

Emergence du chikungunya aux Antilles-Guyane :

Etudes cliniques, entomologiques, épidémiologiques et actions de gestion



**39°C de fièvre pendant 3 jours*,
ça vous tente ?**

Non ?
**Alors utilisez des répulsifs
même pendant la journée !**

*Le symptôme peut varier en fonction des patients



TOUS RESPONSABLES
STOP AUX MOUSTIQUES !
www.stopauxmoustiques.fr

Page 3 | De l'analyse sémiologique à la prise en charge transdisciplinaire du chikungunya subaigu. Etude préliminaire de 25 patients au CHU de Martinique |

Page 9 | Prise en charge du chikungunya subaigu et chronique : Fiche de synthèse |

Page 12 | La cohorte DAG-2 et le projet histoire naturelle du chikungunya « Chikhita » |

Page 16 | Evaluation de l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses hyperimmunes pour la prévention de l'infection néonatale à virus Chikungunya |

Page 18 | Emergence du chikungunya en Guyane : apport des recherches en entomologie médicale |

Page 21 | Ecologie d'*Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) à la Martinique et risques de transmission d'arboviroses : quelques éléments nouveaux |

Page 23 | SISAL, un outil pour prioriser les zones d'intervention de la LAV dans le cadre de la lutte contre le chikungunya |

Page 27 | Investigations épidémiologiques menées autour des cas de chikungunya en Guyane de décembre 2013 à juin 2014 |

Page 29 | Epidémie de chikungunya en Guadeloupe et en Martinique : deux estimations de l'incidence des formes cliniques de la maladie au cours de l'épidémie |

Page 33 | Epidémie de chikungunya à Saint-Martin : estimations de la séroprévalence, des proportions de patients symptomatiques et asymptomatiques et du recours aux soins, juillet 2014 |

Page 36 | Epidémie de chikungunya dans les départements et collectivités français des Amériques : étude descriptive des cas hospitalisés entre décembre 2013 et septembre 2014 |

Page 42 | La réponse à l'épidémie de chikungunya en Guyane : des éléments en faveur de l'efficacité des actions de lutte antivectorielle dans la propagation de la maladie dans le cadre d'une stratégie globale |

Martine Ledrans, responsable scientifique de la Cire Antilles Guyane

Ce numéro du BVS est consacré à l'émergence du chikungunya dans les Antilles Guyane. Au-delà des points épidémiologiques réguliers présentant l'évolution de la situation épidémiologique dans les différents territoires, il est apparu en effet intéressant de faire un point sur les nombreuses études cliniques, entomologiques ou épidémiologiques menées sur le sujet et actions de gestion mises en place. Un appel à articles a donc été lancé et malgré la brièveté du délai de réponse, un grand nombre de contributions ont été reçues. Ceci explique la longueur exceptionnelle de ce BVS qui a justifié d'en faire un numéro triple.

Ce BVS présente en premier lieu, des articles sur les aspects cliniques de la maladie. Dans les Antilles, alors que le pic épidémique des formes aiguës est passé, une « deuxième épidémie » se fait jour, celle des formes persistantes. Le premier article décrit ces formes subaiguës et chroniques en détaillant le polymorphisme clinique d'une série de cas et, en regard les propositions thérapeutiques, au rang desquelles, celle, originale, de la phytothérapie. Un travail en lien avec le programme TRAMIL* a permis d'identifier des plantes potentiellement bénéfiques dans la prise en charge. Dans la ligne de ces travaux, un document synthétique sur l'identification et la prise en charge du chikungunya subaigu et chronique a été réalisé dans le cadre d'un travail multidisciplinaire et s'adresse aux professionnels de santé.

Des travaux de recherches cliniques rapidement engagés après l'émergence du chikungunya sont ensuite présentés : 1) la cohorte DAG-2, mise en place initialement pour la dengue et étendue au chikungunya pour décrire des facteurs associés ou prédictifs d'une forme sévère de la maladie, 2) le projet Chikhita pour décrire l'histoire naturelle de la maladie au cours de cette épidémie et 3) un essai clinique ouvert pour évaluer l'utilisation d'immunoglobulines hyperimmunes pour la prévention de l'infection néonatale par le virus du chikungunya (CHIKV). Ce dernier projet est justifié d'une part par le risque connu de la transmission maternelle (TMN) de l'infection et par les résultats favorables d'essais expérimentaux. Il est à noter que la surveillance des cas hospitalisés présentée plus loin dans ce numéro a permis d'identifier rapidement des cas de TMN lors de cette émergence.

Les trois articles suivants ont trait aux travaux menés dans le domaine de l'entomologie médicale et de la lutte antivectorielle en Guyane, en Martinique et en Guadeloupe. Ils mettent en évidence

que l'amélioration et l'actualisation des connaissances sur le comportement du vecteur, sur son écologie, sur sa compétence vis-à-vis de la souche de CHIKV circulant, sur sa résistance aux insecticides visent à orienter au mieux les mesures de prévention. L'utilisation prometteuse d'une approche cartographique intégrant les connaissances disponibles sur la survenue des cas au cours de l'épidémie pour programmer les actions de lutte antivectorielle est également présentée.

Dans le domaine de la surveillance épidémiologique, le point est fait : 1) sur l'intérêt en Guyane d'avoir mené de nombreuses investigations épidémiologiques autour des premiers cas confirmés afin de contenir le développement généralisé de l'épidémie, 2) sur les méthodes à utiliser pour mieux cerner le fardeau de l'épidémie qu'il s'agisse du nombre de formes cliniques exprimées (enquêtes transversales en population générale) ou du nombre réel d'infections (enquête sérologique en fin d'épidémie pour estimer l'immunité collective), 3) sur la description des cas d'infection par le chikungunya hospitalisés depuis le début de l'émergence qui identifie des groupes de population plus vulnérables, non seulement les femmes enceintes proches de l'accouchement compte tenu du risque de TMN évoqué plus haut mais aussi les personnes âgées, les personnes présentant des comorbidités telles que les maladies hypertensives et les nourrissons de moins d'un an.

Enfin, la réponse globale à l'épidémie engagée en Guyane par l'Agence régionale de santé est présentée et illustrée.

Merci aux contributeurs à ce BVS très riche. Pour autant, il reste et restera encore beaucoup de résultats et d'enseignements issus des actions de recherche, de surveillance ou de gestion mises en œuvre, à porter à la connaissance des lecteurs. De quoi remplir de prochains BVS pour lesquels rendez-vous vous est donné...

*Programme de recherche appliquée à l'usage populaire des plantes médicinales dans la Caraïbe



Aedes aegypti



Aedes albopictus

De l'analyse sémiologique à la prise en charge transdisciplinaire du chikungunya subaigu. Etude préliminaire de 25 patients au CHU de Martinique

Emilie Javelle^{1, 2}, Odile Troisgros³, Lauren Brunier-Agot⁴, Catherine Lebris¹, Fanny Joalland¹, Tiphaine Cassan⁵, Yves Roche⁵, Régis Duvauferrier⁵, Jacques Bally⁶, Emmanuel Nossin⁷, Jean Louis Longuefosse⁷, Sylvie Abel¹, André Cabié¹, Fabrice Simon², Patrick René-Coraïl³

¹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Martinique, Fort-de-France, ² Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale, Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille, ³ Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHU de Martinique, Fort-de-France, ⁴ Service de Rhumatologie, CHU de Martinique, Fort-de-France, ⁵ Service d'Imagerie Neuro Ostéo-articulaire, CHU de Martinique, Fort-de-France, ⁶ Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD), CHU de Martinique, Fort-de-France, ⁷ Pharmacologie et ethnopharmacologie, Association pour la valorisation des plantes médicinales de la Caraïbe (AVPMC), coordination du réseau TRAMIL (Traditional Medicine of Islands), Martinique

INTRODUCTION

Bien que décrites depuis 1983 [1], il n'existe aucune classification clinique, ni guide de prise en charge des manifestations rhumatismales liées au chikungunya. En réponse aux difficultés de prise en charge des patients de l'épidémie actuelle dans les départements français des Antilles et de la Guyane, et en Polynésie, des recommandations nationales seront bientôt disponibles afin de proposer une approche thérapeutique consensuelle. Elles sont établies à partir de la synthèse des données issues des épidémies récentes à La Réunion (2004-2006), en Inde et en Asie du Sud-Est, et de l'expérience actuelle aux Antilles. Ce texte officiel validera les trois phases du chikungunya: phase aiguë jusqu'au 21^{ème} jour après le début des symptômes (J21), phase subaiguë de J21 à J90, puis phase chronique au-delà du 3^{ème} mois révolu.

La convalescence du chikungunya aigu peut être longue et les symptômes persistants au-delà de la troisième semaine sont très polymorphes [4–14]. L'évolution est en général continue, pouvant concerner plus de 70% des patients à un mois [15], 60% à 3 mois estimé en Martinique (données non publiées). Il est parfois rapporté une amélioration transitoire (intervalles libres) et des périodes de recrudescence douloureuse faisant parler de « rechute » ou « récurrence » clinique.

Dans une série de 1200 patients, Vijayakumar *et al.* [15] constataient que le repos strict (alitement) jusqu'à régression des signes articulaires aigus s'avérait protecteur contre la persistance des symptômes à un mois, tandis que l'âge supérieur à 40 ans, une fièvre élevée avec frissons ou prolongée pendant plus de 7 jours, l'atteinte des petites articulations des mains, une éruption cutanée ou des gonflements articulaires pendant la première semaine fébrile, étaient des facteurs de risque d'évolution prolongée. Les autres facteurs associés à la non guérison rapportés sont : des comorbidités ostéo-articulaires, une atteinte articulaire sévère [6] (≥ 6 articulations, fièvre et 4 autres symptômes [16]), un titre élevé d'anticorps spécifiques de type IgG [16], une atteinte articulaire symétrique, le sexe féminin [17], des troubles de l'humeur (syndrome dépressif à la phase aiguë) [18], un niveau socio-économique bas, une phase initiale continue pendant plus de 30 jours [19], et une virémie élevée [20]. Une CRP élevée n'était pas significativement associée à la chronicité [21].

Sur les douleurs persistantes, outre les antalgiques simples, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été utilisés sur des durées allant jusqu'à 24 semaines [23]. Les corticoïdes sont une alternative en infiltration ou par voie générale en cas de contre-indication ou de phénomènes inflammatoires actifs réfractaires (ténosynovite, synovite) [24–27]. L'hydroxychloroquine n'apparaît pas plus efficace que les AINS [23] [28] et la ribavirine n'a été testée que sur quelques

cas [29]. Il n'y a donc pas de traitement spécifique validé et les AINS sont recommandés en première intention dès la phase subaiguë.

Selon l'enquête auprès des généralistes de La Réunion, la kinésithérapie antalgique en phase aiguë était adjuvante [22]. Si le repos strict à ce stade pourrait protéger les articulations et favoriser leur cicatrisation [15], il est également pourvoyeur de complications du décubitus et d'un déconditionnement physique. Il n'y a pas d'autre donnée sur la place des traitements non médicamenteux dans le chikungunya, notamment à la phase subaiguë.

La médecine physique et réadaptation (MPR), individualisée et adaptée à l'expression clinique du chikungunya subaigu ou chronique, ne peut que favoriser la récupération fonctionnelle, elle pourrait potentialiser les AINS et limiter leur durée d'exposition. Sur ces arguments, la prise en charge physique sera ainsi recommandée en adjuvant du traitement général. Des études sur les techniques de rééducation sont nécessaires pour préciser les indications et le bénéfice clinique.

Pour une gestion optimale en médecine de ville, nous avons mené une enquête préalable d'observation clinique et thérapeutique (rhumatologie et rééducation fonctionnelle) à la phase subaiguë du chikungunya. Nous décrivons la série des premiers patients incidents de la filière chikungunya nouvellement créée pour lesquels une prise en charge mixte, médicamenteuse et physique, a été réalisée.

MATERIEL ET METHODES

En août 2014, en accord avec la demande de l'Agence Régionale de Santé de la Martinique, le CHU de Martinique a créé une filière chikungunya avec une consultation ouverte à tous les patients présentant des douleurs ou une incapacité persistant au-delà du 21^{ème} jour suivant le début des symptômes du chikungunya, le recrutement étant direct ou après orientation par les médecins et kinésithérapeutes.

L'évaluation médicale initiale complète comprenait notamment l'anamnèse de la phase aiguë et des antécédents ostéo-articulaires, la confirmation biologique du chikungunya (sérologie spécifique IgM et IgG si la RT-PCR n'avait pas été réalisée à la phase aiguë), un examen rhumatologique, une mesure de la douleur nociceptive par l'échelle visuelle analogique (EVA sur 10), la recherche d'une composante neuropathique de la douleur par le DN4 (présente si > 4) ainsi qu'une mesure d'activité de la maladie par le score fonctionnel RAPID3 côté sur 30 (activité haute si > 12 ; modérée entre 6,1 et 12 ; basse entre 3,1 et 6 ; guérison si ≤ 3) [30].

Excepté en cas de critères de rhumatisme inflammatoire préexistant au chikungunya (où ils étaient orientés directement en rhumatologie), tous les patients avec un RAPID3 $> 3/30$ étaient adressés dans les

10 jours en MPR pour un examen locomoteur et la prescription d'une rééducation ciblée en ambulatoire ou en hospitalisation.

Les examens complémentaires (radiographies, échographies articulaires, IRM, ENMG) étaient demandés selon la présentation clinique et le terrain ; les échographies étant notamment réalisées pour affirmer les diagnostics de bursite, tendinopathie, arthrite, synovite, et ténosynovite.

La prise en charge médicale reposait en première ligne sur les AINS (*kétoprofène 100mg x 2/j ou naproxène 550mg x 2/j*) en l'absence d'interactions et de contre-indication : prescription initiale pour 3 semaines, renouvelable une à deux fois selon l'évolution. Les AINS étaient systématiquement associés à un antalgique à la demande, de palier 1 (*paracetamol 3 g/j*) ou de palier 2 (*tramadol 50mg x 4/j ou codéine + paracétamol*) si le palier 1 était déjà instauré sans effet subjectif rapporté lors des recrudescences douloureuses. La corticothérapie orale (*0,5mg/kg/j en décroissance de 5mg tous les 5 jours*) était débutée en deuxième ligne après l'échec successif de 2 classes d'AINS bien pris pendant 10 jours (absence d'amélioration d'au moins 10% du RAPID3 et de l'EVA) ou de contre-indication aux AINS. Une douleur neuropathique justifiait l'introduction de *prégabaline (en commençant à 25 mg x 2/j, jusqu'à 600 mg/j)* ou *gabapentine (300 mg x 3/j, jusqu'à 3600 mg/j)* ou *duloxetine (60 mg/j)* en l'absence de contre-indication et en évaluant la tolérance.

La prise en charge physique reposait sur des traitements anti-inflammatoires locaux (patch d'AINS et/ou de lidocaïne, infiltration de corticoïdes) et des techniques conventionnelles de MPR (telles que communément validées dans les atteintes diagnostiquées) pouvant associer : 1) consignes de repos 2) postures manuelles ou instrumentales (appareillages) 3) physiothérapie (utilisation d'agents physiques pour traiter la douleur) 4) massages et drainages 5) mobilisations articulaires passives et actives 6) renforcement musculaire statique /isométrique ; dynamique /isotonique concentrique ou excentrique ; isocinétique 7) rééducation proprioceptive (stimulations sensorielles, équilibre postural) 8) réentraînement à l'effort par exercices en aérobie (vélo ergométrique, tapis roulant, balnéothérapie) 9) auto-rééducation (assouplissement, économie, ergonomie, entretien articulaire et musculaire) 10) relaxation.

Au regard de la place majeure de la tradimédecine en Martinique, nous proposons à tous les patients usagers de plantes un guide de « rimed razié » du chikungunya élaboré par accord professionnel des pharmaciens du réseau TRAMIL (EN et JLL) : en décoction (faire bouillir 30g de plante dans 1L d'eau, filtrer, à boire 3 fois par jour, au choix : *Bidens pilosa (FE)*, *Chamaesyce hirta (FE)*, *Eryngium ftidum (FE)*, *Lippia alba (FE)*, *Curcuma longa (RHZ)* aux vertus anti-inflammatoires ; ou *Petiveria alliacea (FE)*, *Peperomia pellucida (PA)* anti-inflammatoires et antalgiques) et en lotion par voie externe (20 g de chaque plante en macération dans 1L d'alcool à 55° : *Pimenta racemos (FE)*, *Justicia pectoralis (FE)*, *Plectranthus amboinicus (FE)*, *Pluchea carolinensis (FE)*, *Ageratum conyzoides (FE)*, *Cordia martinicensis (FE)*, *Hamelia patens (FE)*, *Struchium sparganophorum (FE)*, *Acmella oleracea (PA)*, *Heliotropium indicum (PA)*, 1 piment écrasé).

Les patients étaient réévalués dans un délai de 2 à 12 semaines (selon le terrain, l'expression clinique et les examens prescrits) en terme d'observance, tolérance et de scores RAPID3 et EVA.

Pour chaque cas de la série, nous avons colligé les diagnostics rhumatologiques et locomoteurs par territoire articulaire, les prescriptions thérapeutiques proposées et les scores algorithme initiaux et lors du suivi.

RESULTATS

Nous présentons les 25 premiers patients incidents de la filière vus en phase subaiguë du chikungunya et ayant été réévalués après le début de leur prise en charge (tableau 1). La population était majoritairement féminine (ratio homme/femme = 5/20), d'âge moyen 53 ans ([26 – 87] ans, médiane 54 ans). Le délai médian de première consultation était de 6 semaines [3 – 12] après le début de la phase aiguë du chikungunya. Le RAPID3 initial médian était 17/30 [3,3-25,5] : 23/25 patients avaient une activité haute, un patient avait une activité modérée et un patient avait une activité basse (patient 19 essentiellement limité sur le plan sportif). La médiane de l'EVA était 7/10 [3,5 – 10].

Treize patients ont eu une imagerie articulaire en prolongement de l'examen clinique ou à la recherche de signes de gravité et complications (grade d'hypervascularisation au doppler des synovites et ténosynovites, calcifications, ruptures tendineuses,...).

Pour chaque patient, les diagnostics par site articulaire sont présentés dans le tableau 2. Trois patients présentaient une exacerbation douloureuse de pathologies antérieurement diagnostiquées : syndrome du canal carpien bilatéral (patiente 25), arthrose digitale (patiente 18) et cervicarthrose (patient 23) qui s'est compliquée d'une névralgie cervico-brachiale *de novo*. Toutes les autres manifestations étaient de première occurrence au décours du chikungunya aigu.

L'atteinte articulaire inflammatoire typique était la polyarthrite, parfois poly-synovite, distale et souvent asymétrique. Possiblement associées, on trouvait : 1) des bursites : sous acromiale, trochantérienne, semi-membraneuse, quadricipitale, pré ou rétro-achilléenne 2) des ténosynovites : des extenseurs / fléchisseurs des poignets, doigts et orteils, du tibia antérieur / postérieur, des fibulaires ou du long biceps 3) des tendinopathies : d'épaule (coiffe des rotateurs), des genoux, ou surtout d'insertion (patte d'oie, rotulienne, achilléenne).

L'infiltration des tissus sous cutanés des extrémités était fréquente (8/25, 32%) et limitait la préhension et le chaussage. Des syndromes du canal carpien, ou plus rarement du canal tarsien, compliquaient les ténosynovites hypertrophiques ou les œdèmes. Onze patients (44%) avaient des douleurs neuropathiques rapportant des brûlures plantaires, des sensations de froid douloureux, des paresthésies et des engourdissements des extrémités touchant parfois les bras et la face externe des cuisses, sans déficit sensitivomoteur, ni territoire nerveux.

Le déconditionnement (sous-utilisation d'une fonction conduisant à la dégradation de celle-ci par absence de stimulation) concernait les efforts du quotidien (effort en aérobie comme les changements de position) pouvant conduire à une perte d'autonomie, ou l'effort sportif (désadaptation) avec un retentissement psychologique.

Tous les patients ont reçu une prescription d'AINS (absence de contre-indications dans cette série), avec une bonne tolérance. Seule une patiente (n° 24) les a suspendus pour intolérance digestive sans symptomatologie ulcéreuse. Neuf patients (36%) ont nécessité des antalgiques de palier 2 et autant avaient recours à la phytothérapie de manière régulière.

Nous avons pris en charge deux patientes (n°3 et n°21) présentant un rebond sévère à l'arrêt d'une corticothérapie orale à forte dose (1mg/kg) introduite à la phase aiguë du chikungunya à visée antalgique (patiente n°3) et pour un œdème du visage contemporain de l'éruption fébrile (patiente n°21). Toutes les deux ont développé en subaigu des synovites et ténosynovites incapacitantes, qu'elles n'avaient pas à la phase aiguë. La patiente n°3 présentait une activité

de grade II au doppler et n'a pas répondu aux AINS, nécessitant la réintroduction de corticoïdes selon les schémas avec décroissance très lente.

Au total, dans cette série, 3 cas sur 25 (12%) ont nécessité l'introduction ou la réintroduction d'une corticothérapie systémique en deuxième ligne des AINS.

Le recours à la physiothérapie antalgique était systématique et utilisait selon les atteintes et l'évolution : 1) la thermothérapie de contact (boue et/ou paraffine) et de diathermie (rayonnement infrarouge, ondes électromagnétiques, laser, ultra-sons), à ne pas utiliser sur les arthrites ; 2) la cryothérapie (glace, sprays réfrigérants, cold packs avec substance cryopexique) ; 3) l'électrothérapie : courant continu unidirectionnel (ionisation), courants alternatifs basse fréquence (< 10Hz): TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), et courant antalgique morphinique 4) la balnéothérapie (rééducation dans l'eau à 34-36°C) ; 5) les bains écossais (alternance de froid (10-15°C)/ chaud (35.5-45°C), en commençant et finissant par le froid, durée immersion globale: 6-24min, durée froid : 1 min /

chaud : 1-3 min, nombre de sessions : 1 à 4 (24h d'intervalle). Les œdèmes étaient traités par drainage lymphatique, pressothérapie, contention élastique et bandage compressif. L'appareillage des arthralgies et ténosynovites pouvait comprendre des orthèses de repos aux membres supérieurs, des semelles orthopédiques avec support de voûte interne (en cas de douleur du médio-pied), parfois associées à une décharge de l'appui des têtes métatarsophalangiennes (en cas de douleur des têtes métatarsienne), et une ceinture lombaire pour les rachialgies.

La réévaluation était faite dans une médiane de 9 semaines [7-16] après le début des symptômes du chikungunya aigu et une médiane de 4 [2-12] semaines après le début de la prise en charge (tableau 1). Le RAPID3 médian de suivi était 11/30 [4,7-22,2] et l'EVA médiane 3,5/10 [0-7,5]. On comptait deux patients guéris (6 et 9) ; 2/25 avaient une activité basse ; 11/25 avaient une activité modérée et 10/25 gardaient une activité haute. Il n'y a pas eu d'aggravation ; la patiente 18 conservait strictement les mêmes scores en raison d'une inobservance complète des traitements (AINS et kinésithérapie).

| Tableau 1 |

Présentation des 25 premiers patients de la filière chikungunya subaigu, cinétique des scores algo-fonctionnels et recours à des traitements généraux autres que AINS et antalgiques de palier 1

| Patient | Sexe | Age (ans) | Délai de consultation après le début des symptômes (semaines) | | RAPID3 (/30) | | EVA (/10) | | Imagerie | Phytothérapie | Antalgie Palier 2 | Corticothérapie générale |
|------------------------------|------------|-----------|---|-------|--------------|-------|-----------|-------|----------|---------------|-------------------|--------------------------|
| | | | Initiale | Suivi | Initial | Suivi | Initiale | Suivi | | | | |
| 1 | F | 87 | 3 | 15 | 22 | 15 | 9 | 5 | | | | |
| 2 | F | 72 | 12 | 14 | 16 | 11 | 9 | 3 | | | | |
| 3 | F | 37 | 4 | 8 | 16,3 | 10,2 | 8 | 2,5 | * | * | * | * |
| 4 | F | 52 | 8 | 12 | 16,3 | 15,7 | 7 | 5,5 | | | | |
| 5 | F | 43 | 3 | 12 | 17 | 9,8 | 6 | 5 | | | | |
| 6 | F | 59 | 4 | 8 | 22,3 | 0,5 | 9 | 0 | * | * | | |
| 7 | F | 63 | 6 | 9 | 14,7 | 5,8 | 4,5 | 2 | | * | | |
| 8 | F | 56 | 12 | 16 | 23 | 15 | 5 | 3 | | | * | |
| 9 | F | 59 | 6 | 12 | 15 | 1,3 | 5 | 0,5 | | * | | |
| 10 | F | 53 | 4 | 9 | 18,5 | 9,2 | 7,5 | 3,5 | * | * | * | |
| 11 | F | 35 | 10 | 12 | 18,8 | 9 | 5,5 | 3 | * | | | |
| 12 | M | 60 | 6 | 8 | 15 | 10 | 5 | 2 | | | | |
| 13 | F | 49 | 7 | 9 | 16 | 11 | 6 | 3 | | | * | |
| 14 | F | 54 | 5 | 7 | 11,2 | 4,7 | 3,5 | 3 | * | | | |
| 15 | M | 54 | 6 | 14 | 21,3 | 12,7 | 8 | 5 | * | | | |
| 16 | M | 65 | 8 | 14 | 18,3 | 6,2 | 8,5 | 4,5 | * | | * | |
| 17 | F | 38 | 5 | 8 | 15,5 | 9,3 | 6,5 | 4 | * | | | |
| 18 | F | 69 | 5 | 13 | 19 | 19 | 9 | 9 | * | * | * | |
| 19 | M | 26 | 3 | 8 | 3,3 | 15 | 4 | 5 | | | | |
| 20 | F | 46 | 3 | 5 | 24 | 23 | 10 | 10 | * | | * | * |
| 21 | F | 49 | 4 | 8 | 25,5 | 22,2 | 8 | 7,5 | * | * | * | |
| 22 | F | 38 | 10 | 12 | 17 | 11 | 6 | 3 | * | | | |
| 23 | M | 67 | 8 | 10 | 23,7 | 15 | 8 | 5 | | | | |
| 24 | F | 52 | 4 | 9 | 16 | 9,3 | 5,5 | 2 | * | * | | * |
| 25 | F | 61 | 6 | 8 | 21 | 13,3 | 8 | 5 | | * | * | |
| Total (N, ou médiane) | 5H/ 20F | 54 | 6 | 9 | 17 | 11 | 7 | 3,5 | 13 | 9 | 9 | 3 |

Tableau 2 |

Distribution topographique des atteintes articulaires, musculo-tendineuses et leurs complications loco-régionales et générales pour chaque patient (numéro) avec leur prise en charge médicale et physique prescrite. AINS = *anti-inflammatoire non-stéroïdien* ; US = *ultra-sons*

| | Mains | Poignets | Coudes | Genoux | Chevilles | Pieds | Hanches | Epaules | Axial | Traitement oral | Traitement Physique et Local |
|----------|----------------------------------|----------------------------|--------|--------|-------------------|--------------------------|---------|-------------|-----------------|---|---|
| A | 6/9/16/18/ 19/20/21/ 24/25 | 1/10/25 | 1 | 20/25 | 3/10/17/24/ 25 | 6/10/ 16/17/ 24/25 | | 1 | 23 | AINS Corticothérapie | <ul style="list-style-type: none"> Patch AINS tissu gel et infiltrations Immobilisation antalgique des arthrites ± appareillage Postures en correction générale des attitudes vicieuses Physiothérapie antalgique Message décontractant des grandes masses musculaires proches des articulations atteintes Drainage des zones atteintes Pompage articulaire Mobilisation activo-passive douce et non douloureuse Contractions musculaires isométriques, puis isotoniques et isocinétiques légers |
| R | 3/20/21 | 3/21 | | | 21 | 3/20 | | | | AINS Corticothérapie | <ul style="list-style-type: none"> Ne pas s'étendre sur le côté douloureux, marcher ou courir excessivement Ponction, infiltration de corticoïdes, bandage compressif Physiothérapie antalgique (US avec gel d'hydrocortisone) Mobilisation activo-passive douce et non douloureuse |
| T | 4/5/9/11/13/ 14/17/22 | 4/5/14/ 17/18/22/ 24 | | 18/24 | 14/15/19/22 | 13/ 15/18 | | 6/18/ 25 | 26/17/ 18/23 | Antalgiques AINS | <ul style="list-style-type: none"> Repos relatif Physiothérapie antalgique (ionisation d'anti-inflammatoires, électrostimulation antalgique basse fréquence, US sur insertion et corps musculaire) Message transverse profond, crochétagé Travail musculaire en excentrique des tendinopathies Étirements tendineux progressifs Stimulation vibratoire transcutanée |
| C | | | | | | | | | | | |
| U | | | | | | | | | | | |
| L | 18 | | | 2 | | | | | 12/24 | Antalgiques AINS sur poussées Anti arthrosiques | |
| A | | | | | | | | | | | |
| I | | | | | | | | | | | |
| R | | | | | | | | | | | |
| E | | | | | | | | | | | |
| M | | | | | | | | | | | |
| U | | | | | | | | | | | |
| S | | | | | | | | | | | |
| C | | | | | | | | | | | |
| J | | | | | | | | | | | |
| L | | | | | | | | | | | |
| O | | | | | | | | | | | |
| T | | | | | | | | | | | |
| E | | | | | | | | | | | |
| N | | | | | | | | | | | |
| D | | | | | | | | | | | |
| I | | | | | | | | | | | |
| N | | | | | | | | | | | |
| E | | | | | | | | | | | |
| U | | | | | | | | | | | |
| X | | | | | | | | | | | |
| L | | | | | | | | | | | |
| O | | | | | | | | | | | |
| L | | | | | | | | | | | |
| O | | | | | | | | | | | |
| C | | | | | | | | | | | |
| R | | | | | | | | | | | |
| E | | | | | | | | | | | |
| G | | | | | | | | | | | |
| L | | | | | | | | | | | |
| O | | | | | | | | | | | |
| N | | | | | | | | | | | |
| E | | | | | | | | | | | |
| R | | | | | | | | | | | |
| A | | | | | | | | | | | |
| L | | | | | | | | | | | |

DISCUSSION

Cette série de cas détaille le polymorphisme clinique et les propositions thérapeutiques spécialisées afin d'éclairer la prise en charge en médecine de ville des patients consultant au stade subaigu du chikungunya. La persistance de symptômes après la phase aiguë du chikungunya est un motif fréquent de consultation en zones épidémiques, mais aussi au retour des voyages et doit être connu des praticiens de France et d'ailleurs.

Sur le plan clinique

Notre synthèse montre que tous les sites articulaires sont concernés, incluant ceux préalablement lésés. Les pathologies sont polymorphes et associées chez un même patient : intra-articulaire et/ou péri-articulaire, inflammatoire et/ou dégénérative [25] [4]. S'ajoutent des complications locales (œdèmes, syndrome canalaire, raideur) et un retentissement général (asthénie profonde, déconditionnement à l'effort). L'impact psychologique et sur la qualité de vie ne doit pas être négligé [31,32].

L'approche sémiologique doit donc être fine. L'atteinte distale (mains, pieds) peut correspondre à une polyarthralgie (sans arthrite) souvent accompagnée d'œdèmes, ou à une polyarthrite avec parfois synovites. Les ténosynovites sont très fréquentes touchant même les épaules (long biceps) pouvant s'associer aux arthrites et aux arthralgies. Plutôt au second plan à la phase aiguë, les atteintes des grosses articulations (épaules et genoux) sont un motif fréquent de recours au cours du chikungunya subaigu. En particulier, les pathologies d'épaules sont éclectiques : bursites, tendinopathie de coiffe, calcifications tendineuse ou articulaire. Leur diagnostic clinique, parfois difficile, justifie le recours à l'imagerie (radiographie et échographie) afin d'adapter le traitement physique loco-régional.

La composante neuropathique de la douleur doit être systématiquement recherchée (DN4) et traitée [10]. Les dysesthésies et l'allodynie palmo-plantaire dépassant les territoires sensitifs, sans signes de neuropathie périphérique, pourraient rentrer dans le cadre d'une neuropathie des petites fibres [33] post-inflammatoire [34] régressive. Les malaises orthostatiques pourraient être rapprochés d'une dysautonomie par le même mécanisme [34], d'autant que les patients rapportent fréquemment des troubles vésico-sphinctériens transitoires à type d'urgence mictionnelle et d'impériosités au cours du chikungunya (aigu ou subaigu). Des explorations neuro-végétatives pourront être réalisées pour confirmer cette hypothèse.

La pathologie myo-articulaire du chikungunya est sous-tendue par les données *in vivo* et *in vitro* de tropisme cellulaire et de répllication virale dans les macrophages synoviaux, les fibroblastes (y compris les fibroblastes des insertions tendineuses), les cellules musculaires striées et gliales [40–43] à la phase aiguë pouvant fragiliser ces sites de renouvellement cellulaire intense, faisant du chikungunya une véritable pathologie de contrainte.

Afin d'imputer la symptomatologie *de novo* au chikungunya, nous recommandons de confirmer l'infection récente par la mise en évidence d'anticorps spécifiques de type IgM à la phase subaiguë (s'il n'y a pas eu de diagnostic biologique à la phase aiguë). En l'absence de preuve formelle d'une infection chronique virale (persistance ou latence) [8,36], les mécanismes pouvant être immunitaires [20,35], nous préférons le terme d'exacerbation de la maladie liée au chikungunya, à celui de rechute ou récurrence.

Sur le plan thérapeutique

Ce travail descriptif ne prouve pas l'efficacité des traitements de rééducation dans les manifestations du chikungunya subaigu, la méthodologie non contrôlée et non randomisée ne pouvant s'affranchir de l'évolution spontanée de la maladie. Néanmoins, ces méthodes ont été largement évaluées sur les différentes atteintes en dehors de ce cadre étiologique spécifique. De plus, l'amélioration rapide des scores fonctionnels après la prise en charge d'une pathologie persistante en plateau et l'absence de réponse en cas d'inobservance (patiente 18) sont des arguments en faveur de cette approche thérapeutique globale.

Le traitement médical de première ligne repose sur les AINS couplés à la kinésithérapie antalgique et mécanique ciblée. En cas d'échec des AINS, ou de zones inflammatoires réfractaires, une corticothérapie (locale et/ou générale) après un avis rhumatologique spécialisé pourra être indiquée et d'autres causes de rhumatismes recherchées. Dans tous les cas, nos données corroborent la contre-indication de la corticothérapie à la phase aiguë en raison du risque de rebond sévère en subaigu [37,38]. La gestion médicale de ces rebonds est actuellement empirique et nécessite une évaluation au cas par cas en réunions de concertation pluridisciplinaire : reprise des corticoïdes avec un risque de cortico-dépendance ? Utilisation de molécules telles que le méthotrexate ? L'idéal serait surtout que l'application large des recommandations à paraître permette la disparition de ces situations délétères.

Les syndromes canaux complets sont pris en charge par infiltration locale cortisonique, orthèse et surtout traitement de la cause (ténosynovite ou œdèmes), avant toute chirurgie que nous déconseillons en phase inflammatoire. Les œdèmes peuvent mettre du temps à régresser et requièrent des techniques physiques.

Au minimum, une évaluation des pratiques (faisabilité et tolérance), et au mieux un essai thérapeutique seront nécessaires pour valider ces traitements avec un bon niveau de preuve. Le rationnel scientifique de l'usage des anti-inflammatoires devra aussi être approfondi et pourra aboutir à de nouvelles cibles thérapeutiques [39–41].

Le chikungunya subaigu est un état post-infectieux polymorphe avec un pronostic fonctionnel individuel : perte d'autonomie du sujet âgé, désadaptation du sportif, préjudice esthétique, invalidité professionnelle (musiciens, peintres, athlètes...). A ce titre, la place de la médecine physique est légitime et complémentaire du traitement médical.

Au-delà de « l'information claire, loyale et appropriée », nos pratiques et nos prescriptions doivent tenir compte des croyances, usages et moyens des patients, seuls garants d'efficacité et d'une relation de confiance. L'originalité a été ici de prendre également en compte la tradimédecine omniprésente en Martinique et d'avoir travaillé avec les pharmaciens du réseau TRAMIL pour identifier les plantes inscrites à la pharmacopée française potentiellement bénéfiques dans le chikungunya [42]. Si l'effet thérapeutique des substances actives est impossible à démontrer ici, les conseils en phytothérapie sont bien accueillis par les patients dont la considération fait partie intégrante du traitement antalgique. Cela permet également d'aborder l'automédication et ses toxicités et facilite l'adhésion à la prise en charge.

Enfin, le chikungunya chronique réclame une vigilance particulière. Si la période subaiguë est classiquement marquée par la persistance de manifestations inflammatoires polyarticulaires [24], leur évolution

au-delà du 3^{ème} mois doit faire rechercher un rhumatisme inflammatoire chronique. Ces rhumatismes, sont potentiellement destructeurs [43] et requièrent un traitement de fond immunomodulateur dans le cadre d'un suivi rhumatologique [26,44]. Dans tous les cas, une prise en charge précoce et optimale à la phase subaiguë devrait réduire le risque d'évolution vers la chronicité et faciliter l'identification des authentiques rhumatismes inflammatoires chroniques à la phase chronique.

Références

- Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd.* 26 févr 1983;63(9):313-5.
- Pialoux G, Gaüzère B-A, Strobel M. [Chikungunya virus infection: review through an epidemic]. *Médecine Mal Infect.* mai 2006;36(5):253-63.
- Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 sept 2009;49(6):942-8.
- Mathew AJ, Goyal V, George E, Thekkemuriyal DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: a population based observational study. *Int J Clin Pract.* déc 2011;65(12):1306-12.
- Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Goux A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2008;47(4):469-75.
- Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moschetti F, Ledrans M, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(3):e389.
- Kularatne SAM, Weerasinghe SC, Gihan C, Wickramasinghe S, Dharmarathne S, Abeyathna A, et al. Epidemiology, clinical manifestations, and long-term outcomes of a major outbreak of chikungunya in a hamlet in sri lanka, in 2007: a longitudinal cohort study. *J Trop Med.* 2012;2012:639178.
- Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* juin 2010;104(6):392-9.
- Mizuno Y, Kato Y, Takeshita N, Ujiiie M, Kobayashi T, Kanagawa S, et al. Clinical and radiological features of imported chikungunya fever in Japan: a study of six cases at the National Center for Global Health and Medicine. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* juin 2011;17(3):419-23.
- De Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10:31.
- Schilte C, Staikowsky F, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2137.
- Waymouth HE, Zoutman DE, Towheed TE. Chikungunya-related arthritis: Case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum [Internet].* [cité 23 mai 2013]; Disponible sur: [http://www.semearthritisrheumatism.com/article/S0049-0172\(13\)00050-4/abstract](http://www.semearthritisrheumatism.com/article/S0049-0172(13)00050-4/abstract)
- Chopra A, Anuradha V, Ghorpade R, Saluja M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. *Epidemiol Infect.* mai 2012;140(5):842-50.
- Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2921-2.
- Vijayakumar KP, Nair Anish TS, George B, Lawrence T, Muthukkutty SC, Ramachandran R. Clinical Profile of Chikungunya Patients during the Epidemic of 2007 in Kerala, India. *J Glob Infect Dis.* juill 2011;3(3):221-6.
- Gérardin P, Fianu A, Michault A, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res Ther.* 9 janv 2013;15(1):R9.
- Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J.* août 2013;89(1054):440-7.
- Yaseen HM, Simon F, Déparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:249.
- Larrieu S, Poudroux N, Pistone T, Filleul L, Receveur M-C, Sissoko D, et al. Factors associated with persistence of arthralgia among Chikungunya virus-infected travellers: report of 42 French cases. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* janv 2010;47(1):85-8.
- Hoarau J-J, Jaffar Bandjee M-C, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 2010;184(10):5914-27.
- Win MK, Chow A, Dimatatac F, Go CJ, Leo YS. Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* oct 2010;49(2):111-4.
- De Chazournes P. [Chikungunya on Reunion Island. Experience, opinion, and proposals of general practitioners: poorly understood symptoms, lack of treatment protocol, exaggerated sequels, neglected players]. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon.* mars 2012;72 Spec No:72-5.
- Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* févr 2014;66(2):319-26.
- Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore).* mai 2007;86(3):123-37.
- Parola P, Simon F, Oliver M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with Chikungunya virus-related rheumatism. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 sept 2007;45(6):801-2.
- Ribéra A, Degasne I, Jaffar Bandjee MC, Gasque P. [Chronic rheumatic manifestations following chikungunya virus infection: clinical description and therapeutic considerations]. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon.* mars 2012;72 Spec No:83-5.
- Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, et al. Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course. *Clin Infect Dis.* 7 janv 2007;45(1):e1-4.
- De Lamballerie X, Boisson V, Reynier J-C, Enault S, Charrel RN, Flahault A, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* déc 2008;8(6):837-9.
- Ravichandran R, Manian M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(2):140-2.
- Pincus T, Castrejón I. MDHAQ/RAPID3 scores: quantitative patient history data in a standardized « scientific » format for optimal assessment of patient status and quality of care in rheumatic diseases. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(3):201-14.
- Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion J-M, Letort M-J, et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2012;51(7):1315-22.
- Marimoutou C, Vivier E, Oliver M, Boutin J-P, Simon F. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. *Medicine (Baltimore).* juill 2012;91(4):212-9.
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain J Neurol.* juill 2008;131(Pt 7):1912-25.
- Sène D, Authier F-J, Amoura Z, Cacoub P, Lefaucheur J-P. [Small fibre neuropathy: Diagnostic approach and therapeutic issues, and its association with primary Sjögren's syndrome]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* oct 2010;31(10):677-84.
- Chow A, Her Z, Ong EKS, Chen J, Dimatatac F, Kwek DJC, et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. *J Infect Dis.* 15 janv 2011;203(2):149-57.
- Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest.* 1 mars 2010;120(3):894-906.
- Mylonas AD, Harley D, Purdie DM, Pandeya N, Vecchio PC, Farmer JF, et al. Corticosteroid therapy in an alphaviral arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* déc 2004;10(6):326-30.
- Watson DA, Ross SA. Corticosteroids for the complications of Ross River virus infection. *Med J Aust.* 19 janv 1998;168(2):92.
- Bettadapura J, Herrero LJ, Taylor A, Mahalingam S. Approaches to the treatment of disease induced by chikungunya virus. *Indian J Med Res.* nov 2013;138(5):762-5.
- De Lamballerie X, Ninove L, Charrel RN. Antiviral treatment of chikungunya virus infection. *Infect Disord Drug Targets.* avr 2009;9(2):101-4.
- Parashar D, Cherian S. Antiviral perspectives for chikungunya virus. *BioMed Res Int.* 2014;2014:631642.
- Anbarasu K, Manisenthil KKT, Ramachandran S. Antipyretic, anti-inflammatory and analgesic properties of nilavembu kudineer choornam: a classical preparation used in the treatment of chikungunya fever. *Asian Pac J Trop Med.* oct 2011;4(10):819-23.
- Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* déc 2009;76(6):654-7.
- Ganu MA, Ganu AS. Post-chikungunya chronic arthritis--our experience with DMARDs over two year follow up. *J Assoc Physicians India.* févr 2011;59:83-6.

Prise en charge du chikungunya subaigu et chronique

Introduction à la fiche de synthèse

Lorsque le chikungunya émerge dans un territoire, il se manifeste d'abord sous la forme d'une virose aiguë épidémique (dengue-like), puis d'une maladie endémique aux symptômes polymorphes d'évolution subaiguë ou chronique (atteintes articulaires, musculo-squelettiques, neurologiques...) [1]. Cette maladie endémique qui concerne plus de la moitié des personnes atteintes de forme aiguë a un impact physique, psychologique, social et financier à l'échelle individuelle et communautaire.

Le diagnostic et la prise en charge des formes subaiguës ou chroniques de chikungunya sont complexes, et ne sont pas codifiés. Dans le courant du mois de juillet 2014, la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) a été saisie par la Direction générale de la Santé (DGS) pour établir des recommandations pour la prise en charge des formes aiguës et chroniques de chikungunya. Le groupe de travail est coordonné par le professeur Fabrice Simon du Service de Santé des Armées (SSA). Ces recommandations établies par un groupe de travail multidisciplinaire devraient être publiées avant la fin de l'année 2014.

Au début du mois de juillet 2014, afin de se préparer à prendre en charge les patients atteints de formes subaiguës ou chroniques de chikungunya, l'agence régionale de santé de la Martinique a demandé au SSA de permettre au Docteur Émilie Javelle, spécialiste du chikungunya, de venir renforcer le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Martinique. Cette collaboration a permis d'établir une analyse et une concertation pluridisciplinaire entre les différents services du CHU de Martinique (en particulier les services de médecine physique et de réadaptation, de rhumatologie, d'algologie, d'imagerie et de maladies infectieuses et tropicales) afin d'organiser et d'optimiser la prise en charge de ces patients. Elle a aussi permis d'établir le document de synthèse présenté ici. Ce document a pour objectif d'aider les professionnels de santé des territoires touchés par le chikungunya à diagnostiquer et prendre en charge les patients atteints de formes subaiguës ou chroniques, en attendant la publication des recommandations nationales.

André Cabié

Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Martinique

1. Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparc-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya Virus Infection. *Current Infectious Disease Reports* 2011;13(3):218-228. doi:10.1007/s11908-011-0180-1.

Prise en charge du chikungunya subaigu et chronique

Fiche de synthèse

Dix mois après l'émergence du chikungunya aux Antilles, alors que le pic épidémique de formes aiguës est passé, le nombre de personnes souffrant de formes persistantes ne cesse de croître. En attendant la parution de recommandations nationales détaillées (coordinateur : Pr F. Simon, Service de Santé des Armées), ce document a pour objectif de guider les praticiens pour le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge des personnes souffrant de chikungunya subaigu ou chronique.

Les différentes phases du chikungunya

L'infection par le virus du chikungunya est le plus souvent symptomatique. Cette infection se déroule selon trois phases : phase aiguë (de J1 à J21), phase subaiguë (de J21 à la fin du 3^e mois) et phase chronique (au delà du 3^e mois). Les deux dernières phases ne sont pas observées chez tous les patients.

Le diagnostic et la prise en charge du chikungunya à la phase aiguë ont déjà fait l'objet de recommandations (<http://www.ars.martinique.sante.fr/DENGUE-ET-CHIKUNGUNYA-Meme-c.170972.0.html>).

La prise en charge des formes subaiguës et chroniques doit être initiée et coordonnée par le médecin traitant.

La phase subaiguë (de la quatrième semaine à la fin du troisième mois)

Elle concerne plus de la moitié des patients, avec une incidence accrue après 40 ans. L'évolution peut être continue depuis le début des symptômes ou se faire par poussées entrecoupées de périodes sans symptôme.

Manifestations cliniques

L'expression clinique est très polymorphe, et différents types de manifestations sont souvent associés. Les principales manifestations sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

| Atteintes intra-articulaires inflammatoires | Atteintes périarticulaires inflammatoires | Complications liées à l'inflammation locale | Complications post-infectieuses |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Arthrites • Synovites • Arthralgies inflammatoires | <ul style="list-style-type: none"> • Ténosynovites • Tendinites • Enthésites • Capsulites • Bursites • Périostites | <ul style="list-style-type: none"> • Réveil douloureux de zones préalablement lésées • Arthralgies mécaniques • Raideurs • Oedèmes des tissus mous (extrémités) • Syndromes canauxiers • Neuropathie des petites fibres • Troubles vasculaires périphériques | <ul style="list-style-type: none"> • Asthénie • Dyschromie cutané, alopecie • Décompensation métabolique ou endocrinienne • Décompensation de maladies chroniques • Syndrome anxio-dépressif, ralentissement idéatoire, troubles mnésiques |

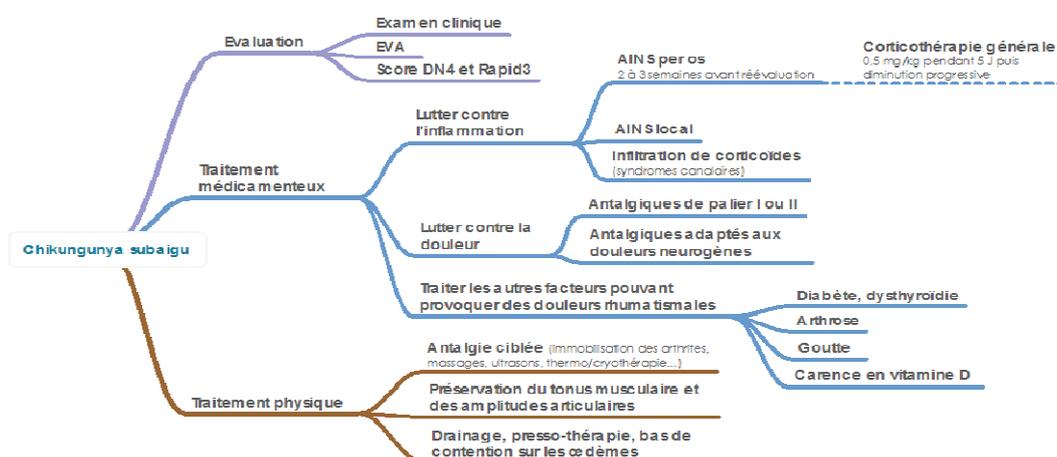
Diagnostic et bilan paraclinique

A ce stade, il est indispensable de confirmer le diagnostic de chikungunya par examen sérologique (recherche d'IgM spécifique). Les autres examens biologiques permettront de rechercher d'autres causes aux symptômes observés (hépatite chronique, dysthyroïdie...) et de réaliser un bilan préthérapeutique. Le bilan immunologique n'est pas nécessaire à cette phase, sauf s'il existait des symptômes articulaires inflammatoires avant le chikungunya. Aucun examen d'imagerie (radiographie, échographie) n'est systématique de première intention, sauf en cas de doute diagnostique pouvant modifier les choix thérapeutiques.

| Confirmation du diagnostic de chikungunya | Recherche d'autre cause de morbidité ostéo-articulaire | Bilan préthérapeutique |
|---|--|---|
| Sérologie chikungunya | Hémogramme, vitesse de sédimentation, CRP, CPK, uricémie, transaminases, glycémie à jeun, calcémie corrigée, TSH, vitamine D | Ionogramme sanguin, créatininémie avec évaluation du débit de filtration glomérulaire, cholestérol, triglycérides, taux de prothrombine |

Prise en charge thérapeutique

Elle repose sur une évaluation initiale rigoureuse, des traitements médicamenteux, et des traitements physiques (kinésithérapie, soins locaux, rééducation). L'efficacité des AINS doit être réévaluée (doses, horaires) dans la première semaine ; une réponse insuffisante au 10^{ème} jour doit faire proposer un changement de classe d'AINS. Le recours à une corticothérapie systémique (0,5 mg/kg/j) doit être réservé aux formes polyarticulaires très inflammatoires, notamment associées à des ténosynovites hypertrophiques, ou en cas de contre-indication aux AINS ; dans tous les cas, la durée doit être limitée à moins de trois semaines, avec dégression des doses et, si possible, relais par un AINS pour éviter le rebond clinique.



La phase chronique (au delà du troisième mois)

Elle est définie par l'absence de retour à l'état de santé antérieur plus de trois mois après le début du chikungunya.

Manifestations cliniques

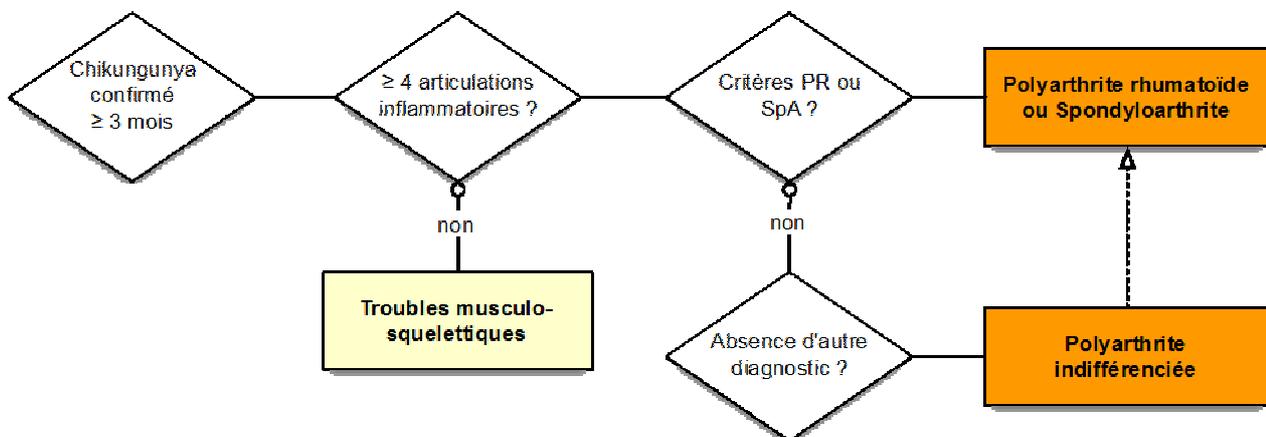
Les entités cliniques observées sont les mêmes qu'à la phase subaiguë, surtout s'il n'y a pas eu de prise en charge thérapeutique. Au cours de la phase chronique, l'approche diagnostique vise à séparer les deux grands cadres nosologiques : troubles musculo-squelettiques et rhumatismes inflammatoires chroniques en fonction de la présence ou non de signes inflammatoires (synovite, arthrite, enthésite, ténosynovite, arthralgies inflammatoires), et du nombre d'articulations atteintes (polyarticulaires si ≥ 4 articulations).

| Troubles musculo-squelettiques (mêmes entités qu'en phase subaiguë) | Rhumatismes inflammatoires chroniques (au moins quatre articulations inflammatoires) |
|--|---|
| Localisés <ul style="list-style-type: none">• Atteinte mono ou oligo-articulaire inflammatoire• Complications liées à l'inflammation locale Diffus <ul style="list-style-type: none">• Polyarthralgie distale œdémateuse• Polyalgie et fatigabilité d'effort | <ul style="list-style-type: none">• Polyarthrite rhumatoïde [PR]• Spondyloarthrite [SpA] (psoriasique notamment)• Polyarthrite indifférenciée (après élimination d'une goutte, d'une polyarthrite rhumatoïde et d'une spondyloarthrite) |

Diagnostic et bilan

Comme à la phase subaiguë, il est indispensable de confirmer le diagnostic de chikungunya par examen sérologique si non réalisé avant. Les autres examens biologiques permettront de rechercher d'autres causes aux symptômes observés et de réaliser un bilan préthérapeutique (cf phase subaiguë). Le bilan immunologique n'est effectué qu'en cas de suspicion de rhumatisme inflammatoire chronique.

Des examens d'imagerie (radiographie, échographie, IRM) seront effectués en fonction de l'orientation diagnostique. En cas de suspicion de rhumatisme inflammatoire chronique, une échographie articulaire pourra être pratiquée en prolongement de l'examen clinique afin de préciser et évaluer la sévérité de l'atteinte articulaire inflammatoire.



Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des troubles musculo-squelettiques repose sur les mêmes principes que la prise en charge des formes subaiguës : lutter contre l'inflammation, lutter contre la douleur, traiter les facteurs associés. Les moyens à utiliser sont les traitements médicamenteux, les traitements locaux (infiltration) et les traitements physiques à associer systématiquement.

La prise en charge d'un rhumatisme inflammatoire chronique, qu'il réponde aux critères ou non, qu'il y ait destruction articulaire ou non, nécessite systématiquement l'avis d'un rhumatologue, au mieux dans le cadre de réunion de concertation pluridisciplinaire.

La prise en charge doit être rapide, idéalement dans les premiers mois de la phase chronique pour limiter l'évolution potentiellement destructrice de ces rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle repose sur l'utilisation des AINS, des corticoïdes et la mise en route d'un traitement de fond qui s'appuie surtout sur le méthotrexate en première ligne. L'efficacité de l'hydroxychloroquine n'est actuellement pas établie pour les rhumatismes post-chikungunya ; son usage doit être discuté au cas par cas en service spécialisé.

Un suivi régulier de la tolérance et de l'efficacité de ces traitements de fond est indispensable, avec réévaluation du rapport bénéfique/risque. Pour les patients en rémission, l'arrêt du traitement de fond doit être envisagé après une réponse complète soutenue pendant plusieurs mois. Pour les patients avec un rhumatisme inflammatoire chronique ne répondant pas à une première ligne de traitement, il convient de se conformer aux recommandations internationales pour choisir la molécule de deuxième intention (biothérapie ? autre ?).

Principaux traitements utilisables au cours du chikungunya

| | | Phase aiguë | Phase subaiguë | Phase chronique |
|---|--|-------------|----------------|-----------------|
| Antalgiques | Paracétamol | + | + | + |
| | Antalgiques palier II | + | + | + |
| | Antalgiques contre douleurs neurogènes | + | + | + |
| | Antalgiques palier III (Avis spécialisé d'un algologue) | + | + | + |
| Anti-inflammatoires | AINS | - | + | + |
| | Corticothérapie (<i>per os</i>) | - | ± ¹ | + ¹ |
| | Corticothérapie (infiltration) | - | + | + |
| Traitement de fond (après avis spécialisé) | Méthotrexate | - | - | + |
| | Hydroxychloroquine | - | - | + |
| Traitements physiques | | + | + | + |

1- En cas d'échec des AINS, surtout si persistance de synovites, téno-synovites actives (guidé par l'échographie articulaire)

Document réalisé par le Service de santé des Armées et le CHU de Martinique. Octobre 2014

La cohorte DAG-2 et le projet histoire naturelle du chikungunya « Chikhita »

André Cabié^{1,4,5}, Kinda Schepers², Felix Djossou³, Sylvie Abel^{1,5}, Catherine Le Bris¹, Isabelle Calmont^{1,4}, Janick Jean-Marie^{1,4}, Véronique Pelonde-Erimée^{1,4}, Elvire Couchy^{2,4}, Sibille Everhard^{3,4}, Gilda Belrose^{1,5}, Fatiha Najjoulah^{1,5}, Bruno Hoen^{2,4,5}, Raymond Césaire^{1,5}

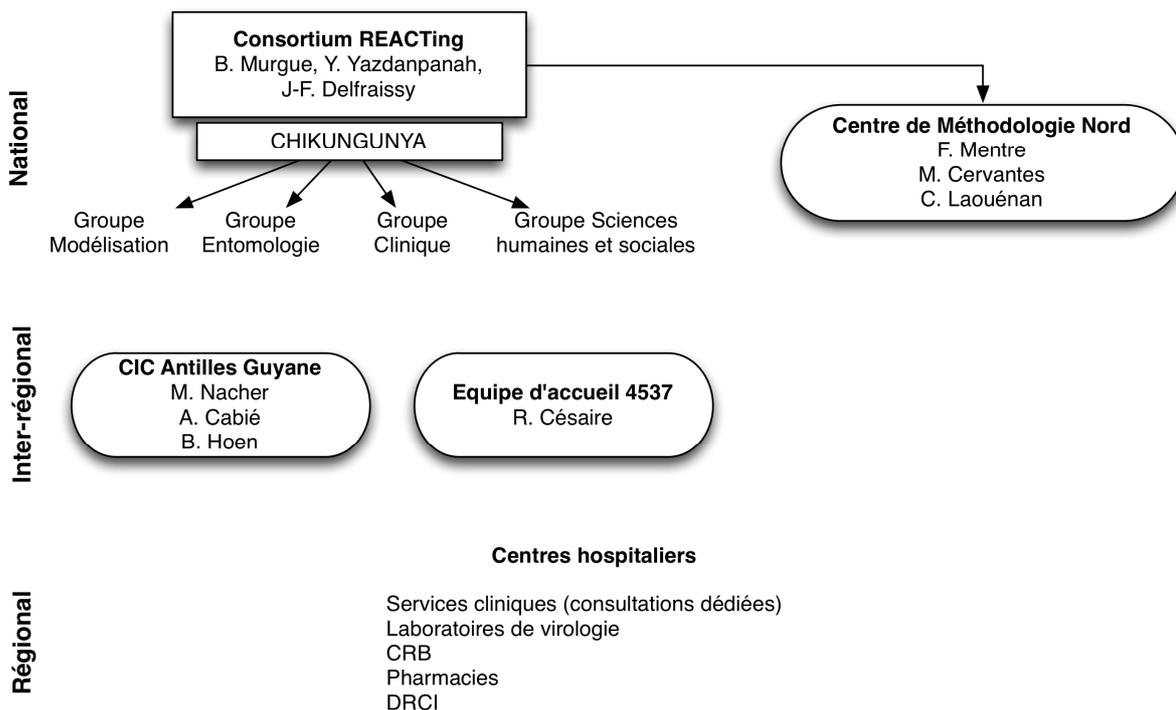
¹ CHU de Martinique, ² CHU de Pointe à Pitre, ³ CH de Cayenne, ⁴ CIC Antilles Guyane Inserm 1424, ⁵ Equipe d'accueil 4537, Université des Antilles et de la Guyane

L'introduction du chikungunya aux Antilles au mois de décembre 2013 a conduit les équipes de recherche locales labélisées, CIC Antilles Guyane Inserm 1424 et équipe d'accueil (EA) 4537 de l'Université des Antilles et de la Guyane, à mettre en place des projets de recherche sur cette arbovirose émergente. Cette démarche a été soutenue activement par le groupe REACTing (REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases) de l'Institut de Microbiologie et Maladies Infectieuses d'AVIESAN. Ce groupe, coordonné par Jean-François Delfraissy, Bernadette Murgue et Yazdan Yazdanpanah, a pour objectif de mettre en relation les équipes de chercheurs et de soutenir et coordonner la mise en place de projets de recherche dans des situations d'épidémie et d'émergences de maladies infectieuses. Pour répondre à l'émergence du chikungunya sur le continent américain, quatre groupes ont été créés : modélisation, entomologie, clinique/virologie/thérapeutique et sciences humaines et sociales. La coordination du groupe clinique/virologie/thérapeutique a été confiée au Pr André Cabié et au Pr Bruno Hoen.

L'appui du groupe REACTing a permis une connexion rapide avec des experts et des groupes de recherche de France hexagonale et de la Réunion, et d'obtenir une aide méthodologique et logistique du centre de méthodologie REACTing Nord dirigé par France Mentré (groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Inserm U137). La coordination de REACTing est aussi intervenue pour obtenir une revue accélérée des projets et des financements initiaux pour leur démarrage avec le soutien de l'Inserm et du Ministère chargé de la santé. Pour illustrer ce travail collaboratif nous présentons dans ce numéro les projets de recherche mis en place avec le soutien du groupe REACTing. Il s'agit de deux études observationnelles présentées ici et de l'étude Chikinvig-01 présentée dans l'article suivant. La mise en place rapide de ces projets a été rendue possible par l'implication des équipes du CIC Antilles Guyane et des Directions à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) des CHU de Martinique et de Pointe-à-Pitre (Figure 1). D'autres projets de recherche ont été initiés en dehors du soutien du groupe REACTing et ne seront pas exposés ici.

| Figure 1 |

Représentation schématique des différents partenaires impliqués dans les projets *Cohorte DAG-2*, *Chikhita* et *Chikivig*



LA COHORTE DENGUE ANTILLES-GUYANE (DAG-2)

La cohorte DAG a été mise en place en 2010 pour la dengue. La survenue de l'épidémie de chikungunya nous a incité à l'élargir à cette autre arbovirose (DAG-2). Le promoteur est le CHU de Martinique et l'investigateur coordinateur est le Pr André Cabié.

Justification de l'étude

La dengue est une arbovirose provoquée par l'un ou l'autre des quatre sérotypes du virus de la dengue (DENV). La fièvre dengue (FD) est définie par la survenue brutale d'une fièvre associée à des symptômes constitutionnels non spécifiques, évoluant spontanément vers la guérison en trois à sept jours. Elle peut évoluer parfois vers la fièvre dengue hémorragique (FDH) caractérisée par une augmentation transitoire de la perméabilité vasculaire provoquant un syndrome de fuite plasmatique. La FDH peut alors se compliquer d'un état de choc et/ou d'hémorragies internes. Il n'existe pas de facteur prédictif connu de l'évolution sévère d'une FD ou d'une FDH. La physiopathologie de ces formes est encore mal connue. Elle fait intervenir des facteurs liés à l'hôte et au virus. La dengue est une maladie émergente et touche aussi bien les enfants que les adultes. Face à cette évolution épidémiologique, il est devenu nécessaire de mettre en place de grandes études de cohorte, prospectives et multicentriques, afin de définir à nouveau les formes sévères de la dengue, d'en rechercher les facteurs prédictifs et de mener des études physiopathologiques.

Le chikungunya est une alphavirus émergente qui provoque des épidémies de grande ampleur en Afrique sub-saharienne, dans l'océan indien et en Asie du Sud-Est. Les premiers cas autochtones de chikungunya survenus en territoire américain ont été décrits aux Antilles en novembre 2013. L'infection aiguë par le virus chikungunya (CHIKV) provoque, comme la dengue, une fièvre à début brutal associée à des symptômes constitutionnels, une polyarthralgie, des arthrites et une éruption cutanée. L'évolution est le plus souvent favorable en quatre à six semaines. Cependant des complications

peuvent survenir à la phase aiguë (encéphalopathie, décompensation de pathologies sous-jacentes...), et des formes chroniques articulaires invalidantes surviennent dans 40 à 60% des cas. A ce jour les virus de la dengue et du chikungunya circulent simultanément aux Antilles.

Objectif principal

Décrire les facteurs démographiques, cliniques, biologiques, virologiques, immunologiques et génétiques associés à, ou prédictifs de la survenue d'une évolution sévère de la fièvre dengue ou de l'infection par le virus de chikungunya (état de choc, hémorragie interne, méningo-encéphalites, épidermolyse bulleuse, défaillance viscérale, décès), dans une cohorte d'enfants et d'adultes atteints de fièvre dengue confirmée ou d'infection par le virus du chikungunya, pris en charge précocement (dans les 7 jours suivant le début des symptômes) en milieu hospitalier, aux Antilles françaises ou en Guyane.

Objectifs secondaires

Décrire les facteurs démographiques, cliniques, biologiques, virologiques, immunologiques et génétiques prédictifs ou associés à la survenue de complications spécifiques de la dengue ou de chikungunya, par exemple :

- Dengue hémorragique (critères de l'OMS) ;
- Chikungunya chronique (persistance ou réapparition de manifestations musculo-squelettiques plus de deux mois après le début des symptômes).

Critères d'inclusion

- Adulte, enfant ou nouveau-né.
- Recours à un des services hospitaliers participant à la recherche, en salle d'urgence, en hospitalisation complète, en hospitalisation de jour ou en consultation externe.
- Dengue ou chikungunya suspecté, ou biologiquement confirmé :

Un cas suspect de dengue ou de chikungunya est défini par :

- l'association de signes clinico-biologiques observés le jour de l'inclusion ou au cours des 7 jours précédents: fièvre (signalée par le patient ou la famille, ou documentée) et deux ou plus des signes suivants: céphalées, éruption cutanée, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales, hémorragies, thrombopénie, ou
- pour les enfants de moins de 6 ans : par le signalement (par la famille ou documenté) d'une fièvre le jour de l'inclusion ou dans les 7 jours précédent, accompagnée éventuellement d'une douleur supérieure ou égale à 4/10 sur une échelle d'hétéro-évaluation adaptée à l'âge.

Un cas de dengue ou de chikungunya confirmé biologiquement est défini par :

- Une RT-PCR plasmatique dengue ou chikungunya positive, ou par la détection de l'antigène NS1 (dengue), dans les 7 jours suivants le début des premiers symptômes.
- Début du ou des symptômes dans les 7 jours précédant la visite d'inclusion.

- Possibilité de suivi durant toute la durée de l'étude.
- Patient ou titulaire de l'autorité parentale affiliés ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Acceptation de participer à l'étude et au suivi proposé, et signature du consentement éclairé signé par la personne (adulte et mineur en âge d'exprimer sa volonté) ou un de ses représentants (mineurs non en âge d'exprimer sa volonté, incapacité à signer le consentement).

Critère principal de jugement

Survenue d'une forme sévère : état de choc, hémorragie interne, méningo-encéphalites, épidermolyse bulleuse, défaillance viscérale ou d'un décès.

Critères secondaires

- Survenue de complications spécifiques ;
- Survenue d'une dengue hémorragique ;
- Survenue d'une forme chronique de chikungunya.

Calendrier de suivi

| Jours depuis le début des symptômes | Sélection | | Suivi Commun : DENV ET CHIKV | | | | | | CHIKV | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | J1 à J7 | J3 | J5-J7 | J8-J10 | J21 | S6 | S12 | M6 | M12 | M18 | M24 | M36 |
| Questionnaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Données cliniques et paracliniques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Prélèvement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ÉTUDE DE L'HISTOIRE NATURELLE CLINICO-BIOLOGIQUE DU CHIKUNGUNYA (CHIKHITA)

Il s'agit d'une sous-étude de la cohorte DAG-2 dont l'objectif général est de mieux caractériser la physiopathologie de la maladie dans un sous-groupe de patients. Le promoteur est le CHU de Martinique et l'investigateur coordinateur est le Dr Sylvie Abel.

Justification de l'étude

Notre hypothèse est que l'étude exhaustive de l'histoire naturelle clinico-biologique du chikungunya qui comporte notamment un nombre plus important de mesures de virémie quantitative, d'anticorps spécifiques anti-chikungunya et d'autres paramètres cliniques et biologiques permettra d'une part d'offrir au patient une meilleure prise en charge et d'autre part de mieux caractériser la réponse immunitaire de cette maladie. L'ensemble des connaissances acquises permettra l'élaboration d'essais vaccinaux et thérapeutiques.

Originalité

La connaissance de l'histoire naturelle des maladies, et en particulier des maladies infectieuses est un préalable indispensable pour établir des hypothèses de recherches fondamentales pertinentes et orienter la recherche thérapeutique, même s'il existe des modèles animaux pour cette pathologie. Lors de l'épidémie en Thaïlande, une étude avait permis de décrire la cinétique des anticorps anti-chikungunya dans la phase aiguë de la maladie, mais il n'existe pas à ce jour d'étude combinant à la fois des données cliniques, virologiques et immunologiques longitudinales sur le chikungunya, ni à la phase aiguë, ni à la phase chronique. L'étude exhaustive de l'histoire naturelle d'une infection est une démarche originale et complémentaire de la cohorte DAG-2. Cette étude est innovante dans

la mesure où les prélèvements permettront, d'une part, d'établir une cinétique virale et des anticorps de façon très précise et, d'autre part, d'établir une collection biologique très complète. Cette collection biologique pourra par la suite faire appel aux technologies les plus avancées : RT-PCR quantitative, séquençage complet, cytométrie en flux, transcriptomes, etc... Peu de données existent dans la littérature sur le tropisme du chikungunya, et sur la dynamique de la réponse immunitaire. Cette étude apportera des connaissances sur la diffusion virale dans différents compartiments de l'organisme et des données clinico-immuno-virologiques longitudinales.

Objectif principal

Déterminer la cinétique de la virémie plasmatique et des anticorps (IgM, IgG, IgA) spécifiques anti-chikungunya et l'évolution clinique dès les premiers jours des symptômes jusqu'au troisième mois de l'infection, chez des patients inclus dans la cohorte DAG-2 avec le diagnostic de chikungunya.

Objectifs secondaires

Établir un lien entre la chronicité de la maladie, la qualité de vie et les paramètres biologiques, grâce au suivi de la cohorte DAG-2.

Déterminer la cinétique des paramètres paracliniques biologiques (hématologie, biochimie) et radiologiques (si disponibles dans le cadre du soin), des premiers jours des symptômes jusqu'au troisième mois de l'infection chez des patients inclus dans la cohorte DAG-2 avec le diagnostic de chikungunya.

Constituer une collection d'échantillons biologiques pour :

- Analyser les marqueurs virologiques (tropisme, phylogénie) dans le sang veineux et capillaire, les urines, les selles, les larmes, les sécrétions pharyngées et le liquide articulaire (si indication dans le

cadre du soin pour ce dernier) suivant le calendrier des prélèvements proposé par cette sous-étude.

- Déterminer la cinétique de la réponse immunitaire innée à partir de l'évaluation des cellules dendritiques, étudier l'expression des cytokines proinflammatoires et le profil d'expression génique suivant le calendrier des prélèvements proposé.

Critères d'inclusion

Tout patient inclus dans l'étude principale (cohorte DAG-2) avec le diagnostic de chikungunya dans un des deux centres participant à cette étude (CHU Pointe à Pitre en Guadeloupe ou CHU de Martinique), et ayant signé un consentement de participation à l'étude ancillaire.

En plus des critères qui ont permis au patient d'être inclus dans la cohorte, les critères suivants seront vérifiés pour cette sous-étude :

- Personnes présentant des signes évocateurs de chikungunya depuis moins de 48h: fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ d'apparition brutale ou douleurs articulaires des membres en l'absence d'autre orientation diagnostique
- Absence de co-morbidité grave (Insuffisance rénale chronique, Cancer...)
- Absence de traitement immunosuppresseur
- Absence d'infection par le VIH
- Absence de traitement au long cours et dans la semaine précédant la maladie
- Absence de vaccination dans les 30 jours précédant le début des signes
- Absence de pathologie aiguë dans les 30 jours
- Test de grossesse négatif
- Patient dont l'investigateur pense qu'il pourra suivre entièrement le protocole.
- Patient assurant son adhésion au suivi proposé
- Patient acceptant de participer à l'étude en signant un consentement écrit
- Groupe A : personnes âgées de 18 ans à 40 ans
- Groupe B : personnes âgées de 50 ans ou plus à l'inclusion

Critère d'évaluation principal

Les paramètres biologiques recueillis sont :

- Virémie plasmatique mesurée par qRT-PCR-Chikungunya,
- Titre d'anticorps spécifiques anti chikungunya IgM, IgG et IgA

Les paramètres cliniques recueillis sont les suivants :

- Évaluation de la douleur sur une échelle visuelle analogique,
- Évaluation de la composante neuropathique de la douleur par le questionnaire DN4,
- Évaluation de l'état général du patient ainsi que l'atteinte articulaire par les scores MDHAQ et RAPID3

Critères d'évaluation secondaire

Les paramètres cliniques recueillis sont les suivants :

- Signes et symptômes cardinaux et non cardinaux du chikungunya,
- Évaluation de la qualité du sommeil et de la qualité de vie par des scores spécifiques validés,
- Photographies des manifestations dermatologiques et musculo-squelettiques.
- NFS, plaquettes, biochimie (transaminases, créatininémie, CPK, LDH, CRP), tri et marquage leucocytaire par cytométrie de flux (populations lymphocytaires, cellules dendritiques, tropisme cellulaire, cytokines intracellulaires).
- Les paramètres radiologiques recueillis dans le cadre du soin.

A partir de la collection d'échantillons biologiques (collaborations scientifiques) :

- Analyse du tropisme par marquage d'antigènes viraux sur sous-populations en cytométrie en flux et amplification des brins complémentaires après tri sur cellules cryopréservées.
- Détection et quantification de la charge virale par RT-PCR sur prélèvements lacrymaux, fécaux, urinaires, pharyngés et articulaires (si une ponction est nécessaire dans le cadre du soin).
- Phylogénie par séquençage sur prélèvements sanguins, lacrymaux, fécaux, urinaires, pharyngés et articulaires (si une ponction est nécessaire dans le cadre du soin).
- Évaluation des cellules dendritiques, cytokines par profil multiplex sur plasma et marquage intracellulaire sur cellules cryopréservées.
- Étude des profils d'expression génique à partir des prélèvements sur tubes Paxgene.
- Étude des sous populations virales dans le sang capillaire et comparaison au sang veineux.

Déroulement de la recherche

Population d'étude

Afin d'observer un large spectre clinique, deux groupes de 10 patients seront constitués selon l'âge à l'inclusion :

- Groupe A : 18 à 40 ans : faible risque d'évolution vers une forme chronique
- Groupe B : ≥ 50 ans : risque élevé d'évolution vers une forme chronique

Calendrier de suivi

Dans le cadre du suivi clinique, les scores MDHAQ et RAPID 3 permettront d'évaluer l'atteinte générale et articulaire dans la phase aiguë de la maladie. Les prélèvements réalisés dans le cadre de l'étude ancillaire CHIKHITA compléteront ceux réalisés dans l'étude principale DAG-2. Des prélèvements supplémentaires seront effectués à J1 comme mentionné précédemment sur d'autres sites : larmes, urines, selles, sécrétions pharyngées et liquide articulaire (seulement si indiqué dans le cadre de la prise en charge du patient). Des prélèvements sont effectués aux dates supplémentaires à la cohorte à J2 (si inclusion à J1), J7, J15, et J30. Ces visites supplémentaires feront l'objet d'une indemnité au patient.

Evaluation de l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses hyperimmunes pour la prévention de l'infection néonatale à virus Chikungunya

Kinda Schepers¹, Laetitia Accrombessi², André Cabié³, Félix Djossou², Anne Favre², Olivier Flechelles³, Philippe Kadhel¹, Pierre Lancelot⁴, Jean-Marie Rosenthal¹, Gérard Sibille⁴, Jean-Luc Voluménié³, Bruno Hoen¹

¹ CHU de Pointe à Pitre, Guadeloupe, ² Centre hospitalier de Cayenne, Guyane, ³ CHU de Martinique, ⁴ Centre hospitalier de Basse Terre, Guadeloupe

Une circulation autochtone du virus Chikungunya (CHIKV) a été détectée pour la première fois dans la zone Amérique Caraïbes fin novembre 2013 sur la partie française de l'île de Saint-Martin.

Au cours de l'épidémie d'infection à CHIKV qui a touché l'île de la Réunion en 2005 et 2006, il a été montré que les formes néonatales de l'infection, acquises par transmission mère-enfant au cours de l'accouchement étaient fréquentes et graves [1]. Les principales informations tirées des études observationnelles conduites sur le sujet peuvent en effet être résumées ainsi :

- la transmission du CHIKV se fait quasi exclusivement lorsque la mère est virémique au moment de l'accouchement,
- la durée moyenne de la période virémique maternelle à compter de l'apparition des premiers symptômes cliniques est de 6 jours,
- le taux de transmission mesuré dans ces conditions est d'environ 50 %,
- tous les nouveau-nés infectés au cours de l'accouchement présentent une forme symptomatique de la maladie,
- le pourcentage de formes graves d'infection néonatale à CHIKV est de 52,6 % essentiellement du fait d'atteintes du système nerveux central qui laissent des séquelles neurologiques, à type d'épilepsie ou d'infirmité motrice cérébrale, neurosensorielles ou neuropsychologiques.

Devant la gravité des formes néonatales de Chikungunya et le coût d'une infirmité motrice cérébrale, il est hautement souhaitable d'identifier une intervention préventive et/ou thérapeutique sûre et efficace. Et cela d'autant que les premiers cas d'infection néonatale à Chikungunya ont été décrits à la Martinique peu de temps après le début de l'épidémie dans ce département.

Dans une étude expérimentale chez des souriceaux nouveau-nés, l'administration par voie intraveineuse d'immunoglobulines humaines, préparées à partir de donneurs de plasma convalescents de Chikungunya (par le LFB selon le processus industriel de la préparation d'immunoglobulines polyvalentes Tégéline[®]), a permis de prévenir la survenue d'une infection à Chikungunya chez tous les souriceaux traités après injection d'une dose létale de virus Chikungunya alors que tous les souriceaux du groupe témoin n'ayant pas reçu d'immunoglobulines sont décédés [2].

Dans l'espèce humaine, l'administration d'immunoglobulines humaines spécifiques est une intervention dont l'efficacité et l'innocuité ont été démontrées chez les nouveau-nés de mère ayant une infection chronique active au virus de l'hépatite B [3] ou une infection au virus de la varicelle [4].

Hypothèse

Nous formulons l'hypothèse que l'innocuité attendue de l'administration d'immunoglobulines humaines hyperimmunes à des nouveau nés exposés au risque de faire une infection grave à CHIKV est suffisante pour justifier son évaluation dans une étude ouverte non comparative destinée avant tout à confirmer cette innocuité et à évaluer de façon préliminaire son efficacité.

Objectif principal

Evaluer la tolérance et l'innocuité de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines anti-CHIKV à des nouveau-nés exposés au risque de transmission mère-enfant du CHIKV (nouveau-né de mère virémique à CHIKV – ou fortement suspecte de l'être – au moment de l'accouchement).

Objectif secondaire

Evaluer l'efficacité de l'immunoglobuline anti-CHIKV administré par voie intraveineuse dans le sous-groupe des nouveau-nés de mère avec une infection de CHIKV confirmé.

Traitement à évaluer

Les immunoglobulines humaines hyperimmunes anti-CHIKV ont été élaborées à partir de plasma prélevé chez des donneurs convalescents d'une infection par le CHIKV. Il s'agit d'une préparation à une concentration de 50g/L. Le schéma d'administration proposé est de deux doses de 0,5g/kg espacées de 12 heures par voie intraveineuse. Ce schéma a été déterminé d'une part par analogie avec les doses utilisées dans les autres indications des immunoglobulines intraveineuses (Tégéline[®]) chez le nouveau-né et d'autre part au vu des résultats de l'étude expérimentale chez le souriceau nouveau-né qui a démontré un pouvoir neutralisant total d'une dose de 0,1 g/kg d'immunoglobulines anti-CHIKV [2].

Critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal est évalué chez tous les nouveau-nés inclus. Il s'agit de la tolérance et de l'innocuité de l'administration des immunoglobulines hyperimmunes anti-CHIKV, basée sur la fréquence de survenu des événements suivants : persistance du canal artériel, entérococolite ulcéro-nécrosante, hémorragie pulmonaire, tachycardie ou hypotension pendant l'infusion d'immunoglobuline anti CHIKV, anémie hémolytique, hyponatrémie et ascite.

Critère d'évaluation secondaire

Les critères de jugement secondaires seront évalués uniquement chez les nouveau-nés de mères qui ont une infection par CHIKV confirmée (PCR CHIKV positive). Les nouveau-nés seront classés dans 3 catégories :

- Nouveau-né avec une infection symptomatique par le CHIKV
 - Signes cliniques évoquant une infection aiguë par le CHIKV
 - Infection par CHIKV démontrée par une séroconversion (apparition d'IgM spécifiques anti-CHIKV) ou virémie à CHIKV à J3 (qRT-PCR positive)
- Nouveau-né avec une infection asymptomatique par le CHIKV
 - Absence de signes cliniques évocateurs d'une infection par le CHIKV
 - Infection par le CHIKV démontrée par une séroconversion (apparition d'IgM spécifiques anti-CHIKV) ou virémie à CHIKV à J3 (qRT-PCR positive).

- Infection néonatale à CHIKV exclue
 - Absence de séroconversion à CHIKV (Absence des IgM spécifiques).

Critères d'éligibilité chez la mère

Critères d'inclusion

- Signes cliniques évoquant une infection par CHIKV, (apparition brutale d'une fièvre élevée avec des polyarthralgies bilatérales sans autre cause apparente que le CHIKV) pendant la période prénatale ou dans les 48 premières heures en postnatal ; Signature du consentement éclairé,
- Test rapide de détection de la dengue négatif,
- Prélèvement sanguin (RT-PCR CHIKV) réalisé et analysé en urgence, utilisé pour classer la mère au moment de l'accouchement dans l'une des 3 catégories suivantes :
 - PCR positive : infection maternelle à CHIKV certaine,
 - Résultats de la PCR en attente : infection maternelle à CHIKV probable,
 - PCR négative : infection maternelle à CHIKV exclue.

Critères d'exclusion

- Accouchement plus de 6 jours après le début des premiers signes d'infection par CHIKV,
- Infection maternelle à CHIKV exclue,
- Infection chronique active par le HBV (Ag HBs positif),
- Infection par VIH.

Critères d'éligibilité chez le nouveau-né

Critères d'inclusion

- Nouveau-né d'une mère remplissant TOUS les critères d'inclusion maternels et n'ayant AUCUN critère d'exclusion maternel.
- Signature du consentement éclairé de l'étude par les deux parents ou les représentants légaux de l'autorité parentale.

Critères d'exclusion

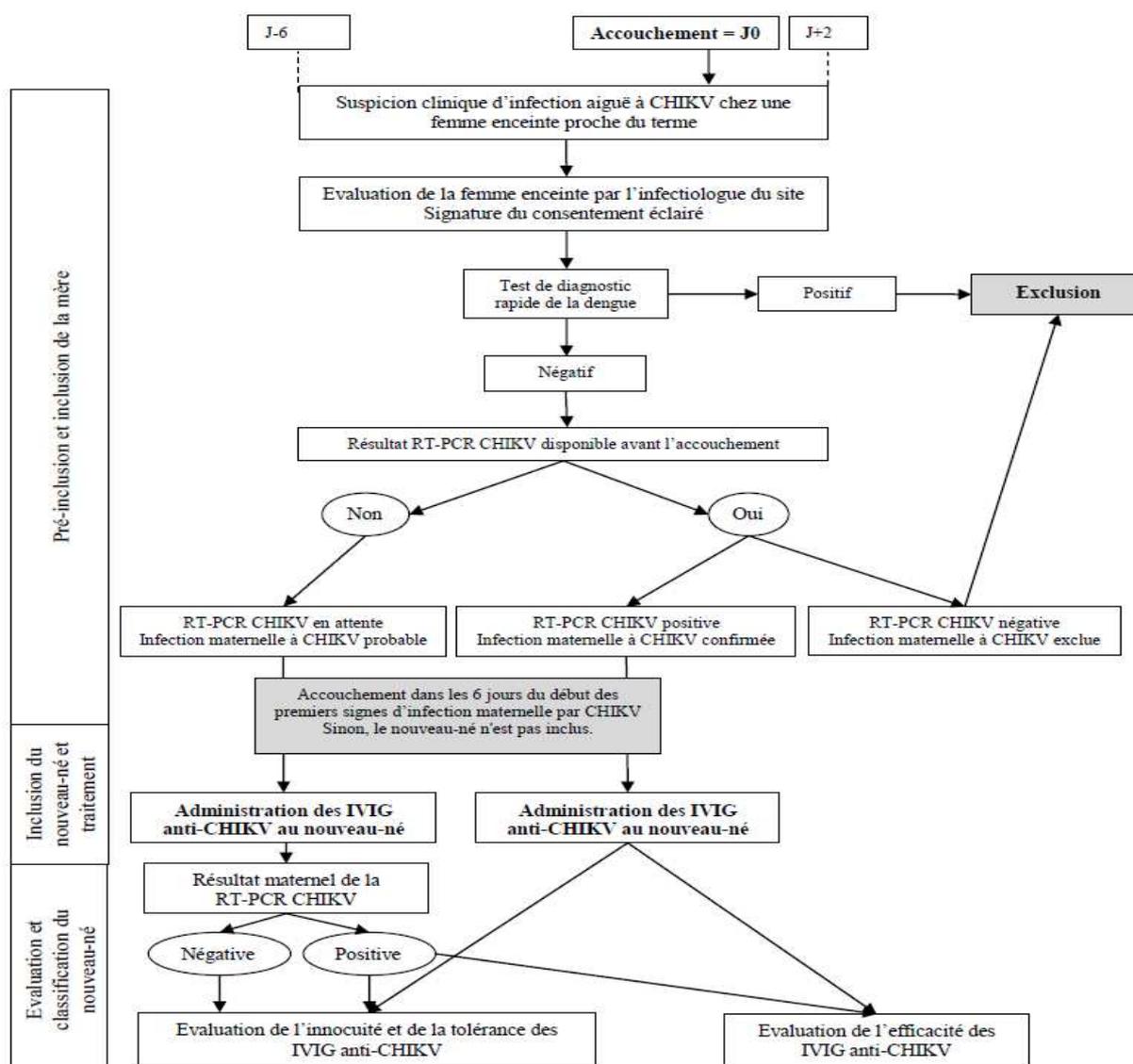
- Nouveau-né prématuré de moins de 28 semaines d'âge gestationnel.

Type d'étude

- Essai thérapeutique de phase I/II ouvert, non randomisé, multicentrique.

| Figure 1 |

Présentation des critères d'éligibilité chez la mère et le nouveau-né



Références

1. Gerardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. PLoS Med 2008 Mar 18;5(3):e60.
2. Couderc T, Khandoudi N, Grandadam M, Visse C, Gangneux N, Bagot S, et al. Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. J Infect Dis 2009 Aug 15;200(4):516-23.
3. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD004790.
4. Murguia-de-Sierra T, Villa-Guillen M, Villanueva-Garcia D, Molina A, Juarez-Chavez A, Leistikow EA. Varicella zoster virus antibody titers after intravenous zoster immune globulin in neonates, and the safety of this preparation. Acta Paediatr 2005 Jun;94(6):790-3.

| Entomologie |

Emergence du chikungunya en Guyane : apport des recherches en entomologie médicale

Romain Girod, Isabelle Dusfour

Unité d'entomologie médicale, Institut Pasteur de Guyane

Les premiers cas autochtones de chikungunya ont été rapportés en Guyane à la mi-février 2014 alors que les cas cliniques se comptaient déjà par milliers dans les Antilles. A la mi-octobre 2014, plus de 4800 cas probables ou confirmés étaient signalés sur l'ensemble du territoire. Devant l'observation d'une circulation de plus en plus active du virus et de l'extension géographique manifeste des foyers de transmission, toutes les communes du littoral étaient alors placées en phase épidémique.

Cet article présente les facteurs de risque entomologique d'endémisation du virus Chikungunya sur le territoire de la Guyane, les connaissances actuelles sur son vecteur *Aedes aegypti* et leurs implications ainsi que les études et recherches en cours ou à venir dans la perspective d'adapter, à plus ou moins long terme, la lutte anti vectorielle, seul moyen de prévention en l'absence de vaccin ou de traitement spécifique.

LES FACTEURS DE RISQUE ENTOMOLOGIQUE

Du point de vue entomologique, le risque de diffusion généralisée du virus Chikungunya en Guyane est lié :

- à l'omniprésence sur le territoire guyanais (à l'exception de certaines zones du Haut-Oyapock et du Haut-Maroni où l'espèce n'est pas signalée) du moustique *Ae. aegypti*, vecteur reconnu du virus ;
- aux densités importantes dans l'environnement humain de cette espèce dont les gîtes larvaires restent actifs toute l'année du fait des conditions climatiques favorables et/ou des comportements humains favorisant leur multiplication ;
- au niveau de résistance très important des populations d'*Ae. aegypti* de toutes les régions du territoire à la deltaméthrine, molécule utilisée en routine par les services de démoustication pour la lutte imagoicide, réduisant de façon drastique l'efficacité des opérations de pulvérisation spatiales péri-domiciliaires ;
- au comportement nettement anthropophile, endo-exophage et endophile de cette espèce qui présente par ailleurs, à l'inverse d'autres moustiques vecteurs et nuisants, une agressivité essentiellement diurne, limitant l'intérêt de l'utilisation de moustiquaires et rendant complexe la formulation des messages de prévention;
- à l'excellente compétence vectorielle de populations d'*Ae. aegypti*, de l'île de Cayenne notamment, démontrée en laboratoire avec la souche virale mutée, de génotype africain, isolée lors de l'épidémie

historique qui a touché l'île de La Réunion en 2005-2006.

A ces facteurs de risque, reposant sur des connaissances acquises, s'ajoutent d'autres facteurs de risque, mal connus :

- la compétence vectorielle des populations locales d'*Ae. aegypti* vis-à-vis des souches virales de génotype asiatique, circulant dorénavant dans la région et sur le territoire ;
 - l'aptitude d'autres espèces culicidiennes anthropophiles, présentes dans l'environnement humain en Guyane, voire d'espèces selvatiques, à transmettre le virus qui n'a, *a priori*, jamais circulé dans les Amériques ;
 - la capacité d'*Ae. aegypti* ou d'autres espèces à sélectionner un variant viral capable d'assurer une transmission plus efficace dans la population humaine, comme cela a été le cas à l'île de La Réunion, et qui plus est, dans un contexte de circulation probablement permanente du virus de la dengue ;
 - l'aptitude d'*Ae. aegypti* ou d'autres espèces à assurer une transmission verticale du virus, qui pourrait être à l'origine du maintien de la transmission même en cas de conditions environnementales défavorables au développement de l'espèce.
- Ces facteurs de risque doivent absolument être mieux cernés afin de mieux appréhender le risque de diffusion épidémique généralisée, voire d'endémisation du chikungunya en Guyane.

CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE VECTEUR ET IMPLICATIONS

Certains résultats de travaux menés en Guyane ces dernières années par l'Unité d'entomologie médicale (UEM) de l'Institut Pasteur de la Guyane (IPG) méritent d'être rappelés ici. Ils contribuent à une meilleure compréhension du risque de transmission du virus Chikungunya et permettent d'améliorer la surveillance entomologique et d'optimiser les actions de lutte antivectorielle.

Biologie, écologie, comportement d'*Ae. aegypti* dans l'environnement humain

Seule une bonne connaissance de la bio-écologie des vecteurs permet la mise en œuvre d'une surveillance entomologique et d'une lutte antivectorielle efficaces. *Aedes aegypti* est connu pour être un moustique anthropophile essentiellement diurne, endophage et endophile. Des études menées sur l'île de Cayenne [1] ont permis de préciser :

- les horaires d'activité privilégiés d'*Ae. aegypti* : les femelles apparaissent essentiellement agressives entre 7h00 et 9h00 et entre 15h00 et 17h00 même si elles restent actives toute la journée et, dans une bien moindre mesure, la nuit. Les périodes dites de « volée », bien connues des résidents guyanais (lever du jour, tombée de la nuit) ne doivent donc pas être associées à une activité de piqûre plus importante d'*Ae. aegypti* et sont bien le fait d'autres espèces ;
- les lieux où les femelles sont retrouvées préférentiellement : les femelles d'*Ae. aegypti* sont retrouvées en densité équivalente à l'intérieur des maisons et dans l'environnement péri-domiciliaire, ce qui n'est pas le cas des autres espèces anthropophiles pour lesquelles la nuisance est essentiellement ressentie à l'extérieur des maisons ;
- le niveau d'anthropophilie : des travaux ont montré que les femelles prenaient leur repas de sang sur l'homme dans 94 à 96% des cas selon les localités.

Ces résultats permettent d'adapter les recommandations concernant les mesures de protection individuelle relativement astreignantes (port de vêtements longs, utilisation de moustiquaires/rideaux imprégnés, de répulsifs cutanés, d'insecticides ou insectifuges domestiques etc...) en insistant sur les créneaux horaires à risque et surtout sur l'intérêt de se protéger dans les maisons même si la nuisance culicidienne n'est souvent ressentie qu'à l'extérieur.

Ils permettent également de mieux cibler les actions de lutte antivectorielle en soutenant l'intérêt de traitements intra-domiciliaires et en guidant le choix des horaires des pulvérisations péri-domiciliaires.

Evaluation d'outils pour le suivi des populations d'*Ae. aegypti*

Une surveillance entomologique continue et conduite à l'échelle du territoire doit permettre la mise en œuvre d'une lutte antivectorielle efficace. La surveillance des populations d'*Ae. aegypti*, en Guyane et en particulier sur l'île de Cayenne, repose sur l'évaluation de l'indice de Breteau. Si cet indicateur permet d'évaluer l'efficacité des actions de lutte, notamment antilarvaire, il n'apporte pas d'information sur le risque de transmission des arbovirus.

Des travaux précurseurs réalisés en Guyane ont montré l'intérêt du piège BG-sentinel (Biogent™) pour le suivi des populations d'*Ae. aegypti*, comparativement à d'autres pièges [1]. Le programme de recherche « aegypti-DFA », coordonné par l'UEM, soutenu par la Direction générale de la santé (DGS) et rassemblant opérateurs de démoustication et institutions de recherche, a été mis en place afin de préciser son potentiel pour évaluer les paramètres entomologiques essentiels pour l'appréciation du risque de transmission de la dengue : densités vectorielles, longévité moyenne des populations de femelles et taux d'infection virale [2]. Il est néanmoins apparu que l'approche présentait des limites et que de nouveaux outils pour mesurer ces paramètres devaient être mis au point.

Résistance aux insecticides et stratégie de lutte antivectorielle

La lutte contre *Ae. aegypti* repose en Guyane essentiellement sur des opérations de lutte contre les stades aquatiques du vecteur, réalisées à l'occasion de visites domiciliaires ou de prospection du domaine public : élimination des gîtes inutiles (déchets ménagers, pneus usagés...) et traitement chimique des gîtes utiles (réserves d'eau par exemple). Une formulation à base de *Bacillus thuringiensis israelensis* (*Bti*) (Vectobac®G) est utilisée le plus communément dans ce dernier cas. Il est par ailleurs régulièrement procédé à des

pulvérisations spatiales d'insecticides dans l'espace péri-domiciliaire à l'aide d'appareils manportés ou tractés par véhicules terrestres ou encore à des brumisations réalisées dans les habitations. La deltaméthrine est la molécule active de la formulation insecticide utilisée (Aqua K'Othrine®).

Les suivis réalisés depuis plusieurs années par l'UEM ont montré, au laboratoire, en utilisant les doses diagnostiques préconisées par l'OMS, l'existence d'une forte résistance à la deltaméthrine chez l'ensemble des populations d'*Ae. aegypti* testées (toujours bien moins de 80% de mortalité, seuil de tolérance de l'OMS) [3, 4, 5, 6, 7]. Des travaux ont été menés également sur le terrain, en collaboration avec les services de démoustication du Conseil général. Ils ont montré que la formulation d'Aqua K'Othrine®, utilisée à la dose appliquée en routine à l'intérieur des habitations, présentait une efficacité satisfaisante (mortalité des femelles comprise entre 81 et 96%). Par contre, l'Aqua K'Othrine®, telle qu'elle est pulvérisée à l'extérieur des habitations, même à une dose deux fois plus importante que celle appliquée en routine, présentait une efficacité extrêmement limitée (mortalité des femelles exposées au brouillard insecticide comprise entre 2 et 15%) [7, 8, 9]. Des résultats récents ont montré que le niveau de résistance tendait à s'accroître notamment sur l'île de Cayenne et que cette résistance était généralisée à l'ensemble du territoire de la Guyane (régions littorales, du proche intérieur et même du Haut-Maroni), réduisant considérablement l'intérêt de recourir aux pulvérisations spatiales [5]. Des alternatives aux pulvérisations spatiales telles qu'elles sont encore réalisées par les services de démoustication doivent ainsi absolument être identifiées.

Par contre, l'efficacité du *Bti*, testé au laboratoire, reste intacte. Des travaux sur la rémanence de différentes formulations ont par ailleurs montré, en conditions semi-opérationnelles, une efficacité encore totale un mois après traitement, la formulation en poudre mouillable (Vectobac®WG) présentant les meilleurs résultats [5, 6, 7]. La lutte antilarvaire d'une manière générale, et l'utilisation du *Bti* en particulier, doit donc, dans l'état actuel des choses, être privilégiée et renforcée en vue de limiter les densités d'*Ae. aegypti* dans l'environnement domestique et péri-domestique en Guyane.

Face aux problèmes posés par la résistance d'*Ae. aegypti* à la deltaméthrine et dans le contexte d'émergence du chikungunya, une demande de dérogation, pour l'utilisation de molécules dont l'emploi pour la lutte antivectorielle est actuellement interdit dans le cadre de la réglementation européenne, a été formulée par le Préfet de la Région Guyane en février 2014. Afin d'éclairer les autorités nationales dans leur prise de décision, l'UEM a notamment testé en mai 2014, avec l'appui du Centre national d'expertise sur les vecteurs (CNEV), l'efficacité du malathion, molécule de la famille des insecticides organophosphorés, déjà largement utilisée en Guyane par le passé mais interdite d'utilisation en 2009. Les résultats des tests réalisés à la dose diagnostique de 0,8% ont montré qu'il existait une résistance à cet insecticide dans toutes les populations d'*Ae. aegypti* étudiées. A la dose diagnostique de 5%, ces mêmes populations ont toutefois présenté une mortalité de 100% [11]. Ainsi, utilisé en respectant certaines conditions d'utilisation, le malathion pouvait présenter une certaine efficacité contre les populations d'*Ae. aegypti* de Guyane. Un arrêté interministériel autorisant par dérogation, la mise à disposition sur le marché et l'utilisation du malathion en Guyane pour une période de 180 jours a été publié début août 2014.

Pour autant, des outils et méthodes alternatifs de lutte imagicide doivent être mis au point. Des travaux récents, appuyés par des études préalables sur le comportement de ponte des femelles, ont permis d'identifier un modèle de pondoir-piège alliant l'utilisation

d'une macération végétale en tant qu'attractant, une formulation de *Bti* en tant que larvicide et un papier collant pour le piégeage mécanique des femelles gravides, et qui apparaît comme un outil exploitable [12, 13]. Cet outil doit maintenant être testé en condition semi-opérationnelle sur site-pilote.

Enfin, des études préliminaires ayant permis de vérifier l'efficacité du pyriproxifène (inhibiteur de croissance) sur les stades larvaires d'une population d'*Aedes aegypti* de Guyane [14, 15], une stratégie de lutte reposant sur l'utilisation de dispositifs d'auto-dissémination de pyriproxifène par les femelles elle-même pourrait être évaluée.

Compétence vectorielle vis-à-vis du virus Chikungunya

La compétence vectorielle est ici définie comme l'aptitude intrinsèque d'un moustique vecteur à assurer la transmission biologique et active d'un virus. Elle est déterminée par les facteurs génétiques propres aux espèces et aux populations. Elle se mesure par la réalisation, en laboratoire, d'infection virale par gorgement artificiel de moustiques sur sang infecté.

En 2008 et 2009, dans le cadre d'un programme coordonné par l'UEM, des travaux menés à l'Institut Pasteur (IP) à Paris, en collaboration avec les services de lutte antivectorielle des Antilles, ont montré une excellente compétence vectorielle de populations d'*Ae. aegypti* de Martinique, de Guadeloupe et de Guyane vis-à-vis de la souche CHIK 06.21, de génotype est-africain, isolée durant l'épidémie de La Réunion [16].

La souche de Chikungunya isolée à Saint-Martin et qui se propage actuellement dans les Amériques est de génotype asiatique. L'évaluation de la compétence vectorielle de populations d'*Ae. aegypti* de Guyane vis-à-vis de cette souche doit pouvoir contribuer à mieux caractériser le risque de transmission sur le territoire.

ETUDES ET RECHERCHES EN COURS OU A VENIR

Si un certain nombre de travaux ont permis au cours de ces dernières années d'améliorer les connaissances sur la bio-écologie d'*Ae. aegypti* en Guyane, de connaître sa sensibilité aux insecticides et de mesurer sa compétence vectorielle vis-à-vis du virus Chikungunya, il s'est avéré nécessaire, face au risque de dissémination généralisée et d'endémisation du chikungunya, de rapidement mettre en place des études et recherches complémentaires afin de mieux évaluer le risque vectoriel et de pouvoir optimiser la prévention et la lutte antivectorielle.

Améliorer la surveillance entomologique et mieux appréhender la diffusion du virus sur le territoire

Le programme « aegypti-DFA » a montré les limites des outils et méthodes classiques pour l'évaluation des paramètres permettant d'estimer le risque de transmission de la dengue. Les difficultés identifiées seraient de même nature s'agissant du chikungunya étant entendu que le vecteur est le même. Il convient donc de mettre au point des outils et méthodes novatrices.

Afin de mesurer la longévité moyenne des populations de femelles notamment, les approches protéomiques ou transcriptomiques (révélation de marqueurs de l'âge) pourraient être des alternatives prometteuses à l'évaluation classique (par dissection de l'appareil génital des femelles) des taux de parturité et qui est trop chronophage et nécessite une dextérité peu commune.

Par ailleurs, la circulation du virus dans l'environnement humain devrait pouvoir être détectée, en amont de la surveillance

épidémiologique, par des méthodes plus efficaces que celles disponibles actuellement et nécessitant un effort de collecte et de traitement des moustiques non compatible avec les capacités des services de lutte antivectorielle. En ce sens, un programme de recherche coordonné par l'UEM et soutenu par l'INSERM a été mis en œuvre. Celui-ci vise à mettre au point au laboratoire et à valider sur le terrain un dispositif de surveillance reposant sur l'utilisation de cartes FTA imprégnées de miel pour la détection précoce de particules virales secrétées par les femelles lors de leur prise d'un repas de jus sucré.

La compétence vectorielle de populations d'*Ae. aegypti* de Guyane vis-à-vis de la souche virale mutée qui a circulé dans l'Océan indien à partir de 2006 ayant été démontrée, il est apparu primordial d'étudier cette même compétence vectorielle vis-à-vis de la souche de génotype asiatique circulant actuellement dans les Antilles françaises et en Guyane. Des travaux, coordonnés par une équipe de l'IP à Paris s'intéressent à la compétence vectorielle de plusieurs populations d'*Ae. aegypti* de la Caraïbe et d'Amérique du sud, incluant des populations de Guyane, vis-à-vis de la souche virale isolée à Saint-Martin. D'autres programmes de recherche ont également été initiés, visant notamment à vérifier si les populations d'*Ae. aegypti* de Guyane sont susceptibles de sélectionner un variant viral à plus fort potentiel de transmission ceci dans un contexte de circulation quasi-permanente du virus de la dengue sur le territoire pouvant introduire des co-infections virales.

La question de la transmission verticale du virus Chikungunya doit également être documentée. Enfin, le potentiel vecteur d'autres espèces anthropophiles présentes dans l'environnement humain en Guyane, voire de moustiques selvatiques, doit également être investigué afin d'appréhender la diffusion éventuelle du virus sur le territoire. Ces questions devront être abordées dans des programmes de recherche dont la conception et la réalisation sont actuellement en cours de réflexion.

Optimiser la prévention et la lutte antivectorielle

A court terme, le malathion ayant fait l'objet d'une dérogation d'utilisation en Guyane, il sera nécessaire, afin d'apporter des éléments essentiels préalablement à son utilisation effective, d'évaluer sur le terrain, sur des populations d'*Ae. aegypti* de Guyane l'efficacité des formulations commerciales susceptibles d'être utilisées (réalisation de tests en cage selon les protocoles standardisés). Par ailleurs, l'évolution du niveau de résistance déjà détectée pour cette molécule devra être suivie.

L'évaluation de l'efficacité de candidats insecticides listés par l'ANSES va être menée dès 2015. En parallèle, l'évolution des mécanismes de résistance aux insecticides, sans pression insecticide et sous la pression de nouvelles molécules, sera évaluée au laboratoire et la dynamique spatiale et temporelle de la résistance aux insecticides sera suivie sur le terrain. Ces travaux permettront une meilleure gestion de la résistance aux insecticides chez *Ae. aegypti* en Guyane.

Enfin, dans la continuité de la démarche engagée concernant l'évaluation de pondoires-pièges, l'intérêt de l'utilisation de dispositifs d'auto-dissémination de pyriproxifène, en tant qu'alternative ou complément aux méthodes de lutte actuellement mises en œuvre, doit être étudié.

En termes de stratégie alternative de lutte, d'autres approches pourraient faire l'objet de travaux de recherche et notamment le lâcher d'*Ae. aegypti* infectés par la bactérie *Wolbachia pipientis*, limitant la longévité des femelles et surtout leur compétence vectorielle vis-à-vis des arbovirus.

Références

1. Girod R, Gaborit P, Issaly J & Dusfour I, Etude sur la biologie d'*Aedes aegypti* et évaluation d'outils pour la surveillance entomologique en Guyane, Rapport d'étude n° 006/IPG/UEM/ 2011, 10pp.
2. Girod R. Mise au point et validation d'indicateurs entomologiques pour le suivi des populations d'*Aedes aegypti* et mesure de leur compétence vectorielle pour les virus de la dengue dans les DFA : vers l'amélioration de l'alerte épidémique et l'optimisation de la lutte antivectorielle, Rapport d'étude IPG/UEM, 2014, 77pp.
3. Girod R, Gaborit P, Carinci R & Issaly J, Sensibilité d'*Aedes aegypti* aux insecticides utilisés pour la lutte antivectorielle en Guyane, *BASAG*, 2008, 5: 2-4.
4. Dusfour I, Gaborit P, Issaly J & Girod R, Suivi de la résistance à la deltaméthrine dans les populations d'*Aedes aegypti* en Guyane. Années 2009-2011. Rapport d'étude n°007/IPG/UEM/2011, 6pp.
5. Girod R, Dusfour I, Gaborit P & Issaly J. Suivi de la résistance à la deltaméthrine et de l'efficacité du *Bti* dans les populations d'*Aedes aegypti* en Guyane. Rapport d'étude n°004/IPG/UEM/2012, 6pp.
6. Dusfour I, Ferrero E, Gaborit P, Carinci R, ISSALY J & Girod R, Suivi de la résistance à la deltaméthrine et au *Bti* dans les populations d'*Aedes aegypti* en Guyane, Rapport d'étude n°001/IPG/UEM/2014, 7pp.
7. Dusfour I, Thalmensy V, Gaborit P, Issaly J, Carinci R & Girod R, Multiple insecticide resistance in *Aedes aegypti* (Diptera: culicidae) populations compromises effectiveness of dengue vector control in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2011, 106(3): 346-352.
8. Girod R, Thalmensy V & Dusfour I, Evaluation de l'efficacité d'insecticides pour la lutte imagocide contre *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue en Guyane, Rapport d'étude n°004/IPG/UEM/2009, 15pp.
9. Dusfour I, Thalmensy V, Gaborit P, Issaly J, Carinci R & Girod R, Evaluation de l'efficacité d'insecticides utilisés dans la lutte imagocide contre *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue, en Guyane, *Bull veille sanitaire*, 2009, 11: 7-8.
10. Dusfour I, Issaly J & Girod R, Evaluation de l'Aqua K'Othrine® dans la lutte imagocide contre *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue en Guyane, Rapport d'étude n°005/IPG/UEM/2011, 6pp.
11. Pocquet N, Dusfour I, Gaborit P, Issaly J, Carinci R, Guidez A & Girod R. Evaluation de la sensibilité au malathion, à la deltaméthrine et à l'association deltaméthrine / piperonyl-butoxide (PBO) des populations d'*Aedes aegypti* de Guyane, Rapport d'étude n°07/IPG/UEM/2014, 14pp.
12. Dusfour I, Issaly J, Gaborit P & Girod R, Evaluation de pondoirs-pièges pour la lutte contre *Aedes aegypti* en Guyane, Rapport d'étude n°010/IPG/UEM/2011, 14pp.
13. Girod R, Dusfour I, Gaborit P & Issaly J. Mise au point d'un pondoir-piège et proposition de protocole pour évaluer son intérêt dans la lutte contre *Aedes aegypti* en Guyane. Rapport d'étude n°007/IPG/UEM/2012, 15pp.
14. Dusfour I, Girod R, Gaborit P & Issaly J. Evaluation de molécules alternatives aux pyréthrinoides de synthèse pour la lutte contre *Aedes aegypti* en Guyane. Rapport d'étude n°001/IPG/UEM/2012, 4pp.
15. Girod R, Dusfour I, Gaborit P & Issaly J. Investigation de candidats insecticides pour la lutte contre *Aedes aegypti* en Guyane. Rapport d'étude n°005/IPG/UEM/2012, 7pp.
16. Girod R, Gaborit P, Marrama L, Etienne M, Ramdini C, Rakotoarivony I, Dollin C, Carinci R, Issaly J, Dusfour I, Gustave J, Yp-Tcha M-M, Yebakima A, Failloux A-B & Vazeille M, High susceptibility to Chikungunya virus of *Aedes aegypti* from the French West Indies and French Guiana. *Trop Med Int Health*, 2011, 16(1): 134-139.

Ecologie d'*Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) à la Martinique et risques de transmission d'arboviroses : quelques éléments nouveaux

Laurence Farraudière^{1,2}, Fabrice Sonor¹, Said G. Crico¹, Manuel Étienne¹, Laurence Mousson³, Anna-Bella Failloux³, Frédéric Simard², André Yébakima¹

¹ Centre de démoustication/Lutte antivectorielle, Conseil Général/ARS Martinique, Fort-de-France, Martinique, France, ² Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UMR-IRD224-CNRS5290-UM1-UM2 Maladies Infectieuses et Vecteurs Écologie, Génétique, Évolution et Contrôle (MIVEGEC), Montpellier, France, ³ Laboratoire des Arboviroses et Insectes Vecteurs (LAIV), Institut Pasteur, Paris, France

Nous remercions l'ensemble des personnels du Service de Démoustication-Lutte antivectorielle de la Martinique pour leur participation dans ces travaux de recherche.

1/ INTRODUCTION

L'amélioration des activités de lutte contre un arthropode d'intérêt médical et la compréhension de l'épidémiologie de toute maladie à transmission vectorielle passe par une connaissance fine du vecteur. C'est dans cette optique que des recherches ont été initiées en Martinique depuis quelques années [1-6]. S'inscrivant dans la logique de ces travaux, nous avons entrepris des investigations portant entre autres sur :

- la caractérisation de l'eau des gîtes larvaires d'*Aedes aegypti*.
- l'appréciation de l'infection naturelle d'*Aedes aegypti* par les virus de la dengue et du chikungunya, compte tenu de l'impact de ces deux maladies en Martinique.

L'objectif est de continuer à rassembler un maximum d'informations à visée opérationnelle.

2/ CONDUITE DES TRAVAUX

2.1./ Caractérisation de l'eau des gîtes larvaires

Les interventions et collectes ont lieu dans et autour des maisons où des cas humains de dengue et/ou de chikungunya sont détectés.

Dans ces maisons une prospection est réalisée afin de répertorier

les gîtes larvaires en eau, et ceux contenant des stades immatures d'*Aedes aegypti*

Après avoir fait l'inventaire des paramètres physiques des gîtes (taille et volume des contenants, niveau d'eau, température) les stades pré imaginaires (larves et nymphes) et un échantillon de l'eau du gîte sont prélevés. Les échantillons d'eau sont conservés dans une glacière et déposés le jour du prélèvement pour analyse au Laboratoire Départemental d'Analyses (Martinique). Les larves sont conservées par pools en fonction de leur stade, en alcool 70°, dans l'attente de la recherche de la présence éventuelle du virus dengue ou chikungunya par la technique de la PCR en temps réel (RT-PCR).

Les nymphes sont élevées à l'insectarium jusqu'au stade adulte ; une partie de ces adultes émergents seront analysés en RT-PCR (recherche de la présence de virus) tandis qu'une autre partie sera analysée à l'Institut de Recherche et de Développement (IRD Montpellier) afin d'en déterminer les caractéristiques phénotypiques ; un lien direct entre les caractéristiques du gîte et celles des adultes émergents pourra alors être recherché.

Parallèlement à ces interventions de terrain, une expérience visant à recréer les conditions des gîtes observées sur le terrain est réalisée de façon contrôlée afin de déterminer les paramètres phénotypiques des moustiques adultes émergents (sex-ratio, réserves en sucre, lipides).

2.2./ Infection naturelle du vecteur

Le travail commence à l'occasion d'une enquête entomologique au domicile d'un cas confirmé de dengue/chikungunya. Une capture de la faune culicidienne adulte présente est alors effectuée à l'aide d'un aspirateur à dos (dans l'ensemble des lieux de vie où le résident autorise l'accès). La maison est géoréférencée à l'aide d'un GPS et un code d'identification lui est attribué. L'ensemble des moustiques aspirés est conservé dans un pot de capture sur lequel les références de la maison sont annotées. Le pot de capture est disposé dans une glacière comportant un ou deux *icepacks* afin de maintenir en vie les moustiques aspirés. La

capture des moustiques adultes est aussi effectuée dans les maisons voisines selon un mode aléatoire dépendant de la disponibilité des occupants. Chaque maison voisine aspirée est également géoréférencée et se voit attribuer un code d'identification.

À l'issue de la séance de capture, les moustiques sont ramenés au laboratoire où ils sont endormis au froid avant qu'un tri selon l'espèce et le sexe soit effectué. Les mâles et femelles *Aedes aegypti* sont disposés dans un même tube en fonction de leur maison de provenance, les femelles *Aedes aegypti* sont séparées de leurs abdomens avant d'être disposés dans les tubes. L'ensemble des tubes est conservé à -80°C au Laboratoire Départemental d'Analyses (Martinique), en attendant leur transfert au département de Virologie, Arboviroses et Insectes Vecteurs (Institut Pasteur à Paris) pour la recherche du virus par la technique de la RT-PCR.



Photo 1 : Étude des paramètres physiques d'un gîte et prélèvement de larves et de nymphes d'*Aedes aegypti*.



Photo 2 : Expérience contrôlée sur le terrain (des gîtes artificiels sont créés et placés dans différentes conditions d'ensoleillement et de nourriture; les adultes émergents sont analysés).



Photo 3 : Aspiration de moustiques adultes présents dans la maison à l'aide d'un aspirateur entomologique à dos.

3/ RESULTATS PRELIMINAIRES

3.1./ Caractérisation de l'eau des gîtes larvaires

Les résultats préliminaires suggèrent que les larves *Aedes aegypti* sont capables de coloniser divers gîtes, possédant des

caractéristiques chimiques variables ; ces résultats rejoignent les observations initiales de Yébakima [1]. Cette capacité à s'adapter à un large panel de gîtes prouve qu'il est important de poursuivre les recherches sur l'étude de la bioécologie du moustique.

| Tableau 1 |

Caractérisation de l'eau des gîtes larvaire

| Type de gîtes | Fûts métalliques | Fûts en plastique | Dessous de pots | Vieux pneus | Petits récipients | Grands récipients | Pots à fleurs | Citernes | Autres |
|---|------------------|-------------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------------|---------------|----------|--------|
| Nombre de gîtes collectés | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 3 |
| Concentration en carbone organique total (mg/L)* | 2.62* | 1.08* | 40.95* | 26.4 | 1.24 | 32.6 | 18.74* | 4.43* | X |
| Concentration en Ammonium (mg/L)* | 0.54* | 0.14* | 0.13* | 0.55 | - | 0.11 | 0.03* | 1.34 | X |
| Concentration de Nitrates (mg/L)* | - | 0.37* | 165.1* | 0.78 | - | - | 0.83* | 1* | X |
| Concentration en azote de Kjeldhal (mg/L)* | 1.4* | - | 10.85* | 3.7 | - | - | 1* | 4.05* | X |

* Moyennes calculées

3.2./ Infection naturelle du vecteur

Nous avons retrouvé des moustiques *Aedes aegypti* femelles infectés par le virus du chikungunya dans des maisons où des cas humains infectés par le même virus ont été déclarés. Cette première découverte corrobore la circulation active du virus à la Martinique.

4/ PERSPECTIVES

Les investigations se poursuivent dans le cadre d'un travail de thèse de doctorat en entomologie médicale.

Au 13 novembre 2014, sur les 2 316 moustiques adultes capturés, seulement 640 ont été analysés. D'autres captures sont en cours afin d'obtenir davantage d'informations sur le taux d'infection des populations naturelles d'*Aedes aegypti* à la Martinique.

Les larves (2 880) et adultes émergents (100) n'ont pas encore été traités ; la recherche de virus dans ces stades permettra d'avoir des informations sur la transmission trans-ovarienne du virus chez le moustique vecteur.

Les collaborations avec nos partenaires de l'Institut de Recherche et de Développement ainsi que l'Institut Pasteur sont essentielles dans l'amélioration de nos connaissances sur l'écologie larvaire du

moustique *Aedes aegypti* ainsi que sur les risques de transmission des arboviroses dengue et chikungunya.

Références

1. Yébakima A., 1987 : Épidémiologie de la dengue en Martinique/Aspects entomologiques. Compte-rendu du Contrat de Recherches Externe INSERM n° 84.8025, 10 pages.
2. Yébakima A., 1991 : Recherche sur *Aedes aegypti* et *Culex pipiens* en Martinique. Ecologie larvaire-Résistance aux insecticides-Application à la lutte. Thèse de doctorat d'Etat ès-sciences ; Université de Montpellier II.
3. Rosine J., 1999 : Résistance d'*Aedes aegypti* et de *Culex pipiens quinquefasciatus* aux insecticides organophosphorés, biologiques et aux pyrèthrinoides en Martinique et en Guadeloupe. Diplôme d'Etudes Approfondies de Santé Publique et Pays en voie de Développement ; Université Paris VI.
4. Etienne M., 2001: Aspects entomologiques de la dengue en Martinique : approche de l'écologie imaginaire d'*Aedes aegypti* dans un foyer d'endémie. Diplôme d'Etudes Approfondies-option Entomologie médicale ; Université de Montpellier II.
5. Etienne M., 2006 : Étude de la bioécologie d'*Aedes aegypti* à la Martinique en relation avec l'épidémiologie de la dengue. Thèse de doctorat en sciences ; Université de Montpellier II.
6. Marcombe, 2011 : Résistance d' *Aedes aegypti* aux insecticides à la Martinique et implications de la lutte contre la dengue. Thèse de doctorat en sciences ; Université Montpellier II.

SISAL, un outil pour prioriser les zones d'intervention de la LAV dans le cadre de la lutte contre le chikungunya

Joël Gustave¹, Yves Thole¹, Katia Faure¹, Patrick Saint-Martin², Annabelle Preira², Sylvie Boa², Frédérique de Saint-Allary², Sylvie Cassadou³, Amandine Vaidie³, Boris Dobrychine⁴, Delphine Serber⁴, Thierry Tocfiche⁴

¹ Service de lutte antivectorielle (LAV), Agence Régionale de Santé de Guadeloupe, ² Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire, Agence Régionale de Santé de Guadeloupe, ³ Cellule de l'InVS en région (Cire) Antilles-Guyane, ⁴ Direction de l'environnement, de l'aménagement et du logement de Guadeloupe

Contexte

La Guadeloupe a été confrontée à une épidémie majeure de chikungunya en 2014. Près de 20% de la population aurait consulté un médecin pour signes évocateurs de la maladie selon le réseau de médecins sentinelles, et 40% auraient présenté des signes cliniques de la maladie selon une enquête IPSOS réalisée à la demande de l'ARS en août 2014. La Guadeloupe est passée en phase épidémique le 10 avril, avec comme corollaire un arrêt progressif des demandes de confirmations biologiques. Une des difficultés pour la LAV en phase 3 du plan chikungunya (épidémie avérée), a été de pouvoir identifier le plus précisément possible les zones les plus impactées par la transmission virale, afin d'être le plus réactif possible et d'optimiser l'utilisation des moyens disponibles. En effet, il a été clairement mis en évidence une diffusion progressive du virus en « tâche d'huile ». Le virus semblait se diffuser progressivement de proche en proche, contaminant plus ou moins rapidement, une rue ou un quartier.

Objectifs

Si les demandes de confirmation biologique diminuent en phase 3 et ne permettent plus d'identifier de manière fiable les zones de circulation virale, de nombreux signaux émanant de sources diverses parviennent à la CVAGS et au service LAV. L'objectif de SISAL (Système Intégré de Surveillance d'Alerte et de Localisation des cas) est de récupérer l'ensemble des signaux, après leur validation, de les traiter et de les analyser, afin de déterminer et de

hiérarchiser dans les meilleurs délais, les zones de circulation virale et d'en faire des représentations cartographiques. Jusqu'au mois d'avril 2014, la stratégie développée par le service LAV en lien avec la Cire et la CVAGS visait à identifier et hiérarchiser ces zones de circulation virale. Ceci était réalisé de manière manuelle en analysant quotidiennement la répartition spatiale des cas biologiques, mais également des cas cliniquement évocateurs signalés par les médecins. D'autres sources de signaux étaient également pris en compte (hors réseau médical) : services municipaux, particuliers par exemple. Les cartes ont été réalisées dans un premier temps en interne par le service LAV sur le logiciel SIG¹ libre QGIS (version 2.2), par représentation surfacique arbitraire des zones de circulation virale, à partir des données épidémiologiques d'un tableau croisé dynamique transmises par la CVAGS et actualisées par la LAV (Figure 1). Puis par la DEAL sur le logiciel SIG¹ libre QUANTUM-GIS (version 2.2), de manière analogue, d'après la base de données géographiques « lieux-dits »² de l'IGN³. Mais l'exploitation de ces données était extrêmement chronophage, tant en termes de recueil d'informations qu'en termes d'analyse.

¹ Système d'information géographique

² Issue de la BD ADRESSE composante du Répertoire à Grande Echelle, localisation ponctuelle, toponymes et importance des lieux dits habités

³ Institut national de l'information géographique

Méthodes

Les signalements de chikungunya provenant de diverses sources (pharmacies, municipalités, établissements scolaires...) sont recueillis et validés par les agents de la CVAGS ou de la LAV. Le nombre de cas, les dates de début des signes et les lieux de résidence (à partir de la base lieux-dits) en particulier, sont saisis sur une application web désormais partagée (LAV, CVAGS), intégrant en partie directement les fichiers sources (Excel) utilisés auparavant. Le nombre de cas est pondéré d'après la technique des cartes de contrôle. Selon que les confirmations biologiques sur la section et/ou le nombre de cas évocateurs sur la commune, augmentent ou diminuent, les pondérations ainsi obtenues varient de 1 à 4 (Figure 2).

Les données concernant les variations du nombre de cas biologiquement confirmés sont récupérées à partir de la base SISMI⁴ sur un poste dédié au service LAV. La récupération des

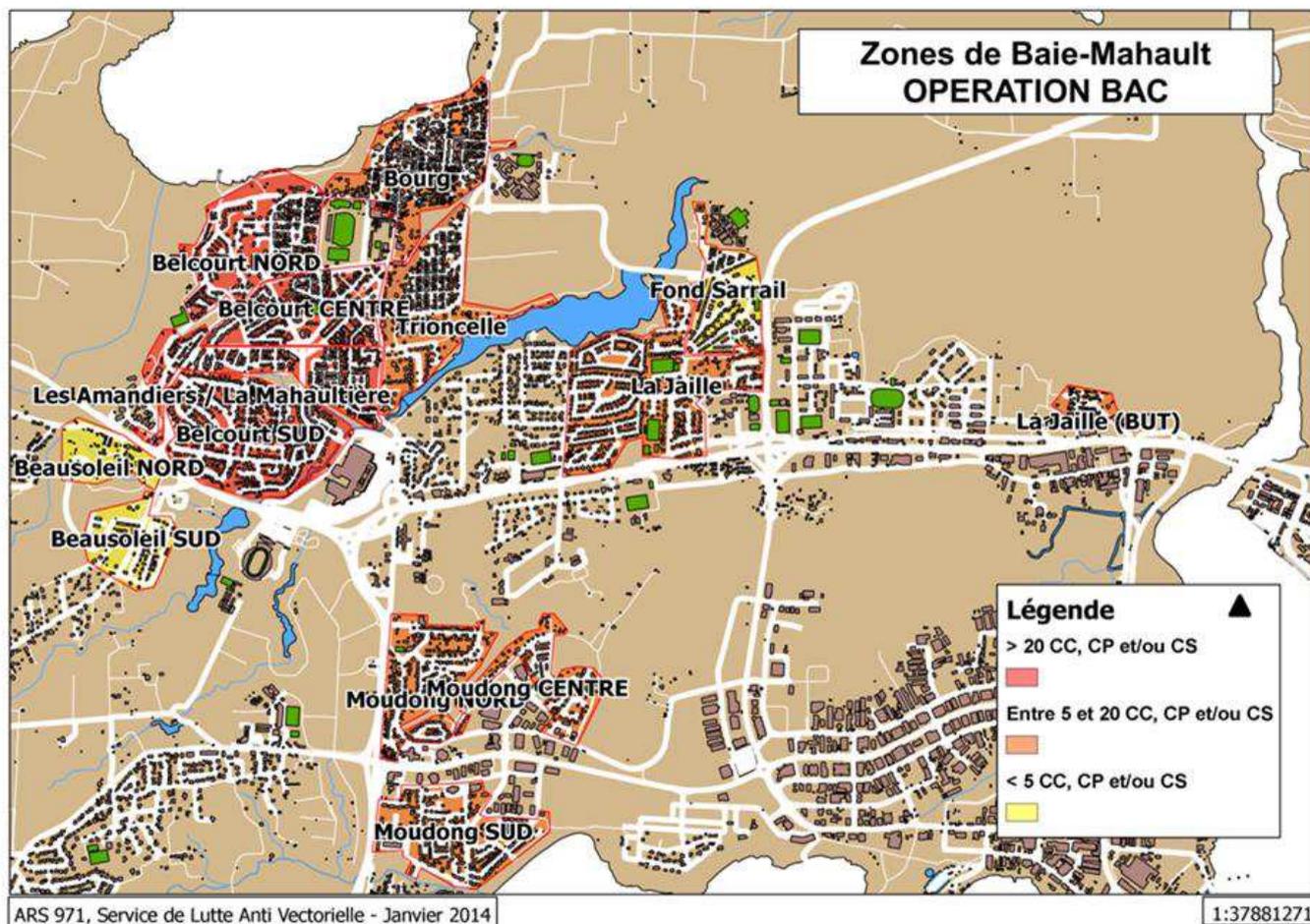
variations par commune du nombre de cas évocateurs à partir de SISMI⁴ est à l'étude. Arbitrairement, les cas confirmés sont affectés d'un coefficient 8. Un score qui intègre l'ensemble de ces cas pondérés est obtenu au niveau des lieux-dits. Des tableaux statistiques et des cartes peuvent ainsi être générés automatiquement à différents pas de temps : depuis le début de la mise en évidence de la circulation virale, ou de manière glissante sur les deux ou quatre dernières semaines. L'actualisation des données est réalisée de manière automatique tous les soirs.

Cette base initialement développée pour le chikungunya, peut également traiter les signaux relatifs à la dengue. Le développement a été réalisé par la société In'syst.

⁴ Système de surveillance des maladies infectieuses prioritaires aux Antilles piloté par la Cire Antilles Guyane

| Figure 1 |

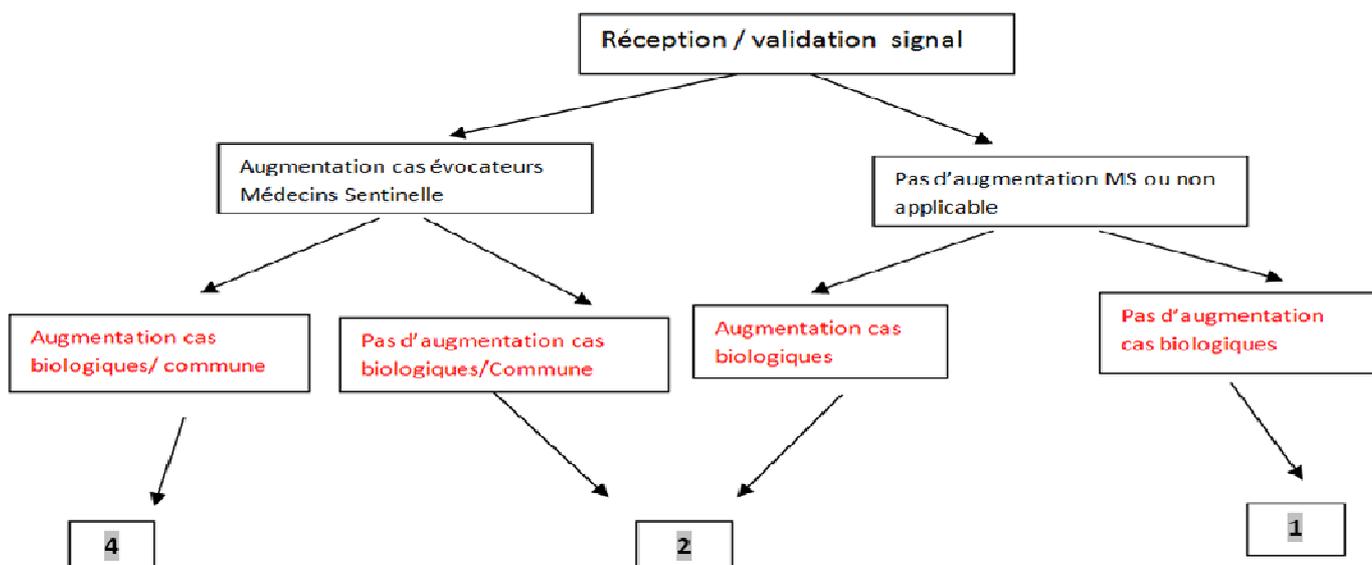
Représentation des zones de circulation virale par le service de Lutte Anti Vectorielle de l'ARS Guadeloupe (janvier 2014) : cas suspects et cas confirmés



(BAC = Brigade Anti Chikungunya ; CC = Cas Confirmés ; CP = Cas Probables ; CS = Cas Suspects)

| Figure 2 |

Algorithme de pondération du signal



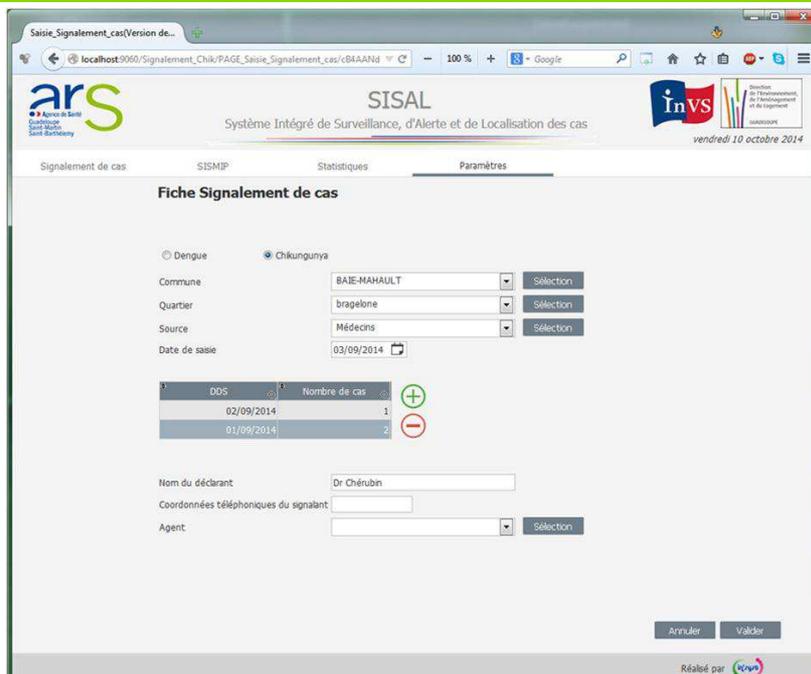
Etat d'avancement, perspectives

La base est pratiquement opérationnelle (Figures 3 et 4). Il manque la possibilité de récupérer automatiquement les variations par commune du nombre de cas cliniquement évocateurs, pour finaliser le calcul des pondérations. Cet aspect est à l'étude par la Cire AG qui devrait également intégrer dans SISMIP la base lieux-dits. Les tests pourraient débuter dans les semaines à venir. Ils permettront de valider l'ergonomie de l'application, d'affiner ou d'ajuster le cas échéant l'algorithme de pondération et d'apprécier l'opérationnalité des cartes (mise en page aux échelles adaptées, choix des couches de données référentielles). Une réflexion est par ailleurs en cours avec les laboratoires d'analyses médicales, afin que ceux-ci intègrent la base lieux-dits dans leur système informatique. On peut toutefois admettre que cette base arrive trop tard pour l'épidémie de chikungunya par rapport à l'objectif initialement fixé. En effet, très

peu de signaux sont actuellement recueillis d'une part et d'autre part, le niveau d'immunité des populations est relativement élevé. Par ailleurs, le mode de diffusion spatiale des cas a beaucoup changé depuis le franchissement du pic de l'épidémie, atteint début juin. L'application pourra néanmoins contribuer utilement à l'analyse spatiale de l'épidémie a posteriori et à ses futures recrudescences le cas échéant. Elle devrait pouvoir en outre totalement être utilisée pour orienter les mesures de gestion lors de l'introduction d'un nouvel arbovirus transmis par Ae. Aegypti (virus zika par exemple). Enfin, dès lors que les études auront permis d'adapter l'algorithme à la circulation de la dengue, l'application devrait pouvoir totalement être utilisée pour orienter les actions de la LAV également dans le cadre du contrôle de cette maladie.

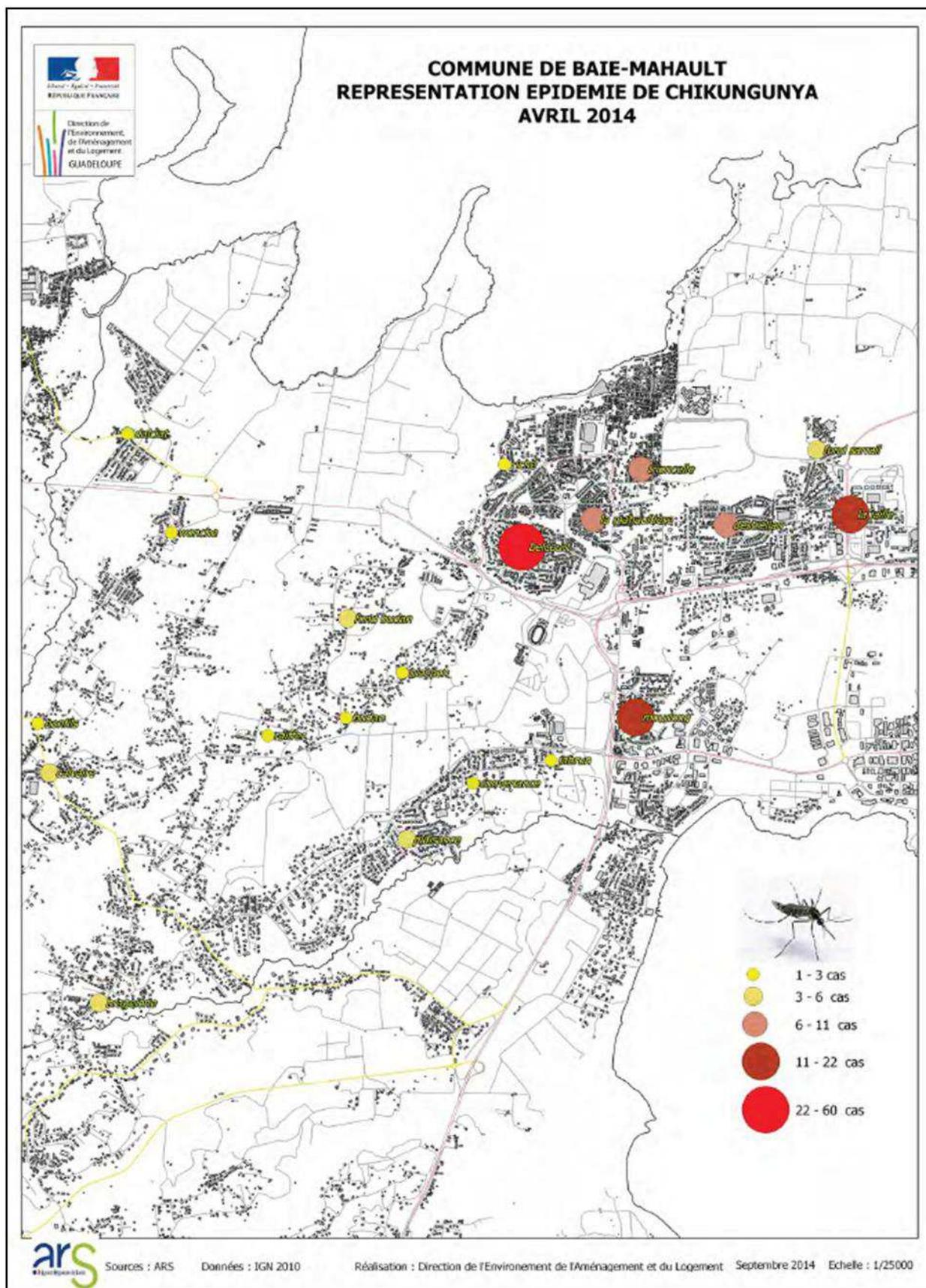
| Figure 3 |

Ecran de saisie des cas



| Figure 4 |

Représentation des zones de circulation virale par la DEAL (Août 2014) : cas confirmés uniquement



Investigations épidémiologiques menées autour des cas de chikungunya en Guyane de décembre 2013 à juin 2014

Vanessa Ardillon¹, Luisiane Carvalho¹, Marion Petit-Sinturel¹, Audrey Andrieu¹, Martine Ledrans¹

¹ Cellule de l'InVS en région (Cire) Antilles-Guyane

1/ INTRODUCTION

Au début du mois de décembre 2013, une épidémie due au virus du chikungunya a été identifiée à St Martin. C'est la première incursion du virus dans les Amériques. Comme cela est préconisé dans le Programme de Surveillance d'Alerte et de Gestion de l'Émergence (PSAGE) du chikungunya, l'alerte a été transmise aux autorités en Guyane, afin qu'elles mettent en place des actions visant à prévenir l'introduction du virus dans le département ; parallèlement, un système de surveillance épidémiologique du chikungunya a été mis en place dans les Antilles françaises et en Guyane afin de suivre la propagation du virus dans ces départements. Le comité d'experts des maladies à caractère épidémique (CEMCE) de Guyane a acté le 6 décembre 2013 qu'une épidémie de chikungunya était en cours à

St Martin, et l'Agence régionale de santé a placé la Guyane en phase 1b du PSAGE : « épidémie avérée dans une zone d'échanges avec les Antilles-Guyane » (Encadré 1).

En Guyane, le premier cas a été identifié mi-décembre, il s'agissait d'un cas importé de Martinique ; le premier cas autochtone de chikungunya a été identifié en février 2014. La situation épidémiologique ayant évolué, le CEMCE a proposé le passage en phase 2a du PSAGE « circulation modérée du virus, avec des chaînes de transmission localisées ». L'ARS a acté ce changement de phase. Les actions de surveillance prévoient à cette phase l'investigation de tous les cas confirmés ou probables de chikungunya diagnostiqués en Guyane ou ayant été malade en Guyane.

Encadré 1: Programme de Surveillance, d'Alerte de Gestion des Epidémies (PSAGE) de Chikungunya

Le PSAGE chikungunya a 4 phases opérationnelles :

● Phase 1. Pas de transmission autochtone – l'objectif est d'éviter l'infestation du vecteur

- 1a. pas d'épidémie dans une des zones d'échanges avec les Antilles-Guyane
- 1b. épidémie dans une des zones d'échanges avec les Antilles-Guyane

● Phase 2. Transmission autochtone modérée – l'objectif est de prévenir la dissémination du virus

- 2a. avec foyers épidémiques isolés
- 2b. avec foyer(s) épidémique(s) et avec chaînes locales de transmission

● Phase 3. Epidémie – l'objectif est de limiter l'impact de l'épidémie

● Phase 4. Fin de l'épidémie – l'objectif est de faire le bilan et un retour d'expérience

2/ OBJECTIF

L'objectif principal de ces investigations était d'établir l'existence de chaînes de transmission locale du virus afin de repérer de manière précoce des foyers épidémiques. Ainsi, des actions de gestion appropriées pouvaient être mises en place par les autorités compétentes en coordination avec l'ARS. Par ailleurs, ces investigations de terrain étaient l'occasion de transmettre des informations sur les mesures de prévention et de protections individuelles.

3/ METHODE

Afin d'identifier des chaînes locales de transmission du virus il était nécessaire de mener une investigation épidémiologique autour des cas confirmés et/ou probables de chikungunya pour rechercher d'autres cas dans l'entourage, qui pourraient être à l'origine de la contamination ou bien être des cas secondaires. Un cas cliniquement évocateur de chikungunya était défini comme une personne ayant une fièvre supérieure à 38,5°C et des arthralgies intenses des extrémités, sans autre point d'appel infectieux identifié. Un cas confirmé de chikungunya était une personne ayant une RT-PCR

positive pour le chikungunya. Un cas probable de chikungunya était une personne ayant une sérologie IgM positive pour le chikungunya.

La Cellule de l'InVS en régions (Cire) Antilles-Guyane a coordonné les investigations et a formé les agents de l'ARS de Guyane qui ont réalisé les investigations.

La zone d'investigation était définie par un cercle d'un rayon de 100 m minimum autour du lieu de résidence du cas à l'origine de l'investigation. Une personne de chaque foyer situé dans la zone d'investigation était interrogée sur le nombre de personnes vivant dans le foyer, le nombre de personnes venant régulièrement ou ayant séjourné dans le foyer au cours du mois précédent, le nombre de personnes ayant présenté de la fièvre à partir de la date de début des signes du cas à l'origine de l'investigation et pour ceux-ci, la présence de douleurs articulaires. Pour chaque personne répondant à la définition de cas suspect, ou présentant de la fièvre sans diagnostic différentiel, un questionnaire « malade » a été administré. Ce questionnaire permettait de vérifier si la personne avait bien présenté les symptômes correspondant à un cas cliniquement évocateur de chikungunya ; dans ce cas, la notion de consultation médicale,

5/ DISCUSSION - CONCLUSION

Détecter précocement les cas de chikungunya est essentiel pour éviter, ou au moins limiter la propagation du virus. Mais cela nécessite de réaliser des investigations autour de chaque cas confirmé ou probable. Or ces investigations nécessitent de mobiliser d'importants moyens humains. Chaque investigation nécessite un minimum de 2 heures de préparation à un épidémiologiste, 3 heures d'investigation sur le terrain avec une équipe de 2 à 8 personnes. Il est aussi nécessaire de disposer d'un à deux véhicules pour les déplacements.

L'identification rapide de cas groupés de chikungunya a certainement contribué à limiter la circulation du virus dans le département :

- Fin juin, soit six mois après l'identification du premier cas importé de chikungunya, aucun territoire en Guyane n'était encore en situation d'épidémie.
- Certains foyers, et même de taille importante, ont pu être éteints comme par exemple celui de Cité 205 à Kourou (cf article de Brelivet et al dans ce BVS).

Remerciements

L'équipe de la Cire en Guyane remercie M. Meurin, directeur général de l'ARS, pour avoir autorisé et même incité ses agents à participer aux investigations, et toutes les personnes ayant participé en particulier Chantal Rathon qui a participé à quasiment toutes les investigations, et également : Marie Alcide, Isabelle Batany, Emilie Bonnet, Damien Brelivet, Rocco Carlisi, Claire Cazaux, Claudia Chery-René-Aubin, Jean Dagon, Marie-Lou Darchez, Mario Dasi, Gérard Deviers, Lyne Donatien, Marjorie Dumorin, Hélène Duplan, Emmanuel Edgard, Hélène Euzet, Daniel Gimenez, Camille Girouin, Nathalia Jérôme, Danièle Le Bourhis, Myrielle Lony, Nathalie Merle, Olivier Rey, Luc Richard, Odile Rimbart, Denis Robin, Solène Rose-Hélène, Francine Sasson, Josette Vallée, Jessy Tablon, Christian Vincent. Nous remercions Sandrine Chantilly et ses équipes du Conseil Général et Stéphanie McKenzie pour leur gracieuse participation.

Epidémie de chikungunya en Guadeloupe et en Martinique : deux estimations de l'incidence des formes cliniques de la maladie au cours de l'épidémie

Alain Blateau¹, Sylvie Cassadou¹, Josselin Vincent², Elise Daudens-Vaysse¹, Joël Gustave³, Didier Camy², Jacques Rosine¹, Martine Ledrans¹

¹ Cellule de l'InVS en région (Cire) Antilles-Guyane, ² Département de veille sanitaire, Agence régionale de santé de Martinique, ³ Service de lutte antivectorielle (LAV), Agence Régionale de Santé de Guadeloupe

INTRODUCTION

Le chikungunya est une arbovirose causée par un alphavirus de la famille des Togaviridés (CHIKV), transmise par des moustiques de la famille des Aedes, principalement *A. aegypti* présent aux Antilles et *A. albopictus*. Elle se manifeste typiquement par une fièvre accompagnée d'arthralgies, d'évolution généralement favorable, les symptômes articulaires pouvant persister ou récidiver pendant des mois, voire des années [1].

Les premiers cas suspects de chikungunya dans les Amériques ont été identifiés à Saint-Martin mi-novembre 2013. Ensuite, le chikungunya a émergé successivement à Saint-Barthélemy, en Martinique, en Guadeloupe et enfin en Guyane.

Le passage en épidémie a été prononcé début décembre à Saint-Martin et fin décembre à Saint-Barthélemy. L'épidémie a suivi, ensuite, une évolution assez comparable dans les deux îles, progressant jusqu'au début de février à Saint-Barthélemy et jusqu'à mi-février à Saint-Martin. Depuis, le nombre de consultations a

diminué et s'est stabilisé à un niveau témoignant d'une circulation virale modérée entre mars et octobre 2014, date de rédaction du présent article. En Martinique, les premiers cas confirmés ont été détectés en décembre 2013. La circulation virale a rapidement progressé sur l'ensemble du territoire et le passage en phase d'épidémie a été déclaré le 23 janvier 2014. Après avoir atteint son pic début juin, l'épidémie a lentement décliné jusqu'en octobre 2014. En Guadeloupe, les premiers cas confirmés ont été détectés fin décembre 2013. La circulation virale s'est ensuite intensifiée mais en restant géographiquement limitée. L'épidémie s'est généralisée début avril 2014 et a atteint son pic au début du mois de juin. La déclin a été plus rapide qu'en Martinique. En Guyane, les premiers cas autochtones ont été enregistrés en février 2014. Le virus a d'abord circulé au sein de foyers à Kourou et à Matoury puis à Cayenne et dans d'autres communes du littoral. En octobre 2014, l'épidémie est déclarée dans cette zone du littoral guyanais [2]. Le bilan de l'épidémie au 19 octobre est présenté en tableau 1.

| Tableau 1 |

Bilan de l'épidémie de chikungunya dans les DFA au 19 octobre 2014

| | Saint-Martin | Saint-Barthélemy | Martinique | Guadeloupe | Guyane |
|--|--------------|------------------|------------|------------|-----------------|
| Population | 36 992 | 9171 | 398 864 | 411 507 | 239 849 |
| Nombre hebdomadaire de consultations au pic | 360 | 82 | 3150 | 6440 | Pic non atteint |
| Estimation du nombre de cas ayant consulté | 4330 | 1063 | 68 340 | 80 430 | 5910 |
| Incidence cumulée | 11,7 % | 11,6 % | 17,1 % | 19,5 % | 2,5 % |

A la suite de cette émergence, un dispositif de surveillance épidémiologique a été mis en place dans le cadre des programmes de surveillance, d'alerte et de gestion de l'émergence du chikungunya (Psage-chikungunya) définis dans chaque territoire. Ce dispositif s'appuie sur les principaux outils déjà développés pour la surveillance de la dengue, maladie endémo-épidémique dans les Antilles et en Guyane. En phase épidémique, les objectifs de la surveillance sont de 1) suivre les tendances spatiotemporelles de l'épidémie, 2) estimer la gravité de l'épidémie, 3) détecter un changement dans la gravité ou les caractéristiques des cas [2].

En revanche, la surveillance mise en place ne permet pas d'estimer « en temps réel » le fardeau de l'épidémie. En effet, l'indicateur principal du suivi de l'évolution et de l'ampleur de l'épidémie est le nombre de consultations pour chikungunya vus en médecine de ville estimé à partir des déclarations de médecins sentinelles [3,4]. Or, il existe une part de personnes symptomatiques qui ne consultent pas de médecin généraliste. Cette part a fait l'objet d'une estimation à 8% pour la dengue lors de l'épidémie de 2001-2002 [5]. Les incidences relatives cumulées des consultations pour chikungunya en médecine de ville ne constituent donc pas, en l'état, un estimateur fiable de l'incidence de la maladie dans la population.

Le chikungunya a largement diffusé dans une population naïve occasionnant plusieurs cas simultanés dans une même famille (ce qui est moins fréquemment observé lors d'épidémies de dengue). Les douleurs articulaires intenses ont pu entraîner des difficultés de déplacement vers le cabinet médical ou, a contrario, des formes bénignes ont pu pousser des individus d'une famille à ne pas consulter lorsque le diagnostic avait été préalablement posé pour un autre membre de la famille. Pour la dengue, la crainte de survenue brutale au décours de la maladie d'une forme grave « dite dengue hémorragique » peut également conduire à une consultation médicale plus systématique que pour le chikungunya. Pour l'ensemble de ces raisons, il était plausible que la part de non consultants soit supérieure lors de cette épidémie de chikungunya à celle observée lors des épidémies de dengue.

En juin 2014, alors qu'il était estimé que plus de 3000 personnes en Martinique et plus de 6000 en Guadeloupe consultaient par semaine pour le chikungunya et qu'environ 8,5 % de la population de ces deux départements avaient consulté pour chikungunya, les autorités sanitaires souhaitaient savoir quelle proportion de la population avait présenté une forme clinique de la maladie afin d'anticiper sur l'évolution de l'épidémie. Cette demande visait également à apprécier si un pic massif pouvait encore survenir compte tenu de la décrue observée à la Réunion en 2006 à partir de 14 % de population touchée.

Dans ce contexte, deux enquêtes en population générale ont été mises en place au cours de l'épidémie, une enquête d'évaluation rapide en Martinique en juin 2014 et, par la suite, en août 2014, une enquête téléphonique en Martinique et en Guadeloupe toutes deux dans le but d'estimer l'incidence des formes cliniques de chikungunya que les personnes atteintes aient ou non consulté un médecin de ville. Par ailleurs, la seconde enquête avait aussi pour objectif de confronter la fréquence de diagnostic de chikungunya en médecine de ville déclarée par les participants avec les données d'incidence estimées par le réseau sentinelle.

METHODES

Enquête d'évaluation rapide

La première enquête menée par l'Agence Régionale de Santé de Martinique était une enquête d'évaluation rapide en population générale. Elle s'est déroulée sur un jour, le samedi 21 juin 2014. La taille de l'échantillon a été estimée à 500 personnes pour obtenir une précision de 5 % sur un pourcentage de consultants estimé à environ 20 %. Vingt quartiers ont été tirés au sort parmi la liste des quartiers disponible dans la BD-Topo de l'IGN. Vingt cinq foyers devaient être enquêtés dans chaque quartier. Les enquêteurs ont recueilli auprès d'une personne par foyer des informations socio-démographiques sur les foyers et des informations concernant la pratique de consultation médicale en cas de survenue de symptômes chez les membres du foyer. Au final, seules les informations concernant directement les répondants ont été exploitées.

Enquête téléphonique en population générale

La seconde enquête menée en Martinique et en Guadeloupe par les Agences Régionales de Santé était une enquête téléphonique en population générale. Il s'agissait d'une enquête de type Omnibus Express© menée par l'institut de sondage Ipsos. Deux échantillons, un de 450 individus en Martinique et un de 450 en Guadeloupe, représentatifs des individus âgés de 15 ans et plus, résidents permanents dans la région concernée, ont été sélectionnés par la méthode des quotas. Les quotas portaient sur le sexe, l'âge et la catégorie socioprofessionnelle, après stratification sur la zone géographique de résidence. L'enquête portait sur les connaissances sur le chikungunya de la population, sur la perception de la communication effectuée par les pouvoirs publics et sur les comportements de prévention. Elle comportait également un volet épidémiologique concernant la survenue de symptômes de chikungunya, le recours à la consultation et le diagnostic posé par le médecin. L'enquête téléphonique basée sur le système CATI (Computer Assisted Telephonic Interviews) a été menée du 7 au 16 août 2014 en Guadeloupe et du 12 au 26 août 2014 en Martinique.

Les pourcentages de personnes déclarant avoir présenté le chikungunya (i.e apparition d'une fièvre accompagnée de douleurs articulaires), ayant consulté pour de tels symptômes et de personnes ayant eu un diagnostic de chikungunya posé par le médecin ont été calculés. Afin de pouvoir comparer le pourcentage des personnes ayant eu un diagnostic médical de chikungunya selon l'enquête Ipsos qui ne concernait que les plus de 15 ans avec l'incidence des consultations estimée à partir des données du réseau sentinelles, un redressement des données de l'enquête Ipsos a été effectué. En effet, l'incidence chez les moins de 15 ans est inférieure à celle chez les plus de 15 ans. Le ratio d'incidence de 0,62 [0,58-0,67] observé chez les consultants de SOS médecins dans la population du centre et du nord de la Martinique a été appliqué pour effectuer ce redressement.

RESULTATS

Enquête d'évaluation rapide

Parmi les 20 quartiers tirés au sort, 2 n'ont pas été enquêtés. Dans chaque quartier, il était prévu d'inclure 25 foyers et il a été inclus entre 20 et 32 foyers. Au total, 495 foyers ont été enquêtés.

Les personnes incluses étaient âgées de 18 à 97 ans. La répartition des âges des personnes incluses dans l'échantillon est significativement différente de celle de la population de Martinique (Test du χ^2 , $p < 0.001$). Les personnes de plus de 50 ans sont plus représentées dans l'échantillon (Tableau 2).

| Tableau 2 |

Répartition des âges en Martinique et dans l'échantillon (n=489)

| | De 18 ans à moins de 25 ans | De 25 ans à moins de 50 ans | De 50 ans à moins de 75 ans | De plus de 75 ans |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Martinique | 33 828 (11 %) | 130 281 (43 %) | 107 146 (36 %) | 28 417 (9 %) |
| Echantillon | 14 (3 %) | 135 (28 %) | 270 (55 %) | 70 (14 %) |

Les personnes incluses étaient majoritairement des femmes : 302 contre 193 hommes. La proportion de femmes dans l'échantillon est significativement supérieure à la proportion de femmes dans la population de plus de 18 ans en Martinique (Test du χ^2 , $p < 0.01$) (Tableau 3).

Parmi les personnes qui ont déclaré avoir eu le chikungunya, 60 % [58.3 ; 66.4] ont déclaré avoir consulté un médecin qui a confirmé le diagnostic dans 92% des cas. En conséquence, pour estimer le nombre total de cas cliniques ayant consulté ou non à partir du nombre de cas cliniquement évocateurs estimé à partir du réseau de médecins sentinelles, un coefficient multiplicateur compris entre 1.5 et 1.9 doit être appliqué.

| Tableau 3 |

Répartition des âges en Martinique et dans l'échantillon (n=489)

| | Homme | Femme | Rapport Femme/Homme |
|--------------------|-----------------|----------------|---------------------|
| Martinique | 134 462 (45 %) | 165 210 (55 %) | 1.23 |
| Echantillon | 193 soit (39 %) | 302 (61 %) | 1.56 |

Enquête téléphonique en population générale

Seuls les résultats du volet épidémiologique sont rapportés ici. Les résultats bruts sont présentés au tableau 4.

Le pourcentage de consultation parmi les symptomatiques chez les plus de 15 ans est équivalent entre la Guadeloupe et la Martinique et s'établit à 48 % [43-53].

La comparaison du pourcentage des personnes ayant eu un diagnostic médical de chikungunya dans l'enquête Ipsos avec l'incidence des consultations estimée à partir des données du réseau sentinelles est présentée au tableau 5. Les résultats obtenus sont très proches.

| Tableau 4 |

Nombre et pourcentage de symptomatiques pour le chikungunya, de consultants et de diagnostics chez les personnes de plus de 15 ans en Guadeloupe et en Martinique en août 2014

| | Guadeloupe (N=450) | Martinique (N=450) |
|--|--------------------|--------------------|
| Nombre de personnes déclarant avoir eu les symptômes du chikungunya (%) | 214 (48 %) | 178 (40 %) |
| Nombre de personnes déclarant avoir consulté un médecin (%) | 105 (23 %) | 85 (19 %) |
| Nombre de personnes ayant eu un diagnostic de chikungunya (%) | 90 (20 %) | 69 (16 %) |

| Tableau 5 |

Comparaison du pourcentage des personnes ayant eu un diagnostic médical de chikungunya dans l'enquête Ipsos avec l'incidence des consultations estimée à partir des données du réseau de médecins sentinelles en Martinique et en Guadeloupe en août 2014

| | Guadeloupe | Martinique |
|--|--------------------|--------------------|
| Date de référence | 17 août (S2014-33) | 24 août (S2014-34) |
| Incidence Ipsos brute (sans les moins de 15 ans) | 20 % | 16 % |
| Incidence Ipsos redressée (tenant compte des moins de 15 ans) | 18,4 % | 14,8 % |
| Incidence estimée à partir du réseau de médecins sentinelles | 74 229 soit 18,3 % | 59 236 soit 15,1 % |

Pour une part non négligeable des personnes pensant avoir eu le Chikungunya et ayant consulté un médecin, le diagnostic de Chikungunya n'a pas été confirmé par le médecin. Sous l'hypothèse que ce taux d'erreur d'auto diagnostic par les personnes interrogées est identique chez les personnes n'ayant pas consulté, il est nécessaire de tenir compte de cette correction (14,3 % en Guadeloupe et 18,8 % en Martinique) pour estimer l'incidence des signes cliniquement évocateurs de chikungunya dans la population adulte. A la date de l'enquête, cette incidence peut ainsi être estimée à 40,7 % en Guadeloupe et 32,2 % en Martinique. En tenant compte de la différence d'incidence entre les moins de 15 ans, non concernés par l'enquête Ipsos, et les plus de 15 ans, cette incidence est de 37,4 % en Guadeloupe et de 30,0% en Martinique dans la population générale.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Enquête d'évaluation rapide

Comme attendu dans ces enquêtes rapides, l'échantillon n'est pas représentatif de la population martiniquaise tant sur le plan de la répartition par sexe et par âge que sur le plan du nombre de personnes du foyer. En effet, dans ce mode d'enquête à domicile avec un seul passage, il y a plus de chance de trouver un participant lorsqu'il y a beaucoup de personnes dans le foyer, et il y a plus de chance que ce soit une femme ou une personne âgée. Par ailleurs, dans l'échantillon, les personnes âgées et les femmes consultent plus fréquemment que les autres ce qui est cohérent avec ce que l'on sait des pratiques de consultation de la population. Il y a donc une surestimation du taux de consultation dans l'enquête.

L'intérêt de cette évaluation est d'avoir donné dans un délai rapide, une fourchette du coefficient permettant d'évaluer le nombre de cas cliniques. Compte tenu du biais de surestimation du taux de consultation mis en évidence, le coefficient multiplicateur à utiliser était sans doute proche de la borne supérieure de l'intervalle soit 1,9.

Enquête téléphonique en population générale

Cette enquête utilisant la méthode des quotas présente les limites inhérentes à ce mode d'enquête. Son avantage est que cette méthode permet d'avoir des résultats rapides sur l'incidence des formes cliniques du chikungunya dans la population et sur le comportement des patients vis-à-vis de cette maladie. Faite par téléphone, elle ne s'est adressée qu'à des personnes de plus de 15 ans ce qui a nécessité de faire des redressements compte tenu de la différence d'incidence liée à l'âge. Le coefficient disponible pour ces redressements n'est pas particulièrement adapté au contexte puisqu'il est issu des consultations de SOS médecins qui n'interviennent que sur une partie de la Martinique et dont la patientèle est particulière mais à défaut de données plus pertinentes, il a été utilisé pour la Martinique et la Guadeloupe.

Les résultats de l'enquête Ipsos et les estimations de la surveillance par les médecins sentinelles sont en totale cohérence tant en Guadeloupe qu'en Martinique ce qui renforce la validité des deux outils mis en œuvre.

L'enquête Ipsos montre que pour 10 personnes qui ont consulté le médecin pour chikungunya, 12 personnes disent avoir eu le Chikungunya et n'ont pas consulté. Ce taux moyen depuis le début de l'épidémie est le même en Martinique et en Guadeloupe.

L'incidence des formes cliniques de la maladie a pu être estimée à 37,4 % en Guadeloupe et à 30,0 % en Martinique à la date de l'enquête. Pour passer de l'incidence estimée à partir du réseau de médecins sentinelles à l'incidence clinique globale de la maladie, il faut appliquer un coefficient multiplicateur de 2, aussi bien en Guadeloupe qu'en Martinique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les deux enquêtes menées sont certes imparfaites mais elles ont permis d'apporter une réponse à la question posée dans un délai assez bref, compatible avec la gestion au quotidien de l'épidémie.

S'agissant de l'estimation de la proportion des personnes ayant consulté pour chikungunya, les deux enquêtes donnent des résultats concordants en Martinique. Les résultats de l'enquête Ipsos sont très cohérents entre les deux territoires. Ces éléments renforcent la validité des réseaux de médecins sentinelles pour estimer le nombre de consultations et suivre l'évolution de l'épidémie de chikungunya. Pour connaître l'incidence clinique globale et donc tenir compte des personnes qui ne consultent pas, il faut multiplier les données du réseau de médecins sentinelles par 2, aussi bien en Guadeloupe qu'en Martinique.

Cette incidence clinique ne tient pas compte des cas asymptomatiques et pour être en mesure d'évaluer l'incidence réelle de la maladie dans la population, il faudrait compléter ces données par une enquête sérologique en fin d'épidémie. Une telle enquête a déjà été réalisée à Saint Martin, premier territoire touché par le chikungunya. Ses résultats sont présentés dans ce BVS.

Références

1. Pialoux G, Gaüzère B-A, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(5):319-27
2. Ledrans M, Cassadou S, Boucau S, Huc-Anaïs P, Leparç-Goffart I, Prat C, *et al.* Émergence du chikungunya dans les départements français d'Amérique : organisation et résultats de la surveillance épidémiologique, avril 2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(21-22):368-79. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/20-21/2014_20-21_1.html
3. Bateau A., Davidas M., Romagne MJ., Anglio J., Suivant C., Rosine J. Le réseau de médecins sentinelles de Martinique en 2011. *Bulletin de veille sanitaire des Antilles Guyane* 2011;5:5-7.
4. Cassadou S. Le réseau de médecins sentinelles en Guadeloupe. *Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane* 2008;10:3-4.
5. S. Merle, J. Rosine, V. Boudan, V. Cicchero, P. Chaud. Estimation de l'ampleur de l'épidémie de dengue en Martinique, 2001-2002. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.* 2004.45 ; 215-6.

Epidémie de chikungunya à Saint-Martin : estimation de la séroprévalence, des proportions de patients symptomatiques et asymptomatiques et du recours aux soins, juillet 2014

Noëilly Gay¹, Dominique Rousset², Patricia Huc³, Séverine Matheus², Martine Ledrans¹, Jacques Rosine¹, Sylvie Cassadou¹, Harold Noel⁴

¹ Cellule de l'InVS en région (Cire) Antilles-Guyane, ² Centre National des Arbovirus et virus Influenza, Institut Pasteur de Guyane, Cayenne, Guyane, ³ Laboratoire Saint-Martin Biologie, Marigot, Saint-Martin, ⁴ Département des Maladies Infectieuses de l'InVS, Saint Maurice, France

1/ INTRODUCTION

Le virus du Chikungunya, du genre *Alphavirus* appartenant à la famille des *Togaviridae*, a été isolé pour la première fois en Tanzanie, en 1953 [1]. C'est une infection tropicale dont les manifestations cliniques sont de la fièvre, un rash cutané et des arthralgies aiguës pouvant être persistantes [2]. Au cours de la dernière décennie ce virus a ré-émergé en Afrique, Asie du Sud et du Sud-est et dans l'Océan Indien en causant de larges épidémies [3]. L'implantation d'*Aedes albopictus* en Europe et l'expansion territoriale d'*Aedes aegypti* dans les Amériques, couplée à l'importance des échanges de personnes avec les zones d'endémie augmente le risque d'émergence du virus dans de nouvelles régions [3].

Les premiers cas suspects de chikungunya dans les Amériques ont été identifiés à Saint-Martin mi-novembre 2013. La souche asiatique du virus chikungunya était impliquée dans cette émergence et le vecteur *Aedes aegypti*, largement distribué sur l'île, a permis sa transmission [4]. Du fait de la superficie réduite de ce territoire, la situation a vite évolué vers l'épidémie avec la détection de cas dans plusieurs quartiers de la partie française de l'île. Le passage en épidémie était prononcé le 6 décembre 2013 à Saint-Martin. Le nombre hebdomadaire de cas cliniquement évocateurs de chikungunya vus en médecine de ville a suivi une évolution croissante jusqu'à mi-février avec un maximum de 226 cas évocateurs hebdomadaires et une moyenne hebdomadaire sur la période de 150 cas. Depuis, le nombre de consultations et l'activité hospitalière liée au chikungunya a diminué, conduisant les autorités sanitaires à replacer Saint-Martin en phase de transmission modérée le 30 avril 2014. Entre cette date et le début de l'étude, une moyenne de 43 cas évocateurs hebdomadaires ont été vus en médecine de ville.

Début juillet, à l'entrée de la saison humide qui offre des conditions favorables à la prolifération du vecteur et donc présente un risque de reprise de la circulation virale, une étude prospective de séroprévalence a été réalisée. L'objectif principal était d'estimer le taux d'immunité de la population de Saint-Martin en vue d'anticiper la dynamique de transmission à venir. Secondairement, la proportion de patients asymptomatiques et le niveau de recours à la médecine générale durant l'épidémie ont été estimés.

2/ MATERIEL ET METHODES

La population d'étude correspondait aux personnes résidant depuis au moins six mois en partie française de l'île de Saint-Martin et s'étant présentées au laboratoire d'analyses médicales SAINT-MARTIN BIOLOGIE (unique laboratoire du territoire) entre le 3 et le 8 juillet 2014 pour un prélèvement sanguin. Un formulaire de consentement et une fiche de renseignements étaient remplis par la personne acceptant de participer à l'étude. Un prélèvement de sang veineux de 5 ml pour les adultes et de 2 ml pour les mineurs était effectué (à l'exclusion des nourrissons de moins de 6 mois). Les informations recueillies étaient les suivantes : sexe, âge, catégorie

socioprofessionnelle, antécédents de symptômes du chikungunya (douleurs articulaires et fièvre) dans les six mois précédents et consultation médicale de ville pour ces symptômes le cas échéant. En vue d'éviter une surestimation de la prévalence dans l'éventualité d'une reprise de l'épidémie pendant la période des prélèvements, toute personne se présentant au laboratoire pour un diagnostic biologique du chikungunya aigu était exclue de l'étude. Pour estimer le niveau d'immunité de la population, une taille d'échantillon a été calculée qui correspondait à 138 prélèvements pour une prévalence supposée de 10% et une précision requise de 10 %.

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration au Comité de Protection des Personnes d'Île de France VI et à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés. Conformément à la législation en vigueur, aucune information nominative n'a été collectée et les données récoltées étaient agrégées (classe d'âges) avant traitement informatique ce qui garantit l'anonymat des participants à l'étude.

Après la collecte d'échantillons réalisée entre le 3 et le 8 juillet 2014, les sérums ont été conservés à moins 20°C pendant moins d'une semaine, avant leur envoi à l'Institut Pasteur de Guyane sous carboglace.

Une recherche d'IgG et IgM sériques dirigées contre le virus chikungunya a été réalisée sur les sérums (par des techniques immunoenzymatiques mises au point par le Centre National de Référence des arbovirus, respectivement ELISA et MAC-ELISA). Si des IgM, des IgG ou les deux types d'anticorps étaient détectés, le résultat de l'analyse était considéré positif.

Pour éviter les biais de recrutement, un redressement par standardisation directe a été réalisé à partir des données sociodémographiques (sexe et âge) provenant du recensement de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) de 2010. Le traitement statistique des données a permis d'estimer la séroprévalence du chikungunya en population. Les proportions de formes asymptomatiques, de patients ayant présenté les signes cliniques du chikungunya (avec confirmation biologique ou non) et de ceux ayant consulté un médecin généraliste ont aussi été calculées.

3/ RESULTATS

3.1./ Description de l'échantillon

Les variables sexe et âge étaient réparties différemment entre l'échantillon et la population générale. Ainsi, les femmes étaient surreprésentées dans l'échantillon (Tableau 1), avec, parallèlement, une séroprévalence différente entre homme et femme dans l'échantillon. Les répartitions des effectifs par tranche d'âge étaient également différentes entre échantillon et population : 18% de [6 mois – 29 ans] dans l'échantillon contre 49% dans la population avec une séroprévalence variable selon les tranches d'âge au sein de l'échantillon. Un redressement par standardisation directe a donc été réalisé sur les variables sexe et âge.

| Tableau 1 |

Distribution des variables sexe et âge dans l'échantillon (n = 203) et la population de Saint-Martin* (n = 36 280)

| | n échantillon | % | N population | % |
|-------------------------------------|---------------|-----|--------------|-----|
| Effectif total | 203 | 100 | 36980 | 100 |
| Répartition par sexe | | | | |
| homme | 74 | 36 | 17519 | 47 |
| femme | 129 | 64 | 19461 | 53 |
| Répartition par classe d'âge | | | | |
| 6 mois-29 ans | 37 | 18 | 18197 | 49 |
| 30-44ans | 55 | 27 | 9070 | 25 |
| 45-59 ans | 66 | 33 | 6726 | 18 |
| 60 ans et plus | 45 | 22 | 2983 | 8 |

Source : Insee 2010 (recensement)

3.2./ Séroprévalence

Parmi les 203 échantillons testés, 42 avaient un résultat positif (20,69%). Le tableau 2 présente l'estimation de la séroprévalence dans la population générale, après redressement, ainsi que les séroprévalences corrigées par sexe, âge et catégorie socioprofessionnelle.

| Tableau 2 |

Estimation de la séroprévalence du virus chikungunya après redressement sur l'âge et le sexe

| | | Séroprévalence (%) |
|---|---|--------------------|
| Classe d'âge | | |
| | 6mois-29ans | 14,8 [3,1 - 26,5] |
| | 30-44ans | 11,7 [3,0 - 20,4] |
| | 45-59ans | 21,6 [11,4 - 31,7] |
| | 60 ans et + | 34,5 [20,3 - 48,7] |
| Sexe | | |
| | Hommes | 18,7 [9,5 - 27,8] |
| | Femmes | 15,2 [8,9 - 21,5] |
| Catégories socioprofessionnelles | | |
| | Agriculteurs exploitants | ND |
| | Artisans, Commerçants, Chefs d'entreprise | 15,1 [9,8 - 20,4] |
| | Cadres, Professions intellectuelles supérieures | 6,7 [3,0 - 10,3] |
| | Professions intermédiaires | 21,3 [15,3 - 27,4] |
| | Employés | 15,9 [10,4 - 21,3] |
| | Ouvriers | ND |
| | Retraités | 23,4 [17,1 - 29,6] |
| | Autres | 30,9 [24,1 - 37,8] |
| Population générale | | 16,9 [11,6 - 22,1] |

La proportion de la population ayant été en contact avec le virus chikungunya au sein de la population était estimée à 16,9% [IC 95%, 11,6% - 22,1%], soit 6233 ±1943 personnes.

Aucune différence de séroprévalence entre hommes et femmes n'était finalement observée, respectivement 18,7% [9,5%-27,8%] chez les hommes et 15,2% [IC 95%, 8,9%-21,5%] chez les femmes.

Bien que statistiquement non significative, la séroprévalence tend à être différente selon les tranches d'âge. Ainsi, les personnes de 60 ans et plus ont été plus fréquemment infectées (34,5% [20,3%-48,7%]) que les enfants et adultes de moins de 45 ans (14,8% [IC 95%, 3,1%-26,5%] et 11,7% [IC 95%, 3,0%-20,4%]).

Bien que statistiquement non significative, la séroprévalence tend à varier selon la CSP. La prévalence la plus faible concernait les cadres et professions intellectuelles supérieures (6,7% [IC 95%, 3,0% -10,3 %]) et la plus élevée concernait la catégorie « Autres » (30,9% [IC 95%, 24,1%-37,8%]). Par ailleurs, en raison d'une sous-représentation de certaines catégories socioprofessionnelles, les séroprévalences et leurs intervalles de confiance n'ont pas été calculés pour ces dernières.

3.3./ Formes asymptomatiques et recours aux soins

Au sein de l'échantillon sur les 42 individus séropositifs, 25 déclaraient avoir eu des symptômes relatifs au chikungunya. Ainsi, environ 61,0% ± 15,1 % des personnes infectées par le virus à Saint-Martin ont présenté des symptômes, soit 3 801 personnes.

L'infection serait restée asymptomatique pour environ 39,0 % ± 15,1 % des personnes atteintes. Cela permet d'estimer qu'en population parmi les 6 233 personnes ayant eu un contact avec le virus, ce contact est resté asymptomatique pour 2432 individus.

Concernant le recours aux soins, on estime que **74,4 % ± 17,5 % des individus séropositifs et symptomatiques ont consulté** un médecin. Cela signifie que 2 826 personnes ayant réellement contracté la maladie ont consulté depuis le début de l'épidémie à Saint-Martin. Par ailleurs, parmi les individus séronégatifs de l'échantillon, 25 ont présenté des signes cliniques évocateurs de la maladie (fièvre et arthralgies) et, parmi ces derniers, 11 ont consulté. Si l'on fait la même extrapolation que précédemment, 1 874 personnes non infectées ont consulté un médecin pour un tableau clinique de chikungunya.

Au total, entre le début de l'épidémie et le 3 juillet, 4 701 personnes auraient consultées pour des symptômes relatifs au chikungunya selon les résultats de cette enquête.

4/ Discussion

4.1./ Séroprévalence

Début juillet, la séroprévalence corrigée du chikungunya était estimée à **16,9 % ± 5,3 %** à Saint-Martin (population totale de 36 980 habitants, recensement INSEE, 2010). Ainsi, depuis le début de l'épidémie en novembre 2013, entre 4 290 et 8 176 habitants de Saint-Martin auraient été infectés par le virus du chikungunya.

Cette étude est, à notre connaissance, la première à fournir des données détaillées de séroprévalence aux Amériques depuis l'émergence du virus. L'absence de données de surveillance provenant de la partie hollandaise de l'île (Sint Maarten) ne permet pas d'estimer, même grossièrement, le taux d'attaque de l'infection dans cette zone. Au vu du taux d'immunité en population en partie française de l'île, il est donc probable que la circulation du virus chikungunya se poursuive sur l'île dans les mois à venir. Nous pensons que le taux d'immunité en population du côté hollandais devrait être supérieur à celui de la collectivité de Saint-Martin qui a déployé des efforts plus importants de protection des populations (destruction de gîtes larvaires, pulvérisations d'insecticides, communication) et de monitoring de l'épidémie.

Par ailleurs, bien que la taille réduite de notre échantillon (n=203) ne confère pas de puissance statistique suffisante pour étudier les déterminants de la séroprévalence, certaines caractéristiques ont pu être dégagées.

Ainsi, certains regroupements par classes d'âge ont été effectués en raison de la faiblesse des effectifs et pour faire concorder nos

données avec celles disponibles (INSEE) pour le redressement par standardisation directe. Des classes d'âge étaient hétérogènes comme celle des 6 mois à 29 ans contenant à la fois des enfants et des adultes actifs. Malgré cette limite méthodologique, il a été constaté que les personnes âgées de plus de 60 ans ont été plus souvent infectées par le virus chikungunya : 34,5 % des personnes de cette classe d'âge possédaient des IgM ou des IgG anti-chikungunya. Or, ces individus sont les plus sensibles aux complications aiguës de la maladie, un effort particulier de prévention est donc à conduire en leur direction [5].

Concernant le sexe, on n'observe pas de différence significative de séroprévalence entre hommes et femmes, ce qui est cohérent avec les données de la littérature [6].

A ce titre, la catégorie socioprofessionnelle « Autres » semble être plus infectée par le virus que les autres catégories plus spécifiques. Cette première regroupe des occupations professionnelles relativement hétérogènes avec des inactifs et des emplois non déclarés potentiellement variés. De manière générale, cette catégorie semble plutôt associée à des niveaux de revenus modestes.

En vue d'identifier les facteurs de risque d'infection au virus chikungunya, une étude plus approfondie et prenant spécifiquement en considération les facteurs environnementaux et sociaux pourrait être envisagée. A ce jour, certains facteurs de risque environnementaux ont été clairement identifiés tel que le fait d'avoir un dépôt de déchets proche de son habitation ou de passer plus de huit heures par jour à l'extérieur [7].

4.2./ Formes asymptomatiques et recours aux soins

Dans l'échantillon étudié, 40,5 % des séropositifs ne se souvenaient pas avoir développé les symptômes du chikungunya (soit 39,0 % ± 15,1 % de formes asymptomatiques en population). Même si un biais de mémoire peut exister, les douleurs intenses présentes dans le tableau typique du chikungunya facilitent la mémorisation de la maladie. Il semblerait donc que la part des formes pauci- ou asymptomatiques soit plus élevée au cours de l'épidémie de Saint-Martin que pendant celle de la Réunion en 2005 et 2006 (17 %) [8]. Ce constat pourrait être en lien avec la circulation de souches différentes dans ces deux régions. La souche d'Afrique (Est, Centre et Sud) a circulé à la Réunion alors que la souche Asiatique était impliquée dans l'épidémie des Caraïbes.

On estime que 4 701 ± 1 492 personnes (réellement infectées ou non) auraient consulté un médecin pour des symptômes de chikungunya, soit environ 1/8 de la population. Sur la même période, le système de surveillance (réseau des médecins sentinelles) a estimé à 3 650 le nombre de cas cliniquement évocateurs du chikungunya vus lors de consultations. Le système de surveillance rapporte un nombre de cas cliniquement évocateurs du chikungunya qui correspond à la limite basse de l'intervalle de confiance (nombre de consultations pour chikungunya déterminé dans le cadre de cette étude). Cette observation peut s'expliquer par le fait que le système de surveillance rapporte moins de cas (diagnostic) que l'interrogation des patients (motifs de consultations). Par ailleurs, la population échantillonnée n'est pas nécessairement représentative de la population générale pour le recours aux soins médicaux. Il est probable que les individus de notre échantillon aient un plus grand recours aux soins du fait de leur recours à un laboratoire.

Finalement, le ratio entre le nombre estimé de personnes réellement immunisées et le nombre estimé de personnes ayant consulté pour

chikungunya est de 1,7. L'utilisation de ce ratio pourrait être utile à l'avenir pour estimer globalement le niveau d'immunité de la population à partir des données de surveillance.

5/ CONCLUSION

La séroprévalence estimée du chikungunya dans la population de Saint-Martin, **16,9 % ± 5,3 %** correspond à un taux d'immunité inférieur à celui de la Réunion en fin d'épidémie, on peut donc s'attendre à ce que la transmission virale se poursuive dans les mois à venir. Par ailleurs, cette étude montre que les personnes les plus âgées semblent les plus infectées par le virus, peut-être par défaut de prévention individuelle (répulsifs, moustiquaires). Ces personnes étant par ailleurs les plus exposées aux complications aiguës de la

maladie, un effort particulier de prévention est sans doute à faire en leur direction.

La proportion de formes pauci- ou asymptomatiques, estimée à près de 40 %, est notablement supérieure à celle observée à la Réunion et des études de recherche clinique et biologique seront nécessaires pour apporter des éléments d'explication à cette observation. L'une des hypothèses étant une sévérité plus faible des virus du lignage asiatique par rapport aux virus dérivés du lignage d'Afrique de l'Est, Centrale et du Sud (lignage ECSA) ayant circulé à la Réunion.

Enfin, le niveau de recours aux soins observé laisse penser que les estimations du nombre de cas cliniquement évocateurs vu en médecine de ville produites à partir du système de surveillance sont représentatives de la réalité.

Références

1. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, et al. Estimating chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys : two methods for two critical times of the epidemics. *BMC Infect Dis.* 2008; 8:99.
2. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955; 49: 28-32.
3. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging disease. *Lancet.* 2012; 379(9816): 662-71.
4. Noël H., Rizzo C. Spread of chikungunya from the Caribbean to mainland Central and South America: a greater risk of spillover in Europe? *Euro Surveill.* 2014; 19 (28):pii=20855.
5. Bilan des cas hospitalisés en Guadeloupe – Rapport interne-Cire Antilles-Guyane ; septembre 2014.
6. Setbon M, J Raude J. Le chikungunya à la Réunion: facteurs sociaux, environnementaux et comportementaux en situation épidémique. *Population-F.* 2008; 63 (3): 1-30.
7. Nakkhara P, Chongsuvatwong V, Thammapalo S. Risk factors for symptomatic and asymptomatic chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013; 107 (12):789-96.
8. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg.* 1956; 54(2): 177-191.

Epidémie de chikungunya dans les départements et collectivités français des Amériques : étude descriptive des cas hospitalisés entre décembre 2013 et septembre 2014

Frédérique Dorléans¹, André Cabié², Amandine Vaidie¹, Kinda Schepers³, Luisiane Carvalho¹, Félix Djossou⁴, Christelle Prince⁴, Noëllie Gay¹, Sofia Stegmann⁵, Cyril Clavel⁵, Sylvie Abel², Ruth Trouard², Yvette Adélaïde⁶, Marie-José Romagne⁶, Maguy Davidas⁶, Dominique Courcier⁷, Anabelle Preira⁸, Elvire Couchy³, Fanny Devillards³, Ricardo Casanova⁹, François Cazassus⁹, Raymond Césaire¹⁰, Fatiha Najjioullah¹⁰, Laurence Fagour¹⁰, Cécile Hermann¹¹, Antoine Talarmin¹², Stéphanie Guyomard¹², Séverine Matheus¹³, Dominique Rousset¹³, Antoine Okandze¹⁴, Isabelle Leparç Goffart¹⁵, Olivier Flusin¹⁵, Christine M Prat¹⁵, Sylvie Cassadou¹, Jacques Rosine¹, Martine Ledrans¹

¹ Cellule de l'InVS en région (Cire) Antilles-Guyane, ² Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Martinique, ³ Centre d'investigation clinique (CIC) Antilles Guyane, CHU de Pointe à Pitre, ⁴ Unité des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier de Cayenne, ⁵ Unité de dépistage et soins des maladies transmissibles (UDSMT), Centre hospitalier L.C. Fleming, Saint-Martin, ⁶ Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaires, Agence régionale de santé de Martinique, ⁷ Pôle santé publique, CHU de Martinique, ⁸ Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaires, Agence régionale de santé de Guadeloupe, ⁹ Service de Pédiatrie-néonatalogie, Centre hospitalier L.C. Fleming, Saint-Martin, ¹⁰ Laboratoire de virologie, CHU de Martinique, ¹¹ Laboratoire de virologie, CHU de Pointe à Pitre, Guadeloupe, ¹² Institut Pasteur de Guadeloupe, ¹³ Institut Pasteur de Guyane, ¹⁴ Laboratoire de virologie du Centre hospitalier de Cayenne, Guyane, ¹⁵ CNR-IRBA, Marseille

1/ INTRODUCTION

Le virus chikungunya a été détecté pour la première fois dans la région Amérique-Caraïbe au sein des Départements et Collectivités Français d'Amériques (DFA) en novembre 2013. Les premiers cas de la maladie attestant d'une transmission virale autochtone ont été diagnostiqués à Saint Martin. Les territoires de Saint Barthélemy, la Martinique, la Guadeloupe et enfin la Guyane ont mis en évidence une circulation autochtone entre décembre 2013 et février 2014, selon le territoire. Deux de ces territoires, la Martinique et la Guadeloupe, sont encore en situation d'épidémie en dépit d'une décroissance marquée du phénomène depuis près de quatre mois. Les collectivités de Saint-Martin et de Saint Barthélemy connaissent une transmission virale modérée et stabilisée depuis plusieurs semaines. En Guyane, la transmission virale est soutenue avec une extension de la circulation du virus ces dernières semaines,

conduisant à considérer les communes du littoral en situation d'épidémie.

En phase épidémique, les cas hospitalisés font l'objet d'une surveillance spécifique de la maladie, dont l'objectif est triple : évaluer la gravité du phénomène épidémique par une estimation de la proportion des formes sévères, décrire les groupes de la population développant le plus souvent des formes sévères de la maladie et enfin identifier l'apparition de nouvelles formes cliniques qualifiées de formes inhabituelles de l'infection. Cet article présente une analyse descriptive des premiers cas hospitalisés pour une infection à chikungunya dans les DFA et dans la région des Amériques. Cette restitution, rendue possible par l'harmonisation interrégionale des dispositifs et des outils de surveillance hospitalière, permet d'apporter un éclairage sur la sévérité de l'épidémie dans ces territoires.

2/ MATERIELS ET METHODES

2.1./ Définition de cas

- **Cas hospitalisé pour chikungunya** : Tout patient ayant eu une confirmation biologique (RT-PCR et/ou sérologie) d'infection par le virus du chikungunya et hospitalisé au moins 24 heures dans un service hospitalier de l'un des cinq Départements Français des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane, Saint-Martin et Saint-Barthélemy) pour un motif lié aux manifestations de la phase aiguë de l'infection

- **Forme commune** : tout patient âgé de plus de 10 jours hospitalisé pour fièvre chikungunya sans manifestation inhabituelle ou sévère.

- **Forme inhabituelle** : tout patient âgé de plus de 10 jours hospitalisé pour fièvre chikungunya sans manifestation sévère et présentant une atteinte dermatologique inhabituelle et/ou une atteinte respiratoire et/ou une atteinte hépatique sévère et/ou une atteinte rénale et/ou des manifestations digestives sévères et/ou la décompensation de pathologies préexistantes et/ou d'autres manifestations pouvant être considérées comme inhabituelles.

- **Forme sévère** : tout patient âgé de plus de 10 jours hospitalisé pour fièvre chikungunya présentant au moins une défaillance d'organe.

- **Forme materno-néonatale sévère** : nourrisson de 10 jours ou moins, hospitalisé pour fièvre chikungunya et présentant au moins une défaillance d'organe.

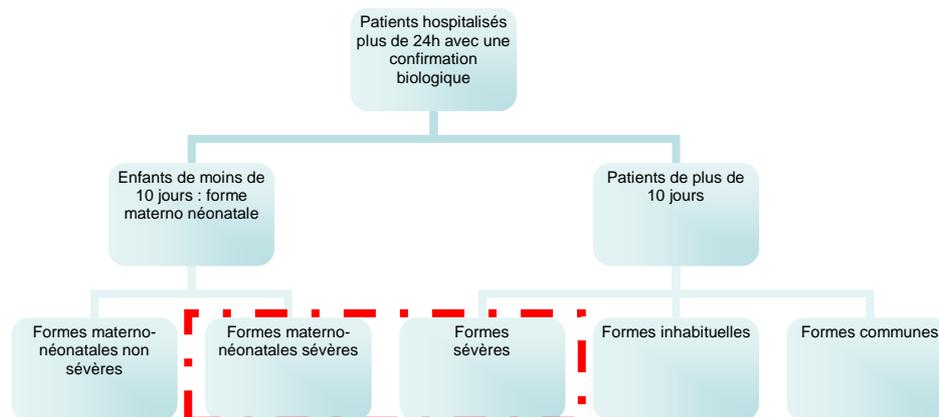
- **Forme materno-néonatale non sévère** : nourrisson de 10 jours ou moins hospitalisé pour fièvre chikungunya et ne présentant pas de défaillance d'organe.

2.2./ Modalités de recueil des données et classement des cas

Selon le territoire, les résultats positifs sont recherchés parmi les résultats de demandes hospitalières de confirmation biologique d'une infection par le virus du chikungunya transmises par les laboratoires de virologie ou alternativement, les patients suspects de chikungunya sont pré-identifiés auprès des Départements d'Information Médicale ou directement auprès des services hospitaliers avant recherche de confirmation biologique. Ensuite, les patients hospitalisés au moins 24h sont identifiés et les services d'hospitalisation repérés auprès du service des admissions de l'hôpital. Une infirmière ou une attachée de recherche clinique (ARC) en charge du recueil des données médicales à partir des dossiers médicaux des patients remplit la « fiche de recueil d'information des patients hospitalisés confirmés ou probables de chikungunya aigu ». Les cas sont ensuite classés en collaboration avec les cliniciens du service d'infectiologie selon l'algorithme suivant et selon les définitions de cas retenues dans le cadre de groupes de travail interdisciplinaires associant épidémiologistes et infectiologues (Figure 1).

| Figure 1 |

Algorithme de classement des cas de chikungunya hospitalisés



2.3./ Analyses descriptives

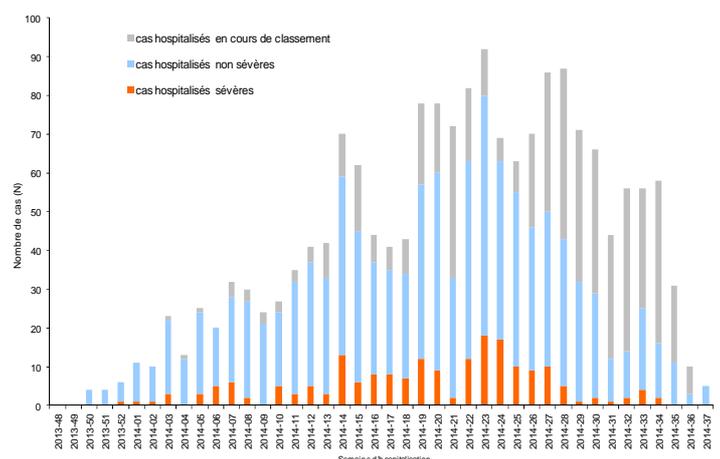
Les proportions, moyennes, médianes et incidences ont été calculées sous Excel version 2003, à partir des données par territoire. Les données par territoire ont été produites sous Stata versions 9.0, 10.0 ou 12.0. Les données de populations utilisées pour le calcul des incidences (nombre de cas hospitalisés/10 000 habitants) proviennent des estimations réalisées par l'Insee (année 2010). Les analyses univariées s'appuient sur le test de Fisher et la comparaison des incidences s'appuie sur le calcul de ratios de taux d'incidence. Ces tests sont basés sur un seuil de confiance de 95%.

3/ RESULTATS ET ANALYSES

Au 10 septembre 2014, 1795 patients hospitalisés avec confirmation biologique ont été identifiés dans quatre territoires : 1 132 en Martinique, 430 en Guadeloupe, 193 en Guyane et 40 à Saint Martin (Figure 2).

| Figure 2 |

Répartition du nombre hebdomadaire de cas confirmés ou probables de chikungunya hospitalisés au moins 24 heures dans un service hospitalier selon la semaine d'hospitalisation (N=1795), semaines 2013-48 à 2014-37, Départements Français des Amériques



Parmi ces 1 795 cas hospitalisés, 1 234 (68,7%) patients ont fait l'objet d'une évaluation détaillée suivie d'un classement à partir de l'analyse des informations cliniques et biologiques contenues dans les dossiers médicaux par les équipes hospitalières : 678 en Martinique, 330 en Guadeloupe, 186 en Guyane et 40 à Saint Martin. L'ensemble des données décrites ci-après porte sur ces 1 234 cas classés (Tableau 1).

| Tableau 1 |

Nombre de cas de chikungunya hospitalisés et degré de sévérité des cas par territoire (N=1795), DFA, décembre 2013 à septembre 2014

| | Nombre total de cas | Nombre de cas classés | Nombre de cas sévères (%)* |
|------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|
| Saint Martin | 40 | 40 | 4 (10 %) |
| Saint Barthélemy | 0 | 0 | 0 (0 %) |
| Guadeloupe | 430 | 330 | 63 (19,1 %) |
| Martinique | 1132 | 678 | 124 (18,3 %) |
| Guyane | 193 | 186 | 5 (1,6 %) |
| Total | 1795 | 1234 | 196 (15,9 %) |

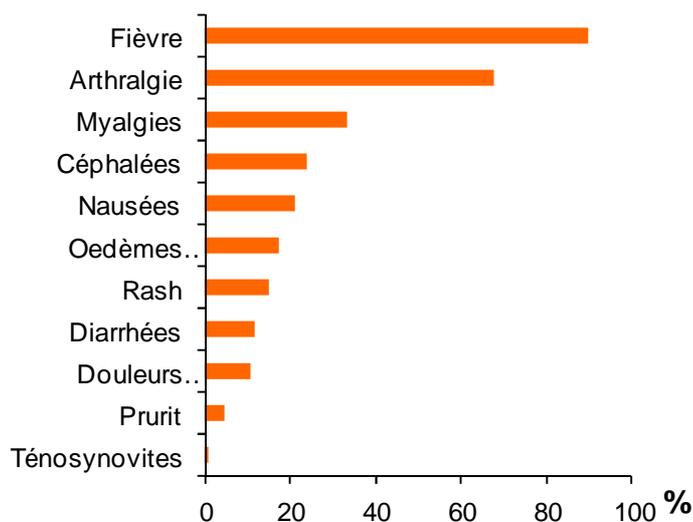
* Proportion calculée à partir du nombre de cas classés

Pour l'ensemble des 1 234 cas hospitalisés, le tableau clinique était le plus souvent dominé par la fièvre (92,2 %), des arthralgies et des arthrites (70,5 %) et dans une moindre mesure des myalgies (36,3 %) (Figure 3).

Le sexe ratio (H/F) était de 0,9 avec un recrutement des femmes équivalent à celui des hommes, rapporté à la pyramide des sexes.

| Figure 3 |

Fréquence des symptômes survenus chez les patients hospitalisés (N=1234), DFA, décembre 2013 à septembre 2014



Toutes formes et âges confondus, 725 patients (58,8 %) présentait une comorbidité prédisposant possiblement à des complications aiguës.

Par ailleurs, la durée d'hospitalisation était supérieure à 3 jours pour 54,2% des patients hospitalisés et la durée d'hospitalisation moyenne était d'une semaine (médiane : 4 jours). De plus, la durée moyenne de séjour augmentait selon le gradient de sévérité de la forme clinique de l'infection à savoir que les formes communes, inhabituelles et sévères occasionnaient des séjours en moyenne respectivement de 5, 7 et 11 jours (Tableaux 2 et 3).

| Tableau 2 |

Caractéristiques des cas de chikungunya hospitalisés (N=1234), DFA, décembre 2013 - septembre 2014

| Nombre de cas hospitalisés (N=1234) | | N | % |
|-------------------------------------|-------------|---------|------|
| Sexe | Femme | 659 | 53,4 |
| | Homme | 575 | 46,6 |
| n=1234 | | | |
| Groupes d'âge | <1 an | 251 | 20,3 |
| | 1-4 ans | 121 | 9,8 |
| | 5-14 ans | 117 | 9,5 |
| | 15-44 ans | 231 | 18,7 |
| | 45-59 ans | 95 | 7,7 |
| | 60-74 ans | 148 | 12,0 |
| | >= 75 ans | 271 | 22,0 |
| | n=1234 | | |
| Durée d'hospitalisation | 0-72 heures | 562 | 45,8 |
| | > 72 heures | 665 | 54,2 |
| n=1227 | | | |
| Moyenne (jours) | 7 | médiane | 4 |
| Présence de comorbidité | Oui | 725 | 58,8 |
| | Non | 509 | 41,2 |
| n=1234 | | | |

*n : données disponibles pour le calcul des proportions

Parmi les 1 234 cas hospitalisés, 196 (15,9 %) ont présenté une forme sévère de l'infection dont 6 cas de transmission materno-néonatale, 682 patients de plus de 10 jours (55,3 %) ont présenté une forme commune et 352 (28,5 %) une forme inhabituelle de la maladie.

Parmi les 190 patients (âgés de plus de 10 jours) ayant développé une forme sévère de l'infection, 46,3 % des patients avaient au moins 75 ans alors qu'ils n'étaient que 11,6 % parmi les patients n'ayant présenté aucun caractère de sévérité ($p < 0,001$). De plus, 72,1% des patients présentaient une comorbidité associée à l'infection alors qu'ils n'étaient que 55,6 % parmi les formes communes ($p < 0,001$). Par ailleurs, les comorbidités les plus fréquemment observées dans les formes sévères étaient l'hypertension artérielle (39,5 % des patients) et le diabète (26,8 % des patients), ces deux types de pathologies étant plus souvent présentes dans les formes sévères que dans les formes communes ($p < 0,001$) (Tableau 3).

Les défaillances cardio-circulatoires ($n=82$; 43,2%) étaient le plus souvent à l'origine de la sévérité du tableau clinique, de même que les défaillances respiratoires ($n=67$; 35,3%) et rénales ($n=65$; 34,2%). Aucun cas de co-infection chikungunya/dengue n'a été diagnostiqué chez les patients classés sévères et 9 cas sont survenus chez les autres patients (1,8 %). Soixante-cinq patients (soit

5,3% de l'ensemble des cas hospitalisés et 33,2 % des cas sévères) ont été hospitalisés en service de réanimation ou de soins intensifs. Plus du quart des patients hospitalisés (352 soit 28,5 %) a développé une forme inhabituelle mais non sévère de la maladie. Pour l'ensemble des formes inhabituelles survenues chez des patients de plus de dix jours, sévères et non sévères ($n=542$), 216 patients (39,9 %) présentaient une atteinte neurologique, 142 patients (26,2 %) développaient un syndrome hyperalgique et 134 (24,2 %) une atteinte de la fonction rénale.

Par ailleurs, il est à souligner que 3 patients atteints du syndrome de Guillain Barré, possiblement en lien avec l'infection à chikungunya, ont été identifiés. De plus, des patients plutôt jeunes (moins de 50 ans) sans antécédents cardiaques ont développé une myo-péricardite survenant plus de deux semaines après le début des symptômes et une régression de la symptomatologie initiale. Cette atteinte était accompagnée d'une reprise de la fièvre et des douleurs articulaires (notamment 4 patients en Martinique). Il est à souligner que la proportion des formes sévères en Guyane (1,6 %), où l'évolution de la situation épidémiologique est sensiblement différente de celle des Antilles, était dix fois plus faible que la proportion des formes sévères pour l'ensemble des territoires (15,9 %).

| Tableau 3 |

Répartition des différentes formes de chikungunya chez les cas hospitalisés selon les caractéristiques sociodémographiques, durée d'hospitalisation et comorbidité (patients de plus de 10 jours), DFA, décembre 2013- septembre 2014

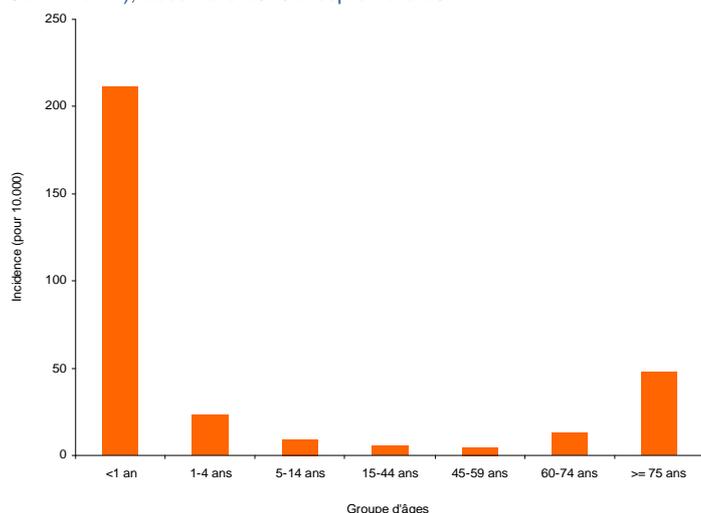
| | Formes communes | | Formes inhabituelles | | Formes sévères | |
|----------------------------------|-----------------|------|----------------------|------|----------------|------|
| | n=682 | % | n=352 | % | n=190 | % |
| Groupes d'âges | | | | | | |
| < 1 an | 165 | 24,2 | 61 | 17,3 | 14 | 7,4 |
| 1-4 ans | 61 | 8,9 | 55 | 15,6 | 6 | 3,2 |
| 5-14 ans | 70 | 10,3 | 43 | 12,2 | 4 | 2,1 |
| 15-74 ans | 307 | 45,0 | 89 | 25,3 | 78 | 41,1 |
| >= 75 ans | 79 | 11,6 | 104 | 29,5 | 88 | 46,3 |
| Moyenne d'âge (médiane) (années) | 29,6 (23) | | 38,9 (32) | | 62,6 (71,5) | |
| Sexe | n=682 | % | n=352 | % | n=190 | % |
| Femmes | 421 | 61,7 | 154 | 43,8 | 82 | 43,2 |
| Hommes | 261 | 38,3 | 198 | 56,3 | 108 | 56,8 |
| Co-infection dengue | n=682 | % | n=352 | % | n=190 | % |
| | 5 | 0,7 | 4 | 1,1 | 0 | 0 |
| Durée d'hospitalisation | n=677 | % | n=352 | % | n=188 | % |
| Moyenne (médiane) (jours) | 5 (3) | | 7 (4) | | 11 (9) | |
| <=3 jours | 381 | 56,3 | 146 | 41,5 | 35 | 18,6 |
| > 3 jours | 296 | 43,7 | 206 | 58,5 | 153 | 81,4 |
| Comorbidités | n=682 | % | n=352 | % | n=190 | % |
| Présence de comorbidité | 379 | 55,6 | 187 | 53,1 | 137 | 72,1 |
| Grossesse | 141 | 20,7 | 8 | 2,3 | 3 | 1,6 |
| Diabète | 74 | 10,9 | 53 | 15,1 | 51 | 26,8 |
| Immunodépression | 15 | 2,2 | 2 | 0,6 | 1 | 0,5 |
| HTA | 93 | 13,6 | 79 | 22,4 | 75 | 39,5 |
| Drépanocytose | 26 | 3,8 | 19 | 5,4 | 4 | 2,1 |
| Autres comorbidités | 142 | 20,8 | 90 | 25,6 | 82 | 43,2 |

n : données disponibles pour le calcul des proportions

Les tranches d'âge les plus concernées par ces hospitalisations, relativement à leur part dans la population générale étaient respectivement, dans les territoires en épidémie, les nourrissons de moins de un an avec un taux d'incidence de 211 pour 10 000 habitants et les personnes âgées de 75 ans ou plus avec un taux d'incidence de 47,8 pour 10 000 habitants, en comparaison de l'incidence moyenne globale de 12,6 pour 10 000 habitants ($p < 0,001$) (Figure 4).

| Figure 4 |

Taux d'incidence des patients hospitalisés par tranche d'âge (pour 10 000 habitants) dans les territoires en épidémie, (Guadeloupe, Martinique et Saint-Martin), décembre 2013 à septembre 2014



Au 10 septembre 2014, quarante patients sont décédés. Pour 39 d'entre eux, le décès a été évalué comme étant indirectement lié à l'infection par le chikungunya et pour un, comme directement lié. Ces 40 patients étaient âgés de 49 à 101 ans avec une moyenne d'âge de 75,4 ans et une médiane d'âge de 79,5 ans. Parmi eux, 30 sur les 32 cas cliniquement documentés présentaient des comorbidités (diabète, hypertension artérielle, éthyliste sévère et autres comorbidités). La létalité chez les patients présentant une forme sévère est de 21% (Tableau 4).

| Tableau 4 |

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients hospitalisés décédés (N=40), DFA, décembre 2013-septembre 2014

| | N | % |
|--|-------------|------|
| Nombre de décès | 40 | |
| Age moyen (âge médian) (ans) | 75,4 (79,5) | |
| Etendue de l'âge (min; max) (ans) | 49 - 101 | |
| Sexe (n=40) | | |
| Hommes | 22 | 55,0 |
| Femmes | 18 | 45,0 |
| Comorbidités (n=32) | | |
| Présence d'au moins une comorbidité | 30 | 93,8 |

4/ DISCUSSION

Depuis la mise en évidence de la transmission autochtone du chikungunya et la mise en place des dispositifs de surveillance hospitalière, l'évolution hebdomadaire du nombre de cas hospitalisés pour chikungunya a reflété l'intensité du phénomène épidémique dans les DFA. Les périodes d'intense circulation, pourvoyeuses d'un grand nombre de cas cliniquement évocateurs déclarés par le réseau de médecins sentinelles, ont coïncidé avec une augmentation du nombre de cas hospitalisés (cf. Points épidémiologiques complets [1] et [2]). Au début d'une émergence, le recours à l'hospitalisation de patients présentant une forme bénigne de l'infection est probablement majoré en raison de l'incertitude liée à l'évolution de la maladie. Dans le cas des DFA, la prédominance des formes communes serait l'une des manifestations d'un recours hospitalier plus important dans un tel contexte. C'est ce qui explique en partie le faible poids de la sévérité en Guyane (1,6 %) qui peut être mis en relation avec cette hypothèse compte tenu de l'importance des prises en charge hospitalières de cas sans gravité. Par ailleurs, la pyramide des âges en Guyane montre une part de la population d'âge supérieure à 75 ans (potentiellement plus susceptible de développer des formes sévères) moins importante en comparaison de ce qu'elle est dans les autres territoires : respectivement 7,2 % et 6,3 % de la population de Martinique et de Guadeloupe alors qu'elle est seulement de 1,6 % en Guyane (Insee 2010).

Concernant la sévérité, nos données confirment que les personnes âgées de 75 ans ou plus sont plus souvent concernées par la gravité du tableau clinique que les autres. Par ailleurs, il ressort que les personnes atteintes de diabète ou d'hypertension artérielle sont plus souvent atteintes d'une forme sévère que les patients ne présentant aucun caractère de gravité. Le même constat avait été fait à la Réunion avec l'hypertension artérielle comme facteur de risque de sévérité de l'infection [3, 4]. Dans une population où les prévalences du diabète et l'hypertension artérielle sont relativement élevées, le risque de développer des formes sévères en lien avec ces pathologies doit être pris en compte [4]. De plus, six cas de transmission materno-néonatale sévères ont été rapportés, soulignant l'importance de ce mode de transmission déjà décrit antérieurement et notamment au cours de l'épidémie de la Réunion [5].

Comme attendu, les signes cliniques les plus souvent rapportés sont les manifestations déjà bien connues de la maladie à savoir fièvre et arthralgies. Bien que moins souvent rapportés, les symptômes tels que céphalées, nausées, œdèmes et rash sont observés pour au moins un patient sur cinq [6, 7, 8].

Concernant les séjours hospitaliers, la durée moyenne toutes formes et tous âges confondus est d'une semaine. Comme attendu, les durées moyennes de séjour s'allongent avec le gradient de sévérité de la forme clinique de la maladie: la durée moyenne de séjour pour formes sévère est le double de celle des formes communes.

Pour ce qui concerne les co-infections dengue et chikungunya, il est à souligner que l'exposition au virus de la dengue a diminué au fil du temps, à mesure que l'épidémie de dengue refluit dans le même temps que la progression de celle du chikungunya, expliquant en partie la faiblesse du nombre de co-infections toutes formes confondues.

Par ailleurs, les décès touchent pour moitié des personnes âgées de près de 80 ans et en moyenne des personnes âgées de près de 75 ans, description qui corrobore les observations faites à la Réunion. Il avait en effet été démontré que les cas hospitaliers émergents adultes graves âgés de plus de 85 ans ou présentant une

consommation excessive d'alcool avaient, indépendamment des autres facteurs étudiés, significativement plus de risque de décéder que les autres cas émergents hospitaliers adultes graves [3, 4].

Au total, en dépit d'une réputation de maladie bénigne, ces données confirment la sévérité potentielle de l'infection avec, entre décembre 2013 et septembre 2014, 196 cas sévères dont 40 décès, parmi lesquels 39 indirectement liés à l'infection et 6 cas d'infection materno-néonatale sévères.

Les résultats préliminaires de cette analyse descriptive soulignent l'importance des mesures de prévention auprès des groupes de la population les plus vulnérables, dans un contexte sanitaire marqué par une prévalence élevée du diabète (7 à 8% dans les DFA) et des maladies hypertensives (22% en population générale en Martinique), à l'origine d'une surmortalité dans ces territoires [9]. Ces groupes de populations vulnérables concernent les femmes enceintes et

notamment celles dont l'accouchement survient au cours de la phase virémique, les personnes âgées de 75 ans et plus, les personnes présentant des comorbidités de type hypertension artérielle et les nourrissons de moins de 1 an.

Enfin, cette restitution intermédiaire intervient alors que les épidémies sont en cours dans les différents territoires, que des hospitalisations continuent d'être enregistrées et qu'un certain nombre de patients hospitalisés recensés sont en cours de classement. Il convient donc de rester prudent dans l'interprétation des résultats qui seront confirmés dans un rapport final des cas hospitalisés bien que les résultats, très similaires à ceux mis en évidence au cours de l'épidémie de chikungunya de la Réunion, confortent nos recommandations et encouragent leur diffusion auprès des professionnels de santé.

Remerciements

Nos remerciements vont aux pôles de santé publique des hôpitaux, aux cliniciens hospitaliers ainsi qu'à aux CVAGS des différents territoires.

Références

1. Point Epidémiologique hebdomadaire consultable à l'adresse internet suivante : http://www.invs.sante.fr/search_fr/search_fr?afs%3Aquery=Situation+%C3%A9pid%C3%A9miologique+du+chikungunya+dans+les+Antilles&search=Valider
2. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, Bateau A, Rousset D, Matheus S, Leparc-Goffart I, Flusin O, Prat CM, Césaire R, Najioullah F, Ardillon V, Balleydier E, Carvalho L, Lemaître A, Noël H, Servas V, Six C, Zurbaran M, Léon L, Guinard A, van den Kerkhof J, Henry M, Fanoy E, Braks M, Reimerink J, Swaan C, Georges R, Brooks L, Freedman J, Sudre B, Zeller H. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Euro Surveill.* 2014;19(13):pii=20759
3. Surveillance hospitalière active des formes émergentes hospitalières de chikungunya, La Réunion, avril 2005-mars 2006 – Rapport détaillé – Institut de veille sanitaire
4. A. Economopoulou, M. Dominguez, B. Helynck, D. Sissoko, O. Wichmann, P. Quénel, P. Germonneau, I. Quatresous. Atypical chikungunya virus infections : clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on La Réunion. *Epidemiology and Infection.* 2008; 1-8.
5. Duksha Ramful Magali Carbonnier, Marlène Pasquet, Brahim Bouhmani, Jamal Ghazouani, Tahir Noormahomed, Gilles Beullier, Tania Attali, Sylvain Samperiz, Alain Fourmaintraux, Jean-Luc Alessandri. Mother-to-Child Transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:811-815.
6. Gianandrea Borgherini, Patrice Poubeau, Fabrice Paganin, A. Economopoulou, M. Dominguez, B. Helynck, D. Sissoko, O. Wichmann, P. Quénel, P. Germonneau. Chikungunya epidemic in Réunion Island. *Epidemiology and Infection.* 01/2009; 137(4):542-543.
7. M. Kannan, R. Rajendran, I.P. Sunish, R. Balasubramaniam, N. Arunachalam, R. Paramavisan, S.C. Tewari, P. Philip Samuel & B.K. Tyagi. A study on chikungunya outbreak during 2007 in Kerala, South India. *Inidan J Med Res* 129, March 2009, pp 311-315.
8. Felicity J Burt, Micheal S Rolph, Nestor E Rulli, Suresh Mahalingam, Mark T Heise. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012; 379:662-71.
9. Enquête ESCAL et données CépiDC, Inserm, Insee RP 2006 – Assurance-Maladie

La réponse à l'épidémie de chikungunya en Guyane : des éléments en faveur de l'efficacité des actions de lutte antivectorielle dans la propagation de la maladie dans le cadre d'une stratégie globale

Damien Brelivet, Emilie Bonnet, Anne-Marie Mc Kenzie, Christian Meurin

Agence régionale de la santé de Guyane

1/ UNE GESTION FACILITEE PAR UNE PROGRESSION DE L'EPIDEMIE PLUS LENTE QU'AUX ANTILLES

Parmi les études et retours d'expériences qui pourront être menés ultérieurement et en matière d'épidémiologie pour tirer les enseignements de l'épidémie de chikungunya 2013-2014, l'évaluation des actions de gestion mises en œuvre en Guyane aura un intérêt particulier compte tenu de leur apparente efficacité dans le contrôle de l'épidémie jusqu'à présent.

Depuis le début de la circulation du virus dans les départements français d'Amérique en fin d'année 2013, la situation épidémiologique en Guyane est en effet caractérisée par une dynamique d'épidémie différente de celle observée dans les îles françaises des Caraïbes : en Guyane l'épidémie a progressé moins vite et plusieurs foyers épidémiques se sont éteints après n'avoir concerné par exemple qu'un seul quartier d'une ville.

Au début de l'année 2014, on avait pu constater que les premiers cas importés de chikungunya en Guyane - qui avaient contracté la maladie aux Antilles - n'ont que peu transmis le virus à leur entourage. Les premiers foyers épidémiques sont liés à la dissémination du virus par des sujets éventuellement asymptomatiques qui ont échappé au système de détection mis en place par les acteurs sanitaires. Toutefois, ces foyers de transmission ont souvent pu être détectés précocement (2 ou 3 cas) grâce aux protocoles de veille sanitaire établis, permettant sans doute que les actions de gestion soient mises en œuvre suffisamment rapidement pour être efficaces et rompre les chaînes de transmission du virus.

Plus tard, en juin 2014, la situation à Cayenne devient plus difficile à contrôler et l'épidémie gagne des zones urbaines combinant plusieurs facteurs défavorables qui rendent difficiles la destruction des gîtes larvaires ou la lutte antivectorielle imagocide. Depuis le mois de septembre 2014, les foyers épidémiques se multiplient dans les autres grandes villes littorales (Kourou et Saint Laurent) sans que l'épidémie soit toutefois encore généralisée.

2/ DES ACTIONS INITIALES DE GESTION DESTINEES A EMPECHER OU A RETARDER ET LIMITER L'INTRODUCTION DU VIRUS DANS LA REGION ET A DETECTER PRECOCEMENT LES CAS DE MALADES IMPORTES

Face à la menace du chikungunya, la Guyane met en œuvre dès le mois de décembre 2013, un plan d'actions établi sur la base du projet de plan de surveillance, d'alerte et de gestion de l'émergence de chikungunya (PSAGE) dont l'écriture coordonnée par la cellule de l'InVS en région était déjà bien avancée avant l'apparition des premiers cas de chikungunya à Saint-Martin.

La Guyane se dote alors d'un comité **recomposé** de gestion du chikungunya qui rassemble la préfecture, l'Agence régionale de santé, le conseil général (Direction de la Démoustication et des Actions Sanitaires), le service de santé interarmées des forces armées en Guyane, l'antenne régionale de l'InVS, le conseiller sanitaire de la zone de défense, et le référent des situations sanitaires exceptionnelles du Centre hospitalier Andrée Rosemon. Ce comité travaille à partir des recommandations émises par le comité des experts des maladies à caractère épidémique sur la situation épidémiologique, le diagnostic biologique, l'organisation de la prise en charge hospitalière et ambulatoire et la gestion de l'événement épidémique.

Les premières actions mises en œuvre visent ainsi dès le mois de décembre 2013 à détecter le plus précocement possible les cas de chikungunya importés et à agir très rapidement autour de ces personnes atteintes par la maladie pour empêcher la création de clusters et de foyers épidémiques.

2.1./ Des mesures de contrôle sanitaire aux frontières

Un contrôle systématique et effectif de la désinsectisation des vols en provenance des Caraïbes est déclenché à partir de janvier 2014. Les minces anomalies relevées les premiers jours sont corrigées rapidement garantissant le respect des procédures de désinsectisation de l'ensemble des vols en provenance de la Caraïbe.



Affiche à l'aéroport de Cayenne (version de janvier 2014)

Un dispositif d'information des voyageurs se rendant ou revenant de Saint-Martin (et plus tard des Antilles) est mis en place.

2.2./ Une surveillance sanitaire renforcée

Cette surveillance sanitaire est mise en œuvre initialement pour repérer tout cas suspect de chikungunya et procéder immédiatement et de façon coordonnée à la lutte antivectorielle autour des cas suspects. Le dispositif fonctionnel dès début décembre repose en premier lieu sur une information/formation de l'ensemble des professionnels de santé réalisée dès l'apparition du foyer épidémique de Saint Martin. Des protocoles médicaux de signalement des cas suspects mais aussi de prise en charge des patients par catégorie (population générale, femmes enceintes, enfants et nouveau-nés..) sont élaborés à la demande de l'ARS conjointement par les médecins hospitaliers et libéraux et adressés à chaque professionnel de santé en Guyane.

Le protocole de détection des cas suspects établi entre la Cire, l'ARS et les professionnels de santé en décembre 2013 est complété par un tri précis des cas suspects, nécessaire à la priorisation de l'action de lutte vectorielle autour des cas les plus probables avant même leur confirmation biologique. Une investigation épidémiologique est également menée simultanément par la Cire pour repérer dans l'entourage et dans un périmètre de 100 mètres d'autres cas suspects éventuels (cf article de Ardillon et al dans ce BVS). Il est significatif de constater que les premiers cas suspects isolés détectés (principalement importés), l'ont été par la médecine de ville.

2.3./ L'implication précoce et coordonnée des différents acteurs de la lutte anti vectorielle à l'échelle de la région

En Guyane, l'opérateur de la lutte anti vectorielle est le conseil général (Direction de la Démoustication et des Actions Sanitaires). Il met en œuvre les opérations matérielles de lutte antivectorielle sur l'ensemble de la région grâce notamment à ses antennes réparties dans les principales communes du département. Dès la mi-décembre, un dispositif de « pré-crise » est activé avec l'instauration d'astreintes pour permettre des interventions rapides dès la connaissance de cas suspects. Le dispositif est actionné fréquemment, y compris pendant la période des fêtes en recourant au besoin au déplacement des équipes de secteurs sur les zones d'intervention prioritaire et par le recours aux heures supplémentaires.

Le service Lutte antivectorielle (LAV) de l'agence régionale de santé est principalement affecté à la production des documents de communication grand public (affiches, télé, radio, dépliants), à la conduite de projets de lutte anti vectorielle avec les associations, aux opérations de coordination des acteurs, et enfin aux tâches administratives relevant de la responsabilité de l'Etat. L'institut Pasteur de la Guyane, conventionné par l'ARS, produit des études, recherches et autres tests de résistance concernant les différentes maladies vectorielles présentes sur le territoire : dengue, paludisme, chikungunya, leishmaniose, etc.

Ces acteurs ont mobilisé dès le mois de décembre 2013 les institutions et personnes ayant une responsabilité en matière de salubrité des espaces publics afin qu'elles participent, pour la partie qui les concerne, aux mesures de lutte contre l'*Aedes aegypti*. Ainsi, bien avant l'apparition des premiers foyers épidémiques dans la région, les communes bien sûr, mais aussi les directeurs d'établissements scolaires et les collectivités en charge de leurs locaux, les directeurs d'établissements sanitaires et médico-sociaux, les gestionnaires des points d'entrée de la Guyane au titre du règlement sanitaire international et les autres personnes ayant une

responsabilité en matière de salubrité ont pu être impliqués dans les mesures de gestion du chikungunya via une mobilisation par le Président du Conseil général de la Guyane, par le Directeur général de l'ARS, et par le Préfet.

Les associations du domaine sanitaire et environnemental et les associations d'habitants ont également été rapidement mobilisées dans le dispositif de gestion. On peut citer à titre d'exemple l'organisation par ces associations de « Mayouris » qui consistent en un nettoyage des quartiers avec l'aide de la population (enlèvement des déchets à l'origine de gîtes larvaires). Un autre exemple est leur participation aux opérations de distribution de « cadres moustiquaires » destinés à couvrir les réserves de stockage d'eau dans des quartiers sans eau courante.

Cette mobilisation précoce de l'ensemble des acteurs concernés par la lutte anti vectorielle permettra plus tard, lors de l'évolution de la situation épidémiologique, une action coordonnée et rapide autour des foyers épidémiques qui ont concerné d'abord Kourou puis l'île de Cayenne. En effet, entre temps, plusieurs communes dont Cayenne renforcent leurs effectifs en agents communaux mobilisables auprès de l'action du conseil général pour la lutte contre les gîtes larvaires, pour la police de l'environnement (polices municipales), ou encore pour la communication et la prévention auprès de leurs administrés (régies de territoires, régies de quartiers, etc.)

2.4./ La mise en place d'une stratégie de communication afin de rappeler les consignes de prévention et les mesures individuelles et collectives de protection

Les documents de communication établis pour la mobilisation de la population générale, s'ils rappellent l'épidémie de dengue de l'année précédente, en tirent toutefois les enseignements avec le constat d'un faible suivi par la population des consignes de prévention, même lorsqu'elles sont bien comprises. Aussi le conseil général et l'ARS prennent le parti en février 2013 de durcir le message de prévention : il ne s'agit plus de vider les coupelles d'eau sous les plantes vertes une fois par semaine ou de les remplir de sable mais de supprimer ces coupelles. On ne préconise plus de couvrir les fûts de stockage d'eau par des toiles moustiquaires mais on supprime ces réserves d'eau (dès lors que le public cible dispose d'un accès à l'eau courante).

Outre l'utilisation des radios avec la diffusion de messages de prévention en langues locales (brésilien, créole haïtien, bushinengé, etc.), les instances sanitaires utilisent aussi les opérateurs de téléphonie mobile pour diffuser des SMS de prévention à l'ensemble de la population.

Enfin, la communication est régulière pour informer en toute transparence la population, mais est adaptée à l'évolution temporelle des facteurs de risques :

Exemple de document ARS / Conseil général d'information du grand public (déclinés dans les différentes langues locales : brésilien, anglais, etc.)



moment des fêtes de fin d'année 2013, périodes de vacances scolaires, flux de population et manifestations au moment du Carnaval.

La mobilisation des médias est positive : ainsi le réseau public de Guyane Première (TV et radio) accepte de fabriquer gracieusement et de diffuser des spots audio et TV, organise des débats et consacre des nombreuses émissions à des questions / réponses avec le public.

4/ LE CONTEXTE ENTOMOLOGIQUE ET LA NECESSITE DE DISPOSER D'UN BIOCIDES EFFICACE POUR LES TRAITEMENTS IMAGOCIDES

Actuellement la lutte opérationnelle contre *Aedes aegypti* repose en Guyane essentiellement sur la destruction ou le traitement des gîtes larvaires avec une formulation de *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) ainsi que sur l'utilisation de l'Aqua K'Othrine®, formulation insecticide à base de deltaméthrine, en pulvérisation ultra-bas volume ou en brumisation contre les moustiques adultes présents à l'extérieur ou à l'intérieur des habitations, respectivement.

Le Bti est efficace. L'Aqua K'Othrine®, à la dose appliquée en routine par la direction de la démoustication dans les habitations, présente une efficacité satisfaisante sur *Aedes aegypti*. Par contre, des études menées entre 2006 et 2012 par l'unité d'entomologie médicale de l'Institut Pasteur de la Guyane ont montré l'existence d'une résistance d'*Aedes aegypti* à la deltaméthrine plus ou moins prononcée selon les localités de Guyane réduisant l'efficacité des pulvérisations spatiales réalisées à base de deltaméthrine et dirigées contre *Aedes aegypti*, même à une dose 2 fois plus importante que celle appliquée en routine (IPG, 2008, 2011, 2012, 2013).

Ces constats ont conduit le préfet de la Guyane suite aux questionnements posés sur cette résistance par le Président du conseil général et sur proposition de l'ARS, à présenter une demande de dérogation pour l'utilisation d'un biocide plus efficace pour les traitements imagocides.

Cette possibilité qu'à la France de solliciter auprès de l'Europe une demande dérogatoire pour l'utilisation d'un biocide n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché à jour est prévue et encadrée par les textes européens (règlement 528/2012).

Afin de répondre à la Guyane, le ministère de la santé et celui de l'environnement ont saisi l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour une expertise sur les substances qui pourraient être utilisées. Entre les différentes molécules candidates (fénitrothion, malathion, etc.), le malathion est le produit choisi en raison de plusieurs critères dont notamment son profil toxicologique pour la santé humaine, sa faible rémanence dans l'environnement ou encore le fait qu'il fasse partie des molécules recommandées par l'organisation mondiale de la santé.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) est saisi par le ministère de la santé concernant les mesures de gestion à mettre en place en cas d'utilisation dérogatoire du malathion en Guyane. Il produira un avis le 9 mai 2014 (et le 2 juillet 2014) qui présente un ensemble de préconisations pour accompagner l'utilisation du malathion dans le cadre d'une dérogation. Parallèlement l'Institut Pasteur de la Guyane a conduit avec l'appui du Centre National d'Etude des Vecteurs (CNEV) une étude de sensibilité des moustiques *aedes aegypti* de Guyane portant notamment sur le

malathion (cf Girod et al dans ce BVS). Leur rapport du 28 mai 2014 a conduit aux préconisations d'utilisation du produit pendant une période courte et aux concentrations les plus hautes des gammes préconisées par l'organisation mondiale de la santé (OMS) afin de tenir compte des niveaux de résistance du moustique à l'insecticide.

Tous ces éléments, rapports et expertises indépendantes d'organismes nationaux (HCSP, ANSES, CNEV, IPG, etc.) ont amené les ministres de l'outre mer, de l'environnement et de la santé à considérer que les conditions sont réunies pour qu'une dérogation soit accordée à la Guyane pour l'utilisation de malathion, compte tenu des bénéfices attendus au regard des risques encadrés par des précautions importantes d'utilisation.

L'arrêté interministériel du 5 août 2014 qui autorise ce produit en Guyane pour 180 jours encadre en effet l'utilisation du malathion avec des conditions de pulvérisation particulières et des mesures de protection des personnels applicateurs, d'information de la population ou encore des zones d'exclusion pour la protection de l'environnement.

Malgré toutes les expertises réalisées, certaines réactions sur les réseaux sociaux ont exprimé une opposition. Plusieurs réunions ont été organisées entre la préfecture, l'ARS, le conseil général, les élus, la population pour expliquer l'objet de la dérogation et les précautions qui seront mises en œuvre pour garantir le minimum de risques pour l'environnement et la santé publique. Le malathion devrait être utilisé dans quelques semaines et notamment pour contenir les foyers dans les zones encore peu touchées par la maladie.

5/ L'ACTION DE LUTTE ANTI VECTORIELLE COORDONNEE AUTOUR DES FOYERS EPIDEMIQES

Parvenir à éteindre un foyer épidémique de chikungunya est une chose possible : c'est ce que montre l'action coordonnée mise en œuvre à Kourou autour du foyer épidémique dit « de la cité 205 ». Il s'agit du premier foyer épidémique apparu en Guyane actif au mois de février 2014 (semaine 8) et qui s'éteindra quatre semaines plus tard avec un nombre total de 18 cas biologiquement confirmés.

Ce foyer a mobilisé sur le terrain les intervenants de la Cire et les équipes de démoustication du conseil général pour la lutte chimique imagocide et la lutte contre les gîtes larvaires. Les équipes de la commune ont renforcé le dispositif : nettoyage renforcé de l'espace publique, organisation de réunions d'information des habitants... L'événement implique également l'Etat : enlèvement d'un dépôt de 50 véhicules hors d'usage sur un terrain privé en centre ville, destruction d'un bâtiment en ruine abritant des gîtes larvaires...

Les actions de gestion dans les foyers épidémiques qui se développeront par la suite seront basées sur le même principe de la coordination de l'ensemble des acteurs et de rapidité de mise en œuvre de l'action de gestion.



Enlèvement de 50 VHU dans le foyer épidémique de la cité 205 à Kourou. - Photo France-Guyane, 26 février 2014.



La mobilisation des plus jeunes par les associations de quartiers Association de Ploermel Photo France Guyane, 5 août 2014



Organisation d'un mayouri au quartier de la Charbonnière Photo France Guyane, 6 août 2014

Destruction des réserves d'eau stagnantes dans les communes. Ici à Saint Laurent du Maroni Photo France Guyane 22 septembre 2014



« L'Etat balaie devant sa porte » : enlèvement de déchets métalliques sur des terrains d'Etat en zones d'habitat spontané Photo France Guyane, 16 septembre 2014



Les actions de prévention mises en œuvre également par les agents communaux ici sur le terrain à Matoury Photo France Guyane, 15 mars 2014



La lutte imagocide par le Conseil général Photo France Guyane 14 août 2014 et 30 avril 2014



Enquêtes épidémiologiques autour des foyers par des équipes CIRE et ARS Photo ARS Guyane



6/ LES LIMITES DE L'ACTION PUBLIQUE : LA GUYANE RATTRAPÉE PAR SON RETARD EN MATIÈRE D'ÉQUIPEMENTS STRUCTURELS DANS LES QUARTIERS PAUVRES ET D'HABITAT SPONTANÉ

Le foyer de la cité 205 vaincu, la Guyane prend confiance dans ses mesures de gestion et sa stratégie globale.

Toutefois, malgré les batailles qui semblent alors remportées contre ces premiers foyers épidémiques de chikungunya, les gestionnaires de la lutte contre la maladie se heurtent alors à des difficultés plus importantes qui limitent l'efficacité de l'action de lutte antivectorielle. Ainsi, la gestion du foyer de la Source Baduel à Cayenne puis de Sablance en la commune de Matoury illustrent parfaitement les difficultés qui risquent de faire perdre « la guerre » qui était jusque-là bien engagée : au quartier de Sablance (3500 habitants environ), plusieurs kilomètres de piste de latérite non praticables empêchent le conseil général de procéder aux traitements adulticides qui nécessitent de pouvoir faire circuler les véhicules légers à une certaine vitesse. Les brumisations intradomiciliaires sont rendues difficiles par l'absence d'électricité. Sans eau courante, les habitants doivent stocker de l'eau dans des contenants divers à l'origine de gîtes larvaires qui ne peuvent être supprimés. Les déchets et autres encombrants sont multiples en l'absence de ramassage des déchets. Enfin, des contentieux existants concernant les terrains ne facilitent pas la mise en œuvre de solutions alternatives d'urgence. Malgré

tous ces freins, un grand nombre d'actions coordonnées par le comité de gestion sont mises en œuvre dans ces quartiers afin de contenir l'épidémie : réunions d'information pour la prévention, « Mayouris » de ramassage des déchets, enlèvement de VHU, fournitures de cadres moustiquaires (Baduel), travaux sur les voies d'accès pour permettre le passage des camions pour l'enlèvement de déchets...

7/ LA DECLARATION PUBLIQUE DE L'URGENCE SANITAIRE

Le 3 juillet 2014, l'augmentation du nombre de foyers épidémiques conduit le préfet de la Guyane sur proposition d'urgence sanitaire de l'ARS à prendre un arrêté portant dispositions renforcées de salubrité publique et exécution immédiate de mesures prescrites par les règles d'hygiène dans le cadre de la lutte contre le chikungunya.

Cet arrêté étudié et validé par les contrôles de légalité vise notamment à faciliter l'enlèvement de VHU immatriculés en simplifiant les procédures habituelles. Pour cette raison, l'arrêté vise l'article L1311-4 du code de la santé publique qui permet au préfet « en cas d'urgence, notamment de danger ponctuel imminent pour la santé publique, d'ordonner l'exécution immédiate de mesures prescrites par les règles d'hygiène ».

L'arrêté d'urgence ordonne à toute la population, propriétaires ou occupants de terrain de supprimer sur leurs terrains tout réceptacle d'eau stagnante (déchets divers, encombrants, véhicules hors d'usage, bacs de récupération d'eau de pluie dans les quartiers

disposant de l'eau courant). En cas de carence, il permet aux communes et services d'état compétents l'exécution d'office de ces mesures d'hygiène, même dans les propriétés privées, aux frais des propriétaires. Par ailleurs, les infractions à l'arrêté sont constatées par procès verbal et sanctionnées d'une contravention.

Cet arrêté qui facilite l'action des communes notamment pour l'action sur les propriétés privés est surtout un message fort du préfet et de l'ARS qui reconnaissent ainsi l'urgence de la situation et font passer la destruction des gîtes larvaires d'un conseil de prévention à une obligation réglementaire qui, si elle n'est pas suivie d'effet peut faire l'objet de poursuites des contrevenants.

Les premiers retours sur cet arrêté d'urgence bien médiatisés sont favorables. La crainte des poursuites a pu en effet régler quelques situations. Des procès verbaux ont été dressés par les polices municipales. Il restera plus tard à en faire un bilan détaillé et précis.

8) PERSPECTIVES

La Guyane connaît à l'heure de l'écriture de cet article une accélération de la circulation du virus et une multiplication des foyers épidémiques, au moment même où une décroissance du phénomène est observée aux Antilles.

Le comité de gestion développe de nouvelles stratégies pour contenir l'épidémie et diminuer la densité vectorielle. L'utilisation du malathion pourrait s'avérer une arme efficace pour la suite de la gestion. Par ailleurs, en dehors de l'île de Cayenne en situation d'épidémie, la lutte coordonnée contre les foyers épidémiques se poursuit afin peut-être d'empêcher une épidémie généralisée à l'échelle du département. Les actions continuent également pour mobiliser la

population. Ainsi, un concours scolaire régional est par exemple organisé en ce moment pour la mobilisation des plus jeunes sur les messages et les actions de prévention et de lutte contre la maladie. Une journée régionale de lutte contre le chikungunya portée par les communes est également en projet et devrait se tenir dans les prochaines semaines.

Bien que jusqu'à maintenant, l'offre de soins n'ait pas connu d'affluence particulière, que ce soit en médecine libérale ou dans les services d'urgence, les acteurs du monde médical se préparent à faire face à une épidémie. Tous les responsables des établissements sanitaires et médico-sociaux et les représentants de l'Union régionale des professionnels de santé (URPS) ont été réunis à plusieurs reprises par le directeur général de l'ARS afin de suivre l'évolution des préparatifs. Chaque structure est engagée dans l'organisation de l'accueil des patients dans les services d'urgence et hospitaliers, les mesures de protection des patients potentiellement virémiques, la sensibilisation des personnels, la rédaction des plans de continuité d'activité, de même que dans la lutte contre les moustiques et les gîtes larvaires sur les différents sites.

L'articulation entre les activités des secteurs hospitaliers et libéraux est également l'objet d'une attention particulière pour s'assurer de la meilleure gestion d'une possible épidémie. En effet, la situation gravement déficitaire de la Guyane en matière de professionnels de santé, y compris libéraux, peut entraîner un afflux direct et massif dans les services d'urgences hospitalières, alors que ce n'est par leur rôle premier. Cet afflux peut provoquer des débordements rendant plus difficile le repérage et les soins adaptés aux personnes présentant des formes sévères de la maladie.

| Cire Antilles Guyane Tél. : 05 96 39 43 54 — Fax : 05 96 39 44 14 Mail : martine.ledrans@ars.sante.fr | | |
|---|--|--|
| Guadeloupe | Guyane | Martinique |
| Cire Antilles Guyane Tél. : 05 90 99 49 54 / 49 07 Fax : 05 90 99 49 24 Mail : sylvie.cassadou@ars.sante.fr Mail : mathilde.melin@ars.sante.fr ARS/CVGS Tél. : 05 90 99 44 84 Fax : 05 90 99 49 24 Mail : patrick.saint-martin@ars.sante.fr | Cire Antilles Guyane Tél. : 05 94 25 72 49 / 72 50 / 72 52 Fax : 0594 25 72 95 Mail : vanessa.ardillon@ars.sante.fr Mail : luisiane.carvalho@ars.sante.fr Mail : marion.petit-sinturel@ars.sante.fr Mail : audrey.andrieu@ars.sante.fr Mail : marie.barrau@ars.sante.fr ARS/CVGS Tél. : 05 94 25 72 84 Fax : 05 94 25 72 95 Mail : anne-marie.mckenzie@ars.sante.fr | Cire Antilles Guyane Tél. : 05 96 39 43 54 Fax : 05 96 39 44 14 Mail : alain.blateau@ars.sante.fr Mail : elise.daudens@ars.sante.fr Mail : jacques.rosine@ars.sante.fr Mail : frederique.dorleans@ars.sante.fr ARS/CVGS Tél. : 05 96 39 42 52 Fax : 0596 39 44 26 Mail : corinne.locatelli-jouans@ars.sante.fr |

Directeur de la publication : Dr François Bourdillon, Directeur général de l'Institut de veille sanitaire

Rédacteur en chef : Martine Ledrans, Responsable scientifique de la Cire AG

Maquettiste : Claudine Suivant, Cire AG

Comité de rédaction : Audrey Andrieu, Vanessa Ardillon, Marie Barrau, Alain Blateau, Luisiane Carvalho, Sylvie Cassadou, Elise Daudens-Vaysse, Frédérique Dorléans, Noëlie Gay, Martine Ledrans, Mathilde Melin, Marion Petit-Sinturel, Jacques Rosine, Amandine Vaidie.

Diffusion : Cire Antilles Guyane - Centre d'Affaires AGORA—Pointe des Grives. B.P. 656. 97261 Fort-de-France

Tél. : 596 (0)596 39 43 54 - Fax : 596 (0)596 39 44 14

<http://www.invs.sante.fr> — <http://www.ars.sante.fr>