

CHAPITRE 5

Objectifs pour un système national et/ou régional de surveillance de la dengue dans les domaines de l'alerte et du suivi des tendances

Pascal CHAUD, Jean-Paul GONZALEZ, Bruno HUBERT

Liste des abréviations

CAREC : Caribbean Epidemiology
CHU : Centre hospitalier universitaire
DDASS : Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales
DFA : Département français d'Amérique
DHF : Dengue Haemorrhagic Fever
DSD : Direction de la santé et du développement social
DSS : Dengue Shock Syndrome
ELISA : Enzyme-linked immuno sorbent assay
IgA, G, M : Immunoglobulines A, G, M
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAHO : Pan American Health Organization
PCR : Polymerase Chain Reaction
PEV : Programme élargi de vaccination
SIG : Système d'information géographique

Préambule

Classiquement, les objectifs de surveillance épidémiologique d'une maladie peuvent se décliner en trois grandes composantes, l'alerte et l'intervention précoce, la connaissance de la maladie, l'évaluation des mesures et des programmes de lutte et de prévention, toutes trois pertinentes dans le domaine de la lutte contre la dengue.

En l'absence de vaccin et de traitement spécifique, et en dehors des activités de sensibilisation communautaire dont les effets durables ne peuvent être escomptés que sur le très long terme, le contrôle de la dengue repose essentiellement sur une détection de tous les foyers épidémiques afin de limiter au mieux la survenue de cas secondaires en mettant en place le plus rapidement possible des mesures ciblées et appropriées de lutte contre le vecteur.

L'alerte et l'intervention représentent donc un objectif prioritaire de surveillance. Cette stratégie nécessite non seulement de s'appuyer sur un système de surveillance épidémiologique performant, capable de mobiliser en permanence tous les acteurs cliniciens et biologistes, mais aussi sur une excellente coordination entre les services chargés de la surveillance et les services de démoustication.

L'amélioration des connaissances sur la dengue est également un objectif capital pour la surveillance d'une maladie en pleine évolution dans le monde et au sujet de laquelle de nombreuses inconnues demeurent tant dans le domaine de sa dynamique de transmission au sein des populations que des mécanismes qui sont à l'origine de formes sévères, voire mortelles.

Pour être efficaces, les activités de lutte contre le vecteur supposent une adaptation et une remise en cause permanentes des stratégies ; ces dernières se heurtent d'une part aux capacités du moustique à résister aux insecticides et d'autre part à un manque d'adhésion de la société pour instaurer des comportements limitant la prolifération des gîtes d'*Aedes aegypti*. Dans ce contexte, la composante évaluative de la surveillance épidémiologique prend toute son importance. On sait aussi qu'à terme on devrait disposer d'un vaccin contre les quatre sérotypes de la dengue pour compléter les programmes actuels de lutte contre le vecteur. Cette perspective renforce, si besoin était, tout l'intérêt de constituer une banque de données de surveillance fiables afin d'évaluer l'efficacité des futures stratégies vaccinales.

Enfin, dans le cas d'une maladie transmise par un moustique, dont l'expansion est fortement liée aux conditions environnementales influençant sa reproduction et son activité, la surveillance épidémiologique doit être organisée en lien étroit et permanent avec la surveillance entomologique et le suivi des indicateurs environnementaux pertinents.

Ces propositions pour l'optimisation des systèmes de surveillance de la dengue émanent en grande partie des réflexions collectives des professionnels des Antilles et de la Guyane, notamment lors des travaux des réunions de Fort-de-France en juin 1998 (Blateau *et al.*, 1999) et de Cayenne en juin 2001 (Institut de veille sanitaire, 2001).

Définition des niveaux « national » et « régional » pour la surveillance de la dengue

L'organisation politique et administrative de la France intègre les départements français d'Amérique (DFA), parfois référencés sous le nom de « Région Antilles Guyane », parmi les « départements d'outre-mer » (DOM) ; véritables régions mono-départementales, ils disposent encore à ce jour d'un statut identique aux collectivités régionales et départementales du reste du pays.

De par leur situation géographique, les DFA se retrouvent, à l'instar des pays voisins de la Caraïbe, du Surinam ou du Brésil, dans la zone intertropicale de transmission endémo-épidémique de la dengue, alors que les autres régions de France métropolitaine en sont totalement exemptes, les seuls cas étant importés au retour de déplacements en zone d'endémie.

Quatre situations épidémiologiques, du risque de transmission le plus faible au plus élevé, ont été identifiées par la PAHO lors de réunions régionales de 1992 à 1994 (Gubler, Kuno, 1997). La France métropolitaine correspond à la situation 1, dans laquelle « le vecteur est absent, et sa présence

hautement improbable », alors que les DFA se trouvent tous dans la situation 4 : « Le vecteur est présent, la dengue est endémique avec des épidémies périodiques. »

Il est manifeste que les objectifs des systèmes de surveillance devront être adaptés aux caractéristiques épidémiologiques existant dans les différentes « régions » d'un même pays.

Les trois DFA, qui constituent des entités administrativement distinctes, restent cependant proches sur le plan socio-culturel et entretiennent des échanges humains importants (un ou deux vols par jour entre la Guyane et les Antilles, plusieurs vols ou ferrys quotidiens entre la Guadeloupe et la Martinique). Les systèmes de surveillance organisés dans ces trois territoires doivent donc être homogènes et en étroite communication.

De même, la surveillance de la dengue est indissociable du contexte des pays voisins des DFA, ce qui implique un échange régulier des informations, avec les instances internationales, en matière d'endémo-épidémie et d'alertes.

On comprend dès lors qu'il s'agisse de bien définir les qualificatifs « national » et « régional » de surveillance de la dengue.

Il est ainsi proposé que le terme « national » soit réservé à un système de surveillance destiné à la France « hexagonale » ou métropolitaine.

Le terme « régional » désignerait à la fois :

- le niveau « Région-département » défini par les limites administratives des trois DFA qui sont les limites opérationnelles pour la surveillance et le contrôle de la maladie ;
- le niveau « régional », élargi aux pays voisins des DFA dans la Caraïbe et en Amérique du Sud.

État des lieux de la surveillance épidémiologique au niveau « régional »

Systèmes de surveillance de la dengue aux Antilles françaises et en Guyane

Des systèmes de surveillance de la dengue, fondés sur un recueil actif des données auprès de réseaux de médecins sentinelles et des laboratoires réalisant les sérologies, existent depuis plus de dix ans aux Antilles. L'analyse des informations est réalisée par les DSDS (nouvelle dénomination des DDASS). Les services de lutte anti-vectorielle sont alertés en cas de survenue de cas groupés géographiquement. Les indicateurs (nombres de cas suspects brut et moyen par médecin et nombre de sérologies) sont examinés globalement pour le département et par commune afin de détecter une augmentation anormale.

En Guyane, la surveillance de la dengue a longtemps été assurée uniquement par l'institut Pasteur de Guyane, centre de référence pour les arboviroses. Il n'existe pas de réseau sentinelle de médecins libéraux équivalent à celui du dispositif antillais. Depuis 1999, la DSDS de Guyane assure la coordination de la surveillance de la dengue.

L'organisation actuelle de la surveillance de la dengue aux Antilles et en Guyane présente quelques limites.

La surveillance fondée sur les réseaux de médecins sentinelles a les qualités et les inconvénients inhérents à ce type de système. Elle est très réactive et efficace pour détecter des épidémies de cas suspects du point de vue clinique, soit localisées dans la zone d'attraction du médecin déclarant, soit déjà étendue. Sa représentativité est en revanche insuffisante et de nombreux secteurs des départements ne sont pas couverts (communes sans médecins sentinelles, agglomérations importantes). Sa très faible valeur prédictive du point de vue clinique en période endémique peut entraîner de fausses alertes qui devront malgré tout être gérées.

Depuis la mise à la nomenclature de la sérologie ELISA IgM de la dengue, la réalisation de cet examen qui était autrefois centralisée dans un seul laboratoire par département est maintenant effectuée par des laboratoires spécialisés métropolitains et par certains laboratoires privés locaux utilisant des kits diagnostics. Il a été estimé que plus de la moitié des demandes de sérologies est actuellement adressée soit en métropole, soit aux laboratoires privés utilisant les kits, et échappe donc au système de surveillance en place. Cette situation aggrave notablement le manque de représentativité de cet examen, fait déjà constaté et lié à plusieurs facteurs :

- Un désintérêt des médecins pour une prescription :
inutile à la prise en charge individuelle (absence de traitement spécifique et délai d'obtention des résultats trop important compte tenu de l'évolution de la maladie) et pouvant avoir une incidence sur le relevé d'activité établi par la Caisse d'assurance maladie.
- Un manque d'observance des patients qui peuvent hésiter d'une part à se rendre à nouveau dans un laboratoire, alors qu'ils sont la plupart du temps guéris, et d'autre part à investir financièrement dans une analyse qui leur paraît inutile s'ils n'ont pas de mutuelle complémentaire.
- Une transmission défailante ou incomplète des renseignements indispensables à la surveillance et aux interventions (adresse des patients, date des signes cliniques...) qui devraient être associés à la demande d'examen.

Le suivi des sérotypes circulants est actuellement très insuffisant aux Antilles. Il n'est en fait correctement assuré que pour la Guyane, par le Centre régional de référence des arboviroses, et, depuis quelques mois en Martinique, par le laboratoire de virologie du CHU de Fort-de-France.

Enfin, il n'existe pas de système structuré de surveillance des cas de dengue hospitalisés ou des formes sévères de la maladie dans aucun des trois départements. De ce fait, les données relatives aux cas de dengue hémorragique dans la région Antilles-Guyane restent très incomplètes à ce jour.

Systèmes de surveillance dans les pays de la Caraïbe et au Surinam

Au Surinam, le Bureau de santé publique (BOG) est en charge de la surveillance épidémiologique au niveau national. L'unité d'épidémiologie du BOG gère un double système d'information sanitaire au sein des huit districts côtiers : une information hospitalière provenant des cinq hôpitaux et un réseau sentinelle (« telefonade ») de trente stations, dont 70 % sont des centres des services de santé régionaux RGD et pour 30 % appartiennent au secteur privé ; les deux systèmes utilisent les définitions de cas du manuel de surveillance du CAREC (dengue, DHF/DSS, cas suspects seulement pour le réseau sentinelle) et font des notifications de manière hebdomadaire. La confirmation des diagnostics est assurée par le laboratoire central du BOG, qui utilise une technique ELISA IgM, les prélèvements pour isolement viral et PCR étant envoyés au CAREC.

La surveillance épidémiologique pour les deux districts de l'intérieur est assurée par la Mission médicale de l'intérieur (MZ). Le système d'information par approche syndromique que cette dernière met en œuvre, au sein de ses quarante-six postes de santé, ne cible pas spécifiquement les cas suspects de dengue.

Chacun des vingt autres pays et territoires du CAREC (Antilles anglophones et néerlandophones, Guyana, Belize) possède un Système d'information sanitaire (SIS) ; seuls quelques rares pays, comme Sainte-Lucie, combinent surveillance hospitalière, centres de santé et réseau sentinelle. La plate-forme commune consiste comme au Surinam en l'utilisation des définitions de cas du manuel du CAREC et la notification hebdomadaire des cas au CAREC. Le laboratoire du CAREC met en œuvre ELISA IgM, isolement viral et PCR ; seuls quelques pays comme la Barbade et la Jamaïque assurent eux-mêmes les sérologies, la plupart envoyant leurs prélèvements à Port of Spain (Trinité-et-Tobago). Une source non négligeable d'information est apportée par la surveillance des syndromes fébriles avec « rash » faite par le PEV, les prélèvements négatifs pour les maladies éruptives de l'enfance étant systématiquement testés pour la dengue.

État des lieux de la surveillance épidémiologique au niveau « national »

La surveillance des cas de dengue importés n'est pas systématique actuellement en France. Le groupe Infectio-Sud regroupant dix services de maladies infectieuses de CHU du sud de la France a rapporté entre six et vingt-neuf cas par an sur une période de six ans. Cependant la proportion de cas observée à l'hôpital n'est pas connue. Le Centre national de référence des arboviroses a recensé une centaine de cas en un an dans un important laboratoire privé.

Objectifs d'un système « régional » de surveillance

Objectifs pour la surveillance de la dengue au niveau « régional »

Les définitions d'objectifs de surveillance proposées en juin 1998 par les professionnels de santé des trois DFA (Blateau *et al.*, 1999), et validées lors d'ateliers « interrégionaux » à Cayenne en juin 2001 (Institut de veille sanitaire, 2001), ainsi que leur nécessaire adaptation selon les périodes de transmission de la dengue, restent globalement appropriées.

En effet, il est important de distinguer les principaux contextes épidémiologiques de la dengue car les problématiques d'alerte, de contrôle et de connaissance de la maladie vont différer selon les faciès épidémiques.

Trois périodes sont proposées :

- 1) endémique ou pré-épidémique qui regroupe les périodes non épidémiques ou endémiques et de début d'épidémie définies en 1998,
- 2) épidémique avérée,
- 3) fin d'épidémie et post-épidémie.

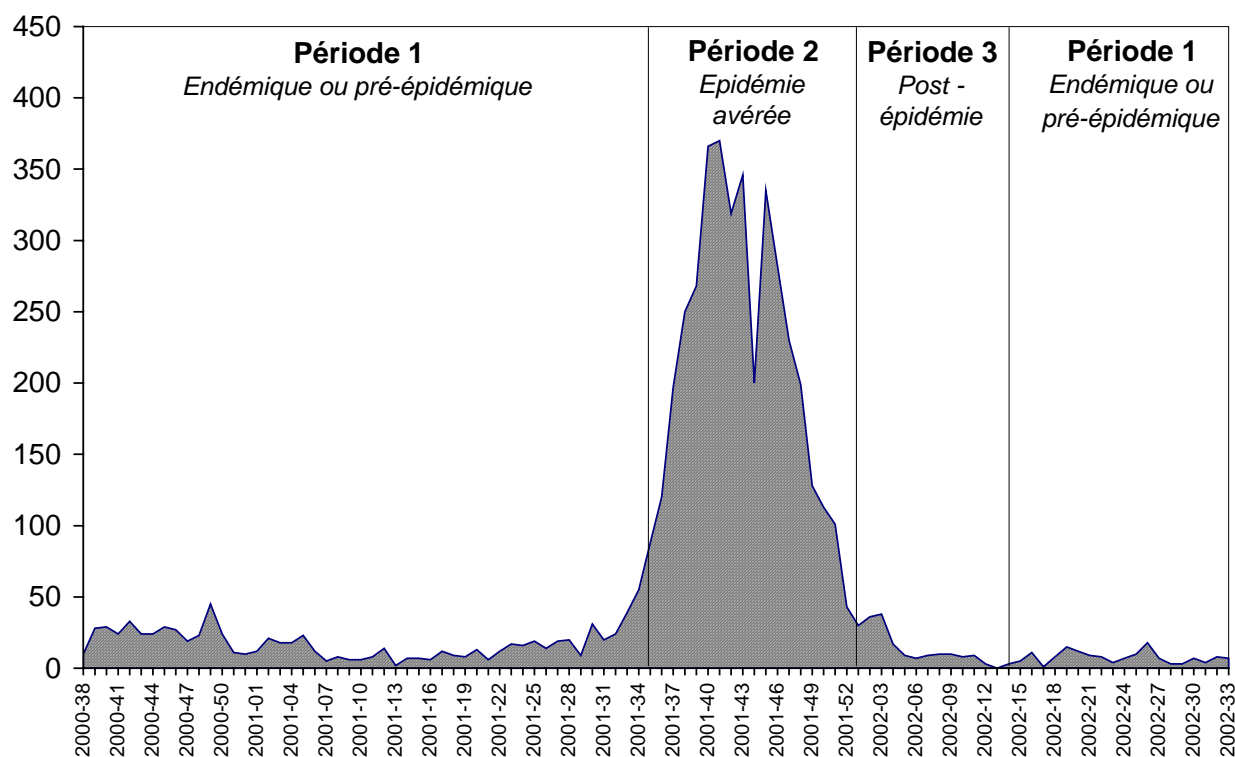


Figure 1. Courbe épidémiologique hebdomadaire des cas suspects du point de vue clinique, déclarés par les médecins sentinelles (département de la Martinique, août 2000-mai 2002).

La définition de ces périodes peut être appliquée à la totalité du département ou à des zones pertinentes en termes de transmission de la dengue, qui restent à définir. Le suivi des indicateurs de surveillance devra être effectué pour l'ensemble du territoire mais aussi selon ces différentes zones. Dans un premier temps, ces dernières pourront être déterminées en fonction de paramètres liés, a priori, à la transmission de la dengue (regroupement de l'habitat, voies de communication, flux de population...). Dans un second temps, les limites géographiques des zones devront être affinées au fur et mesure de l'amélioration de la connaissance sur la transmission de la maladie dans chacun des départements, grâce à l'utilisation de bases de données épidémiologiques et environnementales et de systèmes d'information géographique (SIG).

Les objectifs de surveillance au niveau « régional » sont proposés selon les trois périodes qui viennent d'être définies, quel qu'en soit le niveau géographique d'observation.

Objectifs pour la période endémique ou pré-épidémique

En période de faible transmission de la dengue, l'objectif principal est la détection précoce des phénomènes épidémiques et leur contrôle par les activités de lutte contre le vecteur. Tous les cas suspects devraient bénéficier d'une confirmation biologique afin de caractériser les épisodes fébriles et d'identifier un éventuel virus circulant.

L'analyse des tendances est également indispensable pour évaluer l'évolution de la maladie dans le temps, en termes quantitatifs, mais aussi de gravité de l'endémo-épidémie et de caractéristiques des populations touchées. Seule cette analyse temporelle permettra à terme d'affiner la définition des seuils d'alerte et ainsi de tenter de mieux anticiper et contrôler la survenue des épidémies.

Six objectifs peuvent être proposés :

- 1) Détecter tout accroissement des indicateurs de surveillance (cas suspects ambulatoires, cas suspects hospitalisés, cas confirmés du point de vue biologique, cas sévères...) et toute modification de la circulation des sérotypes (répartition, survenue d'un nouveau sérotype).
- 2) Identifier dans les meilleurs délais possibles le (ou les) micro-organisme(s) responsable(s) des épidémies de syndromes fébriles « dengue-like » (virus de la dengue, autres arboviroses...).
- 3) Confirmer la survenue d'une épidémie de dengue, quelle que soit l'échelle géographique.
- 4) Déclencher et orienter les actions du service de lutte contre les vecteurs.
- 5) Connaître les sérotypes endémiques.
- 6) Suivre les tendances de la maladie.

Objectifs pour la période d'épidémie confirmée

Lorsqu'une épidémie est déclarée, le rôle du système de surveillance évolue vers la documentation de l'extension de la transmission du virus (Gubler, Kuno, 1997) (expansion géographique, description des groupes de population touchés et de la sévérité des accès) afin, d'une part, de définir des secteurs prioritaires pour les actions de lutte antivectorielle et, d'autre part, d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades.

La valeur prédictive positive du diagnostic clinique de la maladie augmentant, la confirmation sérologique ne doit plus être systématique et le suivi des cas suspects par le réseau sentinelle doit être suffisant pour décrire l'évolution de l'épidémie.

Cinq objectifs sont proposés pour cette période :

- 1) Suivre l'évolution de l'épidémie (temps, lieu, personne, gravité).
- 2) Décrire les tableaux cliniques présentés.
- 3) Connaître le (ou les) sérotype(s) en cause et son (leur) génotype.
- 4) Orienter les actions de lutte contre les vecteurs vers les zones le plus touchées.
- 5) Optimiser la prise en charge des malades par le suivi des formes sévères.

Objectifs pour la période de fin d'épidémie et post-épidémique

En fin d'épidémie, on doit réaliser une description aussi complète que possible de l'épisode à partir de données de surveillance afin d'évaluer les mesures mises en œuvre, d'améliorer la détection et le contrôle des futures épidémies et d'estimer les coûts entraînés. Des enquêtes de séroprévalence devraient être conduites en cours et en fin d'épidémie afin d'estimer l'incidence réelle par groupe d'âge et ainsi d'évaluer le statut immunitaire de la population.

Six objectifs peuvent être définis pour cette période :

- 1) Confirmer la fin de l'épidémie.
- 2) Obtenir une description soignée de l'épidémie afin de mieux prédire et préparer le contrôle des suivantes.
- 3) Estimer et actualiser l'état d'immunité de la population à l'égard des différents sérotypes afin de prédire le risque d'épidémie en fonction des virus circulants.
- 4) Évaluer les mesures de contrôle mises en œuvre pendant l'épidémie.

- 5) Évaluer le coût de l'épidémie.
- 6) Formuler des hypothèses de recherche.

Rétro-information

Les données de surveillance, y compris l'alerte en cas d'événement exceptionnel (augmentation inhabituelle des cas, détection d'un sérotype nouveau...), doivent être diffusées de manière régulière et continue aux autorités sanitaires locales et nationales, aux professionnels de santé et à la population. Les échanges d'information avec le CAREC et la PAHO sont indispensables pour l'alerte lors de la survenue d'une épidémie, ou d'un nouveau sérotype dans la région.

Quelle que soit la période considérée, le système de surveillance doit donc se fixer comme objectifs essentiels d'informer en permanence les professionnels de santé et la population ainsi que les autorités sanitaires nationales et internationales.

Objectifs pour un système « national » de surveillance de la dengue

L'augmentation importante des séjours en pays d'endémie majore le risque d'infection par le virus de la dengue. La dengue représente la deuxième cause des états fébriles au retour des pays tropicaux, après le paludisme (Barrau *et al.*, 2001 ; Lopez-Velez *et al.*, 1996). Au niveau national, la surveillance de la dengue concernerait exclusivement les voyageurs rentrant d'une zone d'endémie. La mise en place d'une surveillance des cas de dengue permettrait de quantifier et de caractériser les cas d'importation, afin d'informer les professionnels de santé sur les circonstances ayant dicté ce diagnostic et sur les méthodes de confirmation disponibles, et ainsi d'améliorer la prise en charge du malade. Mais il est surtout essentiel de renforcer la surveillance et l'alerte dans les zones d'endémie des DFA et de développer un échange d'information réactif avec la métropole afin d'informer correctement les voyageurs avant leur départ.

Bien que le vecteur *Aedes albopictus* ait été identifié en France, en Belgique et en Italie (Yébakima, comm. pers.), le risque éventuel de survenue de cas autochtones de dengue en métropole ne peut être totalement écarté ; mais il semble minime, ce vecteur étant peu efficace d'après les experts.

Quatre objectifs sont proposés pour la surveillance de la dengue au niveau national :

- 1) Décrire les caractéristiques des cas de dengue importés.
- 2) Diffuser des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des malades.
- 3) Renforcer les messages de prévention auprès des voyageurs.
- 4) Distinguer les cas d'importation et les éventuels cas autochtones qui nécessiteraient une action rapide contre le vecteur.

Définition des indicateurs et des sources d'information

Afin de répondre aux objectifs précédemment évoqués, les indicateurs suivants devraient être recueillis et analysés de manière continue :

- Cas suspects ambulatoires¹.
- Cas suspects hospitalisés².
- Cas confirmés au plan biologique (sérologie et PCR).
- Cas confirmés hospitalisés présentant au moins un signe de sévérité³.
- Cas sévères répondant aux critères de l'OMS (dengue hémorragique, dengue hémorragique avec syndrome de choc, décès).

¹ Voir définition des cas de dengue classique et sévère in BLATEAU A., CHAUD P., DECLUDT B., LAMAURY I., STROBEL M., TALARMIN A., YÉBAKIMA A., 1999. *Guide de la surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique*, op. cit. : 38-43.

² *Idem.*

³ *Idem.*

- Répartition des sérotypes.
- Taux d'immunité de la population par rapport à un sérotype selon différentes caractéristiques (âge, lieu de résidence...).

Plusieurs sources d'information doivent être prises en compte lors du recueil de ces indicateurs :

- Les médecins appartenant aux réseaux sentinelles.
- Les autres médecins de ville qui prescrivent des sérologies et peuvent signaler des événements inhabituels.
- Les médecins hospitaliers des services d'urgence et des services d'hospitalisation.
- Les laboratoires de virologie réalisant les PCR et/ou les isolements viraux.
- Les laboratoires réalisant les sérologies.
- Les laboratoires d'analyses de biologie médicale de ville.
- Les services de santé des armées.

Enfin, l'état immunitaire de la population pourra être évalué par la réalisation d'enquêtes de séroprévalence en fin de période épidémique.

Propositions pour l'organisation de la surveillance épidémiologique de la dengue au niveau « régional »

Dans chacun des DFA, les activités de surveillance doivent être assurées par un service spécifique chargé de la veille sanitaire, en lien étroit avec le service de démoustication et l'Institut de veille sanitaire.

Les données relatives aux cas suspects et confirmés au plan biologique doivent être recueillies, traitées et diffusées au service de démoustication selon un rythme hebdomadaire au moins.

Les informations associées à la notification des cas suspects (réseaux sentinelles, demandes de confirmation biologique, cas suspects hospitalisés) devront être standardisées selon un même modèle, comportant au minimum : les coordonnées du déclarant, l'adresse du patient, son âge ou sa date de naissance, la date de début des signes, l'existence de signes de sévérité et le type d'examen prescrit (Institut de veille sanitaire, 2001). Les notions de déplacement en zone d'endémie dans les deux semaines précédant l'accès et/ou de résidence habituelle en zone de non-transmission peuvent éventuellement compléter ce dispositif.

Cas suspects ambulatoires : réseaux de médecin sentinelles

Selon les définitions établies en 1998 (Blateau *et al.*, 1999), un cas suspect résulte au minimum de l'association :

- d'une fièvre élevée (supérieure à 38°5) à début brutal, évoluant depuis moins de 10 jours ;
- d'un syndrome algique (céphalées avec ou sans arthralgies, myalgies, lombalgies ;
- d'une absence de tout point d'appel infectieux.

La déclaration de cas suspects détectés en ambulatoire par les médecins du réseau de médecins sentinelles est essentielle à la surveillance épidémiologique de la dengue pour répondre avec la meilleure réactivité possible aux deux objectifs suivants :

- l'alerte épidémique,
- le suivi des épidémies (détermination du pic, de la fin et de l'ampleur, ainsi que des caractéristiques d'âge et de résidence).

La surveillance actuellement réalisée aux Antilles repose sur la déclaration d'un nombre brut de cas cliniquement suspects définis selon les critères que nous venons de décliner.

Le suivi de cas suspects ambulatoires permet de compléter et de pallier les insuffisances de la surveillance réalisée par les laboratoires :

- Réactivité insuffisante : les délais entre l'apparition des signes cliniques et l'utilisation des résultats de confirmation biologique sont de deux à trois semaines dans le meilleur des cas.
- Représentativité des cas incomplète et inconnue :
 - la prescription d'une confirmation par le médecin et le recours au laboratoire par le patient ne sont pas systématiques ;
 - les données de certains laboratoires adressant leurs demandes d'examen en métropole ou les réalisant eux-mêmes ne sont pas notifiées.

Il doit être procédé au recueil des données de façon active par téléphone (ou semi-active dans le cas d'un recueil informatisé et d'une transmission électronique des données) et l'animation du réseau doit être permanente (rétro-information continue, évaluation, forums de discussion...).

Pour répondre au mieux aux impératifs de détection précoce des épidémies, il est nécessaire que les données fournies par les médecins sentinelles soient recueillies et analysées au moins chaque semaine et que le nombre et la répartition géographique des médecins soient suffisants pour que la population de l'ensemble du territoire soit représentée.

Il conviendrait de renforcer le maillage actuel dans les agglomérations et les communes ne disposant pas de médecin sentinelle. De plus, les services d'urgence des hôpitaux qui accueillent un grand nombre de cas doivent être intégrés aux réseaux de médecins de ville. La représentativité de l'activité des médecins de ville du réseau doit être connue afin de pouvoir procéder à une estimation de l'ampleur des épidémies.

En période endémique, lorsque la valeur prédictive positive de la clinique est basse, une augmentation anormale de cas suspects devrait systématiquement être confirmée par la sérologie, la détection du virus en cause et des investigations épidémiologiques et entomologiques autour des cas.

Enfin, les données actuellement communiquées par les médecins et traitées par le service chargé de la surveillance mériteraient d'être complétées. Actuellement, ces dernières se limitent à un nombre de cas brut par semaine et par médecin déclarant. Pour une détection plus fine des foyers épidémiques et une meilleure description des cas, notamment des tranches d'âge touchées, des informations complémentaires sur chaque cas suspect devraient pouvoir être recueillies (cf. *infra*). Dans ce contexte, l'utilité d'une approche syndromique prévoyant le recueil d'une liste préétablie de signes cliniques (fièvre ± céphalées ± arthralgies ± diarrhée ± vomissements...), selon une classification ultérieure des syndromes, reste à établir, par comparaison avec l'approche actuelle.

Cas hospitalisés (cas suspects, cas confirmés, cas sévères, DHF, DSS, décès)

Le praticien hospitalier doit absolument déclarer tous les cas hospitalisés dès qu'un cas de dengue est suspecté afin de répondre aux objectifs suivants :

- alerter et mettre en place des mesures de lutte péri-focales,
- évaluer la gravité des épidémies,
- suivre les tableaux cliniques,
- évaluer les critères de sévérité définis en 1998 (Blateau *et al.*, 1999),
- formuler des hypothèses de recherche pour les cliniciens.

En effet, ce n'est qu'en effectuant un recueil régulier et le plus complet possible des informations cliniques et biologiques sur l'ensemble des cas hospitalisés que l'on pourra à terme éclairer les mécanismes qui sont à l'origine des complications de la dengue et affiner les définitions de la maladie.

Une surveillance sur un mode semi-actif, en plusieurs temps, est probablement le meilleur compromis pour des services hospitaliers réfractaires aux tâches considérées comme « administratives » mais qui se doivent par ailleurs d'être réactifs et exhaustifs pour intervenir autour des cas et les décrire. Cela passe par :

- la déclaration spontanée par télécopie dès suspicion clinique, notamment par les services d'urgence, complétée par un appel régulier des services hospitaliers par le service chargé de la surveillance ;
- la confirmation et le classement ultérieur des cas en dengue sévère, DHF, DSS, par un épidémiologiste du service chargé de la surveillance.

Enfin, un recoupement régulier des données de surveillance hospitalière avec les cas de dengue recensés par le système d'information hospitalier (PMSI) permettra de les valider et de les compléter.

Cas confirmés au plan biologique (sérologie, RT-PCR)

La surveillance de la dengue doit nécessairement être basée sur une confirmation biologique des cas par les laboratoires, incluant l'identification des sérotypes (Gubler, Kuno, 1997), afin de répondre aux objectifs suivants de :

- confirmation des épisodes fébriles suspects ;
- alerte et contrôle des foyers épidémiques.

En effet, les tableaux cliniques de la dengue ne sont pas spécifiques et un diagnostic biologique est indispensable pour caractériser les épisodes fébriles et exclure les autres pathologies infectieuses pouvant présenter un syndrome dengue-like (autres arboviroses, grippe, rougeole, rubéole, leptospirose, paludisme, méningite...).

Par ailleurs, en période endémique ou pré-épidémique, lorsque la transmission est sporadique, le maillage du réseau sentinelle peut être insuffisant pour détecter les premiers foyers et les contrôler. Les données de laboratoire peuvent alors compléter celles du réseau sentinelle pour déclencher les alertes. Pour répondre à cet objectif, plusieurs conditions doivent être remplies.

1) Tous les praticiens doivent modifier leurs pratiques afin :

- de prescrire une confirmation biologique systématique devant un cas suspect cliniquement, en période de faible transmission ;
- d'accompagner cette prescription des renseignements indispensables à la surveillance et au contrôle (cf. *supra* : coordonnées du déclarant, adresse du patient, âge ou date de naissance, date de début des signes, existence de signes de sévérité et type d'examen prescrit).

2) Toutes les informations accompagnant les résultats de confirmation biologique de la dengue concernant des patients des DFA (sérologie et RT-PCR) doivent pouvoir être centralisées en permanence par le service responsable de la surveillance dans un délai inférieur à deux semaines après le prélèvement. Pour ce faire, il faut qu'une des conditions suivantes soit réalisée :

- Toutes les demandes d'examens biologiques de confirmation de la dengue sont centralisées dans un laboratoire départemental de référence qui s'engage à transmettre ses résultats pour la surveillance épidémiologique.
- Ou bien, un système de recueil performant auprès de tous les laboratoires ayant effectué une analyse (laboratoires publics, laboratoires privés locaux, laboratoires privés métropolitains : Bio-Mérieux, CERBA...) permet de récupérer l'ensemble de l'information relative aux cas confirmés et d'en centraliser l'analyse.

Lorsqu'une épidémie importante est déclarée, la prescription d'une confirmation biologique devient en revanche moins utile pour le diagnostic et la surveillance, en dehors des cas hospitalisés.

L'amélioration de la prescription d'une confirmation biologique par les médecins et l'observance par les patients de la prescription restent indispensables. Plusieurs propositions peuvent être faites dans ce sens :

- Informer les médecins sur les enjeux et les modalités de prescription des examens de confirmation biologique pour la surveillance et le contrôle de la dengue. On pourrait éventuellement donner plus d'impact aux messages en étudiant les motifs de non-prescription auprès des médecins de ville.
- Prévoir des modalités de financement adaptées à des examens biologiques (sérologie IgM ELISA et RT-PCR) destinés à répondre à des objectifs de santé publique et non à une prise en charge curative individuelle.

Afin de faire progresser la qualité des examens biologiques de confirmation, il serait souhaitable que tous les laboratoires qui réalisent des sérologies et/ou des RT-PCR de la dengue dans les DFA, ainsi que les laboratoires des pays voisins qui le souhaiteraient, puissent participer à un contrôle de qualité externe assuré par le Centre régional de référence pour les arbovirus et les virus de la grippe (Institut Pasteur de la Guyane). Afin de légitimer le rôle de ce dernier, il serait indispensable que son accréditation pour le contrôle de qualité du diagnostic biologique de l'infection par les virus de la dengue soit demandée auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. En sus de la réalisation des contrôles externes, l'Institut Pasteur de Cayenne devrait également animer un réseau régional de laboratoires participant au diagnostic biologique de l'infection par les virus de la dengue (harmonisation des données, formation, ateliers, enseignement post-universitaire), incluant les laboratoires de certains pays limitrophes.

Sérotypes circulants

En période d'endémie ou d'épidémie, le suivi des sérotypes circulants est indispensable pour prédire un risque de survenue d'épidémie ainsi que sa gravité dans les DFA grâce à :

- la détection de l'apparition d'un nouveau sérotype,
- l'estimation de l'état immunitaire des différentes tranches d'âge de la population contre les quatre sérotypes de la dengue à partir d'enquêtes sérologiques post-épidémiques,
- la connaissance du génotype des virus circulants, la sévérité des accès de dengue pouvant être liée à certaines souches du virus.

Par ailleurs, tous les cas de dengue présentant des signes de sévérité devraient pouvoir bénéficier d'une identification du sérotype, voire du génotype, afin d'identifier de nouveaux sérotypes ou topotypes potentiellement plus virulents.

Pour atteindre ces objectifs, il est nécessaire que la RT-PCR puisse être réalisée en routine dans chacun des DFA et soit accessible à tous les services hospitaliers susceptibles de prendre en charge des cas de dengue.

Le génotypage des souches devrait également pouvoir être couramment effectué dans la région.

L'Institut Pasteur de Cayenne, Centre régional de référence pour les arbovirus, pourrait constituer et actualiser une collection de référence des souches isolées dans les DFA.

Afin de faciliter la surveillance des virus circulants et l'identification des virus responsables de cas de dengue sévère, les services d'urgence et les laboratoires de ville pourraient conserver dans une sérothèque le sérum précoce des patients les plus suspects au plan clinique de dengue. Une RT-PCR serait réalisée ultérieurement en cas d'aggravation de la maladie ou si la sérologie était positive.

Les résultats des RT-PCR seraient communiqués par le laboratoire de virologie chaque semaine au service assurant la surveillance, accompagnés des informations épidémiologiques sur le cas (cf. *supra* : coordonnées du médecin, adresse du patient, âge ou date de naissance, date de début des signes, existence de signes de sévérité).

La surveillance des sérotypes circulants devrait être établie selon un protocole précisant les indications de la RT-PCR, les modalités de transmission des prélèvements et de gestion des

sérothèques, en contractualisant les engagements de chacun des partenaires (laboratoire de virologie, services des urgences, laboratoires privés, service chargé de la surveillance).

Enquêtes de séroprévalence

Il est important de conduire des enquêtes de séroprévalence en fin d'épidémie (voire en cours d'épidémie si cette dernière est étalée sur une période supérieure à trois mois) pour évaluer l'incidence réelle de la maladie. Le résultat de ces enquêtes, associé à la connaissance des virus circulants et de leur répartition, permettra d'estimer l'état immunitaire de la population par rapport aux différents sérotypes par âge, sexe, et, si possible, par secteurs géographiques.

Ces enquêtes devraient pouvoir être systématisées dans chacun des DFA dans le cadre de protocoles scientifiques validés. Ces enquêtes permettraient en outre d'estimer la proportion de formes asymptomatiques de la maladie.

Recommandations pour l'amélioration des systèmes de surveillance au niveau « régional »

Procédure de signalement obligatoire des cas de dengue

Afin de créer un cadre légal et institutionnel à la surveillance de la dengue (Gubler, Kuno, 1997) et de légitimer la notification des cas aux autorités sanitaires, il serait nécessaire de prévoir une procédure réglementaire de signalement obligatoire des cas de dengue confirmés au plan biologique, des cas d'hospitalisation pour dengue et des décès provoqués par la dengue en vue d'une intervention urgente locale. Cette disposition permettra par ailleurs de répondre aux engagements internationaux de la France en matière de fièvres hémorragiques et aux recommandations de l'OMS.

Il faudra toutefois être attentif à ne pas inclure les cas de dengue confirmés biologiquement, les cas d'hospitalisation pour dengue et les décès provoqués par la dengue dans la liste des maladies devant faire l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire prévue dans l'article D. 11-1 du décret n° 99-363 du 6 mai 1999 et dont les modalités de transmission sont prévues dans le décret n° 2001-437 du 16 mai 2001.

Cette réglementation présente en effet des contraintes incompatibles avec la double exigence consistant à analyser de manière réactive les données pour orienter les interventions de démoustication et à documenter les cas de dengue pour valider les cas de dengue hémorragique ou caractériser la gravité des épidémies :

- d'une part, le traitement des informations des fiches de maladie à « déclaration obligatoire » est centralisé par l'Institut de veille sanitaire ;
- d'autre part, ces dernières sont rendues anonymes sans possibilité de consultation ultérieure des dossiers médicaux.

Afin de garder toute sa souplesse à un dispositif de surveillance en pleine évolution, il sera nécessaire de dissocier :

- le signalement du cas qui sera seul rendu obligatoire (les informations nominatives nécessaires à l'intervention de démoustication ne seront ni stockées, ni analysées dans une base de données, et seront détruites une fois l'intervention réalisée) ;
- la transmission des données utilisées pour des objectifs de surveillance épidémiologique autres que les interventions autour des cas et dont le traitement sera réalisé localement par le service chargé de la surveillance et fera l'objet d'une autorisation prévue dans le cadre d'une « demande d'autorisation d'un traitement automatisé d'informations nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé », prévue par la loi 78-17 du 6 janvier 1978, modifiée par la loi 94-548 du 1^{er} juillet 1994 et par le décret n° 78-774 du 17 juillet 1978 modifié par le décret n° 95-682 du 9 mai 1995.

Amélioration du recueil et de la circulation des informations

La réactivité, la simplicité et la représentativité des systèmes de surveillance existant aux Antilles-Guyane, ainsi que la qualité et l'exhaustivité des données recueillies, pourraient être améliorées de façon notable par une récupération automatique des données cliniques et biologiques.

L'élaboration et la transmission d'une rétro-information régulière, actuellement insuffisante et demandant des efforts importants d'analyse et de présentation des données lors de chaque diffusion, pourraient être automatisées, et les résultats en seraient adressés par e-mail aux producteurs de données et présentés sur des sites Internet adaptés au public ciblé (personnel de santé, grand public, agences de voyage...).

L'automatisation du recueil des données auprès des laboratoires permettrait, en plus du suivi des résultats de sérologie, de mettre en place ou de valider des projets de surveillance d'indicateurs indirects des infections par le virus de la dengue.

Le programme *S2Edengue*⁵ qui se met actuellement en place en Guyane et pourrait être étendu en Martinique, puis en Guadeloupe, porte sur le développement de technologies numériques dédiées à la surveillance spatiale des épidémies.

Dans un premier temps, les outils proposés permettront d'automatiser autant que faire se peut les tâches de collecte, d'analyse et de restitution des informations épidémiologiques auprès des acteurs de la santé : médecins et biologistes libéraux, hospitaliers et militaires, ainsi que des agents des services dévoués. Ces nouvelles méthodes devraient améliorer notablement les systèmes de surveillance, visant à :

- une utilisation plus simple et acceptable pour tous les acteurs,
- une réactivité plus grande, du fait d'une circulation et d'un traitement quasi immédiat des données,
- la possibilité d'étendre les réseaux de médecins et de laboratoires et ainsi d'améliorer la représentativité,
- une meilleure qualité de l'information en elle-même (diminution des « non-réponses », ajout de variables...).

Les indicateurs entomologiques pourront plus aisément être reliés géographiquement aux indicateurs épidémiologiques. Il sera toutefois nécessaire au préalable de définir avec les services de lutte antivectorielle des unités géographiques qui pourront être associées aux adresses des cas de dengue.

Les développements visés au sein du projet *S2Edengue* porteront, tout d'abord, principalement sur l'épidémiologie-surveillance des syndromes fébriles (en général) et de la dengue (en particulier).

Dans un second temps, le réseau d'informations épidémiologiques constitué sera progressivement doté d'un ensemble d'algorithmes dédiés à l'analyse et à la prévision des émergences dans des populations à risque. La fusion de données spatio-temporelles hétérogènes (médicales, entomologiques, météorologiques et environnementales) dans le cadre du développement de modèles bio-mathématiques et de systèmes d'information géographiques devrait permettre l'anticipation des phénomènes épidémiques, et ainsi faciliter leur prévention.

Valider la surveillance d'indicateurs biologiques indirects

Le principe d'une surveillance de la dengue à partir d'indicateurs biologiques indirects est appliqué par l'Institut Pasteur de Guyane depuis plusieurs années. Ce dernier examine régulièrement le nombre de gouttes épaisses négatives réalisées par son laboratoire et a démontré, d'une part, que cet indicateur est nettement corrélé au nombre de demandes de sérologies et au nombre de sérologies positives pour la dengue et, d'autre part, que son augmentation précède les épisodes épidémiques des cas confirmés par la sérologie (Talarmin *et al.*, 2000). Le Centre hospitalier de Cayenne réalise

⁵ Projet de surveillance spatiale des épidémies appliqué à la dengue impliquant divers partenaires (CNES, Institut Pasteur de Guyane, École vétérinaire de Lyon...).

également un suivi des gouttes épaisses prescrites par le service d'accueil urgence, dans un but d'alerte précoce (Carme *et al.*, 1999).

Lors d'une épidémie de dengue de très grande ampleur en Martinique en 1997, les laboratoires privés et hospitaliers avaient observé une augmentation significative des demandes de NFS, des thrombopénies et des leucopénies, bien avant que l'épidémie ait pu être détectée par les indicateurs classiques suivis par la DSDS (sérologies positives et cas cliniques déclarés par les médecins sentinelles).

Les recommandations émises lors du séminaire régional organisé en juin 1998 (Blateau *et al.*, 1999) envisageaient le développement et l'évaluation de la surveillance d'indicateurs biologiques indirects par le biais des laboratoires d'analyses de biologie médicale.

En effet, les systèmes de surveillance de la dengue existants présentent des limites importantes en termes de réactivité et de représentativité : d'une part, le suivi des résultats des sérologies spécifiques est peu réactif (obtention des résultats dans le meilleur des cas 15 jours après le début des signes cliniques) ; d'autre part, le suivi des cas suspects par les médecins sentinelles présente une représentativité limitée aux zones d'attraction des médecins.

La surveillance d'une infection par le virus de la dengue (thrombopénie, leucopénie, goutte épaisse négative...), associée ou non à l'existence d'une hyperthermie, à partir des laboratoires d'indicateurs biologiques indirects non spécifiques permettrait d'accroître considérablement :

- 1) la réactivité du système : possibilité d'obtenir les résultats en continu,
- 2) sa représentativité :
 - le secteur couvert par un laboratoire correspond à celui couvert par plusieurs médecins ;
 - les examens de débrouillage en début de fièvre (NFS, plaquettes, goutte épaisse...) sont *a priori* d'accès plus facile pour le patient que la sérologie qui le force à revenir au laboratoire au cinquième jour, alors qu'il est guéri dans la plupart des cas.

Ce système compléterait le système de surveillance des cas suspects cliniques élaboré à partir des déclarations des médecins sentinelles.

Le choix et l'utilisation de ces marqueurs devront être validés après une période de test qui devra permettre de préciser leurs performances (sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive) et leur utilité dans la lutte contre la dengue.

Un tel système de surveillance ne pourrait être utilisé en routine que dans l'hypothèse de la mise en place dans les laboratoires d'un progiciel automatisant le recueil et le traitement des résultats des analyses biologiques à partir des équipements informatiques des laboratoires (cf. projet *S2Edengue* décrit plus haut).

Propositions pour l'organisation de la surveillance épidémiologique au niveau « national »

La surveillance des cas de dengue importés pourrait être fondée sur la déclaration des cas confirmés par les laboratoires publics ou privés (Bio-Mérieux, CERBA) réalisant les sérologies et les RT-PCR de dengue en métropole. Il conviendrait ensuite d'établir les modalités de recueil et de traitement des données ainsi que la façon de coordonner ce réseau.

De même, la coordination d'un réseau de laboratoire et d'hôpitaux ainsi que les modalités de recueil et de traitement des données restent à déterminer et doivent faire l'objet d'enquêtes préalables auprès des services hospitaliers et des laboratoires afin de définir une méthodologie adaptée aux priorités de santé publique en métropole.

Parallèlement, la surveillance épidémiologique et la lutte contre la dengue dans les DFA doivent être renforcées. L'information des autorités sanitaires en métropole sur l'évolution d'une épidémie se doit d'être réactive afin d'informer en temps utile tant les professionnels de santé quant à la vigilance à apporter devant un cas suspect en provenance d'une zone confrontée à une épidémie que les voyageurs avant leur départ.

Remerciements

Les auteurs adressent leurs remerciements aux docteurs Sylvain Aldigheri (Epidemiology Division, CAREC, Port of Spain, Trinité-et-Tobago), Benoît Cotrelle (DSDS, Cayenne, Guyane) et Bénédicte Decludt (Institut national de veille sanitaire, Paris), pour leur aide lors de la rédaction de ce document.

Références bibliographiques

- BARRAU K., BADIAGA S., BROUQUIL P., DURANT J., MALVY D., JANBON F., BONNET E., BOSSERAY A., SOTTO A., PAYRAMONT D., DYDYSKI S., TOLOU H., DURAND J.-P., DELMONT T. J, 2001 - Dengue d'importation observée dans les centres hospitaliers universitaires du sud de la France, 1994-1999. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 3 : 1-5.
- BLATEAU A., CHAUD P., DECLUDT B., LAMAURY I., STROBEL M., TALARMIN A., YEBAKIMA A., 1999 – *Guide de la surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique*. France, Institut de veille sanitaire, 49 p.
- CARME B., SOBESKY M., JOUBERT M., EGMANN G., COTELLON P., 2000 - Surveillance épidémiologique de la dengue : système d'alerte non spécifique en milieu hospitalier à Cayenne. *Bull Soc Pathol Exot*, 93 (1): 46-49.
- GUBLER D. J., KUNO G. (eds), 1997 - *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Wallingford, CAB International, 496 p.
- INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE - *Compléments au Guide de la surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique*. Ateliers de Cayenne, avril 2001, publication scientifique en cours.
- LOPEZ-VELEZ R., PEREZ-CASAS C., VORNDAM A. V., RIGAU J., 1996 - Dengue in Spanish travellers returning from the tropics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 15(10) : 823-826.
- TALARMIN A., PENEAU C., DUSSART P., PFAFF F., COURCIER M., DE ROCCA-SERRA B, SARTHOU J. L., 2000 – Surveillance of dengue fever in French Guiana by monitoring the results of negative malaria diagnoses. *Epidemiol Infect.*, 125(1) : 189-193.

collection **Expertise collégiale**



*Expertise réalisée par l'IRD
à la demande des Conseils généraux
de Martinique, de Guadeloupe
et de Guyane
et du ministère de la Santé*

Version bilingue

La dengue

dans les départements français d'Amérique

Dengue in Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Coordination scientifique

RAYMOND CORRIVEAU, BERNARD PHILIPPON, ANDRÉ YÉBAKIMA



Institut de recherche
pour le développement

La dengue dans les départements français d'Amérique

COMMENT OPTIMISER LA LUTTE CONTRE CETTE MALADIE ?

Coordination scientifique

RAYMOND CORRIVEAU, BERNARD PHILIPPON, ANDRÉ YÉBAKIMA

*La première partie (synthèse et recommandations) du rapport
est présentée successivement en français et en anglais sur support papier.
La seconde partie (analytique) est présentée sur le CD-ROM joint.*

IRD Éditions

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT

collection Expertise collégiale

Paris, 2003

Préparation éditoriale

Patrice Beray

Mise en page

CapSud Création Graphique

Maquette couverture et intérieur

Pierre Lopez

Traduction en anglais

Harriet Coleman

**Cette expertise collégiale a été réalisée à la demande
du Conseil général du département de la Martinique,
du Conseil général du département de la Guadeloupe,
du Conseil général du département de la Guyane et
de la Direction générale de la Santé.**

La loi du 1er juillet 1992 (code de la propriété intellectuelle, première partie) n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article L. 122-5, d'une part, que les " copies ou reproductions strictement réservées à l'usage du copiste et non destinées à une utilisation collective " et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration, " toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite " (alinéa 1er de l'article L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon passible des peines prévues au titre III de la loi précitée.