

Chikungunya et autres arboviroses émergentes en milieu tropical

Le contexte et les questions de surveillance et d'évaluation posées par l'épidémie

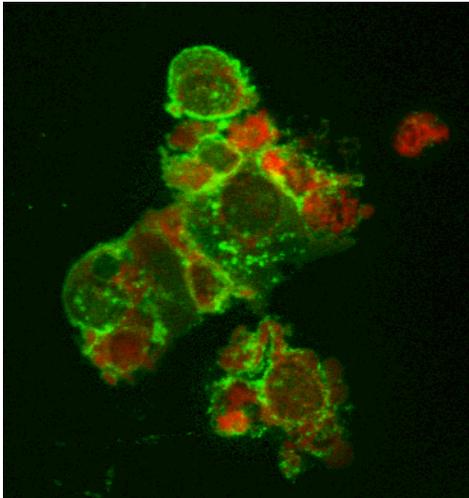
3 décembre 2007

St-Pierre, la Réunion

Pr Gilles Brücker, Martine Ledrans, Vincent Pierre

Les arboviroses émergentes

Le chikungunya, un virus pas vraiment nouveau...
mais assez mal connu en 2005...



Chikungunya virus: CHIKV

Family *Togaviridae*, genus *Alphavirus*.

***Arbovirus* = mosquito-borne – *Aedes* spp.**



Historique des épidémies

- **Tanzanie :1ère description 1952**
- **Thaïlande: 1958 →1970, puis réémergence en 1988 sur un mode sporadique**
- **Cambodge (61-62) Vietnam(64), Myanmar**
- **Sri Lanka(65), Calcutta (64), Madras(65-73),**
- **Indonésie (82-85-98), Philippines (54-56-68), Malaisie**
- **Angola(70-71), RCA (78-79)**

Tableau des épidémies:

Des séroprévalences souvent élevées

PAYS	ANNEE	N CAS	SEROPREVALENCE
INDONESIE (Laras)	2001/2003	250 (en moy)	8 % à 94 %
CAMEROUN (Ndip)	2004	234	47 %
CONGO (Muyembe)	1999/2000	8 à 49	49 à 75 %
INDE (Padbijdi)	2002	2400	15 %
SENEGAL (Thonon)	1996	447 et 576	14 % à 74 %
THAILANDE (Thaikruea)	1991/1995	216 et ?	39 à 84 %
SOUDAN (MC Carthy)	1998	200	21 %
INDE	1963	389	4 % - 19 %
THAILANDE	1962	44 000 à 70 000	10-20 % 1 à 2 ans 70 % chez 15-19 ans 70-85 % chez 20-70 ans



Epidémie de Chikungunya à La Réunion



Le chikungunya dans l'Océan Indien

- Un virus venu d'Afrique, identifié aux Comores
- Une alerte précocément lancée par l'InVS dès mars 2005
- Une vigilance renforcée à la Réunion: :premiers cas avril 2005
- Une gravité potentielle sous estimée...ampleur et sévérité.....

alerte n'est pas alarme ?....

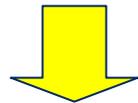
Dispositif de surveillance initial

1^{er} niveau

Signalement

- * Médecins sentinelles : cas suspects (ORS)
- * LABM : cas confirmés (ORS)
- * Médiateurs communautaires : cas suspects
- * Malades : cas autodéclarés (juillet 2005)

Surveillance des décès
et des formes graves
(octobre 2005)



2^{ème} niveau

Recherche active/rétrospective des cas/actions de lutte

LAV

- * 10 maisons autour des cas signalés ou découverts
- * Technique de proche en proche → identification des foyers de transmission



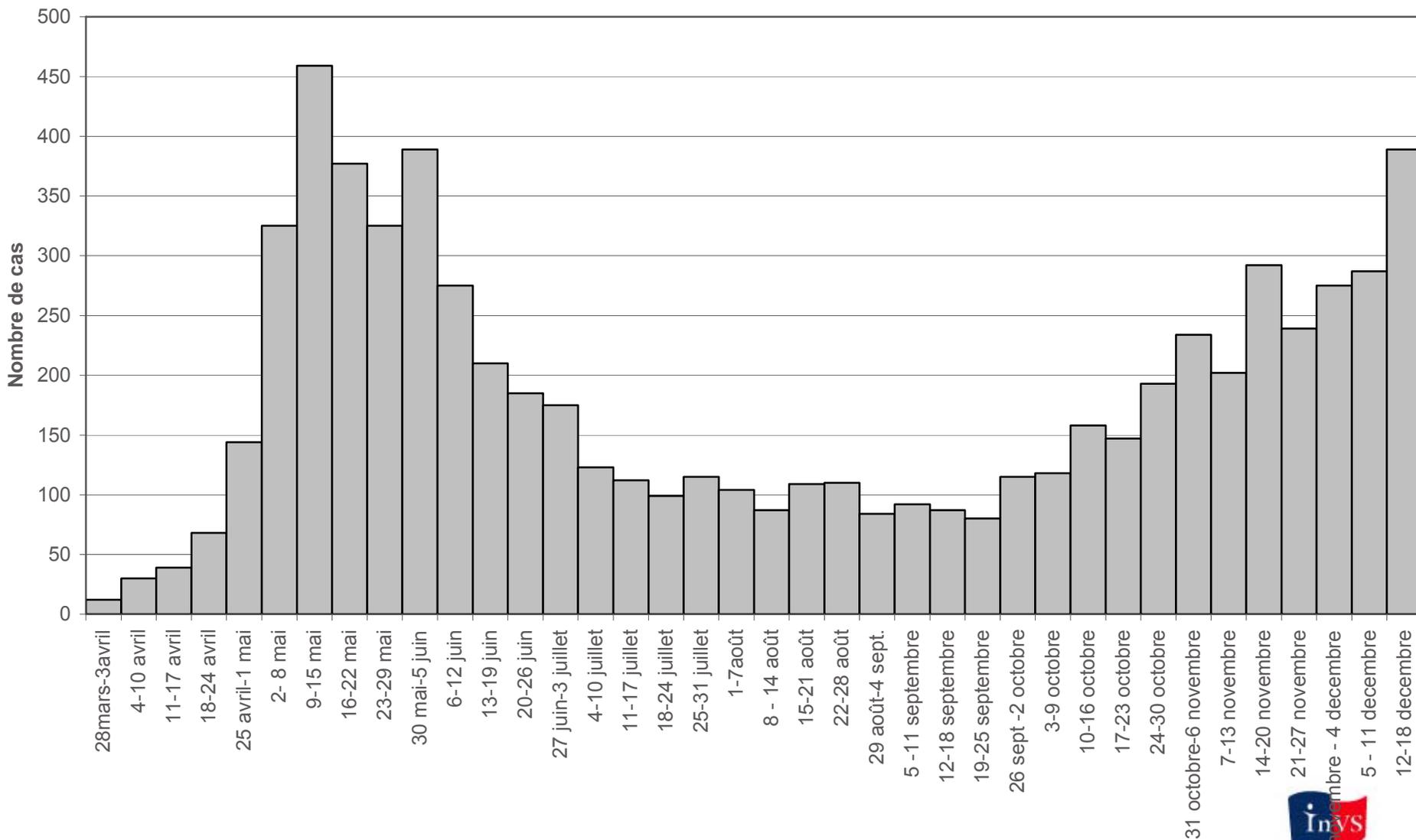
3^{ème} niveau

Exploitation des données

Cire

- * Suivi de l'épidémie : analyse temporelle, spatiale, et en nombre de cas
- * Documentation des caractéristiques des cas
- * Communication hebdomadaire autorité sanitaire, presse, site Web ORS

L'épidémie d'avril à mi-décembre 2005





Relance de l'alerte en septembre :

- Des formes graves émergentes
- Des cas de transmission materno-infantiles
- Une mission de métropole : DGS/InVS/Afsset en décembre
- Surveillance mortalité
- Surveillance hospitalière mise en place en janvier

Surveillance en phase d'épidémie massive

- A partir du 19 décembre 2005
 - Accélération brutale de l'épidémie
(Passe de moins de 400 cas semaine 50 à plus de 2000 semaine 51)
 - La LAV n'est plus en mesure d'investiguer tous les cas
- Le suivi de la tendance est basculé sur le réseau de médecins sentinelles (ORS)
 - Confronté à un faisceau d'autres indicateurs
 - Poursuite de la surveillance des certificats de décès et des formes graves
- L'incidence hebdomadaire est estimée
 - **Étude de corrélation : réseau / recherche active** (40 premières semaines de l'épidémie)
 - **Application d'un coefficient multiplicateur de 67** ($IC_{0,95} = [0 ; 150]$)

Chikungunya Grave épidémie à la Réunion

LE PREFET de la Réunion a annoncé un plan d'action pour lutter contre l'épidémie de chikungunya qui a atteint 6 200 personnes en neuf mois dans l'île. L'épidémie a commencé aux Comores en février 2005, pour atteindre la Réunion à la fin du mois de mars, et touche aujourd'hui toutes les régions de l'île. Les autorités australes avaient espéré que la période de l'hiver austral (avril-octobre) arrêterait la propagation de la maladie. Selon la Drass, cinquante malades supplémentaires sont enregistrés chaque jour et les autorités sanitaires craignent l'arrivée de la période des pluies, propice à l'éclosion des larves.

« Chikungunya » est un mot swahili qui signifie « *marcher courbé* ». Maladie virale transmise par les moustiques, elle se caractérise par de la fièvre, une fatigue générale et des douleurs musculaires et articulaires qui peuvent durer plusieurs semaines. Certaines formes restent asymptomatiques, D'évolu-

tion bénigne, l'affection peut entraîner des complications neurologiques, notamment des méningo-encéphalites. Si aucun décès n'a été enregistré, deux cas compliqués ont été observés chez une femme de 56 ans et chez un nouveau-né. Aucun cas de transmission interhumaine n'a été décrit, mais trois observations locales ont fait suspecter une possible transmission materno-fœtale.

La lutte contre la maladie repose essentiellement sur la prévention de la prolifération des moustiques et la réduction des sources possibles de gîtes larvaires que constituent les eaux stagnantes.

Une mission d'expertise technique commune de l'Institut de veille sanitaire (InVS), de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), de l'Institut de recherche pour le développement (Ird), coordonnée par l'Inspection générale des affaires sociales, a été diligentée sur place par les ministres concernés,

Xavier Bertrand et François Baroin. Elle devrait rendre à la fin du mois un rapport à partir de l'évaluation approfondie effectuée lors de la troisième semaine de décembre sur les prévisions épidémiologiques, les possibilités d'éradication et les moyens et méthodes de lutte antivectorielle à mettre en œuvre.

Des moyens importants ont déjà été déployés pour faire face à l'épidémie. Près de mille personnes ont été formées pour relayer les informations pratiques de protection individuelle et de destruction des gîtes larvaires. De même, 280 000 euros ont été engagés pour accroître les moyens matériels auxquels viennent s'ajouter 52 000 euros de dotation supplémentaire attribuée par le ministre de la Santé. Selon le préfet, 1 million d'euros sera prochainement débloqué pour renforcer les moyens sur le terrain et mener une campagne de communication.

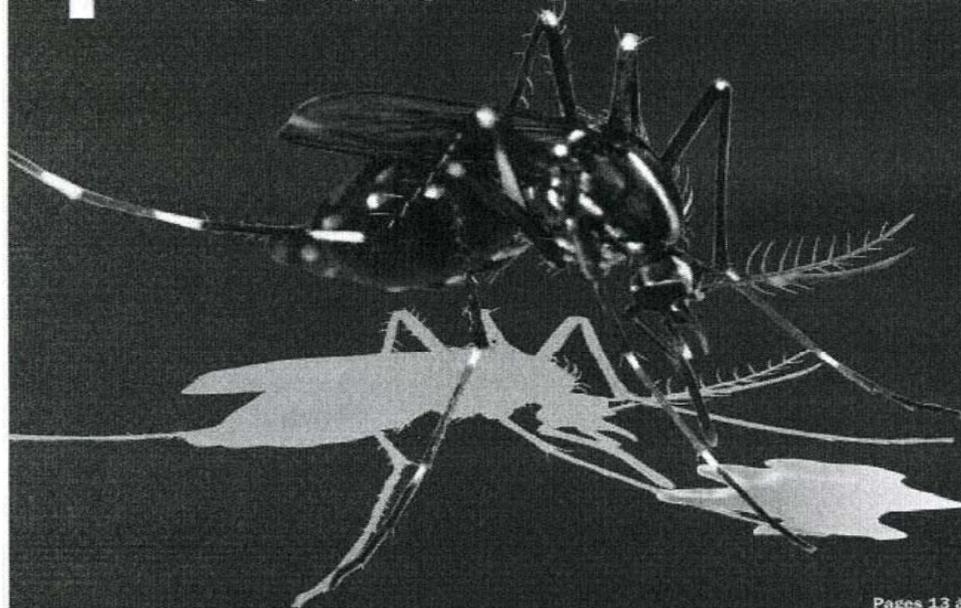
> Dr L. A.

Des médias très présents.....

LE JOURNAL DE L'ILE

*Le directeur général de la Santé définit une nouvelle
stratégie de lutte mais ne se fait pas d'illusions*

Le CHIK enfin pris au sérieux



Pages 13 à 17

parfois virulents.....

LE JOURNAL
DE L'ILE

*Alicia, trois mois, victime du chikungunya,
brûlée par un médicament contre la fièvre...*

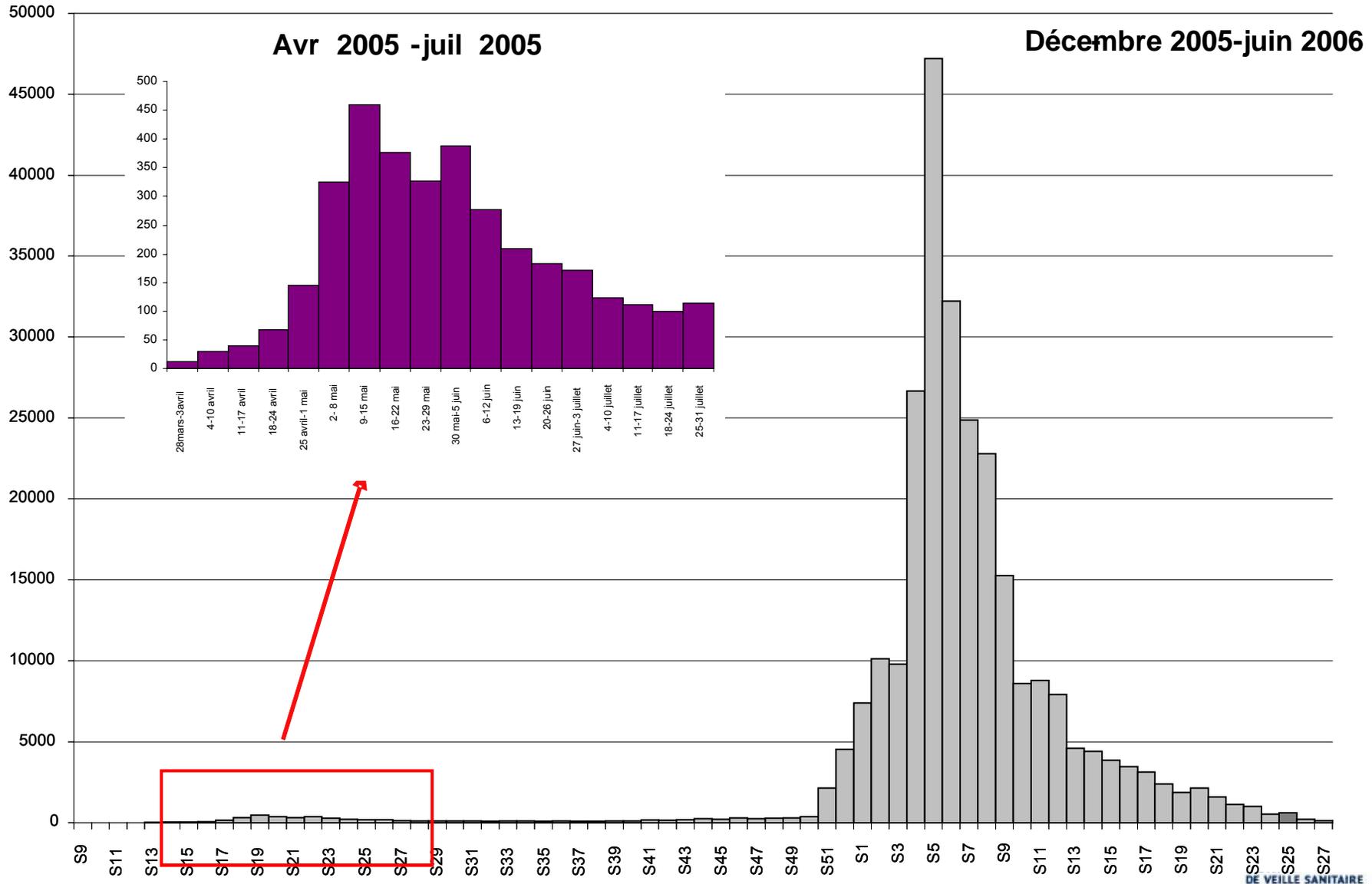
Bébé martyr



LA SAINTE-ANNE DE PARIS

Page 15

Une flambée épidémique dramatique : décembre 2005-juin 2006

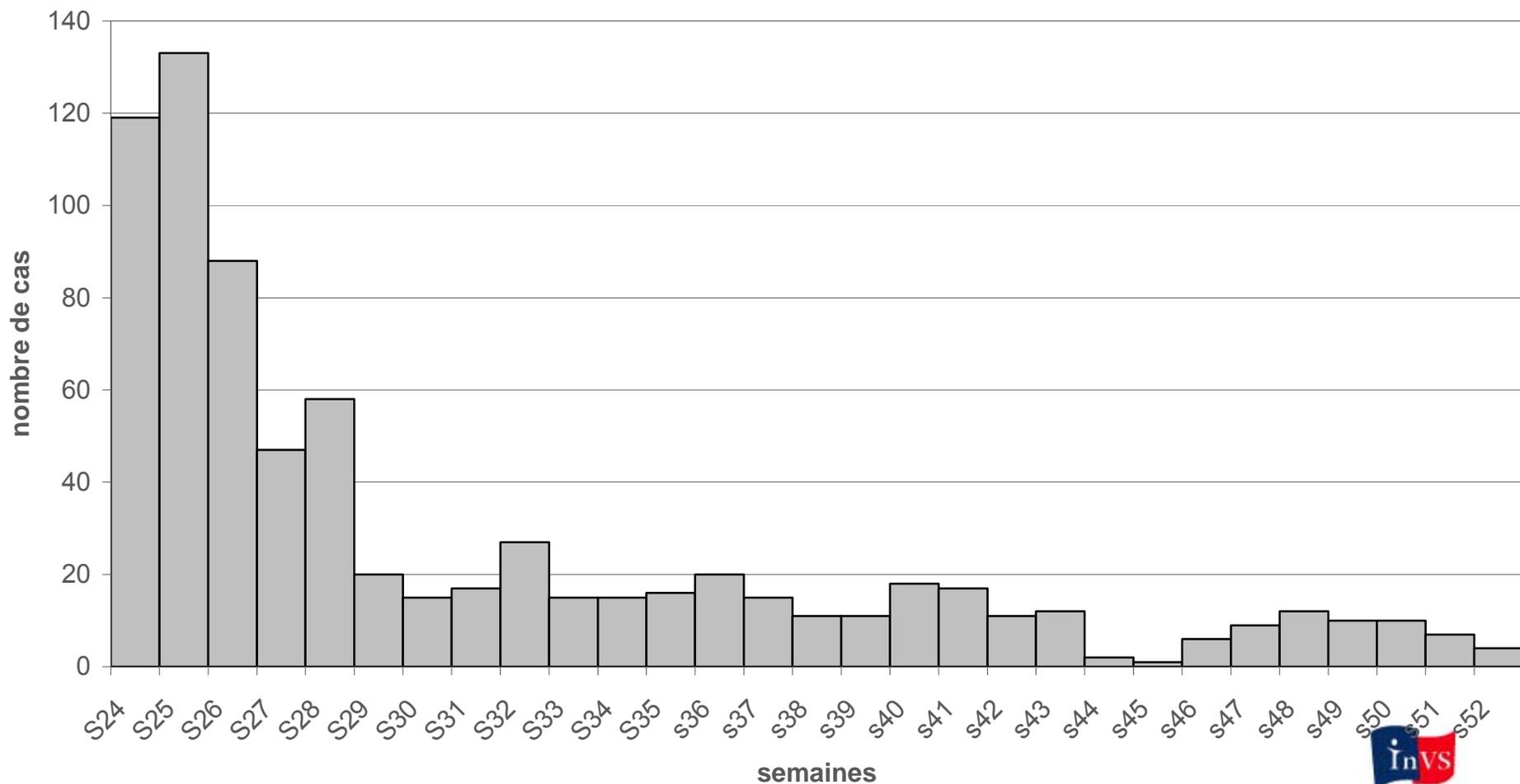




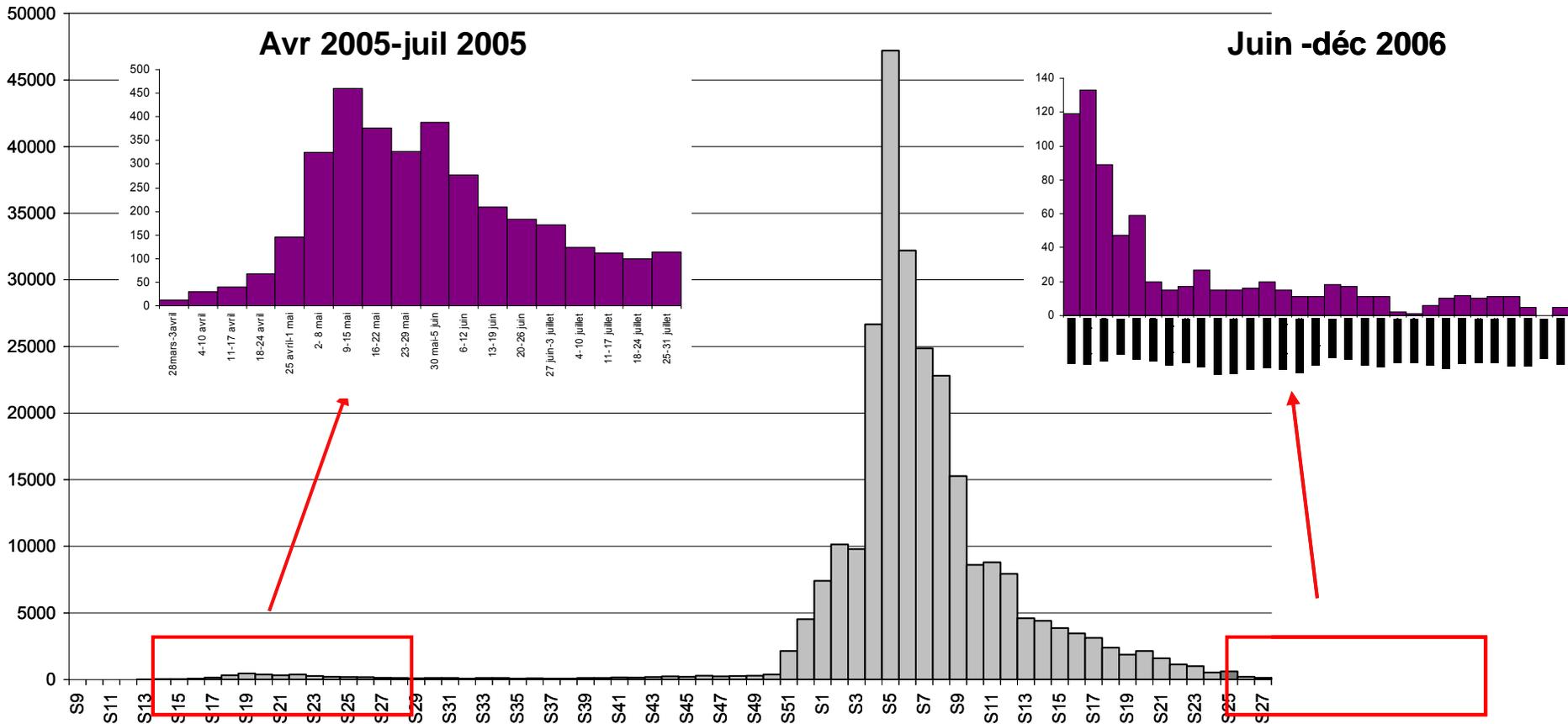
La période post-épidémique: nécessité d'une adaptation de la surveillance

- A partir du 12 juin 2006
 - Baisse spectaculaire du nombre de nouveaux cas avec l'arrivée de l'hiver austral
 - *L'extrapolation des données du réseau sentinelle atteint ses limites*
- Le dispositif de surveillance est à nouveau basculé sur un dispositif de recherche active des cas, renforcé par rapport à 2005
 - Signalement par médecins en liaison avec l'Ordre et l'URML, pharmaciens, urgences hospitalières et Samu
 - *Recherche active sur 100 maisons autour des cas signalés*

La décrite de juin à décembre 2006



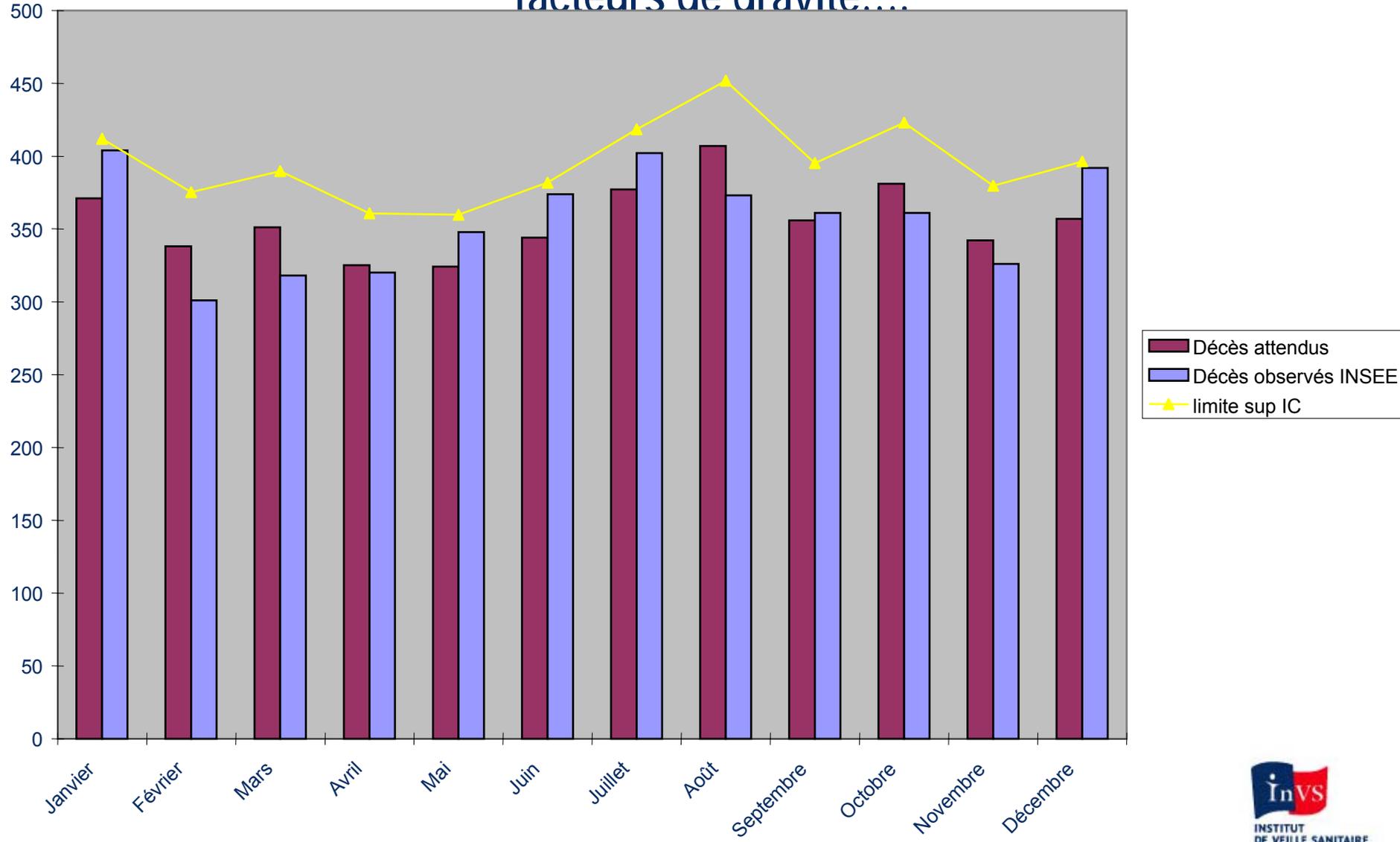
La courbe épidémique complète



Quel impact sanitaire dans la population ?

- Taux d'attaque : 35 % (266 000 cas)
- Formes graves : 876 ~ 3 ‰
 - 224 cas pédiatriques
 - 44 formes néonatales
 - 222 formes sévères chez des adultes
(au moins 1 fonction vitale)
avec 11 % de décès
- Mortalité
 - accroissement sensible au pic épidémique entre janvier et mai avec des variations mensuelles respectives de : 7%, 34%, 25% et 10%,
soit au total un excès estimé de 267 décès pour l'île,
 - nombre de certificats décès mentionnant le chik = 254.

Mortalité 2005 INSEE-InVS: pas de facteurs de gravité...





Analyse des certificats de décès (Eric Jouglu, CepiDC Inserm)

- **Décembre 2005** : aucun certificat ne mentionne le Chik
- **Janvier-Février 2006** : 125 certificats de décès
 - en cause initiale : 67 (54 %)
 - en cause associée : 58 (46 %)
 - ces 125 certificats représentent 14 % des décès
 - 74 % après 65 ans, 25 % après 85 ans
 - si cause associée : rôle en cause initiale du diabète et des maladies digestives

Quel impact socio économique ?

Chik Réunion → estimations : ↘ 100 à 600 M €

Le tourisme chute de 30 %

Aides économiques : Fonds de secours exceptionnel

> 8000 dossiers reçus . 42 % commerce

. 31 % tourisme

70 % avis favorable

> 18 M € accordés



Impact socio-economique: Enquête IEDOM entreprises

1. Tourisme ++

↳ du chiffre d'affaire 20 à 80 %

- Atteinte du personnel 20 %
- Durée moyenne arrêt maladie 5 jours

2. Commerce de détail: ↳ 10 à 20 % de l'activité

3. Services marchands: idem

Quelle analyse du dispositif de surveillance ?

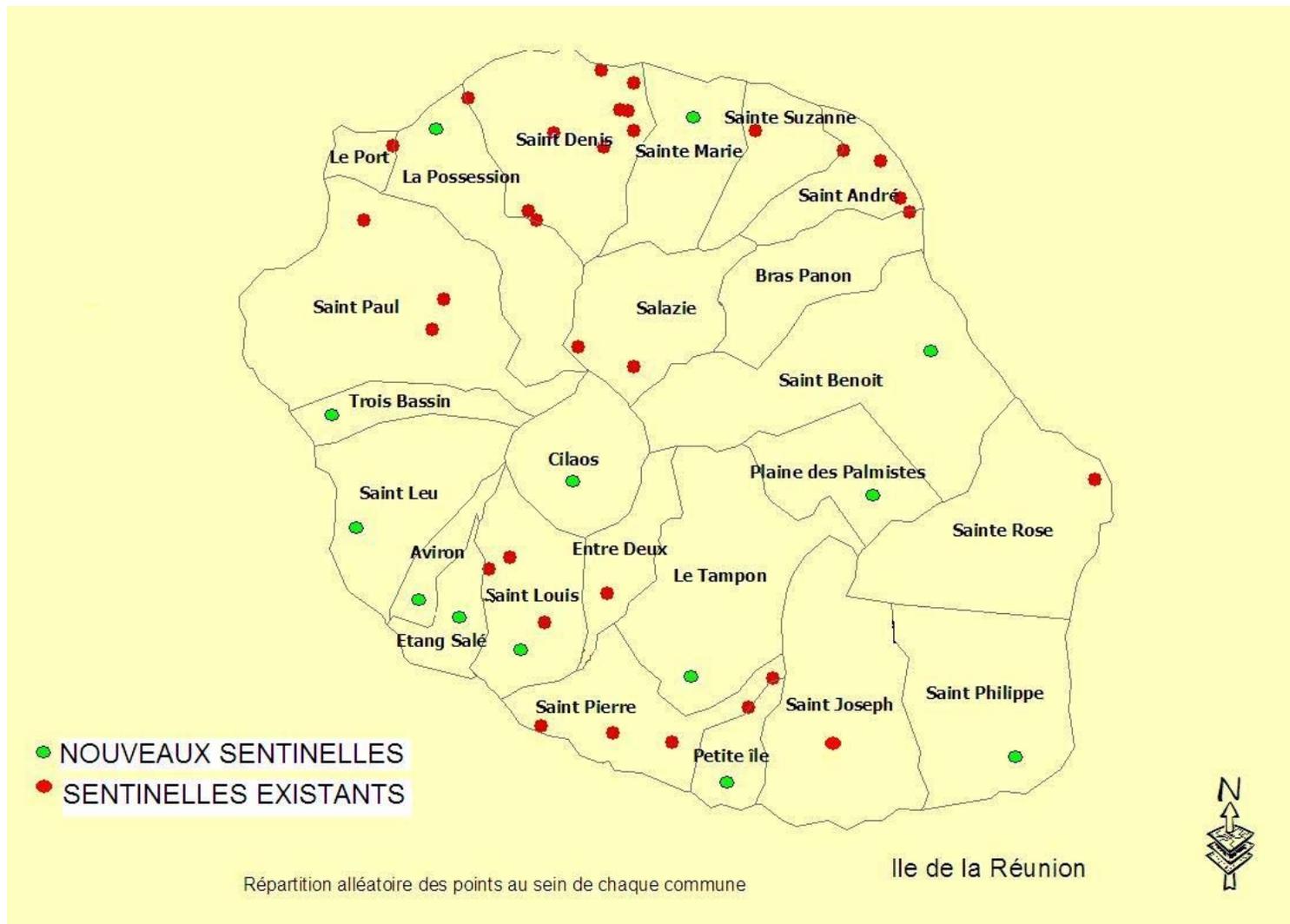
- Un dispositif robuste...une concordance entre enquêtes de séroprévalence et surveillance à souligner

Enquête	Date	Résultat	Surveillance
Ipsos	févr/06	19,50%	20%
Inserm	févr/06	19%	20%
Inserm	août-oct/06	38 % (32 %)	34%

Grâce à :

- Un réseau sentinelle réactif
- Un renforcement pour la couverture géographique
- Un dispositif qui s'est adapté au niveau de transmission

Réseau de surveillance par des médecins, La Réunion 2005 (n=31) 2006(n = 45)





La surveillance entomologique: un élément clé de l'équation épidémiologique...

Des questions essentielles :

- Les données entomologiques : quelle valeur predictive ?
- La LAV : quel impact sur le taux de transmission ?
- La recherche sur ce vecteur : mutation du virus et adaptation au vecteur ; place dans l'estimation du R_0 ?

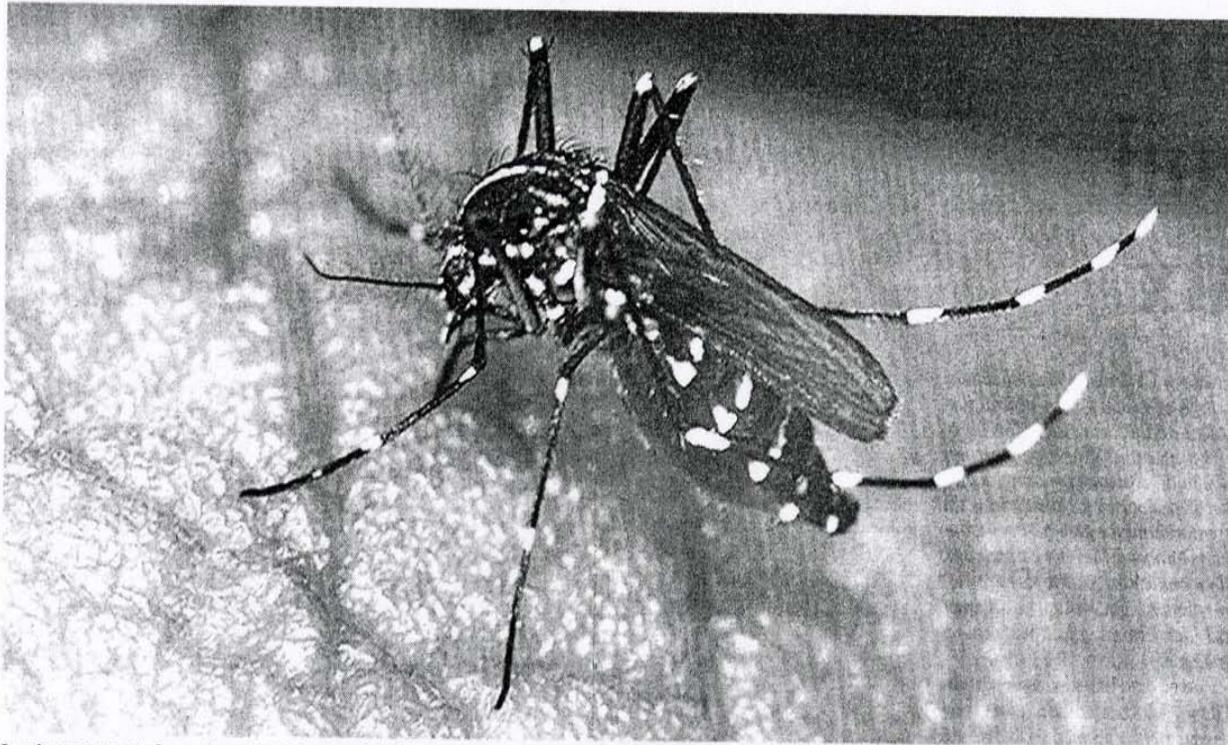
Chikungunya : un virus mutant à la Réunion

VIROLOGIE

Selon l'Institut Pasteur, l'épidémie ayant touché plus de 250 000 personnes en 2006 à l'île de la Réunion aurait été provoquée par un virus muté ayant un fort tropisme pour le moustique vecteur.

UNE TOUTE petite mutation sur un microscopique virus a-t-elle suffi pour faire exploser l'épidémie de chikungunya à l'île de la Réunion en 2006 et provoquer la contamination de plus de 250 000 personnes ? Une modification d'un seul gène sur ce virus transmis à l'homme par un moustique a-t-elle pu être responsable de la crise sanitaire et politique liée aux infections massives survenues il y a deux ans ? La réponse n'est pas univoque.

Néanmoins, des chercheurs de l'Institut Pasteur viennent de montrer que le virus responsable de la grande vague d'épidémie de chikungunya en 2006 à La Réunion présentait une mutation le rendant beaucoup plus facilement transmissible que celui qui avait été isolé en 2005 dans cette région. Il apparaît ainsi, selon leurs derniers travaux publiés hier par la revue internationale *PLoSOne*, que le virus 2006 est capable dans le même temps de contaminer deux fois plus de moustiques du type *Aedes albopictus* par rapport à celui de 2005. Et cela, juste à cause d'une toute petite modification génétique.



Le virus mutant observé en 2006 s'est multiplié deux fois mieux chez le moustique *Aedes albopictus* que sa version de 2005. Thierry Roux/AFP

Revenons en arrière. En 2005, apparaît pour la première fois sur l'île de la Réunion, quelques cas de chikungunya, une maladie infectieuse due à un virus transmis par un moustique, et induisant fièvre, douleurs articulaires et une immense fatigue pendant plusieurs semaines chez un certain nombre de patients. La maladie explose fin 2005, avec au plus fort

de l'épidémie en janvier 2006 plus de 47 500 cas par semaine sur cette petite île de l'océan Indien.

L'intestin comme porte d'entrée

Dès le printemps 2006, les chercheurs de l'Institut Pasteur mettent en évidence une mutation particulière du virus chikungunya isolée en 2006 chez les malades réunionnais. Les virus porteurs de

cette mutation se sont répandus au cours de l'épidémie, supplantant les virus non mutés observés, eux, en 2005. Cette mutation concerne une protéine impliquée dans l'adhésion du virus au niveau de l'intestin du moustique, sa porte d'entrée dans ce vecteur. Les chercheurs émettent alors l'hypothèse que cette mutation a facilité l'explosion épidémique de 2006.

Marie Vazeille et Anna-Bella Failloux (Institut Pasteur, Paris), en collaboration avec l'Institut de recherche en développement (IRD) et la Direction des affaires sanitaires et sociales de la Réunion, ont alors décidé de vérifier en laboratoire si le virus de 2006 avait une agressivité supérieure à celui de 2005. Pour cela, des expériences ont été lancées afin de comparer le

comportement des moustiques contaminés par l'un ou l'autre type de virus. « Cela nous a permis de montrer que le virus majoritaire en 2006 se multipliait deux fois mieux au sein du moustique que celui de 2005. Le virus muté infecte les cellules de l'intestin de 100 % des moustiques exposés. Alors que l'autre virus ne les infecte pas à tous les coups, explique Marie Vazeille. Après contamination, le virus se retrouve deux jours plus tard dans les glandes salivaires de l'insecte vecteur. » Le virus mutant aurait incontestablement une plus grande capacité à passer à travers le tube digestif du moustique.

Reste à savoir si cette mutation est en cause dans l'explosion épidémique de 2006. Et là, les avis divergent fortement. Pour les chercheurs ayant réalisé ce travail, il est possible que cette mutation, associée au fait que les moustiques pullulaient à la Réunion à cette époque et que la population jamais en contact avec ce virus était vierge de toute immunité, explique l'explosion incroyable du nombre de cas pendant une courte période. Pour le Pr Antoine Flahault, qui a présidé le groupe de travail sur ce sujet, ces résultats sont très intéressants, même si sur le plan épidémiologique, l'analyse des courbes et les modélisations mathématiques ne sont pas en faveur de l'impact majeur d'une mutation pour justifier cette contamination massive.

MARTINE PEREZ



Que s'est-il passé à Mayotte ?

- Une épidémie comparable par son taux d'attaque
- Une surveillance inadaptée en raison du faible recours aux soins mais valide pour l'évolution de la situation
- Une gravité mal estimée

Des enquêtes concordantes

Tableau 1 Prévalence des anticorps anti-chikungunya chez les femmes enceintes de Mayotte, France en octobre 2005 et en mars-avril 2006 / *Table 1* Prevalence of chikungunya antibodies among pregnant women in Mayotte, France in October 2005 and March-April 2006

Échantillons	Profil d'infection récente IgM+ et IgG- ou IgM+ et IgG+		Profil d'infection ancienne IgG+ et IgM-	
	N (%)	[IC95 %]	N (%)	[IC95 %]
Échantillon octobre 2005 (n = 316)	2* (1,6)	[0 - 5]	6 (1,9)	[1 -4]
Échantillon mars-avril 2006 (n = 629)	163 (25,9)	[21-29]	12 (1,9)	[1-3]

* Seuls 123 sérums ont été testés en IgM en raison de contraintes techniques

Tableau 2 Caractéristiques démographiques des personnes ayant rapporté un épisode clinique de chikungunya, 1^{er} janvier - 10 mai 2006, Mayotte, France / *Table 2* Demographic characteristics of subjects who reported a clinical episode of chikungunya, 1 January 2006 - 10 May 2006, Mayotte, France

Caractéristiques	Nombre de répondants	Nombre de cas de chikungunya présumé	Prévalence % [IC 95 %]
Sexe			
Masculin	1 068	257	24,0 [21,5 - 26,7]
Féminin	1 119	299	26,7 [24,1 - 29,4]
Total*	2 187	556	25,7 [23,9 - 27,6]
Classes d'âge (ans)			
0 - 14	987	195	19,7 [17,3 - 22,4]
15- 24	432	109	25,2 [21,2 - 29,6]
25- 34	258	87	33,7 [27,9 - 39,8]
35- 44	214	65	30,3 [24,3 - 37,0]
45- 54	136	46	33,8 [25,9 - 42,4]
55- 64	80	33	41,2 [30,3 - 52,8]
≥ 65	80	28	35,0 [24,7- 46,5]
Total*	2 187	563	25,7 [23,9 - 27,6]

Une épidémie comparable , un faible recours aux soins

Figure 1 Nombre de cas de chikungunya par mois d'apparition des signes, 1^{er} janvier - 10 mai 2006, Mayotte, France / *Figure 1* Number of chikungunya cases by month of symptoms occurrence, 1 January - 10 May 2006, Mayotte, France

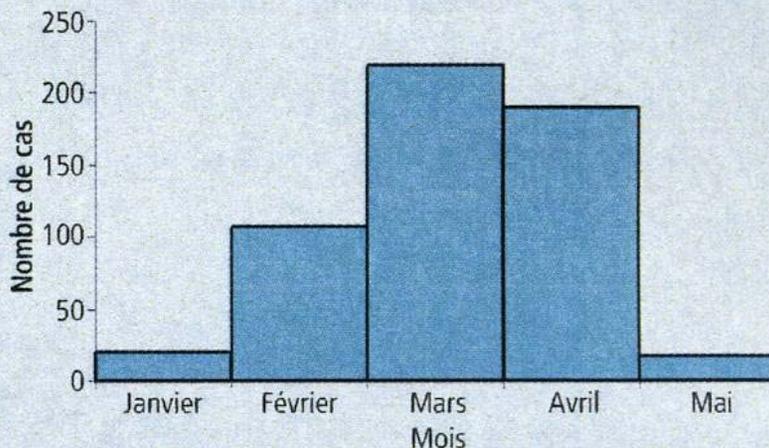
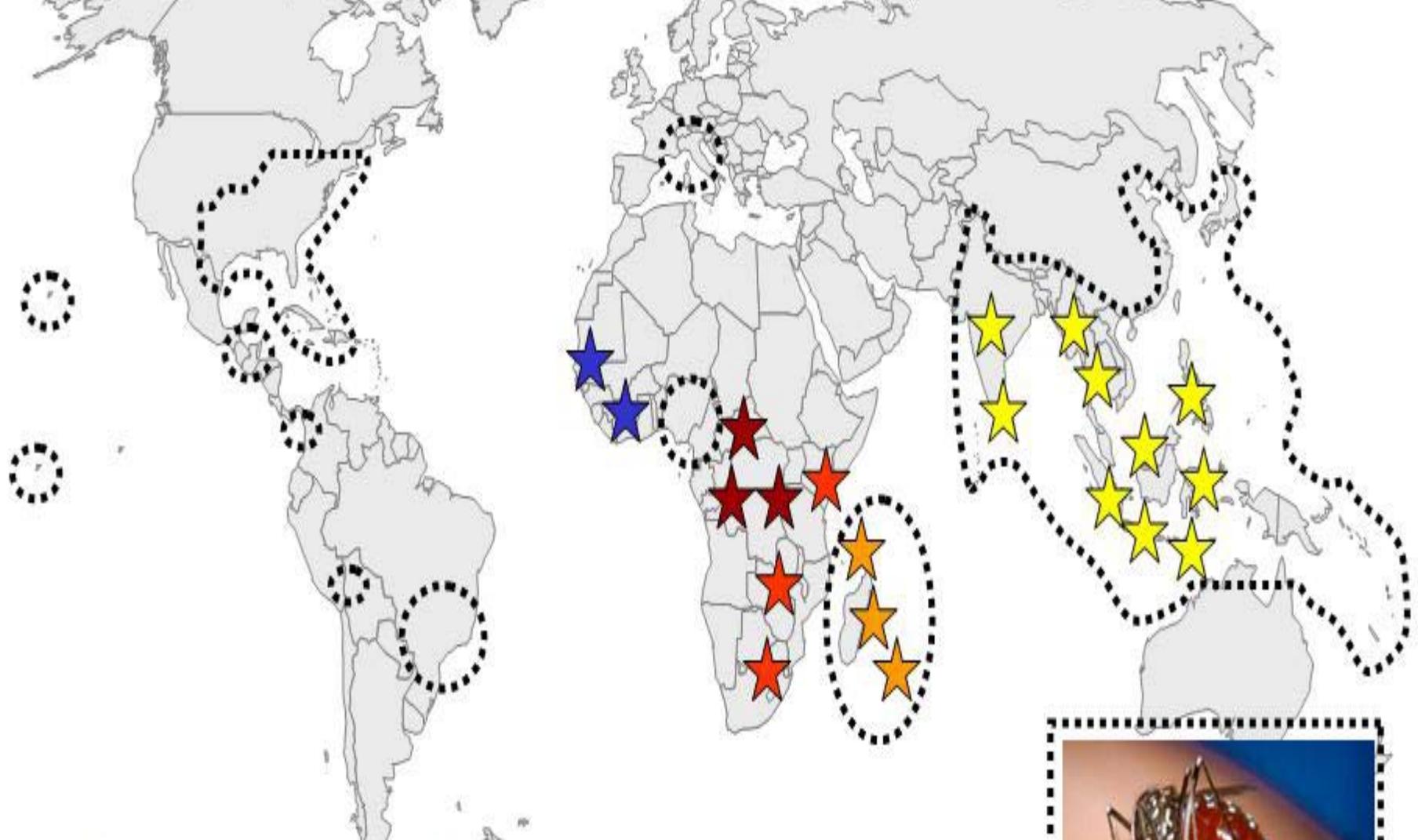


Tableau 3 Type de soins choisi par les personnes (n=577) ayant rapporté un épisode clinique de chikungunya, 1^{er} janvier - 10 mai 2006, Mayotte, France / *Table 3* Type of health care selected by subjects (n=577) who reported a clinical episode of chikungunya, 1 January - 10 May 2006, Mayotte, France

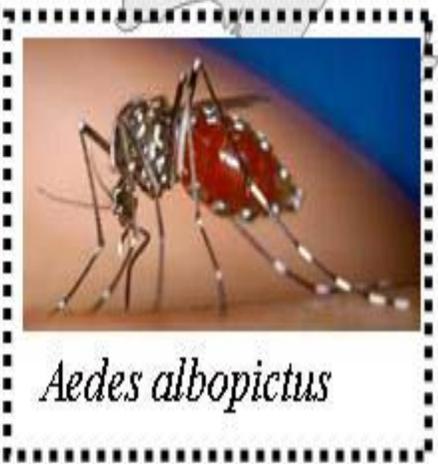
Type de soins	N (%)
Inconnu	21 (3,6)
Automédication exclusive	4 (0,7)
Médecine traditionnelle exclusive	306 (53,1)
Médecine moderne exclusive*	77 (13,3)
Médecines traditionnelle et moderne	169 (29,3)
Total	577 (100)

* Consultation en dispensaire, cabinet de médecine libérale, hôpital



- ★ Western African
- ★ Central African
- ★ Eastern and southern African
- ★ Indian Ocean
- ★ Asian

variants of Chikungunya virus

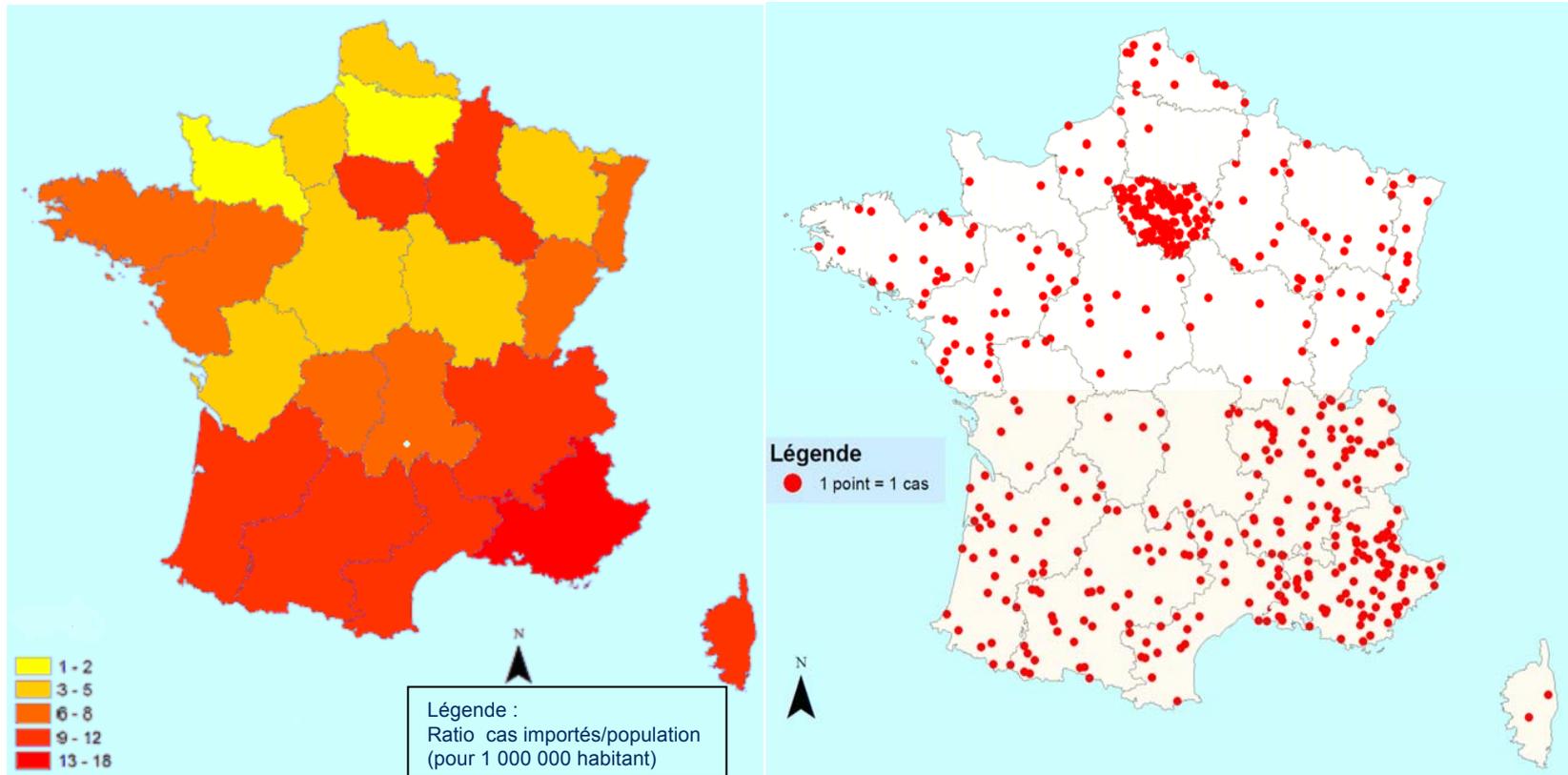


Aedes albopictus

Quelle surveillance pour les régions indemnes ?

- **Aux Antilles**
 - auto signalement des voyageurs à l'arrivée
 - signalement des cas suspects par les professionnels de santé
 - renforcement de la LAV
- **En métropole : DO chik (juillet 2006)**
 - surveillance renforcée (cas suspects)
 - lutte anti vectorielle

Répartition géographique des cas de chikungunya importés en France métropolitaine, mars 2005-avril 2006 (nombre de cas et ratio cas/population)



Origine géographique des cas importés

Sur les 140 fiches pour lesquelles la provenance des voyageurs était précisée, 97 concernaient des personnes ayant récemment voyagé à la Réunion, 28 aux Comores, 5 à Mayotte, 5 à l'île Maurice, 2 au Madagascar, 2 aux Seychelles et 1 au Cameroun.

Et demain ?

- Le chik en Europe
- épidémie en Italie



Mission Report | Chikungunya in Italy, 17-21.09.2007



Joint ECDC/WHO visit for European risk assessment

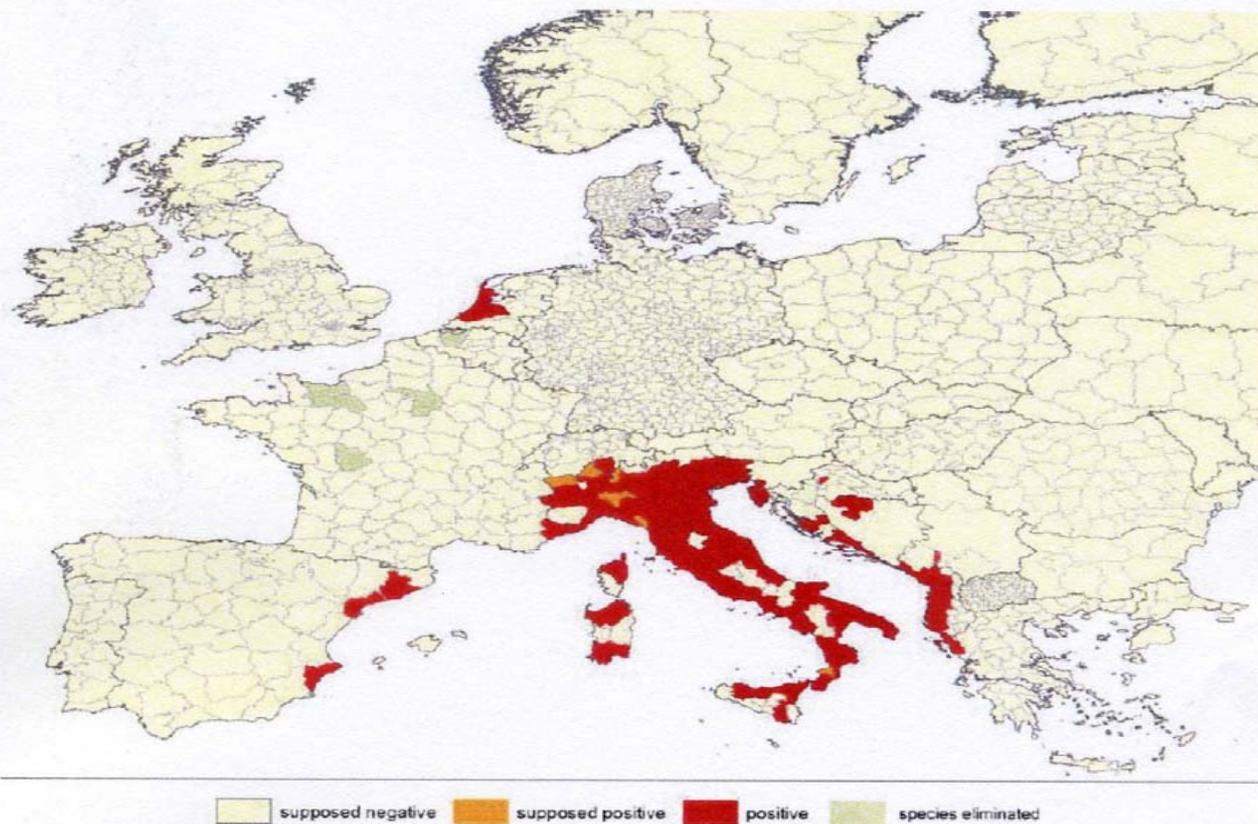


Figure 3: Presence of *Aedes albopictus* in Europe, per province, as of January 2007. ²



AGENCE RÉGIONALE
DE L'HOSPITALISATION
LA RÉUNION - MAYOTTE



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Plan Chikungunya La Réunion

Version 23 octobre 2006

La surveillance du Chikungunya à la Réunion

- La phase inter-épidémique : caractérisée par une absence de transmission autochtone de Chikungunya
- La phase épidémique : 3 niveaux (faible, moyenne ou grande intensité)

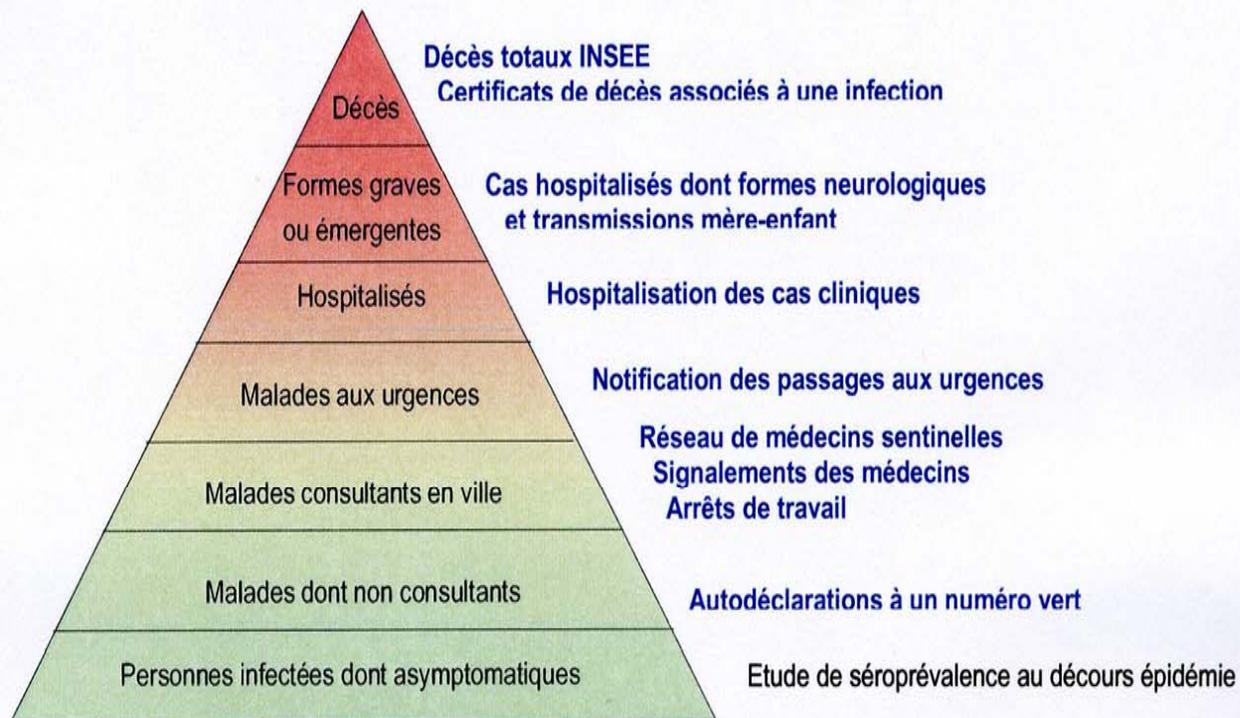
*Ces niveaux calibrent : surveillance et actions de prévention,
lutte et prise en charge des personnes malades :*

- Niveau de veille : phase inter-épidémique
 - Niveau 1 : épidémie de faible intensité (moins de 100 cas par semaine autochtone)
 - Niveau 2 : épidémie de moyenne intensité (100 à 500 cas par semaine)
 - Niveau 3 : épidémie massive (plus de 500 cas par semaine)

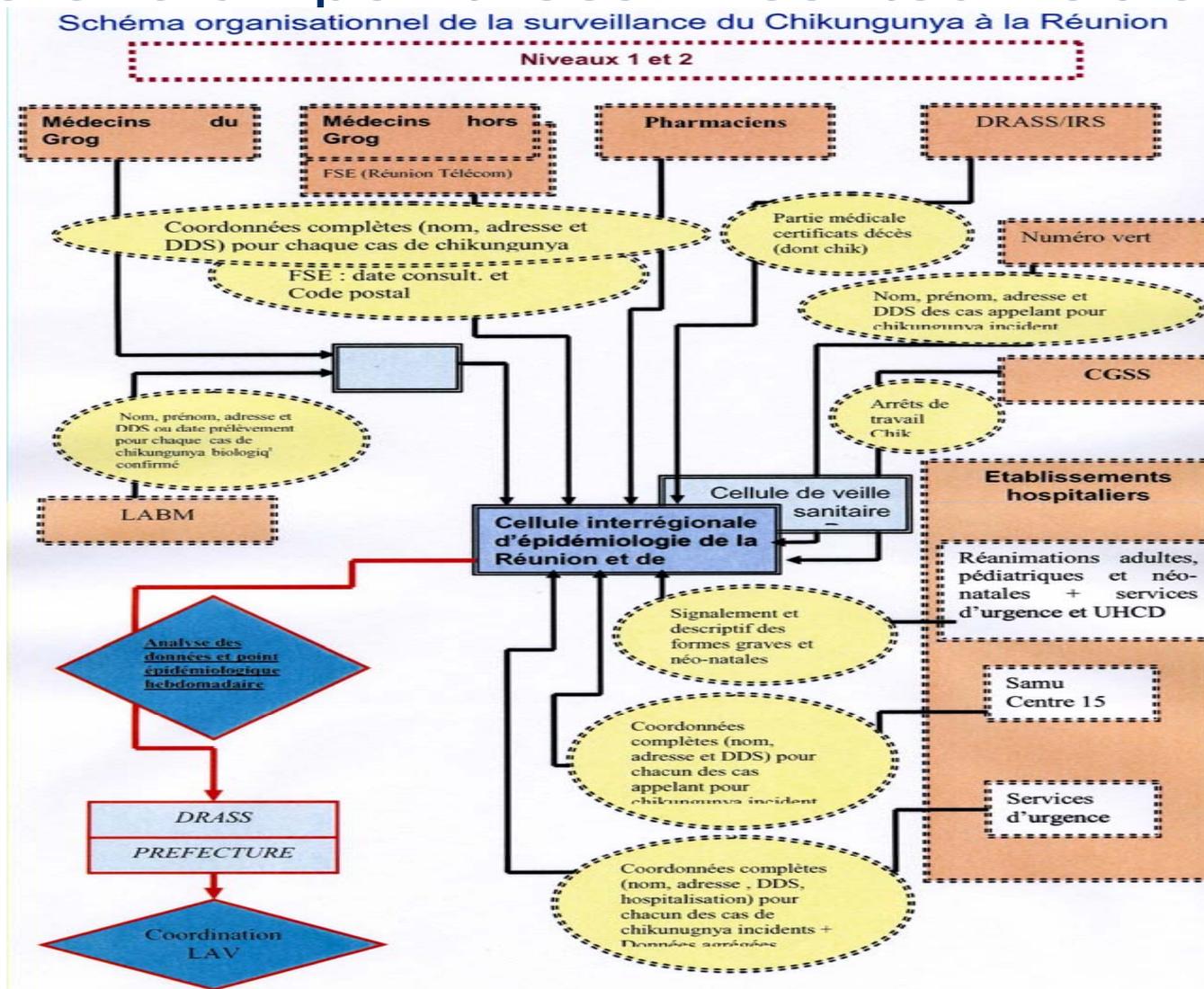
L'ensemble du plan, à l'exception de la partie hospitalière, est organisé selon ces 4 niveaux.

Place des différents outils dans la surveillance : le rôle des médecins est crucial

Figure 1. Schéma général du dispositif de surveillance lors d'une épidémie massive



De nombreuses sources nécessaires: la cire un point focal incontournable



Conclusion (1)

- 1 la **veille sanitaire** doit savoir prendre en compte :

les événements cliniques (cas)

les agents infectieux (virus)

la situation entomologique (vecteur)

et ...la réceptivité de la population



**rôle des
réseaux**

- 2 l'émergence d'un **risque** doit s'accompagner d'une étude de **prévision \ prédiction \ modélisation....**:rôle de la recherche

Conclusion (2)

- 3 **la veille sanitaire** doit être régionale et internationale soutenue par des programmes de recherche :
Le CRVOI : un rôle indispensable pour promouvoir les recherches dans la pluralité des champs concernés
La place des sciences sociales doit être soulignée.
- 4 **le système d'alerte** doit pouvoir enclencher, dans le cadre d'un **plan de contrôle** anticipé ,les modalités d'intervention des pouvoirs publics.