

**MALADIES
INFECTIEUSES**

JUIN 2018

ÉTUDES ET ENQUÊTES

ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE
DE LA DÉCLARATION OBLIGATOIRE DES
CAS DE CHIKUNGUNYA ET DE DENGUE
EN MÉTROPOLE, 2014-2015

Résumé

Évaluation de la performance de la déclaration obligatoire des cas de chikungunya et de dengue en métropole, 2014-2015

Introduction

Le chikungunya et la dengue sont deux arboviroses transmises notamment par *Aedes albopictus*, moustique présent en France métropolitaine depuis 2004. Elles ont été inscrites en 2006 dans la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO).

Matériels et méthodes

Une estimation de la complétude de la DO en 2014 et 2015 a été réalisée en croisant la base de données des DO avec des données issues d'un réseau national de laboratoires volontaires réalisant des diagnostics biologiques de la dengue et du chikungunya en métropole. En complément de l'analyse de la complétude, une analyse des délais de déclaration a été effectuée afin de mesurer la réactivité de la DO.

Résultats

La complétude de la DO pour ces deux arboviroses au cours de la période étudiée a été estimée globalement à 17%. Elle était significativement meilleure dans les départements de niveau 1 (21%), pendant la saison de surveillance renforcée (mai à novembre) et lorsque le diagnostic était confirmé par des tests précoces (PCR ou antigènes NS1 dengue), avec une complétude estimée à 36%. Le délai médian global entre la date de début des signes et le signalement d'un cas à l'Agence régionale de santé (ARS) était de 16 jours. Ce délai était plus long pour les cas diagnostiqués par sérologie (25 jours) que par des tests précoces (9,5 jours).

Conclusion

Ce rapport met en évidence une faible complétude de la DO en France métropolitaine associée à de fortes disparités régionales. Il apporte une réflexion préalable à une sensibilisation des professionnels de santé (promotion des tests diagnostiques précoces, recentrage du dispositif de surveillance du chikungunya et de la dengue sur la DO des cas confirmés). L'information des voyageurs sur les moyens de prévention et sur l'intérêt de consulter en cas de symptômes reste également indispensable.

MOTS CLÉS : CHIKUNGUNYA, DENGUE, ARBOVIROSES, SURVEILLANCE, *Aedes albopictus*, DÉCLARATION OBLIGATOIRE, PERFORMANCE, COMPLÉTUDE, FRANCE, RÉGION

Citation suggérée : Septfonds A, Liébert AH, Pivette M, Balestier A, Hubert B. *Évaluation de la performance de la déclaration obligatoire des cas de chikungunya et de dengue en métropole, 2014-2015*. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2018. 43 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISBN-NET : 979-10-289-0447-0 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : JUIN 2018

Abstract

Evaluation of the performance of mandatory notification of chikungunya and dengue cases in metropolitan France, 2014-2015

Introduction

Chikungunya and dengue fever are two arboviroses transmitted by *Aedes albopictus*, a mosquito present in metropolitan France since 2004. In 2006, they were included in the list of mandatory notification (MN).

Materials and methods

An estimate of MN completeness in 2014 and 2015 was performed by matching MN database with data from a national network of voluntary laboratories performing biological diagnoses of dengue and chikungunya in metropolitan France. In addition to the completeness analysis, an analysis of reporting delays was conducted to measure the responsiveness of MN.

Results

Completeness of MN for these two arboviroses during the study period was estimated at 17% overall. It was significantly better in level 1 departments (21%), during the reinforced surveillance season (May to November) and when the diagnosis was confirmed by early tests (PCR or NS1 dengue antigens) with a completeness estimated at 36%. The overall median time delay between the date of onset of signs and the reporting of a case to the Regional Health Agency (RHA) was 16 days. This delay was longer for cases diagnosed by serology (25 days) than by early tests (9.5 days).

Conclusion

This report highlights a low completeness of MN in metropolitan France associated with strong regional disparities. It provides a preliminary reflection on the sensitization of health professionals (promotion of early diagnostic tests, refocusing of the chikungunya and dengue surveillance system on the MN of confirmed cases). Information to travelers on the means of prevention and on the interest to seek care in case of symptoms also remains essential.

KEY WORDS: CHIKUNGUNYA, DENGUE, ARBOVIROSES, SURVEILLANCE, *AEDES ALBOPICTUS*, MANDATORY NOTIFICATION, PERFORMANCE, COMPLETENESS, FRANCE, REGION

Rédaction du rapport

- **Alexandra Septfons¹**
- **Anne-Hélène Liébert²**
- **Mathilde Pivette³**
- **Anita Balestier¹**
- **Bruno Hubert²**

Autres contributions

- **Marie-Claire Paty¹**
- **Henriette De Valk¹**
- **Florian Franke⁴**
- **Cécile Sommen¹**
- **Harold Noel¹**
- **Clothilde Hachin¹**
- **Le groupe d'échange de pratiques professionnelles (GEPP) arboviroses** : cette étude a été rattachée au GT « Etudes et évaluations » de ce GEPP.

Relecture du rapport

Pascal Chaud⁴

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Cellule d'intervention en région (Cire) Pays de la Loire, Santé publique France, Nantes, France

³ Cellule d'intervention en région (Cire) Ouest, Santé publique France, Rennes, France

⁴ Cellule d'intervention en région (Cire) Paca et Corse, Santé publique France, Marseille, France

Remerciements

Les laboratoires du réseau national de laboratoires volontaires :

- **Centre national de référence des arbovirus**, Institut de recherche biomédicale des Armées, Marseille, France
- **Laboratoire Cerba**, Saint-Ouen l'Aumône, France
- **Laboratoire Biomnis-Eurofins**, Lyon, France
- **Laboratoire de bactériologie-virologie, hygiène**, Centre hospitalier universitaire (CHU) Avicenne, Bobigny, France
- **Laboratoire de virologie** – Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infection, Marseille, France

Abréviations

Ag NS1	Antigène NS1
AP-HP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ARS	Agence régionale de santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIL	Correspondant informatique et libertés
Cire	Cellule d'intervention en région
Cnev	Centre national d'expertise sur les vecteurs
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNR	Centre national de référence
DFA	Départements français d'Amérique
DGS	Direction générale de la santé
DO	Déclaration obligatoire
DOM	Départements d'outre-mer
[IC 95%]	Intervalle de confiance à 95%
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
IRD	Institut de recherche pour le développement
IQR	<i>Interquartile range</i>
OPD	Opérateur public de démoustication
LABM	Laboratoire d'analyses de biologie médicale
LAV	Lutte anti-vectorielle
RNLV	Réseau national de laboratoires volontaires
RR	Risque relatif
RT-PCR	<i>Reverse transcriptase - Polymerase chain reaction</i>
SI-LAV	Système d'information pour la lutte anti-vectorielle
SNR	Surveillance non renforcée
Sp France	Santé publique France
SR	Surveillance renforcée
TDR	Test de diagnostic rapide
VPP	Valeur prédictive positive

Sommaire

1. INTRODUCTION	7
1.1 Historique de la diffusion d' <i>Aedes albopictus</i> en France métropolitaine	7
1.2 Surveillance épidémiologique du chikungunya et de la dengue en métropole	8
1.2.1 Les objectifs de la surveillance épidémiologique	8
1.2.2 Les dispositifs de surveillance existants	8
2. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	10
2.1 Justification	10
2.2 Objectifs	10
3. MÉTHODES	12
3.1 Périmètre de l'étude	12
3.1.1 Période d'étude	12
3.1.2 Zone géographique	12
3.1.3 Définitions de cas	13
3.2 Sources de données	14
3.3 Sécurité de traitement et confidentialité	14
3.4 Croisement des sources de données	15
3.4.1 Principe général	15
3.4.2 Algorithme d'appariement des cas	16
3.4.3 La méthode de capture-recapture à deux sources	17
3.4.4 Conditions pour l'analyse des cas appariés (ou cas communs) aux deux sources	18
3.4.5 Calcul de la complétude de la DO	19
3.4.6 Calcul de la complétude des cas identifiés par le RNLV	19
3.5 Évaluation de la réactivité : étude des différents délais	19
4. RÉSULTATS	21
4.1 Caractéristiques des cas identifiés dans chaque source	21
4.2 Identification des cas appariés	22
4.2.1 Nombre de cas appariés identifiés dans les deux bases	22
4.2.2 Analyse de la dépendance entre les deux sources	23
4.3 Complétude de la DO	24
4.3.1 Analyse sur la population totale	24
4.3.2 Analyse restreinte aux départements de niveau 1 en période de surveillance renforcée	27
4.3.3 Analyse multivariée des facteurs associés à la complétude de la DO	29
4.4 Complétude des cas identifiés par le RNLV	30
4.5 Évaluation de la réactivité : étude des différents délais	31
4.5.1 Délai total selon le type de laboratoire (ensemble des cas déclarés)	31
4.5.2 Délais selon le type de diagnostic et le niveau de département (cas appariés)	31
4.5.3 Délais dans les départements de niveau 1 en période de surveillance renforcée	33
5. DISCUSSION	35
5.1 Principaux résultats	35
5.2 Limites méthodologiques de l'étude	35
5.2.1 Définition de cas	35
5.2.2 Dépendance entre les deux sources	37
5.4 Expériences étrangères et exemple d'autres maladies à DO	38
5.5 Optimiser la stratégie de diagnostic et de surveillance	38
5.5.1 Optimiser les pratiques diagnostiques vers des tests précoces	38
5.5.2 Simplifier un système de surveillance peu lisible	39
6. CONCLUSION	41
Références bibliographiques	42

1. INTRODUCTION

1.1 Historique de la diffusion d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine

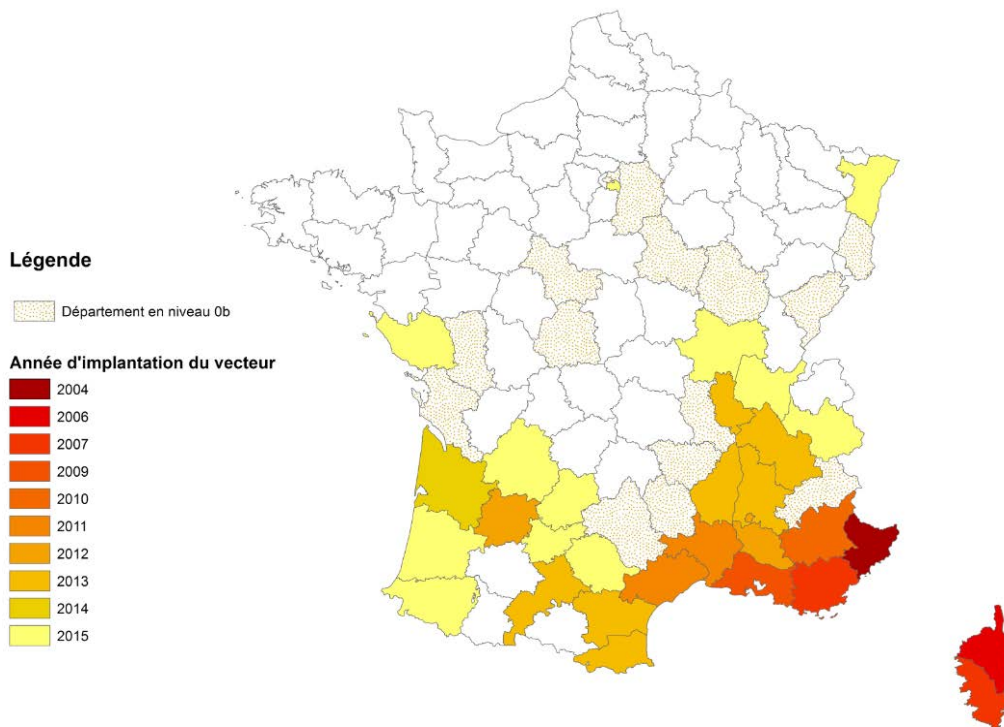
Le moustique *Aedes albopictus*, vecteur notamment des virus de la dengue et du chikungunya, a été détecté pour la première fois en métropole en 2004 dans le département des Alpes-Maritimes. Depuis, il a continué son implantation dans les départements du sud de la France, avant de poursuivre son extension géographique en remontant vers des départements plus au nord (Bas-Rhin, Val-de-Marne ou Vendée).

Ainsi, en 2015, il était implanté et actif dans près de 30 départements (Figure 1) et des détections ponctuelles de ce moustique avaient par ailleurs été observées dans 14 autres départements.

En 2006, le ministère chargé de la Santé a élaboré un plan national anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole [1], actualisé chaque année. Ce plan prévoit une surveillance entomologique et épidémiologique adaptée au risque vectoriel et épidémiologique présent en métropole (5 niveaux de risque définis à l'échelle départementale). Les mesures de prévention et de gestion sont également graduées en fonction de ces niveaux de risque. Le niveau 0a correspond à l'absence d'*Ae albopictus* dans le département, le niveau 0b correspond à des détections ponctuelles ou à la présence contrôlée du moustique et le niveau 1 correspond à l'implantation du moustique.

I FIGURE 1 I

Départements avec présence (niveau 0b) ou implantation (niveau 1) du vecteur *Aedes albopictus* en France métropolitaine, selon l'année d'implantation du vecteur, 2004 - 2015



1.2 Surveillance épidémiologique du chikungunya et de la dengue en métropole

1.2.1 Les objectifs de la surveillance épidémiologique

La surveillance épidémiologique de ces deux arboviroses a pour objectifs de :

- détecter rapidement les cas importés et autochtones de dengue et de chikungunya pour pouvoir agir et mettre en place les mesures de lutte anti-vectorielle (LAV) adaptées autour de ces cas. La finalité est de prévenir ou de limiter l'instauration d'un cycle de transmission autochtone :
 - o dans les départements de niveau 1 (où *Ae albopictus* est implanté) ;
 - o et durant la période d'activité du moustique (du 1^{er} mai au 30 novembre).
- décrire les caractéristiques épidémiologiques et les tendances temporo-spatiales des cas de dengue et de chikungunya.

1.2.2 Les dispositifs de surveillance existants

Le système de surveillance épidémiologique en France métropolitaine comprend :

- **deux dispositifs nationaux pérennes**

- o la déclaration obligatoire (DO) des cas biologiquement confirmés de dengue et de chikungunya

Ce dispositif concerne l'ensemble des départements métropolitains (avec ou sans présence d'*Ae albopictus*) et s'applique tout au long de l'année. Les cas sont signalés à l'ARS par le déclarant (médecins libéraux, médecins hospitaliers, laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) privés ou laboratoires hospitaliers) au moyen d'une fiche spécifique. L'ARS est chargée de valider les notifications, d'analyser et de gérer le risque sanitaire puis transmettre les fiches à Sp France. Les informations contenues dans la fiche de DO sont saisies dans une base de données anonymisée pour réaliser des bilans annuels.

- o un réseau national de laboratoires volontaires (RNLV)

Ce réseau national est composé des cinq laboratoires suivants : les deux laboratoires privés Biomnis et Cerba (constituant le réseau « 3-Labos »), le centre national de référence (CNR) des arbovirus à Marseille, le laboratoire de virologie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de la Timone à Marseille et le laboratoire de bactériologie-virologie du CHU d'Avicenne à Bobigny (ce dernier centralisant les demandes de diagnostic d'arboviroses de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)).

Les données du RNLV sont une source d'information complémentaire permettant d'avoir une idée du nombre de cas de dengue et de chikungunya diagnostiqués annuellement et de pouvoir les comparer à la DO.

Les résultats de diagnostics biologiques de dengue et de chikungunya réalisés par ces laboratoires sont transmis à Sp France, à une fréquence différente selon le laboratoire (quotidienne pour Biomnis et Cerba, hebdomadaire pour le CNR, mensuelle pour Avicenne et annuelle pour la Timone).

D'autres laboratoires de virologie de CHU effectuent également des analyses biologiques pour la dengue et le chikungunya (les CHU de Nîmes, Lyon, Montpellier, Bordeaux, Toulouse en 2014, auxquels se sont ajoutés les CHU de Dijon, Nice et Grenoble en 2015). Etant donné que

les résultats individuels des diagnostics biologiques ne sont pas directement transmis à Sp France, il n'a pas été possible de les intégrer aux données du RNLV.

Dans la suite de ce rapport, nous avons utilisé comme terminologie :

- le réseau « 3-Labos », correspondant aux laboratoires privés Biomnis et Cerba ;
 - le RNLV hors 3-Labos, correspondant au CNR et aux deux laboratoires hospitaliers (CHU d'Avicenne et CHU de La Timone).
- **un dispositif départemental et saisonnier de surveillance renforcée (du 1^{er} mai au 30 novembre)**

Dans les départements de niveau 1 pendant la période d'activité d'*Ae albopictus*, la surveillance épidémiologique est complétée par les deux dispositifs suivants :

- le signalement accéléré à l'ARS des cas suspects importés

En l'absence de transmission autochtone établie, les déclarants signalent à l'ARS les cas suspects importés (personnes de retour depuis moins de 15 jours d'un séjour en zone de circulation de ces virus) sans attendre la confirmation biologique de ces cas. Ce signalement permet d'assurer le plus rapidement possible une enquête entomologique, et de réaliser, si nécessaire, les mesures de LAV appropriées. Ces signalements sont systématiquement enregistrés dans une plateforme de saisie et de partage en ligne nommée « Voozarbo ». Voozarbo est elle-même connectée à la base SI-LAV (Système d'information pour la lutte anti-vectorielle, comprenant des données nominatives nécessaires aux investigations et à la mise en œuvre d'actions de LAV).

- le dispositif de « rattrapage de cas »

Il s'agit d'un dispositif permettant l'identification des cas de chikungunya et de dengue avec des résultats biologiques positifs (cas probables ou cas confirmés) qui n'auraient pas été identifiés par la DO et le signalement accéléré des cas suspects importés.

Pour cela, les cellules d'intervention en région (Cire) de Sp France relèvent quotidiennement les cas avec des résultats biologiques positifs dans la base de données d'activité d'analyse virologique des laboratoires privés Biomnis et Cerba (dispositif dénommé « 3-Labos »). Ces cas font également l'objet d'investigations et les informations recueillies sont saisies dans la base Voozarbo.

2. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

2.1 Justification

Jusqu'à présent, la surveillance épidémiologique et l'intervention dans les départements de niveau 1 étaient basées essentiellement sur le dispositif de surveillance renforcée jugé plus réactif ; le système de DO était davantage considéré comme un outil complémentaire de recueil de données.

L'augmentation rapide et importante du nombre de départements avec implantation d'*Ae albopictus* (avec une localisation géographique très ponctuelle pour les nouveaux départements concernés) soulève des interrogations nouvelles. Celles-ci concernent les capacités, en termes de ressources notamment, des Cire et ARS à réceptionner et investiguer les signalements des cas suspects importés (avant confirmation du diagnostic) et des cas avec des résultats biologiques positifs dans la base 3-Labos (rattrapage de cas). De plus, les opérateurs publics de démoustication (OPD) pourraient manquer de ressources pour réaliser les investigations et interventions entomologiques efficaces avec un nombre suffisant de traitements (trois passages préconisés par l'Organisation mondiale de la santé, un seul passage dans la pratique pour les cas importés).

Ainsi, se pose également la question de l'efficacité de ces interventions par les OPD puisque au moins un tiers d'entre elles sont réalisées autour de cas suspects non confirmés ultérieurement (données surveillance renforcée 2016). Une étude de modélisation de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) a suggéré que, avec les délais actuels de signalement, l'attente d'une confirmation des cas suspects importés n'aurait pas d'impact significatif sur la probabilité de démarrage d'une chaîne de transmission autochtone [2].

À ce jour, une seule étude d'estimation de la complétude de la DO de la dengue en 2009 et 2010 en France métropolitaine a été publiée en 2013 [3]. La complétude de la DO dengue avait alors été estimée entre 9,2% et 18% selon la méthode utilisée. La proposition de réitérer une même étude, prenant en compte les DO dengue et chikungunya, a été discutée au cours du retour d'expérience en 2015 organisé par Sp France et abordée lors du retour d'expérience national organisé par la Direction générale de la santé (DGS) le 11 décembre 2015.

2.2 Objectifs

Différents objectifs ont été définis pour cette étude :

- Mesurer **la complétude de la DO** des cas de chikungunya et de dengue :
 - o évaluer le taux de complétude de la DO en France métropolitaine en 2014 et 2015, permettant ainsi de disposer d'un niveau de base pour ces deux maladies ;
 - o étudier les variations de cette complétude en fonction de divers facteurs : géographique (implantation d'*Ae albopictus*), temporel (année, période d'activité du moustique), contexte épidémique dans les départements d'outre-mer (DOM), type de virus et modalités de confirmation ;
 - o estimer la proportion de diagnostics biologiques réalisés par les laboratoires du RNLV parmi l'ensemble des cas diagnostiqués.

- **Évaluer la réactivité de la DO en analysant les composantes du délai de déclaration :**
 - mesurer les différents délais entre la date de début des signes, la date de prélèvement, la date du résultat et la date de signalement à l'ARS ;
 - identifier les délais compressibles.

- **Proposer des pistes d'amélioration de la surveillance épidémiologique** de ces deux arboviroses, en particulier la réactivité et la complétude de la DO en fonction des objectifs attendus.

3. MÉTHODES

3.1 Périmètre de l'étude

Un protocole d'étude a été rédigé au préalable afin de cadrer le périmètre du travail (faisabilité de l'étude, objectifs, méthode et stratégie d'analyses, pertinence des variables, etc.) et de définir ses modalités d'organisation (membres du groupe de travail, calendrier, conditions de sécurité pour la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil), etc.).

3.1.1 Période d'étude

L'étude a été menée sur les données de surveillance de 2014 et 2015, années présentant des situations épidémiologiques internationales contrastées. En 2014, une épidémie de chikungunya avait été observée sur le continent américain et notamment, dans les départements français d'Amérique (DFA). À l'inverse, en 2015, aucune épidémie majeure de chikungunya ni de dengue n'avait été observée dans les DOM. En effet, le nombre de cas de dengue et de chikungunya importés en métropole est très impacté par les épidémies observées dans les DFA pendant la période estivale du fait des flux importants de voyageurs [4].

3.1.2 Zone géographique

L'étude a porté sur tous les cas diagnostiqués en métropole (quel que soit leur lieu de résidence). Les départements métropolitains ont été différenciés selon le niveau du plan auquel ils appartenaient (niveau 0 : moustique non implanté et niveau 1 : moustique implanté). Certaines régions avaient des panachages de départements de différents niveaux (Tableau 1). Nous avons utilisé l'ancien classement des régions en vigueur en 2014-15.

I TABLEAU 1 I

Liste des régions ayant au moins un département au niveau 1 en 2014 et 2015

Régions	Départements en niveau 0	Départements en niveau 1
Aquitaine	24 - Dordogne 40 - Landes 64 - Pyrénées-Atlantiques	33 - Gironde 47 - Lot-et-Garonne
Bourgogne	21 - Côte-d'Or 58 - Nièvre 89 - Yonne	71 - Saône-et-Loire *
Corse	-	2A - Corse-du-Sud 2B - Haute Corse
Languedoc-Roussillon	48 - Lozère	11 - Aude 30 - Gard 34 - Hérault 66 - Pyrénées Orientales
Midi-Pyrénées	09 - Ariège 12 - Aveyron 32 - Gers 46 - Lot 65 - Hautes-Pyrénées 81 - Tarn 82 - Tarn-et-Garonne	31 - Haute-Garonne
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	05 - Hautes-Alpes	04 - Alpes-de-Haute-Provence 06 - Alpes-Maritimes 13 - Bouches-du-Rhône 83 - Var 84 - Vaucluse
Rhône-Alpes	01 - Ain 42 - Loire 74 - Haute-Savoie	07 - Ardèche 26 - Drôme 38 - Isère 69 - Rhône 73 - Savoie *

* uniquement en 2015 (dans les départements de la Savoie (73) et de la Saône-et-Loire (71) la surveillance renforcée n'a commencé qu'à partir de l'année 2015).

3.1.3 Définitions de cas

Un **cas confirmé** était défini, chez une personne ayant fait l'objet d'un diagnostic de chikungunya ou dengue en France métropolitaine sur la période 2014-2015, par :

- une RT-PCR (*reverse transcriptase – polymerase chain reaction*) positive ;
- ou la présence d'immunoglobuline M (IgM) et d'immunoglobuline G (IgG) positives ;
- ou un test de détection de l'antigène NS1 (Ag NS1) positif (test réalisé uniquement pour la dengue).

Un **cas probable** de dengue ou de chikungunya était défini par la présence d'IgM positives isolées chez une personne ayant fait l'objet d'une recherche de diagnostic chikungunya et dengue en France métropolitaine sur la période 2014-2015.

Dans le but de faciliter la validation des cas, les simplifications suivantes ont été décidées :

- seuls les résultats considérés comme positifs en IgM ont été pris en compte (les résultats d'IgM dits « limites » ont été exclus de l'analyse, en raison de la difficulté d'interprétation liée à l'absence d'éléments cliniques des cas dans la source RNLV) ;
- les résultats d'IgG isolés (sans IgM positifs) n'ont pas été considérés (nécessité d'avoir deux prélèvements différents pour suivre l'évolution des IgG, et des informations épidémiologiques pour identifier des dengues secondaires).

3.2 Sources de données

Deux sources de données ont été utilisées dans le cadre de cette étude :

- la DO anonymisée des cas de dengue et de chikungunya d'une part ;
- le RNLV d'autre part.

Le tableau 2 présente les principales variables disponibles pour ces deux sources de données.

I TABLEAU 2 I

Principales variables disponibles dans chacune des deux sources de données utilisées (DO et RNLV)

	DO	RNLV
Données démographiques	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe - Date de naissance - Département de résidence du cas - Département de déclaration 	<ul style="list-style-type: none"> - Nom - Prénom - Sexe - Date de naissance - Département de résidence du cas - Département du laboratoire
Données cliniques	<ul style="list-style-type: none"> - Signes cliniques - Hospitalisation éventuelle - Evolution du cas 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Aucune donnée</i>
Données épidémiologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Séjour à l'étranger (lieu(x) et date(s)) - Séjour dans un département de niveau 1 (lieu(x) et date(s)) - Présence d'autres cas dans l'entourage 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Aucune donnée</i>
Données biologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Résultat de sérologie (qualitatif : positif/négatif) - Résultat de PCR (qualitatif : positif/négatif) - Résultat antigène NS1 (dengue) 	<ul style="list-style-type: none"> - Résultat de sérologie - Résultat de PCR - Résultat antigène NS1 (dengue)
Dates	<ul style="list-style-type: none"> - Date de début des signes - Date de prélèvement - Date de signalement 	<ul style="list-style-type: none"> - Date de début des signes * - Date de prélèvement ** - Date de résultat **

* uniquement pour le CNR et le CHU d'Avicenne

** uniquement pour Biomnis et Cerba

Pour la base du RNLV, un travail de fusion des bases des cinq laboratoires (Biomnis, Cerba, CNR, CHU La Timone et CHU Avicenne) a été réalisé pour disposer d'une base unique.

Les informations contenues dans ces deux sources de données ont fait l'objet d'un travail préalable de mise en forme des données pour chaque maladie (dengue et chikungunya) et pour chaque année étudiée (2014 et 2015) : nettoyage et renommage de variables, conservation uniquement des cas positifs et déclarés en métropole et suppression des doublons éventuels.

3.3 Sécurité de traitement et confidentialité

Dans la mesure où chacun des fichiers contenaient des données indirectement identifiantes, l'ensemble des échanges entre la Direction des maladies infectieuses de Sp France et les deux Cire impliquées dans l'analyse (Pays de la Loire et Ouest) a été réalisée par des réseaux sécurisés. Les données ont été conservées sur un espace sécurisé et accessible uniquement aux personnes de la Cire en charge du traitement.

Pour estimer la complétude de la DO de chikungunya et de dengue, nous avons croisé deux bases de données (DO et RNLV) ayant une finalité identique (à savoir la surveillance

épidémiologique). La finalité de l'étude (estimer la complétude de la DO afin de mieux documenter la surveillance épidémiologique de ces maladies) a été donc jugée compatible avec la finalité initiale de ces deux bases.

Il n'a donc pas été nécessaire de déposer une demande d'autorisation à la Cnil pour cette étude. Le projet d'étude a été enregistré dans le registre de la CIL (Correspondante informatique et libertés) de Sp France.

3.4 Croisement des sources de données

3.4.1 Principe général

Le principe général a été de croiser les deux bases de données DO et RNLV, afin d'identifier les cas appariés (cas communs) entre ces deux bases (Figure 2).

La stratégie d'appariement des cas appariés était basée sur les variables communes à ces deux bases :

- la date de naissance du patient (au format : jj/mm/aaaa) ;
- le sexe du patient ;
- le département de domicile du patient ;
- le département du laboratoire (renseigné dans la base du RNLV).

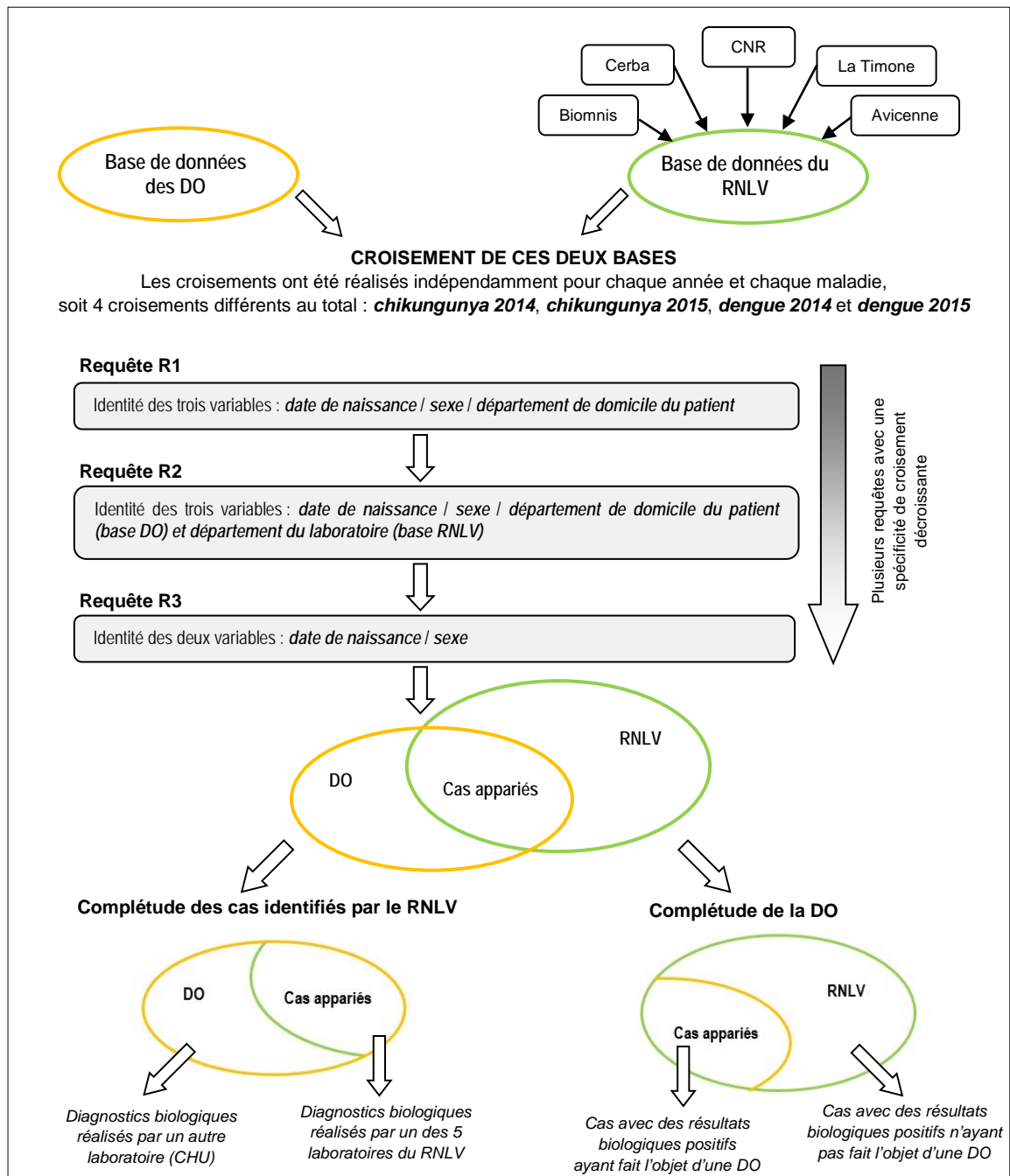
Des données complémentaires ont été utilisées pour valider la stratégie (date de prélèvement, date de signalement à l'ARS et département de déclaration).

Cette démarche d'appariement des cas a été appliquée pour chaque arbovirose (chikungunya et dengue) et pour chaque année étudiée (2014 et 2015).

Il a été ensuite possible d'estimer la complétude respective de chaque système d'information par une méthode de capture-recapture.

I FIGURE 2 I

Schéma de principe de la méthode appliquée pour une pathologie donnée et une année donnée



3.4.2 Algorithme d'appariement des cas

L'algorithme de croisement a été adapté du programme développé à Sp France pour estimer chaque année la complétude de la surveillance du sida et adapté plus récemment à l'étude de la complétude de la surveillance des gripes sévères hospitalisées en réanimation [5]. L'analyse a été réalisée avec le logiciel Stata® (version 12).

Étant donné l'absence d'identifiant unique pour chaque cas, l'algorithme a consisté en une succession de requêtes, partant d'une définition très spécifique vers une définition de plus en plus sensible. À l'issue de chaque requête, les cas appariés identifiés étaient exclus des requêtes suivantes :

- Dans une première requête (R1), les cas ont été considérés comme appariés lorsqu'ils avaient une égalité stricte sur les variables suivantes : date de naissance, sexe et département du domicile du patient.
- Dans une seconde requête (R2), les cas appariés avaient une égalité sur les variables date de naissance, sexe et une égalité entre le département de domicile du patient (DO) et le département du laboratoire (RNLV).
- Dans une troisième requête (R3), les cas appariés avaient une égalité sur deux variables : date de naissance et sexe.

Des contrôles complémentaires ont été réalisés :

- Si dans une requête, plusieurs cas d'une même base présentaient des critères de croisement similaires, le département de la déclaration indiqué sur la DO a été utilisé comme critère complémentaire pour définir la meilleure combinaison de cas apparié.
- Nous avons testé d'autres combinaisons pour prendre en compte des erreurs potentielles de saisie sur les variables utilisées pour le croisement :
 - o Les cas ayant une égalité sur la date de naissance et le département de domicile ont été recherchés afin de prendre en compte de potentielles erreurs sur le codage de la variable sexe.
 - o Les cas ayant une égalité sur l'année de naissance, le sexe et le département de domicile ont été recherchés afin de prendre en compte les potentielles erreurs sur le jour/mois de naissance.

Pour ces cas, si la différence entre la date de prélèvement et la date de signalement à l'ARS était inférieure à 15 jours, ils ont également été considérés comme des cas appariés.

3.4.3 La méthode de capture-recapture à deux sources

Les méthodes de « capture-recapture » permettent d'estimer, à partir du nombre de cas communs entre plusieurs sources, le nombre de cas total [6, 7] et, ainsi, de mesurer la complétude de chaque source.

La méthode utilisée ici a été la méthode de capture-recapture à deux sources décrite par Sekar et Deming [8] qui permet, sous certaines conditions, une estimation du nombre de cas identifiés par aucune des deux sources, puis du nombre de cas total, sa variance et son intervalle de confiance (IC) à 95%. Les différents paramètres sont :

- N_A le nombre de cas identifiés par la DO ;
- N_B le nombre de cas identifiés par le RNLV ;
- n_{11} le nombre de cas appariés (communs aux deux sources) ;
- n_{22} le nombre de cas non identifiés par les deux sources (à estimer) ;
- N le nombre total de cas (à estimer).

I TABLEAU 3 I

Tableau de contingence des cas en fonction de leur présence ou absence dans la base DO et dans la base RNLV

		Cas identifiés par le RNLV		
		Oui	Non	Total
Cas identifiés par la DO	Oui	n_{11}	n_{21}	N_A
	Non	n_{12}	$n_{22} = X$	
	Total	N_B		$N = X$

Les formules des estimateurs de n_{22} et de N et de sa variance et IC sont :

$$n_{22} = \frac{n_{12} \times n_{21}}{n_{11}}$$

$$N = \frac{N_A \times N_B}{n_{11}} \quad \text{avec} \quad \text{Var}(N) = \frac{N_A \times N_B \times n_{12} \times n_{21}}{n_{11}^3}$$

$$\text{IC 95\% (N)} = N \pm 1,96\sqrt{\text{var}(N)}$$

Le taux de complétude de la DO est $\text{Comp}_A = \frac{N_{11}}{N_B}$ correspondant également au nombre de cas appariés rapportés au nombre total de cas issus du RNLV dans le cas d'une indépendance entre les sources.

Le taux de complétude du RNLV est $\text{Comp}_B = \frac{N_{11}}{N_A}$ correspondant au nombre de cas appariés rapportés au nombre total de cas issus de la DO dans le cas d'une indépendance entre les sources.

3.4.4 Conditions pour l'analyse des cas appariés (ou cas communs) aux deux sources

L'utilisation de cette méthode avec deux sources suppose de discuter les conditions applicables à cette méthode :

- tous les cas identifiés sont de vrais cas ;
- tous les cas sont survenus pendant la même période et dans la même zone géographique ;
- la population étudiée est close ;
- tous les vrais cas appariés et seulement les vrais cas appariés sont identifiés ;
- les sources sont indépendantes entre elles et il existe une homogénéité de capture des cas, c'est-à-dire que la capture des cas dans une source n'est pas liée à certaines de leurs caractéristiques. Il est possible cependant de stratifier les analyses sur des variables d'hétérogénéité afin de créer des strates de probabilité de capture homogène, ce que nous avons fait en analysant de façon plus spécifique les cas diagnostiqués en département de niveau 1 pendant la période de surveillance renforcée.

La dépendance des sources peut être testée par le coefficient de corrélation entre les taux d'exhaustivité de chaque système. Néanmoins, cette méthode étant peu recommandée lorsque le nombre de strates à tester est limité (manque de puissance), nous avons opté pour tester l'indépendance des sources en estimant le nombre total de cas pour chaque niveau du département et période de surveillance afin de vérifier si cette somme était comprise dans l'intervalle de confiance de l'estimation globale et donc une indépendance des sources.

3.4.5 Calcul de la complétude de la DO

La complétude globale de la DO a été estimée en rapportant le nombre de cas appariés au nombre total de cas issus de la base du RNLV.

Cette analyse a été ensuite stratifiée sur différentes variables : la maladie, l'année, le niveau de classement du département de domicile du cas (0/1), la période de l'année (pendant/hors période de surveillance renforcée), le niveau de confirmation du cas (confirmé/probable), la méthode diagnostique utilisée (PCR/Ag NS1 vs sérologie), la région de déclaration, le laboratoire du RNLV, l'âge et le sexe du cas.

Cette analyse stratifiée a d'abord porté sur la population entière (c'est-à-dire l'ensemble des cas diagnostiqués en métropole et quelle que soit la période de l'année), avant d'être restreinte aux départements en niveau 1 pendant la période de surveillance renforcée (1^{er} mai au 30 novembre).

Enfin, des analyses multivariées ont permis d'identifier les facteurs pouvant influencer significativement la complétude de la DO. Les variables explicatives étaient la maladie, l'année de déclaration, le niveau du département (0 et 1), la période de la surveillance, le sexe, l'âge, et le niveau de confirmation biologique. Les mesures d'association entre ces variables et la complétude de la DO étaient exprimées sous la forme d'un risque relatif (RR) et de son intervalle de confiance estimés par régression de Poisson avec variance robuste. Les facteurs associés à un degré de significativité inférieur à 0,20 en analyse univariée ont été inclus dans l'analyse multivariée. Une interaction entre le type de département (niveau 1 ou 0) et la période de surveillance (renforcée ou non), a également été introduit dans le modèle pour mesurer l'impact d'une possible dépendance entre les sources sur le taux de complétude de la DO.

Des tests de chi2 ont été utilisés pour comparer les taux de complétude.

3.4.6 Calcul de la complétude des cas identifiés par le RNLV

En 2014 et 2015, il n'existait pas d'information sur la proportion de cas diagnostiqués par le RNLV par rapport à l'ensemble des laboratoires. Il nous a donc paru important d'estimer également la complétude des cas identifiés par le RNLV et surtout son évolution dans le temps et selon les régions.

La proportion de diagnostics biologiques réalisés par le RNLV a été estimée par le nombre de cas appariés identifiés rapporté à l'ensemble des cas ayant fait l'objet d'une DO.

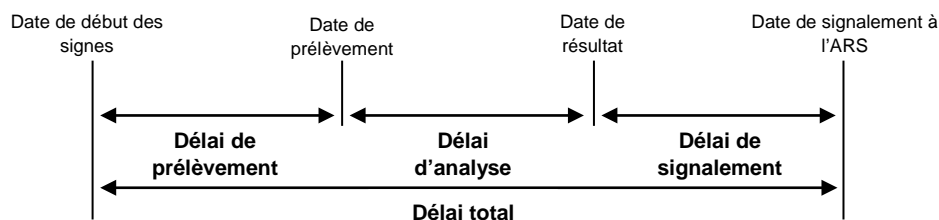
3.5 Évaluation de la réactivité : étude des différents délais

Le délai entre la date de début des signes du cas et la date de son signalement à l'ARS conditionne la réactivité de la surveillance. Il était nécessaire de distinguer les différentes phases contribuant à ce délai afin d'en mesurer les durées respectives et d'identifier ainsi les délais les plus longs, sur lesquels une amélioration pourrait être envisagée.

Nous avons décomposé les différents délais de la manière suivante : délai de prélèvement, délai d'analyse, délai de signalement et délai total (Figure 2).

I FIGURE 2 I

Description des différents délais entre la date de début de signes et la date de signalement à l'ARS



Certaines dates n'étaient pas disponibles dans toutes les sources de données (Tableau 2). De ce fait, les délais intermédiaires (délai de prélèvement, délai d'analyse et délai de signalement à l'ARS) ont pu être calculés pour les cas déclarés par DO ayant été diagnostiqués par les laboratoires Biomnis et Cerba (3 Labos), c'est-à-dire les cas appariés DO-3 Labos.

Les délais totaux en revanche ont pu être calculés en distinguant trois sources de laboratoires : 3 Labos, RNLV hors 3 Labos (CNR, CHU d'Avicenne et CHU de La Timone) et autres laboratoires hospitaliers (DO seule).

Pour compléter ces réflexions, une analyse sur les délais longs a été réalisée (un délai long a été considéré comme un délai total supérieur au 75^e percentile des délais totaux).

Pour l'analyse des délais, nous avons exclu :

- les cas avec des délais totaux incohérents (supérieurs à 60 jours) ;
- les cas avec un délai supérieur à 15 jours entre le début des signes et le prélèvement pour une PCR positive, indicateur d'une erreur de date.

4. RÉSULTATS

4.1 Caractéristiques des cas identifiés dans chaque source

Durant la période d'étude 2014-2015, 4 094 cas de dengue et de chikungunya ont été recensés dans la base du RNLV et 900 cas dans la base des DO (Tableau 4). Pour chacune des sources, plus de la moitié des cas diagnostiqués était des cas de chikungunya survenus en 2014.

I TABLEAU 4 I

Nombre de cas de chikungunya et de dengue identifiés dans chaque source par année

Sources de données	Chikungunya		Dengue		Total
	2014	2015	2014	2015	
RNLV	2235	424	925	510	4094
DO	488	52	199	161	900

La répartition des cas selon la période surveillance et selon la localisation géographique ne différait pas entre les deux bases de données. Les cas diagnostiqués pendant la surveillance renforcée et dans les départements en niveau 1 représentaient un quart de l'ensemble des cas dans chaque source (Tableau 5).

I TABLEAU 5 I

Répartition des cas identifiés dans chaque source selon la période de surveillance et le niveau du département

Période de surveillance	Niveau du département	DO	RNLV
Non renforcée	0	92 (10%)	639 (16%)
Non renforcée	1	83 (9%)	375 (9%)
Renforcée saisonnière	0	473 (52%)	2126 (52%)
Renforcée saisonnière	1	252 (28%)	940 (23%)
		900 (100%)	4 080* (100%)

* La différence entre ce chiffre et l'effectif total (n=4 094) s'explique par l'absence d'information sur la date de signalement, de résultat, de prélèvement ou de début des signes et le département permettant de classer ces cas vis-à-vis de la saison de surveillance renforcée

Parmi les cas identifiés dans la base du RNLV, seuls 20% des cas ont été diagnostiqués précocement par tests rapides (PCR/Ag NS1). L'analyse de la répartition des méthodes diagnostiques entre 2014 et 2015 a montré une évolution différente entre chikungunya et dengue (Tableau 6) :

- pour le chikungunya, on a observé une diminution importante de la proportion des cas diagnostiqués par tests précoces PCR (de 18% à 7%) et une augmentation de la proportion des cas diagnostiqués avec des IgM isolés (de 22% à 43%) ;
- inversement pour les cas de dengue, les diagnostics basés uniquement sur des IgM isolés sont en diminution (34% à 21%) au profit des diagnostics précoces par PCR/Ag NS1 (24% à 34%).

I TABLEAU 6 I

Répartition des méthodes de confirmation diagnostique par maladie et par année parmi les cas identifiés dans la base RNLV

	Cas diagnostiqués par les laboratoires du RNLV				
	Chikungunya		Dengue		Ensemble des cas
Année	2014	2015	2014	2015	2014-15
Nombre de cas	2235	424	925	510	4096
Tests précoces (PCR/Ag NS1)	18%	7%	24%	34%	20%
IgM/IgG	60%	50%	42%	45%	53%
IgM isolés	22%	43%	34%	21%	27%

Parmi les cas diagnostiqués chez Biomnis et Cerba (3 Labos), seuls 11% ont été confirmés précocement par PCR/Ag NS1, comparé à 49% pour les autres laboratoires du RNLV (CNR, CHU d'Avicenne et CHU de La Timone) et 61% pour les laboratoires hors RNLV (Tableau 7).

I TABLEAU 7 I

Répartition des méthodes de confirmation diagnostique selon les types de laboratoires

	Cas diagnostiqués par les laboratoires du RNLV		Cas diagnostiqués par d'autres laboratoires que le RNLV (DO seule)
	Laboratoires Biomnis/Cerba	Autres laboratoires du RNLV (CNR, Timone, Avicenne)	
Nombre de cas	3134	960	202
Tests précoces (PCR/Ag NS1)	11%	49%	61%
Sérologie	89%	51%	39%

4.2 Identification des cas appariés

4.2.1 Nombre de cas appariés identifiés dans les deux bases

Parmi les 900 cas issus de la base DO et les 4 094 cas issus de la base RNLV, l'algorithme de croisement a permis d'identifier 696 cas appariés à l'issue des trois requêtes successives d'appariement des cas appliquées sur chacune des 4 bases (chikungunya 2014 / chikungunya 2015 / dengue 2014 / dengue 2015) (Tableau 8) :

- 77% (538/696) des cas appariés identifiés sur une égalité stricte des 3 variables : date de naissance, sexe, et département de résidence (1^{re} requête) ;
- 9% (63/696) des cas appariés identifiés sur une égalité date de naissance, sexe, avec une identité entre département de résidence (DO) et département du laboratoire (RNLV) (2^{de} requête) ;
- 14% (95/696) des cas appariés identifiés sur une égalité de date de naissance et sexe, sans identité géographique (3^e requête).

Dans la base RNLV, la proportion de cas ayant une égalité des « date de naissance et sexe » variait de 0,4% à 5% selon les années et les maladies (5% pour le chikungunya en 2014). L'ajout du département de résidence du patient a permis de différencier correctement ces cas.

Des contrôles complémentaires ont permis d'identifier 7 cas appariés supplémentaires à partir d'une égalité sur la date de naissance et le département de résidence, avec possiblement une erreur de codage du sexe. Ils ont été ajoutés dans les résultats de la requête R1.

I TABLEAU 8 I

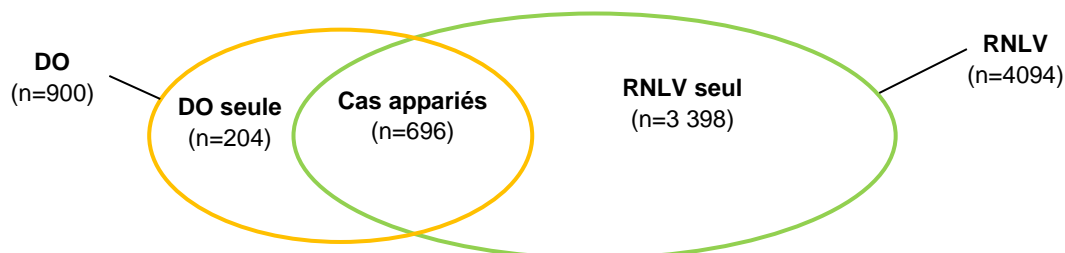
Nombre de cas appariés identifiés par l'algorithme de croisement des deux bases (DO et RNLV), France métropolitaine, 2014-2015

Source de données	Chikungunya		Dengue		Total
	2014	2015	2014	2015	
Nombre de cas issus du RNLV	2235	424	925	510	4094
Nombre de cas issus de la DO	488	52	199	161	900
Résultat des croisements					
Nombre de cas appariés à l'issue de la 1 ^{ère} requête	339	27	97	75	538
Nombre de cas appariés à l'issue de la 2 ^{ème} requête	29	2	26	6	63
Nombre de cas appariés à l'issue de la 3 ^{ème} requête	50	7	24	14	95
Total des cas appariés	418	36	147	95	696

Les résultats du croisement sont présentés dans la Figure 4.

I FIGURE 4 I

Nombre total de cas appariés de dengue et de chikungunya entre la base des DO et la base du RNLV, France métropolitaine, 2014-2015



4.2.2 Analyse de la dépendance entre les deux sources

La somme de ces estimations par strate (5 339 cas) est incluse dans l'intervalle de confiance de l'estimation du nombre total de cas non stratifié (5 103 – 5 441) ce qui conclut à une indépendance des sources (Tableau 9).

I TABLEAU 9 I

Estimations par capture-recapture du nombre de cas selon le niveau du département de résidence et la période de surveillance

Niveau du département	Période de surveillance	DO (N)	RNLV (N)	Cas appariés (N)	Estimation (N)	Comp _{DO}	[IC95%]	RR
0	SNR	92	636	64	914	10%	(9%-12%)	1 (réf)
1	SNR	83	375	60	519	16%	(14%-18%)	1,6
0	SR	473	2126	362	2778	17%	(16%-18%)	1,7
1	SR	252	940	210	1128	22%	(21%-23%)	2,2
Somme des strates					5339			
Total non stratifié		900	4077	696	5272	(5103-5441)		

SNR : Surveillance non renforcée

SR : Surveillance renforcée

4.3 Complétude de la DO

4.3.1 Analyse sur la population totale

Le tableau 10 présente les résultats globaux de la complétude de la DO du chikungunya et de la dengue sur la période 2014-2015 et pour la population totale (c'est à dire tous les cas diagnostiqués en métropole quelle que soit la période de l'année).

La complétude globale de la DO (chikungunya et dengue confondues) rapportée à la base RNLV a été estimée à 17% sur l'ensemble du territoire métropolitain. Elle était similaire pour les deux arboviroses (17%) et légèrement meilleure en 2014 (18%) qu'en 2015 (14%) ($p=0,006$).

La complétude de la DO était meilleure :

- dans les départements classés au niveau 1 (21%) que dans ceux classés au niveau 0 (15%) ($p<0,001$) ;
- pendant la période de surveillance renforcée (19%) qu'en dehors (12%) ($p<0,001$) ;
- pour les cas confirmés (PCR/Ag NS1 et IgM+/IgG+) (20%) que pour les cas probables (IgM+) (9%) ($p<0,001$) ;
- cette différence est majorée si on considère les cas ayant eu un diagnostic biologique précoce (PCR ou Ag NS1) (36%) comparés aux cas ayant uniquement eu une sérologie (12%) ($p<0,001$) ;
- Il n'y a pas, comme attendu, de différence de complétude selon l'âge et le sexe.

L'analyse de la complétude a ensuite été différenciée selon la maladie et l'année (Tableau 11). La complétude de la DO du chikungunya était plus élevée en 2014 (19%) comparée à 2015 (8%) ($p<0,001$). Pour le chikungunya, la baisse de la complétude entre 2014 et 2015 a porté principalement sur les cas en période de surveillance renforcée (de 20% à 7%) et pour les cas avec des IgM isolées (de 14% à 3%).

I TABLEAU 10 I
Complétude globale de la DO du chikungunya et de la dengue en 2014-2015, France métropolitaine

	RNLV (N)	Appariés (N)	Comp _{DO}
Total	4094	696	17%
Maladie			
Chikungunya	2 659	454	17%
Dengue	1 435	242	17%
Année			
2014	3 160	565	18%
2015	934	131	14%
Niveau de classement du département			
0	2763	426	15%
1	1317	270	21%
Saison de la surveillance renforcée			
Non	1 011	121	12%
Oui	3 079	575	19%
Niveau de confirmation			
PCR/Ag NS1 } <i>Cas confirmé</i>	831	300	36%
IgM+ / IgG + }	2 163	299	14%
IgM isolées } <i>Cas probable</i>	1 100	97	9%
Méthode diagnostic			
PCR/Ag NS1 (<i>tests précoces</i>)	831	300	36%
Sérologie	3 263	396	12%
Région de déclaration			
<i>Régions avec au moins un département en niveau 1</i>			
Languedoc-Roussillon	220	94	43%
Bourgogne	33	10	30%
Midi-Pyrénées	162	40	25%
PACA	556	123	22%
Rhône-Alpes	377	72	19%
Aquitaine	232	38	16%
Corse	14	0	0%
<i>Régions sans département en niveau 1</i>			
Auvergne	28	12	43%
Haute-Normandie	59	22	37%
Champagne-Ardenne	34	8	24%
Basse-Normandie	36	7	19%
Limousin	22	4	18%
Centre	94	14	15%
Bretagne	156	23	15%
Lorraine	59	8	14%
Poitou-Charentes	67	9	13%
Pays de la Loire	130	16	12%
Ile de France	1558	177	11%
Picardie	42	4	10%
Nord-Pas-de-Calais	89	7	8%
Alsace	79	6	8%
Franche-Comté	33	2	6%
Laboratoires du RNLV			
Biomnis	1 848	262	14%
Cerba Pasteur	1286	199	15%
CNR	796	178	22%
Avicenne	87	28	32%
La Timone	77	29	38%
Âge			
[<15[200	49	25%
[15-30[689	133	19%
[30-45[1039	195	19%
[45-60[1245	189	15%
>=60	921	130	14%
Sexe			
Femme	2268	367	16%
Homme	1826	329	18%

Comp_{DO} : complétude de la déclaration obligatoire

I TABLEAU 11 I

Complétude de la DO par maladie et par année de déclaration, 2014-2015, France métropolitaine

	CHIKUNGUNYA						DENGUE					
	2014			2015			2014			2015		
	RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)	RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)	RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)	RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)
Total	2235	418	19%	424	36	8%	925	147	16%	510	95	19%
Niveau de classement du département												
0	1644	269	16%	240	19	8%	575	90	16%	304	48	16%
1	590	149	25%	184	17	9%	345	57	17%	198	47	24%
Saison de la surveillance renforcée												
Non	247	26	11%	237	22	9%	338	39	12%	189	34	18%
Oui	1987	392	20%	187	14	7%	585	108	18%	320	63	20%
Niveau de confirmation												
PCR/ Ag NS1	403	143	35%	31	8	26%	225	93	41%	172	56	33%
IgM+ / IgG +	1335	203	15%	212	23	11%	384	41	11%	232	32	14%
IgM isolées	497	72	14%	181	5	3%	316	13	4%	106	7	7%
Méthode diagnostic												
PCR/Ag NS1 (tests précoces)	403	143	35%	31	8	26%	225	93	41%	172	56	33%
Sérologie	1832	275	15%	393	28	7%	700	54	8%	338	39	12%
Région de déclaration												
<i>Régions avec au moins un département en niveau 1</i>												
Languedoc-Roussillon	99	68	69%	46	4	9%	55	15	27%	20	7	35%
Bourgogne	18	4	22%	3	1	33%	11	4	36%	1	1	100%
Midi-Pyrénées	82	23	28%	19	2	11%	40	10	25%	21	5	24%
PACA	239	58	24%	71	7	10%	149	32	21%	97	26	27%
Rhône-Alpes	162	42	26%	45	4	9%	107	20	19%	63	6	10%
Aquitaine	117	17	15%	23	2	9%	62	5	8%	30	14	47%
Corse	7	0	0%	1	0	0%	5	0	0%	1	0	0%
<i>Régions sans département en niveau 1</i>												
Auvergne	15	11	73%	1	0	0%	8	1	13%	4	0	0%
Haute-Normandie	30	10	33%	3	0	0%	15	8	53%	11	4	36%
Champagne-Ardenne	26	7	27%	5	0	0%	3	1	33%	0	0	0%
Basse-Normandie	21	5	24%	2	0	0%	7	1	14%	6	1	17%
Limousin	11	1	9%	2	0	0%	4	1	25%	5	2	40%
Centre	49	9	18%	12	1	8%	19	2	11%	14	2	14%
Bretagne	81	13	16%	18	1	6%	41	7	17%	16	2	13%
Lorraine	28	5	18%	10	2	20%	11	0	0%	10	1	10%
Poitou-Charentes	35	4	11%	8	2	25%	16	1	6%	8	2	25%
Pays de la Loire	64	16	25%	21	0	0%	23	0	0%	22	0	0%
Ile de France	1028	114	11%	108	8	7%	281	37	13%	141	18	13%
Picardie	27	3	11%	3	0	0%	8	0	0%	4	1	25%
Nord-Pas-de-Calais	41	4	10%	12	1	8%	25	0	0%	11	2	18%
Alsace	36	2	6%	5	1	20%	23	2	9%	15	1	7%
Franche-Comté	18	2	11%	6	0	0%	7	0	0%	2	0	0%

Comp DO : complétude de la déclaration obligatoire ; App : cas appariés

4.3.2 Analyse restreinte aux départements de niveau 1 en période de surveillance renforcée

Pour les départements classés en niveau 1 et pendant la période d'activité d'*Ae albopictus*, la complétude globale de la DO pour les deux maladies et les deux années a été estimée à 22% (210/940) (Tableau 12).

Cette complétude atteignait 30% pour les cas confirmés (192/649) et jusqu'à 40% pour les cas ayant eu un diagnostic biologique précoce (PCR ou Ag NS1).

Les différences de complétude observées entre 2014 et 2015 sont identiques que ce soit sur l'ensemble de l'année ou dans les départements de niveau 1 au cours de la période de surveillance renforcée. Pour le chikungunya, la complétude est divisée par 4,5 (de 27% en 2014 à 6% en 2015) avec aucun cas déclaré par la DO en 2015 parmi les 68 cas avec présence isolée d'IgM identifiés dans le RNLV. Par opposition, la complétude de la DO de la dengue était de 19% en 2014 et 24% en 2015 sans tendance significative.

Il existe des variations importantes de complétude de la DO liées à des différences de pratiques régionales. La comparaison de la complétude globale de la DO pendant la période de surveillance renforcée par rapport au reste de l'année (Tableaux 12) montre que :

- les régions PACA et Languedoc-Roussillon avaient une meilleure complétude au cours des mois de surveillance renforcée en comparaison avec la surveillance pour la période décembre - mai (PACA : 26% vs 15% ($p=0,004$) et Languedoc-Roussillon : 51% vs 20% ($p<0,001$)) ;
- *a contrario*, les régions Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes avaient une complétude de la DO plus faible au cours de la période de surveillance renforcée (Midi-Pyrénées : 6% vs 38% ($p<0,001$) et Rhône-Alpes : 6% vs 33% ($p<0,001$)).

Les variations de complétude entre les années et les pathologies à l'intérieur de chaque région sont similaires à celles observées globalement.

I TABLEAU 12 I

Complétude de la DO du chikungunya et de la dengue dans les régions ayant au moins un département de niveau 1 au cours de la surveillance renforcée, 2014-2015, France métropolitaine

	TOTAL			CHIKUNGUNYA						DENGUE						
	RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)	2014			2015			2014			2015			
				RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)	RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)	RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)	RNLV (N)	App (N)	Comp DO (%)	
Total	940	210	22%	493	133	27%	101	6	6%	223	43	19%	123	29	24%	
Niveau de confirmation																
PCR/Ag NS1 } <i>Cas confirmé</i>	272	110	40%	138	58	42%	9	1	11%	75	33	44%	50	18	36%	
IgM+ / IgG + }	377	82	22%	235	58	25%	24	5	21%	67	10	15%	51	10	20%	
IgM isolées } <i>Cas probable</i>	291	18	6%	120	17	14%	68	0	0%	81	0	0%	22	1	5%	
Méthode diagnostic																
PCR/Ag NS1 (<i>tests précoces</i>)	272	110	40%	138	58	42%	9	1	11%	75	33	44%	50	18	36%	
Sérologie	668	100	15%	355	75	21%	92	5	5%	148	10	7%	73	11	15%	
Région de déclaration																
Languedoc-Roussillon	166	85	51%	91	65	70%	26	2	8%	38	14	37%	11	4	36%	
Bourgogne	1	0	0%	-	-	-	1	0	0%	-	-	-	0	0	0%	
Midi-Pyrénées	68	4	6%	43	2	5%	4	0	0%	15	2	13%	6	0	0%	
PACA	380	97	26%	185	49	28%	38	3	7%	88	23	26%	66	19	29%	
Rhône-Alpes	198	14	6%	95	9	10%	24	0	0%	47	3	6%	32	2	6%	
Aquitaine	114	13	11%	72	7	10%	4	1	25%	30	1	3%	8	4	50%	
Corse	13	0	0%	7	0	0%	1	0	0%	5	0	0%	0	0	0%	
Âge																
<15[63	15	24%	36	11	31%	13	0	0%	7	1	14%	7	3	43%	
[15-30[181	48	26%	72	25	35%	16	1	6%	62	15	24%	31	7	23%	
[30-45[237	51	21%	111	29	24%	29	1	3%	67	10	15%	30	11	37%	
[45-60[243	50	21%	137	31	23%	18	3	17%	53	12	23%	35	4	9%	
>=60	216	46	22%	137	37	27%	25	1	4%	34	5	15%	20	3	15%	
Sexe																
Femme	488	105	21%	279	70	25%	50	3	6%	102	20	20%	57	11	19%	
Homme	452	105	23%	214	62	27%	51	3	6%	121	23	19%	66	16	24%	

Comp DO : complétude de la déclaration obligatoire

App : cas appariés

4.3.3 Analyse multivariée des facteurs associés à la complétude de la DO

Le modèle de régression final, ajusté sur l'âge et le sexe, montre que les facteurs significativement associés à la complétude de la DO sont les suivants (Tableau 13) :

- La conclusion diagnostique est le facteur le plus important avec une complétude 3,9 fois plus élevée ($p < 0,001$) pour un diagnostic par PCR ou un test Ag NS1 comparé à des IgM isolées positives. Dans le même sens, la complétude était 1,6 fois plus élevée ($p < 0,001$) lorsque le résultat diagnostique était une sérologie positive à IgG et IgM ;
- L'année de déclaration avec une complétude plus élevée en 2014 comparée à 2015 (RR=1,2, $p=0,03$) ;
- Le niveau d'implantation d'*Ae albopictus* dans les départements, avec une meilleure complétude dans les départements de niveau 1 comparé aux départements de niveau 0 (RR=1,2, $p=0,003$) ;
- La saison de surveillance renforcée avec une complétude plus élevée de 43% entre mai et novembre (RR=1,4, $p < 0,001$).

Nous avons testé une interaction entre la saison et le niveau de département qui n'a pas amélioré significativement le modèle.

I TABLEAU 13 I

Étude des facteurs associés à la complétude de la DO de chikungunya et de dengue par régression de Poisson, France métropolitaine, 2014-2015

	N	ANALYSE UNIVARIEE				ANALYSE MULTIVARIEE		
		RR	[IC 95%]	p value	RR	[IC 95%]	p value	
Sexe								
Femme	367	1			1			
Homme	329	1,11	0,97 - 1,27	0,12	1,03	[0,91 - 1,18]	0,56	
Age								
<20[71	1			1			
[20-40[243	0,79	0,63 - 1,00	0,05	1,02	[0,81 - 1,27]	0,87	
>=40[382	0,63	0,51 - 0,79	< 0,001	0,90	[0,71 - 1,11]	0,30	
Conclusion diagnostique								
IgM isolées	97	1			1			
IgM+ / IgG+	299	1,57	1,26 - 1,95	< 0,001	1,60	[1,28 - 1,99]	< 0,001	
PCR/Ag NS1	300	4,09	3,32 - 5,05	< 0,001	3,93	[3,18 - 4,85]	< 0,001	
Année de déclaration								
2015	131	1			1			
2014	565	1,27	1,07 - 1,5	0,01	1,20	[1,02 - 1,42]	0,03	
Niveau de classement du département								
0	426	1,00			1			
1	270	1,32	1,16 - 1,52	< 0,001	1,23	[1,07 - 1,41]	0,003	
Saison de surveillance renforcée								
Non	124	1			1			
Oui	572	1,56	1,30 - 1,87	< 0,001	1,43	[1,20 - 1,71]	< 0,001	
Maladie								
Chikungunya	454	1,00			//			
Dengue	242	0,99	0,86 - 1,14	0,87	//	//	//	

4.4 Complétude des cas identifiés par le RNLV

La proportion des cas issus de la base RNLV retrouvés dans la base DO était de 77% (696/900) sur l'ensemble des années et des pathologies (Tableau 14).

Le taux de complétude du RNLV a diminué entre 2014 et 2015 de 82% à 62% ($p < 0,001$). La baisse a été plus importante :

- pour les cas diagnostiqués par PCR/Ag NS1 de 77% à 54% ($p < 0,001$) ;
- pendant la période de surveillance renforcée (84% à 57%, $p < 0,001$) ;
- dans les départements de niveau 0 de 81% à 54% ($p < 0,001$) ;
- principalement liée à l'Île de France (passant de 79% à 35%, $p < 0,001$).

I TABLEAU 14 I

Proportion de diagnostics biologiques réalisés par le RNLV parmi l'ensemble des DO de dengue et de chikungunya reçues en 2014 et 2015, France métropolitaine

	TOTAL			2014			2015		
	DO (N)	App (N)	Comp _{RNLV} (%)	DO (N)	App (N)	Comp _{RNLV} (%)	DO (N)	App (N)	Comp _{RNLV} (%)
Total	900	696	77%	687	565	82%	213	131	62%
Niveau de département									
0	565	426	75%	442	359	81%	123	67	54%
1	335	270	81%	245	206	84%	90	64	71%
Maladie									
Chikungunya	540	454	84%	488	418	86%	52	36	69%
Dengue	360	242	67%	199	147	74%	161	95	59%
Saison de surveillance renforcée									
Surveillance non renforcée	175	124	71%	98	70	71%	77	54	70%
Surveillance renforcée	725	572	79%	589	495	84%	136	77	57%
Niveau de confirmation									
PCR/Ag NS1	423	300	71%	305	236	77%	118	64	54%
IgM+ / IgG +	320	299	93%	251	244	97%	69	55	80%
IgM isolées	155	97	63%	130	85	65%	25	12	48%
Méthode diagnostique									
PCR/Ag NS1 (tests précoces)	423	300	71%	305	236	77%	118	64	54%
Sérologie	477	396	83%	382	329	86%	95	67	71%
Région de déclaration									
<i>Régions avec au moins un département en niveau 1</i>									
Languedoc-Roussillon	119	94	79%	98	83	85%	21	11	52%
Bourgogne	11	10	91%	9	8	89%	2	2	100%
Midi-Pyrénées	60	40	67%	47	33	70%	13	7	54%
PACA	133	123	92%	96	90	94%	37	33	89%
Rhône-Alpes	84	72	86%	71	62	87%	13	10	77%
Aquitaine	52	38	73%	31	22	71%	21	16	76%
Corse	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Régions sans département en niveau 1</i>									
Auvergne	13	12	92%	12	12	100%	1	0	0%
Haute-Normandie	26	22	85%	22	18	82%	4	4	100%
Champagne-Ardenne	9	8	89%	9	8	89%	0	0	0%
Basse-Normandie	7	7	100%	6	6	100%	1	1	100%
Limousin	5	4	80%	3	2	67%	2	2	100%
Centre	17	14	82%	14	11	79%	3	3	100%
Bretagne	32	23	72%	28	20	71%	4	3	75%
Lorraine	13	8	62%	9	5	56%	4	3	75%
Poitou-Charentes	11	9	82%	7	5	71%	4	4	100%
Pays de la Loire	20	16	80%	19	16	84%	1	0	0%
Île de France	266	177	67%	192	151	79%	74	26	35%
Picardie	4	4	100%	3	3	100%	1	1	100%
Nord-Pas-de-Calais	8	7	88%	4	4	100%	4	3	75%
Alsace	7	6	86%	4	4	100%	3	2	67%
Franche-Comté	3	2	67%	3	2	67%	0	0	0%

Comp_{RNLV} : complétude des cas identifiés par le réseau national de laboratoires volontaires
App : cas appariés

4.5 Évaluation de la réactivité : étude des différents délais

4.5.1 Délai total selon le type de laboratoire (ensemble des cas déclarés)

Les délais totaux supérieurs à 60 jours éliminés de l'analyse des délais correspondaient à 12% des cas déclarés par la DO (108/900) et 13% des cas appariés DO-RNLV (91/696).

Parmi les cas ayant fait l'objet d'une DO, le délai total entre la date de début des signes et la date de signalement à l'ARS a été calculé pour trois groupes de cas (Tableau 15) :

- le délai total médian pour les cas appariés pour lesquels l'analyse a été effectuée au sein des laboratoires Biomnis et Cerba (3 Labos) était de 20 jours ;
- ce délai était de 10 jours lorsque l'analyse était pratiquée dans les laboratoires hospitaliers ou CNR (RNLV hors 3-Labos) ;
- ce délai était de 9 jours pour les analysées réalisées par les laboratoires hors RNLV.

I TABLEAU 15 I

Délai médian total pour les cas de chikungunya et de dengue diagnostiqués par type de laboratoires, France métropolitaine, 2014-2015

Source	Nombre de cas (N)	Délai médian total (jours)	IQR
Cas appariés DO et 3 labos	382	20	(12-34)
Cas appariés DO et RNLV hors 3-Labos	223	10	(6-18)
Cas identifiés dans la DO seule (laboratoires hors RNLV)	187	9	(5-17)

4.5.2 Délais selon le type de diagnostic et le niveau de département (cas appariés)

Nous avons regardé les délais totaux pour les 605 cas appariés selon le type de diagnostic et le niveau de département (Tableau 16).

Le délai médian total a été estimé à :

- 9,5 jours pour les cas ayant eu un diagnostic PCR/Ag NS1, impliquant un prélèvement précoce, contre 25 jours pour les cas ayant eu un diagnostic par sérologie ;
- 14 jours pour les cas déclarés dans un département de niveau 1 au cours de la surveillance renforcée, contre 18 jours dans un département de niveau 0 à cette même période.

I TABLEAU 16 I

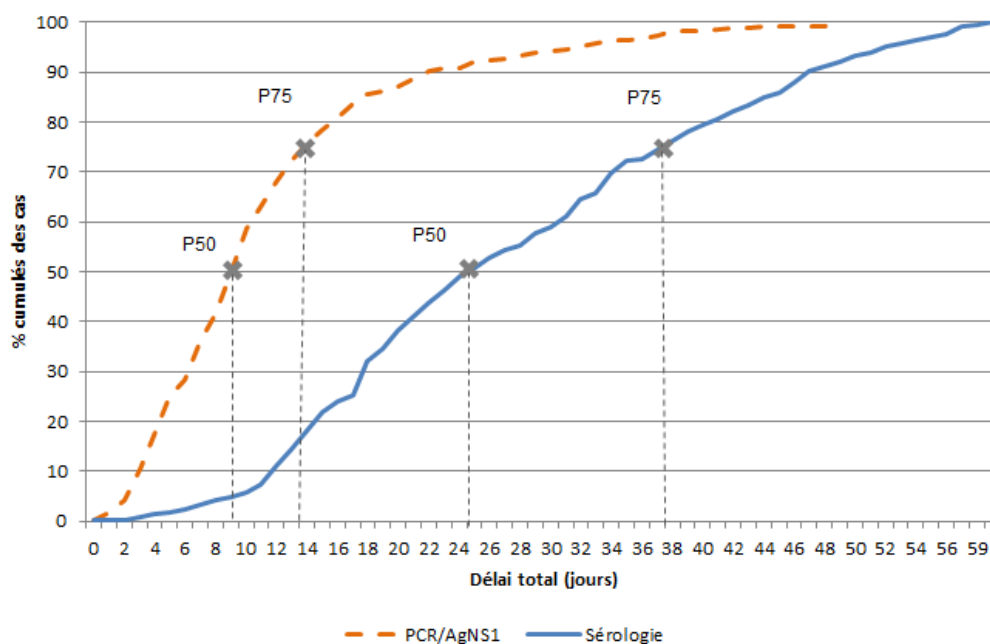
Délai total médian et délai long pour les cas de chikungunya et de dengue, France métropolitaine, 2014-2015 (n=605)

	Nombre de cas (N)	Délai total médian (jours)	Délai long (> 75 ^{ème} percentile) (%)
Total	605	16	26%
Méthode diagnostic			
PCR/Ag NS1	292	9,5	7%
Sérologie	313	25	45%
Niveau de classement du département			
Département de niveau 1 au cours de la surveillance renforcée	188	14	26%
Département de niveau 0 au cours de la surveillance renforcée	313	18	30%

Les délais totaux étaient plus courts lorsque les cas étaient confirmés par un test précoce (PCR/Ag NS1), par rapport aux cas diagnostiqués par sérologie (Figure 5).

I FIGURE 5 I

Pourcentage cumulé des cas de chikungunya et de dengue en fonction du délai entre la date de début des signes et la date de signalement à l'ARS selon la méthode diagnostique (PCR/Ag NS1 : 292 cas, sérologie : 313 cas), France métropolitaine, 2014-2015



P50 : 50^{ème} percentile (médiane)

P75 : 75^{ème} percentile

De plus, 75% des cas appariés DO-RNLV avaient été signalés dans les :

- 29 jours après la date de début des signes ;
- 14 jours pour les cas ayant eu une analyse précoce (PCR/Ag NS1), contre 38 jours pour les cas ayant eu une sérologie ;
- 29 jours pour les cas déclarés dans un département de niveau 1 au cours de la surveillance renforcée.

Les délais décomposés (délai de prélèvement, délai d'analyse et délai de signalement à l'ARS) ont été calculés pour les 382 cas appariés qui ont été diagnostiqués uniquement par les laboratoires Biomnis et Cerba (3 Labos) (Tableau 17).

I TABLEAU 17 I

Délais médians décomposés pour les cas de chikungunya et de dengue diagnostiqués par Biomnis et Cerba (3 Labos), France métropolitaine, 2014-2015 (n=382)

	Nombre de cas (N)	Délai total médian décomposé (jours)		
		Délai de prélèvement	Délai d'analyse	Délai de signalement
Total	382	7	8	1
Méthode diagnostic				
PCR/Ag NS1	116	3	8	0
Sérologie	267	13	8	2
Niveau de classement du département				
Département de niveau 1 au cours de la surveillance renforcée	93	9	8	0
Département de niveau 0 au cours de la surveillance renforcée	225	8	8	2

4.5.3 Délais dans les départements de niveau 1 en période de surveillance renforcée

Nous avons ensuite regardé les différents délais pour les cas appariés situés dans les départements de niveau 1 au cours de la période de surveillance renforcée (188 cas).

Le délai médian total (Tableau 18) a été estimé à :

- 14 jours pour l'ensemble de ces cas appariés ;
- 8 jours pour les cas appariés ayant eu une analyse précoce (PCR/Ag NS1) contre 27 jours pour les cas appariés ayant eu une sérologie.

I TABLEAU 18 I

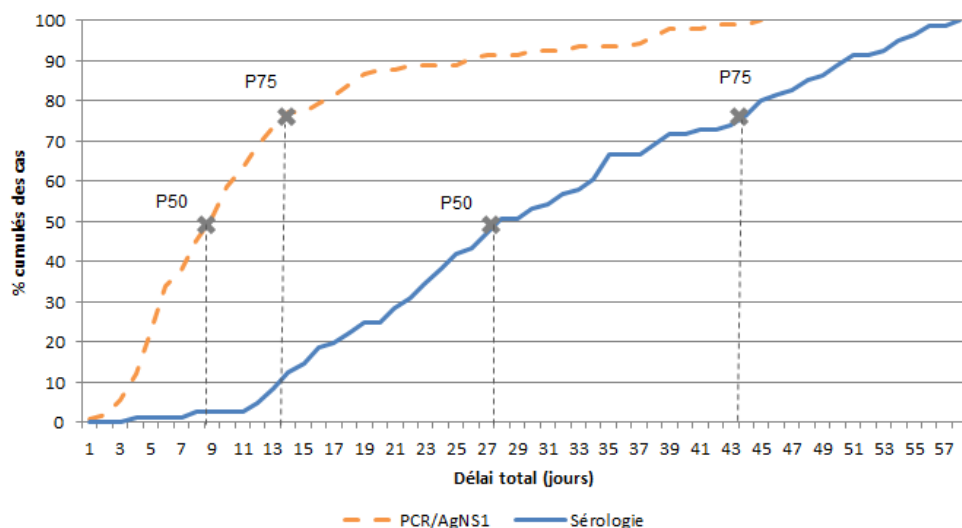
Délai total médian pour les cas de chikungunya et de dengue identifiés au cours de la surveillance renforcée dans les départements de niveau 1, France métropolitaine, 2014-2015 (n=188)

	Nombre de cas (N)	Délai total médian (jours)
Total	188	14
Méthode diagnostic		
PCR/Ag NS1	107	8
Sérologie	81	27

Les délais totaux étaient plus courts lorsque les cas étaient confirmés par une analyse précoce (PCR/Ag NS1), par rapport aux cas diagnostiqués par sérologie (Figure 6).

I FIGURE 6 I

Pourcentage cumulé des cas de chikungunya ou de dengue en fonction du délai entre la date de début des signes et la date de signalement au cours de la surveillance renforcée et dans les départements de niveau 1 selon la méthode diagnostique (PCR/Ag NS1 : 107 cas, sérologie : 81 cas), France métropolitaine, 2014-2015



P50 : 50^e percentile (médiane)

P75 : 75^e percentile

Pour les cas issus de la DO non appariés (37 cas), le délai médian total était de 8 jours (5,5 jours PCR/Ag NS1 et 19,5 jours pour la sérologie).

L'analyse a également porté sur les délais intermédiaires pour les 93 cas appariés diagnostiqués par les laboratoires Biomnis et Cerba (3 Labos) (Tableau 19).

I TABLEAU 19 I

Délais médians décomposés pour les cas de chikungunya et de dengue identifiés au cours de la surveillance renforcée dans les départements de niveau 1, France métropolitaine, 2014-2015 (n=93)

	Nombre de cas (N)	Délai médian décomposé (jours)		
		Délai de prélèvement	Délai d'analyse	Délai de signalement
Total	93	9	8	0
Méthode diagnostic				
PCR/Ag NS1	33	3	8	0
Sérologie	58	21	9	0

5. DISCUSSION

5.1 Principaux résultats

Cette étude a montré que la complétude de la déclaration obligatoire du chikungunya et de la dengue était très faible (17%) en France métropolitaine sur la période 2014-2015. Elle était significativement meilleure dans les départements classés en niveau 1, pendant la saison de surveillance renforcée et lorsque le diagnostic était confirmé par des tests précoces (PCR ou présence d'antigène NS1). Les régions les plus anciennement colonisées par *Ae albopictus* (PACA et Languedoc-Roussillon) connaissaient des taux de complétude plus élevés que les régions plus récentes.

Cette étude a permis de montrer que le réseau national de laboratoires volontaires (RNLV) n'était pas exhaustif de l'ensemble des diagnostics effectués en métropole. Son taux de complétude avait diminué entre 2014 et 2015, passant de 82% à 62%.

Cette étude a également permis d'évaluer la réactivité de la DO avec un délai total entre la date de début des signes et le signalement d'un cas à l'ARS de 16 jours. Ce délai était notamment plus long pour les cas diagnostiqués par sérologie (25 jours) que par des tests précoces (9,5 jours), ainsi que dans les départements de niveau 0 où il n'existe pas d'enjeux d'intervention entomologique.

5.2 Limites méthodologiques de l'étude

L'estimation de la complétude de la DO et du RNLV a été réalisée en croisant les deux systèmes d'information pour identifier les cas appariés.

L'identification des cas appariés a fait l'objet d'un algorithme à plusieurs niveaux de requête, visant à pallier l'absence d'un identifiant unique pour chaque cas. L'utilisation de la date de naissance, combinée au sexe, est un discriminant puissant mais encore insuffisant puisque 5% des cas dans la base des cas de chikungunya en 2014 avait cette même combinaison d'identifiants. Un croisement complémentaire s'est appuyé sur la localisation géographique de résidence.

L'utilisation de la méthode de capture-recapture à deux sources suppose de discuter les conditions applicables à cette méthode. La majorité des conditions étaient respectées. Les périodes d'étude (définies sur les dates de début des signes) et les zones géographiques pouvaient être considérées comme similaires dans les deux sources malgré des différences possibles lorsque le laboratoire de prélèvement différait du département de domicile. Le principe de population circonscrite ne posait pas de difficultés.

5.2.1 Définition de cas

La condition d'application la plus délicate concernait l'existence de vrais cas similaires pour les deux sources. La définition de cas commune aux deux sources était basée sur la confirmation biologique des cas avec une distinction entre cas confirmés et cas probables (ces derniers étant définis par un titre élevé isolé d'IgM).

Néanmoins, contrairement à la DO, le RNLV ne pouvait prendre en compte :

- ni les informations cliniques (date de début et nature des signes) qui permettent d'interpréter correctement les résultats de sérologie ;
- ni la notion d'exposition lors d'un voyage dans une région d'endémie et la date de ce voyage qui apportent un argument supplémentaire au diagnostic.

L'absence de ces informations a contribué à favoriser des diagnostics par excès dans la base RNLV. On ne dispose pas de la fréquence des « non-voyageurs » dans cette source alors qu'ils ont une plus grande probabilité de résultats sérologiques faussement positifs.

La deuxième difficulté, probablement la plus importante, était liée à la qualité des tests diagnostiques. Les PCR ou les tests Ag NS1 sont a priori suffisamment spécifiques pour confirmer correctement un diagnostic. Par opposition, la présence d'IgM isolées, en particulier pour le chikungunya, a une spécificité médiocre. Ce défaut de spécificité joue un rôle important sur la valeur prédictive positive (VPP) du test qui varie selon la fréquence de la maladie (Encadré 1). La baisse apparente du taux de complétude des cas probables de la DO de chikungunya entre 2014 et 2015 est donc plus probablement liée à une augmentation des faux positifs en 2015 dans RNLV une fois que l'épidémie de chikungunya dans les DFA était terminée.

La tendance à la diminution de la proportion de cas de chikungunya probables ou confirmés parmi les cas testés s'est poursuivie en 2016. Pendant la surveillance renforcée, 73% des cas signalés avec IgM anti-chikungunya isolées se sont avérés être des faux positifs [9].

Ce phénomène a été amplifié par la recommandation de prescrire simultanément des tests diagnostiques à la recherche des trois virus. En 2016, l'augmentation de la fréquence des tests liée aux cas importés de zika a ainsi contribué à favoriser des faux positifs pour la sérologie chikungunya.

Encadré 1 : Comment estime-t-on la valeur prédictive positive (VPP) en tenant compte de la prévalence d'une infection ?

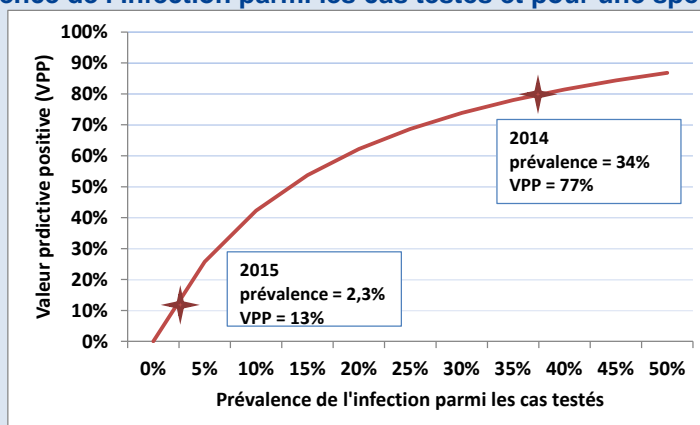
La sensibilité et la spécificité d'un titre élevé isolé d'IgM de chikungunya sont respectivement de 79% et 88% [10]. La figure 7 montre la relation entre la VPP du test et la prévalence de l'infection parmi les cas faisant l'objet d'un test.

Comme indicateur de fréquence de l'infection parmi les cas testés en 2014 et 2015, nous avons utilisé la proportion de diagnostics confirmés de chikungunya parmi les cas suspectés dans les départements de niveau 1 pendant la période de surveillance renforcée (données issues de la base Voozarbo utilisée pendant la surveillance renforcée). Ces cas confirmés représentaient 34% des cas suspectés en 2014 et 2,3% en 2015 [4] [11].

Avec une spécificité du test de 88%, la VPP d'un titre élevé isolé d'IgM de chikungunya dans le RNLV était de 77% en 2014 et de seulement 13% en 2015.

I FIGURE 7 I

Évolution de la valeur prédictive positive (VPP) d'IgM élevés isolés contre le chikungunya en fonction de la prévalence de l'infection parmi les cas testés et pour une spécificité du test de 88%



5.2.2 Dépendance entre les deux sources

La condition de l'indépendance des sources est une préoccupation habituelle des études de capture-recapture lorsque seules deux sources d'information sont disponibles, en l'absence d'une troisième source servant de référence. L'étude de Laruche sur les cas de dengue importés dans les départements de niveau 1 pendant la période estivale en 2010 à partir de 3 sources (DO, surveillance renforcée et réseau de 6 laboratoires) a montré une indépendance entre la DO et le réseau de laboratoire [3]. Nous avons également mis en évidence, par différentes méthodes (analyses stratifiées et absence d'interaction dans le modèle multivarié), une absence de dépendance entre les sources, permettant ainsi de valider un autre des critères d'application de la méthode de capture recapture.

5.3 Les déterminants de la déclaration obligatoire

On constate de fortes disparités de la complétude de la DO selon les départements.

- Dans les départements de niveau 0, la finalité d'une DO reste peu visible pour les cliniciens puisqu'il n'y a pas de motivation affichée d'intervention. Les critères de mise à déclaration obligatoire d'une maladie définis en 1999 (maladie grave, de diagnostic simple et qui justifie de mesures efficaces de prévention) sont peu applicables dans ces départements [12]. Par ailleurs, les ARS et Cire de départements de niveau 0 ne sont pas destinataires des données du RNLV, et les professionnels de santé ne bénéficient pas de campagne de sensibilisation étant donné qu'aucune surveillance saisonnière ne se justifie. Enfin, les bilans annuels des cas déclarés sont rares dans ces régions et ne sont pas vraiment de nature à orienter les pratiques des cliniciens.
- Dans les départements de niveau 1, l'objectif affiché de la surveillance était de débiter les investigations épidémiologiques et entomologiques le plus tôt possible, avant même d'avoir la confirmation biologique, afin de limiter l'instauration d'un cycle de transmission autochtone. Ce système pionnier mis en place dans l'extrême sud de la France en 2006 est resté la source privilégiée d'information. La déclaration obligatoire est arrivée la même année pour donner une assise réglementaire à la surveillance renforcée. Pour les professionnels de santé, il n'existe pas de distinction entre surveillance renforcée et déclaration obligatoire, toutes deux assimilées à un signalement à l'autorité sanitaire. Il est donc peu probable que le signalement soit spontanément suivi de la rédaction d'une fiche de DO après confirmation biologique du cas. Les pratiques ne sont pas homogènes entre toutes les régions, avec quelques ARS insistant auprès du médecin ou laboratoire pour transmettre une fiche de DO en cas de confirmation du cas.

En pratique, le taux de complétude de la DO pendant la surveillance renforcée est meilleur dans les premières régions concernées par le dispositif de surveillance des arboviroses (2006 pour PACA et 2010 pour Languedoc-Roussillon) et dans lesquelles des épisodes de transmission autochtone ont permis de sensibiliser les professionnels de santé aux maladies et à la déclaration des cas.

Dans la majorité des régions ayant des départements en niveau 1 (Midi-Pyrénées, Aquitaine, PACA et Rhône-Alpes), il n'est pas demandé systématiquement au déclarant de transmettre une DO en cas de confirmation d'un cas suspect importé ou bien l'ARS ne complète pas une fiche de DO avec les informations recueillies dans la fiche de signalement accéléré. Pour certaines régions, les cliniciens sont également directement informés que l'envoi de la DO n'est pas nécessaire en cas de confirmation d'un cas suspect si une fiche de signalement a été reçue, ceci afin de faciliter leur adhésion à la surveillance renforcée. Dans ce contexte, la faible complétude de la DO est également liée à l'absence de prise en compte de ces cas signalés hors DO.

5.4 Expériences étrangères et exemple d'autres maladies à DO

Il existe peu de description de systèmes de surveillance à l'étranger analysant la performance des signalements précoces conduisant à des interventions entomologiques avant toute confirmation virologique. La majorité des pays européens ont adopté une déclaration obligatoire pour ces arboviroses sans description de l'organisation.

L'expérience de Barcelone sur la surveillance du zika en 2016 est intéressante : parmi 118 notifications d'infections possibles à Zika, 44 (37%) correspondaient à des cas confirmés chez des résidents de Barcelone [13]. Le délai total médian entre le début des signes et la confirmation était de 9 jours incluant 4 jours pour le délai de consultation, puis 4 jours pour le délai de notification et enfin 1 journée pour le délai de confirmation. L'organisation reposait sur une infirmière du service d'épidémiologie de la municipalité de Barcelone qui récupérait le prélèvement du patient et l'envoyait à un hôpital de référence de la ville. Les activités de contrôle entomologique n'étaient activées qu'après la confirmation virologique des cas [13].

Le faible taux de déclaration de la dengue et du chikungunya en France métropolitaine peut être rapproché de l'exemple de la déclaration obligatoire de la légionellose il y a une vingtaine d'années. En 1995, la complétude était estimée à 10% avec des diagnostics assurés majoritairement par des sérologies entraînant des délais de signalement important (médiane de 6 semaines pour les sérologies) [14]. Des mesures de promotion de la déclaration (guide d'investigation) et surtout la disponibilité d'une nouvelle méthode diagnostique (détection des antigènes urinaires de *Legionella pneumophila* sérogroupe 1 (Lp1)) permettant un diagnostic rapide dans les 24 heures ont permis de progresser à 89% de complétude en 2010 [15]. Les diagnostics par sérologie ont pratiquement disparus (de 58% à 1% des cas) et les délais de déclaration se sont considérablement réduits (médiane de 6 jours, 95% des cas déclarés dans les 20 jours) [16].

5.5 Optimiser la stratégie de diagnostic et de surveillance

5.5.1 Optimiser les pratiques diagnostiques vers des tests précoces

Chez les patients atteints de dengue ou de chikungunya, le recours à une consultation médicale est habituellement motivé par une fièvre au retour d'un pays endémique, donc à une phase précoce de l'infection. Les méthodes diagnostiques précoces et rapides (PCR, Ag NS1) devraient donc être privilégiées.

Les résultats de cette étude montrent le faible recours au diagnostic précoce dans un contexte où la complétude de la DO est meilleure en cas de confirmation par PCR ou test Ag NS1 dengue. Cela suggère la nécessité de rappeler la stratégie diagnostique aux cliniciens, en particulier de premiers recours et libéraux dont un nombre non négligeable semble privilégier la prescription, même trop précoce de sérologie.

En effet, seuls 20 % des cas identifiés dans le RNLV ont été diagnostiqués par PCR ou Ag NS1. Or il est montré dans l'analyse que pour 50% des cas appariés, le délai de prélèvement était inférieur à 7 jours, fenêtre de temps appropriée pour la réalisation de ces tests précoces. Une sensibilisation autour de l'utilisation des tests précoces pour le diagnostic du chikungunya ou de la dengue auprès des professionnels de santé est à renforcer, d'autant plus que depuis mars 2014 les PCR chikungunya et dengue sont pris en charge par l'assurance maladie.

De plus, les démarches diagnostiques d'exploration étiologique de la fièvre [17], adaptées aux pays visités suggèrent que la dengue est la première étiologie de fièvre à évoquer parmi les voyageurs au retour d'Asie (principalement du Sud-Est asiatique), du Pacifique et d'Amérique (latine et Sud).

5.5.2 Simplifier un système de surveillance peu lisible

a. Un système complexe et peu lisible, générateur de concurrence entre ses composantes

La juxtaposition de 3 dispositifs de surveillance (DO, signalement accéléré des cas suspects importés et « rattrapage » 3 labos), si elle a donné des résultats satisfaisants au moment de sa mise en place, génère une faible lisibilité du système pour les déclarants. Les modalités de surveillance sont décrites dans plusieurs documents : guide de mise en œuvre du plan de la DGS, instruction aux ARS, procédures de conduite à tenir dans les départements en niveau 1, fiche de signalement accéléré... Ceux-ci n'évoquent pas précisément la place de la DO et devraient être revus pour clarifier le système de surveillance.

Le circuit de signalement tel qu'il existe actuellement est ambigu avec plusieurs voies de signalement indépendantes traitées de manière différente à réception (saisie des cas dans deux bases : base des DO et Voozarbo pour le signalement accéléré). La présente étude montre les difficultés à croiser les bases DO et RNLV en raison des différences de qualité de la confirmation des cas.

Il est envisagé de fusionner la base Voozarbo (utilisée au cours de la surveillance renforcée) et la base DO (utilisée toute l'année) afin de pouvoir identifier l'ensemble des cas de chikungunya ou de dengue déclarés par les professionnels de santé en métropole (signalement effectué soit par une DO ou par un signalement accéléré). Sachant que la complétude de la DO est estimée par une méthode qui suppose l'indépendance des 2 sources, le fait d'introduire dans la DO des cas possiblement liés au RNLV (rattrapage des cas non signalés au cours de la surveillance renforcée via la base 3 labos) induira une dépendance entre les systèmes (DO+SR vs RNLV). La complétude de la DO devra alors être estimée en stratifiant l'analyse séparant les cas dans les départements de niveau 1 pendant la période de surveillance renforcée et les autres cas.

b. Des délais de signalement par la DO compatibles avec des actions de LAV efficaces

Il a également été montré par notre étude que le signalement à un stade de confirmation ne modifierait que peu les délais de signalement. En effet, si on s'intéresse uniquement aux cas confirmés par PCR ou Ag NS1 (cas virémiques), le délai médian de signalement par la DO était de 8 jours versus 6 jours pour le signalement des cas suspects importés [11].

Une étude de modélisation de l'IRD suggère qu'avec les délais actuels de signalement, l'attente de confirmation des cas suspects importés n'aurait pas d'impact significatif sur la probabilité de démarrage d'une chaîne de transmission autochtone.

c. Optimiser le système de surveillance en le basant principalement sur la DO

Dans les départements de niveau 1, où la surveillance a pour objectif d'agir rapidement autour des cas virémiques en mettant en place des investigations entomologiques, il pourrait être envisagé, pour faciliter l'adhésion des professionnels de santé, de baser le dispositif de surveillance sur la DO des cas confirmés plutôt que sur le signalement des cas suspects importés, ce d'autant que, l'apparition des foyers autochtones en métropole jusqu'alors n'ont pas été liés à des délais importants de signalement mais à des défauts d'identification (i) des cas index [18] [19] ou (ii) de lieux fréquentés par un cas confirmé [20] ou encore (iii) d'*Ae albopictus* par l'enquête entomologique [21].

Cette évolution viserait à optimiser l'efficacité du dispositif de surveillance renforcée et à augmenter la participation des professionnels de santé, sans altérer significativement le délai de signalement des cas et donc la réactivité des mesures de contrôle.

Dans ce cas, une sensibilisation importante des déclarants serait nécessaire en termes de déclaration rapide des cas et d'utilisation préférentielle des tests rapides (PCR, Ag NS1).

D'après les résultats de l'étude, les déclarants paraissent plus sensibilisés à la déclaration des cas d'arboviroses en cas de contexte épidémique dans les DFA ou de transmission autochtone dans les départements métropolitains. La sensibilisation/communication autour de ces maladies semble donc avoir un impact sur la déclaration.

Sur l'ensemble de la métropole, pour répondre au deuxième objectif de la surveillance épidémiologique (décrire les caractéristiques épidémiologique et les tendances spatio-temporelles de ces arboviroses), une analyse globale plus régulière des cas importés par maladie, par provenance, par mois et rapportée au flux de voyageurs dans les pays à risque permettrait de sensibiliser les professionnels de santé à la problématique et à la déclaration de ces arboviroses.

L'analyse de la DO des cas importés permet de montrer l'impact des épidémies de chikungunya et de dengue dans les DFA en métropole. En effet, la dynamique des cas déclarés en métropole est toujours concomitante avec les épidémies sévissant dans les DFA (dengue 2010 et 2013, chikungunya en 2014, Zika en 2016).

6. CONCLUSION

Dans cette étude, une faible complétude de la DO du chikungunya et de la dengue a été mise en évidence. Néanmoins, plusieurs facteurs permettraient d'améliorer cette complétude sur le territoire. Un rappel des objectifs de la surveillance, associé à une sensibilisation des professionnels de santé sur les maladies et sur le diagnostic précoce de ces deux arboviroses pourraient avoir un impact positif. Par ailleurs, il a été montré que les délais de signalement par la DO étaient compatibles avec des actions de LAV efficaces. L'information des voyageurs sur les moyens de prévention et sur l'intérêt de consulter en cas de symptômes restera également indispensable.

Encadré 2 - Perspectives

En termes de perspectives, il pourrait ainsi être proposé une révision de la démarche de surveillance en recentrant les signalements sur une déclaration obligatoire de cas probables et confirmés accompagnée d'effort pour améliorer la complétude et les délais de notification. Cette démarche permettrait de rendre le système de surveillance plus lisible en mettant l'accent sur un seul système de signalement pour les professionnels de santé (la DO), tout en conservant le dispositif de rattrapage des cas (3 Labos).

Il serait utile de fusionner systématiquement les bases Voozarbo et DO en fin de période de surveillance renforcée afin d'obtenir une estimation plus juste de la complétude de la DO dans les départements de niveau 1.

Il serait également important de proposer un travail spécifique visant à mesurer les bénéfices attendus d'un recentrage des signalements sur la DO : (1) en termes d'économie de ressources pour les services de démoustication en limitant les interventions autour des cas confirmés ou probables (environ 50% d'actions de LAV (prospections) effectuées pour des cas finalement infirmés, données 2017), (2) de réduction de l'impact sur l'environnement en diminuant l'utilisation de pesticides et (3) d'économie de ressources au sein des ARS avec l'arrêt de l'investigation des cas suspects non confirmés ultérieurement.

Références bibliographiques

- [1] Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes. Instruction N° DGS/RI1/2015/125 du 16 avril 2015 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en oeuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole [En ligne].
- [2] Sochacki T, Jourdain F, Perrin Y, Noel H, Paty MC, de Valk H, *et al.* Imported chikungunya cases in an area newly colonised by *Aedes albopictus*: mathematical assessment of the best public health strategy. *Euro Surveill.* 2016;21(18).
- [3] La Ruche G, Dejour-Salamanca D, Bernillon P, Leparç-Goffart I, Ledrans M, Armengaud A, *et al.* Capture-recapture method for estimating annual incidence of imported dengue, France, 2007-2010. *Emerging infectious diseases.* 2013;19(11):1740-8.
- [4] Septfons A, Noel H, Leparç Goffart I, Giron S, Delisle E, Chappert JL, *et al.* Surveillance du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine, 2014. Numéro thématique. Dengue et chikungunya en France métropolitaine, une surveillance nécessaire. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015(13-14):204-11.
- [5] Loury P, Jones G, Chappert JL, Pivette M, Hubert B, *et le groupe Ecsir.* Analyse de l'exhaustivité et de la qualité de la surveillance des gripes sévères, 2009-2013. Saint-Maurice : Santé publique France; 2017. 59 p. Disponible: www.santepubliquefrance.fr
- [6] Gallay A, Bernillon P, Desenclos JC. La méthode capture-recapture appliquée à la surveillance. In: Dabis F, Desenclos JC, (dir.). *Epidémiologie de terrain Méthodes et applications.* John Libbey Eurotext éd. 2012. p. 408-23.
- [7] Hubert B, Desenclos JC. Evaluation of the exhaustiveness and representativeness of a surveillance system using the capture-recapture method. Application to the surveillance of meningococcal infections in France in 1989 and 1990. *Revue d'épidémiologie et de santé publique.* 1993;41(3):241-9.
- [8] Sekar CC, Deming WE. On a method of estimating birth and death rates and the extent of registration. *Journal of the American Statistical Association.* 1949;44(245):101-15.
- [9] Franke F, Septfons A, Leparç Goffart I, Giron S, Guinard A, Burdet S, *et al.* Surveillance du chikungunya, de la dengue et des infections à virus Zika en France métropolitaine, 2016. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017(12):222-31.
- [10] Prat CM, Flusin O, Panella A, Tenebray B, Lanciotti R, Leparç-Goffart I. Evaluation of commercially available serologic diagnostic tests for chikungunya virus. *Emerging infectious diseases.* 2014;20(12):2129-32.
- [11] Balestier A, Septfons A, Leparç Goffart I, Giron S, Succo T, Burdet S, *et al.* Surveillance du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine, 2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016(32-33):564-71.
- [12] Desenclos JC, Frottier J, Illef D, Lequellec Nathan M, Lunel-Fabiani F, Rocourt J, *et al.* Critères pour proposer la surveillance d'une maladie infectieuse par la déclaration obligatoire. *Bull Epidemiol Hebd.* 1999(47):197-99.
- [13] Millet JP, Montalvo T, Bueno-Mari R, Romero-Tamarit A, Prats-Urbe A, Fernandez L, *et al.* Imported Zika Virus in a European City: How to Prevent Local Transmission? *Frontiers in microbiology.* 2017;8:1319.
- [14] Infuso A, Hubert B, Etienne J. Underreporting of legionnaires disease in France : the case for more active surveillance. *Euro Surveill.* 1998;3(5):48-50.
- [15] Campese C, Che D. Évaluation quantitative du système de surveillance des légionelloses en France en 2010. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2012. 40 p. p.

- [16] Santé publique France. Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2016 [En ligne]. Saint-Maurice. [modifié le 14/06/2017; cité le 21/08/2017]. Disponible: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Legionellose/Donnees/Bilan-des-cas-de-legionellose-survenus-en-France-en-2016>
- [17] Thwaites GE, Day NPJ. Approach to fever in the returning traveler. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(6):548-60.
- [18] Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, *et al*. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9602):1840-6.
- [19] Calba C, Guerbois-Galla M, Franke F, Jeannin C, Auzet-Caillaud M, Grard G, *et al*. Preliminary report of an autochthonous chikungunya outbreak in France, July to September 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(39).
- [20] Succo T, Leparc-Goffart I, Ferre JB, Roiz D, Broche B, Maquart M, *et al*. Autochthonous dengue outbreak in Nimes, South of France, July to September 2015. *Euro Surveill*. 2016;21(21).
- [21] Delisle E, Rousseau C, Broche B, Leparc Goffart I, L'Ambert G, Cochet A, *et al*. Foyer de cas autochtones de chikungunya à Montpellier, septembre-octobre 2014. Numéro thématique. Dengue et chikungunya en France métropolitaine, une surveillance nécessaire. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015(13-14):212-7.