

ARBOVIROSES - SAISON 2018

SOMMAIRE

Éditorial p.1, Points clés p.1, Evaluation du nouveau dispositif de lutte contre les arboviroses transmises par *Aedes albopictus* mis en place en PACA en 2018 p.2, Bilan de la surveillance du chikungunya, de la dengue et du zika mise en œuvre en Corse du 1^{er} mai au 30 novembre 2018 p.4, Cas autochtones de dengue de sérotype 2 dans les Alpes Maritimes, septembre-octobre 2018 p.5, Surveillance des infections à virus West-Nile sur le pourtour méditerranéen et investigation des cas autochtones en France en 2018 p. 10.

EDITORIAL

Cet été, comme chaque année, le risque d'apparition des maladies infectieuses transmises par les moustiques, comme le chikungunya, la dengue, le zika et les infections à virus West-Nile (VWN), réapparaît en Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca) et en Corse. Ces arboviroses représentent des enjeux de santé publique importants et sont placées sous haute surveillance en période estivale.

Concernant le chikungunya, la dengue et le zika, maladies transmises par l'*Aedes albopictus*, le dispositif de surveillance qui a été activé le 1^{er} mai 2019 s'appuie désormais sur le signalement des seuls cas confirmés. Cette simplification de la surveillance a été décidée suite à l'évaluation du dispositif pilote mis en place en Paca en 2018 qui proposait de nouvelles modalités de gestion des cas suspects importés signalés. Cette évaluation fait l'objet du 1^{er} article de ce bulletin.

Comme les années précédentes, l'année 2018 a été marquée par l'émergence de cas groupés de dengue autochtone, cette fois-ci dans un quartier de Saint-Laurent-du-Var (Alpes-Maritimes). La région Paca voit désormais survenir régulièrement des foyers de ces pathologies. L'article, décrivant l'investigation et les actions de lutte mises en place, montre combien la précocité de détection et la rapidité de prise en charge permette de circonscrire rapidement ces émergences.

Enfin, l'année 2018 a surtout été marquée, dans un contexte de circulation précoce et intense du virus West-Nile (VWN) en Europe, par un épisode exceptionnel de circulation de ce virus sur le pourtour méditerranéen, et plus particulièrement dans les Alpes-Maritimes, où 27 cas humains ont été détectés, et où, pour la première fois en France, un virus de la lignée 2 a été isolé. La surveillance des infections à VWN est très différente de celle du chikungunya, de la dengue et du zika, principalement car le VWN est transmis par des moustiques du genre *Culex*, et que son cycle de transmission est très différent, l'homme n'étant pas réservoir du virus mais seulement un hôte accidentel. Cet épisode et la surveillance des infections à VWN sont décrits dans le 3^{ème} et dernier article de ce bulletin.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

POINTS CLÉS

Chikungunya, dengue, zika

En 2018, un dispositif expérimental a été mis en place en Provence-Alpes-Côte d'azur par l'Agence régionale de santé et Santé publique France, basé sur de nouvelles modalités de gestion (investigation à minima) des cas suspects importés signalés. L'évaluation du dispositif a révélé un système performant et efficace permettant de diminuer notablement le nombre de prospections entomologiques et de traitements de lutte antivectorielle. Le dispositif de surveillance sera renouvelé et simplifié en 2019.

Un nouveau foyer de cas de dengue autochtone est survenu dans les Alpes-Maritimes en 2018. Il a été rapidement maîtrisé.

West-Nile

En Europe, le nombre de cas d'infection à virus West Nile identifiés en 2018 est plus élevé que durant les 7 dernières années cumulées.

Un épisode exceptionnel de circulation du VWN sur le pourtour méditerranéen est survenu, avec 27 cas recensés (en particulier dans les Alpes-Maritimes). Un virus de lignée 2 a été isolé pour la première fois en France

Le dispositif de surveillance des cas humains doit être revu et amélioré.

L'approche multidisciplinaire, associant les surveillances humaine, animale (équine et aviaire) et entomologique, est essentielle.

EVALUATION DU NOUVEAU DISPOSITIF DE LUTTE CONTRE LES ARBOVIROSES TRANSMISES PAR *Aedes albopictus* MIS EN PLACE EN REGION PACA EN 2018.

CONTEXTE

Depuis 2006, un plan national « anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole », qui intègre depuis 2016 les infections à virus Zika, est mis en œuvre chaque année [1]. Ce plan prévoit : i) une surveillance entomologique et épidémiologique et ii) des mesures de gestion du risque graduées en fonction des niveaux des risques vectoriel et épidémiologique (5 niveaux de risque définis à l'échelle départementale).

Toute l'année et sur l'ensemble du territoire métropolitain, la surveillance épidémiologique est basée sur la déclaration obligatoire (DO) des cas probables et confirmés. Pendant la période d'activité du vecteur *A. albopictus*, du 1^{er} mai au 30 novembre, et dans les départements où il est implanté (départements de niveau 1), la surveillance par la DO est dite « renforcée » par :

- le signalement accéléré de cas importés dès la suspicion clinique ;
- un suivi quotidien des résultats d'analyse des laboratoires Biomnis et Cerba par Santé publique France, afin de rattraper des cas non signalés.

Les bilans réguliers de la surveillance renforcée ont montré que le dispositif de signalement accéléré des cas importés suspects, avant confirmation biologique, est complexe et manque de lisibilité pour les professionnels de santé. Dans un contexte de restriction des moyens et d'extension des zones infectées¹, ce dispositif est très consommateur de ressources, aussi bien pour Santé publique France, que pour les Agences régionales de santé (ARS), ainsi que pour les opérateurs publics de démoustication (OPD) avec près de 50% des interventions qui se sont avérées inutiles en 2017 [2].

Dans le but d'améliorer l'efficacité du dispositif, Santé publique France a préconisé de limiter le signalement en le recentrant sur la DO des cas probables et confirmés.

En mai 2018, l'ARS Paca a décidé de mettre en place, à titre d'expérience pilote, de nouvelles modalités de traitements des signalements de cas suspects importés de chikungunya, dengue et zika au niveau régional. Il s'agissait, dans les suites des propositions de Santé publique France d'améliorer l'efficacité du dispositif en allégeant les actions déclenchées lors du si-

gnalement d'un cas suspect importé. L'ARS proposait de limiter les investigations et de ne plus solliciter systématiquement l'opérateur de démoustication (EID Méditerranée) au stade de suspicion de cas. L'ARS Paca a informé la Direction générale de la santé (DGS) de cette expérimentation et saisi Santé publique France afin de mener une évaluation de ce nouveau dispositif. La cellule régionale de Santé publique France a réalisé cette évaluation dont les résultats sont présentés dans cet article.

OBJECTIFS DU DISPOSITIF PILOTE 2018

Les objectifs du dispositif étaient de :

- réduire le temps consacré à l'investigation des cas suspects, tout en maintenant un haut niveau de réponse en cas de confirmation des cas.
- réduire le nombre de prospections et traitements de lutte anti-vectorielle (LAV) menés autour de cas suspects finalement non confirmés et donc inutiles,
- renforcer les mesures de LAV autour des cas confirmés (sous réserve de faisabilité) et préserver les ressources de l'EID Méditerranée pour les émergences de cas autochtones.

MODALITES DU DISPOSITIF PILOTE 2018

La population d'étude était composée des cas importés virémiques, ou potentiellement virémiques, malades pendant la période de surveillance (suspects ou confirmés).

Tout signalement de cas suspect importé virémique était investigué par l'ARS avec validation des symptômes, vérification des prescriptions d'analyses biologiques et délivrance de recommandations de protections individuelles contre les piqûres de moustiques. Seuls les déplacements du cas pendant sa période de virémie n'étaient pas systématiquement recensés.

L'EID Méditerranée n'était sollicité qu'en cas de confirmation biologique de l'infection, à l'exception de cas suspects (1) revenant de la Réunion (épidémie de dengue 2 transmise par *Aedes albopictus*), (2) pour lesquels la probabilité d'une arbovirose était jugée élevée sur des critères épidémiologiques et/ou cliniques, (3) dont le délai d'obtention des résultats biologiques était trop long (supérieur ou égal à 10 jours).

Figure 1 - Traitements des signalements reçus par l'ARS Paca dans le cadre de la surveillance renforcée en 2018

CAS SUSPECT IMPORTE				
CONFIRME		SUSPECT		
Virémique	Non Virémique	Virémique		Non Virémique
Sollicitation EID	STOP	• Retour de La Réunion • Situation à risque • Délai important pour obtenir les résultats	Autre	STOP
		Sollicitation EID	Attente des résultats biologiques	
			Confirmé	Non confirmé
			Sollicitation EID	STOP

¹ 42 départements colonisés en 2018 ; 9 nouveaux départements par rapport à 2017 incluant 2 nouvelles régions au dispositif)

RESULTATS DE L'EVALUATION

Pendant la saison de surveillance renforcée 2018, l'ARS a reçu 126 signalements de cas importés virémiques ou potentiellement virémiques (Figure 2). Parmi eux, 42 cas étaient déjà confirmés au moment du signalement (33%). Parmi les 83 cas cliniquement suspects signalés par le dispositif de surveillance accélérée, seuls 14 ont été confirmés (17%).

Au total, 53 cas de dengue et 3 cas de chikungunya ont été confirmés. Parmi ces cas, 75 % (42/56) étaient déjà confirmés au moment du signalement, autant par la déclaration obligatoire (37,5 %) que par le rattrapage laboratoire (37,5 %)², et 25 % (14/56) étaient des cas cliniquement suspects, confirmés secondairement.

Sur le plan entomologique, 246 prospections et 26 traitements de LAV ont été réalisés, soit 3 prospections et 0,3 traitements LAV en moyenne par cas.

Focus sur les 83 cas suspects importés signalés (Figure 3)

Pour 58 des 83 cas suspects signalés, l'ARS a attendu les

résultats biologiques avant d'informer l'EID Méditerranée. Seuls 9 d'entre eux ont été confirmés (8 cas de dengue et 1 de chikungunya) et ont donné lieu à des interventions entomologiques. Le pourcentage de cas positifs était de 16%. Grâce à cette temporisation, 157 prospections et 15 traitements LAV ont été évités.

Les 25 autres cas suspects, répondant aux exceptions fixées par l'ARS, ont fait l'objet d'interventions de l'EID Méditerranée sans attente des résultats biologiques. Vingt cas (80%) ont été infirmés et cinq (20%) ont été confirmés. Si les interventions de l'EID Méditerranée avaient été également temporisées dans l'attente des résultats, 81 prospections et 6 traitements auraient été évités.

Au total, seuls 14/83 (17 %) cas suspects importés signalés ont été confirmés. La part des cas positifs n'était pas différente entre les 2 types de traitements des cas suspects (temporisation ou intervention immédiate)³.

Le délai médian entre la date de signalement des 14 cas confirmés et l'obtention des résultats biologiques était de 6 jours et le 3^{ème} quartile de 7 jours.

Figure 2 - Répartition des signalements de cas importés virémiques, mai – novembre 2018

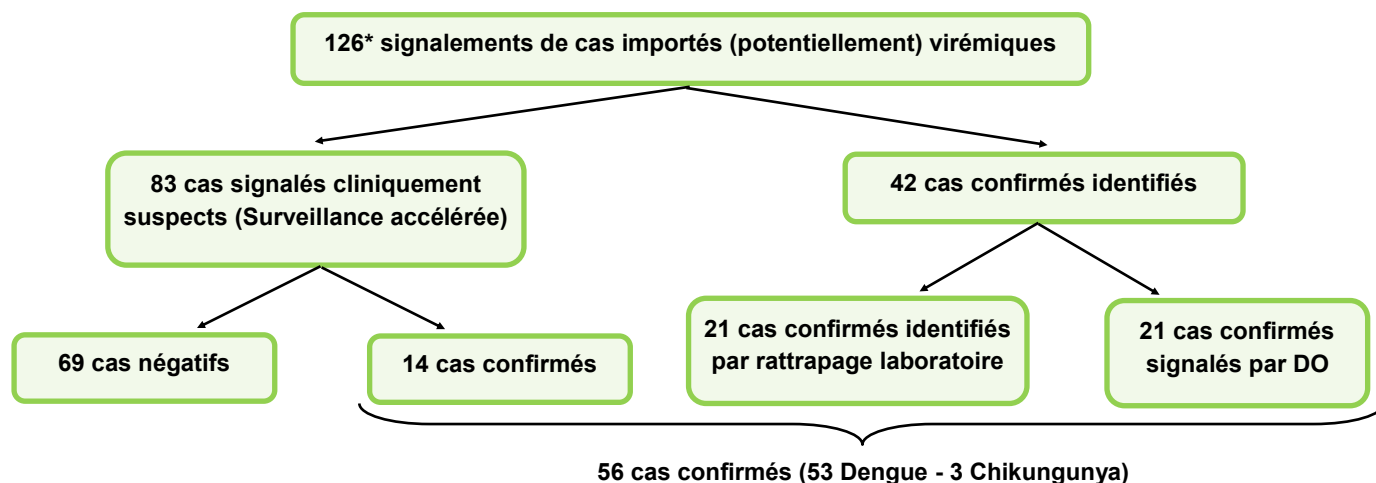
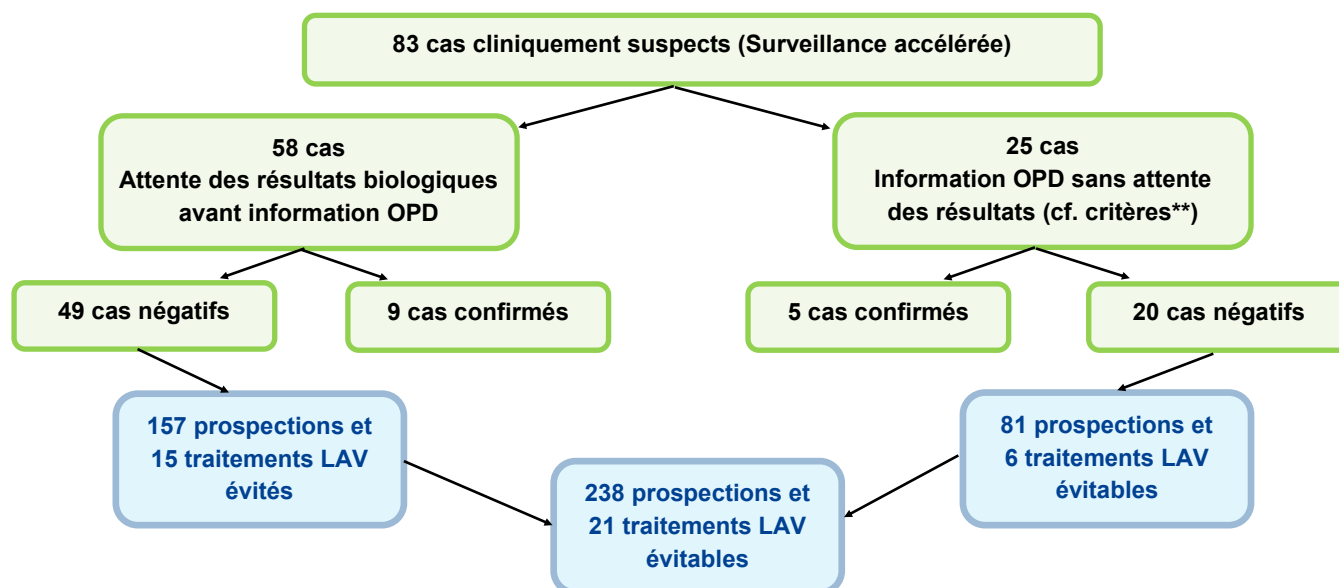


Figure 3 - Répartition des 83 cas importés cliniquement suspects, mai – novembre 2018



² Dispositif de transfert automatisé des résultats des laboratoires Biomnis et Cerba à Santé publique France, permettant de « rattraper » les cas non signalés

³ Test du Chi² corrigé : p=0,38

* Dont une DO où le cas a été infirmé (erreur de signalement)

** Cas suspects (1) revenant de la Réunion (2) pour lesquels la probabilité d'une arbovirose était jugée élevée sur des critères épidémiologiques et/ou cliniques (3) dont le délai d'obtention des résultats était supérieur ou égal à 10 jours

Emergence de foyers de transmission autochtone

Aucun des 56 cas importés confirmés n'a été à l'origine d'une transmission autochtone.

Un foyer autochtone de 5 cas de dengue a été identifié à Saint Laurent du Var (Cf. autre article de ce BSP) en septembre 2019. Le cas importé à l'origine de ce foyer n'a pas été signalé et n'a pas pu être identifié par l'investigation épidémiologique et le premier cas autochtone retrouvé n'avait pas consulté un médecin. Ce foyer est donc survenu indépendamment de la stratégie pilote de surveillance des cas importés faisant l'objet de cette évaluation.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES POUR 2019

L'évaluation du nouveau dispositif de surveillance renforcée mis en place en 2018 par l'ARS Paca a montré que :

- Plus de 33% des cas signalés étaient des cas déjà confirmés au moment du signalement. Ces cas représentaient la grande majorité (75%) des cas confirmés signalés.
- Une faible proportion (17%) de cas suspects a été confirmée.
- De nombreuses prospections (157) et traitements de LAV (15) ont été évités.
- Le délai médian d'obtention des résultats biologiques était de 6 jours pour les 14 cas signalés suspects et confirmés secondairement.
- La temporisation mise en place n'a pas été à l'origine d'émergence (l'émergence de dengue de Saint Laurent du Var (06) était liée à l'absence d'identification du cas primaire importé).

Au total, la réduction du nombre de prospections et de traitements de LAV a été effective et importante.

Les nouvelles modalités de traitement des cas suspects n'ont en revanche pas permis de diminuer significativement le temps d'investigation par l'ARS, tous les cas suspects importés étant investigués (cf. modalités de la surveillance).

Sur l'ensemble de la saison 2018, une surveillance des seuls cas confirmés, sans les exceptions retenues, aurait permis d'éviter un total de 238 prospections entomologiques et 21 traitements de LAV et aurait entraîné une diminution du temps consacré aux investigations par les agents de l'ARS estimée à une centaine d'heures (3 semaines d'ETP).

Au total, ces résultats valident le choix de l'ARS Paca de simplifier le dispositif de surveillance en le basant uniquement sur le signalement des cas confirmés, comme recommandé par Santé publique France.

Suite aux résultats de cette évaluation et aux bilans des années précédentes, les ARS des régions Paca, Occitanie et Bourgogne Franche Comté ont limité la surveillance des cas de chikungunya, dengue et zika aux cas confirmés, dès 2019. Les professionnels de santé des régions concernées ont été informés de ce changement.

REFERENCES

[1] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Instruction n° DGS/RI1/2015/125 du 16 avril 2015 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole.

<http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=39495>

[2] Fournet N. et coll., Surveillance du chikungunya, de la dengue et des infections à virus Zika en France métropolitaine, 2017, BEH N° 24 - 10 juillet 2018

http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/24/pdf/2018_24_1.pdf

| Encadré 1 | Bilan de la surveillance du chikungunya, de la dengue et du zika mise en œuvre en Corse du 1^{er} mai au 30 novembre 2018

Les modalités de traitements des cas suspects de chikungunya, dengue et zika, signalés en Corse, n'ont pas changé en 2018. L'évaluation ne prend donc pas en compte les données de surveillance en Corse. Voici les principaux résultats de cette surveillance :

Du 1^{er} mai au 30 novembre 2018, 6 cas suspects importés ont été signalés à l'ARS de Corse. Tous s'étaient déplacés en Corse-du-Sud et ont été signalés dans le cadre du signalement accéléré. Cinq de ces cas ont nécessité l'intervention des services de démoustication.

Par ailleurs, un cas signalé en Paca s'était aussi déplacé en Haute-Corse et a nécessité l'intervention des services de démoustication sur ce lieu de déplacement.

Au final, 2 cas de dengue ont été confirmés.

CAS AUTOCHTONES DE DENGUE DE SÉROTYPE 2 DANS LES ALPES-MARITIMES, SEPTEMBRE-OCTOBRE 2018

CONTEXTE

Virus de la dengue

La dengue est due à un arbovirus (virus transmis par des arthropodes hématophages), appartenant à la famille des *Flaviviridae*, du genre *flavivirus*, comme le virus West Nile et de la fièvre jaune. Il est transmis à l'homme par les moustiques infectés du genre *Aedes* lors d'un repas sanguin (principalement de l'espèce *Aedes aegypti*, mais aussi dans une moindre mesure d'*Aedes albopictus* [1]).

La dengue est une infection virale à fort potentiel épidémique présente dans de nombreuses parties du monde. Elle sévit dans les régions tropicales et subtropicales du monde entier et son vecteur a une préférence pour les zones urbaines et semi-urbaines. Son incidence a été multipliée par 30 au cours des 50 dernières années et l'OMS estime que la moitié de la population mondiale est désormais exposée au risque [2].

L'infection provoque un syndrome de type grippal avec apparition brutale de fièvre élevée accompagnée de signes peu spécifiques (céphalées frontales, douleurs rétro-orbitaires, myalgies et /ou arthralgies, asthénie...). Occasionnellement, elle peut évoluer vers des formes sévères (formes hémorragiques) qui peuvent être mortelles. Les formes asymptomatiques représentent plus de 70% des infections et contribuent autant à la diffusion du virus que les cas symptomatiques.

Les souches du virus de la dengue se répartissent en quatre sérotypes: DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4. L'immunité acquise en réponse à l'infection par l'un des sérotypes confère une immunité protectrice contre celui-ci mais pas contre les autres sérotypes. En conséquence, un individu est susceptible d'être infecté par chacun des quatre sérotypes au cours de sa vie. Des infections ultérieures par d'autres sérotypes accroissent le risque de développer une dengue sévère [3].

Aedes albopictus en France

Le moustique *Aedes albopictus* a été observé pour la première fois en métropole en 2004 dans les Alpes-Maritimes. Depuis, sa propagation en France est progressive, exposant la population à un risque croissant d'émergence. En 2018, il était implanté et actif dans 51 départements, mais avec une étendue de la colonisation des territoires par le vecteur variable d'un département à l'autre.

Plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole

Face à ce risque, les autorités sanitaires ont mis en place dès 2006, un plan national « anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole » qui intègre depuis 2016 les infections à virus Zika. Il prévoit une surveillance entomologique et également épidémiologique, dans les départements colonisés par le vecteur. La surveillance est dite renforcée pendant la période d'activité du vecteur (mai-novembre). Son objectif est de détecter les cas importés virémiques et les cas autochtones des arboviroses transmises par l'*Aedes albopictus*, pour mettre en place les mesures de lutte anti-vectorielle (LAV) adaptées afin de prévenir l'apparition de foyers de cas humains autochtones ou d'en limiter l'extension.

Entre 2006 et 2018, ce dispositif a permis d'identifier 9 épisodes de transmission autochtone de dengue en France mé-

tropolitaine dont 6 en région Paca [4]. Cet article a pour objectif de décrire l'épisode observé dans les Alpes-Maritimes en septembre-octobre 2018.

ALERTE

Le 04/10/2019, le Centre national de référence des arbovirus (CNR) confirmait un cas de dengue autochtone résidant à Saint-Laurent-du-Var (PCR dengue positive, NS1 positif). Il s'agissait d'une dengue de sérotype 2. Ce cas avait été signalé le 01/10 par Biomnis. Le laboratoire avait retrouvé une PCR dengue positive sur un prélèvement réalisé le 25/09.

Le cas avait débuté ses signes le 21/09 et présentait de la fièvre, une asthénie, des céphalées, des douleurs rétro-orbitaires, des myalgies, des arthralgies, des lombalgies, des cervicalgies et une éruption cutanée.

Lors de son interrogatoire, la personne avait fait part d'un cas cliniquement évocateur dans son voisinage sans notion de voyage à l'étranger. Ce voisin et ami, habitant à 50 mètres de son domicile, avait débuté ses signes le 03/09.

Ces premiers éléments faisant craindre un foyer de dengue autochtone à Saint-Laurent-du-Var, des investigations épidémiologiques et des mesures de contrôle ont été mises en place afin de décrire l'épisode et de mettre en place les mesures de contrôle et de prévention.

METHODE

Investigations épidémiologiques

Recherche active de cas

Une recherche active de cas a été conduite afin d'identifier le cas primaire à l'origine de la transmission, d'autres cas autochtones et éventuellement d'autres zones de transmission autochtone. La recherche active de cas comprenait une enquête en porte-à-porte autour du domicile du cas autochtone, d'une sensibilisation des professionnels de santé et d'une recherche rétrospective de cas dans les bases de données de la surveillance renforcée.

Par souci de standardisation, les cas ont été classés en fonction de leurs signes cliniques, des résultats biologiques et de la notion de voyage (Tableau 1).

Tableau 1 - Définitions de cas

Cas suspect	Cas ayant présenté une fièvre d'apparition brutale (>38,5°C) et au moins un signe algique (céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies, douleurs rétro orbitaires) en l'absence de tout point d'appel infectieux
Cas probable	Cas suspect et IgM anti-dengue positives
Cas confirmé	Cas suspect et confirmation biologique : RT-PCR positive ou séroconversion (IgM et IgG anti-dengue positives)
Cas importé	Cas ayant séjourné en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes
Cas autochtone	Cas n'ayant pas voyagé en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes

♦ Enquête en porte à porte

L'enquête en porte-à-porte a été réalisée dans une zone de 100 mètres de rayon autour du domicile du cas autochtone. Elle avait pour but d'identifier des cas suspects de dengue, d'informer les habitants du secteur et de rappeler les mesures de prévention contre les piqûres de moustiques. La zone enquêtée était située dans le centre-ville de Saint-Laurent-du-Var. Elle était composée essentiellement d'appartements. La zone comportait 600 logements environ, dont un petit nombre seulement comprenait un jardin.

L'enquête a été conduite les 8 et 9 octobre par 6 binômes constitués d'agents de Santé publique France en région et de l'Agence régionale de santé (ARS) Paca.

Tous les logements de la zone ont été enquêtés. En cas d'absence, une note d'information ainsi qu'un dépliant de prévention de l'ARS Paca étaient déposés dans la boîte aux lettres. Les cas suspects qui avaient débuté leurs signes dans les deux mois avant l'enquête ont été interrogés. Cette période a été choisie car elle permettait de faciliter l'interrogatoire et d'inclure la durée maximum d'un cycle de transmission *via* le moustique entre deux personnes (de 45 jours).

Ces enquêtes ont été réalisées en parallèle des investigations entomologiques menées par l'Entente interdépartementale de démoustication Méditerranée (EID).

♦ Mobilisation de professionnels de santé

Les médecins généralistes, laboratoires de ville et pharmacies de la zone investiguée (Saint-Laurent-du-Var) ont été contactés par téléphone, afin de les sensibiliser à la situation épidémiologique et de les inciter au signalement rétrospectif et prospectif de cas suspects de dengue (importés et autochtones).

Par ailleurs les professionnels de santé du département ont été informés par mail de la survenue d'un cas autochtone.

♦ Recherche rétrospective de cas dans les bases de données de la surveillance renforcée

Les bases de données de la surveillance (base des signalements reçus par l'ARS (VOOZARBO®), des analyses biologiques (3-labo) et des données entomologiques (SILAV®)) ont été analysées, notamment pour identifier le cas primaire importé.

Analyses biologiques

Durant l'enquête en porte à porte, des prélèvements sanguins par auto piqûre ont été réalisés au domicile des cas suspects détectés. Une lettre de consentement était signée par chacun des cas suspects prélevés. En cas de refus du prélèvement, une prescription était remise au cas suspect afin qu'il aille se faire prélever directement dans un laboratoire de ville.

Le prélèvement sanguin déposé sur un papier buvard ont été analysés par la suite par le CNR des arbovirus. Les prélèvements sanguins de chaque cas suspect ont été analysés par RT-PCR, pour les échantillons prélevés moins de 7 jours après la date de début des signes et par sérologie pour ceux de plus de 5 jours. Des analyses génétiques ont été réalisées par le CNR sur le sérum du 1^{er} cas autochtone afin d'identifier la provenance de la souche.

Investigations entomologiques et mesures de lutte antivectorielle (LAV)

Investigations entomologiques

Les actions de l'EID (prospection et LAV) ont été priorisées en fonction des éléments recueillis lors des investigations épidémiologiques.

Elles ont été conduites sur les lieux de résidence et de déplacements du cas autochtone le plus ancien pendant sa période d'exposition (15 jours), et pendant la période de virémie de l'ensemble des cas.

Les enquêtes en porte-à-porte ont permis d'identifier des gîtes larvaires et de rappeler aux habitants les bons gestes pour lutter contre les moustiques vecteurs de maladie. Par ailleurs, des actions de LAV (traitements adulticides et larvicides) ont été menées.

Traitements

Les traitements adulticides ont été effectués avec un mélange de deltaméthrine et de pyréthrinés par nébulisation autoportée et pédestre. Certaines zones ont été traitées à plusieurs reprises.

Le biocide utilisé comme larvicide était le Bti (*Bacillus thuringiensis israelensis*).

Par ailleurs, l'EID a eu recours pour la première fois aux traitements résiduels (traitement de surface, à froid et à basse pression) dans les jardins proches des domiciles des cas.

Piégeage

Des pièges à succion (BG-sentinel®) et à femelles gravides (BG Gat®) ont été posés à côté du domicile du premier cas identifié et dans le jardin du cas le plus ancien) afin de mesurer la densité vectorielle et l'efficacité des traitements réalisés.

RESULTATS

Recherche active de cas

♦ Enquête en porte à porte

Le pourcentage de foyers enquêtés s'est élevé à 50%. Ce pourcentage est vraisemblablement sous-estimé en raison d'un certain nombre de logements inoccupés. Les commerces et pharmacies du quartier ont été informés.

L'enquête a permis d'identifier 17 cas suspects : 14 sujets ont été prélevés à domicile sur papier buvard dont le cas fortement suspect signalé par le 1^{er} cas autochtone et 3 ont eu des prescriptions pour un prélèvement en laboratoire.

Aucun cas suspect importé et aucune personne de retour d'un voyage récent dans une zone d'endémie (possible asymptomatique) n'a été identifié.

Les papiers buvards ont été déposés le 09/10 au CNR des arbovirus. L'ensemble des résultats a été communiqué le 12/10 permettant d'identifier quatre buvards positifs. Les trois cas suspects non prélevés à domicile, n'ont pas pu être testés car ils ne se sont pas rendus au laboratoire. L'analyse phylogénique de la souche virale isolée pour le 1^{er} cas autochtone a montré que la souche était originaire de Thaïlande.

◆ Signalements des professionnels de la zone investiguée

Les professionnels de santé de la zone investiguée n'ont rapporté aucun cas suspect supplémentaire.

◆ Recherche rétrospective de cas dans les bases de données de la surveillance renforcée

Aucun cas primaire importé n'a pu être identifié à partir des bases de données de la surveillance.

Description des cinq cas autochtones

Parmi les cinq cas autochtones de dengue identifiés, quatre étaient des cas confirmés (une RT-PCR positive et trois sérologies présentant des IgM et des IgG anti-dengue positives) et

un a été classé comme probable (IgM anti-dengue positives).

Les 5 cas habitaient la zone investiguée sur Saint-Laurent-du-Var et étaient domiciliés dans un rayon de 50 mètres (figure 1). Quatre étaient liés : le premier cas identifié par le dispositif de surveillance, ainsi que son voisin et ses deux enfants, ce voisin présentant la date de début des signes la plus ancienne. Le dernier cas habitait à proximité du 1^{er} cas autochtone et n'avait pas de lien avec les autres cas.

Les dates de début des signes étaient comprises entre le 03/09 et le 03/10 (figure 2). Les deux premiers cas avaient une date de début des signes distante de 15 jours.

Il s'agissait de 2 hommes et de 3 femmes âgés de 9 à 48 ans. Aucun cas n'a été hospitalisé.

Figure 1 - Zone géographique d'intervention autour des lieux fréquentés par les cas autochtones identifiés Alpes-Maritimes, septembre-octobre 2018

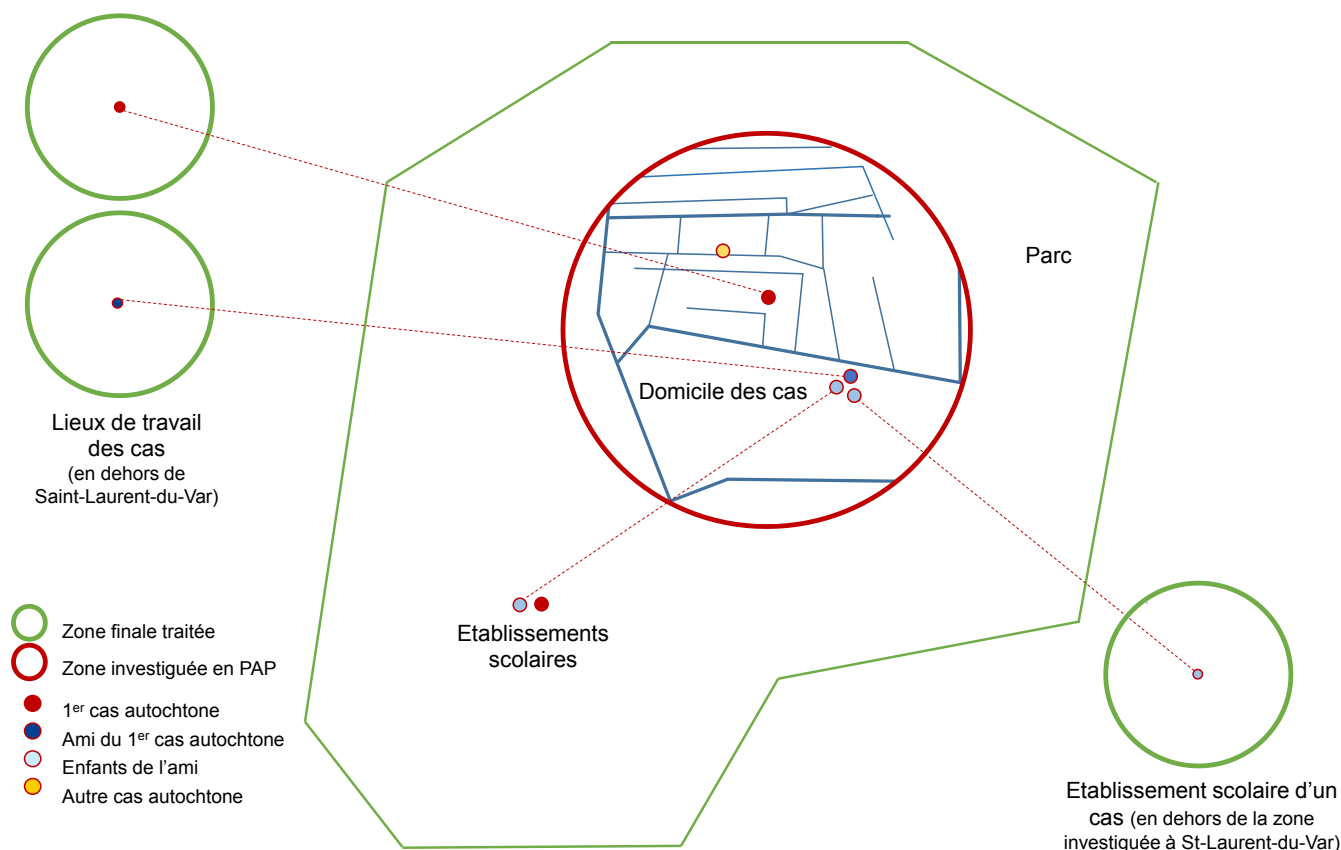
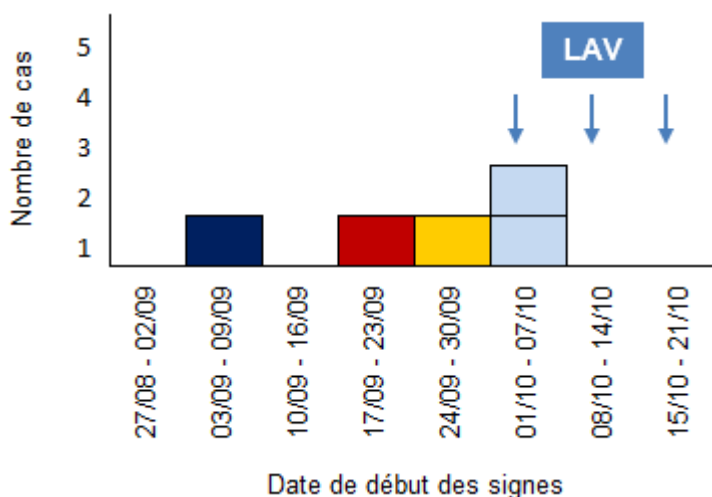


Figure 2 - Répartition hebdomadaire des cas autochtones de dengue en fonction de la date de début des signes, Alpes-Maritimes, septembre-octobre 2018



Tous ont présenté de la fièvre, souvent accompagnée de céphalées (80%) et de douleurs rétro-orbitaires (80%), mais aussi d'asthénie (60%), myalgies (60%), arthralgies (60%) et lombalgies (60%) (tableau 2).

Tableau 2 – Principaux signes cliniques décrits par les cas autochtones de dengue, Paca, septembre-octobre 2018.

Principaux signes cliniques décrits	Nombre	%
Fièvre	5	100%
Céphalées	4	80%
Asthénie	3	60%
Myalgies	3	60%
Arthralgies	3	60%
Lombalgies	3	60%
Douleurs rétro-orbitaires	4	80%
Eruption cutanée	1	20%
Syndrome digestif	1	20%
Cas ayant présenté au moins un signe neurologique	1	20%

Enquêtes complémentaires réalisées

Suite à l'identification des cas lors de l'enquête en porte à porte, des enquêtes complémentaires ont été menées. Des enquêtes épidémiologiques ont été lancées le 15/10 dans les établissements scolaires des deux enfants. Les directions des établissements, par l'intermédiaire de l'inspection académique, ont distribué une note d'information aux parents afin d'identifier d'éventuels cas secondaires. En cas de tableau clinique suspect chez un enfant, il était demandé aux parents de consulter leur médecin traitant en lui présentant la note d'information.

Si le lieu de contamination de quatre cas autochtones semblait être le quartier de Saint-Laurent-du-Var enquêté en porte-à-porte, des investigations complémentaires ont été menées afin de déterminer le lieu de contamination du cas le plus ancien. Une hypothèse était une contamination sur son lieu de travail. Pour cela, l'entreprise concernée a accepté de diffuser une note d'information à l'ensemble des employés, l'objectif étant d'identifier un éventuel cas de dengue importé à l'origine de la transmission et d'éventuels autres cas autochtones secondaires de dengue. La note d'information demandait aux employés ayant présenté un tableau clinique suspect depuis le 1^{er} août de consulter leur médecin traitant en lui présentant la note, et de se signaler à l'ARS Paca. Néanmoins, ces investigations n'ont pas permis d'identifier d'autre cas.

Lutte anti vectorielle et évaluation de la densité vectorielle

La première prospection a eu lieu dans le quartier de résidence du 1^{er} cas autochtone le 03/10 (avant la confirmation du diagnostic par le CNR). Les traitements adulticides (traitements routiers et traitements pédestres dans certaines cours intérieures) ont été réalisés entre le 04/10 et le 05/10. La zone traitée avait pour rayon 200 mètres autour du domicile du cas.

La 1^{ère} campagne en porte-à-porte de l'EID avait ciblé 44 logements. Parmi les 16 logements enquêtés (22 absents et 6 refus), des gîtes positifs ont été retrouvés dans sept logements entraînant des traitements en résiduel dans les jardins proches des domiciles des cas. Les densités larvaires ont été jugées plutôt faibles par l'EID (en termes de fréquence).

Sur Saint-Laurent-du-Var, la zone de traitement a été élargie à plusieurs reprises : d'abord suite à la confirmation du premier cas puis après le diagnostic biologique des 4 autres cas. D'autres traitements ont été réalisés en dehors de la zone, notamment sur les lieux de travail ou de scolarisation des cas pendant leurs périodes de virémie (figure 1).

Au total, entre le 04 et le 19/10, 11 traitements ont été effectués dont 9 sur Saint-Laurent-du-Var.

Les pièges ont permis de capturer 33 *Aedes albopictus* du 03 au 05/10 et 5 du 05 au 08/10 (après les traitements). Ces pièges ont montré que la densité d'adultes avant traitement était en fait plutôt importante et qu'elle avait nettement diminué après traitement.

DISCUSSION-CONCLUSION

Cinq cas autochtone de dengue de sérotype 2 ont été identifiés dans la commune de Saint-Laurent-du-Var. Il s'agit du sixième foyer de dengue détecté en région PACA, le plus important en nombre de cas. La transmission autochtone a été limitée dans l'espace et dans le temps, malgré une densité vectorielle importante dans la commune.

Cet épisode rappelle l'importance de l'enquête en porte-à-porte lors des investigations de cas autochtones qui a permis l'identification de quatre des cinq cas autochtones. Il rappelle aussi l'efficacité des mesures de LAV : aucun cas n'a débuté ses signes après les actions de LAV.

Origine de la transmission non identifiée

Le sérotype 2 identifié par le CNR provenait de Thaïlande. Malgré les actions de recherche active de cas, le cas importé à l'origine de la transmission n'a pas toutefois pu être identifié et aucun voyageur revenu récemment d'un pays d'endémie n'a été retrouvé. Ce défaut d'identification du cas primaire importé peut avoir plusieurs origines⁴. Ce dernier a pu développer une forme asymptomatique ou les symptômes présentés ne l'ont pas amené à consulter un médecin, ou, encore, le médecin a pu ne pas évoquer un diagnostic d'arbovirose lors de la consultation. Le défaut d'identification peut aussi être consécutif à des analyses faussement négatives si elles ne sont pas adaptées à l'ancienneté de l'infection (PCR ou sérologie).

Enquête autour du cas autochtone le plus ancien

La date de début des signes du cas autochtone le plus ancien était précoce par rapport aux autres cas (15 jours avant) et 3 autres cas ont été retrouvés dans son entourage. Deux hypothèses de contamination ont été évoquées : une contamination sur Saint-Laurent-du-Var ou l'existence d'une autre zone de transmission. A l'extérieur de Saint-Laurent-du-Var, l'entreprise apparaissait comme une piste sérieuse, avec une forte présence de moustiques et de nombreuses piqûres de moustiques rapportées par le cas sur ce lieu. Cependant, aucun cas n'a été retrouvé parmi les personnels sur son lieu de travail.

Interventions réalisées

De nouvelles stratégies d'investigation et d'intervention ont été mises en place pour cet épisode.

En raison de l'expérience acquise lors des précédentes investigations de cas autochtones [5], la sensibilisation des professionnels de santé a été limitée à Saint-Laurent-du-Var. Lors des précédentes émergences, l'ensemble des médecins du département concerné était impliqués dans la recherche active de cas.

Des échanges réguliers avec l'EID Méditerranée ont permis une mobilisation progressive des entomologistes. Les zones traitées ont été priorisées en fonction du résultat des investigations épidémiologiques. De plus, l'EID a utilisé un nouveau type de traitements qui a montré son efficacité : les traitements résiduels.

De nouveaux outils, les prélèvements sanguins sur papier buvard et la mise à disposition de prescriptions par l'ARS, ont été utilisés pour faciliter l'investigation des cas suspects identifiés lors de l'enquête en porte-à-porte. Le prélèvement sur papier buvard semble l'outil le plus adapté à ce type d'enquête : le matériel est peu encombrant et facilement transportable, le prélèvement par auto piqûre rapide et facile et les résultats par le CNR rapidement disponibles. Cette technique permet de réduire le nombre de cas suspects perdus de vue.

PERSPECTIVES

Comme lors des émergences antérieures, cet épisode, rappelle l'importance de renforcer la sensibilisation et la formation des professionnels de santé, afin d'améliorer l'évocation du diagnostic des arboviroses transmises par *Aedes albopictus*, le signalement des cas aux ARS et les bonnes pratiques de prescription, en particulier en période d'activité du vecteur [4].

Il est important de rappeler que les actions de LAV doivent être impérativement accompagnées d'une lutte préventive contre les gîtes larvaires. Une mobilisation de la population contre l'*Aedes albopictus* doit être au cœur du dispositif, afin de limiter les densités vectorielles, notamment dans les quartiers résidentiels.

REFERENCES

- [1] Organisation Mondiale de la santé – Dengue et dengue sévère.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- [2] Organisation Mondiale de la santé – Lutte contre la dengue.
<https://www.who.int/denguecontrol/fr/>
- [3] Institut Pasteur – Fiches maladies dengue.
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue>
- [4] Franke F, Giron S, Cochet A, Jeannin C, Leparc-Goffart I, de Valk H, *et al.* Émergences de dengue et de chikungunya en France métropolitaine, 2010-2018. Bull Epidemiol Hebd. 2019;(19-20):374-82.
http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/19-20/2019_19-20_2.html
- [5] Calba C, Franke F, Chaud C, Decoppet A, Pigaglio L, Auzet-Caillaud M, *et al.* Circulation autochtone de chikungunya dans deux communes du Var, août-septembre 2017. Bull Epidemiol Hebd. 2018;(24):504-9.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/article/2018/circulation-autochtone-de-chikungunya-dans-deux-communes-du-var-aout-septembre-2017>

SURVEILLANCE DES INFECTIONS À VIRUS WEST-NILE SUR LE POURTOUR MÉDITERRANÉEN ET INVESTIGATION DES CAS AUTOCHTONES EN FRANCE EN 2018

CONTEXTE

Virus West-Nile

Le virus West-Nile (VWN) appartient au genre *flavivirus* dans la famille des *Flaviviridae*. Ce virus a évolué vers des lignées distinctes, et les lignées 1 et 2 regroupent les souches pathogènes pour l'homme et le cheval. Si la grande majorité des infections sont asymptomatiques, cet arbovirus peut entraîner un syndrome pseudo-grippal, et dans moins d'1% des cas des infections neuroinvasives (méningites, encéphalites...) chez l'homme et les animaux mammifères (en particulier les chevaux).

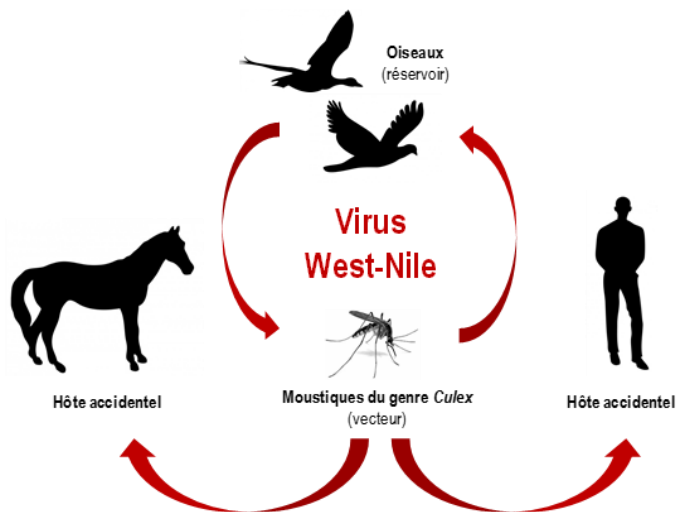
Le VWN est endémique sur tous les continents (sauf l'antarctique). Il est très présent en Amérique du Nord et sur le continent Européen.

Cycle de transmission

Les moustiques, et principalement les moustiques du genre *Culex* (*Culex pipiens* et *Culex modestus*), sont les vecteurs du VWN. Le cycle de transmission du virus fait intervenir principalement les oiseaux qui jouent, en tant qu'hôtes amplificateurs du virus, un rôle essentiel dans sa dissémination. La plupart des mammifères, comme l'homme et le cheval, ne constituent qu'un cul-de-sac épidémiologique et ne permettent pas la poursuite du cycle de transmission.

En dehors de la transmission vectorielle, la transmission est possible par transfusion sanguine et par transplantation.

Figure 1 – Cycle de transmission du VWN



Guide de procédures de lutte contre la circulation du VWN en France métropolitaine

Une surveillance des infections à VWN pilotée par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de l'alimentation (DGAL) a été mise en œuvre en Camargue en 2001 suite à l'épizootie équine survenue en septembre 2000. Depuis 2004, le dispositif a été étendu à tous les départements du pourtour méditerranéen. Elle est activée chaque année de juin à octobre, pendant la période d'activité du vecteur. Cette surveillance pluridisciplinaire repose sur des volets humain, aviaire, équin et entomologique.

L'objectif de cette surveillance est de repérer précocement la circulation du VWN afin de mettre en place rapidement des mesures de prévention et de protection des personnes dont la sécurisation des dons de sang et des greffons.

Surveillance humaine

La surveillance humaine se décline en un dispositif national de surveillance pérenne et un dispositif de surveillance saisonnière hospitalière des infections neuroinvasives à VWN.

La surveillance pérenne repose sur le signalement à Santé publique France des cas humains confirmés identifiés sur le territoire français par le Centre national de référence (CNR) des arbovirus. En dehors des demandes ciblées, le CNR recherche une infection à VWN pour tous les cas signalés dans le cadre de la surveillance chikungunya, dengue et zika (surveillance CDZ).

La surveillance saisonnière cible la détection des infections neuroinvasives à VWN (encéphalite, méningite, polyradiculonévrite ou paralysie flasque aiguë) entre le 1^{er} juin et le 31 octobre. La zone de surveillance comprend 10 départements des régions Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca), Occitanie et Corse : les Alpes-Maritimes (06), les Bouches-du-Rhône (13), le Var (83), le Vaucluse (84), l'Aude (11), le Gard (30), l'Hérault (34), Les Pyrénées-Orientales (66), la Corse du Sud (2A) et la Haute-Corse (2B). Les laboratoires hospitaliers des départements concernés, alertés par la réception d'un échantillon de liquide céphalo-rachidien (LCR) clair, doivent adresser le prélèvement des patients répondant à la définition de cas* au Centre national de référence (CNR) des arbovirus et signaler le cas suspect à l'Agence régionale de santé (ARS).

Surveillance animale et entomologique

La surveillance équine repose sur la déclaration obligatoire des suspicions d'encéphalite équine. Cette déclaration est faite par les vétérinaires auprès des directions départementales de la protection des populations (DDPP) et est en application sur tout le territoire métropolitain. Cette surveillance est complétée par la surveillance sentinelle syndromique du Réseau français d'épidémiologie-surveillance en pathologie équine (RESPE). Le réseau est composé de 550 vétérinaires sentinelles répartis sur plus de 92 départements. Les chevaux présentant des syndromes neurologiques, identifiés dans le cadre de la surveillance syndromique, sont testés pour le West-Nile. Le RESPE doit par ailleurs signaler aux DDPP les suspicions d'encéphalites équines identifiées par leur réseau.

Le volet aviaire repose exclusivement sur la surveillance des mortalités d'oiseaux sauvages ou présentant des troubles nerveux dans les départements du pourtour méditerranéen précédemment cités, auxquels s'ajoutent les départements des Alpes-de-Haute-Provence (04), Hautes-Alpes (05), Ardèche (07), Aude (11), Drôme (26), Isère (38) et Savoie (73). Cette surveillance s'appuie sur le réseau SAGIR, Réseau national d'épidémiologie-surveillance des maladies de la faune sauvage, associant l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) et les Fédérations nationale, régionales et départementales des chasseurs.

* Un cas suspect d'infection à VWN est un adulte (≥ 15 ans) hospitalisé entre juin et octobre dans les départements de la zone définie ci-dessus et présentant un LCR clair (non purulent) prélevé en raison d'un état fébrile (fièvre ≥ 38,5°C) associé à des manifestations neurologiques de type encéphalite, méningite, polyradiculonévrite

Les cas détectés par ces surveillances sont confirmés par le laboratoire national de référence (LNR) du VWN de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

L'Entente interdépartementale de démoustication (EID) méditerranée assure une surveillance des populations de moustiques sur l'ensemble des départements du littoral méditerranéen. Ces activités ne sont pas spécifiques à la surveillance du VWN. La recherche de VWN chez les moustiques capturés n'est pas réalisée en dehors d'une circulation virale.

Contexte européen 2018

D'après l'European Center for Disease prevention and Control (ECDC), le nombre d'infections autochtones signalées en 2018 (n=2 083) dans les pays de l'Union Européenne et les pays voisins dépassait de loin le nombre total de cas signalés sur les 7 années précédentes (n=1832). On dénombrait ainsi 7 fois plus de cas qu'en 2017 [1] (Figure 2). Les pays les plus touchés étaient : l'Italie (576 cas), la Serbie (415), la Grèce (311), la Roumanie (277), la Hongrie (215) et Israël (128). Au total,

180 décès ont été imputés au VWN. La létalité parmi les cas symptomatiques n'a pas dépassé le taux des deux années précédentes (9% en 2018, contre 11% en 2017 et 9% en 2016). Les régions concernées en 2018 avaient déjà été touchées par le VWN auparavant (Figure 3).

Alors que la saison de transmission du virus s'étend habituellement de juillet à octobre en Europe, l'augmentation du nombre de cas constatée en 2018 est en partie imputable au démarrage précoce de la saison de transmission, le premier cas étant apparu fin mai en Grèce, et à la fin tardive avec un dernier cas mi-novembre en France.

Les conditions météorologiques ont été propices à la reproduction et à la propagation des moustiques et ont eu une influence dans le cycle de transmission du vecteur [2,3]. La période estivale a été caractérisée par des températures élevées et des pluies prolongées, suivies d'un temps sec.

En 2018, 285 foyers équins ont été rapportés par les pays de l'Union Européenne, principalement en Italie et en Hongrie. Ce nombre était plus élevé que celui rapporté en 2017 (+30%).

Figure 2 – Nombre hebdomadaire de cas de VWN signalés dans l'Union Européenne et les pays voisins de 2014 à 2018 (source ECDC)

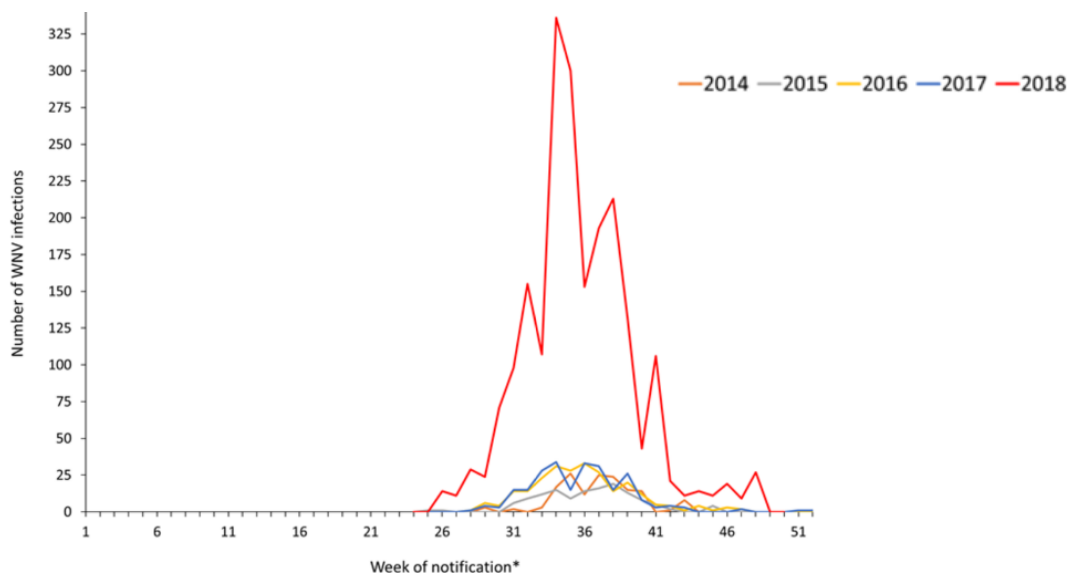


Figure 3 – Zone de circulation humaine du VWN dans l'Union Européenne et les pays voisins, 2018 (source ECDC, mise à jour 13/12/2018)



ALERTE

Le 19/07/2018, une suspicion de dengue autochtone a été signalée à la Cellule régionale de Santé publique France Paca-Corse par le laboratoire Biomnis. Il s'agissait d'IgM isolées anti-dengue sur un prélèvement réalisé 9 jours après le début des signes du patient (J9). Le cas suspect, symptomatique depuis le 07/07, présentait des céphalées rétro-orbitaires, de l'asthénie, des arthro-myalgies, des nausées, des courbatures et une photophobie. Il résidait à Nice (06) et n'avait pas voyagé durant les 3 semaines précédant le début des symptômes. Devant cette suspicion de cas autochtone, les trois prélèvements réalisés pour ce patient (J5, J9 et J19) ont été envoyés au CNR des arbovirus.

Le 30/07, le CNR rapportait des résultats positifs en sérologie pour une infection à VWN et infirmait la suspicion de dengue autochtone (présence d'IgM isolées anti-VWN sans IgM dengue sur le prélèvement réalisé à J9).

Le 02/08, le CNR confirmait la présence d'IgM et d'IgG anti-VWN sur le prélèvement réalisé à J19 et BIOMNIS déclarait à la Cellule régionale un nouveau cas suspect de dengue autochtone domicilié à Nice, confirmé par la suite par le CNR.

Le 07/08, un 3^{ème} cas d'infection à VWN résidant à Nice, analysé en 1^{ère} intention par le CNR, était confirmé.

Ces trois cas, détectés dans le cadre de la surveillance CDZ, habitaient dans un cercle de 450 mètres de rayon.

Suite à ces signalements, des investigations complémentaires ont été mises en place afin de déterminer la zone de circulation du virus et de guider les mesures de prévention, notamment de sécurisation des produits sanguins et des greffons.

MATERIEL ET METHODE

Renforcement des différents volets de la surveillance

Surveillance humaine

Le renforcement s'est appuyé sur 4 axes : i) la sensibilisation des hôpitaux et laboratoires de la région pour identifier et signaler des cas, ii) une recherche active des échantillons de liquide cébro-spinal (LCS) et de sang total pour analyse au CNR, iii) une recherche de cas suspects dans l'entourage des cas confirmés et les patientèles de leurs médecins traitants, iv) une recherche rétrospective de cas dans la base de données des prélèvements chikungunya-dengue et zika.

- Des courriers d'information et de sensibilisation ont été envoyés par l'ARS Paca aux hôpitaux de la région Paca : le 14/08 dans les Alpes-Maritimes, le 07/09 et le 03/10 dans les Alpes-Maritimes, les Bouches-du-Rhône, le Var et le Vaucluse.
- Une étude, organisée par le CNR, a été menée auprès du CHU de Nice et du CH d'Antibes. Il s'agissait d'effectuer une recherche rétrospective d'infection à VWN sur tous les échantillons de LCS, et si possible de sang total, des patients ayant présenté une symptomatologie évocatrice et sans étiologie identifiée, prélevés depuis le 1^{er} juin 2018. Toutes les analyses ont été effectuées par le CNR.
- Il a été demandé aux cas identifiés et à leurs médecins traitants de signaler toute personne (dans leur entourage ou patientèle) ayant eu des symptômes pouvant évoquer une infection à VWN sans étiologie identifiée.
- La Cellule régionale a réalisé une recherche de cas rétros-

pective dans la base de données de la surveillance CDZ. Etaient transférés au CNR pour recherche de VWN les prélèvements réalisés depuis juillet :

- des cas suspects autochtones résidant dans les Alpes-Maritimes, pour lesquels la clinique décrite était compatible avec une infection à VWN et les résultats CDZ étaient négatifs ;
- des cas suspects autochtones résidant en Paca pour lesquels les sérologies dengue étaient positives ou limites (résultats des laboratoires Biomnis ou Cerba), en raison de réactions croisées fréquentes entre les différents flavivirus, notamment entre la dengue et le VWN ;
- des cas suspects autochtones résidant en Paca pour lesquels la clinique décrite était compatible avec une infection à VWN et sans résultat de sérologie dengue.

Les définitions de cas sont données dans le tableau 1.

Tableau 1 - Définition de cas, VWN

Cas probable	Cas suspect avec au moins un des critères de laboratoire suivants : - identification d'anticorps IgM anti-VWN dans le sérum par Elisa ; - séroconversion ou multiplication par 4 du titre des anticorps IgG anti-VWN détectés par Elisa sur deux prélèvements consécutifs.
Cas confirmé	Cas suspect avec au moins un des critères de laboratoire suivants : - isolement du VWN dans le sérum ou le LCS ; - détection de séquences virales VWN dans le LCS ou le sérum ; - détection d'IgM anti-VWN dans le LCS par Elisa ; - séroconversion ou multiplication par 4 du titre des anticorps IgG anti-VWN détectés par Elisa dans le sérum sur deux prélèvements consécutifs confirmés par test de neutralisation.

Surveillance équine

La vigilance de l'ensemble des vétérinaires sanitaires vis à vis des signes cliniques des infections à VWN a été renforcée par les DDPP dans les 16 départements suivants : Pyrénées-Orientales, Aude, Hérault, Gard, Bouches-du-Rhône, Var, Alpes-Maritimes, Alpes-de-Haute-Provence, Hautes-Alpes, Vaucluse, Savoie, Isère, Ardèche, Drôme, Corse du Sud et Haute-Corse. En complément, le RESPE a diffusé un message à son réseau de vétérinaires également en ce sens.

Par ailleurs, dans le cadre de la surveillance sentinelle des syndromes piro-like suivis par le RESPE (hyperthermie associée à l'un des signes cliniques non spécifiques), un dépistage sérologique a été réalisé vis à vis du VWN sur les sérums reçus, pour ces 16 départements et pour lesquels les autres causes avaient été écartées.

Dans les Alpes-Maritimes, un message d'information aux détenteurs de chevaux et centres équestres a été transmis pour renforcer la vigilance des infections à VWN. La clinique équine de l'hippodrome de Nice a également été contactée.

Surveillance aviaire

Le réseau SAGIR a été alerté dès le 08/08 via un Flash info de la nécessité d'un renforcement de la vigilance dans les 16 départements du réseau (liste identique à celle présentée pour la surveillance équine). Ce message a également été adressé aux centres de réhabilitation de la faune des régions concernées.

En raison de l'augmentation du nombre de cas humains, un effort supplémentaire a été demandé le 27/08 aux Services départementaux (SD) de l'ONCFS des Alpes-Maritimes et du Var, et le 04/09 au SD du Vaucluse, afin de mieux cerner la distribution spatiale de la circulation virale. Cet effort portait sur le renforcement du réseau des observateurs de terrain (demande de signalement de tous les corvidés morts en bord de route, frais et intègres, par les agents des voiries et autoroutes ; associations de protection de la nature). Suite à la détection de deux cas équins dans le Gard et en Corse, le même effort a été demandé aux SD du Gard et de Haute-Corse le 11/09.

Des fiches réflexes ont été rédigées en septembre pour accompagner les agents de voiries et les associations de protection de la nature dans cette surveillance ciblée dans le temps.

Surveillance entomologique

L'EID Méditerranée a organisé des captures de moustiques dans les zones de survenue des cas (principalement Nice, Antibes, Le Cannet) et de présence, ou de passage, d'oiseaux migrateurs. Ces piégeages avaient pour objectifs d'identifier les espèces présentes (*Culex sp.*, *Aedes albopictus*...), d'évaluer la densité, et de tester la présence du VWN dans les pools de moustiques capturés. Les analyses (PCR) ont été réalisées par le CNR.

En termes de lutte anti-vectorielle, afin de réduire l'éclosion de moustiques adultes, des traitements anti larvaires (BTI, films de surface) ont été réalisés par l'EID Méditerranée sur la voie publique dans les principales zones de survenue des cas, principalement Nice, Antibes et le Cannet.

Devant le caractère localisé et urbain des cas humains, un protocole de lutte anti-vectorielle (LAV) a été développé en cours de surveillance. Des traitements adulticides pouvaient être réalisés dans un rayon de 200 mètres autour des cas en milieu urbain, à la demande des autorités de santé, et ce dans un délai de 21 jours après la date de début des signes du dernier cas. Ces actions étaient complétées par un traitement résiduel des gîtes larvaires et lieux de repos sur un rayon de 50 mètres.

Par ailleurs, une information de la municipalité de Nice a été réalisée afin de renforcer les activités de nettoyage, d'entretien et de ramassage des déchets sur les voiries dans les zones à risque de contamination.

RESULTATS

Surveillance humaine

Au total, 27 cas autochtones d'infection à VWN ont été identifiés en France métropolitaine : 12 cas confirmés et 15 cas probables.

Vingt-trois cas résidaient en Paca, principalement sur Nice et Antibes (Alpes-Maritimes), 2 en Corse (Corse-du-Sud), 1 en Occitanie (Pyrénées-Orientales) et 1 en Auvergne-Rhône-Alpes, ce dernier ayant fait un séjour dans les Alpes-Maritimes dont les dates étaient cohérentes avec la période d'incubation (Figure 4). Il y a un doute sur le caractère autochtone du cas des Pyrénées-Orientales, celui-ci ayant pu être contaminé au Maroc. L'enquête entomologique autour du cas du Vaucluse a retrouvé dans le voisinage un élevage de canards appelants régulièrement utilisé pour la chasse en Camargue qui pourrait être à l'origine de la contamination du cas.

Les dates de début des signes des 25 cas symptomatiques étaient comprises entre le 07/07 et le 12/11 (Figure 5). Le premier et le dernier cas étaient des cas des Alpes-Maritimes. Les cas de Corse ont débuté leurs signes entre le 09/08 et le 27/09. Le cas du Vaucluse a débuté sa maladie le 26/08, celui des Pyrénées-Orientales le 13/09 et celui des Bouches-du-Rhône le 14/09.

Figure 4 – Nombre de cas autochtones d'infection à VWN par commune, France métropolitaine, juillet-novembre 2018.

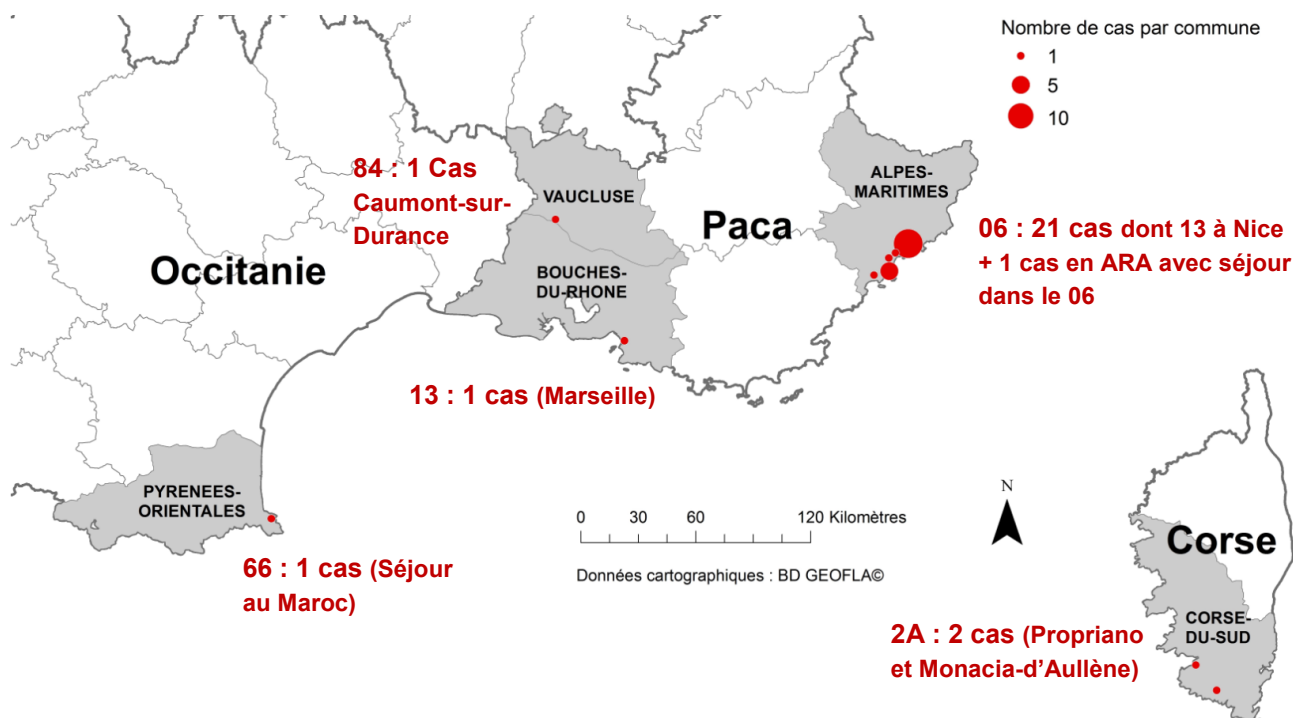
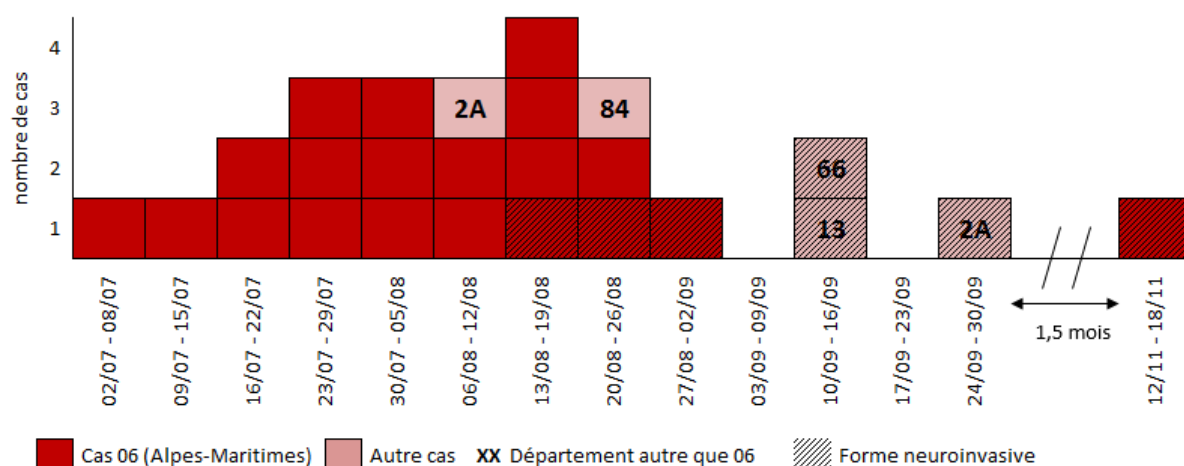


Figure 5 - Répartition hebdomadaire des 25 cas autochtones d'infection à VWN symptomatiques en fonction de la date de début des signes, France métropolitaine, juillet-novembre 2018

Il s'agissait de 11 hommes et de 16 femmes âgés de 17 à 79 ans.

Deux (2) personnes sont restées asymptomatiques. Dix-huit (18) cas ont présenté une forme fébrile. Sept (7) cas ont été atteints de formes neuro-invasives (5 méningo-encéphalites et 2 méningites lymphocytaires).

La répartition des principaux signes cliniques des 25 cas symptomatiques est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 – Principaux signes cliniques décrits par les 25 cas autochtones d'infection à VWN symptomatiques, France métropolitaine, juillet-novembre 2018.

Principaux signes cliniques décrits	Nombre	%
Fièvre	17	68%
Céphalées	21	84%
Asthénie	15	60%
Myalgies	15	60%
Arthralgies	9	36%
Lombalgies	5	20%
Cervicalgies	7	28%
Douleurs rétro-orbitaires	8	32%
Eruption cutanée	16	64%
Syndrome digestif	9	36%
Au moins un signe neurologique (dont les 7 formes neuro-invasives) *	11	44%

L'origine de la détection des cas est détaillée dans le tableau 3. La surveillance des formes neuroinvasives d'infection à VWN a permis d'identifier 7 cas, de même que le dispositif de surveillance CDZ. Par ailleurs, 6 cas ont été signalés grâce à la prescription du VWN par les cliniciens, et la recherche active autour des cas et des médecins traitants a permis d'en identifier 4 autres. Enfin, sur les 45000 dons de sang et 400 greffons testés, 3 dons étaient positifs : un de sang, un de cellules souches et un d'organes.

En revanche, les enquêtes rétrospectives réalisées par le CNR auprès de 60 patients du CHU de Nice et de 31 patients du CH d'Antibes n'ont pas permis d'identifier de cas : les PCR et les sérologies VWN étaient toutes négatives.

Tableau 3 – Origine de la détection des 27 cas d'infection à VWN, Métropole, juillet-novembre 2018.

Origine de la détection des cas d'infection à VWN	Nombre
Surveillance des formes neuro-invasives auprès des établissements de santé	7
Découvertes dans le cadre de la surveillance CDZ :	7
Réactions croisées dengue-VWN	(4)
Cas suspect autochtone sans recherche de dengue	(1)
Recherche systématique par le CNR du VWN en cas de demande CDZ par les cliniciens	(2)
Prescription VWN par les cliniciens	6
Recherche active auprès de l'entourage et des médecins traitants des cas	4
Qualification des dons de sang et de greffons	3

Surveillance équine

Treize (13) cas équins d'infection à VWN ont été confirmés par le LNR : 8 en Camargue (7 dans le Gard et 1 dans les Bouches-du-Rhône) et 5 en Corse (Haute-Corse). Leurs dates de début des signes étaient comprises entre fin août et fin octobre.

Surveillance aviaire

Quatre (4) infections à VWN ont été confirmées par le LNR chez des rapaces découverts vivants avec des troubles nerveux marqués (1 buse, 2 Autours des palombes et 1 hibou) : 3 dans les Alpes-Maritimes et 1 en Corse du Sud). Ces rapaces avaient été prélevés entre septembre et novembre.

L'analyse phylogénique des souches isolées chez 2 rapaces des Alpes-Maritimes réalisée par le LNR, a permis d'établir que le VWN circulant dans les Alpes-Maritimes appartenait à la lignée 2, lignée qui n'avait jamais été mise en évidence en France auparavant.

* Syndrome confusionnel, somnolence, syndrome méningé (raideur de la nuque, céphalées, vomissements, photophobie, phonophobie), diplopie, baisse de la vue, hypersensibilité de la peau

Surveillance entomologique

Les moustiques les plus retrouvés dans les pièges posés par l'EID Méditerranée étaient des *Culex pipiens*. Sur l'ensemble des moustiques capturés 260 *Aedes albopictus* et 260 *Culex*, ont été triés et préparés en 26 pools de 20 têtes pour être analysés par le CNR. Aucun des pools de moustiques testés n'était positif.

Une seule action de lutte anti-vectorielle de type adulticide autour du domicile du cas de Marseille a été réalisée le 07/10.

GESTION DU RISQUE EN LIEN AVEC LES DONS DE SANG, D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES

Les mesures de sécurisation des dons de sang, d'organes, de tissus et de cellules ont été mises en place à des dates différentes en fonction des départements. La période tenait compte de la présence ou non de cas dans ce département et du risque de transmission dans le département.

Les périodes de sécurisation des dons de sang sont présentées dans le tableau 4. Pour les greffons, la zone de sécurisation s'est rapidement étendue au pourtour méditerranéen (période du 07/08 au 15/12 pour les Alpes-Maritimes et du 07/09 et 30/11 pour les autres départements).

Tableau 4 - Période de sécurisation des dons de sang en France métropolitaine suite aux cas autochtones de WN, 2018.

Départements	Début	Fin
Alpes-Maritimes (06)	07/08	15/12
Vaucluse (84)	07/09	30/11
Bouches-du-Rhône (13), Var (83)	01/10	30/11
Corse du Sud (2A), Haute-Corse (2B)	08/10	30/11
Pyrénées-Orientales (66)	12/10	30/11

Les principales mesures de sécurisation des dons de sang étaient :

- qualification des dons de sang par test de dépistage génomique viral (DGV) unitaire (Procleix WNV assay, Grifols®) pour les personnes résidentes dans les zones considérées comme à risque ;
- ajournement des dons de sang de 28 jours pour les personnes ayant passé au moins une nuitée dans les zones à risque au cours des 4 dernières semaines précédant la candidature au don.

Les mesures étaient similaires pour les greffons, avec une qualification des dons par PCR réalisée par le CNR. L'annulation ou le report des dons étaient décidés après une analyse bénéfice risque. En cas de maintien de la greffe, un suivi du receveur était organisé.

DISCUSSION

En Europe, la circulation du VWN est connue depuis de nombreuses années mais l'année 2018 a été marquée par une circulation particulièrement précoce et intense. L'épidémie a débuté en juin et le nombre de cas humains a été multiplié par 7 par rapport à 2017.

De 2000 à 2017, la circulation du VWN en métropole s'était limitée à des foyers limités de cas, le plus souvent équités.

L'épisode 2018 a été exceptionnel avec 27 cas humains recensés, dont 7 formes neuroinvasives, 13 chevaux et 4 oiseaux infectés. Cependant, avec 7 cas, le nombre de cas humains d'infection neuroinvasive à VWN détectés (26% des cas) atteste d'un nombre réel de cas vraisemblablement beaucoup plus élevé puisque l'incidence des formes neuroinvasives représente classiquement moins de 1%.

La circulation du VWN a touché 3 régions pendant 5 mois. Le département le plus touché, avec 22 cas, était les Alpes-Maritimes, où l'épidémie était essentiellement urbaine, mais plusieurs zones de circulation du VWN ont été identifiées dans les Alpes-Maritimes, en Corse et en Camargue.

Cet épisode rappelle l'importance et la complémentarité des différents volets de cette surveillance.

- La surveillance humaine a permis d'identifier le début de la circulation du virus et plusieurs zones de circulation. Les premiers cas humains ont d'ailleurs été découverts suite à des résultats sérologiques positifs pour la dengue dus aux sérocroisements entre les flavivirus, ce qui confirme que la surveillance CDZ participe à la surveillance des infections à VWN. Cela avait déjà été le cas en 2015 et 2017. La surveillance équine a complété la description des zones touchées.
- La surveillance entomologique, même en l'absence d'identification du virus dans les pools de moustiques analysés, a permis de décrire les vecteurs présents et leur densité dans les zones de circulation du virus.
- Enfin, la surveillance de l'avifaune sauvage a mis en évidence la circulation d'un virus de lignée 2 dans les Alpes-Maritimes.

La lignée 2 n'avait encore jamais été mise en évidence en France. Originaire d'Afrique [4], elle a probablement été introduite en Europe centrale par le biais d'oiseaux migrateurs venant d'Afrique. Connue pour son caractère épidémiogène, elle est d'abord apparue en Hongrie en 2004, puis s'est diffusée vers la partie Est de l'Autriche et les pays du sud de l'Europe jusqu'en Italie. A présent, la lignée 2 est dominante en Europe centrale et de l'Est et co-circule avec la lignée 1 dans de nombreux pays dont l'Italie [4,5]. Il est possible que cela ait été le cas en France en 2018, car si aucun virus de lignée 1 n'a été identifié sur le territoire, cette lignée a pu circuler en Camargue, compte tenu de l'historique de sa circulation dans cette partie des Bouches-du-Rhône et du Gard, alors que la lignée 2 circulait sur d'autres zones.

En dehors de l'importation de virus de lignée 2 dans les Alpes-Maritimes, le caractère exceptionnel de l'épisode 2018 peut aussi être en partie expliqué par des facteurs environnementaux et climatiques. Ces facteurs peuvent avoir un effet sur la reproduction et à la propagation des moustiques. Il a été prouvé que température élevée et la sécheresse provoquaient un allongement de la période d'activité du vecteur, une accélération du cycle d'incubation extrinsèque et l'augmentation de la compétence vectorielle [6]. Le début de la saison estivale 2018 pluvieux, suivi d'un temps sec, a pu être propice à la propagation du VWN dans le sud de la France. La sécheresse peut aussi avoir un impact sur les mouvements et les rassemblements d'oiseaux autour des points d'eau.

CONCLUSION

Le caractère exceptionnel de la circulation du VWN en France métropolitaine en 2018 ainsi que les résultats d'évaluation de la surveillance humaine plaident en faveur d'une évolution de la surveillance dans toutes ses composantes. Cette réflexion doit être menée avec d'autres pays européens concernés dont l'Italie. Certaines propositions ont déjà mises en œuvre pour la surveillance 2019, ou pourraient l'être à court terme (Encadré 2).

REFERENCES

- [1] Epidemiological update : West Nile virus transmission season in Europe, 2018. 14 December 2018. <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>
- [2] Pic d'infections par le virus du Nil occidental dans le sud et le centre de l'Europe. <http://www.euro.who.int/fr/countries/italy/news/news/2018/8/west-nile-virus-infections-spike-in-southern-and-central-europe>
- [3] Richards SL, Mores CN, Lord CC, Tabachnick WJ. Impact of extrinsic incubation temperature and virus exposure on vector competence of *Culex pipiens quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7(4):629–636. doi:10.1089/vbz.2007.0101
- [4] Savini G, Capelli G, Monaco F, Polci A, Russo F, Di Genaro A, et al. Evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in Northern Italy. *Veterinary microbiology.* 2012;158(3-4):267-73.
- [5] Perez-Ramirez E, Llorente F, Del Amo J, Nowotny N, Jimenez-Clavero MA. Susceptibility and role as competent host of the red-legged partridge after infection with lineage 1 and 2 West Nile virus isolates of Mediterranean and Central European origin. *Veterinary microbiology.* 2018;222:39-45.
- [6] Richards SL, Mores CN, Lord CC, Tabachnick WJ. Impact of extrinsic incubation temperature and virus exposure on vector competence of *Culex pipiens quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7(4):629–636. doi:10.1089/vbz.2007.0101
- [7] Ramalli L, Evaluation de la surveillance saisonnière des infections neuroinvasives à virus West Nile 2017, Juillet 2019
- [8] Avis du 23 mai 2019, Circulation du virus West Nile : mesures de prévention pour la sécurité infectieuse transfusionnelle et de la greffe. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=721>

| Encadré 2 | PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA SURVEILLANCE EN 2019

Surveillance humaine

La période de surveillance renforcée des infections à VWN a été prolongée afin d'être analogue à celle de la surveillance CDZ (de mai à novembre). Ce changement a été décidé suite à l'épisode de 2018 (dernier cas en novembre). Cette extension simplifie par ailleurs les modalités de signalement pour les professionnels de santé. La zone de surveillance renforcée reste inchangée.

Comme le préconise l'évaluation du dispositif réalisé en 2017 [7], la surveillance des formes neuroinvasives doit être renforcée en impliquant plus fortement les cliniciens (et pas seulement les biologistes) et nécessite d'être simplifiée. Les cliniciens de la zone de surveillance saisonnière devraient être sensibilisés au diagnostic et informés activement de la situation épidémiologique lors de la période à risque. Par ailleurs, la capacité diagnostique pourrait être renforcée, particulièrement dans les zones les plus à risque, par l'implication de certains laboratoires d'analyses biomédicales (LABM) et laboratoires hospitaliers, réalisant la sérologie et la recherche du génome viral. Le rôle du CNR des arbovirus comme pivot de la surveillance saisonnière pourrait alors être renforcé, par :

- le maintien d'une recherche du VWN sur tous les prélèvements qui lui sont adressés dans une zone géographique incluant la zone de circulation possible du WNV ;
- le contrôle des sérologies positives pour la dengue chez des cas autochtones (réactions croisées avec le WNV) ;
- la réception, le suivi et l'analyse des prescriptions de recherche ciblée du VWN par les cliniciens (afin d'estimer leur sensibilisation par le recours aux tests) ;
- la confirmation le cas échéant des cas diagnostiqués par les LABM et laboratoire hospitaliers.

Concernant la sécurisation des dons, jusqu'en 2018, celle-ci était mise en place après la détection de cas humains. Suite à l'avis du Haut conseil de la santé publique (HCSP) du 23 mai 2019 [8] la qualification systématique des dons de sang et des greffons dans les Alpes-Maritimes a été mise en place dès le mois de juillet 2019, sans attendre un premier cas humain. Les dons de sang sont testés par pool de 6.

Surveillances animales

Concernant le volet équin, la recherche du VWN a été étendue en routine au syndrome piro-like (surveillance syndromique sentinelle du RESPE).

Une réflexion, dans le cadre d'un groupe de travail de la Plateforme d'épidémiosurveillance en santé animale (ESA), est en cours sur les adaptations à envisager pour la surveillance renforcée dans l'avifaune sauvage. Les évolutions discutées portent principalement sur les espèces à surveiller, la période et la zone de surveillance.

Il n'y a pas d'évolution de la surveillance entomologique. Les modalités d'intervention en LAV proposées en 2018 sont reconduites en 2019.

Comment signaler ?

**Les signalements de cas de dengue, chikungunya, zika et West-Nile doivent être adressés
au point focal régional de l'ARS de la zone concernée :**

En PACA :

Fax : 04 13 55 83 44 / ars13-alerte@ars.sante.fr / tél : 04 13 55 80 00



En Corse :

Fax : 04 95 51 99 12 / ars2a-alerte@ars.sante.fr / tél : 04 95 51 99 88



