypti ou Ae. albopictus lors des épidémies ?

■ Ae. albopictus :

- Réunion, Mayotte, Cameroun, Gabon, Thaïlande, Malaisie, Italie...



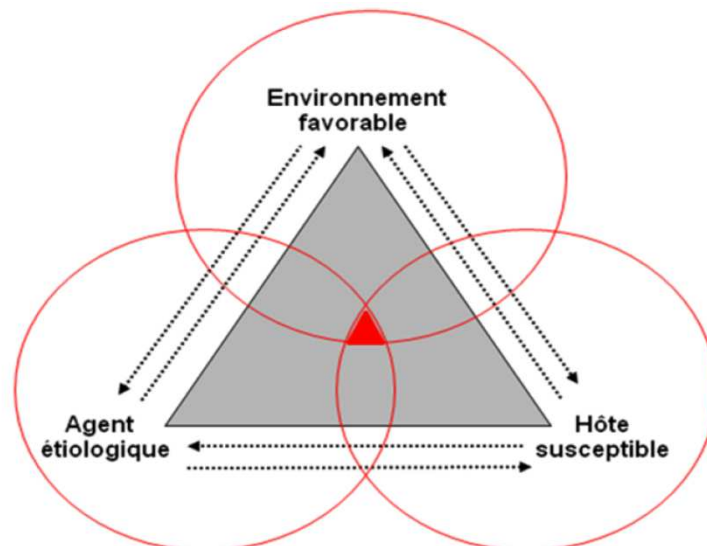
■ Ae. aegypti :

- Kenya, Seychelles, Comores, Singapour, Indes...



47

Facteurs d'émergence du chikungunya



48

Facteurs d'émergence

- **Liés à l'environnement**
 - Densité d'Aedes
 - Facteur climatique
 - Facteurs liés à l'habitat
 - Environnement péri-domestiques(présence de gîtes naturels et artificiels)
- **Liés à l'hôte**
 - Démographie
 - Densité de population
 - Immunité de population
 - Vulnérabilité sociale
- **Liés au virus**
 - Mutation ?

49

Viewpoint

High susceptibility to Chikungunya virus of *Aedes aegypti* from the French West Indies and French Guiana

Romain Girod¹, Pascal Gaborit¹, Laurence Marrama², Manuel Etienne³, Cédric Ramdini⁴, Ignace Rakotoarivony², Christelle Dollin², Romuald Carinci¹, Jean Issaly¹, Isabelle Dusfour¹, Joël Gustave⁴, Marie-Michelle Yp-Tcha³, Andre Yébakima³, Anna-Bella Failloux⁵ and Marie Vazeille⁵

OBJECTIVES To estimate the vector competence of *Aedes aegypti* populations sampled from distinct anthropogenic environments in French Guiana, Guadeloupe and Martinique for the strain CHIKV 06.21.

METHODS F₁/F₂ females were orally infected at titres of 10⁶ and 10^{7.5} pfu/ml in blood-meals. Disseminated infection rates (DIR) of mosquitoes were estimated using indirect fluorescent antibody assay on heads' squashes, 7 or 14 days post-infection (pi).

RESULTS At a titre of 10^{7.5} pfu/ml, DIR ranged from 88.9% to 100.0% and were not significantly different whether assessed at day 7 or 14 pi. At a titre of 10⁶ pfu/ml, DIR observed 7 days pi ranged from 27.5 to 62.0%.

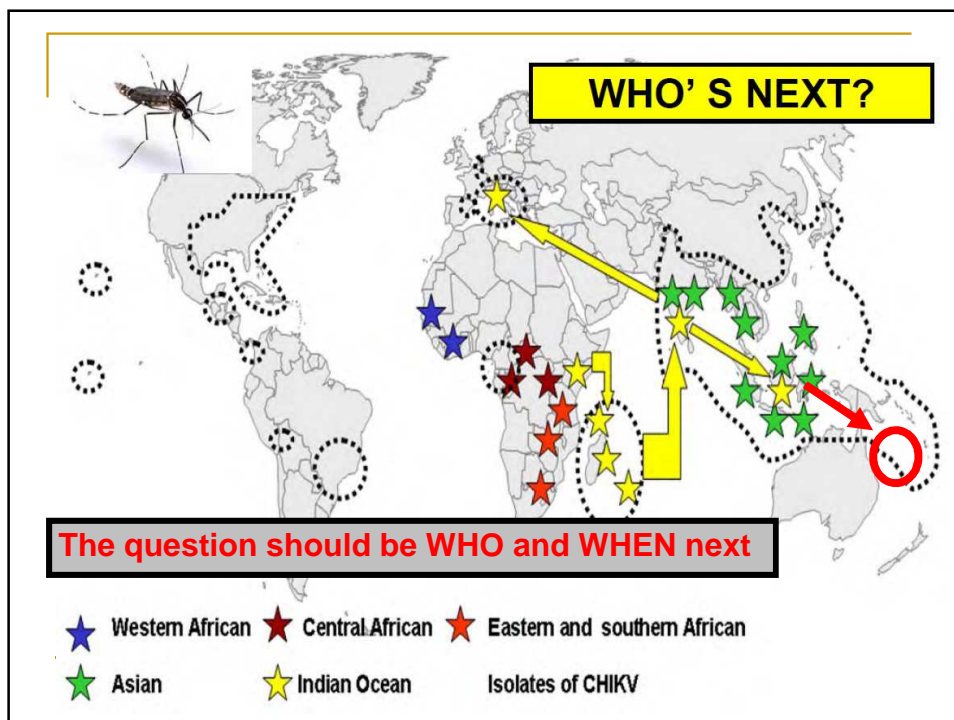
CONCLUSIONS *Ae. aegypti* from French Guiana and French West Indies are highly competent to transmit CHIKV. An evaluation of DIR 7 days rather than 14 days pi is adequate to estimate vector competence. The titre of 10⁶ pfu/ml allows us to distinguish *Ae. aegypti* populations originating from distinct environments (dense or diffuse housing) by their vector competence. This assessment is a prerequisite to better evaluate the potential risk of Chikungunya outbreaks once the virus is introduced from endemic regions.

50

Aedes aegypti vector competence to CHIKV has already been widely estimated (Mourya *et al.* 1987; Banerjee *et al.* 1988), demonstrating that the species has a lower competence in the laboratory than *Ae. albopictus* (Mangiafico 1971; Turell *et al.* 1992). More recently, Tsetsarkin *et al.* (2007) demonstrated that the E1-226V mutation was increasing vector competence for CHIKV in *Ae. albopictus* but not in *Ae. aegypti* laboratory strains. This was confirmed by Reiskind *et al.* (2008) and Pesko *et al.* (2009) with *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* from Palm Beach (Florida, USA): if both species were indeed susceptible to high doses of CHIKV, only *Ae. albopictus* developed DIR after exposure to low doses. However, based on our results, *Ae. aegypti* populations from French Guiana and the French West Indies displayed DIR similar to those of *Ae. albopictus* from La Réunion, Mayotte (Indian Ocean) and Hanoi (Vietnam) and *Ae. aegypti* from Ho Chi Minh City (Vietnam) when assessed at day 14 pi with similar viral titres (Vazeille *et al.* 2007). Under the same laboratory conditions, our *Ae. aegypti* populations were even more competent than *Ae. albopictus* and *Ae. aegypti* from Libreville (Gabon) (Vazeille *et al.* 2008) or Yaoundé (Cameroun) (Paupy *et al.* 2010).

Girod R *et al.*, 2011

51



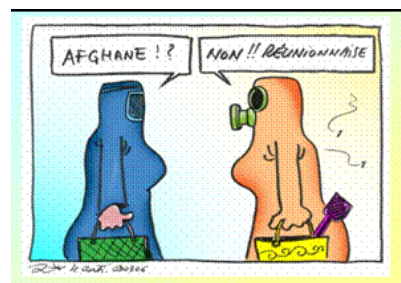
Conclusion

- **2005-2011 :**
 - **CHIKV émergent** dans l'Océan Indien, en Europe et dans le Pacifique
 - **CHIKV ré-émergent** en Afrique et Asie
 - Maladie à **fort potentiel de dissémination mondial, rarement mortelle, mais très invalidante**
 - 7,5 millions de personnes infectées dont **30% avec arthralgies chroniques**
- **Risque permanent d'introduction** de CHIKV par voyageurs virémiques
- **Risque de transmission secondaire** si présence d'un vecteur compétent
- **Risque d'émergence et d'épidémie** dépend de :
 - Compétence du vecteur pour transmission CHIKV
 - Souche de CHIKV circulant
 - Immunité de la population / densité de population
 - Comportement humains
 - Condition environnementale bio-climatique
 - Précocité de détection des 1^{er} cas
 - Efficacité de la lutte anti-vectorielle

53

Remerciements

Laurent Guillaumot (IPNC)
Ann-Claire Gourinat (IPNC)
Myrielle Dupont-Rouzeyrol (IPNC)
Suzanne Chanteau (IPNC)
Jean-Claude Desenclos (InVS)
Marc Grandadam (CNR des Arbovirus, Institut Pasteur, Paris)



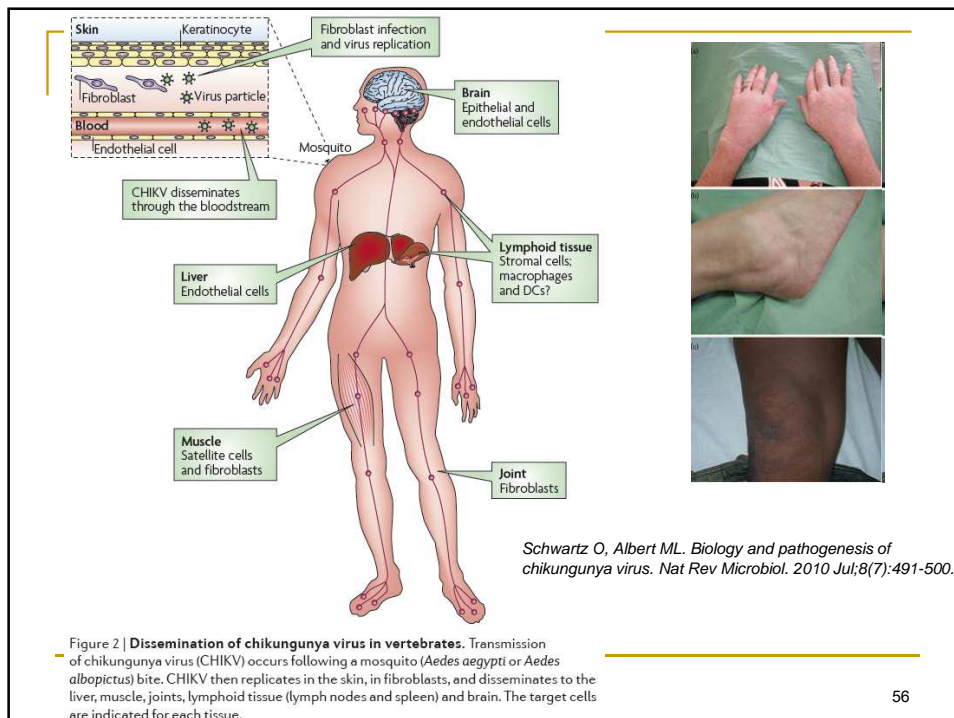
54

R_0 des agents transmis indirectement par un vecteur (Ross (1911) et Mac Donald (1957))

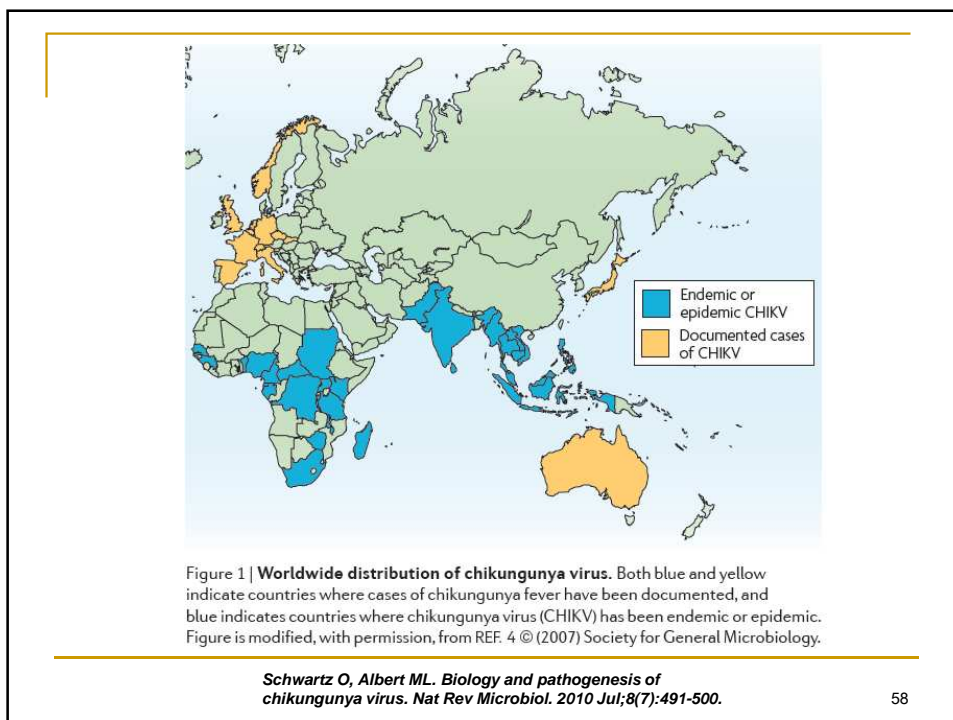
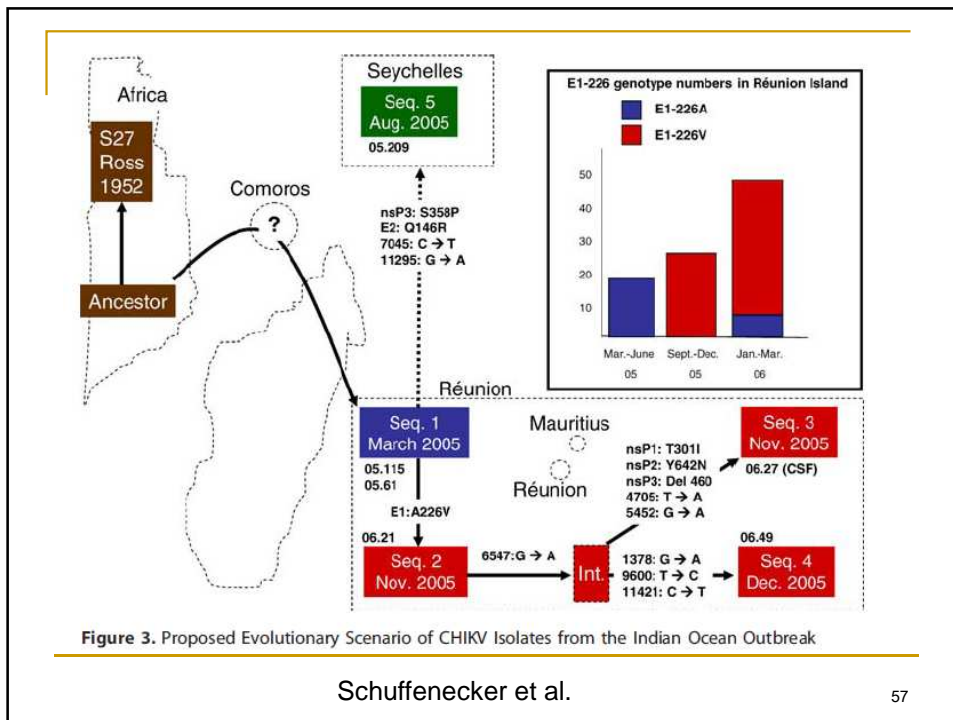
$$R_0 = (m a^2 b c \exp^{-\mu T}) / (r \mu)$$

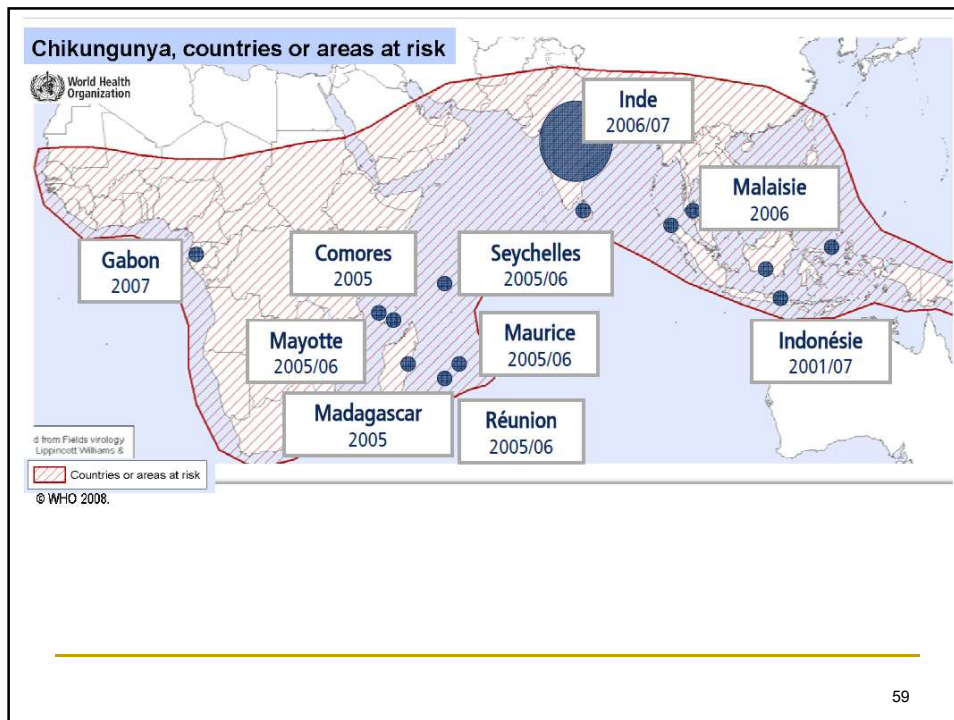
- m = nombre de vecteurs par hôte
- a = taux de piqure sur l'homme par moustique ($1/a$ = durée moyenne entre chaque piqure)
- b = probabilité de transmission du virus du moustique infectieux à 1 sujet susceptible pour 1 piqure
- c = probabilité de transmission du virus d'un sujet virémique au moustique pour 1 piqure
- r = taux de guérison de l'infectiosité de l'hôte ($1/r$ = durée moyenne de l'infectiosité)
- μ = taux de mortalité du vecteur ($1/\mu$ = espérance de vie du vecteur)
- T = durée du cycle extrinsèque (cycle de développement du virus chez le moustique)

55



56





Définitions de l'émergence

- **Centers for Disease Control et Prévention (CDC), Etats-Unis**

Sur le site de la revue *Emerging Infectious Diseases* : Des maladies dont l'incidence a augmenté au cours des deux dernières décennies ou qui risque d'augmenter dans un avenir proche.

- **Organisation mondiale de la santé (OMS), d'après Lederberg**

Les expressions maladies émergentes et maladies infectieuses émergentes sont utilisées indifféremment pour désigner les infections qui apparaissent pour la première fois dans une population ou ont existé mais augmentent (rapidement) en incidence ou gagnent en expansion géographique. Ainsi, elles comprennent les maladies dites nouvelles, les maladies réémergentes ou résurgentes connues et les maladies connues potentiellement épidémiques.