Maladies infectieuses

Cas importés de chikungunya et de dengue en France métropolitaine

Bilan de la surveillance à partir des données de laboratoire

Avril 2005 – décembre 2007

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Sommaire

Résumé 2

1. Introduction 3

1.1. La dengue : une arbovirose répandue dans le monde, endémo épidémique dans les départements d'outre mer 3

1.1.1 Épidémiologie et impact sanitaire 3

1.1.2 Situation épidémiologique dans les territoires français ultramarins 4

1.2. Le chikungunya : une arbovirose émergente à La Réunion et en Italie 6

1.3. L'épidémie de chikungunya dans l'océan Indien a posé en 2006 la question du risque de dissémination de la dengue et du chikungunya en métropole 7

1.3.1 Situation vectorielle en métropole en 2006 8

1.3.2 Données disponibles sur les cas importés 8

1.4. Quelle surveillance épidémiologique de la dengue et du chikungunya en métropole ? 8

1.4.1 Quels objectifs pour la surveillance ? 8

1.4.2 La dengue et le chikungunya, maladies à déclaration obligatoire à partir d'avril 2006 9

1.4.3 Pourquoi surveiller les cas importés à partir des diagnostics biologiques effectués par les laboratoires d'analyses ? 9

2. Méthodes 10

2.1. Définition de cas 10

2.2. Recueil des données 10

2.3. Analyse des données 11

2.3.1 Analyse descriptive 11

2.3.2 Analyse dans les départements où *Aedes* est implanté 11

2.3.3 Outils informatiques mis en œuvre 11

3. Résultats 12

3.1. Description générale des cas 12

3.1.1 Nombre de cas et répartition par laboratoires de diagnostic 12

3.1.2 Évolution temporelle 12

3.1.3 Âge et sexe des cas 13

3.1.4 Répartition géographique des cas rapportés 14

3.2. Répartition suivant l'implantation départementale d'*Aedes* et la période d'activité potentielle du moustique 16

3.3. Diagnostics de dengue effectués par le CNR des arbovirus 18

3.4. Diagnostics effectués au Laboratoire du CHU Avicenne à Bobigny 18

4. Discussion 19

4.1. Les limites du dispositif 19

4.1.1 Exhaustivité du recueil des cas diagnostiqués 19

4.1.2 Limites liées aux techniques diagnostiques 19

4.1.3 Limites liées aux difficultés de diagnostic clinique 19

4.2. Interprétation des résultats 19

4.2.1 Mise en perspective avec les statistiques disponibles sur les séjours à l'étranger 19

4.2.2 Mise en perspective avec les données obtenues par ailleurs 20

5. Conclusions et perspectives pour le dispositif 22

5.1. Conclusions et recommandations 22

5.1.1 Impact de la dengue et du chikungunya chez les voyageurs en France métropolitaine 22

5.1.2 Apport des résultats pour l'évaluation du risque et de la surveillance dans les départements où *A. albopictus* est implanté 22

5.2. Utilité du dispositif 23

5.3. Perspectives 23

6. Annexes 24

6.1. Répartition par département des cas de dengue importés en France métropolitaine, janvier 2006 - décembre 2007 24

6.2. Répartition par département des cas de chikungunya importés en France métropolitaine, avril 2005 - décembre 2007 25

Références bibliographiques 26

Cas importés de chikungunya et de dengue en France métropolitaine

Bilan de la surveillance à partir des données de laboratoire

Avril 2005 – décembre 2007

Rapport rédigé par

Martine Ledrans, Dominique Dejour Salamanca

Institutions et personnes ayant contribué à l'étude

Centre national de référence des arbovirus, Institut Pasteur, Lyon
Hervé Zeller

Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, laboratoire associé au Centre national de référence des arbovirus Marseille
Marc Grandadam, Hugues Tolou

Laboratoire Pasteur-Cerba, Saint-Ouen l'Aumone
Monique Debruyne

Laboratoire Biomnis (ex Marcel Mérieux), Lyon
Gérard Antoine Denoyel

Laboratoire de bactériologie, virologie, hygiène - CHU Avicenne, Bobigny
Ségolène Bricher

InVS, Département international et tropical
Hugues Cordel, Dominique Dejour Salamanca, Evguenia Krastinova, Ludovic Lassel, Martine Ledrans, Christophe Paquet, Isabelle Quatresous, Arnaud Tarantola

InVS, Département des maladies infectieuses
Élisabeth Couturier, Yet De Valk, Véronique Vaillant

Résumé

La dengue et le chikungunya sont deux arboviroses des régions intertropicales. La transmission se fait à l'homme par l'intermédiaire de la piqûre d'un moustique infecté du genre *Aedes,* notamment *A. aegypti* et *A. albopictus.* Le risque d'initier une chaine de transmission en France métropolitaine dépend d'une part du risque d'introduction du virus par l'arrivée de personnes virémiques et d'autre part du risque de transmission par des moustiques compétents. *A. albopictus* a été identifié depuis quelques années dans le sud de la France. Il est implanté depuis 2005 dans les Alpes Maritimes, depuis 2006 en Haute-Corse et depuis 2007 dans le Var et en Corse du Sud.

À partir de 2004, une importante épidémie de chikungunya s'est développée en Afrique de l'Est et a gagné les îles de l'océan Indien. Le virus s'est introduit à La Réunion en avril 2005 provoquant une épidémie d'envergure qui a atteint son pic en février 2006. En mars 2006, un premier bilan auprès des laboratoires effectuant le diagnostic du chikungunya en métropole a montré que plus d'une centaine de cas de Chikungunya avaient été importés en métropole en 2005. Ces constatations ont conduit les autorités à mettre en place un plan antidissémination du chikungunya et de la dengue en mars 2006 dont l'un des quatre axes est de renforcer la surveillance épidémiologique et entomologique. Les cas importés de chikungunya et de dengue sont ainsi surveillés depuis le 1er janvier 2006 à partir des laboratoires effectuant les diagnostics biologiques et, depuis juillet 2006, par la déclaration obligatoire (DO) des cas métropolitains confirmés biologiquement.

L'objectif principal de la surveillance des cas importés à partir des laboratoires est de suivre les tendances pour ces deux maladies d'importation afin d'actualiser les connaissances épidémiologiques sur leur survenue en métropole. Les finalités de santé publique sont ainsi d'estimer l'impact représenté par ces maladies chez les voyageurs et d'évaluer le risque de dissémination. L'objet de ce rapport est de faire le bilan des données obtenues par ce dispositif, deux années après sa mise en place dans le contexte de l'épidémie de chikungunya et d'en tirer des perspectives pour sa pérennisation et son amélioration.

Les quatre principaux laboratoires effectuant les diagnostics (Institut Pasteur : Centre national de référence des arbovirus, Institut de médecine tropicale du service de santé des armées de Marseille : laboratoire associé au Centre national de référence des arbovirus, Laboratoire Biomnis, Laboratoire Pasteur-Cerba) ont régulièrement rapporté leurs données concernant les confirmations biologiques obtenues sur les prélèvements effectués en métropole. Entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2007, 851 cas importés de chikungunya et 658 cas de dengue ont été identifiés à partir des données de laboratoire. L'âge médian au diagnostic était de 50 ans [2 ans – 85 ans] pour les cas de chikungunya et de 42 ans [6 mois - 84 ans] pour les cas de dengue. Le sexe ratio H/F était de 0,86 pour les cas de chikungunya et de 1,12 pour les cas de dengue. L'évolution du nombre de cas de chikungunya a suivi la dynamique de l'épidémie dans l'océan Indien, alors que le nombre de cas de dengue a connu un pic au dernier trimestre 2007 en raison d'une épidémie survenue dans les Antilles françaises. Globalement, les régions les plus touchées sont l'Île-de-France et la région Provence Alpes-Côte-d'Azur reflétant les échanges liés au tourisme ou à la migration avec les zones endémo-épidémiques pour ces deux arboviroses. Trente et un cas de dengue et 12 de chikungnya ont été rapportés dans les départements où *A. albopictus* est implanté, en période potentielle de l'activité du moustique (mai à novembre de chaque année).

Ces résultats apportent des éléments pour une évaluation qualitative du risque de transmission autochtone de ces maladies dans le sud de la France. Bien que difficile à évaluer avec précision, il doit être considéré comme réel et probablement en augmentation. La flambée épidémique qu'a connue la région d'Émilie Romagne en Italie en août et septembre 2007 est venue renforcer la plausibilité de ce risque pour le chikungunya. Les données présentées montrent aussi que la dengue est un risque non négligeable pour les personnes de France métropolitaine ayant séjourné en zone tropicale. Le développement actuel d'une hyper-endémicité de la dengue dans de nombreux pays et le nombre croissant d'échanges avec ces pays laissent présager que ce risque va continuer de croître. En ce qui concerne le chikungunya, la surveillance a montré que la survenue d'une épidémie massive dans des zones très fréquentées par des voyageurs résidant en métropole peut brutalement porter le nombre de cas importés à plusieurs centaines par an. Ceci conduit à rappeler l'importance de la politique de prévention en direction des personnes voyageant dans des zones à risque, notamment par les conseils visant à se protéger des piqûres de moustiques.

En conclusion, les données apportées par ce dispositif sont utiles pour orienter les actions de prévention chez les voyageurs d'une part, et les mesures de surveillance et de contrôle vis-à-vis du risque de dissémination de ces maladies en métropole, d'autre part. Cette surveillance a également permis la mise en place d'études auprès des cas rapportées pour documenter : 1) les conditions dans lesquelles cette infection a été acquise lors d'un séjour hors métropole : 2) le nombre de cas "potentiellement virémiques" lors de leur retour, 3) la qualité de vie des cas à distance de l'épisode initial.

Il est proposé de pérenniser ce dispositif en lui apportant les améliorations suivantes :
- étendre le réseau aux laboratoires effectuant de manière régulière des diagnostics de dengue et de chikungunya ;
- améliorer la réactivité du dispositif pendant la saison d'activité potentielle du moustique dans les départements où l'implantation du moustique est déclarée pour compléter les dispositifs locaux de détection précoce des cas de dengue et de chikungunya ;
- afin d'affiner les résultats et pouvoir les comparer avec ceux des surveillances des autres pays, la transmission et l'exploitation de tous les diagnostics (secondes sérologies) devraient permettre de distinguer les cas probables des cas confirmés.

1. Introduction

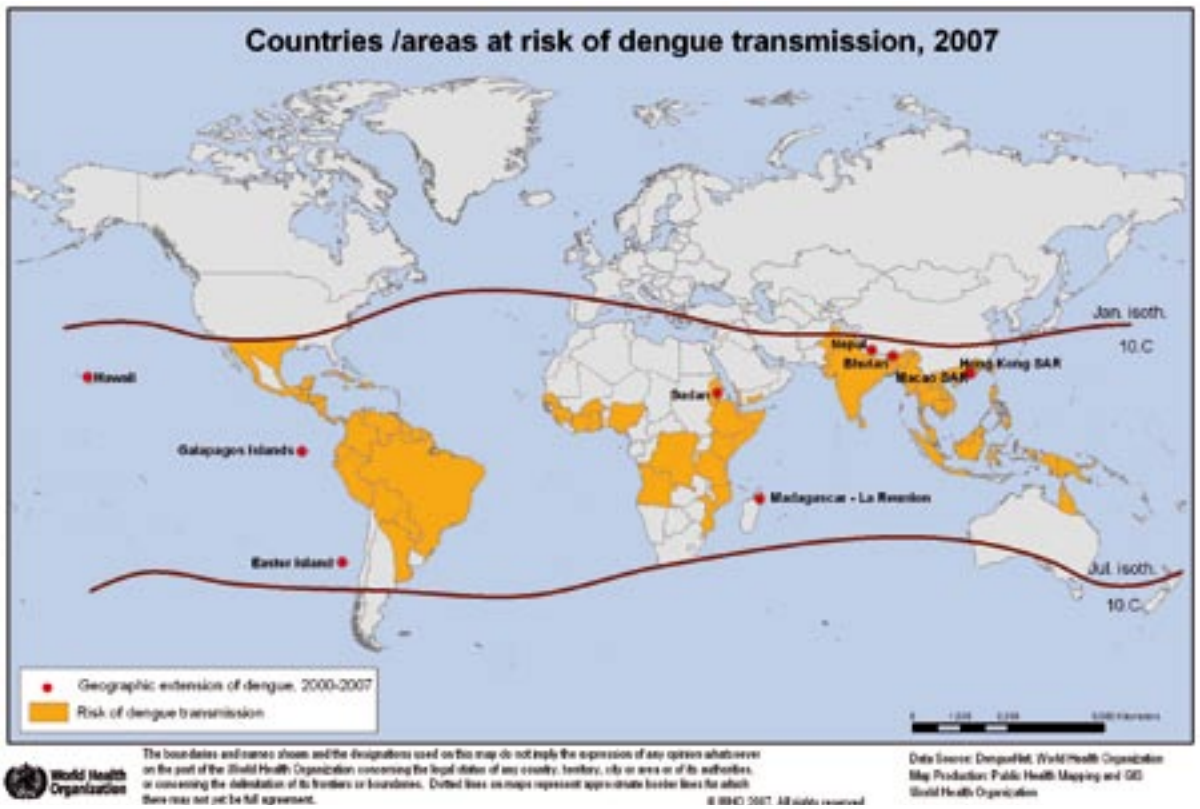
1.1 La dengue : une arbovirose répandue dans le monde, endémo épidémique dans les départements d'outre mer

1.1.1 Épidémiologie et impact sanitaire

Depuis une trentaine d'années, on observe une extension importante de la répartition géographique et du nombre annuel de cas de dengue déclarés. La dengue est une des maladies à transmission vectorielle qui progresse le plus rapidement dans le monde. Plusieurs facteurs y contribuent: accroissement démographique, extension des villes sans urbanisation, accroissement des échanges de biens et de personnes, difficultés de la lutte antivectorielle. La dengue est un problème de santé publique majeur qui concerne aujourd'hui tous les pays inter-tropicaux [1,2].

Elle sévit maintenant dans les Caraïbes et sur le continent latino-américain, en Océanie, dans les Îles du Pacifique sud et de l'océan Indien, en Asie du Sud et du Sud-est (figure 1). Peu de données sont disponibles pour les pays d'Afrique inter-tropicale.

Figure 1 Zone à risque de transmission de la dengue



Source OMS 2007

Le virus de la dengue est transmis par des moustiques diurnes du genre *Aedes* qui peuvent piquer de l'aube jusqu'au soir, y compris dans les zones côtières. Les espèces d'*A.* diffèrent quant à leur capacité vectorielle ; ils tendent à se développer dans les zones urbanisées. Le principal vecteur de la dengue est *A. aegypti*. *A. albopictus*, bien que moins efficient qu'*A. aegypti* est un bon vecteur de la dengue quand *A. aegypti* est absent. *A. polynésiensis* est aussi un vecteur secondaire de la dengue, notamment en Polynésie française. Ces moustiques se reproduisent dans de petites quantités d'eau stagnante, à l'extérieur (vases, soucoupes de pots de fleurs, bidons, boîtes de conserve, pneus) mais aussi à l'intérieur des maisons (salles de bains). En milieu rural, le moustique pond dans l'eau stagnante des lits de rivières, des troncs d'arbres creux ou des trous de rocher.

Il existe quatre sérotypes distincts mais étroitement apparentés du virus de la dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4). Ils appartiennent au genre *Flavivirus* (famille des *Flaviviridae*). L'infection par un sérotype entraîne une immunité durable contre celui-ci mais ne confère qu'une protection passagère et partielle contre les trois autres. Ces sérotypes regroupent plusieurs génotypes. L'introduction de génotypes différents d'un même sérotype peut provoquer des épidémies aux profils très différents [1,3].

La maladie comprend une grande variété de formes cliniques, allant de formes inapparentes (dont la fréquence est estimée de 15 à 75 % selon les études) à des formes hémorragiques ou avec syndrome de choc. Les signes cliniques "classiques" sont une forte fièvre pouvant être accompagnée de maux de tête, de courbatures, d'éruption cutanée

et d'asthénie qui peuvent durer plusieurs semaines. Ils surviennent 4 à 7 jours après une piqûre par un moustique infecté (min-max : 3-14) [4]. Il n'existe ni traitement préventif, ni traitement spécifique, ni vaccin.

La dengue, bien qu'incapacitante dans sa forme classique symptomatique, est le plus souvent d'évolution favorable. Cependant, 1 à 5 % des cas présentent une forme grave dont la létalité se situe autour de cinq pour mille cas. Depuis une quinzaine d'années, la fréquence des formes graves (dengue hémorragique, dengue avec syndrome de choc et autres formes compliquées) est en augmentation. Selon diverses estimations, ce virus serait responsable de 50 à 100 millions de cas chaque année et de 20 à 30 000 décès survenant plus particulièrement chez les enfants [4,5]. La fréquence des formes graves et la létalité qu'elles induisent sont variables d'une région à l'autre et d'une épidémie à l'autre. Ce risque apparaît aussi lié à l'introduction d'un nouveau sérotype dans une zone précédemment touchée par une épidémie. En effet, certaines séquences d'infections successives avec des sérotypes différents (DEN-1 puis DEN-2 ou DEN-1 puis DEN-3) exposeraient le malade à un risque accru de développer une forme sévère notamment une dengue hémorragique. Il pourrait aussi être lié à des souches plus particulièrement virulentes (DEN-2 et DEN-3 d'origine asiatique) [6,1].

Le diagnostic peut être confirmé par sérodiagnostic, amplification génique (RT-PCR) ou plus rarement par isolement viral. Les IgM sont identifiées en moyenne à partir du cinquième jour après l'apparition des signes cliniques. Un diagnostic plus précoce peut être obtenu par RT-PCR entre le premier et le quatrième jour [5].

1.1.2 Situation épidémiologique dans les territoires français ultramarins

1.1.2.1 Dans les Départements français d'Amérique

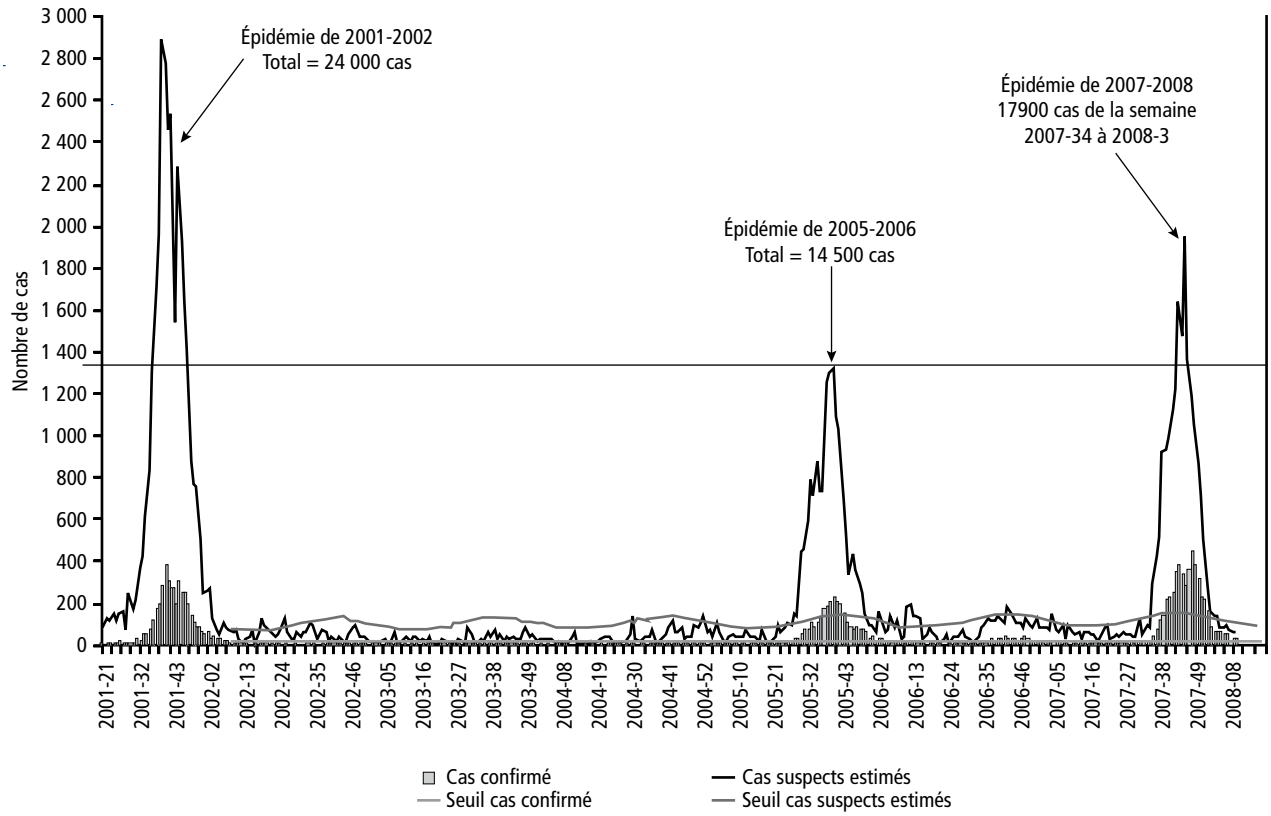
Dans les Départements français d'Amérique (DFA) (Martinique, 393 000 hab. ; Guadeloupe, 445 000 hab., Guyane, 210 000 hab.), le virus de la dengue circule actuellement sur un mode endémo-épidémique. Dans ces départements, le vecteur est *A. aegypti*, moustique diurne avec un pic d'activité en début et en fin de journée. Des épidémies importantes ont touché la Guyane en 1991, la Guadeloupe en 1994, la Martinique en 1995, et en 1997, avec neuf décès attribués à la dengue. Plus récemment, des flambées épidémiques se sont succédé dans les Antilles, de juin 2001 à février 2002 (impact documenté en Martinique [7]), de juin 2005 à avril 2006 et de septembre 2007 à janvier 2008 [8]. Les caractéristiques de ces épidémies sont présentées dans le tableau 1. Des cas nombreux ont continué à se produire à Saint Martin avec une identification du sérotype DEN-1 et Saint-Barthélémy, avec, co-circulation de DEN-1 et DEN-2.

Tableau 1 Caractéristiques des dernières épidémies de dengue aux Antilles françaises [7,8]

	2001		2005-2006		2007	
	Martinique	**Guadeloupe**	**Martinique**	**Guadeloupe**	**Martinique**	**Guadeloupe**
Période	Juin 2001-février 2002	Août-décembre 2001	Juin 2005-janvier 2006	Août-décembre 2005	Sept. 2007-janvier 2008	Sept. 2007-janvier 2008
Principaux sérotypes	DEN-2 DEN-3	DEN-1 DEN-2 DEN-3	DEN-1 DEN-2 DEN-3 **DEN-4**	DEN-2 DEN-4	**DEN-2**	**DEN-2**
Nombre de cas suspects	25 300	1 800	14 500	8 800	18 000	9 800
Nombre de cas hospitalisés	1 %	ND	1,5 %	1,6 %	2 %	2,8 %
Décès	4	0	4	0	3	2

Le profil épidémiologique pour la dengue en Martinique est présenté en figure 2.

Figure 2 Épidémiologie de la dengue en Martinique depuis 2001



Source Cire Antilles Guyane

L'ensemble de ces données indique que la circulation virale s'intensifie ces dernières années dans ces territoires avec une fréquence plus grande des épidémies, des impacts sanitaires importants et une co-circulation de sérotypes multiples.

La Guyane a connu une épidémie de dengue au cours de la saison 2004-2005 qui s'est déroulée en deux vagues successives ; la première de juin à décembre 2004 avec une ampleur et une gravité modérées, la seconde a débuté dès janvier 2005 et s'est poursuivie jusqu'en juillet. Lors de cette saison 2004-2005, ce sont les virus DEN-1, DEN-3 (prédominant) et DEN-4 qui ont circulé. Début 2006, une nouvelle épidémie de dengue est survenue. Elle était due principalement au virus DEN-2. Cette épidémie a constitué un phénomène majeur tant par son amplitude (plus de 16 000 cas) que par sa gravité (quatre décès directs dont trois enfants). Elle s'est prolongée jusqu'au mois de juillet 2006. Depuis, une situation interépidémique avec apparition de foyers limités est observée.

1.1.2.2 À La Réunion

Sur l'île de **La Réunion** (785 000 hab.), le principal vecteur présent actuellement est *A. albopictus. A. aegypti* a pratiquement disparu et n'est plus observé que sous forme de petites populations selvatiques localisées sur la côte ouest de l'île. La première épidémie de dengue décrite à La Réunion en 1977-1978 aurait touché environ 30 % de la population et le sérotype DEN-2 a été suspecté. En 2004, une 2e épidémie à DEN-1 de plus faible intensité (228 cas cliniques dont 52 % de cas confirmés) a touché l'île. Depuis juillet 2004, l'île de la Réunion est considérée comme étant en situation inter-épidémique avec une transmission sporadique observée.

Les récentes études de séroprévalence (2007) à **Mayotte** ont montré une fréquence importante de cicatrices immunitaires (23 %) mettant en évidence une circulation de la dengue au sein de la population et notamment chez les personnes de plus de 15 ans. Ceci est compatible avec les épidémies de dengue rapportées auparavant dans l'archipel des Comores et dont la dernière remonte, selon la littérature, à 1994.

1.1.2.3 Dans le Pacifique

Des épidémies importantes touchent régulièrement la Polynésie française (260 000 hab.) (tableau 2) [9].

Dans le Pacifique, des cycles épidémiques, liés à la réintroduction d'un nouveau sérotype se produisent tous les 5 à 10 ans. Or, la dernière grande épidémie de dengue (DEN-1) remonte à 2000-2002. Le risque épidémique est donc bien présent, favorisé par la susceptibilité de la population, par la circulation des personnes avec les îles voisines entraînant des cas importés. De fortes pluviométries favorables à la prolifération vectorielle peuvent constituer autant de facteurs déclenchants [10].

Tableau 2 Épidémies de dengue en Polynésie française, sérotypes impliqués dans les 10 épidémies de dengue identifiées et taux d'incidence dans les Îles du Vent

Année	Sérotype	Incidence
1944	DEN-1	62 %
1964	DEN-3	20 %
1969	DEN-3	N/a
1971	DEN-2	50 %
1975	DEN-1	25 %
1979	DEN-4	25 %
1989	DEN-1	17 %
1990	DEN-3	25 %
1997	DEN-2	19 %
2001	DEN-1	16 %

La dernière épidémie, en 2001, a touché les cinq archipels de la Polynésie française. Elle a duré 10 mois (de février à novembre). Le nombre de cas a été estimé à 33 800 (taux d'attaque de 16 %). La plupart des cas sont survenus chez des enfants de moins de 13 ans (nés après la dernière épidémie de DEN-1). Près de 1 400 personnes ont été hospitalisées dont 633 (45 %) pour une forme sévère. Huit décès ont été observés, tous chez des enfants de moins de 13 ans [11].
Depuis, DEN-1 reste le sérotype circulant avec une recrudescence des cas enregistrée au courant de l'année 2007.

En Nouvelle-Calédonie (240 000 hab.), les quatre sérotypes de la dengue circulent provoquant régulièrement des épidémies. La dernière due à un sérotype DEN-1, remonte à 2003 au cours de laquelle 5 576 cas cliniques (2 527 confirmés) ont été notifiés, dont 17 décès.

La situation est similaire dans l'archipel de Wallis et Futuna (17 000 hab.) qui a enregistré une importante épidémie de DEN-1 en 2002-2003 avec près de 3 000 cas.

1.2 Le chikungunya : une arbovirose émergente à La Réunion et en Italie

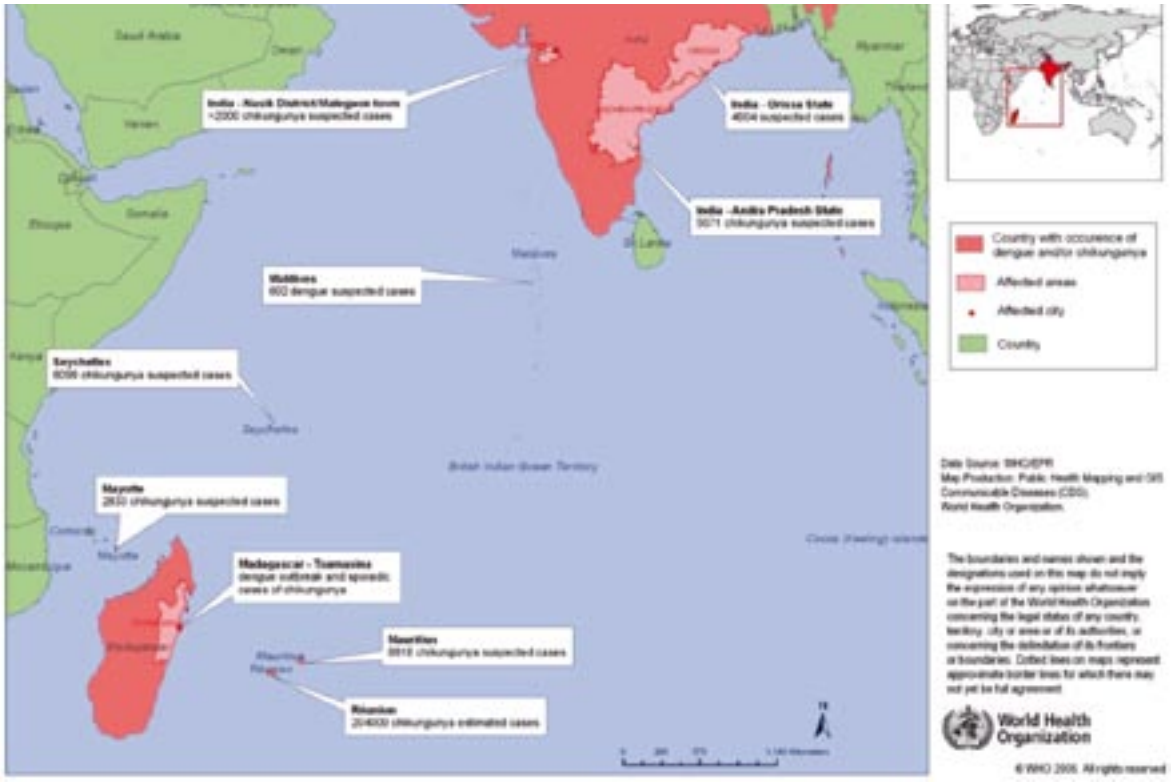
Le virus chikungunya est connu depuis les années 1950 et a déjà provoqué des épidémies en Asie, en Afrique et dans l'océan Indien. Trois lignées différentes du virus étaient distinguées jusqu'en 2000 en raison de leurs caractéristiques génétiques : une lignée d'Afrique de l'Ouest, une lignée d'Afrique centrale, de l'Est et du Sud et une lignée asiatique. La souche qui a ré-émergé dans l'océan Indien est issue de la lignée sud est africaine [12]. Jusqu'en 2007, la zone de circulation connue du virus ne concernait que des pays soumis à un climat tropical.

L'infection est le plus souvent symptomatique (plus de 80 % des cas). Après une incubation de 4 à 7 jours en moyenne (min-max : 1-12), une fièvre élevée apparaît brutalement, accompagnée d'arthralgies pouvant être intenses, touchant principalement les extrémités (poignets, chevilles, phalanges). Surviennent également des myalgies, des céphalées et une éruption maculopapuleuse. Des hémorragies bénignes à type de gingivorragies sont aussi possibles, surtout chez les enfants. Le traitement est symptomatique (antalgiques, antipyrétiques).

Le diagnostic peut être confirmé par sérodiagnostic, amplification génique (RT-PCR) ou plus rarement par isolement viral. Les IgM sont identifiées en moyenne à partir du cinquième jour après l'apparition des signes cliniques. Un diagnostic plus précoce peut être obtenu par RT-PCR.

2005 et 2006 ont été marquées par une circulation particulièrement intense de ce virus. L'épidémie de chikungunya qui s'est déroulée à La Réunion d'avril 2005 à juillet 2006 a touché plus de 266 000 personnes soit environ 30 % de la population [13]. D'autres îles de l'océan Indien ont elles aussi été touchées (figure 3) : Mayotte avec une prévalence estimée à 38 % [14], les Comores (prévalence 63 % [15]), Madagascar, l'île Maurice [16] et les Seychelles. En Inde, plus d'1,4 millions de cas ont été dénombrés en 2006. Le Pakistan, le Sri Lanka, la Malaisie, les Maldives ont eux aussi été atteints.

Figure 3 Incidence des cas de chikungunya rapportés en Inde et dans les Îles de l'océan Indien jusqu'au 17 mars 2006



http://www.who.int/csr/don/2006_03_17/en/index.html

Le virus chikungunya est un arbovirus du genre *Alphavirus* (famille *Togaviridae*). La transmission se fait d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes : A. albopictus* à La Réunion et *A. aegypti* à Mayotte.

Les investigations menées à La Réunion ont permis de documenter des caractéristiques jusqu'alors peu connues de la maladie. Des formes sévères ont été rapportées à la fréquence d'environ une pour mille cas symptomatiques et 44 formes de transmission materno-néonatales ont pu être observées [17]. L'étude des statistiques de décès a montré une surmortalité concomitante au pic épidémique qu'il est toutefois difficile d'imputer directement et dans sa totalité au virus [18]. L'expression clinique de l'infection était souvent incapacitante. Des suivis de malades ont montré que plus de la moitié d'entre eux déclarait souffrir plusieurs mois après l'épisode initial de douleurs persistantes ou de rechutes [19].

Plus récemment, une épidémie de chikungunya a sévi entre juillet et septembre 2007 en Italie, dans la province de Ravenne, région Emilie Romagne. Deux cent cinq cas ont été confirmés pour leur grande majorité dans deux communes voisines. Le cas index suspecté est une personne revenant d'Inde (Kerala) [20]. Cet épisode atteste de la réalité du risque de transmission vectorielle du virus chikungunya en Europe du Sud. Les caractéristiques climatiques de la zone de l'épidémie sont assez proches de celles des départements du sud de la métropole.

1.3 L'épidémie de chikungunya dans l'océan Indien a posé en 2006 la question du risque de dissémination de la dengue et du chikungunya en métropole

La dengue est une arbovirose en expansion dans les territoires ultramarins avec lesquels la métropole privilégie ses échanges. En 2006, l'épidémie de chikungunya qui a drastiquement atteint La Réunion a soulevé **avec acuité la question d'une possible dissémination de ce virus à la fois en métropole** et dans les autres territoires ultramarins indemnes pour le chikungunya (les Départements français d'Amérique).

Le présent rapport n'abordera que la situation métropolitaine pour laquelle la question du risque de dissémination doit être posée conjointement pour la dengue et le chikungunya.

Dans un premier temps, pour statuer sur l'existence d'un risque de diffusion de ces deux virus en métropole, il faut réunir plusieurs conditions :

1) présence sur tout ou partie du territoire de populations vectorielles compétentes et capables ;
2) arrivée sur le territoire de personnes infectées et virémiques pour la dengue ou le chikungunya ;

3) présence d'une population susceptible du fait d'une immunité collective inexistante.

La condition 3 est remplie du fait de l'absence dans un passé récent de grandes épidémies en métropole et de l'absence de protection vaccinale pour ces arboviroses.

En ce qui concerne les conditions 1 et 2, sont présentées ci-dessous :
- la situation vectorielle vis-à-vis de la dengue et du chikungunya afin de conclure au sujet de la première condition ;
- les données disponibles en 2006 sur les cas importés en France métropolitaine permettant de valider effectivement que la condition 2 est remplie.

1.3.1 Situation vectorielle en métropole en 2006

En 2006, *A. albopictus* était présent en métropole, en densité relativement faible dans une zone géographique limitée de la Côte d'Azur et en Haute-Corse. En effet, l'espèce est réapparue à Menton et les traitements antivectoriels appliqués n'ont pas permis d'interrompre son développement. Début juillet 2006, le système de surveillance mis en place a identifié huit communes de la Côte d'Azur colonisées par *A. albopictus.* Un rapport publié par l'EID Méditerranée indique que le moustique est probablement présent tout le long de la côte, entre Menton et Nice [21]. En Haute-Corse, le système de surveillance de l'Entente interdépartementale pour la démoustication (EID) méditerranée a révélé début juillet 2006 une installation conséquente de l'espèce dans plusieurs quartiers de la ville de Bastia (Lupino, Montesoro et Le Fango).

Pour la dengue, cette présence limitée du vecteur *A. albopictus*, dont la capacité vectorielle vis-à-vis du virus est considérée comme faible, induisait un risque théorique de transmission secondaire à partir d'un cas importé. L'importation accidentelle de moustiques appartenant à d'autres espèces d'*Aedes* ou d'autres moustiques vecteurs était également une possibilité. Il existe donc un risque potentiel de transmission secondaire de la dengue à partir d'un cas importé dans cette région ainsi que dans les autres départements du sud de la France où les conditions climatiques permettraient l'implantation d'*A. albopictus*.

Par contre, pour le chikungunya, le potentiel de transmission du virus est confirmé. En effet, le moustique *A. albopictus* implanté à La Réunion a montré en 2005 sa capacité vectorielle pour le virus du chikungunya importé des îles voisines. La compétence vectorielle de l'espèce pour le virus avait déjà été démontrée expérimentalement et *A. albopictus* était suspecté être à l'origine de la transmission du chikungunya dans les zones forestières et suburbaines d'Asie [21].

1.3.2 Données disponibles sur les cas importés

Depuis 1994, des laboratoires hospitaliers du sud de la France (réseau Infectiosud) documentent les cas de dengue d'importation qu'ils observent parmi leurs patients [22]. En 2000, une étude a été mise en place dans l'objectif d'évaluer le nombre annuel de cas de dengue d'importation en France métropolitaine et d'en décrire les aspects cliniques et épidémiologiques. Initiée par le CNR des arbovirus, elle a été réalisée en collaboration avec le laboratoire Pasteur-Cerba. Pour cette année là, le diagnostic d'infection récente par le virus de la dengue a été confirmé chez 103 patients. Les lieux de séjours récents en zone d'endémie étaient pour 33 % les Antilles Guyanes, pour 27 % l'Asie, pour 21 % l'Afrique et pour 17 % les Amériques du Sud et Centrale [23].

Courant 2006, l'InVS a demandé aux principaux laboratoires effectuant les examens virologiques pour la dengue et le chikungunya de transmettre des données rétrospectives concernant les diagnostics effectués sur des prélèvements obtenus en métropole quelque soit le lieu de résidence de la personne. Une quantification des cas de dengue importés en métropole entre 2001 et 2005 a pu être ainsi réalisée et a situé l'incidence des cas importés entre 150 et 300 cas par an, avec de fortes variations en fonction du contexte épidémique dans les régions d'endémie, les Antilles en particulier. Tous les cas ainsi identifiés avaient voyagé en zone d'endémie et aucun cas potentiellement contaminé sur le territoire métropolitain n'a été signalé [24].

Une des limites importantes pour apprécier le risque est que ces recueils de données ne permettent pas de préciser le pourcentage de personnes virémiques à leur arrivée sur le territoire. Cependant la brutalité et l'intensité des signes que peuvent provoquer ces arboviroses incitent de nombreuses personnes à consulter dans les premiers jours suivant leur apparition. Les études recensent des personnes qui sont prélevées en métropole, le plus souvent à la suite d'une consultation ayant eu lieu aussi en métropole. Il est donc plausible qu'une part importante des personnes pour lesquelles un tel diagnostic biologique est établi arrive en phase virémique sur le territoire.

En ce qui concerne le chikungunya, avant 2005, peu de données étaient disponibles sur l'acquisition hors métropole de cette infection en raison sans doute de la faible fréquence de cette infection dans le cadre des maladies d'importation et aussi parce que la maladie était peu connue des cliniciens.

L'appréciation des différents éléments disponibles sur la présence vectorielle et sur la présence de personnes potentiellement virémiques sur le territoire métropolitain (elle même liée à la survenue et l'amplitude des épidémies dans des zones situées hors de métropole et à la fréquence des séjours dans ces zones) ont donc permis de conclure à l'existence du risque de diffusion de ces deux arboviroses en métropole. Si elle ne permet pas de quantifier ces risques, elle a cependant conduit à prendre dès juin 2006 des mesures visant à prévenir un risque de dissémination. Ces mesures s'appuient sur la surveillance épidémiologique et entomologique des cas diagnostiqués sur le territoire métropolitain.

1.4 Quelle surveillance épidémiologique de la dengue et du chikungunya en métropole ?

1.4.1 Quels objectifs pour la surveillance ?

La surveillance de la dengue et du chikungunya concerne les cas d'infection, qu'ils soient importés ou autochtones, dans les départements métropolitains (dont ceux de la Corse).

La finalité est non seulement, de prévenir la transmission autochtone de l'un des deux virus et de la suivre si elle s'établit, mais aussi de continuer de suivre et de mieux connaître l'importation des cas

de dengue et de chikungunya sur le territoire, éléments-clés pour actualiser l'évaluation du risque de dissémination.

En conséquence, les objectifs opérationnels de la surveillance de ces maladies peuvent être définis ainsi :

- surveiller les cas importés afin de mettre en place, le cas échéant, les mesures visant à prévenir la transmission secondaire de la maladie, en fonction du risque vectoriel ;
- détecter précocement les cas autochtones, de façon à identifier une transmission autochtone du virus et à orienter les mesures de lutte ;
- suivre les tendances pour ces deux maladies d'importation (échelon départemental, régional, national par sexe et classe d'âge) afin d'actualiser les connaissances épidémiologiques pour estimer l'impact représenté par ces maladies chez les voyageurs et évaluer le risque de dissémination.

1.4.2 La dengue et le chikungunya, maladies à déclaration obligatoire à partir d'avril 2006

À la demande du Ministre chargé de la santé et après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (24 mars 2006), le décret n° 2006-473 du 24 avril 2006 complétant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire inclut le chikungunya et la dengue dans la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO). Ce décret s'accompagne d'un arrêté fixant la liste des départements concernés par cette mesure [25]. Cette obligation de signalement concerne aussi bien les cas importés que les cas secondaires à des cas importés.

Dans les départements du sud de la France, où la présence des moustiques du genre *Aedes* a été détectée, un dispositif de signalement et de confirmation biologique accélérée des cas suspects de dengue et de chikungunya s'articule avec les dispositifs de surveillance et de contrôle vectoriels et fait l'objet d'une actualisation annuelle [26,27].

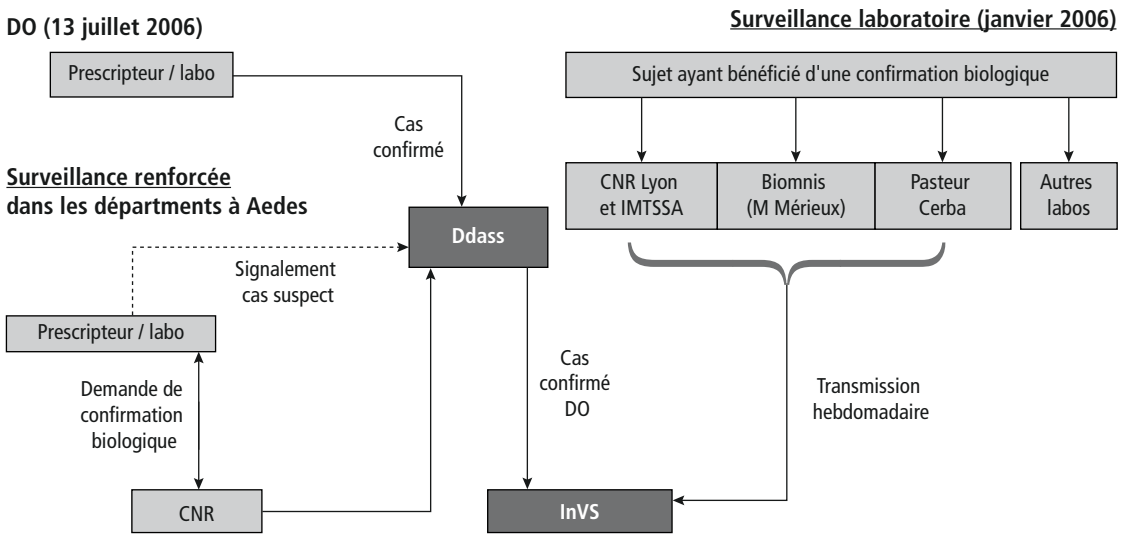
1.4.3 Pourquoi surveiller les cas importés à partir des diagnostics biologiques effectués par les laboratoires d'analyses ?

Le dispositif de la DO complété par le signalement des cas suspects dans les zones à risque, effectivement en place depuis le 13 juillet 2006, constitue l'outil principal de la surveillance. Son principal avantage réside dans sa réactivité grâce à une responsabilisation des professionnels de santé par rapport au risque de dissémination et donc à l'intérêt de signaler précocement les cas cliniques (la DO ne concerne que les cas évoluant cliniquement depuis moins de 7 jours pour la dengue). Elle souffre de limites déjà connues pour d'autres pathologies soumises à déclaration obligatoire. Il s'agit notamment du manque d'exhaustivité et du manque de représentativité des cas déclarés (avec, une surreprésentation des cas hospitalisés). Ce dispositif est donc adapté pour atteindre les deux premiers objectifs assignés à la surveillance (cf chapitre 1.4.1) mais l'est moins pour le troisième.

C'est pourquoi, il a été décidé d'organiser en parallèle au dispositif de la DO et du signalement, une surveillance régulière des cas importés à partir des laboratoires dans l'objectif principal de suivre les tendances pour ces deux maladies d'importation (échelon départemental, régional, national par sexe et classe d'âge) afin d'estimer l'impact représenté par ces maladies en métropole chez les voyageurs et évaluer le risque de dissémination.

La figure suivante schématise le circuit de l'information selon les deux dispositifs et leur articulation (figure 4).

Figure 4 Surveillance du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine



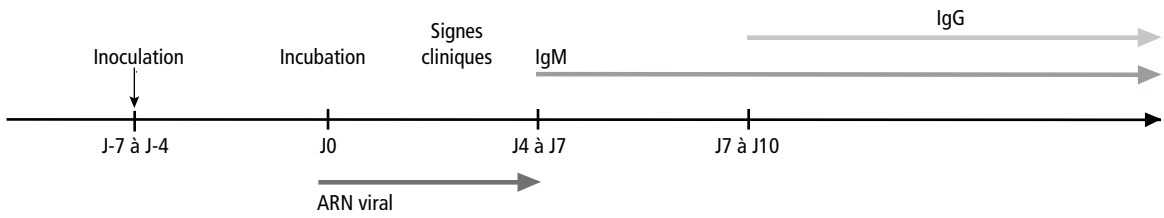
L'objet de ce rapport est de faire le bilan des données obtenues par ce dispositif deux années après le début de son organisation dans le contexte de l'épidémie de chikungunya et des perspectives pour sa pérennisation et son amélioration.

2. Méthodes

2.1 Définition de cas

Le schéma suivant présente l'enchainement des différentes phases de l'infection avec l'apparition des marqueurs biologique de l'infection.

Figure 5 Différentes phases de l'infection par les virus du chikungunya et de la dengue primaire et apparition des marqueurs biologiques de l'infection



L'amplification virale (RT-PCR) permet de poser le diagnostic d'une infection récente sur un échantillon prélevé moins de 5 jours après le début des signes. Elle permet d'identifier le sérotype en cause pour la dengue.
La culture virale peut être réalisée dans la même période. Par rapport à la RT-PCR, elle permet une caractérisation plus complète du virus, mais elle demande plus de temps (5 à 14 jours) et peut manquer de sensibilité (le "rendement" des isolements réalisés à partir de prélèvements effectués au moment opportun du pic de virémie et correctement conservés s'établit classiquement à 10 %. Sur cellules en culture, il est probablement un peu supérieur). La culture reste toutefois indiquée pour permettre une identification précise du virus responsable d'épidémies ou de cas isolés nouveaux. Elle n'est envisageable que dans des laboratoires spécialisés et équipés en classe 3.

La détection d'anticorps de type IgM dans le sérum, réalisée dans un contexte clinique évocateur, est le reflet d'une infection récente lorsque la sérologie est réalisée à partir du 5e jour après l'apparition des premiers symptômes. Le diagnostic nécessite parfois un second prélèvement pour établir une séroconversion en IgM et/ou IgG. L'existence de relation croisée avec d'autres flavivirus (en particulier celui du West Nile) ne permet pas toujours, suivant le contexte épidémiologique du lieu de séjour et le statut vaccinal contre l'encéphalite japonaise, de conclure formellement à un sérodiagnostic de dengue.

Un cas de chikungunya ou de dengue est défini par la présence dans le sérum d'un patient d'anticorps anti-chikungunya de type IgM (et/ou une PCR positive et/ou une culture virale positive), avec ou sans IgG, **ET** prélevé en métropole (que le domicile principal du patient soit ou non situé en métropole). En l'absence de circulation autochtone connue du virus, ces cas sont considérés comme importés même si la notion de séjour en zone d'endémie n'est pas renseignée.

2.2 Recueil des données

En France métropolitaine, les sérologies pour le diagnostic de l'infection à chikungunya sont réalisées par 4 laboratoires qui ont donné leur accord pour participer : le CNR des arbovirus, Pasteur-Cerba, Biomnis (anciennement Marcel Mérieux) et l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA) à Marseille. Les PCR et les cultures virales ne sont réalisées que par les deux laboratoires associés du CNR des arbovirus (Institut Pasteur à Lyon et IMTSSA).

À partir d'une extraction de sa base, chaque laboratoire transmet régulièrement (rythme hebdomadaire) pour chaque cas entrant dans la définition, des données descriptives permettant la documentation dans les bases d'exploitation des variables suivantes : code postal du patient, âge, sexe, code postal du laboratoire, date de prélèvement et le lieu probable de contamination (lieu du voyage). La date de début des symptômes et la date de retour du séjour ne sont pas des variables systématiquement renseignées.
L'exploitation des données du dispositif a porté sur les transmissions de ces quatre laboratoires. Cependant, deux exploitations particulières ont été effectuées :

- Le CNR des arbovirus a recours à la PCR si le délai entre le prélèvement et le début des signes est compatible avec la présence de matériel viral dans le sang. À ce titre, il effectue la grande majorité des diagnostics par PCR.
  Les données concernant les diagnostics effectués au CNR des arbovirus pour la dengue ont été exploitées plus particulièrement afin de décrire :
  - le nombre de PCR positives qui donne des indications sur la virémie au moment du prélèvement ainsi que les sérotypes isolés ;
  - le délai entre le prélèvement et la date de début des signes ;
  - les lieux de séjour des cas.

Ces deux dernières variables ont pu être précisées grâce à la transmission des fiches papier qui accompagnent les prélèvements envoyés au CNR.

- Courant 2007, le laboratoire de l'Hôpital d'Avicenne à Bobigny (APHP) a manifesté son intérêt pour rejoindre le dispositif et a transmis ses données 2007. Une analyse spécifique de ces données a été également réalisée. Le laboratoire est en relation avec le CNR pour la confirmation des cas.

L'exploitation des bases ainsi constituées (base générale obtenue par fusion des transmissions des laboratoires, base des données issues des fiches de prélèvements en vue d'un diagnostic de dengue transmises par le CNR des arbovirus et base des diagnostics du laboratoire du CHU Avicenne) rentre dans le cadre général des activités d'investigations épidémiologiques pour lequel l'InVS dispose d'un avis favorable de la Cnil n° 341.194 (délibération 94-088 du 11 octobre 1994).

2.3 Analyse des données

2.3.1 Analyse descriptive

Les données relatives aux cas diagnostiqués depuis le 1er avril 2005 pour le chikungunya et depuis le 1er janvier 2006 pour la dengue sont présentées dans ce rapport.
Les cas ont été géographiquement rapportés au code postal de résidence ou, à défaut, à celui du laboratoire préleveur. Le nombre de cas, ainsi que le ratio nombre de cas importés/100 000 habitants (pop. 2006) ont été cartographiés.

2.3.2 Analyse dans les départements où *Aedes* est implanté

En 2005, le département des Alpes Maritimes était le seul département métropolitain où *A. albopictus* était implanté. Il a été rejoint en 2006 par la Haute-Corse et en 2007 par les départements du Var et de la Corse du Sud. Même si les sites d'implantation connus ne concernent qu'une partie de ces départements, l'ensemble du département est déclaré de niveau 1 (département avec présence *d'A. albopictus*) selon les termes du plan anti-dissémination. Les mesures de surveillance et de gestion y sont renforcées entre le 1er mai et le 30 novembre conformément aux dispositions de la circulaire publiée annuellement par le ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. L'analyse spatio-temporelle a mis un focus particulier dans la zone d'implantation.

2.3.3 Outils informatiques mis en œuvre

La fusion des bases de données des laboratoires a été effectuée sous Excel© (Microsoft Corp., Seattle, WA, USA) et l'analyse des données a été réalisée à l'aide des logiciels Stata 8.2© (Stata Corp., College Station, TX, USA). Le nombre de cas importés et le ratio estimé cas importés/population ont été cartographiés pour les départements à l'aide du logiciel Esri ArcMap© 9.1 (Esri Corp., Redlands, CA, USA).

3. Résultats

3.1 Description générale des cas

3.1.1 Nombre de cas et répartition par laboratoires de diagnostic

Le nombre total de cas de chikungunya importés depuis le début de l'épidémie, rapportés par les quatre laboratoires, s'élève à 955 entre le 1er avril 2005 et le 31 décembre 2007. Au cours des années 2006-2007, 658 cas de dengue d'importation ont été rapportés.

La répartition par laboratoires est donnée par le tableau 3. Elle montre une certaine stabilité dans la répartition des diagnostics suivant les laboratoires.

Tableau 3 Répartition par laboratoires participant au dispositif des diagnostics de cas de dengue et de chikungunya métropolitains – avril 2005-décembre 2007

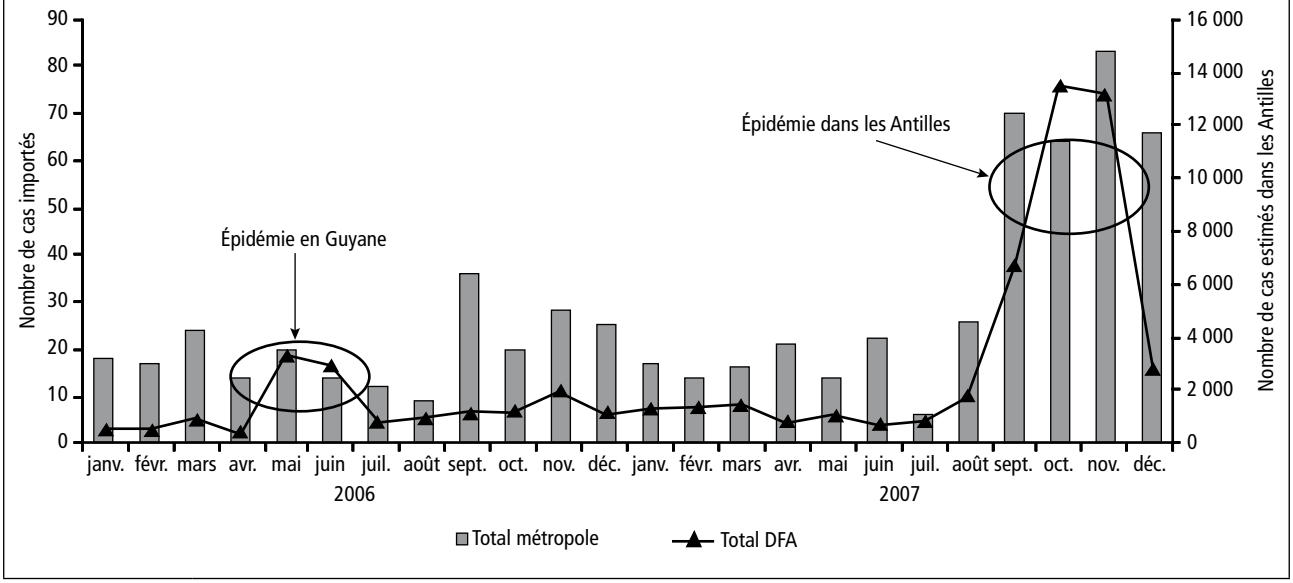
Laboratoire	Chikungunya			Dengue	
	2005	2006	2007	2006	2007
Biomnis (M Mérieux)	20 (19)	169 (22)	11 (15)	40 (17)	75 (18)
Pasteur Cerba	31 (30)	451 (58)	39 (55)	154 (65)	272 (65)
CNR Arbovirus	22 (21)	82 (11)	3 (4)	31 (13)	52 (12)
IMTSSA	31(30)	78 (10)	18 (25)	13 (5)	21 (5)
TOTAL	**104 (100)**	**780 (100)**	**71 (100)**	**238 (100)**	**420 (100)**

3.1.2 Évolution temporelle

Dengue

L'évolution temporelle des cas de dengue diagnostiqués par le dispositif est présentée à la figure 6 en parallèle avec la dynamique des épidémies de dengue dans les Départements français d'Amérique (DFA).

Figure 6 Distribution mensuelle des cas de dengue métropolitains rapportés par les laboratoires et des cas de dengue estimés lors des épidémies survenues dans les DFA sur la période 2006-2007



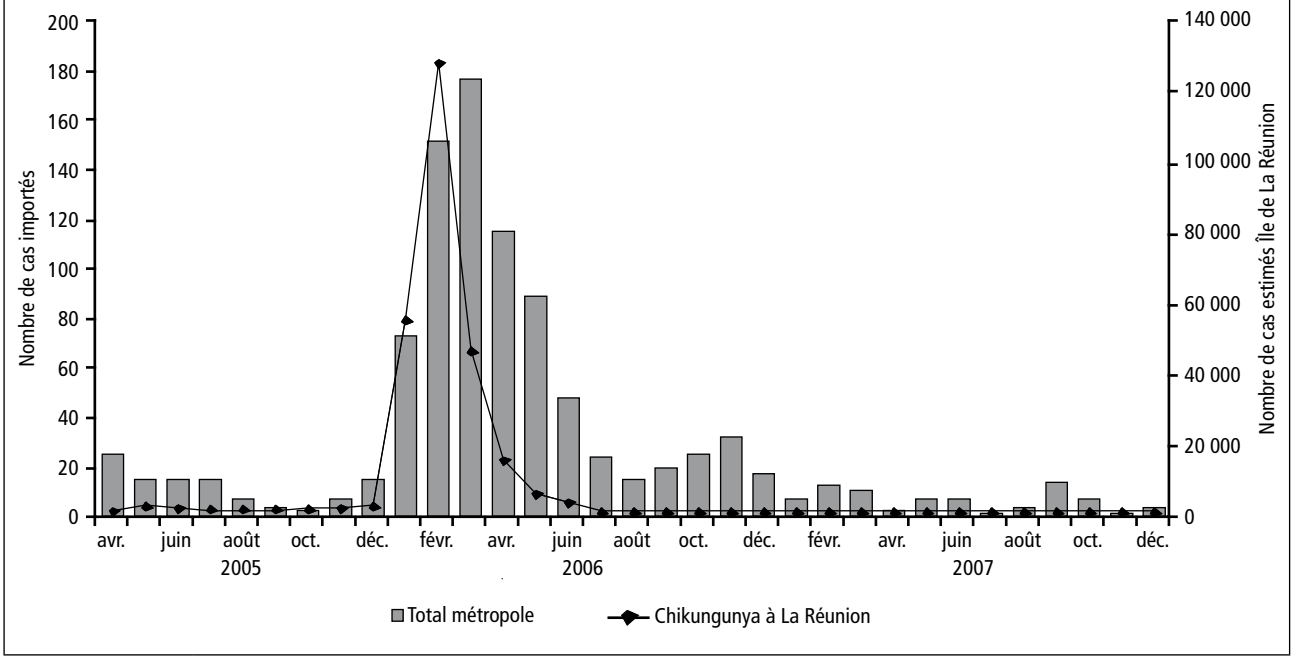
Source : Cire Antilles Guyane pour les données concernant les épidémies antillaises

Le nombre de cas mensuel varie entre 6 et 83. Une tendance saisonnière est observée. Une augmentation modérée du nombre mensuel de cas est survenue de septembre 2006 à janvier 2007. La même tendance est observée à partir d'août 2007 mais avec une amplitude beaucoup plus importante et une dynamique qui suit celle des épidémies observées dans les Antilles françaises.

Chikungunya

L'évolution temporelle des cas de chikungunya diagnostiqués par le dispositif est présentée à la figure 7 ainsi que la courbe de l'épidémie de chikungunya survenue en 2005-2006 à La Réunion.

Figure 7 Distribution mensuelle des cas de chikungunya métropolitains rapportés par les laboratoires et courbe épidémique du Chikungunya à La Réunion d'avril 2005 à décembre 2007



Source : Cire Réunion Mayotte pour les données concernant l'épidémie réunionnaise

Le nombre de cas mensuel varie entre 1 et 176. Il a suivi la dynamique de l'épidémie à la Réunion entre décembre 2005 et juin 2006. À partir de cette date, une tendance saisonnière analogue à celle observée pour la dengue est observée sur la fin de l'année 2006. En 2007, les cas sont restés sporadiques tout au long de l'année.

Le ratio des sexes montre que les cas de dengue sont plus souvent des hommes que des femmes alors que la tendance est inverse pour le chikungunya (p=0.01). L'âge médian est quant à lui plus élevé pour les cas de chikungunya. La répartition par sexe et âge des voyageurs dans les zones d'endémie n'étant pas connue, il n'est pas possible de conclure plus avant sur un effet sexe ou âge.

3.1.3 Âge et sexe des cas

Le tableau 4 donne la répartition par âge et sexe de dengue et de chikungunya métropolitains rapportés par les laboratoires en 2006 et 2007.

Tableau 4 Répartition par sexe et âge des cas de dengue et de chikungunya métropolitains rapportés par les laboratoires en 2006 et 2007

	Dengue	Chikungunya
Total des cas importés 2006-2007	658	851
Ratio des sexes (H/F)	1,12	0,86
Âge médian	42 ans	50 ans
Âge [min - max]	[6 mois - 84 ans]	[2 ans - 85 ans]

3.1.4 Répartition géographique des cas rapportés

Dengue

La distribution géographique par département de résidence en métropole des cas de dengue rapportés par le dispositif est présentée en annexe 1 et cartographiée selon les figures 8 et 9. Les zones de présence avérée et potentielle d'*A. albopictus* figurent sur la carte.

Figure 8 Distribution selon le département de résidence des cas de dengue importés rapportés par les laboratoires en 2006 et 2007

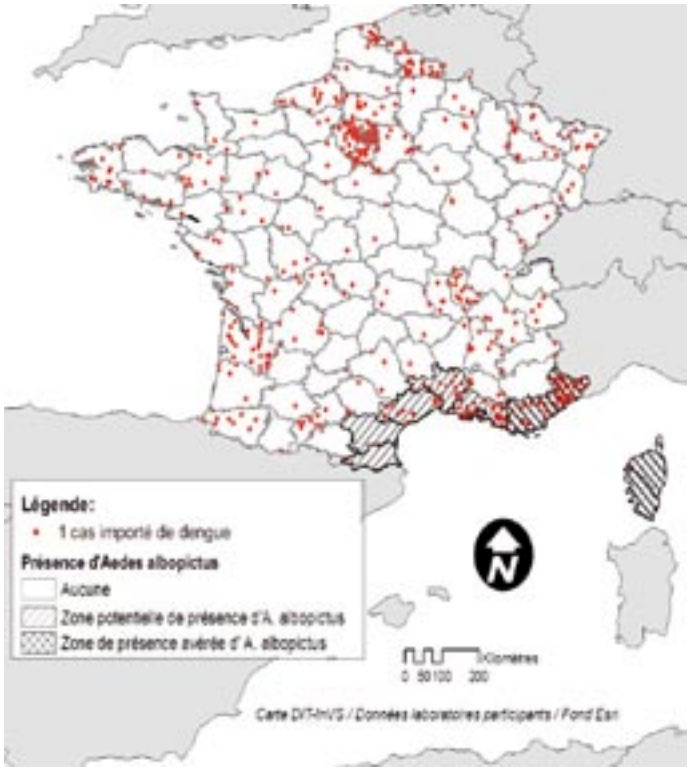
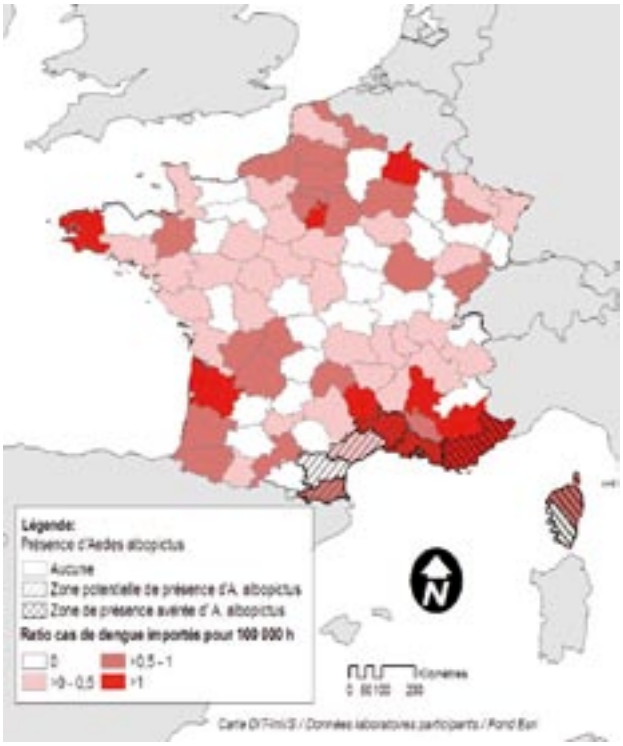


Figure 9 Ratio des cas de dengue importés pour 100 000 habitants dans les départements de résidence des cas rapportés par les laboratoires en 2006 et 2007



Chikungunya

La distribution géographique par département de résidence en métropole des cas de chikungunya rapportés par le dispositif est présentée en annexe 2 et cartographiée selon les figures 10 et 11. Les zones de présence avérée et potentielle d'*A. albopictus* figurent sur la carte.

Figure 10 Distribution selon le département de résidence des cas de chikungunya importés rapportés par les laboratoires d'avril 2005 à décembre 2007

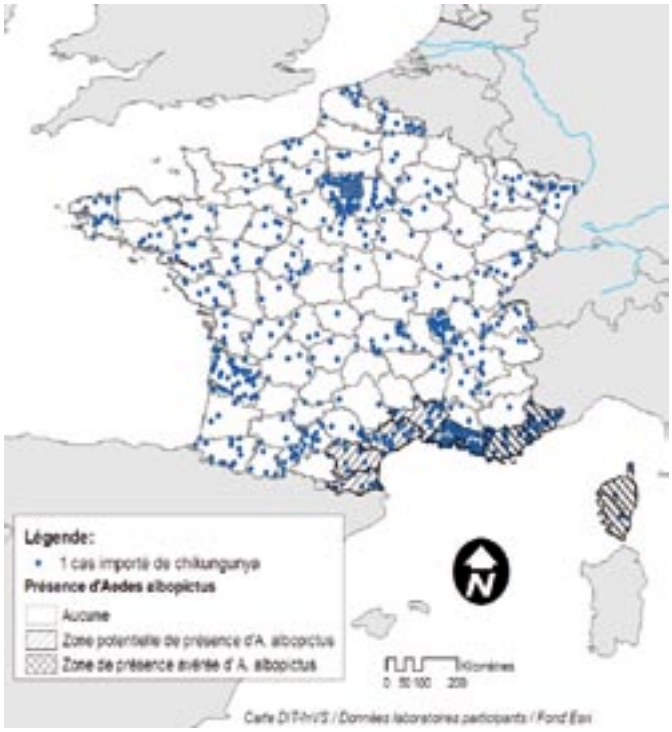
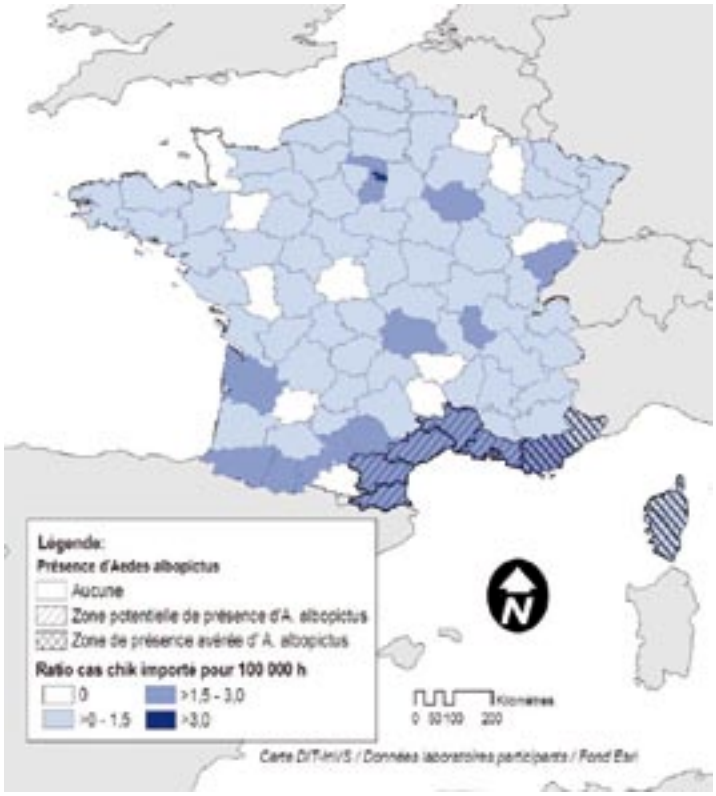


Figure 11 Ratio des cas de chikungunya pour 100 000 habitants dans les départements de résidence des cas importés rapportés par les laboratoires d'avril 2005 à décembre 2007



Des cas importés de chikungunya et de dengue ont été identifiés dans toutes les régions, avec cependant une nette prédominance en Île-de-France et dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur pour les deux, la région Languedoc-Roussilon étant aussi concernée par le chikungunya et l'Aquitaine par la dengue.

3.2 Répartition suivant l'implantation départementale d'*Aedes* et la période d'activité potentielle du moustique

Le tableau 5 décrit la distribution des cas métropolitains de dengue et de chikungunya selon les départements où l'implantation d'*A. albopictus* a été déclarée. Le nombre de départements concernés a augmenté d'année en année depuis 2005. Les cas rapportés pendant la période d'activité potentielle du moustique définie de mai à novembre par le plan anti-dissémination de la dengue et du chikungunya en France métropolitaine sont également précisés dans ce tableau.

Tableau 5 Répartition des cas métropolitains de dengue et de chikungunya selon les zones d'implantation d'A. et sa période d'activité

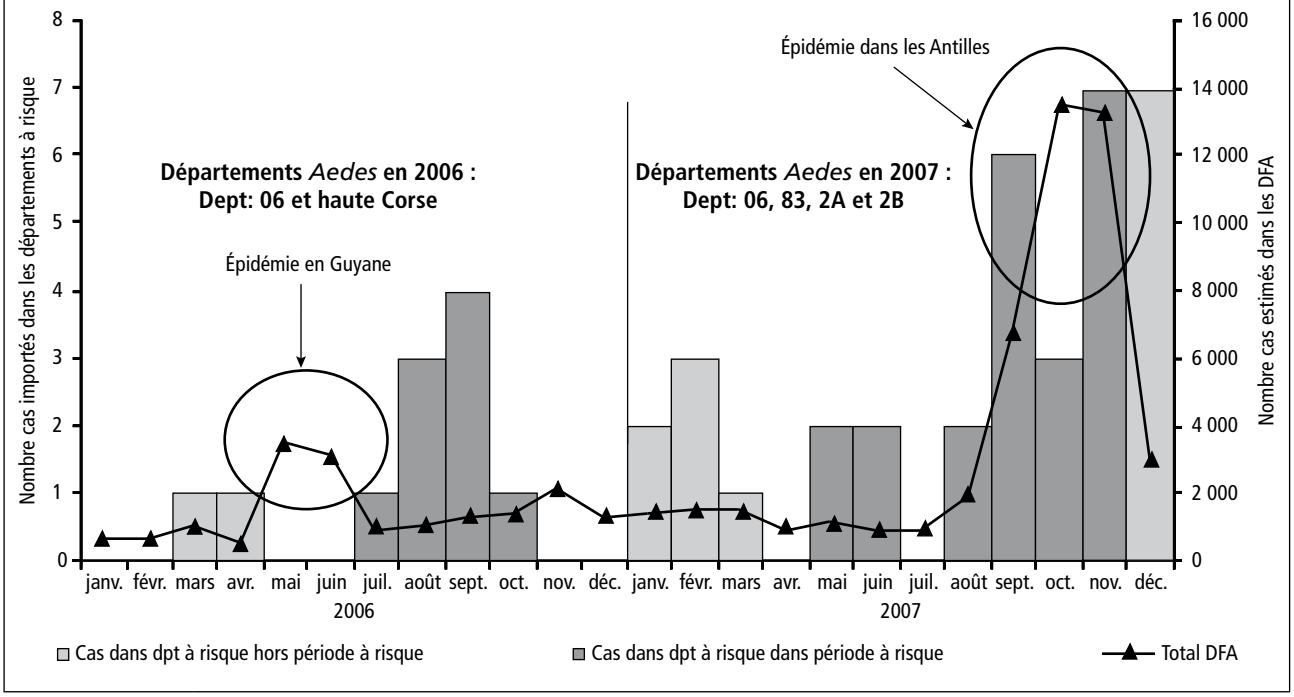
	Dengue			Chikungunya		
	Total annuel des cas	Mai-novembre		Total annuel des cas	Mai-novembre	
		N	%		N	%
2005*						
France métropolitaine				104	64	62 %
Zone à *A. albopictus*				1	1	**100 %**
Alpes Maritimes				**1**	**1**	**100 %**
2006						
France métropolitaine	238	139	58 %	780	249	32 %
Zone à *A. albopictus*	11	9	82 %	17	8	47 %
Alpes Maritimes	**10**	**9**	**90 %**	**15**	**8**	**53 %**
Haute-Corse	1	**0**	**0 %**	**2**	**0**	**0 %**
2007						
France métropolitaine	420	285	68 %	71	37	52 %
Zone à *A. albopictus*	35	22	63 %	3	3	100 %
Alpes Maritimes	**25**	**17**	**68 %**	**2**	**2**	**100 %**
Haute-Corse	**0**	**0**		**0**	**0**	
Var	**10**	**5**	**50 %**	**1**	**1**	**100 %**
Corse du Sud	**0**	**0**		**0**	**0**	

** Période non couverte par ce dispositif*

Sur la période 2006-2007, 60 % des cas de dengue et de chikungunya ont été diagnostiqués entre septembre et décembre. On note une progression du nombre de cas de dengue rapportés dans la zone à *A. albopictus* entre 2006 et 2007 (11 *versus* 35) due non seulement à l'augmentation du nombre de départements concernés mais aussi à l'augmentation du nombre de cas de dengue identifiés dans les Alpes Maritimes.

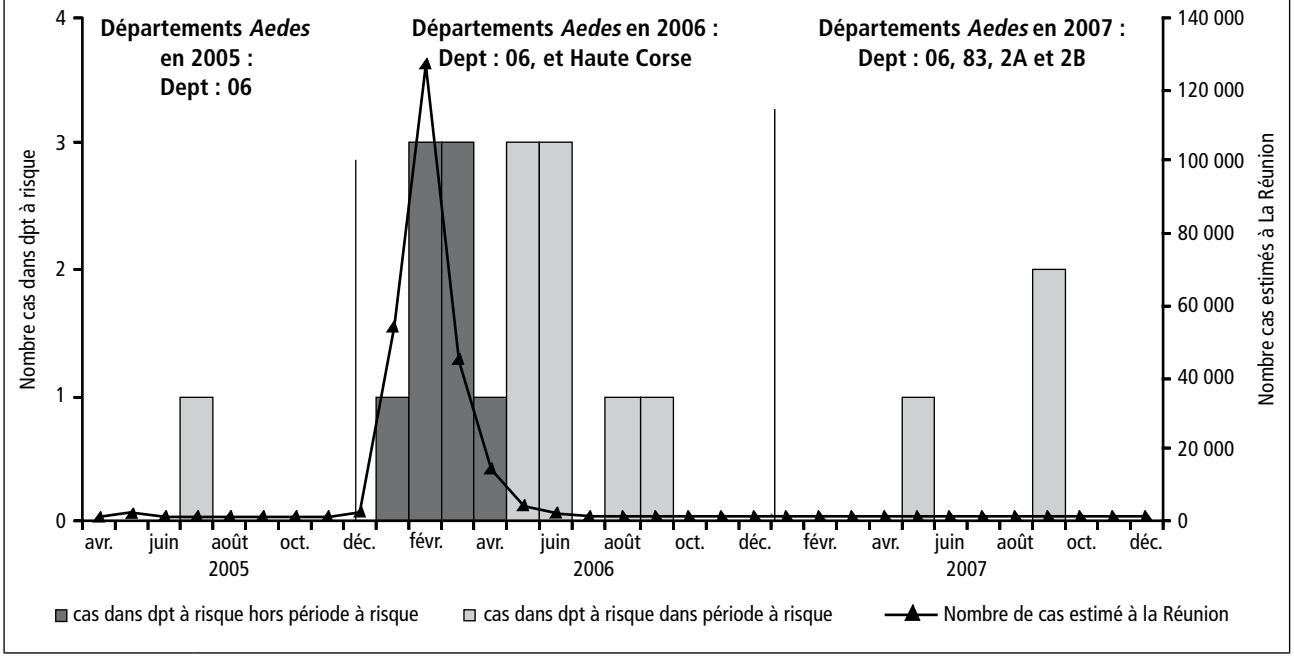
Les figures 12 et 13 permettent de mettre ces données en rapport avec les épidémies dans les DFA pour la dengue et avec l'épidémie de La Réunion pour le chikungunya.

Figure 12 Distribution mensuelle des cas de dengue importés en métropole domiciliés dans les départements à *A. albopictus* selon la période d'activité potentielle des A. en 2006 et 2007 et en fonction de l'épidémie de dengue dans les Départements français d'Amérique



Données Cire Antilles Guyane pour les épidémies dans les DFA

Figure 13 Distribution mensuelle des cas de chikungunya importés domiciliés dans les départements à *A. albopictus*, selon la période d'activité potentielle des *A.* de 2005 à 2007 et en fonction de l'épidémie de chikungunya dans l'Île de La Réunion



Données Cire Réunion Mayotte pour l'épidémie à La Réunion

Le nombre de cas de dengue importés reste significatif pendant la période à risque même en l'absence d'épidémie de dengue dans les DFA en raison du nombre important de touristes se rendant dans les zones de circulation de la dengue. En revanche, en raison de la fin de l'épidémie de chikungunya à La Réunion et de la persistance de la circulation en Asie du Sud et en Indonésie, les cas importés ont été plus rares en 2007 mais sont tous intervenus pendant la période à risque.

3.3 Diagnostics de dengue effectués par le CNR des arbovirus

Nombre de cas virémiques au moment du prélèvement

La PCR a été réalisée sur 43 des 83 prélèvements envoyés au CNR (52 %) pour diagnostic de dengue sur la période 2006-2007. Parmi ceux-ci, 35 (42 %) étaient positifs et correspondaient donc à des personnes virémiques au moment du prélèvement sur le territoire métropolitain.

Les sérotypes isolés sur la période 2006-2007 (n=35), par ordre décroissant, étaient : DEN-2 dans 40 % des cas (n=14), DEN-1 dans 37 % (n=13), DEN-3 dans 20 % (n=7) et 3 % à DEN-4 (n=1).

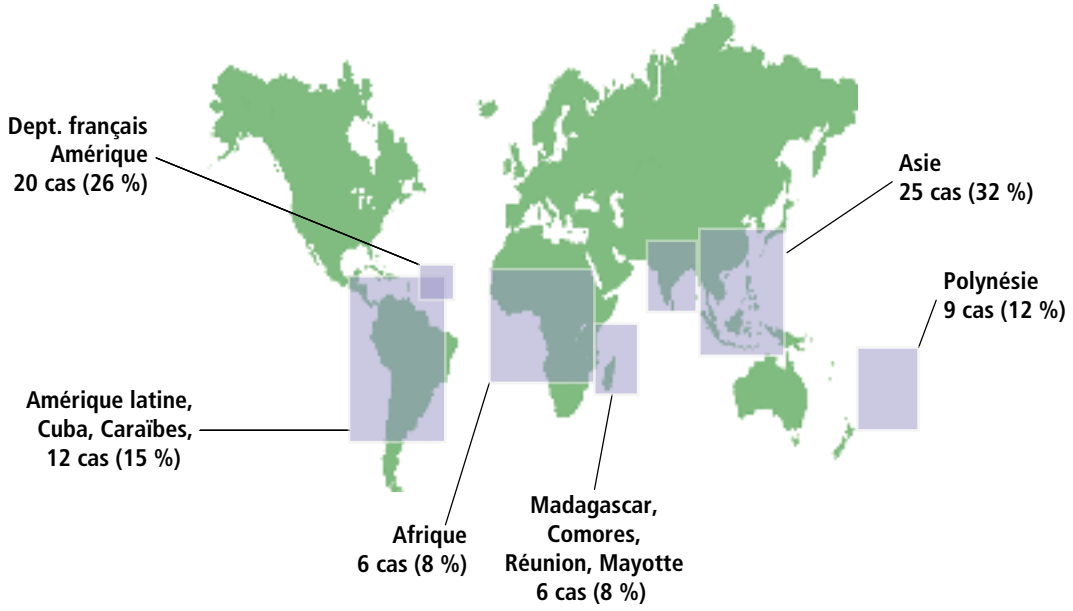
Délai entre le début des signes et le prélèvement

La date de début des signes est connue pour 64 des 83 cas (77 %). Le délai moyen entre le début des signes et le prélèvement est 7,4 jours (médiane : 5,5 jours, min-max : 0-11 jours]).

Lieu de séjour des cas rapportés

La zone d'acquisition de l'infection, connue pour 78 patients, est représentée dans la figure 14.

Figure 14 — Zone d'acquisition des cas importés de dengue diagnostiqués par le CNR en 2006 – 2007



3.4 Diagnostics effectués au Laboratoire du CHU Avicenne à Bobigny

Le laboratoire du CHU d'Avicenne a diagnostiqué 57 cas de dengue importés durant 2007 (non comptabilisés dans l'analyse présentée dans les chapitres précédents). L'âge médian des patients était de 40 ans [min=3 mois ; max=66 ans] et le ratio des sexes est de 1,15. Les sérologies ont été prescrites essentiellement à Paris pour 79 % des patients et dans les départements de la petite couronne pour les 21 % restants.

Plus de la majorité des cas (53 %) ont été diagnostiqués entre septembre et décembre avec 11 et 9 cas respectivement en septembre et en novembre contre 4 à 5 cas en moyenne pour les autres mois.

Pour les 34 patients pour lesquels la date de début des signes était connue, le délai médian de réalisation du prélèvement a été de 6 jours [min=2 ; max=36]. Les patients signalaient avoir visité par ordre décroissant un Département français d'Amérique dans 35 % des cas (n=20), l'Asie dans 25 % des cas (n=14) et un pays de l'Amérique centrale ou latine dans 23 % des cas (n=13). Pour 10 patients, le lieu de voyage n'était pas précisé.

4. Discussion

4.1 Les limites du dispositif

4.1.1 Exhaustivité du recueil des cas diagnostiqués

Le nombre de cas de chikungunya rapportés par le dispositif peut être considéré *a priori* comme quasiment exhaustif des diagnostics effectués en métropole car en l'absence de réactifs commerciaux, les laboratoires participant sont les seuls à effectuer ce diagnostic en routine. Il n'en est pas de même pour le nombre de cas de dengue qui est sans doute sous-évalué, le diagnostic pouvant être réalisé dans d'autres laboratoires hospitaliers ou de ville. Le laboratoire du CHU d'Avicenne de Bobigny est une illustration de l'incomplétude du système pour la période d'étude. Cependant, l'analyse particulière des données de 2007 ne montre pas un profil différent pour les cas diagnostiqués sauf évidemment pour le lieu de résidence compte tenu de la spécificité régionale du recrutement des diagnostics pour ce laboratoire (Paris et sa petite couronne). Ainsi pour 2007, les diagnostics de ce laboratoire représentent 12 % des diagnostics rapportés par le dispositif de surveillance mais 30 % des diagnostics de cas franciliens.

Une enquête a été menée par l'Afssaps en 2006 pour connaître les laboratoires pratiquant le diagnostic de la dengue et fournir une estimation du nombre de diagnostics annuels effectués. Elle a permis d'estimer que les laboratoires participants ont effectué environ 85 % des recherches diagnostiques pour la dengue (Afssaps ; données non publiées). Les résultats rapportés par le dispositif pour la dengue peuvent être considérés comme incomplets mais représentatifs des tendances socio démographiques et temporelles du diagnostic des cas de dengue importés. L'inventaire réalisé par l'Afssaps signale deux autres laboratoires effectuant un nombre significatif de diagnostics à Bordeaux et à Marseille. Il serait utile que ceux-ci participent au dispositif, notamment celui de Marseille car il est susceptible de "drainer" des prélèvements effectués dans des départements "à *Aedes*" et, notamment, chez des personnes provenant des Comores.

4.1.2 Limites liées aux techniques diagnostiques

Pour le chikungunya, la sensibilité et la spécificité des tests sérologiques ne sont pas bien documentées et il est difficile de connaître le taux de faux positifs ou de réactions croisées avec les virus de la fièvre de Ross River, O'Nyong-Nyong, les Encéphalites équines américaines, Sindbis ou Mayaro, notamment en période inter-épidémique en l'absence d'historique sur l'exposition.

Concernant la dengue, les données présentées souffrent de limites en raison : de la possible réactivité croisée avec les autres flavivirus. La méthode diagnostique la plus souvent utilisée est le dosage des IgM par test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Un test positif effectué à partir du quatrième jour après le début des signes permet de conclure à une dengue "probable" en l'absence d'un prélèvement plus tardif sur lequel on aura constaté au moins le quadruplement du titre du premier prélèvement [28]. En effet, l'interprétation des résultats d'une sérologie unique, même au-delà du seuil de positivité, est rendue difficile dans la mesure où les anticorps de type IgM pourraient persister plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'infection. Cependant, il est parfois difficile d'obtenir un second prélèvement permettant de confirmer formellement le diagnostic et de conclure à un cas de dengue "confirmé".

4.1.3 Limites liées aux difficultés de diagnostic clinique

Les infections par le virus de la dengue et du chikungunya ne sont pas toutes cliniquement détectées.

Le dispositif recueille des données relatives aux tests diagnostiques prescrits par des médecins suspectant une dengue chez des patients présentant ou non des symptômes évocateurs. La proportion des infections pauci- ou asymptomatiques est cependant mal connue. La proportion de formes asymptomatiques varie de 15 % à 90 % en fonction du type d'étude (76-87 % dans trois études prospectives en Asie du Sud-Est) [29,30]. Une étude sérologique menée en Hollande chez des voyageurs en zone d'endémie en Asie en 1991 et 1992 a montré sur 13 sérologies positives, une proportion de formes asymptomatiques d'environ 77 % (IC95 % : 46-95 %) [31].

En ce qui concerne le chikungunya, une enquête de séroprévalence réalisée à la Réunion à la fin de l'épidémie a montré que 13 % des cas étaient asymptomatiques [32] ; résultats concordants avec des observations effectuées en Indonésie [33].

4.2 Interprétation des résultats

4.2.1 Mise en perspective avec les statistiques disponibles sur les séjours à l'étranger

Le nombre de cas de dengue et de chikungunya identifiés en métropole est à mettre en regard à la fois avec les épidémies intervenant dans les territoires français ultramarins avec lesquels les échanges sont privilégiés et avec le nombre de voyageurs vers les zones endémiques dans le monde en général. Ainsi, selon les données statistiques du ministère du Tourisme recueillies par une enquête permanente réalisée sur un panel représentatif de la population française, on dénombrait au cours de l'année 2005, environ 550 000 séjours dans les Antilles françaises et 240 000 à La Réunion. Pour les autres destinations potentiellement concernées par un risque de dengue, les données publiées permettent d'estimer qu'environ deux millions de séjours ont été effectués en Asie et en Amérique Latine et 50 000 en Polynésie française pendant cette même période. Cette enquête met également en avant que l'été est la période de l'année concentrant les flux maximaux de français vers l'étranger. En 2005, le pic était atteint le 13 août [34].

Le nombre le plus important de cas importés est observé en Île de France ainsi que dans la région Provence Alpes Côte d'Azur, que ce soit pour le chikungunya ou la dengue. Ce sont les régions où la densité de population est la plus importante, mais aussi celles dont les habitants se déplacent le plus dans les zones de circulation de ces virus avec des flux migratoires et touristiques spécifiques. En effet, selon les statistiques du ministère du tourisme pour 2004, près de 40 % des séjours ayant lieu dans les zones de circulation du virus de la dengue concernaient des personnes habitant la région Île de France. De même, du fait de l'existence d'une importante communauté comorienne à Marseille, les échanges entre la population des Bouches du Rhône et celle de cette région de l'océan Indien sont nombreux.

4.2.2 Mise en perspective avec les données obtenues par ailleurs

Les données du dispositif de la déclaration obligatoire et du signalement

Depuis l'instauration de la DO pour la dengue, en avril 2006, 88 cas confirmés de dengue ont été déclarés à une Ddass de métropole et transmis à l'InVS, 33 cas entre mai et décembre 2006 et 55 en 2007. Parmi ces cas, les informations apportées par le diagnostic biologique et les dates de début des signes et d'arrivée en France ont permis d'estimer que 90 % ont été potentiellement virémiques en métropole [79/88]. Le nombre de cas de dengue notifiés dans le cadre de la DO durant la période d'activité potentielle du vecteur et dans les départements où celui-ci est implanté, a été de 5 cas en 2006 et 3 en 2007, tous domiciliés dans le département des Alpes Maritimes. Ces 8 cas étaient tous potentiellement virémiques (sont considérés potentiellement virémiques tous les cas pour lesquels le délai entre la date de retour et la date de début des signes est <8 jours).

Depuis l'instauration de la DO pour le chikungunya en avril 2006, 54 cas ont été déclarés à une Ddass de métropole et transmis à l'InVS, 38 cas entre juillet et décembre 2006 et 16 en 2007. Parmi ces cas, les informations apportées par le diagnostic et les dates de début des signes et d'arrivée en métropole ont permis d'estimer que 46 % [22/48] ont été potentiellement virémiques en métropole.

Le nombre de cas de chikungunya notifiés dans le cadre de la DO durant la période d'activité potentielle du vecteur et dans les départements où celui-ci est implanté, a été de 1 cas en 2006 et aucun cas en 2007. Ce cas était domicilié dans le département des Alpes-Maritimes et était potentiellement virémique (sont considérés potentiellement virémiques tous les cas pour lesquels le délai entre la date de retour en métropole et la date de début des signes est inférieur à 8 jours).

Le bilan des signalements de cas suspects de dengue ou de chikungunya dans les départements à *A. albopictus* pendant la période d'activité potentielle du moustique fait apparaître que 8 cas ont pu être confirmés sur 39 signalements. Il s'agissait d'un cas de chikungunya et de 7 cas de dengue, tous importés et tous détectés dans le département des Alpes-Maritimes [35].

Les données rapportées par la surveillance des cas de dengue et de chikungunya à partir des laboratoires sont *a priori* plus complètes que celles rapportées par le dispositif de la DO au niveau national et le signalement dans les départements à *A. albopictus*. Ceci n'est pas surprenant pour la dengue puisque la définition de cas pour le signalement et la déclaration est restrictive, la durée des signes devant être inférieure à 7 jours. Par contre, pour le chikungunya, il n'y a pas de délai. Or la DO n'a rapporté que 16 cas déclarés en 2007 pour 71 cas rapportés par la surveillance des laboratoires. En ce qui concerne la surveillance renforcée dans les départements à *A. albopictus,* un cas confirmé a été rapporté pour 3 cas par la surveillance des laboratoires.

La plus grande prudence est de mise dans l'interprétation de cette comparaison puisque le contexte clinique et épidémiologique n'est pas connu pour les cas rapportés par les laboratoires. Dans le cadre de la surveillance locale renforcée, les dates de début des signes et d'arrivée dans la zone sont recherchées pour chaque cas signalé, si la personne n'était pas dans la zone à *Aedes* durant sa période de virémie potentielle, elle n'est pas considérée dans le dispositif de prévention. Dans le même temps, le diagnostic biologique pourra être effectué et rapporté comme positif par le dispositif national de surveillance par les laboratoires. De même, l'interprétation d'un dosage sérologique unique positif en IgM est délicat. Un résultat faiblement positif en IgM sans IgG ne permet pas de conclure à une infection récente par le virus sans la détermination sur un second prélèvement d'une augmentation du titre sérologique en IgM ou d'une séroconversion en IgG.

Le réseau Tropnet Europ pour la surveillance de la dengue importée en Europe

Le réseau Tropnet Europ (European Network on Surveillance of Imported Infection) est un système de surveillance constitué par 51 sites cliniques de 17 pays européens. Depuis 2003, un focus particulier est mis sur la dengue à travers un questionnaire spécifique documentant la symptomatologie et les résultats diagnostiques. De mai 2003 à décembre 2005, 219 cas de dengue ont été rapportés dont 133 confirmés et 86 probables. Par ailleurs, 23 % des patients ont été hospitalisés.

La répartition par lieu d'acquisition est, en revanche, très différente de celle observée sur les données du CNR : Asie 66 %, Amérique 28 %, Afrique 6 %. Ceci s'explique par des destinations de voyages différentes. Deux tiers des patients du réseau Tropnet atteints par une dengue d'importation l'ont acquise en Asie contre 25 à 30 % des cas d'importation en France pour lesquels les Départements français d'Amérique constituent une des premières destinations de séjours hors métropole [36].

La surveillance menée dans d'autres pays

En Allemagne, la dengue est à déclaration obligatoire. Une étude menée sur les données de la surveillance de 2001 à 2002 a montré une augmentation du nombre d'infections majoritairement acquises en Asie du Sud-Est et, dans une moindre mesure, au Brésil lors de l'épidémie survenue en 2002 [37]. Aux États-Unis, *A. albopictus* et *A. aegypti* sont présents et des transmissions autochtones ont eu lieu sur un mode sporadique (Texas) ou épidémique (Hawaï). Entre 1977 et 2004, 864 cas de dengue ont été confirmés sur un total de 3 806 cas suspects. Les Centers for Disease Control and Prévention (CDC Atlanta) indiquent que de nombreux cas ne sont sans doute pas rapportés en raison du caractère passif de la surveillance [38].

L'épidémie de chikungunya survenue en 2005 et 2006 dans les îles de l'océan Indien et en Inde a entraîné la détection de cas importés dans de nombreux pays européens [39]. En Grande Bretagne, la Health Protection Agency rapporte que les diagnostics sérologiques de chikungunya chez des voyageurs sont passés de moins de

10 cas par an entre 1999 et 2004 à 19 cas en 2005 puis à 133 cas (45 confirmés et 88 probables) en 2006 [40]. En Allemagne, 152 voyageurs européens (Allemagne, Belgique, Suisse, Danemark, Pologne) revenant de l'océan Indien ont eu un diagnostic biologique de chikungunya à l'Institut de médecine tropicale Bernard Nocht de Hambourg [41]. En Italie, le chikungunya est une maladie d'importation à DO. Un réseau de cinq centres d'infectiologie et de médecine tropicale assurant une couverture géographique partielle du territoire a détecté 17 cas importés de chikungunya entre juillet et septembre 2006 [42]. Les États-Unis ont une surveillance passive du chikungunya à travers les diagnostics de laboratoires qui a rapporté 37 cas de chikungunya confirmés en 2006 [43].

5. Conclusions et perspectives pour le dispositif

5.1 Conclusions et recommandations

5.1.1 Impact de la dengue et du chikungunya chez les voyageurs en France métropolitaine

Globalement, rappelons que la dengue est reconnue comme la deuxième cause de symptômes fébriles chez les personnes qui ont récemment voyagé après le paludisme [44]. Des études ont montré que cette tendance s'inverse pour les voyageurs visitant l'Asie du Sud-Est [45,46].

En France métropolitaine, les données de la présente analyse complètent celles obtenues précédemment auprès des trois principaux laboratoires et confirment que le nombre de cas importés est lié aux épidémies dans les DFA. En dehors de ces épidémies, le nombre de cas diagnostiqués en métropole varie annuellement entre 113 et 238 [47]. En période épidémique dans les DFA, ces chiffres peuvent quasiment doubler (420 cas en 2007). Rappelons que cette surveillance des cas biologiquement diagnostiqués sous-estime sans doute le nombre réel d'infections en raison 1) de l'incomplétude du dispositif en ce qui concerne les laboratoires réalisant le diagnostic, 2) du pourcentage de formes asymptomatiques 3) d'une prescription non systématique de la confirmation biologique. Par ailleurs, il ne permet pas de documenter les formes sévères dont les formes hémorragiques. À ce titre, le réseau Tropnet évalue à moins de 1 % les cas de dengue hémorragique chez le voyageur contre à 2 à 6 % chez les patients vivant en zones d'endémie. Ceci peut s'expliquer par le fait que les voyageurs sont le plus souvent indemnes de toute séroconversion antérieure. Or, l'apparition de dengue hémorragique serait favorisée par les infections secondaires hétérotypes [36].

Les données présentées ici, bien que sous estimant la réalité, montrent que la dengue est un risque non négligeable pour les personnes résidentes en France métropolitaine et de retour d'un séjour en zone tropicale. L'hyper-endémicité de la dengue dans de nombreux pays et le nombre croissant d'échanges avec ces pays laissent présager que ce risque va continuer de croître. C'est pourquoi, il est primordial de rappeler l'importance de la politique de prévention en direction des personnes voyageant dans des zones à risque, notamment par les conseils visant à se protéger des piqûres de moustiques. Il est également important de continuer de surveiller l'évolution du nombre de cas de dengue d'importation en France métropolitaine.

En ce qui concerne le chikungunya, avant 2005, peu de données étaient disponibles sur l'acquisition hors métropole de cette infection. La surveillance exercée depuis mai 2005 a montré que la survenue d'une épidémie massive dans des zones très fréquentées par des voyageurs résidant en métropole peut brutalement porter le nombre de cas importés à plusieurs centaines par an. Grâce aux études menées auprès des cas lors de l'épidémie réunionnaise, que ce soit en milieu hospitalier, dans la clientèle de médecins généralistes ou chez les militaires, la proportion de formes chroniques est mieux connue et peut être estimée en population générale à plus de 50 % après 12 à 18 mois [19]. Une étude spécifique auprès des personnes résidentes en France et ayant acquis cette infection est actuellement en cours pour connaître leur qualité de vie à distance de l'épisode initial. Mais, d'ores et déjà, le fait qu'une proportion importante de formes chroniques soit susceptible d'affecter les personnes ayant acquis le chikungunya au cours d'un voyage est à prendre en considération pour estimer l'impact de l'acquisition de cette arbovirose par le voyageur en zone à risque. La superposition relative des zones concernées par le risque de chikungunya avec celles concernées par le risque de dengue et de paludisme est une incitation de plus pour renforcer les politiques de prévention vis-à-vis du risque vectoriel en direction du voyageur.

5.1.2 Apport des résultats pour l'évaluation du risque et de la surveillance dans les départements où *A. albopictus* est implanté

Les résultats obtenus sur 24 mois de surveillance pour la dengue et 33 mois pour le chikungunya confirment et consolident les premiers éléments obtenus par l'enquête rétrospective auprès des laboratoires en 2006. Pour la dengue, ils ont montré, en 2007, la contribution que peut apporter une épidémie sévissant dans les Antilles au nombre de cas métropolitains importés en multipliant par 4 le bruit de fond mensuel. Cette tendance s'est répercutée aussi dans les départements d'implantation de l'*Aedes,* à la fin de la période potentielle d'activité du moustique. À ce titre, il faut aussi rappeler que pour la zone subtropicale de l'Asie du Sud-Est (Cambodge, Birmanie, Laos, Thaïlande et Vietnam), le pic de transmission survient durant la saison des pluies de mai à septembre ce qui correspond aussi à la période d'activité du moustique en métropole.

Il n'est cependant pas possible de progresser dans la quantification du risque de transmission à partir de ces résultats pour deux raisons.

En premier lieu, des incertitudes subsistent sur la proportion de cas asymptomatiques ou pauci symptomatiques de dengue qui échappent au dispositif de surveillance par les laboratoires et par la DO. Il est raisonnable de penser que le nombre de cas confirmés biologiquement peut être multiplié par un facteur 4 ou 5 pour estimer le nombre réel d'infections. Cependant, il faut aussi tenir compte du fait que de nombreux cas rapportés par les laboratoires n'ont bénéficié que d'une seule sérologie. Ce sont donc des cas probables dont une partie peut s'avérer être des faux positifs.

En second lieu, ce dispositif ne permet pas de connaître pour chaque cas rapporté son statut virémique quand il arrive en métropole. Pour la dengue, la DO (focalisée sur les cas dont la symptomatologie est inférieure à 7 jours) nous rapporte que plus de 91 % des cas sont potentiellement virémiques, proportion difficilement transposable telle quelle aux cas rapportés par les laboratoires en raison de la différence dans la définition des cas. Pour le chikungunya, une étude spécifique réalisée auprès de 163 cas diagnostiqués d'avril 2005 à mars 2006 a montré que 66 % d'entre eux étaient potentiellement virémiques à leur arrivée en métropole [48]. La DO pour le chikungunya rapporte quant à elle, une proportion de 46 % [22/48] de cas potentiellement virémiques.

Enfin, la survenue d'une flambée épidémique de chikungunya en Italie en août 2007 alors qu'une épidémie sévissait dans certaines régions de l'Inde a constitué la première incursion d'une circulation virale du chikungunya hors des zones tropicales et a donc incité à renforcer les politiques de surveillance aussi bien épidémiologique qu'entomologique et de prévention contre une dissémination du virus dans les zones d'implantation du moustique.

5.2 Utilité du dispositif

Dans un premier temps, l'analyse des cas d'infection diagnostiqués biologiquement de dengue et de chikungunya rapportés à l'InVS par les principaux laboratoires pratiquant les diagnostics a permis de documenter de manière temporelle et spatiale la survenue de cas importés en France métropolitaine. Les premières données ainsi obtenues ont permis d'orienter les mesures de surveillance et de contrôle vis-à-vis du risque de dissémination de ces maladies avec l'élaboration d'un plan national [49]. Elles ont notamment accompagné la mise en place de la déclaration obligatoire. Pour le chikungunya, une investigation approfondie des cas ainsi rapportés entre avril 2005 et mars 2006 a permis de préciser d'une part les conditions ayant pu entraîner l'acquisition de cette infection lors d'un séjour hors métropole, et d'estimer le nombre de cas "potentiellement virémiques" lors de leur retour [48]. Une seconde étude a été mise en place en 2007 auprès des cas diagnostiqués afin de mieux connaître leur qualité de vie à distance de l'épisode initial. Les résultats du dispositif sont régulièrement restitués aux autorités sanitaires notamment à la fin de la saison d'activité du moustique et constituent des éléments d'aide à la gestion pour la prévention du risque de dissémination. Enfin, la confrontation des résultats de ce dispositif avec ceux de la DO pour le chikungunya contribue à évaluer l'exhaustivité de la DO.

La surveillance entomologique montre que la présence du moustique s'étend dans le sud de la France comme dans le reste de l'Europe. Le nombre de départements d'implantation du moustique est passé à 2 en 2006 à 4 en 2007. Dans les départements concernés, une surveillance épidémiologique renforcée a été mise en place. Ainsi, tout cas suspect de dengue ou de chikungunya doit être signalé sans délai à la Ddass, afin de déclencher une procédure accélérée de confirmation biologique.

Une telle réactivité est d'autant plus justifiée que de récents travaux sur la compétence des moustiques *A. albopictus* présents en France vis-à-vis de la transmission du chikungunya ont montré une compétence supérieure pour ces derniers que celle évaluée pour les *A. albopictus* de La Réunion [50]. Ces données entomologiques constituent autant d'arguments pour renforcer la surveillance visant à détecter précocement les personnes virémiques présentes dans les départements à risque (niveau *albopictus* 1 du plan anti-dissémination 2008). Les données apportées par le dispositif pourraient, si elles étaient exploitées en temps quasi réel, compléter le dispositif de signalement et de diagnostic accéléré existant dans ces départements.

5.3 Perspectives

Au vu des connaissances apportées depuis la mise en place de ce dispositif, il s'avère donc pertinent de le pérenniser non seulement pour documenter le risque d'acquisition de ces arboviroses chez les voyageurs dans les pays tropicaux mais aussi pour les informations qu'elles apportent quant au suivi spatio-temporel du nombre de personnes infectées sur le territoire métropolitain. Plusieurs propositions peuvent être faites pour l'améliorer :

- étendre le réseau aux laboratoires effectuant de manière régulière des diagnostics de dengue et de chikungunya, notamment à Marseille et à Bordeaux ;
- améliorer la réactivité du dispositif pendant la saison d'activité potentielle du moustique pour détecter, précocement, les diagnostics de dengue et de chikungunya effectuées chez des personnes résidant dans l'un des départements où l'implantation du moustique est déclarée. Une transmission immédiate vers les Ddass et la Cire serait assurée par l'InVS pendant la période à risque ;
- afin d'affiner les résultats et de pouvoir les comparer avec ceux des surveillances des autres pays, la transmission et l'exploitation de tous les diagnostics permettant d'identifier les secondes sérologies devraient permettre de distinguer parmi les cas biologiquement diagnostiqués les cas probables des cas confirmés "quadruplement du taux des immunoglobulines ou séroconversion en IgG entre 2 prélèvements distincts".

6. Annexes

6.1 Répartition par département des cas de dengue importés en France métropolitaine, janvier 2006 - décembre 2007

	Département	Total 2006-2007
01	Ain	1
02	Aisne	1
03	Allier	0
04	Alpes-de-Haute-Provence	2
05	Hautes-Alpes	1
06	Alpes-Maritimes	35
07	Ardèche	1
08	Ardennes	4
09	Ariège	0
10	Aube	1
11	Aude	0
12	Aveyron	2
13	Bouches-du-Rhône	31
14	Calvados	1
15	Cantal	1
16	Charente	2
17	Charente-Maritime	7
18	Cher	1
19	Corrèze	0
2A	Corse-du-Sud	0
2B	Haute-Corse	1
21	Côte-d'Or	2
22	Côtes-d'Armor	1
23	Creuse	3
24	Dordogne	6
25	Doubs	4
26	Drôme	11
27	Eure	2
28	Eure-et-Loir	3
29	Finistère	14
30	Gard	13
31	Haute-Garonne	12
32	Gers	1
33	Gironde	26
34	Hérault	14
35	Ille-et-Vilaine	9
36	Indre	1
37	Indre-et-Loire	2
38	Isère	6
39	Jura	1
40	Landes	6
41	Loir-et-Cher	1
42	Loire	4
43	Haute-Loire	1
44	Loire-Atlantique	4
45	Loiret	3
46	Lot	0
47	Lot-et-Garonne	0
48	Lozère	2
49	Maine-et-Loire	3
50	Manche	3
51	Marne	4
52	Haute-Marne	0
53	Mayenne	1
54	Meurthe-et-Moselle	9
55	Meuse	1
56	Morbihan	4
57	Moselle	7
58	Nièvre	0
59	Nord	39
60	Oise	12
61	Orne	0
62	Pas-de-Calais	1
63	Puy-de-Dôme	4
64	Pyrénées-Atlantiques	8
65	Hautes-Pyrénées	1
66	Pyrénées-Orientales	3
67	Bas-Rhin	9
68	Haut-Rhin	2
69	Rhône	18
70	Haute-Saône	1
71	Saône-et-Loire	1
72	Sarthe	2
73	Savoie	5
74	Haute-Savoie	0
75	Paris	72
76	Seine-Maritime	14
77	Seine-et-Marne	13
78	Yvelines	20
79	Deux-Sèvres	1
80	Somme	3
81	Tarn	1
82	Tarn-et-Garonne	1
83	Var	17
84	Vaucluse	4
85	Vendée	3
86	Vienne	4
87	Haute-Vienne	4
88	Vosges	0
89	Yonne	0
90	Territoire de Belfort	2
91	Essonne	16
92	Hauts-de-Seine	26
93	Seine-Saint-Denis	21
94	Val-de-Marne	34
95	Val-d'Oise	13
	France métropolitaine	651

6.2 Répartition par département des cas de chikungunya importés en France métropolitaine, avril 2005 - décembre 2007

	Département	Total des cas
01	Ain	10
02	Aisne	3
03	Allier	1
04	Alpes-de-Haute-Provence	1
05	Hautes-Alpes	1
06	Alpes-Maritimes	18
07	Ardèche	4
08	Ardennes	0
09	Ariège	0
10	Aube	6
11	Aude	7
12	Aveyron	2
13	Bouches-du-Rhône	79
14	Calvados	4
15	Cantal	0
16	Charente	5
17	Charente-Maritime	7
18	Cher	2
19	Corrèze	4
2A	Corse-du-Sud	1
2B	Haute-Corse	2
21	Côte-d'Or	1
22	Côtes-d'Armor	4
23	Creuse	1
24	Dordogne	5
25	Doubs	10
26	Drôme	6
27	Eure	5
28	Eure-et-Loir	2
29	Finistère	13
30	Gard	18
31	Haute-Garonne	28
32	Gers	2
33	Gironde	39
34	Hérault	22
35	Ille-et-Vilaine	8
36	Indre	0
37	Indre-et-Loire	9
38	Isère	13
39	Jura	3
40	Landes	3
41	Loir-et-Cher	3
42	Loire	3
43	Haute-Loire	0
44	Loire-Atlantique	9
45	Loiret	8
46	Lot	2
47	Lot-et-Garonne	0
48	Lozère	0
49	Maine-et-Loire	9
50	Manche	0
51	Marne	5
52	Haute-Marne	2
53	Mayenne	0
54	Meurthe-et-Moselle	4
55	Meuse	0
56	Morbihan	6
57	Moselle	10
58	Nièvre	1
59	Nord	23
60	Oise	5
61	Orne	2
62	Pas-de-Calais	2
63	Puy-de-Dôme	16
64	Pyrénées-Atlantiques	14
65	Hautes-Pyrénées	6
66	Pyrénées-Orientales	9
67	Bas-Rhin	14
68	Haut-Rhin	2
69	Rhône	32
70	Haute-Saône	0
71	Saône-et-Loire	3
72	Sarthe	6
73	Savoie	3
74	Haute-Savoie	8
75	Paris	105
76	Seine-Maritime	6
77	Seine-et-Marne	17
78	Yvelines	15
79	Deux-Sèvres	0
80	Somme	1
81	Tarn	7
82	Tarn-et-Garonne	2
83	Var	23
84	Vaucluse	4
85	Vendée	9
86	Vienne	2
87	Haute-Vienne	4
88	Vosges	2
89	Yonne	3
90	Territoire de Belfort	2
91	Essonne	24
92	Hauts-de-Seine	34
93	Seine-Saint-Denis	30
94	Val-de-Marne	78
95	Val-d'Oise	24
	France métropolitaine	948

Références bibliographiques

[1] Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. Lancet Infect Dis 2002;2(1):33-42.

[2] Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. BMJ 2002 Jun 29;324(7353):1563-6.

[3] Kochel TJ, Watts DM, Halstead SB, Hayes CG, Espinoza A, Felices V, Caceda R,Bautista CT, Montoya Y, Douglas S, Russell KL. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. Lancet. 2002 Jul 27;360(9329):310-2.

[4] Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic fever. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Tropical Infectious Diseases: Pathogens, Principles and Practice. 2 ed. Philadelphia: Elsevier - Churchill Livingstone, 2006. p. 813-22.

[5] World Health Organization. Epidemic and pandemic alert and response: impact of dengue. Available from : www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html (consulté le 11 février 2008).

[6] Scientific working group on dengue. Meeting report. 1–5 October 2006, 2007, TDR/SWG/08 ; 168 pages. Available from : www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm (consulté le 11 février 2008).

[7] Merle S, Rosine J, Boudan V, Cicchelero V, Chaud P. Estimation de l'ampleur de l'épidémie de dengue en Martinique, 2001-2002. Bull Epidemiol Hebd 2004;45:215-6.

[8] InVS. Bulletin d'alerte et de surveillance en Antilles-Guyane (Basag). Numéros spéciaux sur la dengue : www.invs.sante.fr/surveillance/dengue/default.htm.

[9] Chungue E, et al. Dengue in French Polynesia : major features, surveillance molecular epidemiology and current situation. Pacific Health Dialog. 1998; (51°:154-62).

[10] InVS. La dengue en Asie du Sud-Est. Point au 27 juillet 2007. 5p. www.invs.sante.fr/surveillance/dengue/default.htm.

[11] B. Hubert, Épidémie de dengue 1 en Polynésie Française. www.spc.int/phs/ROSSP/Epidemies/Rapports/Dengue2001-PolynesieFrancaise.pdf

[12] Chevillon C, Briant L, Renaud F, Devaux C. The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. Trends Microbiol 2008 Jan 9.

[13] Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Reunion Island, France, 2005 2006. Am J Trop Med Hyg 2007 Oct;77(4):727-31.

[14] Sissoko D, Malvy D, Giry C, Delmas G, Paquet C, Gabrie P, Pettinelli F, Sanquer MA, Pierre V. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008 Apr 7.

[15] Sergon K, Yahaya AA, Brown J, Bedja SA, Mlindasse M, Agata N, et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus Infection on Grande Comore Island, Union of The Comoros, 2005. Am J Trop Med Hyg 2007 Jun;76(6):1189-93.

[16] Beesoon S, Funkhouser E, Kotea N, Spielman A, Robich RM. Chikungunya Fever, mauritius, 2006. Emerg Infect Dis 2008 Feb;14(2):337-8.

[17] Ledrans M, Quatresous I, Renault P, Pierre V. Outbreak of chikungunya in the French Territories, 2006: lessons learned. Euro Surveill 2007 Sep;12(9):E070906.

[18] Josseran L, Paquet C, Zehgnoun A, Caillere N, Le TA, Solet JL, et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. Emerg Infect Dis 2006 Dec;12(12):1994-5.

[19] Sissoko D, Moscetti F, Renault P, Balleydier E, Ledrans M, Pierre V. Manifestations articulaires du Chikungunya : Évolution clinique et facteurs de risque associés aux formes persistantes entre M 12 et 18. Colloque Chikungunya et autres arboviroses éergentes dans l'océan Indien. www.invs.sante.fr/publications/2008/colloque_chik_dec_2007/11_sissoko.pdf.

[20] 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 2007 Dec 1;370(9602):1840-6.

[21] Rapport d'étude. Éléments entomologiques relatifs au risque d'apparition du virus chikungunya en métropole. Mars 2006. EID Méditerranée, Adege. 25p.

[22] Barrau K, Badiaga S, Brouquil P, Durant J, Malvy D, Janbon F, Bonnet E, Bosseray A, Sotto A, Payramont D, Dydymski S, Tolou H, Durand JP, Delmont J. Dengue d'importation observée dans les Centres hospitaliers universitaires du sud de la France 1994-1999. Bull Epidemiol Hebd 2001.

[23] Pupin L, Poveda J-D, Zeller H et Murgue B. La dengue d'importation en France métropolitaine. In : Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003.

[24] InVS. Évaluation du risque d'introduction et de diffusion du virus de la dengue en france metropolitaine. note technique. 2006, 23 p.

[25] Voir liste des maladies sur www.invs.sante.fr/surveillance/mdo/et Arrêté du 24 avril 2006 fixant la liste des départements mentionnés à l'article D. 3113-6 du code de la santé publique.

[26] Circulaire N°DGS/RI1/DEUS/EA/2007/278 du 12 juillet 2007 relative aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/zoonose/circul_120707.pdf.

[27] Circulaire N°DGS/RI1/DUS/RI1/2008/138 du 17 avril 2008 relative aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya/circulaire_chik_dengue_170408.pdf.

[28] Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. N Engl J Med 2005 Sep 1;353(9):924-32.

[29] Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infections in Bangkok. Am J Trop Med Hyg 1988 Jan;38(1):172-80.

[30] Porter KR, Beckett CG, Kosasih H, Tan RI, Alisjahbana B, Rudiman PI, et al. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever in a cohort of adults living in Bandung, West Java, Indonesia. Am J Trop Med Hyg 2005 Jan;72(1):60-6.

[31] Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. Trop Med Int Health 2002 Apr;7(4):331-8.

[32] Perrau J., Fianu A., Gerardin P., Favier F. Enquête de séroprévalence sur l'infection à virus chikungunya à l'Île de La Réunion (Océan Indien) hivers austral 2006; BEH N°38-39-40 spécial chikungunya - octobre 2008 (*à paraître*).

[33] Laras K, Sukri NC, Larasati RP, Bangs MJ, Kosim R, Djauzi et al. Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005; 99(2):128-41.

[34] Armand L, Les touristes français à l'étranger en 2006 : résultats issus du Suivi de la demande touristique (Direction du tourisme). BEH, 2007 ; 25-26, p 218-21.

[35] Cellule interrégionale d'épidémiologie sud. Bilan du dispositif local de signalement et de déclaration obligatoire (MDO) "accélérée" du Chikungunya et de la dengue du 1er mai au 30 novembre 2007, dans les départements Alpes-Maritimes, Var, Haute-Corse et Corse-du-Sud). Février 2008 19 p.

[36] Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjorup I, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. J Infect Dis 2007 Apr 15;195(8):1089-96.

[37] Frank C, Schoneberg I, Krause G, Claus H, Ammon A, Stark K. Increase in imported dengue, Germany, 2001-2002. Emerg Infect Dis 2004 May;10(5):903-6.

[38] Centers for Disease Control. Fact Sheet: Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/facts.htmaible.

[39] Depoortere E, Coulombier D. Chikungunya risk assessment for Europe: recommendations for action. Euro Surveill 2006 May;11(5):E060511.

[40] HPA. Chikungunya laboratory reports. Site consulté le 12 mars 2008. www.hpa.org.uk/infections/topics_az/Chikungunya/epidata.htm.

[41] Panning M, Grywna K, van EM, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya Fever in travelers returning to europe from the Indian ocean region, 2006. Emerg Infect Dis 2008 Mar;14(3):416-22.

[42] Update: Chikungunya Fever Diagnosed Among International Travelers - United States, 2006. MMWR, March 30, 2007/56(12);276-77.

[43] Beltrame A, Angheben A, Bisoffi Z, Monteiro G, Marocco S, Calleri G, et al. Imported Chikungunya Infection, Italy. Emerg Infect Dis 2007 Aug;13(8):1264-6.

[44] Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. N Engl J Med. 2002 Aug 15;347(7):505-16.

[45] Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, Keystone JS, Pandey P, Cetron MS; GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med. 2006 Jan 12;354(2):119-30. Erratum in: N Engl J Med. 2006 Aug.

[46] O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. Clin Infect Dis. 2001 Sep 1;33(5):603-9. Epub 2001 Aug 6.

[47] Tarantola A.1, Quatresous I. 1, Ledrans M. 1, Lassel L. 1, Krastinova E. 1, Cordel H. 1, Lapidus N. 1, Debruyne M. 2, Poveda J.-D. 2, Boude-Chevalier M. 3, Schuffenecker I. 4, Grandadam M. 5, Paquet C. Dengue d'importation diagnostiquée en France métropolitaine, Janvier 2001- Décembre 2006. Med et Mal inf. in press.

[48] Lambert J, Couturier E, Vaillant V : Infection à chikungunya, Étude descriptive des cas importés en France métropolitaine, 2005-2006. Rapport InVS (www.invs.sante.fr).

[49] Ministère chargé de la Santé - Plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue, 17 mars 2006, www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/zoonose/chik_plan_anti_dissemin_CP.pdf.

[50] Vazeille M, Jeannin C, Martin E, Schaffner F, Failloux AB. Chikungunya: A risk for Mediterranean countries? Acta Trop 2007 Oct 12.

Cas importés de chikungunya et de dengue en France métropolitaine

La dengue et le chikungunya sont deux arboviroses des régions intertropicales. La transmission se fait d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes*, notamment *A. aegypti* et *A. albopictus*. Le risque d'initier une chaine de transmission en France métropolitaine dépend d'une part du risque d'introduction du virus par l'arrivée de personnes virémiques et d'autre part du risque de transmission par des moustiques compétents. *A. albopictus* est implanté depuis 2005 dans les Alpes-Maritimes, depuis 2006 en Haute-Corse et depuis 2007, dans le Var et en Corse du Sud.

Les cas importés sont surveillés en métropole depuis le début de l'épidémie à La Réunion pour le chikungunya et depuis début 2006 pour la dengue à partir des résultats biologiques des principaux laboratoires (cas présentant une confirmation biologique obtenue sur un prélèvement effectué dans un laboratoire métropolitain).

Entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2007, 851 cas importés de chikungunya et 658 cas de dengue ont été identifiés à partir des données de laboratoire. L'âge médian au diagnostic était de 50 ans [5 mois - 85 ans] pour les cas de chikungunya et de 42 ans [6 mois - 84 ans] pour les cas de dengue. Le sexe ratio H/F était de 0,86 pour les cas de chikungunya et de 1,12 pour les cas de dengue. L'évolution du nombre de cas de chikungunya a suivi la dynamique de l'épidémie dans l'océan Indien, le nombre de cas de dengue suit également le développement des épidémies de dengues notamment dans les Antilles françaises.

Dans les départements où *A. albopictus* était implanté en 2006, 9 cas de dengue et 8 cas de chikungunya importés ont été rapportés entre le 1er mai et le 30 novembre, période d'activité du moustique. En 2007, dans la zone élargie d'implantation, 22 cas de dengue et 3 cas de chikungunya ont été rapportés pour la même période.

Ces résultats apportent des éléments pour une évaluation qualitative d'un risque de transmission autochtone de ces maladies dans le sud de la France. Une surveillance entomologique et épidémiologique active doit donc être poursuivie afin d'orienter au mieux les mesures de prévention et contrôle et de compléter l'évaluation de risque.

Imported Dengue and Chikungunya Infections in Continental France

Dengue and Chikungunya are tropical vector-borne diseases. In 2005, Chikungunya virus caused outbreaks in Kenya, in several Indian Ocean islands and India. In La Reunion Island, a French overseas territory of the Indian Ocean, 266,000 clinically suspect cases were estimated to have occurred during an intense epidemic. Three years later, the first autochthonous vector-borne transmission of Chikungunya virus on the European continent was documented in Emilia Romania (Italia). A. albopictus, a competent vector for both Dengue and Chikungunya, is currently present in Corsica and on the eastern tip of the French Riviera. Considering the frequency of travel between the endemic areas for these viruses and these viruses and continental (mainland + Corsica) France, a national laboratory-based surveillance system was set up to evaluate the risk of importation and subsequent dissemination of dengue and Chikungunya. Imported cases have been monitored since the beginning of the Indian Ocean epidemic for Chikungunya and since January 2006 for Dengue.

For 2006 and 2007, 851 Chikungunya cases and 658 Dengue cases were imported to mainland France. Median age was 50 [2 – 85] for Chikungunya and 42 [0.5 - 84] for Dengue. The sex ratio (M:F) was 0.86 and 1.12 for Chikungunya and Dengue, respectively. The importation of Chikungunya cases followed the course of the Indian Ocean epidemic. Imported Dengue cases were related to the progression of French West Indies outbreaks. For the years 2005 and 2006, in the 5 départements (French administrative local units) where A. albopictus is present, 31 imported cases of dengue and 11 cases of Chikungunya were reported from May to November, period during which A. albopictus is potentially active.

These results allow a qualitative assessment of dissemination of both viruses in the south of France where vector-control capabilities must be strengthened and early warning and surveillance must be enhanced. Moreover, national surveillance is useful to document the travel risk and, consequently, to adapt prevention measures for travellers.

Citation suggérée :
Ledrans M, Dejour Salamanca. Cas importés de chikungunya et de dengue en France métropolitaine. Institut de veille sanitaire — Saint-Maurice, 2008, 28p. Disponible sur www.invs.sante.fr

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
12 rue du Val d'Osne
94 415 Saint-Maurice Cedex France
Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00
Fax : 33 (0)1 41 79 67 67
www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-5607
ISBN : 978-2-11-097883-7
Réalisé par DIADEIS-Paris
Dépôt légal : juillet 2008

diadeis 01 40 37 95 00