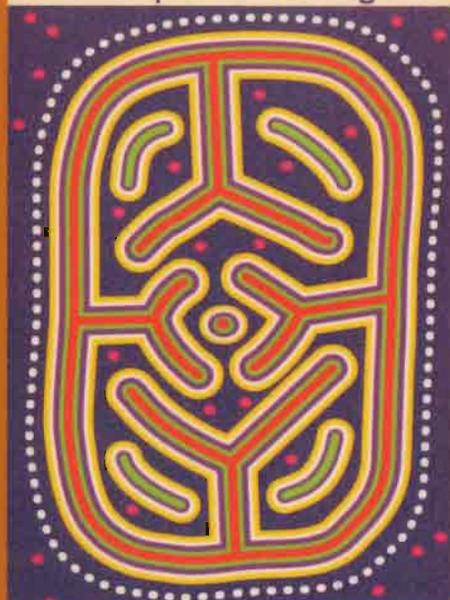


collection **Expertise collégiale**



*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 ?

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.

Composition du collège d'experts

PRÉSIDENT

André YÉBAKIMA

CHEF DE PROJET

Bernard PHILIPPON

RAPPORTEUR

Raymond CORRIVEAU

MEMBRES

Philippe BARBAZAN

Alain BLATEAU

Diego BURIOT

André CABIÉ

Pascal CHAUD

Serge DOMI

Anna-Bella FAILLOUX

Jean-Paul GONZALEZ

Pierre GUILLET

Jean-Pierre HERVÉ

Bruno HUBERT

Michel STROBEL

AVEC LA CONTRIBUTION DE

Martin I. MELTZER

Table des matières

Abréviations	10
Introduction	11

■ Première partie

Synthèse et recommandations

Généralités sur la dengue	19
L'agent infectieux – Les moustiques vecteurs – La maladie – La dengue dans la Caraïbe et la région des Amériques – Conséquences socio-économiques de la dengue – Prévention et participation communautaire – Pratique de la lutte antivectorielle dans les DFA	
Synthèse – point 1 – Entomologie et lutte antivectorielle	25
Question 1 – Amélioration des connaissances d' <i>Aedes aegypti</i> et optimisation de la stratégie de lutte antivectorielle	25
Question 2 – Lutte contre la dengue : partenaires sociaux et participation communautaire	38
Question 3 – Catastrophes naturelles de type cyclonique et épidémies de dengue	45
Synthèse – point 2 – Surveillance épidémiologique	47
Question 4 – Objectifs d'un système national ou régional de surveillance de la dengue	47
Question 5 – Détermination des seuils d'intervention	47
Question 6 – Apport des outils de détection et de caractérisation du virus pour la surveillance de la dengue	47

Synthèse – point 3 – Expression clinique de la dengue	62
Question 7 – Mécanismes physiopathologiques des formes sévères de la dengue	62
Synthèse – point 4 – Facteurs organisationnels et systèmes d'information	67
Question 8 – Facteurs organisationnels locaux d'optimisation de la lutte contre la dengue	67
Question 9 – Facteurs organisationnels régionaux de la lutte contre la dengue	67
Question 10 – Apport des nouvelles technologies de l'information en matière de surveillance	67
Synthèse – point 5 – Impact économique de la dengue	87
Question 11 – Évaluation du poids économique de la dengue en périodes d'endémie et d'épidémie	87
Conclusions	91
Recommandations	93

■ Seconde partie

Chapitres analytiques (CD-ROM)

1 – Bio-écologie et compétence vectorielle d' <i>Aedes aegypti</i> ANNA-BELLA FAILLOUX ET JEAN-PIERRE HERVÉ	CD-ROM
2 – Méthodes d'évaluation des densités de populations d' <i>Aedes aegypti</i> JEAN-PIERRE HERVÉ	CD-ROM
3 – Lutte contre <i>Aedes aegypti</i> PIERRE GUILLET	CD-ROM
4 – Les partenaires sociaux dans la lutte contre la dengue et le rôle de la participation communautaire dans les DFA SERGE DOMI	CD-ROM

5 – Objectifs d'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 ET BRUNO HUBERT	CD-ROM
6 – Les seuils d'intervention en période pré-épidémique BRUNO HUBERT	CD-ROM
7 – Méthodes et outils de détection du virus et de surveillance de son activité JEAN-PAUL GONZALEZ, PASCAL CHAUD	CD-ROM
8 – La recherche sur les mécanismes physiopathologiques des formes sévères de la dengue peut-elle améliorer la prise en charge de la maladie ? ANDRÉ CABIE, MICHEL STROBEL	CD-ROM
9 – Facteurs organisationnels et systèmes d'information ALAIN BLATEAU	CD-ROM
10 – Facteurs organisationnels régionaux de la lutte contre la dengue : que peut-on attendre d'un réseau d'échanges et d'information entre pays de la Caraïbe ? DIEGO BURIOT	CD-ROM
11 – Apport des nouvelles technologies de l'information à l'amélioration de la surveillance et du contrôle de la dengue PHILIPPE BARBAZAN	CD-ROM
Bibliographie	CD-ROM

■
Annexes

Annexe 1 – Le cahier des charges de l'expertise collégiale	103
Annexe 2 – Présentation du collège d'experts	105

Abréviations

ADEGE	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces démoustiqués
CAREC	Caribbean Epidemiology Center
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CIRE	Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane
CIRE	Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane
DFA	Département français d'Amérique
DHF	Dengue Hemorrhagic Fever
DSDS	Direction de la santé et du développement social
DSS	Dengue shock Syndrome
EDEN	European Association of Public Operators for Mosquito Control
FDAs	French Départements of America (refers to Guadeloupe, Martinique and French Guiana)
IGR	Insect Growth Regulator
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale (France)
IRD	Institut de recherche pour le développement (France)
NASA	National Aeronautics and Space Administration (USA)
PAHO	Pan-American Health Organisation
PCR	Polymerase Chain Reaction
TDR	Tropical Disease Research Programme (UNDP, World Bank, WHO)
WHO	World Health Organisation

Introduction

La pertinence de la présente expertise collégiale tient à ce constat : dans aucun des trois départements français d'Amérique (DFA : Guadeloupe, Guyane et Martinique) la lutte actuelle contre la dengue ne permet d'enrayer l'expansion de la maladie, tant sous sa forme classique qu'hémorragique.

Le panorama mondial n'est pas plus rassurant : la dengue est en progression partout sur la planète depuis une quarantaine d'années. Deux milliards et demi d'individus seraient exposés au risque ; les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) font état de 50 millions de cas et la maladie fauche annuellement plus de 30 000 vies. Des formes graves, hémorragiques ou compliquées, sont de plus en plus fréquemment signalées en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud.

La Caraïbe n'a pas échappé à cette pandémie et après d'autres pays de la sous-région les trois DFA sont depuis plusieurs années exposés à des épidémies de dengue, y compris de dengue hémorragique.

Dès les années 1990, la situation avait alerté les autorités sanitaires. Parmi les gestes significatifs qui ont précédé l'expertise demandée à l'IRD, une mention spéciale doit être faite de la production du *Guide de surveillance de la lutte contre la dengue dans les départements français d'Amérique* (Bateau et al., 1999, Institut de veille sanitaire, Paris).

C'est au cours des « Rencontres internationales sur la démoustication » qui se sont tenues à Fort-de-France en mars 2000 à l'initiative du Conseil général de la Martinique qu'a été décidée cette expertise collégiale sur l'optimisation de la lutte contre la dengue dans les DFA. Cette manifestation scientifique organisée par l'ADEGE (Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces démoustiqués), l'EDEN (Association européenne des opérateurs publics pour la démoustication) et l'IRD a regroupé près de 150 participants de tous les continents, surtout de la Caraïbe, autour du thème central « Quelle démoustication à l'aube du troisième millénaire ? ».

La question de la prévention de la dengue y a été intensément débattue. L'ensemble des communications et des échanges a fait apparaître deux sources d'incertitudes, d'inquiétude et de difficultés opérationnelles :

■ La construction de modèles prédictifs intéressant les modalités d'apparition et de propagation des épidémies de dengue apparaît particulièrement difficile à cause de l'extension relativement récente de la maladie, de la variabilité des virus et des spécificités du comportement du moustique vecteur. Pour élaborer des instruments de pilotage des politiques de prévention, il convient d'abord de réaliser, pour des espaces ou des régions comme la Caraïbe et les Guyanes, des bilans localisés des connaissances.

■ Les moyens de lutte existants nécessitent à la fois un suivi scientifique et technique très rigoureux, précis et décentralisé, et une participation active des populations exposées, car le vecteur trouve les conditions favorables à son développement dans les nombreuses petites collections d'eau générées par la vie quotidienne.

La demande d'expertise qui a été adressée à l'IRD, originellement par le conseil général de la Martinique, vise à éclairer sur ces différents points les autorités publiques et la population des départements français d'Amérique. Il est remarquable que l'ensemble des autorités sanitaires et des autorités responsables de la lutte antivectorielle des trois départements (conseils généraux de Martinique, de Guadeloupe et de Guyane et ministère de la Santé, directement ou par l'intermédiaire de ses trois directions départementales) se soient associées pour formuler cette demande, en dépit des formes très différentes de répartition des tâches et des responsabilités d'un département à l'autre. Cette implication commune est assurément le reflet des inquiétudes de la population, touchée de façon croissante par une maladie mal repérée et dont l'évolution est encore mal comprise.

Il était donc particulièrement important que, selon le principe retenu pour les expertises collégiales de l'IRD, le groupe d'experts rassemblé par cet institut s'efforce de prendre en compte ces préoccupations très concrètes. Il s'est conformé à ce principe tant au cours de son travail que dans l'élaboration de son rapport.

Ainsi la définition des thèmes abordés par l'expertise résulte-t-elle des échanges approfondis qui ont animé un atelier initial tenu à Fort-de-France en février 2001. Les interrogations et les points de vue d'une trentaine de participants, représentant l'ensemble des organismes et institutions actifs

dans le domaine de la santé dans les DFA, y ont été exposés et discutés. Les onze questions spécifiques, rassemblées en cinq thèmes, sur lesquelles ont débouché les travaux de l'atelier, au terme du dépouillement des 88 questions initiales issues de la consultation des participants, sont énumérées en annexe 1. Ces onze questions validées par l'IRD et les commanditaires de l'expertise ont en quelque sorte constitué « le cahier des charges » du panel d'experts.

Pour traiter ces questions, le groupe a tenu plusieurs réunions à la Guadeloupe, en Guyane et à la Martinique. À ces occasions, il a établi avec les autorités et les acteurs de terrain les contacts qui lui étaient indispensables pour prendre la mesure des conditions environnementales et socio-sanitaires de développement et de contrôle de la maladie, compte tenu des situations différentes et parfois contrastées des trois départements.

C'est au cours de ces réunions que le groupe d'experts s'est organisé pour traiter l'ensemble de la documentation scientifique disponible, produire et discuter, par groupes thématiques, les analyses spécialisées réunies dans la seconde partie de ce rapport présentées sur cédérom et établir ses conclusions communes, sur objet de cette première partie, présentée dans le document papier.

Il est à noter qu'au cours de leurs échanges, les membres du panel (quatre entomologistes, deux cliniciens, trois épidémiologistes, un virologue et un sociologue) ont pu apprécier la grande complémentarité de leurs approches disciplinaires spécifiques. Il est rare en effet que le traitement d'un thème ne fasse pas appel à plusieurs domaines de savoirs, et ce croisement d'approches scientifiques a constitué une originalité et un des intérêts de l'exercice.

Les experts sont ainsi conduits à souligner combien il est nécessaire d'explorer toutes les facettes de la réalité (bio-médicale, environnementale, spatiale, sociale, etc.) pour tirer des conclusions d'ensemble à visée opérationnelle. Souvent stimulés dans leurs domaines propres par les apports des autres disciplines, ayant eux-mêmes testé l'importance d'une information large et complète, ils plaident pour que le public – les professionnels et les médiateurs sociaux comme les populations concernées – soit lui aussi destinataire d'une information complète, délivrée sous des formes adaptées mais dépassant le cadre restreint de simples prescriptions ; celles-ci resteront en effet lettre morte si elles ne sont pas assorties de leurs fondements expli-

catifs, sans négliger aucun des aspects permettant de comprendre les phénomènes en cause.

Dans l'élaboration du rapport, les experts ont prêté la plus grande attention à respecter un double objectif de lisibilité par tous et de qualité scientifique.

La synthèse qui fait l'objet de la première partie de ce rapport a été soigneusement rédigée pour un large public. Le cadre même de l'exercice, celui des expertises collégiales de l'IRD, invitait à présenter une synthèse compréhensible pour des non-spécialistes. En outre, les experts mobilisés pour réfléchir sur la lutte contre la dengue dans les DFA considèrent qu'une diffusion étendue de l'information, une compréhension partagée des processus de transmission de la dengue, font intrinsèquement partie des moyens de lutte contre cette maladie. Le groupe d'experts a souhaité que son rapport puisse être utilisé non seulement comme une source de référence pour les professionnels, mais aussi comme un instrument conceptuel utile au renforcement de la prise de conscience du public, essentielle pour faire obstacle au développement du vecteur, parade largement fondée sur le changement des comportements individuels quotidiens.

Les chapitres de la seconde partie sur CD-Rom, pour leur part, détaillent avec toutes les exigences d'une rédaction scientifique les données et les éléments d'analyse de chacun des thèmes traités. Ces chapitres ne sont pas toujours aisément abordables pour un lecteur non spécialisé ; mais ils présentent, discutent et permettent de mettre en débat de la façon la plus exhaustive possible les éléments de connaissances aujourd'hui disponibles, sur lesquels reposent les conclusions communes des experts. Des bibliographies complètes sont présentées à la fin de chaque chapitre pour permettre aux lecteurs spécialisés un approfondissement ou un retour aux sources.

*

Un constat central émerge de cet ensemble : dans de nombreux domaines, les connaissances et les dispositifs de surveillance sont lacunaires, parfois gravement ; ils permettent difficilement de fonder la prévention efficace de la dengue que la population appelle de ses vœux. Le groupe d'experts n'a pas manqué de souligner cet élément dans la synthèse et les conclusions de ses travaux, et il recommande qu'une attention diligente soit

prêtée à la mise en place des dispositifs nécessaires pour combler ces lacunes.

Sur la base de leurs conclusions, les experts ont présenté, à la fin de la synthèse, une série de recommandations. Il ne leur revenait cependant pas de s’immiscer plus avant dans des processus de décision qui relèvent des autorités responsables destinataires de ce rapport. La traduction opérationnelle des recommandations du groupe d’experts reste donc à élaborer.

Les experts ont cependant considéré qu’ils se devaient de proposer des recherches appliquées, destinées à permettre aux acteurs de terrain de se procurer les informations manquantes nécessaires à l’amélioration de la lutte contre la dengue dans les DFA. Si des protocoles d’investigation sont mis en place à partir de ces pistes de recherche, on pourra considérer que l’expertise collégiale se prolongera, dans le temps, au-delà de la remise de ses conclusions.

Sur un plan moins technique, il n’a pas échappé aux experts que cette traduction opérationnelle devra également s’intégrer dans un contexte institutionnel particulièrement fragmenté : la plupart des actions à mener au niveau départemental devront associer plusieurs collectivités locales ou décentralisées. En outre, certaines de ces actions trouveront leur plus grande efficacité au niveau interdépartemental, voire à l’échelle de l’ensemble des États de la sous-région. Le groupe d’experts est conscient qu’il est délicat d’organiser des actions coordonnées dans de telles conditions, mais il souligne combien il est souhaitable de relever ce défi pour protéger la santé publique dans les DFA.

*

La synthèse qui constitue la première partie du rapport a été établie à partir des chapitres qui en composent la seconde partie. Elle comprend comme nous l’avons vu cinq sections qui correspondent aux thèmes retenus à l’issue de l’atelier initial et qui structurent le cahier des charges de l’expertise. Les questions posées aux experts sont rappelées et un renvoi est effectué vers les chapitres spécialisés correspondants de la seconde partie, dont les auteurs sont mentionnés. Se succèdent ainsi dans un ordre logique les questions, réponses et commentaires relatifs aux thèmes retenus.

Cette première partie se termine par une liste de recommandations, précédée d'un résumé des conclusions des experts.

*

La lecture multidisciplinaire d'une masse d'informations très abondantes et diversifiées sur la dengue n'aurait pu être réalisée sans la disponibilité des experts les inclinant à partager leurs savoirs et leurs expériences, voire confronter leurs compétences avec celles de spécialistes issus de cultures scientifiques différentes. L'équipe de coordination tient à remercier l'ensemble des scientifiques qui ont participé à l'expertise pour la rigueur, l'ouverture d'esprit et la confraternité dont ils ont fait preuve.

L'équipe tient également à manifester sa reconnaissance aux responsables des conseils généraux et du ministère de la Santé des trois départements, aux représentants de l'IRD en Guyane et dans la Caraïbe, ainsi qu'à tous leurs collaborateurs. Ils ont non seulement mis à la disposition de l'expertise les moyens matériels et les informations nécessaires, mais ils ont aussi reçu les experts avec un grand sens de l'accueil, beaucoup de disponibilité et de convivialité.

L'équipe de coordination sait gré au département Expertise et valorisation et aux services administratifs concernés de l'IRD d'avoir accompagné l'ensemble des travaux de l'expertise pendant toute leur durée.

Elle adresse enfin ses vifs remerciements à tous les lecteurs qui ont revu tout ou partie des textes à leurs différents stades de maturation et ont fait bénéficier le rapport de leurs précieux avis, commentaires et corrections. Sont à remercier très vivement à ce titre, J.-P. Boutin (IMTSSA, Marseille), M. Giraud (CNRS, Paris), M.-E. Gruénais (IRD, Marseille), M.-L. Hazebroucq (IRD, Paris), A.-M. Moulin (CNRS, Le Caire), B. Murgue (IRD, Paris), F. Rodhain (Institut Pasteur, Paris).

Synthèse et Recommandations

Généralités sur la dengue

La dengue est actuellement l'arbovirose la plus répandue dans le monde. Les deux cinquièmes de la population mondiale, soit environ 2,5 milliards de personnes, sont désormais exposés au risque. Pour la seule année 2001, il y a eu plus de 609 000 cas de dengue dans les Amériques, dont 15 000 cas de dengue hémorragique. Au niveau mondial, la prévalence de la dengue progresse de façon spectaculaire depuis quelques décennies. La maladie est maintenant endémique dans plus de cent pays d'Afrique, des Amériques (y compris la Caraïbe), de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental.

L'agent infectieux

On distingue quatre sérotypes, ou sous-espèces, du virus de la dengue ; ils sont antigéniquement proches, et désignés par dengue 1 (DEN-1), dengue 2 (DEN-2), dengue 3 (DEN-3) et dengue 4 (DEN-4). Ils ne présentent pas d'immunité croisée entre eux ; la guérison entraîne une immunité à vie contre le sérotype qui a provoqué l'infection, mais elle ne confère qu'une immunité passagère et partielle contre les trois autres. Ce virus est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre *Aedes*. L'homme constitue le principal réservoir connu du virus de la dengue.

Les moustiques vecteurs

Les moustiques vecteurs de la dengue sont *Aedes aegypti* en Afrique, dans la Caraïbe et la région des Amériques, *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* en Asie du Sud-Est, *Ae. aegypti* et *Ae. polynesiensis* dans le Pacifique. Il faut cependant signaler que, depuis 1986, *Ae. albopictus* a fait son apparition dans la région des Amériques (Amérique centrale, sud des États-Unis, Cuba, Saint-Domingue, Brésil), notamment par l'intermédiaire de pneus usagés importés d'Asie vers les États-Unis.

Dans tous les pays de la Caraïbe, *Ae. aegypti* est un moustique dit « domestique », car il se développe dans divers sites créés par l'homme : vases à fleurs, récipients de réserve de l'eau propre, récipients usagés abandonnés, vieux pneus, coques de noix de coco, abreuvoirs à volailles, déchets divers, etc.

Comme chez tous les moustiques, le cycle biologique des *Aedes* se déroule en quatre phases : les œufs, les larves, les nymphes, qui sont aquatiques et constituent les stades préimaginaux, et la phase adulte, ou imaginale (de imago : adulte), qui est aérienne. De la ponte de l'œuf à l'éclosion de l'adulte, il s'écoule seulement sept jours. Le moustique adulte peut vivre pendant un à deux mois.

Seule la femelle pique car, après un accouplement unique, des protéines sanguines lui sont nécessaires pour mener à bien la maturation de ses œufs. Elle prend plusieurs repas sanguins à des intervalles réguliers (en moyenne tous les quatre ou cinq jours), repas au cours desquels elle peut absorber un agent infectieux tel que le virus de la dengue. Celui-ci devra se développer chez le moustique pour pouvoir être transmis à un sujet sain au cours d'un autre repas. Une femelle infectée conserve le virus pendant toute sa vie et elle peut même le transmettre à sa descendance (transmission dite transovarienne, ou verticale).

La femelle d'*Ae. aegypti* pique surtout pendant la journée, en début et en fin de journée. Elle est généralement anthropophile, c'est-à-dire qu'elle prend la majorité de ses repas sanguins sur l'homme.

La maladie

Chez l'homme, la dengue se manifeste sous deux formes principales : la forme « bénigne », caractérisée essentiellement par une forte fièvre à début brutal, des céphalées, des myalgies et des arthralgies. Les formes sévères (hémorragiques, neurologiques, etc.) peuvent, quant à elles, être mortelles. La forme hémorragique a été décrite pour la première fois en 1953 chez des jeunes enfants à Manille (Philippines). Elle constitue actuellement une des premières causes de mortalité infantile dans la plupart des pays du Sud-Est asiatique.

Les mécanismes d'apparition de la dengue hémorragique sont un sujet de controverse. Certains auteurs avancent l'hypothèse des « infections

séquentielles » et pensent que la succession d'infections par des sérotypes différents chez un même individu favoriserait secondairement l'apparition des manifestations hémorragiques. Pour d'autres auteurs, il s'agirait plutôt d'une différence entre souches des différents sérotypes.

Le diagnostic de certitude de la dengue nécessite des prélèvements biologiques et des analyses en laboratoire.

La dengue dans la Caraïbe et la région des Amériques

Les symptômes d'une maladie correspondant à la forme « classique » de la dengue sont connus dans la Caraïbe depuis plus de deux cents ans. Le très populaire révérend père Dutertre a décrit des épidémies de « type dengue » aux Antilles en 1635. Cependant, la plupart des symptômes décrits à cette époque ont été rattachés tantôt au paludisme, tantôt à la dengue, voire à la fièvre jaune. Compte tenu des savoirs médicaux d'alors, il ne faut pas accorder une trop grande valeur épidémiologique à ces chroniques.

En fait, ce n'est qu'en 1952 que le virus de la dengue (sérotipe 2) fut isolé pour la première fois dans un pays de la Caraïbe, en l'occurrence à Trinidad. En 1963, le sérotipe 3 fut isolé à Porto Rico, où l'épidémie toucha près de 27 000 personnes. Cette épidémie s'étendit ensuite à plusieurs pays de la région : 15 000 cas à la Jamaïque et 30 000 au Venezuela ont été recensés.

En 1977, l'apparition du sérotipe 1, isolé pour la première fois à la Jamaïque, a été à l'origine d'une autre épidémie d'envergure dans la Caraïbe : 35 000 cas à Porto Rico, 47 000 en Martinique.

En 1981, la forme hémorragique est apparue dans la région avec l'épidémie de Cuba : 344 203 cas de dengue classique, 116 151 personnes hospitalisées en moins de six mois, 24 000 cas de dengue hémorragique, 158 décès, dont 101 d'enfants de moins de 15 ans. Au cours de cette même année, le sérotipe 4 était isolé pour la première fois à Saint-Barthélemy et à Saint-Martin.

Depuis 1982, plus de 80 000 cas de dengue classique sont recensés chaque année dans tous les pays de la Caraïbe et des Amériques. Fin 1989 et début 1990, une épidémie de dengue hémorragique a éclaté au Venezuela, avec près de 9 000 cas de dengue classique, 3 000 cas de den-

gue hémorragique et 73 décès. L'année 1995 a marqué le début d'une véritable explosion des épidémies de dengue hémorragique dans de nombreux pays d'Amérique centrale, de la Caraïbe et d'Amérique du Nord.

Dans les départements français d'Amérique, la Guyane a connu sa première épidémie de dengue hémorragique en 1991-1992 (44 cas, six décès). En 1995, la Guadeloupe a enregistré sept cas de dengue hémorragique, dont deux décès, et la Martinique trois cas, dont un décès. La Martinique a connu sa première grosse épidémie de dengue hémorragique en 1997 (52 cas, dont neuf décès). L'année 2001 a été marquée par une intense circulation du sérotype 3 dans la Caraïbe, y compris dans les DFA où il était le seul sérotype encore non signalé. Une autre épidémie a touché la Martinique cette année-là, avec près de 24 000 cas de dengue classique et quatre décès.

Depuis plusieurs années on assiste donc dans toute la région Amérique à une intense extension géographique de la dengue, en particulier de la dengue hémorragique. Une mobilisation efficace apparaît urgente contre cette maladie dont les flambées épidémiques tendent à devenir un risque quasi annuel pour les DFA.

Conséquences socio-économiques de la dengue

La dengue est une maladie qui a de graves répercussions sociales et économiques. Une enquête à la Jamaïque a montré que l'épidémie de 1977 a causé une morbidité de 10 à 20 % dans les écoles et dans les entreprises. À Porto Rico, au cours de cette même épidémie, le taux d'absentéisme dans les entreprises et les écoles a augmenté de 30 à 95 % par rapport à une période normale, et le coût direct et indirect de l'épidémie a été estimé à 10 millions de dollars.

Prévention et participation communautaire

La dengue est une maladie contre laquelle il n'existe actuellement ni médicament spécifique ni vaccin. Le seul moyen d'éviter une épidémie est de lutter contre le moustique vecteur, *Ae. aegypti* (dans la Caraïbe et les Amériques).

Si, eu égard à l'état actuel des connaissances, on écarte la transformation du comportement agressif des populations piqueuses ou de leur aptitude à transmettre le virus, on dispose de plusieurs approches pour lutter contre des moustiques comme *Ae. aegypti*.

- On peut supprimer physiquement les moustiques, avec des insecticides généralement chimiques ou biologiques :
 - dans leurs gîtes larvaires aquatiques, à l'aide de produits aussi rémanents que possible ;
 - là où évoluent les moustiques adultes, en intérieur ou en plein air.

- On peut aussi empêcher l'installation des moustiques :
 - en prévenant mécaniquement la formation des gîtes larvaires par assèchement et destruction des gîtes potentiels ;
 - en empêchant le développement larvaire dans les gîtes déjà formés, grâce à des larvicides chimiques rémanents, ce qui ramène au premier cas.

Il est donc possible pour les habitants de contribuer utilement à la lutte antivectorielle en accomplissant quelques gestes simples :

- éviter et éliminer tout ce qui peut retenir inutilement l'eau autour de la maison ;
- changer l'eau des vases à fleurs, au moins deux fois par semaine ;
- empêcher le moustique d'avoir accès à l'eau de réserve en couvrant soigneusement les récipients de stockage.

Pratique de la lutte antivectorielle dans les DFA

Les trois DFA avaient été inclus dans la campagne d'éradication d'*Ae. aegypti* lancée dans toute la région Amérique à partir de 1947. L'éradication de ce vecteur, consécutive aux opérations menées localement sous l'égide de l'Institut Pasteur de Cayenne, avait d'ailleurs été déclarée en Guyane en 1958 par la PAHO (Pan-American Health Organization, bureau régional de l'OMS pour les Amériques), mais ce moustique devait réapparaître dans le département dès 1964. Dans le cadre national, la lutte contre *Ae. aegypti* dans les DFA a été mise en place comme action provisoire en 1968 par le ministère de la Santé. À l'origine, et conformément aux idées de l'époque que traduisaient les déclarations de l'OMS, il s'agissait d'éradiquer le moustique. Plus de trente ans se sont écoulés et l'objectif d'éradication n'est toujours pas atteint ; on le sait désormais illusoire et on parle maintenant plutôt de « contrôle ».

Les actions quotidiennes sont exercées par plus de deux cents agents répartis entre les trois départements, selon trois types d'organisation bien différents. En Guadeloupe, les activités de lutte antivectorielle dépendent uniquement des services de l'État (DSDS : Direction de la santé et du

développement social). En Guyane, elles relèvent du conseil général pour les interventions de terrain et de l'Institut Pasteur de Cayenne pour leur supervision et pour la recherche entomologique. En Martinique, l'activité s'inscrit dans le cadre d'une démoustication généralisée, c'est-à-dire dirigée contre toutes les espèces de moustiques anthropophiles, associant l'État (DSDS) et le département dans le cadre d'une convention de mise en commun des moyens humains et matériels.

Les actions quotidiennes des équipes consistent essentiellement en des traitements antilarvaires à l'occasion de visites domiciliaires : identification des gîtes larvaires, traitement chimique des gîtes utiles pour les habitants (réserves d'eau par exemple), élimination des gîtes inutiles, relevé des paramètres entomologiques. En Martinique, des observations faites pendant cinq années consécutives dans cinq localités, à raison d'un passage mensuel dans les mêmes maisons, ont montré les limites de ces visites routinières.

Dans chaque DFA, il est régulièrement procédé à des pulvérisations spatiales de produits insecticides à l'aide d'appareils tractés. Elles visent les moustiques adultes et ont un effet très limité dans le temps et dans l'espace.

La dengue est un réel problème de santé publique en Guadeloupe, en Guyane et en Martinique, comme dans tous les pays de la Caraïbe, à cause des risques mortels que font courir les formes graves de la maladie, hémorragiques et autres, ainsi que des répercussions sociales et économiques qu'entraînent périodiquement les épidémies.

Nul n'étant à l'abri de la maladie, dont l'homme entretient les conditions de transmission, tout le monde devrait être concerné par sa prévention.

Les actions de prévention et de contrôle des vecteurs et du virus telles qu'elles sont conçues et menées se sont cependant montrées impuissantes à enrayer les épidémies, malgré les recommandations pertinentes et précises formulées en 1998 par un groupe pluridisciplinaire de spécialistes, à la suite de l'épidémie de 1997 (cf. *Guide de la surveillance de la lutte contre la dengue dans les département français d'Amérique*, déjà cité).

Synthèse – point 1

Entomologie et lutte antivectorielle

Question 1

AMÉLIORATION DES CONNAISSANCES D' *Aedes aegypti* ET OPTIMISATION DE LA STRATÉGIE DE LUTTE ANTIVECTORIELLE

*Comment améliorer les connaissances des populations d'*Aedes aegypti*, afin de définir des indicateurs pertinents de détection précoce des risques épidémiques et optimiser, en période inter- ou intra-épidémique, la stratégie de lutte antivectorielle, seule méthode de prévention et de lutte actuellement disponible ?*

À ce jour, nous ne pouvons prévoir de disposer dans un proche avenir d'un vaccin opérationnel contre la dengue. L'absence actuelle de stratégie alternative ou associée explique que les experts aient traité l'optimisation de la lutte antivectorielle avec un soin particulier, qu'il s'agisse d'obtenir la meilleure efficacité possible avec les méthodes existantes, ou de préconiser le développement ou l'expérimentation de méthodes nouvelles plus efficaces de contrôle d'*Ae. aegypti* dans le contexte des DFA.

Dans toute entreprise de contrôle d'un vecteur de maladie infectieuse, la bonne connaissance des populations de ce vecteur est essentielle pour le choix des stratégies et des méthodes de lutte adaptées aux conditions des lieux et du moment, ainsi que lors de la délimitation du théâtre des opérations. Pour des raisons de coût, d'efficacité et de protection de l'environnement il importe en effet de n'intervenir que là où c'est nécessaire et seulement lorsque c'est nécessaire¹.

Les experts ont donc consacré à la question pas moins de trois articles complémentaires dont deux traitent du vecteur en préalable à la lutte antivectorielle, objet spécifique du troisième article (voir deuxième partie de ce rapport, sur cédérom) :

¹ Cette exigence pouvant éventuellement nécessiter, dans le cas de la prévention des épidémies de dengue, le contrôle de moustiques autres qu'*Ae. aegypti*.

- « Bio-écologie et compétence vectorielle d'*Ae. aegypti* », par Anna-Bella Failloux et Jean-Pierre Hervé ;
- « Méthodes d'évaluation des densités de populations d'*Ae. aegypti* », par Jean-Pierre Hervé ;
- « Lutte contre *Ae. aegypti* » par Pierre Guillet.

La transmission interhumaine de la dengue par *Ae. aegypti* dépend de facteurs de plusieurs ordres qui affectent les populations du vecteur :

- des facteurs génétiques, qui déterminent les caractéristiques intrinsèques des populations d'*Ae. aegypti* : identité, potentiel de multiplication, longévité, préférences trophiques, capacités de déplacement, ainsi que l'aptitude à transmettre le virus de la dengue, qui constitue la compétence vectorielle ;

- des facteurs biologiques et écologiques extérieurs qui modulent l'effet des facteurs génétiques et influent sur le contact homme-vecteur, la distribution et les densités des populations du vecteur, leurs taux d'agressivité, de dispersion, de survie, etc. La capacité vectorielle est la résultante du jeu des facteurs extrinsèques avec les facteurs innés qui déterminent la compétence vectorielle.

Génétique, compétence vectorielle et capacité vectorielle d'*Ae. aegypti*

Génétiquement parlant, un territoire occupé par *Ae. aegypti* apparaît comme une mosaïque de populations distinctes sur lesquelles jouent les processus évolutifs et dont les individus interfèrent entre eux et avec leur environnement. L'hétérogénéité et les perturbations du milieu influent sur les mouvements dispersifs des populations, contribuant ainsi, selon les cas, à les homogénéiser ou au contraire à les différencier.

Les aires de distribution des populations de moustiques peuvent de façon classique être délimitées par la méthode des captures-marquages-lâchers-recaptures. Ces populations peuvent maintenant être caractérisées au niveau chromosomique grâce aux outils moléculaires. L'étude comparative sur plusieurs sites géographiques du polymorphisme de certains gènes de référence peut ainsi permettre de connaître la répartition des populations génétiquement différentes. Les deux méthodes nécessitent cependant de multiplier les sites d'observation et impliquent beaucoup de manipulations ;

la première pêche en général par le faible rendement des recaptures et la seconde fait appel à des compétences et des technologies qui ne sont pas encore généralisées partout. Elles sont plus utiles pour des études spécifiques que pour l'évaluation entomologique de routine. Les valeurs connues de dispersion (distance de déplacement à partir des gîtes) des femelles d'*Ae. aegypti* varient de quelques dizaines à quelques centaines de mètres ; les données sont insuffisantes dans les trois DFA.

La réceptivité des femelles d'*Ae. aegypti* à l'infection par le virus de la dengue est contrôlée par plusieurs gènes dont l'expression est placée sous la dépendance de facteurs externes (par exemple, la température) et sans doute en est-il de même pour l'intensité de la réplication du virus chez l'insecte. Le taux de transmission, qui traduit cette réceptivité et rend compte de la compétence vectorielle, peut être mesuré au laboratoire par la proportion de femelles nourries expérimentalement sur du sang infecté et qui hébergent le virus 10 à 12 jours plus tard. En Guyane, ce taux est élevé et varie de 79 à 100 % (valeurs comparables à celles connues d'Asie du Sud-Est), indépendamment de l'origine urbaine ou rurale des moustiques ; à la Martinique il est compris entre 60 et 98 % et il montre une grande variabilité géographique, même entre les quartiers d'une même commune.

La capacité vectorielle peut s'exprimer en nombre de cas humains qui ont fait l'objet d'une transmission à partir d'un seul cas ; des travaux sont menés en Guyane pour l'évaluer au moyen d'une formule adaptée d'un modèle établi pour la transmission du paludisme et dont les paramètres correspondent aux différentes fonctions biologiques du vecteur qui influent sur les modalités, l'intensité et la dynamique de la transmission. Les densités de moustiques sont exprimées en nombre de piqûres par homme et par jour ; en Guyane, où elles ont été estimées par recapture de femelles marquées, elles semblent assez constantes et relativement faibles par comparaison avec d'autres régions du monde.

La probabilité de survie journalière traduit la longévité moyenne d'une population de moustiques ; elle est importante à connaître, ainsi que l'espérance maximale moyenne de vie des femelles, sachant qu'une femelle ne peut s'infecter ou transmettre le virus qu'au cours d'un de ses repas sanguins, qu'elle doit survivre au moins dix jours pour transmettre le virus si elle s'est infectée au cours d'un premier repas sanguin, et qu'elle reste alors sans

doute infectante toute sa vie ; cette probabilité, généralement de l'ordre de 0,85, serait sensiblement moindre en Guyane.

On estime qu'une femelle d'*Ae. aegypti* peut vivre de deux à trois semaines dans les conditions naturelles ; si l'on combine cette durée avec celle d'un cycle gonotrophique (intervalle de temps entre deux pontes successives, marqué par une ou deux prises de sang, rarement trois), on constate qu'une femelle peut successivement transmettre le virus à plusieurs personnes au cours de son existence. On peut par exemple déduire des données de durée du cycle gonotrophique obtenues au laboratoire, à partir de moustiques de deux communes de la Martinique (3,8 et 5,1 jours respectivement), que dans ces conditions une femelle d'*Ae. aegypti* pourrait théoriquement transmettre le virus un maximum de 5 à 7 fois au cours de sa vie.

Les préférences trophiques (alimentaires), et en particulier le taux d'anthropophilie des femelles, reposent sur l'identification des repas sanguins des femelles trouvées gorgées naturellement ; les quelques données disponibles de Guyane indiquent que 76 % des femelles se gorgeraient sur l'homme.

Les taux naturels d'infection peuvent être établis par PCR (Polymerase Chain Reaction, technique d'amplification génique) à partir d'échantillons de larves et d'adultes de moustiques. Il faut signaler en Guyane un taux de transmission verticale (transmission dite transovarienne, de la femelle à sa descendance) élevé, qui donne à penser que le moustique joue un rôle de réservoir de virus ; cela pourrait expliquer l'apparition de cas de dengue sans mouvement apparent de porteurs de virus ou de vecteurs.

État des connaissances sur la capacité vectorielle d'*Ae. aegypti* dans les DFA

La connaissance de la longévité moyenne, de la durée de cycle reproductif, de l'abondance, de la distribution, des préférences alimentaires des vecteurs, de leurs taux d'infection par le virus et de la durée de développement de celui-ci, n'a pas qu'une valeur académique. Ces paramètres permettent en effet d'estimer la capacité vectorielle des populations d'*Ae. aegypti* ; or, en Guyane, les premières tentatives de cumul pluriannuel des mesures de cette capacité ont montré des indications de synchronisme entre la courbe correspondante et la dynamique annuelle des endémies, autre-

ment dit d'éventuelles perspectives de prédiction du déclenchement des épidémies.

Par ailleurs, les données disponibles indiquent des différences significatives même entre sites voisins d'un même département, dans la composition génétique des populations vectrices et dans leurs capacités vectorielles. Mais les informations restent très parcellaires en Guyane et en Martinique, voire absentes en Guadeloupe. Dans les DFA, qu'il s'agisse d'évaluer le potentiel de prédiction de la dynamique des épidémies ou d'améliorer la sélectivité géographique des opérations de contrôle, les observations existantes doivent impérativement être répétées, multipliées et complétées par des programmes d'étude exhaustive de la bio-écologie des populations adultes d'*Ae. aegypti*.

L'échantillonnage des populations d'*Ae. aegypti*

Eu égard au grand nombre de facteurs qui déterminent ou influencent le cycle de développement d'un insecte vecteur, comme celui de l'agent pathogène qu'il transmet, il est généralement difficile d'établir une corrélation entre les variations d'abondance du vecteur, de sa densité agressive et celles de la morbidité qui en résulte chez l'homme. Dans le cas de la dengue, l'existence d'un nombre suffisant de vecteurs infectés, aussi bien que celle d'un nombre suffisant d'hôtes vertébrés réceptifs au virus en circulation, constituent une condition nécessaire à la transmission de la maladie et au déclenchement d'une épidémie.

La densité minimale d'*Ae. aegypti* nécessaire à la transmission du virus ou, *a fortiori*, au déclenchement d'une épidémie de dengue, n'a pu être établie nulle part et on ne peut donc pas définir de seuil critique de densité au-dessus duquel il y aurait risque épidémique. On peut seulement supposer que ce seuil est vraisemblablement très bas et qu'il diffère en fonction des contextes épidémiologiques.

À défaut de fournir des indications de risque épidémique, l'estimation et le suivi de l'abondance d'*Ae. aegypti* sont néanmoins indispensables pour évaluer l'efficacité des mesures de contrôle ; il s'agit au demeurant du paramètre le plus accessible, à partir duquel nombre d'autres peuvent être appréhendés.

Les densités d'*Ae. aegypti* peuvent être estimées à partir d'échantillons de tous les stades de développement du moustique : œufs, larves, nymphes, adultes ; chez les femelles, il peut s'agir des femelles agressives – anthropophiles ou zoophiles –, pondieuses ou au repos.

L'échantillonnage des femelles d'*Ae. aegypti* qui viennent piquer l'homme est la seule méthode qui permet, en un lieu et à un temps donnés, de décompter et d'examiner ces femelles au seul moment où elles sont susceptibles de transmettre effectivement le virus. La capture normalisée sur homme est en théorie la méthode de choix pour un tel échantillonnage, la seule qui fournisse les données indispensables pour une modélisation du risque, ainsi que des données comparatives entre sites et entre saisons sur un même site. Elle présente malheureusement deux inconvénients majeurs : les points de surveillance doivent être nombreux, ce qui a pour effet de multiplier les équipes et d'augmenter les coûts, et surtout les risques de transmission du virus ne sont pas nuls pour les captureurs en phase pré-épidémique ou épidémique.

On peut penser lever l'obstacle du contact entre le moustique potentiellement infecté et le captureur en protégeant ce dernier avec une moustiquaire, méthode efficace avec les anophèles mais qui reste à évaluer par rapport à la capture directe sur homme, en particulier dans les DFA.

De nombreux pièges de substitution de l'appât humain ont été expérimentés : pièges à appât animal – plus ou moins efficaces selon leur emplacement et le degré d'anthropophilie, généralement élevé, des femelles –, pièges à attractifs visuels (extérieurs et intérieurs), chimiques, lumineux... Tous peuvent permettre des récoltes de femelles à différentes étapes de leur cycle, et ce sont donc des outils intéressants pour des études spéciales ; ces récoltes ne sont toutefois pas représentatives en effectifs et en état physiologique de la fraction de la population agressive pour l'homme au même moment. Les récoltes de femelles au repos, dans les habitations ou en plein air, ont les mêmes avantages et inconvénients.

Les gîtes des stades immatures d'*Ae. aegypti* sont aquatiques et proches des habitations, voire domiciliaires ; en l'absence de méthode complètement satisfaisante, l'évaluation des densités des populations de ce moustique a donc pris de longue date une place prépondérante dans les programmes de surveillance de la dengue, en particulier dans les DFA.

La récolte des œufs ne procure pas une estimation ou un suivi de densité de populations ; en recourant à des pondoirs-pièges, on peut détecter de façon précoce des pontes, mais pas suivre les fluctuations de densités. L'étude des œufs impose en général d'en faire l'élevage pour obtenir des larves identifiables.

Le comptage exhaustif même limité à des échantillons de larves donne une bonne idée des densités de populations préimaginales ; mais il est excessivement fastidieux, consommateur de temps et donc coûteux, et il n'est pas utilisé en routine. Il en va de même pour le comptage des nymphes, cependant préconisé par certains auteurs.

L'échantillonnage préimaginal repose ainsi quasi exclusivement sur l'évaluation du nombre de gîtes renfermant des larves d'*Ae. aegypti*. Dans une enquête standard, la totalité des gîtes positifs doit être comptabilisée, aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations. Lorsque la localité est petite, toutes les maisons sont visitées. Si ce n'est pas possible, le choix des quartiers puis celui des habitations doivent être représentatifs de la diversité de l'habitat et des populations résidentes. On utilise couramment trois indices :

- l'indice habitation (*House Index*), qui est le pourcentage des maisons visitées (dépendances incluses) dans lesquelles a été rencontré au moins un gîte renfermant des larves d'*Ae. aegypti* ;
- l'indice récipient (*Container Index*), pourcentage des gîtes positifs en larves d'*Ae. aegypti* par rapport au nombre total de gîtes en eau ;
- l'indice de Breteau (*Breteau Index*), ou nombre de gîtes positifs pour cent maisons visitées.

L'OMS a tenté sans grand succès de corrélérer ces indices entre eux puis d'en définir d'autres qui, moins performants, sont restés peu ou pas utilisés. De fait, les densités de populations larvaires estimées au moyen des différents indices diffèrent généralement sensiblement de celles obtenues par captures sur homme et il arrive que les informations obtenues avec l'indice de Breteau soient en contradiction avec les indications d'intensité de transmission du virus. Une des raisons invoquées est que les indices comptabilisent indifféremment tous les gîtes indépendamment de leurs potentiels propres de production de larves.

Aussi un nouvel indice, dérivé de celui de Breteau, est-il proposé en Martinique : les différents types de gîtes ont été regroupés en catégories de productivité et chaque catégorie est affectée d'un coefficient qui permet le

calcul d'un indice de Breteau pondéré, désormais connu sous le nom d'indice de Yébakima.

Considérations sur la mesure des densités d'*Ae. aegypti*

Les outils de surveillance des populations d'*Ae. aegypti* sont très insuffisants. Pour des raisons éthiques et économiques, les densités de femelles piqueuses d'*Ae. aegypti* ne peuvent pas être mesurées en nombre de piqûres/homme/jour par la capture sur appât humain, qui seule permettrait d'établir une corrélation entre des valeurs de ce paramètre et les prévalences du virus chez l'homme, en particulier en situation d'émergence épidémique.

Toutes les autres méthodes d'échantillonnage de femelles agressives ou présumées telles, en particulier celles qui sont le plus proches de la capture sur homme (pièges à appâts humain ou animal) et celles qui se sont montrées prometteuses ailleurs dans le monde, doivent être testées dans les trois DFA pour être étalonnées par comparaison de leur efficacité avec celle de la capture sur homme.

Eu égard aux avatars que subit dans la nature une population d'insectes, fussent-ils domestiques, au cours de leur développement de la phase larvaire à la phase imaginaire, on ne saurait en effet se satisfaire d'un échantillonnage des populations larvaires pour évaluer la densité d'une population de femelles agressives et tenter d'en corréliser les variations avec celles de la circulation et de l'expression du virus transmis.

Telle est pourtant la réalité du moment. En attendant mieux, pour assurer la meilleure efficacité possible à la surveillance des populations larvaires d'*Ae. aegypti*, on ne peut que préconiser la poursuite de la validation de l'indice de Yébakima et la généralisation de son emploi dans les trois DFA.

La lutte contre *Ae. aegypti* – Insecticides et résistances

Le contrôle des moustiques peut être envisagé sous plusieurs formes : contrôle mécanique, par suppression physique des gîtes larvaires, contrôle biologique, par utilisation d'agents prédateurs ou parasites, et contrôle chimique recourant aux insecticides soit contre les larves (adjonction de produits rémanents à l'eau des gîtes colonisés par des larves de moustiques), soit contre les adultes (pulvérisations spatiales, applications murales, imprégna-

tion de matériaux). L'obstacle auquel se heurte à plus ou moins long terme la lutte chimique (d'autant plus rapidement qu'elle est plus exhaustive et intensive) est la sélection et le développement de résistances des insectes cibles aux produits utilisés.

Dans la Caraïbe comme partout ailleurs, *Ae. aegypti* avait développé dès le début des années 1960, une résistance au DDT à la suite des opérations antivectorielles menées contre la fièvre jaune par la PAHO à partir de 1947. On sait que la résistance au DDT entraîne une résistance croisée aux pyréthrinoides ; cette famille d'insecticides compte des composés largement employés en hygiène domestique dans les DFA (aérosols, serpentins imprégnés, plaquettes diffusantes) ; certains d'entre eux (deltaméthrine) sont utilisables en pulvérisations spatiales en situation d'épidémie de dengue. Bien que l'ampleur de cette résistance et son impact sur l'efficacité des produits à base de pyréthrinoides soient largement sous-évalués dans les DFA, le gène de résistance à ces produits (kdr) a été détecté dans les trois départements et, à la Martinique, les essais de pulvérisations spatiales de deltaméthrine révèlent une efficacité réduite de plus de 50 %.

Le malathion – insecticide organo-phosphoré très utilisé depuis deux ou trois décennies dans les DFA contre les adultes d'*Ae. aegypti* – n'a pas induit de forte résistance chez ce vecteur dans la Caraïbe. Cet insecticide reste en particulier opérationnel contre les souches de moustiques adultes dont les larves sont devenues résistantes au téméphos.

Autre insecticide organo-phosphoré, le téméphos est aussi depuis quelques décennies l'insecticide de choix largement employé pour le traitement des gîtes larvaires d'*Ae. aegypti*. Dans la Caraïbe, la résistance à cet insecticide s'est considérablement accrue au cours des vingt dernières années, particulièrement dans les DFA où les niveaux de résistances sont sensiblement plus élevés que dans les pays voisins : en moyenne, ils ont augmenté de 342 fois à la Guadeloupe, 66 fois à la Martinique et 25 fois en Guyane, contre 15 fois environ dans les autres pays de la région. Dans les DFA, les traitements seraient presque inopérants, si la perte d'efficacité n'était pas masquée par la pratique du surdosage et celle de la rémanence par l'absence de contrôles.

Eu égard notamment aux propriétés d'applicabilité, de spécificité, de rémanence, du téméphos, il est essentiel de conserver cet insecticide dans l'arsenal dangereusement restreint des insecticides disponibles pour la lutte

contre la dengue dans les DFA. Pour ce faire, il est indispensable de mettre en œuvre une stratégie de gestion de la résistance qui visera à ramener la fréquence des gènes de résistance à un niveau suffisamment bas pour que cet insecticide puisse être à nouveau utilisé efficacement. D'ores et déjà, il faut réduire de façon drastique la pression de sélection de résistance en restreignant au strict minimum l'usage du téméphos. On sait en effet d'expérience qu'une fois installée la résistance ne disparaît jamais complètement, même en l'absence prolongée de pression de sélection par l'insecticide, et que plus le niveau de résistance atteint est élevé (comme c'est le cas dans les DFA), plus la régression sera lente.

L'utilisation en alternance d'insecticides à modes d'action différents (stratégie dite de rotation) a fait ses preuves contre les vecteurs d'autres maladies (onchocercose en Afrique, paludisme au Mexique) et elle mérite d'être testée contre *Ae. aegypti* dans les DFA, avec les ajustements et adaptations qui s'imposeront. Il est donc impératif de tester dans ces départements l'application de produits nouveaux ou d'associations de produits. Dans l'immédiat, le téméphos pourrait laisser place au Bti (*Bacillus thuringiensis israelensis*, bactérie entomopathogène dont les spores sécrètent une toxine mortelle pour les larves d'insectes qui l'ingèrent), déjà testé en Guyane sous forme de granulés mouillables dispersibles ; les IGR (Insect Growth Regulators, produits mimétiques d'hormones de croissance des insectes) comme le méthoprène ou le pyriproxyfen sont d'autres produits de remplacement ; ces deux composés récents – les seuls de leur famille recommandés par l'OMS pour le traitement des eaux de consommation domestique –, présentent une rémanence de nature à alléger la logistique du traitement des gîtes domiciliaires en période inter-épidémique. Il semble approprié de tester leur utilisation opérationnelle dans les DFA, rapport coût-efficacité inclus. Il paraît tout autant indiqué de tester dans les trois départements, en pulvérisation spatiale, une association du Bti avec un insecticide chimique, tel que cela a déjà été expérimenté dans d'autres pays.

L'utilisation d'autres organo-phosphorés peut être envisagée, comme celle du fénitrothion et du pirimifos-méthyl, mais ces produits (comme les pyréthriinoïdes et le malathion) peuvent être inopérants contre *Culex pipiens quinquefasciatus* multirésistant ; or ce moustique est en ville le principal agent de nuisance, et sa persistance après des traitements insecticides pourrait faire douter les communautés urbaines de l'intérêt des opérations de lutte contre la dengue.

Il faut souligner qu'une menace pèse sur les stratégies de sauvegarde du téméphos comme outil de prédilection de lutte contre le vecteur de la dengue : les DFA, en tant que départements français, sont soumis à la législation européenne dont un projet prévoit l'interdiction des insecticides chimiques. Une demande de dérogation a déjà été introduite par EDEN auprès du Parlement européen pour faire valoir l'importance du risque sanitaire que représente la dengue dans cette partie du monde, la spécificité des rares moyens de lutte existants et l'innocuité reconnue du téméphos tel qu'il est utilisé contre *Ae. aegypti*.

Principes stratégiques de la lutte insecticide contre *Ae. aegypti*

Il est certainement nécessaire de traiter les gîtes larvaires d'*Ae. aegypti* en dehors des périodes épidémiques, en se conformant toutefois à un certain nombre de principes :

- concentrer les traitements chimiques ou microbiologiques (Bti) sur les gîtes les plus productifs ;

- planifier les traitements pendant la période à laquelle les populations de moustiques sont les moins abondantes, juste avant la saison de transmission ;

- renforcer la sensibilité des communautés et intensifier la mobilisation individuelle et intersectorielle pour détruire, aménager ou neutraliser les gîtes larvaires, en particulier éliminer les déchets domestiques et les épaves encombrantes ;

- concevoir, planifier et exécuter la lutte contre le vecteur de la dengue selon le concept de « démoustication généralisée », qui consiste à contrôler la nuisance engendrée par tous les moustiques, quels que soient leur espèce et leur rôle vecteur éventuel. Cette stratégie, qui a été préconisée lors des rencontres internationales sur la démoustication de 2000 à Fort-de-France, trouve sa justification dans le constat que la nuisance est le facteur d'incitation principal des individus à se mobiliser et soutenir la lutte antivectorielle ; or *Ae. aegypti* est un moustique relativement peu nuisant, surtout par comparaison avec *Culex p. quinquefasciatus* avec lequel il coexiste en milieu urbain, et toute mesure antivectorielle qui n'affecte pas ce dernier risque d'encourir le discrédit des populations. Cette stratégie a ses détracteurs qui font valoir que les deux moustiques ont des gîtes larvaires et des comportements différents à l'état adulte, justiciables de stratégies insecticides distinctes.

Cependant, dans les DFA, les gîtes larvaires des deux espèces sont souvent mixtes ou contigus et, pour des équipes de démoustication normalement familières de l'étude et du contrôle des différentes espèces de moustiques d'un environnement donné, le risque de désintérêt des communautés justifie le surcroît de travail et le surcoût liés à la démoustication généralisée.

L'efficacité des mesures de lutte antivectorielle en période épidémique est contestée par certains spécialistes, essentiellement parce que les interventions sont classiquement trop tardives. Il semble cependant préférable de les maintenir : même si leur effet, au demeurant jamais mesuré dans les conditions opérationnelles, est relatif et souvent surévalué, il n'est sans doute pas nul et on a des raisons de penser que, pour imparfaites qu'elles soient, les pulvérisations spatiales retardent probablement la transmission, étalent l'épidémie dans le temps et évitent l'engorgement des services de prise en charge des malades. Les périodes épidémiques étant celles pendant lesquelles les populations sont le plus sensibles à la lutte antivectorielle, les pulvérisations spatiales constituent une manifestation tangible de l'intervention des services chargés du contrôle de la dengue, une incitation en direction des citoyens à apporter leur concours afin que la lutte antivectorielle devienne véritablement « l'affaire de tous » selon le slogan popularisé en Martinique.

L'efficacité des pulvérisations spatiales, démontrée ailleurs dans des conditions rigoureuses d'utilisation, doit être évaluée dans les DFA par les services de lutte ; elle doit être améliorée en utilisant les produits et en respectant les dosages adaptés à la sensibilité locale des moustiques, et en adoptant des durées de traitement et d'espacement des épandages validées par l'expérimentation dans les conditions opérationnelles locales. Compte tenu de la nécessité de réaliser une couverture exhaustive de vastes zones en un temps très court, le recours à des moyens aériens de pulvérisation spatiale, déjà utilisés en Guadeloupe, doit être étudié, chiffré et éventuellement testé et évalué dans son rapport coût-efficacité.

Compte tenu de la complexité du contrôle d'*Ae. aegypti*, l'efficacité de la lutte passe par la mise en œuvre simultanée et coordonnée d'un ensemble de mesures qui, prises séparément, ne seraient peut-être pas suffisantes. Ce concept de lutte intégrée implique obligatoirement la participation active des individus et des collectivités, participation qui, pour être efficace, doit

être fondée sur une connaissance et une prise de conscience des problèmes, des mesures à prendre et des enjeux (cf. question 2 de la synthèse).

Place de la recherche entomologique dans la lutte contre *Ae. aegypti* dans les DFA

D'une façon générale, l'amélioration du contrôle d'*Ae. aegypti* dans les DFA passe par l'intégration d'une équipe de recherche expérimentale et opérationnelle dans les structures chargées de la lutte antivectorielle.

Dans d'autres programmes de lutte antivectorielle (exemple des programmes de lutte contre l'onchocercose), l'intégration d'une composante significative de recherche appliquée dans la structure responsable des opérations a engendré, entre terrain et laboratoire, un processus interactif continu, générateur d'innovation et de plus grande efficacité.

L'équipe de recherche entomologique aurait la responsabilité globale du suivi de la dynamique des populations d'*Ae. aegypti* et de l'analyse en continu des résultats entomologiques de la lutte. Lui seraient aussi confiés les essais d'amélioration des méthodes de surveillance, ainsi que l'expérimentation de méthodes de lutte plus performantes, nouvelles ou récemment importées. Il lui appartiendrait de mener les études nécessaires pour compléter les données utiles d'un point de vue opérationnel, relatives à la connaissance de l'identité, de la compétence vectorielle et de la bio-écologie des différentes populations d'*Ae. aegypti*. Elle devrait assurer le monitoring de la sensibilité des moustiques aux insecticides usuels. Devraient aussi être de son ressort, en collaboration avec des communautés choisies, les essais, scientifiquement contrôlés, d'approches nouvelles de la lutte chimique, comme l'introduction dans l'environnement domestique d'accessoires utilisant des matériaux imprégnés d'insecticides rémanents appropriés : grillages de fenêtres, rideaux et surtout couvercles ou bouchons en tissu moustiquaire pour la protection des réserves domiciliaires d'eau.

Il est important de tirer enseignement de l'expérience de programmes de lutte antivectorielle déjà évoqués et requérant aussi de façon durable des interventions multiples, répétitives et précises, menées sur de vastes étendues dans des contextes géographiques et administratifs variés et variables. L'un de ces enseignements profitables à la lutte contre la dengue dans les DFA est que les opérations entomologiques, recherches expérimentale et

opérationnelle incluses, exigent d'être confiées à des personnels qualifiés et motivés, conscients des enjeux de leur action, dirigés par des entomologistes médicaux confirmés, spécialistes de la lutte antivectorielle et participant à la mouvance internationale et régionale de leur discipline (en particulier entre DFA et entre pays de la Caraïbe et des Guyanes). L'appartenance aux réseaux spécialisés, la fréquentation par les techniciens des forums scientifiques, des ateliers de formation et des sessions de recyclage, les échanges de personnels, l'appel à des consultants extérieurs, sont ainsi des atouts essentiels dans la lutte antivectorielle.

Question 2

LUTTE CONTRE LA DENGUE :

PARTENAIRES SOCIAUX ET PARTICIPATION COMMUNAUTAIRE

Quels sont les partenaires sociaux dans la lutte contre la dengue et quel rôle peut y jouer la participation communautaire ?

Cette question essentielle a été logiquement rattachée au thème de la lutte antivectorielle par l'atelier initial de l'expertise collégiale, qui avait d'emblée intégré dans sa réflexion tout le poids des paramètres sociaux dans la transmission de la dengue. Elle a été traitée par Serge Domi dans un article unique de même intitulé.

Généralités

Ae aegypti se développant, vivant à proximité immédiate et à l'intérieur des habitations, ses sites de reproduction sont entretenus, renouvelés et multipliés par le comportement et les activités de l'homme qui, dans les DFA comme ailleurs, contribue ainsi directement au maintien des conditions de transmission de la dengue. À l'inverse, toute action collective ou individuelle visant à prévenir la formation de petites collections d'eau domiciliaires ou péri-domestiques accessibles à *Ae. aegypti* participe clairement de la lutte antivectorielle.

Les pouvoirs publics ont mis sur pied dans chacun des trois départements des services de surveillance entomologique et de démoustication dont on pensait initialement qu'ils assureraient un contrôle satisfaisant, sinon total, à la fois de la transmission de la dengue et de la nuisance. Dans les faits,

même avec des stratégies et des insecticides appropriés (permettant la maîtrise de la résistance par exemple), force est de constater que l'action de ces derniers est entravée par des obstacles de divers ordres : multiplicité des gîtes, habitats incontrôlés, difficultés d'accès aux habitations, etc. Dans un contexte de risque croissant de fréquence, d'ampleur et de gravité des épidémies de dengue, la participation individuelle et collective des habitants à la prévention du développement du vecteur est plus que jamais indispensable pour tabler sur un contrôle efficace et pérenne de celui-ci. Mais, en même temps, il est difficilement concevable que des services institutionnels prennent durablement en charge tout un pan de la vie privée des citoyens, tel que la gestion des conséquences de leur activité de consommation.

Naguère dans les DFA, et ailleurs dans des contextes coloniaux et totalitaires, la mobilisation communautaire a pu être imposée par des directives autoritaires, assorties de mesures coercitives ; ces méthodes ne sont heureusement plus de mise. La réponse à un appel à participation communautaire repose désormais sur la conscience que les personnes acquièrent de l'importance du problème, du risque pour elles-mêmes, leur famille et la communauté, de la contribution qu'elles peuvent ou pensent pouvoir apporter à sa solution, et de leur disponibilité à s'investir personnellement et dans une action collective.

On connaît l'importance et l'intérêt de la participation communautaire dans les situations d'urgence et les contextes de crises aiguës et de catastrophes, lorsque les moyens usuels et les structures responsables ne suffisent plus pour y parer. Hormis ces situations exceptionnelles, la mobilisation de communautés sur des actions de longue durée apparaît plus problématique. Outre qu'il peut aussi être difficile de cerner l'identité d'une communauté, on conçoit aisément qu'un exercice de participation communautaire ne génère pas *ipso facto* les liens sociaux indispensables à sa réalisation ; établis dans la durée, résultant de valeurs communes et partagées, ces liens se matérialisent, d'une part par le nombre d'institutions civiles, associations et organismes susceptibles de s'impliquer activement, d'autre part par la qualité des interactions entre les intervenants.

Le contexte des actions communautaires dans les DFA

Dans les DFA, certaines spécificités historiques et conjoncturelles du contexte social sont *a priori* peu favorables à une participation communau-

taire durable telle que celle nécessitée par le contrôle larvaire d'*Ae. aegypti*. Après leur départementalisation en 1946, les DFA ont véritablement « fait irruption dans la modernité », avec une forte propension à la recherche de la satisfaction de besoins individuels privilégiant la culture de l'avoir. Cette tendance s'est traduite par le mitage des terres, la dégradation de l'environnement, la perte de maîtrise de l'habitat, la croissance de l'exclusion, le rétrécissement de la cellule familiale, l'effritement des solidarités de quartier, etc. Avec l'effondrement de l'économie de plantation, les administrés ont transféré sur la puissance publique (au demeurant largement instrumentalisée à leur profit dans un esprit de revendication de droits longtemps déniés) le rôle tutélaire jadis rempli par le « Maître » de la plantation. La combinaison de ces deux tendances lourdes a généré une situation caractérisée par la fragmentation des groupes sociaux et par un rapport ambivalent à la puissance publique, faisant le lit d'une société où les notions d'intérêt général et de patrimoine ne sont pas dominantes.

Néanmoins, la participation communautaire dispose d'atouts certains dans les DFA, qui offrent un éventail étendu de partenaires, englobant les individus (habitants relais, élus municipaux, leaders de quartiers), les associations (groupes formels et informels ; associations structurées), les organismes officiels structurés : conseils et services municipaux, PMI, caisses d'allocations familiales et de sécurité sociale, centres d'information jeunesse, associations de prévention ou employant des travailleuses et conseillères familiales. Ces différents agents ont en commun la vocation ou la capacité de servir de relais pour la réception ou la retransmission des données, le suivi d'une expérimentation ou d'une action pilote, la facilitation et l'accompagnement d'une démarche d'éducation, et donc de transformation des perceptions et des comportements.

Les partenaires de la participation communautaire

On peut distinguer des partenaires d'intérêt, d'opinion et de proximité. Ces derniers peuvent comprendre des représentants des familles, des habitants relais, des groupements citoyens, des leaders de quartiers, des conseillers municipaux, des services techniques et sanitaires des mairies, des associations et organismes de prévention ; leur rôle est crucial en matière d'accompagnement, de légitimation des actions et d'appropriation des gestes préventifs.

Les quelque deux cents agents de terrain des trois services départementaux de démostication méritent que l'on prête à leur travail un grand intérêt. Ils constituent une « force de pénétration considérable » car non seulement ils recensent et traitent les gîtes, et connaissent bien le terrain, les moustiques et la dengue, mais ils entretiennent aussi de longue date un contact personnalisé, régulier, avec les habitants sur leurs lieux de vie.

Les partenaires d'intérêt peuvent être des architectes, urbanistes, entrepreneurs du bâtiment, du commerce ou du secteur touristique, des clubs de services ou d'entraide, etc. En effet, la dengue et/ou son contrôle interfèrent avec leurs champs d'activités et doivent être pris en compte dans leurs projets et leurs réalisations ; ils peuvent aussi penser tirer profit ou avantage à investir dans des actions ou des projets pilotes de prévention de la dengue.

Les partenaires d'opinion sont des organismes ou personnes pouvant mettre à la disposition de l'éducation d'un public donné leur savoir, compétences, talents, image, réseaux, supports, etc. (leaders d'opinion, personnalités politiques, scientifiques, médicales, journalistiques...). Avec le progrès et la vulgarisation des moyens de communication de toutes sortes, ils sont de plus en plus incontournables pour la promotion et la divulgation de nouveaux modèles comportementaux.

La multiplicité des partenaires effectifs ou potentiels indique clairement qu'il est nécessaire de disposer de réseaux opérationnels capables de tirer le meilleur parti des avantages respectifs de ces différents partenaires-relais pour faire passer à bon escient et aux bons interlocuteurs les messages qui soient le mieux adaptés aux circonstances, conditions locales et objectifs en matière de sensibilisation, conscientisation, appel à mobilisation, fidélisation, etc. Ce rôle semble devoir revenir naturellement aux trois services départementaux de démostication, qui élaborent la stratégie de prévention à mettre en œuvre, y compris dans les actes concrets attendus des citoyens, la teneur des messages chargés de la porter, et qui doivent aussi élaborer les outils d'évaluation de l'impact des messages de sensibilisation et de l'efficacité de la participation communautaire à la lutte antivectorielle.

Le « réseau relais santé » qui a été mis en place à la Martinique apparaît aussi comme un outil potentiel d'incitation et d'entretien de l'adhésion à la participation communautaire. Émanation de la Caisse générale de sécurité sociale, il regroupe 150 agents chargés au niveau départemental, et pour

tous les services concernés, de toutes les actions relatives à la conception, la matérialisation et la transmission des messages d'éducation sanitaire en général, sans implication particulière dans la lutte contre la dengue jusqu'à présent.

L'approche connue sous le sigle PLA (*Participation, Learning, Action*) et adoptée par diverses instances internationales d'intervention (Nations unies, Croix-Rouge, diverses ONG) devrait présider aux démarches de participation dans les DFA. Elle intègre les membres de la communauté au sein même des mécanismes de conception et de gestion des campagnes de prévention.

Les réalisations en matière de participation communautaire à la lutte contre la dengue dans les DFA

Les services de démoustication mènent d'ores et déjà plusieurs types d'actions, en matière de promotion de la participation des habitants à la lutte antivectorielle.

Dans les trois DFA, les visites domiciliaires constituent une part importante de l'activité des agents de terrain et touchent une vaste population, qui se montre bienveillante à leur égard mais reste extérieure à leur action, qu'elle considère comme faisant partie des services dus par une fonction publique ; l'impact de ces visites sur le changement de comportement des citoyens à l'égard des gîtes à moustiques paraît très réduit.

Au niveau des quartiers et des communes, les réunions publiques d'information, à propos de situations à risque détectées par les équipes de démoustication, sont peu suivies et pas par les personnes qui sont le plus directement concernées.

Les opérations exceptionnelles d'information organisées dans des lieux publics à l'occasion de journées événements suscitent plus d'intérêt et sont souvent suivies de demandes de collaboration de la part d'associations et organismes divers.

Les opérations d'enlèvement d'objets pouvant former des gîtes, avec les moyens de transport des municipalités, sont souvent dévoyées de leur objectif par les habitants qui en profitent plutôt pour se débarrasser, selon le langage courant des municipalités, de leurs « encombrants » ; mais lorsqu'elles sont organisées à dates fixes elles ont un effet de rappel de la campagne de lutte et de la relation de la dengue et des moustiques à l'environnement.

Le projet pilote de la ville de Schœlcher visait à induire un changement de comportement de la population à l'égard des gîtes potentiels du vecteur, en mobilisant les cadres et agents municipaux. Les informations précises manquent à son sujet mais au bout de sept années, on considère que son objectif n'a globalement pas été atteint.

L'opération Toussaint, initiée à partir du projet de Schœlcher, consiste à sensibiliser les Martiniquais à la multiplication des gîtes larvaires d'*Ae. aegypti* lors du fleurissement généralisé des tombes à la Toussaint, et à préconiser et faciliter le remplacement de l'eau des vases par du sable mouillé. Sans altérer le geste d'hommage aux défunts, cette opération s'appuie sur un des rares événements annuels marqués par un rituel collectif, très largement observé, de communion avec le passé. Elle rencontre une adhésion croissante puisque, initiée à Schœlcher quatre ans plus tôt, elle a concerné les cimetières de 20 communes martiniquaises (sur 34) en 2002.

Une campagne d'éducation en milieu scolaire a été lancée pour cinq années dans toutes les classes de CE1 de la Martinique pour « développer des attitudes responsables volontaires et réfléchies face aux moustiques et à la dengue ». Comportant la préparation de supports pédagogiques performants, une évaluation annuelle des connaissances chez les enfants et de leur impact auprès des partenaires, elle rencontre depuis trois ans un réel succès.

*

Au vu de ces diverses opérations, il apparaît indispensable de réhabiliter la fonction des agents de terrain. Il convient en effet de redéfinir leur rôle et leurs objectifs afin de conforter leur motivation en situant leur action dans l'ensemble des opérations menées contre la dengue ; pour ce faire, il faut planifier et encadrer leur activité, suivre leurs résultats et obtenir un retour d'information sur l'impact de leurs activités et des échanges au niveau départemental et entre les trois DFA.

Les services de démoustication ont sans doute quelques difficultés, d'une part, à identifier les partenaires adaptés aux diverses conditions et circonstances rencontrées, d'autre part, à leur confier les messages adéquats. On imagine mal qu'un observatoire social puisse être créé spécialement pour lutter contre la dengue mais, dans la mesure où il existe déjà une demande

de ce type concernant les trois DFA, un tel observatoire pourrait apporter une aide significative dans la construction et le fonctionnement de réseaux de prévention communautaire de la dengue.

L'effort continu de mobilisation doit impliquer les structures informelles, en fonction des caractéristiques locales, et pas seulement les structures formelles, fussent-elles municipales, et à ce titre supposées proches des citadins. Les enseignements du projet pilote de Schœlcher doivent être pris en compte.

Il conviendra certainement de promouvoir des opérations exceptionnelles qui nécessiteront une communication spécifique en ce sens qu'elles viseront, entre autres publics, les membres des associations et organismes qui forment déjà des pôles capables de relayer les messages auprès des citoyens.

Les opérations « Toussaint » et « éducation sanitaire scolaire » doivent sûrement être poursuivies et évaluées soigneusement, en particulier en tant que modèles possibles pour des interventions s'appuyant sur d'autres célébrations collectives ou visant d'autres tranches bien ciblées de la société. Leur extension à la Guadeloupe et à la Guyane apparaît très souhaitable.

Le « réseau relais santé » de la Martinique devrait s'associer plus étroitement au service de démostication et s'engager dans la conception, l'élaboration et la transmission des messages de sensibilisation à la lutte contre la dengue. Cette expérience devrait être étendue à la Guadeloupe et à la Guyane.

On ne saurait trop souligner l'importance primordiale de la communication. Sous peine de désintérêt et d'inefficacité, les techniques utilisées dans la démarche d'éducation du public ne sauraient désormais être moins performantes que celles qui servent les messages que le public reçoit quotidiennement. Les responsables de la démostication doivent donc faire appel aux professionnels de la communication pour organiser des campagnes de sensibilisation structurées et innovantes, utilisant des messages récurrents, interactifs, et intégrant les données de base des techniques de mise en condition.

La participation communautaire à la prévention de la dengue suppose surtout le développement d'une culture de l'action sociale où la négociation et le contrat sur le long terme se substituent aux actions ponctuelles et à la pratique du coup par coup. Il semble en particulier important de promouvoir dans les

Antilles françaises et au moins dans les zones urbaines de Guyane une culture collective du respect de l'environnement ; cette action qui doit impliquer les architectes, les urbanistes et les spécialistes de l'aménagement des espaces urbains, doit être impulsée et activement menée par les services municipaux, en particulier ceux de la voirie. Portée par des moyens médiatiques performants et bien ciblés, elle serait de nature à contribuer significativement à l'élimination des gîtes fixes (trous et flaques d'eau divers) ou rapportés (épaves et déchets), hors des propriétés, dans les espaces communs ou non lotis des périmètres urbains et péri-urbains.

Question 3

CATASTROPHES NATURELLES DE TYPE CYCLONIQUE ET ÉPIDÉMIES DE DENGUE

Quelles peuvent être les conséquences d'une catastrophe naturelle de type cyclonique sur la survenue d'une épidémie de dengue, et comment en limiter les conséquences ?

La région Caraïbe et celle des Guyanes figurent parmi les zones mondiales qui sont le plus affectées par le passage des cyclones, auxquels les DFA paient trop souvent un lourd tribut. Connaissant les effets ravageurs de ces phénomènes pour l'environnement, l'habitat et les activités humaines en général, il est logique de se soucier de leur possible impact sur la biologie des vecteurs de la dengue, la transmission de la maladie, et des actions de lutte à envisager.

La littérature est bien peu abondante sur le sujet et l'étude de la question n'a fait l'objet que de consultations des rares spécialistes ayant l'expérience de ce triple impact.

Ainsi, il n'existe pas à Porto Rico d'exemple connu d'épidémie de dengue consécutive à un épisode cyclonique. Il faut remarquer que les cyclones surviennent en saison pluvieuse, alors que les gîtes potentiels d'*Ae. aegypti* sont de toute manière saturés en eau ; par leur violence, les cyclones ont pour effet immédiat de lessiver tous les gîtes extérieurs aux habitations ; l'impact est de courte durée et les gîtes se reconstituent rapidement. Un effet durablement et significativement multiplicateur est donc improbable sur les populations vectrices. Cela se vérifie à la Martinique où les indices

larvaires de saison des pluies ne sont pas significativement différents les années où il s'est produit un cyclone.

Des catastrophes naturelles comme les cyclones deviennent rapidement des catastrophes sociales en raison des préjudices innombrables qu'elles causent : désorganisation des services publics, couvertures des habitations arrachées, voire destruction des maisons, dégâts sur les réseaux routiers, rupture des réseaux de distribution d'eau potable, apparition de zones insalubres, déplacements de populations, etc. La surveillance entomologique, les opérations de lutte antivectorielle et les actions de prévention en général peuvent se trouver sensiblement affectées par la désorganisation des services, et tous les citoyens sont alors accaparés par des priorités personnelles ou collectives autres que la lutte contre les moustiques.

Pourtant, une vigilance particulière est sans doute nécessaire après un épisode cyclonique parce que des déplacements de populations peuvent favoriser l'introduction, à la saison de pullulation maximale du vecteur, de souches virales contre lesquelles les populations autochtones peuvent ne pas être immunisées.

Encore que la violence des éléments soit peu favorable aux déplacements des insectes ailés, sauf peut-être en profitant des vents plus modérés de la queue du cyclone, on peut aussi imaginer des transports d'une région à une autre de moustiques de souches allochtones. On peut enfin penser que, par élimination sélective des sous-populations d'*Ae. aegypti* qui colonisent les gîtes de plein air, un cyclone peut affecter la structure génique des populations vectrices.

Des informations complémentaires pourraient être obtenues en analysant *a posteriori* les données sociologiques, entomologiques et épidémiologiques de précédents épisodes cycloniques. Un protocole pluridisciplinaire (incluant l'étude des facteurs environnementaux et météorologiques) de l'évaluation de l'impact des cyclones pourrait être élaboré et mis en œuvre à l'échelle sous-régionale.

Synthèse – point 2

Surveillance épidémiologique

Concernant la surveillance épidémiologique de la dengue, trois questions ont été posées dans le cahier des charges de l'expertise :

Question 4

OBJECTIFS D'UN SYSTÈME NATIONAL OU RÉGIONAL DE SURVEILLANCE DE LA DENGUE

Quels devraient être les objectifs d'un système national et/ou régional de surveillance de la dengue, dans les domaines de l'alerte et du suivi des tendances ?

Cette question a été traitée dans un article de même intitulé par Pascal Chaud, Jean-Paul Gonzalez et Bruno Hubert.

Question 5

DÉTERMINATION DES SEUILS D'INTERVENTION

Quels devraient être les seuils d'intervention (cas suspects ou probables, cas confirmés, formes sévères) et comment les déterminer ?

Cette question a fait l'objet d'un bref article de Bruno Hubert intitulé « Les seuils d'intervention en période pré-épidémique ».

Question 6

APPORT DES OUTILS DE DÉTECTION ET DE CARACTÉRISATION DU VIRUS POUR LA SURVEILLANCE DE LA DENGUE

Quel peut être l'apport des outils de détection et de caractérisation des virus dans la surveillance et le contrôle de la dengue ?

Cette question a été traitée par Jean-Paul Gonzalez et Pascal Chaud sous l'intitulé « Méthodes et outils de détection du virus et de surveillance de son activité ».

Ces trois questions sont très étroitement liées. Pour la clarté de l'exposé, il est apparu préférable, dans cette synthèse, de suivre une démarche qui ne distingue pas successivement ces trois questions, mais qui rappelle les fondements scientifiques et concrets d'un système de surveillance de cette pathologie et parcourt ensuite tous les éléments de propositions concernant les objectifs, les indicateurs, les outils, la question des seuils d'alerte et les études locales à réaliser.

Il est possible d'appréhender les risques de transmission de la dengue par des moyens détournés tels que l'évolution de paramètres entomologiques, les comportements des divers groupes sociaux, la connaissance de la dynamique de facteurs géographiques, climatologiques, etc. La surveillance épidémiologique repose cependant d'abord sur les possibilités dont on dispose pour détecter le virus et pour l'identifier de la manière la plus précise qui soit.

Le principal objectif de la détection et de la caractérisation du virus de la dengue est de rendre possible, grâce à des outils spécifiques et sensibles, le diagnostic précoce de l'infection. Plusieurs autres objectifs, généraux et particuliers, en découlent :

- la surveillance et le contrôle de la maladie et une constante amélioration de la prise en charge des malades ;
- l'obtention d'un diagnostic différentiel lors de la phase précoce de l'infection, pour faire aussi tôt que possible la distinction entre infection par dengue et infection par des virus voisins co-circulants, générateurs de faciès cliniques « dengue-like » ;
- l'identification des sérotypes viraux, qui permet le suivi de leur séquence de circulation et l'évaluation du risque d'introduction d'un nouveau sérotype dans une population non immune ;
- l'identification des génotypes viraux, qui apporte une information sur l'origine géographique des souches (épidémiologie génétique) et leur pouvoir pathogène éventuel. Les résultats peuvent servir à la constitution de base de données pour un référentiel régional ou international des génotypes.

Le virus de la dengue et son expression chez l'homme

Le virus de la dengue appartient à la famille des Flavivirus. C'est un organisme complexe et fragile qui ne peut résister que pendant un temps limité hors de l'environnement protecteur de l'organisme de son hôte. Pour survivre et se multiplier, il doit obligatoirement parasiter des cellules cibles de ses hôtes, principalement l'homme et le moustique.

Le virion est la partie physique du virus, composée d'entités dont les principales sont des protéines de structure, comme les protéines d'enveloppe et la nucléoprotéine, et des protéines non structurales qui possèdent généralement une fonction de type enzymatique nécessaire à la survie du virus. Ce sont les différentes protéines virales qui induisent chez l'hôte des anticorps dont les rôles sont plus ou moins importants dans la défense contre l'infection.

Les acides nucléiques constituent le génome du virus. L'organisation de celui de la dengue est simple et commune aux quatre sérotypes ainsi qu'à d'autres virus de la même famille ; cette organisation favoriserait des recombinaisons génomiques entre souches différentes de dengue dont les conséquences infectieuses sont encore à l'étude, mais qui pourraient être un facteur d'évolution et/ou de risque d'apparition de souches d'un nouveau type. Le virus de la dengue a d'ailleurs déjà montré sa capacité de mutation, qui accentue la vulnérabilité de l'être humain. Ce risque de variabilité explique que des études en laboratoire soient encore nécessaires pour comprendre le pouvoir infectieux, la virulence, la pathogénicité et l'évolution du virus.

La virémie et la réponse immunitaire s'expriment lors de phases précises de l'évolution de l'infection et sont des manifestations de la présence du virus chez l'homme. La virémie (présence du virus dans le sang) traduit l'infection virale. Cette infection provoque la réponse immunitaire de l'hôte, c'est-à-dire l'apparition d'anticorps (ou immunoglobulines : Ig), qui comme la virémie attestent l'infection : une augmentation sensible de certaines immunoglobulines signe soit une infection par le virus de la dengue (celles de la classe M : IgM), soit une infection par le virus de la dengue ou un virus proche (immunoglobulines des classes A et G : IgA et IgG).

Ainsi des mesures répétées de la virémie et de la réponse immunitaire révèlent-elles la cinétique de l'infection et de l'apparition des anticorps chez les malades ; elles permettent de réaliser un suivi efficace des tableaux cli-

niques ainsi que l'observation continue des phases endémiques et épidémiques de la maladie.

Le diagnostic de laboratoire

Intérêt et principe

Le laboratoire permet tout d'abord d'établir un diagnostic individuel. Dans une optique de santé publique, c'est aussi un outil déterminant pour évaluer l'ampleur de l'infection au niveau de la population.

L'obtention des données sérologiques est essentielle pour les cliniciens, les épidémiologistes, les responsables de santé publique et plus spécialement ceux de la lutte contre la dengue. La confirmation des diagnostics cliniques, la surveillance et le contrôle de la maladie, l'étude de son incidence et surtout de sa sévérité clinique dépendent essentiellement du degré de sensibilité et de spécificité des examens sérologiques. En termes de santé publique, un des principaux problèmes est le délai de réponse du diagnostic, qui dépend en particulier du stade de la maladie, de l'état immunitaire du sujet, de la qualité et de la préparation de l'échantillon biologique à tester, mais aussi de la rapidité avec laquelle est restituée une information nécessaire et suffisante pour la prise en charge du patient, la surveillance de la circulation du virus et le déclenchement éventuel des opérations de lutte.

Les méthodes et les matériels utilisés, l'accessibilité au diagnostic (en termes de coût et de disponibilité : les techniques étant de plus en plus performantes, elles sont de plus en plus sophistiquées et coûteuses), les systèmes d'information associés (pour le transfert des résultats) et le niveau technique des personnels (un niveau élevé de spécialisation est désormais requis) sont autant de paramètres qu'il faut prendre en compte et maîtriser.

Les techniques utilisées doivent permettre non seulement de caractériser le virus de la dengue mais aussi de le différencier des virus voisins. Le diagnostic biologique doit pouvoir être poussé jusqu'à la distinction des sérotypes du virus de la dengue (sérotypage), voire la caractérisation du génome des souches circulant sporadiquement ou en période épidémique (génotypage permettant la distinction avec d'autres souches du même sérotype).

La pratique du diagnostic

Il est procédé à la *collecte et au choix des échantillons* selon l'objectif qui

est poursuivi (diagnostic, suivi des malades, surveillance, etc.), la technique retenue, la précision recherchée et l'évolution clinique de la maladie.

La *détection du virus* peut être opérée de façon directe (isolement, détection des antigènes) ou indirecte par les traces sérologiques des réactions antigènes-anticorps qu'il induit chez son hôte. Une souche de virus peut être détectée par PCR ou par mise en culture sur cellules de moustique. Dans les deux cas, il faut qu'un prélèvement biologique ait été effectué durant la phase virémique (les quatre premiers jours). Les antigènes sont recherchés à partir de ces cellules et de prélèvements de tissus ou de liquides biologiques.

Pour la *détection des anticorps* chez l'homme, on peut mettre en œuvre différentes techniques de laboratoires plus ou moins rapides et coûteuses, en sus de l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), la plus usitée, et de la technique d'inhibition de l'hémagglutinine (IH). Cette opération vise à déceler soit une infection récente (de six à dix mois) ou active chez un patient, grâce à l'augmentation des IgM, soit une infection ancienne, dans le cas d'une enquête de séroprévalence, grâce à la présence des IgG, et sans distinction entre les sérotypes du virus de la dengue ou entre celui-ci et d'autres flavivirus antigéniquement proches.

L'identification des sérotypes peut être menée soit sérologiquement, par le test de séroneutralisation, très spécifique mais long et coûteux, soit virologiquement par caractérisation du virus ou des parties discriminantes de son génome, grâce à la PCR, qui permet aussi d'identifier les génotypes.

Les fondements d'un système de surveillance épidémiologique

De façon classique, les objectifs de surveillance épidémiologique d'une maladie comme la dengue peuvent se décliner en trois grandes composantes : l'alerte et l'intervention précoce, la connaissance de la maladie et l'évaluation des mesures et des programmes. Sans négliger les deux autres catégories d'objectifs, l'alerte et l'intervention représentent un objectif prioritaire car de leur déclenchement en temps opportun (en pratique, de façon très précoce) dépend en partie l'efficacité des mesures antivectorielles de prévention de la dissémination et de l'expansion des foyers épidémiques.

Cet objectif d'activation rapide, opportune et bien ciblée des seules interventions actuellement possibles (en l'occurrence des opérations de lutte

antivectorielles appropriées, mesures préventives communautaires incluses), requiert la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique performant. Ainsi pour être réactif un système doit-il disposer :

- de capacités de détection et de caractérisation rapides, fines et fiables du virus dans toutes les aires exposées à la transmission (en l'occurrence l'intégralité des territoires des trois DFA) ;
- d'un bon système de recueil des données entomologiques et épidémiologiques utiles ;
- d'indicateurs bien définis et rodés, d'une part, des risques vectoriels, d'autre part, de l'ampleur et des caractéristiques de l'épidémie ;
- de la connaissance aussi précise que possible de seuils d'alerte et d'intervention ;
- d'une circulation rapide de l'information utile entre les intervenants concernés.

Les systèmes actuels de surveillance dans les DFA

Par rapport à la dengue, les DFA se trouvent tous les trois dans la situation épidémiologique du type 4 de la classification de la PAHO, celle du risque de transmission le plus élevé : « Le vecteur est présent, la dengue est endémique avec des épidémies périodiques ». La France métropolitaine correspond, quant à elle, tout entière, à la situation de type 1 de la même classification : « Le vecteur est absent et sa présence hautement improbable ».

Les DFA appliquent un modèle « régional » de surveillance de la dengue, c'est-à-dire propre aux trois couples Région-Département et participant au dispositif sous-régional de coordination de la surveillance de la dengue dans les pays voisins. Ce modèle se superpose au système national appliqué en France métropolitaine, où la surveillance des cas importés n'est pas systématique.

Des systèmes de surveillance de la dengue, fondés sur un recueil actif des données auprès de réseaux sentinelles de médecins libéraux et des laboratoires réalisant des sérologies, existent depuis plus de dix ans aux Antilles. L'analyse des informations est réalisée sur une base hebdomadaire par les DSDS de chaque département. Les indicateurs (nombres brut et moyen de cas suspects par médecin et nombre de sérologies) sont examinés globalement par département et par commune pour détecter une augmentation

anormale. Les services de lutte antivectorielle sont alertés en cas d'apparition de cas groupés géographiquement. En Guyane, où le réseau sentinelle de médecins est en cours de constitution, la surveillance de la dengue a longtemps été assurée entièrement par l'Institut Pasteur de Cayenne, centre national de référence pour les arboviroses. Il existe plusieurs limites à ces organisations :

- aux Antilles, plus de la moitié des demandes et des résultats de sérologies leur échappent, car ce sont des laboratoires métropolitains ou des établissements locaux non affiliés qui les effectuent ;
- les médecins sont peu motivés pour prescrire spontanément des examens, et les patients pour s'y soumettre, à cause d'une part des coûts et d'autre part des délais nécessaires pour la mise en évidence des immunoglobulines de classe M, auxquels s'ajoute le temps de réponse des laboratoires ;
- les dossiers de demande d'examen ou d'accompagnement des résultats sont insuffisamment documentés ;
- la faible représentativité de la surveillance des cas cliniques (maillage inégal du réseau des médecins sentinelles) et des cas confirmés permet le développement de foyers épidémiques détectés trop tardivement ;
- il n'existe pas de système structuré de suivi des cas de dengue sévère et de ceux qui ont entraîné une hospitalisation ;
- le suivi des sérotypes « circulants » est insuffisant ;
- le circuit de recueil, analyse et transmission aux services de lutte antivectorielle des informations épidémiologiques utiles est souvent beaucoup trop lent pour pouvoir déclencher et orienter à temps les opérations : les délais de réponse habituels des laboratoires vont de deux à trois semaines ;
- la rétro-information auprès des fournisseurs de données et des différents publics est fastidieuse, chronophage et mal assurée.

Les objectifs de la surveillance épidémiologique

Au niveau « régional »

Les objectifs ont été proposés en 1998 dans le *Guide de la surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique* et ils ont été précisés lors d'un atelier interrégional des services de santé en avril 2001, à Cayenne. Ils diffèrent selon les trois phases rencontrées d'une épidémie, quel que soit le niveau géographique d'observation ; ils peuvent être récapitulés comme suit.

En période endémique ou pré-épidémique :

- détecter de façon précoce tout accroissement des indicateurs de surveillance et toute modification des sérotypes circulants (identité, distribution) ;
- identifier systématiquement et aussi tôt que possible les agents pathogènes responsables de syndromes fébriles « dengue-like », de nature à perturber la prise en charge des malades et les prévisions d'épidémies de dengue en générant de fausses alertes ;
- confirmer la survenue d'une épidémie, quelle qu'en soit l'extension géographique ;
- déclencher et orienter les opérations de lutte antivectorielle ;
- suivre et analyser les tendances de la maladie (nombre de cas, faciès cliniques, gravité, etc.).

En période d'épidémie confirmée :

- suivre l'évolution de l'épidémie en termes de progression géographique, faciès sérologiques et cliniques, etc. ;
- décrire les tableaux cliniques et optimiser la prise en charge des malades par le suivi des formes sévères ;
- connaître le(s) sérotype(s) en cause et leur(s) génotype(s) ;
- orienter les premières actions de lutte contre les vecteurs vers les zones les plus touchées. Dans la réalité, eu égard aux délais de déclenchement de l'alerte et à la rapidité de progression de l'endémie, les traitements antivectoriels doivent être d'emblée étendus pratiquement à l'ensemble de la zone concernée.

En période de fin d'épidémie et en phase post-épidémique :

- confirmer la fin de l'épidémie ;
- effectuer une description soigneuse de l'épidémie afin de mieux prédire et préparer le contrôle des suivantes ;
- évaluer l'état d'immunité de la population pour les différents sérotypes, par comparaison avec la situation pré-épidémique, grâce à des enquêtes de séroprévalence ;
- faire le bilan des mesures de contrôle mises en œuvre pendant l'épidémie, ainsi que de leurs résultats ;
- estimer le coût de l'épidémie ;
- formuler des propositions de recherche pour compléter les connaissances relatives à la maladie et à son contrôle.

En France métropolitaine

L'effort de surveillance de la dengue doit à l'évidence d'abord concerner les DOM-TOM où le risque pour la santé humaine est nettement plus élevé ; la dengue devrait être prise en compte en métropole comme une maladie arbovirale d'importation, par les services spécialisés existants.

L'augmentation importante des séjours en pays d'endémie majeure cependant la fréquence des infections par le virus de la dengue observée en France métropolitaine, où la dengue représente la deuxième cause, après le paludisme, des états fébriles au retour des pays tropicaux. La mise en place d'une surveillance des cas de dengue permettrait de quantifier et de caractériser les cas d'importation afin d'informer d'une part, les professionnels de la santé et d'autre part, les voyageurs et les voyageurs. La généralisation de l'usage des kits de diagnostic par des laboratoires d'analyses qui n'en maîtrisent pas toujours les conditions d'utilisation et les limites pourrait perturber cette surveillance. Quatre objectifs devraient guider cette surveillance :

- décrire les caractéristiques des cas importés ;
- signaler auprès des professionnels de la santé les épidémies de dengue dans les DOM-TOM et diffuser les recommandations sur la vigilance à apporter à un cas suspect en provenance d'une zone subissant une épidémie ;
- renforcer les messages de prévention auprès des voyageurs et des voyageurs desservant les zones exposées au risque de la dengue et *a fortiori* affectées par une épidémie ;
- distinguer les cas d'importation d'éventuels cas autochtones qui nécessiteraient une action rapide contre un vecteur (par exemple, dans l'hypothèse de l'expansion d'*Ae. albopictus*, actuellement surveillée en France métropolitaine).

Le choix des indicateurs

En période d'endémie et dans une perspective d'intervention précoce qui représente à court terme l'objectif principal de la surveillance, la recherche d'indicateurs sensibles capables de détecter toute transmission du virus doit être privilégiée.

Une plus grande spécificité doit être ensuite systématiquement recherchée par les examens biologiques de confirmation (sérologie et RT-PCR).

Le suivi des cas cliniquement suspects par un réseau de médecins sentinelles représente actuellement l'indicateur le plus sensible et le plus réactif,

à condition d'être associé à une surveillance parallèle des cas confirmés biologiquement.

En période épidémique, la valeur prédictive positive du diagnostic clinique de la maladie augmente suffisamment pour que le suivi des cas suspects par le réseau sentinelle permette de décrire l'évolution de l'épidémie sans qu'une confirmation sérologique systématique soit nécessaire.

D'autres indicateurs pouvant présenter une grande sensibilité pour la détection des épidémies demanderaient à être validées. L'Institut Pasteur de Guyane et le centre hospitalier de Cayenne ont établi une corrélation entre, d'une part, le nombre de recherches négatives de *Plasmodium* et, d'autre part, le nombre des demandes de sérologies et celui des sérologies positives pour la dengue, dont les augmentations synchrones précèdent les épisodes épidémiques confirmés par la sérologie. On a aussi observé en Martinique, avant que la phase pré-épidémique ne soit détectable, une augmentation des demandes de NFS, des thrombopénies et des leucopénies. Il semble donc important d'évaluer à plus grande échelle et éventuellement de valider les possibilités de prévision des épidémies par le suivi, à partir des données des laboratoires, d'indicateurs biologiques qui ne sont pas spécifiques d'une infection par le virus de la dengue. Une telle surveillance permettrait d'accroître considérablement la réactivité et la représentativité du système, et compléterait celle des suspects cliniques déclarés par les médecins sentinelles. Elle ne pourrait être appliquée de façon régulière que si était mis en place dans les laboratoires un progiciel automatisant le recueil et le traitement des résultats des analyses biologiques à partir de l'équipement informatique des laboratoires, une perspective qu'envisage le projet S2E.Dengue².

Les cas de dengue hospitalisés, notamment dans les services de réanimation, doivent également être inclus dans la liste des indicateurs surveillés en routine dans le but de déterminer la gravité de l'endémo-épidémie, de décrire les tableaux cliniques et de préparer la prise en charge des patients.

Enfin, le suivi des sérotypes circulants et les taux d'immunité de la population vis-à-vis de chaque sérotype selon différents facteurs (âge, lieu de résidence) sont aussi des indicateurs utiles pour orienter les décisions d'intervention et prévoir les risques d'épidémie.

²S2E.Dengue : Surveillance spatiale des épidémies appliquée à la dengue, projet impliquant divers partenaires : CNES, Ecole vétérinaire de Lyon, Institut Pasteur de Cayenne, IRD.

Proposition pour l'optimisation de la surveillance épidémiologique dans les DFA

L'expérience montre que, dans l'optique d'une intervention assez rapide pour prétendre bloquer la transmission, les données relatives aux cas suspects et aux cas confirmés biologiquement devraient être recueillies, traitées et communiquées au service de démoustication selon un rythme au moins hebdomadaire.

Les informations associées à la notification des cas suspects (déclarations des réseaux sentinelles, demandes de confirmation biologique, cas suspects hospitalisés) devraient être standardisées selon un même modèle comportant au minimum les coordonnées du déclarant, l'adresse et l'âge du patient, la date de début des signes, l'existence de signes de cas sévères et le type d'examens prescrits ; autant de données qui, colligées, permettent de dater les infections, cerner les populations cibles et suivre l'épidémie en termes de nombres de cas, de zones à risque et de gravité. Les indications de déplacement en zone d'endémie pendant les deux semaines précédant l'accès et de résidence habituelle en zone de non-transmission peuvent être ajoutées.

Pour répondre aux objectifs de surveillance, les tableaux cliniques et biologiques présentés par les cas de dengue hospitalisés devraient être systématiquement documentés.

Dans la perspective d'interventions locales urgentes, il serait nécessaire de prévoir une procédure réglementaire de signalement obligatoire des cas de dengue confirmés biologiquement, des cas d'hospitalisation et des décès attribués à la dengue pour la mise en place de mesures de prévention individuelles et collectives (Art. R11-3 du décret n° 99-362 du 6 mai 1999 et Art. D11-2 du décret n° 99-363 du 6 mai 1999). Cette démarche permettrait de créer un cadre légal et institutionnel pour la surveillance de la dengue et de légitimer la notification des cas aux autorités sanitaires. La France pourrait ainsi remplir ses engagements internationaux en matière de fièvres hémorragiques et satisfaire aux recommandations de l'OMS.

L'élaboration et la transmission d'une rétro-information régulière pourraient être automatisées et leurs résultats adressés par courrier aux producteurs de données ; présentés sur des sites Internet sous une forme adaptée, ces résultats pourraient toucher des publics ciblés : personnel de santé, grand public, voyagistes, etc.

Le programme S2E.Dengue, qui se met en place en Guyane et dont le principe pourrait être retenu et appliqué en Martinique puis en Guadeloupe, porte sur le développement de technologies numériques dédiées à la surveillance spatiale des épidémies, principalement à la surveillance épidémiologique des syndromes fébriles en général et de la dengue en particulier. Dans un premier temps, les outils proposés permettraient d'automatiser autant que possible se faire les tâches de collecte, d'analyse et de restitution des informations épidémiologiques aux acteurs de la santé : médecins et biologistes libéraux, hospitaliers et militaires, ainsi qu'agents des services de démoustication. Ces nouvelles méthodes devraient améliorer de façon sensible les systèmes de surveillance : les indicateurs entomologiques pourront plus aisément être reliés géographiquement aux indicateurs épidémiologiques, sous réserve de définir au préalable, avec les services de lutte antivectorielle, des unités géographiques qui pourront être associées aux adresses des cas de dengue.

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 des données spatio-temporelles hétérogènes (médicales, entomologiques, météorologiques et environnementales) associée au développement de modèles bio-mathématiques et de systèmes d'information géographiques devrait permettre l'anticipation des phénomènes épidémiques et faciliter ainsi leur prévention.

La question des seuils

Bien que l'on ne sache pas encore établir de correspondances entre des valeurs d'indicateurs épidémiologiques et des valeurs de paramètres mesurant les densités de vecteurs ou l'intensité de transmission du virus, la définition de seuils épidémiologiques d'alerte et d'intervention est indispensable.

L'établissement de ces seuils doit prendre plusieurs considérations en compte :

- les épidémies débutent généralement de manière très localisée, ce qui souligne toute l'importance de la finesse de maillage du réseau de surveillance ;
- les débuts d'épidémie sont lents : il peut s'écouler quatre à six semaines avant que l'épidémie ne soit détectable d'un point de vue épidémiologique ;

- les formes asymptomatiques ou peu symptomatiques sont fréquentes, surtout chez les jeunes enfants ;
- la taille d'une population exposée à une épidémie varie fortement en fonction du sérotype responsable et du passage d'épidémies antérieures ;
- plusieurs sérotypes peuvent circuler en même temps dans une même zone ; il en résulte un étalement de l'épidémie sur plusieurs années et des difficultés d'évaluation des risques (Guyane, 1996-1998) ;
- les différences climatiques et socio-géographiques entre les trois DFA imposent une approche par département.

La notion de seuil d'alerte est à la fois quantitative et qualitative, et une valeur de seuil ne peut être déterminée que par référence à des données antérieures.

L'atteinte des seuils d'alerte devrait déclencher les mesures de mobilisation communautaire et les opérations ciblées des services de déoustication. Quelle que soit la stratégie antivectorielle adoptée, la rapidité et la précision restent dans tous les cas des critères absolus.

En pratique, dans un contexte d'endémie faible, il serait nécessaire de déclencher les interventions à partir soit d'un seul cas confirmé par sérologie ou PCR, soit d'un cas suspect hospitalisé, soit encore du signalement par un médecin sentinelle d'au moins deux cas suspects au cours de la même semaine, outre *a fortiori* la détection d'un seul cas de sérotype nouveau pour un foyer. En matière d'affinage et de combinaison des seuils choisis, l'apport du projet S2E.Dengue devrait là aussi être déterminant.

Perspectives d'études à réaliser dans les DFA

Il s'agit pour la plupart d'études dont les protocoles sont connus mais dont la transposition ou la répétition dans les DFA est nécessaire pour disposer de données correspondant aux faciès épidémiologiques locaux.

Les études rétrospectives de données existantes relatives aux génotypes du virus de la dengue isolés dans les DFA permettraient d'une part, d'apprécier l'ordre d'apparition des divers sérotypes et d'autre part, de comprendre leur circulation dans la sous-région d'abord, globalement ensuite.

Les études rétrospectives du profil d'apparition des IgM lors des épidémies de 1997 et 2001 devraient aider à comprendre la dynamique d'émer-

gence des phénomènes épidémiques dans les DFA, et *in fine* à identifier des indicateurs de risque de passage de la période endémique à la période épidémique.

La recherche de marqueurs précoces de gravité devient urgente dans les DFA, eu égard à la multiplication des syndromes sévères, hémorragiques ou non. De tels marqueurs sont essentiels pour améliorer la prise en charge des malades et l'efficacité de la surveillance épidémiologique. Cela appelle une étude exhaustive des tableaux cliniques concernés et la reconsidération sémiologique de la maladie.

L'étude de la charge virale est en cours au CHU de Fort-de-France et on en attend une meilleure connaissance de la clinique, de l'évolution et du pronostic de la maladie. Des travaux similaires menés ailleurs ont indiqué qu'en présence de syndromes graves de dengue, la connaissance de la cinétique de la virémie peut contribuer au décryptage de tableaux cliniques complexes et apporter un élément de pronostic décisif pour une prise en charge précoce des patients.

Un affinage du diagnostic différentiel s'appuyant sur un inventaire virologique des divers écosystèmes des DFA devrait aboutir à la production d'un référentiel de diagnostic étiologique de certitude. Ce serait une aide à l'évaluation des risques d'émergence de dengue ou d'autres maladies et à la mise en place d'une alerte précoce.

L'identification de souches candidates vaccinales : eu égard aux insuffisances des moyens de prévision et de prévention, qui s'ajoutent à l'absence de thérapies spécifiques, la mise au point d'un vaccin contre la dengue est actuellement une priorité mondiale. La recherche pharmaceutique française est d'ailleurs bien placée dans le développement en phase avancée d'essais cliniques vaccinaux. Des études sur des souches de virus de toutes les régions affectées sont nécessaires, et la participation des ressources des DFA en virologie et en écologie virale est requise.

D'une façon générale, il importe que ces diverses recherches, dont l'intérêt dépasse le cadre des DFA, soient prises en considération dans ces départements, et que les structures spécialisées y contribuent directement. Il ne s'agit pas seulement de participation à une mouvance scientifique universelle, même si elle est sous-tendue par une pandémie mondiale en

expansion : la plupart de ces recherches appliquées visent à une meilleure connaissance des mécanismes de l'épidémisation de la dengue, en particulier à ses prémices. Leur intérêt dans les DFA est évident, dans une perspective de prévention et de contrôle. Dans toute la mesure du possible, elles doivent donc être conduites sur place dans les conditions épidémiologiques locales.

Les laboratoires français participent aussi activement à la recherche sur la chimiothérapie virale. Il serait regrettable que les DFA, qui sont avec les îles françaises du Pacifique et de l'océan Indien les seules parties du territoire national affectées par la dengue, ne participent pas davantage, à leur niveau et dans les contextes régionaux desquels ils participent, à l'élargissement des stratégies de lutte contre la dengue.

Synthèse – point 3

Expression clinique de la dengue

Question 7

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES FORMES SÉVÈRES DE LA DENGUE

La recherche sur les mécanismes physiopathologiques des formes sévères de la dengue peut-elle améliorer la prise en charge de la maladie ?

Cette question a été traitée dans un article unique de même intitulé par Michel Strobel et André Cabié.

*

La dengue est une maladie dont l'expression clinique est aiguë, polymorphe et non spécifique. Ses manifestations (fièvre, douleurs, abattement) sont bruyantes, mais dans l'immense majorité des cas (environ 99 %) elle est parfaitement bénigne.

Il existe cependant un risque notoire d'évolution de certains cas de dengue vers des formes sévères, hémorragiques ou autres, dont le pronostic est fatal dans une proportion élevée. De telles formes sévères ont fait leur apparition au cours des épidémies de ces dernières années dans les DFA.

Jusqu'à présent, on n'a pas véritablement pu identifier de facteurs permettant d'évaluer le risque d'évolution d'une dengue « banale » vers une dengue sévère, ou de prédire la fréquence et la létalité des cas de dengue sévère au cours d'une épidémie.

En l'absence de chimiothérapie permettant d'interrompre le cours de la maladie, comme de signes présomptifs satisfaisants de son évolution, seule une grande vigilance dans l'observation du tableau clinique peut permettre, dès le début de l'épisode fébrile, d'intervenir très précocement pour déclencher

la prise en charge symptomatique des manifestations des formes sévères de dengue dès leurs prémices.

Cette exigence de précocité et d'assiduité peut être contrecarrée par la bénignité initiale des symptômes, qui n'incitera pas le patient à consulter, ou l'amènera à pratiquer une forme d'automédication ou, s'il consulte, affectera son observance de la surveillance qui lui sera prescrite.

Pour se prononcer sur les possibilités d'amélioration de la prise en charge des formes graves de la dengue dans les DFA, il est utile de faire le point sur quatre questions préalables :

- Quelles sont l'étendue et la spécificité des manifestations cliniques de la dengue ?
- Quelles sont les formes graves de la dengue ?
- Comment les reconnaître et les prédire ?
- Quelles sont actuellement les formes de prise en charge pratiquées dans les DFA ?

L'étendue et la spécificité des manifestations cliniques de la dengue

À partir de la diversité de ses manifestations cliniques, on peut distinguer plusieurs formes de dengues.

La fièvre brève indifférenciée dure de un à quatre jours, sans autre manifestation ; elle est sans doute fréquente chez l'enfant. Cette forme est peu spécifique et elle ne donne quasiment jamais lieu à un diagnostic, sauf en situation d'épidémie, quand plusieurs cas familiaux se produisent, par exemple. Elle conduit à sous-estimer largement le nombre des cas de dengue.

La dengue commune, ou « classique », dure sept jours et se manifeste par une fièvre élevée avec douleurs diffuses intenses (céphalées, douleurs lombaires, articulaires, etc.), asthénie extrême ou abattement, éruption dans 30 à 50 % des cas.

La dengue commune avec hémorragies minimales et non extensives reste parfaitement bénigne ; elle est cependant difficile à distinguer des formes en voie d'aggravation vers la dengue hémorragique.

La dengue hémorragique (DHF : Dengue Haemorrhagic Fever, au sens strict de la définition de l'OMS). Les hémorragies sont franches, étendues et

abondantes, digestives au premier plan, mais toutes les localisations sont possibles. Il existe des signes biologiques en faveur de cette forme : courbe ascendante des taux de plaquettes croisant la courbe descendante de l'hématocrite. Le taux de mortalité varie de 1 à 10 %.

La dengue avec choc (Dengue Shock Syndrome : DDS), avec ou sans hémorragies, répond elle aussi à des critères de définition stricts de l'OMS. La gravité est supérieure et la mortalité se situe entre 10 et 40 % chez l'adulte.

Les dengues sévères qui n'entrent pas dans les critères de l'OMS sont diverses et mal connues, mais de plus en plus fréquemment signalées, y compris dans les DFA. Elles incluent des thrombopénies profondes, des agranulocytoses, des encéphalites, des hépatites sévères, voire fulminantes, des myocardites, des ruptures de rate.

Définition des formes graves ou sévères de la dengue

Elles englobent les dengues hémorragiques et les dengues avec choc, seules reconnues par l'OMS, ainsi que les autres formes non hémorragiques mais potentiellement létales. Ces dernières ne font pas l'objet de déclarations aux autorités sanitaires, de sorte que leur incidence n'est pas connue ; elles pourraient être aussi fréquentes que les DHF. Assurément sévères pour certaines, elles rendent compte, notamment chez les adultes, d'un certain nombre de décès qui n'entrent pas dans le cadre des définitions des DHF et DSS.

Reconnaissance et prévision des formes sévères

La reconnaissance des formes sévères est difficile et repose essentiellement sur des critères cliniques. Elles débutent en effet comme des dengues banales, et rien ne les distingue *a priori* de celles-ci. L'aggravation survient brutalement entre les troisième et cinquième jours suivant le début clinique. On peut s'aider d'éléments biologiques simples quoique non spécifiques : numération de formule sanguine, taux de plaquettes, hématocrite, protidémie, transaminases, CPK, créatinine.

La prévision de la sévérité est encore plus difficile: On ne dispose pas de critères cliniques satisfaisants et peu de critères biologiques validés permettent

de prédire la gravité au niveau du patient. Les facteurs individuels tels que l'âge, les antécédents familiaux, les paramètres génétiques, etc., doivent être considérés. Les contacts antérieurs avec le virus et la virulence de la souche étant fréquemment avancés pour expliquer la sévérité de la dengue, une atteinte antérieure de dengue chez un patient doit être connue du praticien et doit attirer son attention.

Au plan collectif, pour une zone géographique donnée, l'expérience montre que l'histoire locale des épidémies autorise des prévisions assez fiables en termes de magnitude. En revanche, les prévisions relatives à la sévérité clinique et à la morbi-mortalité semblent tout à fait aventureuses. La sévérité d'une épidémie ne tient pas seulement à la séquence des épidémies.

Les Antilles françaises ont par exemple été frappées par une épidémie de virus DEN3 en 2000-2001. Ce sérotype n'avait pas circulé dans la zone depuis vingt ans. On pouvait donc supposer que la population lui était très réceptive et craindre une épidémie de grande magnitude, ce qui est effectivement advenu. En revanche, les sérotypes 1, 2 et 4 avaient été responsables de trois épidémies au cours de la décennie 1990-2000, et les facteurs semblaient réunis pour une incidence majeure de DHF. Il n'en a rien été. Les infections séquentielles hétérologues n'apparaissent donc pas comme une condition suffisante pour la survenue de formes sévères. Il faut penser à l'intervention d'autres facteurs, parmi lesquels la virulence virale et la compétence vectorielle.

Prise en charge et traitement

La dengue commune relève d'une prise en charge médicale ambulante. En revanche, une surveillance clinique est indiquée ; elle est impérative du troisième au sixième jour, période qui correspond au début de la transformation éventuelle en forme sévère.

Les cas de dengues avec signes de sévérité doivent être hospitalisés sans délai ni hésitation. La suspicion doit être clairement formulée, sans craindre l'excès, car elle doit conduire à une surveillance hospitalière à proximité immédiate d'une unité de soins intensifs.

L'application des critères d'hospitalisation relève de la compétence médicale, ce qui souligne une fois de plus l'importance de la sensibilisation des praticiens.

En l'absence de tout traitement spécifique de la dengue, on préconise le paracétamol et une réhydratation orale abondante pour le traitement de la forme classique. L'aspirine est contre-indiquée en raison du risque hémorragique.

Les formes DHF et DSS relèvent d'un traitement symptomatique, dans des services d'urgence spécialisés, des syndromes hémorragiques graves et des états de choc (rétablissement de l'équilibre hémodynamique par remplissage vasculaire), ainsi que des atteintes hépatiques, cardiaques, cérébrales, etc.

Les bases thérapeutiques de cette prise en charge des formes sévères découlent directement des connaissances récemment acquises sur les mécanismes physiopathologiques du choc et des hémorragies, et elles ont déjà contribué à réduire la mortalité de la dengue au niveau individuel.

Ces progrès – les plus significatifs en matière de prise en charge de la dengue – font préconiser la poursuite de la recherche sur les mécanismes physiopathologiques des manifestations graves de la maladie. Tant la répétition des épidémies, l'augmentation de fréquence des cas atypiques de dengue sévère, les difficultés de diagnostic et la quasi-impossibilité actuelle de prédiction de l'évolution des dengues bénignes en dengues sévères, que l'absence persistante de traitement spécifique incitent à intensifier l'information des populations sur la dengue, sa prévention et la conduite à tenir en cas d'accès fébrile, particulièrement en période épidémique.

Pour les mêmes raisons, la prise en charge de la dengue pourrait être l'objet d'une session annuelle de formation des médecins libéraux. Les médecins hospitaliers, en particulier les urgentistes, devraient bénéficier d'une formation appropriée sur le diagnostic et la prise en charge de la dengue et de ses formes sévères. Il apparaît enfin indispensable que tous les acteurs de la prévention et du contrôle de la dengue dans les DFA soient assistés et encadrés par un dispositif performant d'évaluation épidémiologique.

Synthèse – point 4

Facteurs organisationnels et systèmes d'information

Les facteurs organisationnels et les systèmes d'information jouent un rôle très important dont dépend largement la performance de la lutte contre la dengue. Trois questions ont été posées dans le cahier des charges à ce sujet :

Question 8**FACTEURS ORGANISATIONNELS LOCAUX
D'OPTIMISATION DE LA LUTTE CONTRE LA DENGUE**

Que faut-il attendre de la mise en œuvre d'un système d'alerte, de procédures standardisées de circulation de l'information et d'une information préventive adaptée de la population ?

La réponse a fait l'objet d'un article d'Alain Blateau intitulé « Facteurs organisationnels et systèmes d'information ».

Question 9**FACTEURS ORGANISATIONNELS RÉGIONAUX
DE LA LUTTE CONTRE LA DENGUE**

Que peut-on attendre d'un réseau d'échanges et d'information entre pays de la Caraïbe ?

La réponse à cette question est traitée dans un article de même intitulé de Diego Buriot.

Question 10**APPORT DES NOUVELLES TECHNOLOGIES
DE L'INFORMATION EN MATIÈRE DE SURVEILLANCE**

Quel pourrait être l'apport des nouvelles technologies de l'information en vue de l'amélioration de la surveillance et du contrôle de la dengue ?

Le traitement de cette question a donné lieu à un article de Philippe Barbazan intitulé à l'identique.

Les réponses à ces trois questions, toutefois, ne sont pas traitées séparément, l'exposé privilégie une approche globale qui met l'accent sur des propositions d'organisation en réseau et décline les outils qui peuvent être développés pour faire fonctionner un tel réseau au niveau local et régional.

L'information épidémiologique sur la dengue dans les DFA

Généralités

Actuellement, la seule perspective d'amélioration du contrôle de la dengue réside dans le renforcement des actions de lutte contre le vecteur, impliquant les personnels spécialisés, mais aussi la communauté elle-même. Dans un tel contexte, deux soucis majeurs animent les services de lutte contre la dengue. Ils doivent d'une part fournir au service de lutte antivectorielle, quasiment en temps réel, des indications permettant à celui-ci de déclencher et d'orienter les opérations de destruction du vecteur. Il leur incombe d'autre part de produire à tout moment des informations pertinentes, assimilables et utilisables par les populations. La rétro-information des services et personnes participant au dépistage et à la prise en charge de la dengue est une autre exigence.

L'organisation de l'information est de nature à favoriser la compréhension globale du processus, chaque acteur situant mieux son rôle dans la veille sanitaire et le suivi épidémiologique. Elle répond également à l'exigence de plus grande accessibilité aux données pour le citoyen. Dès lors, c'est tout le lien social qui s'en trouve enrichi : identifiant la relation aux gîtes larvaires du vecteur, le déroulement temporel de l'infection virale et de l'épidémie, bref, comprenant mieux le parcours de la maladie, la société devrait être mieux à même d'accorder au dispositif de prévention et de lutte une participation active et motivée, de l'intégrer pleinement à son mode de vie et de pensée.

Organisation actuelle de la lutte contre la dengue

L'organisation de la lutte contre les moustiques sur le territoire français et contre les vecteurs de dengue dans les DFA a été définie au fil des décennies 1960-1980 par plusieurs textes législatifs centraux et départementaux.

L'évolution de la stratégie a suivi celle de la lutte contre la dengue dans les Amériques, impulsée par la PAHO. D'une stratégie exclusive d'éradication d'*Ae. aegypti* (visant initialement à l'élimination de la fièvre jaune), on est progressivement passé à la notion de contrôle du même vecteur, adoptée en 1985 par la PAHO. Dans le même temps, l'adjonction à la lutte antivectorielle du partenariat intersectoriel, de la participation communautaire, de la surveillance épidémiologique, ainsi que l'intégration de la lutte dans l'aménagement et la gestion des milieux urbanisés, sont devenues des éléments de plus en plus prégnants d'une approche désormais globale du contrôle de la dengue.

Trois obstacles majeurs à la réussite des mesures de prévention et de lutte telles qu'elles sont actuellement pratiquées ressortent des chapitres des experts sur la question.

La faible mobilisation de la population. Elle affecte la participation des habitants à l'élimination des gîtes larvaires qu'ils contribuent à créer, en dépit des sollicitations régulières des services de lutte. Cette implication très limitée incite à revoir la qualité technique des messages et leur adéquation aux différentes catégories de destinataires interpellés, ainsi que les conditions de leur délivrance par les réseaux censés les relayer.

L'insuffisance des outils de prévision. Elle concerne tant l'impossibilité d'établir des corrélations entre les indicateurs entomologiques (identité, densité et compétence vectorielle des populations d'*Ae. aegypti*) et les indicateurs cliniques et sérologiques que l'incapacité à prédire l'évolution des formes banales de dengue vers des formes sévères. Elle souligne le besoin de recherches complémentaires et d'intégration de données très diverses, météorologiques, environnementales, biologiques non spécifiques, etc.

La multiplicité des intervenants constitue une troisième difficulté. Les acteurs recensés de la surveillance et du contrôle de la dengue sont particulièrement nombreux et divers dans les DFA ; ils sont répartis entre des services publics relevant d'administrations différentes ou appartiennent au secteur privé, structuré ou non :

■ services déconcentrés de l'État : DSDS, services de démoustication (rattachés à la DSDS en Guyane), service de santé des armées, services de maladies infectieuses, d'urgence et de biologie des hôpitaux publics des trois départ-

tements, établissements de l'université Antilles-Guyane (service de virologie du CHU de Fort-de-France, facultés de médecine de Pointe-à-Pitre et de Cayenne), Cellule interrégionale d'épidémiologie (CIRE) Antilles-Guyane ;

- services divers, sanitaires et autres, des conseils généraux, en particulier SDD (service départemental de désinfection) de Guyane, service de démoustication de Martinique, etc. ;

- individus, associations, organisations et fondations privées : instituts Pasteur (Guyane, Guadeloupe), laboratoires privés d'analyses, médecins libéraux des réseaux sentinelles, etc.

La difficulté est accrue par le fait que services nationaux et *a fortiori* services départementaux et organismes privés ont des structures, attributions et modes de fonctionnement qui ne sont pas homologues d'un département à l'autre. Par ailleurs, nombre d'intervenants sont par essence dispersés géographiquement. Idéalement, au niveau d'un système de surveillance, départemental par exemple, aucun des intervenants ne peut se passer des autres. En pratique, ils manquent pour la plupart d'une claire conscience de leurs complémentarités et peu d'entre eux disposent d'une vision globale de la situation. La communication s'en trouve alourdie et la transmission de l'information retardée, au détriment de la réactivité du système de surveillance. Un tel état de faits conduit à orienter la recherche de plus grande efficacité dans deux directions, au demeurant complémentaires : d'une part, l'amélioration de l'organisation du dispositif opérationnel de surveillance, et, d'autre part, l'amélioration du traitement et de la circulation de l'information.

L'amélioration de l'organisation du dispositif de surveillance : proposition de création d'un réseau des intervenants

L'organisation actuelle du dispositif résulte d'une évolution progressive de la législation visant à adapter les stratégies de prévention et de contrôle de la dengue à l'évolution des contextes épidémiologiques régionaux. La répétition, l'expansion et l'aggravation des épidémies, sensibles depuis plus d'une décennie, soulignent la nécessité de poursuivre cette évolution et l'ajustement du dispositif. La maladie progressant pour l'instant plus vite que la recherche, les facteurs organisationnels offrent un des rares espaces d'optimisation de la lutte contre la dengue.

Une organisation des intervenants en réseau apparaît comme la formule qui, en créant les conditions de mise en synergie des compétences, pourrait améliorer les performances du dispositif actuel sans qu'il soit nécessaire de le modifier radicalement.

L'envergure du réseau

Il s'agit de regrouper toutes les compétences nécessaires à une approche globale de la lutte, selon une architecture qui permette à chacun des acteurs d'avoir une claire perception de l'ensemble du dispositif, de sa place et de ses responsabilités propres au sein de cet ensemble, ainsi que des articulations entre les diverses composantes. Il convient en outre de ne pas perdre de vue que la compétence du réseau est nécessairement systémique, le niveau de qualité de chaque élément du dispositif, quelle qu'en soit la place, déterminant la valeur de l'ensemble. Les compétences à réunir concernent les domaines suivants.

L'entomologie. L'entomologiste médical participe nécessairement du réseau de surveillance. Pour une unité géographique donnée, qui devrait être le département, à la tête de ses équipes de terrain, il a la charge de la collecte de l'information sur les vecteurs ; combinée avec les autres informations épidémiologiques (localisation et groupements des cas, chronologie de leur apparition), cette information entomologique permet de décider du choix et du lancement des opérations antivectorielles, qu'il appartient à l'entomologiste de conduire et d'évaluer. Il est donc très important qu'il soit en permanence en prise avec le centre de recueil, d'analyse et de décision. Au contact constant des habitants, les équipes de terrain jouent aussi un rôle majeur dans la diffusion des messages de sensibilisation. L'entomologiste doit enfin avoir la responsabilité des recherches entomologiques nécessaires pour améliorer les connaissances sur le vecteur et l'efficacité de la lutte antivectorielle.

La clinique. Les médecins, tant hospitaliers que privés, sont directement au contact des cas de dengue. Leur rôle est fondamental pour la détection des cas et les décisions de prise en charge des patients. Ils ont aussi un besoin en matière de rétro-information de la part des services de lutte, à l'intention de leurs patients, à propos des cas personnels de ceux-ci et, au-delà, de la situation de l'épidémie.

La biologie médicale. Les laboratoires sont les premiers à confirmer les cas suspects et sont donc essentiels dans les processus de suivi de l'épidémie et de décisions opérationnelles ; par ailleurs, ils sont tributaires des informations fournies par les cliniciens et ont aussi un besoin de retour d'information à l'égard de leurs patients.

L'épidémiologie. Les fonctions de centralisation, d'analyse et de validation des données, remplies dans les plus brefs délais possibles par les épidémiologistes du service de lutte, sont cruciales pour le déclenchement et l'orientation des opérations antivectorielles. Leur efficacité est évidemment dépendante des programmes de récolte et de transmission des données, tandis que les cabinets médicaux, hôpitaux et laboratoires attendent un retour de résultats validés. L'ensemble de la population doit recevoir d'une source autorisée des informations et des instructions quant à l'évolution de l'épidémie.

La communication en matière d'éducation sanitaire. Un des ressorts potentiels de la lutte contre la dengue étant le concours de la population, il est de première importance de disposer des compétences nécessaires pour traduire les observations scientifiques en messages appropriés destinés à un vaste public, tout en ménageant aux destinataires de l'information un indispensable espace de rétro-action. Au-delà de l'éducation sanitaire « classique », ce double impératif amène à situer les compétences requises dans le champ de la communication sociale et dans l'éclairage des sciences sociales. Outre les disciplines et compétences qui viennent d'être évoquées, le réseau aura tout intérêt à intégrer d'autres apports, tels ceux des sciences de l'environnement, de la météorologie, de l'hygiène du milieu, de la géographie et, comme indiqué fort succinctement plus haut, des sciences humaines et sociales.

Le fonctionnement du réseau

Les nombreux acteurs du réseau sont à l'évidence interdépendants. Chacun étant à la fois pourvoyeur et demandeur d'informations attend des autres les informations qui lui sont nécessaires et dont la circulation n'est jamais univoque. Les indispensables allers-retours doivent être coordonnés et régulés au sein d'une plate-forme de communication, lieu d'échange et de valorisation partagé par tous les acteurs.

Les modalités de cette circulation d'information, comme les domaines d'intervention des différents acteurs, seront mieux observés s'ils sont définis

de concert dans un protocole préétabli et adopté par tous les intervenants engagés dans la surveillance.

Le fonctionnement du réseau de surveillance doit s'inscrire non seulement dans la permanence de la vigilance, mais aussi dans la pérennité du dispositif, qui est fondée sur celle de l'engagement des intervenants.

L'animation du réseau

Le fonctionnement en réseau requiert une animation permanente et conjointe, pour assurer la collecte, la gestion et l'analyse des données, diffuser les résultats, organiser la circulation de l'information et mettre en place la rétro-information de l'ensemble des acteurs. Le *Guide de la surveillance de la dengue* propose à cet égard que chaque DSDS assure cette animation au plan de la surveillance épidémiologique, en connexion étroite avec le service de la lutte antivectorielle, responsable quant à lui, entre autres tâches, de la surveillance entomologique. On est en droit de penser qu'une animation conjointe de ces deux volets majeurs de la lutte contre la dengue serait garante d'une efficience optimisée du réseau.

Le pilotage du réseau

La structure de pilotage doit être garante de l'indispensable pérennité d'un dispositif opérationnel de surveillance et de contrôle de la dengue. Eu égard à la diversité des appartenances et des rôles attendus des intervenants, ce pilotage ne saurait être que l'œuvre d'un collectif dont les compétences couvriraient les champs politico-administratifs aussi bien que technico-scientifiques de la lutte contre la dengue. Cette collégialité permettrait aussi à l'instance de pilotage d'être un organe d'évaluation et de réorientation de la surveillance et des interventions en fonction de l'évolution des résultats, de l'endémo-épidémie et des connaissances.

Au plan de la politique de lutte contre la dengue, afin de disposer de la vision la plus globale, l'instance de pilotage regrouperait, outre les décideurs représentants de l'État ou des assemblées locales élues, des dirigeants des institutions participantes du réseau et des représentants de secteurs d'activités directement concernés par les risques sanitaires ou la démoustication (le secteur du tourisme, par exemple).

Au plan technique, et pour être en prise directe avec le terrain, l'instance de pilotage regrouperait des techniciens, directement impliqués localement, des disciplines participant de la surveillance et du contrôle : entomologistes,

spécialistes de la lutte antivectorielle et de l'assainissement, de la communication sociale, cliniciens, médecins biologistes et épidémiologistes, etc.

Les outils de mise en commun de l'information

Les échanges d'information ne sont pas à sens unique. Nous avons souligné combien il est important de disposer d'une plate-forme d'échange des données permettant des accès multiples (entrées et sorties), autrement dit, de constituer un véritable carrefour de l'information.

Actuellement, la plupart des professionnels utilisent des bases de données personnelles ou personnalisées. Il n'est pas souhaitable que le souci d'améliorer la circulation de l'information conduise à une uniformisation totale d'outils informatiques qui seraient imposés « d'en haut », sous peine que les partenaires se sentent alors dessaisis d'une partie de leurs prérogatives. En revanche, sans remettre en cause brutalement les choix informatiques individuels, il est tout à fait possible d'extraire des bases personnelles les données pertinentes pour construire l'instrument commun.

Pour la production et le recueil de données, l'utilisation de documents standardisés facilite grandement la mise en commun de l'information. La standardisation peut fort bien être réalisée par étapes, mais elle constitue un objectif à afficher d'emblée, dès la mise en place du réseau. Ce serait donc un des premiers sujets de réflexion de ses animateurs étant entendu que les voies adéquates de mise en œuvre impliquent analyse en commun des besoins et moyens, discussion ouverte et large consultation.

À terme, le partage de l'information pourrait se faire au travers d'une base unique de données interactives, élaborée à partir des bases de données spécialisées des divers partenaires du réseau, et accessible par Internet. Lorsque les données auront été géoréférencées, il deviendra possible de construire un système d'information géographique (SIG) permettant de croiser données environnementales, entomologiques et épidémiologiques, et de disposer en continu d'un indicateur de suivi de la cinétique des épidémies et de leur gravité.

Le projet S2E. Dengue décrit précédemment dans le contexte clinique de la dengue pourrait en ce sens apporter une contribution déterminante.

La constitution d'une telle base de données requerra trois précautions particulières :

- prévoir un moyen d'interrogation peu consommateur de moyens en personnel, *via* un portail Internet par exemple ;
- organiser différents niveaux de consultation, avec filtrage des diverses catégories d'utilisateurs : grand public, professionnels médicaux et non médicaux, etc. ;
- veiller, plus globalement, au respect de la confidentialité des données, selon les règles validées par la Commission nationale informatique et libertés.

En conclusion, l'organisation de la surveillance épidémiologique dans les DFA pourrait être rendue plus efficace en agissant selon deux axes :

- fédérer les synergies par la mise en réseau, dans chaque département, des multiples intervenants ;
- doter ces trois réseaux d'outils performants et « communicants ».

Un troisième axe à considérer est la mise en place d'une coordination interdépartementale et régionale : comme souligné précédemment, les DFA se situent dans des contextes géographiques affectés par des déplacements de plus en plus fréquents et intenses de groupes d'individus ou de populations. Il en résulte que les épidémies « migrent » elles aussi, comme le montre la diffusion récente du virus DEN3 à travers la quasi-totalité de l'espace caribéen. La situation régionale de la dengue est donc un élément important de prévision et d'anticipation. En conséquence, la participation des réseaux de surveillance épidémiologique des DFA à un réseau interdépartemental, et, au-delà, aux organismes sous-régionaux et internationaux de coordination et d'échange d'information, apparaît particulièrement pertinente.

La situation de la dengue dans la Caraïbe et en Amérique du Sud

Préoccupante depuis deux décennies, cette situation l'a encore été en 2002, avec les épidémies qui ont notamment frappé le Brésil, Cuba, le Nicaragua, le Pérou, le Venezuela, la Martinique, et dont les conséquences ont été lourdes sur le plan sanitaire, mais aussi économique et social.

Les causes de cette expansion de la dengue et de ses formes sévères sont complexes et insuffisamment comprises ; plusieurs facteurs peuvent cependant être identifiés :

- de profonds changements au sein des populations, en particulier la forte croissance démographique et des déplacements importants de migrants « économiques » ou politiques, associés à une urbanisation incontrôlée ;

- l'accroissement des voyages aériens qui a favorisé le transport de virus entre populations et a entraîné un brassage des sérotypes du virus de la dengue ;
- la dégradation des infrastructures sanitaires, assortie d'une diminution des ressources humaines et matérielles affectées au secteur de la santé, qui ont conduit de nombreux pays à donner le pas à de coûteuses interventions d'urgence sur le renforcement des programmes de prévention ;
- l'insuffisance des systèmes de lutte antivectorielle dans la plupart des pays ;
- des systèmes de notification peu fonctionnels pour une maladie insuffisamment prise en compte, qui font que le pic de l'endémie est souvent dépassé avant d'être détecté.

L'action de coordination internationale de l'OMS et de la PAHO

Tant que l'on ne disposera pas d'un vaccin efficace, sûr et peu coûteux, dans toute la région, le contrôle de la dengue reposera sur la surveillance épidémiologique, la prévention et l'amélioration de la prise en charge des malades. Depuis la Seconde Guerre mondiale, les méthodes, l'organisation et la coordination de la surveillance et du contrôle de la dengue ont fait l'objet de nombreux constats et recommandations formulés par la PAHO, actualisés en 1994 dans son manuel : *Dengue and dengue haemorrhagic fever in the Americas : guidelines for prevention and control*. En 1995, une consultation organisée par l'OMS a renchéri sur sa prescription de lutte intégrée de 1985, a fait inclure la dengue parmi les maladies traitées par TDR³ et a prescrit la mise en œuvre d'une stratégie régionale, en identifiant les priorités suivantes :

- Le renforcement de la surveillance épidémiologique, y compris *primo* la surveillance entomologique, *secundo* le suivi des comportements humains et *tertio* l'élaboration d'un système global de surveillance : Dengue-Net (cf. plus bas).
- La formation des personnels aux standards de l'OMS pour la préparation de la réponse aux épidémies, l'amélioration de la prise en charge de la dengue et de ses formes hémorragiques et le renforcement des programmes de contrôle des vecteurs. Toutefois, l'universalité des standards de l'OMS, parti-

³ TDR : Tropical Disease Research Programme : « Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de développement concernant les maladies tropicales ».

culièrement de ceux qui s'appliquent aux dengues sévères (et pas seulement hémorragiques), est maintenant contestée, en particulier dans les DFA.

- La promotion du changement des comportements, grâce à des approches, des instructions et des outils de prévention du développement et de la multiplication du vecteur, et ce aux niveaux individuel, familial, communautaire, institutionnel et politique.

- L'accélération des programmes de recherche, portant spécialement sur le développement vaccinal, la pathogénèse, la dynamique de la transmission, les méthodes améliorées ou nouvelles de contrôle des vecteurs et l'établissement des partenariats à ces fins.

- Le renforcement des ressources humaines, matérielles et financières des services de santé dédiés à la surveillance, au diagnostic et au traitement.

- La promotion d'actions intersectorielles impliquant les organismes officiels aux niveaux local, national, régional et international, ainsi que les organisations non gouvernementales.

En 2001, devant l'aggravation de la situation épidémiologique régionale, mais aussi en raison du suivi mitigé des recommandations stratégiques antérieures, il est apparu nécessaire à l'OMS et à la PAHO de réitérer leurs appels aux États membres de la PAHO pour d'une part encourager et soutenir le développement, l'application et l'évaluation de nouveaux outils et de stratégies de prévention et de contrôle de la dengue, principalement de sa forme hémorragique, et d'autre part améliorer le partage de l'information permettant à tous les pays de suivre l'évolution des épidémies et l'identité des virus circulants, en particulier par la notification de tous les cas cliniques, suspects et confirmés, des cas de dengue sévères, des décès imputables à la dengue, ainsi que des identifications de sérotypes.

Les organes de coordination de l'OMS et de la PAHO

Le réseau des centres collaborateurs de l'OMS

Leur rôle en matière d'arboviroses est d'identifier et de caractériser les souches de virus circulants, d'apporter un soutien scientifique et logistique aux laboratoires de la région et d'approvisionner l'OMS en données épidémiologiques. Il existe cinq centres de ce type en Amérique : Belém (Brésil), Winnipeg (Canada), Fort Collins, Galveston et Fort Detrick aux États-Unis.

Les réunions techniques sur la dengue

Ce sont des réunions internationales ouvertes aux experts du reste du monde, organisées en fonction des besoins, sans périodicité fixe (1994, 1996, 2002), sur des sujets tels que les outils de diagnostic biologique, la lutte antivectorielle, la surveillance épidémiologique, le contrôle de qualité, la participation communautaire, les priorités de recherche, etc. Aucun laboratoire des DFA n'a jusqu'à présent participé à ce type de concertation.

Dengue-Net

Il s'agit de la base de données standardisées accessible par Internet dont la mise en place dans les pays membres de la PAHO est en cours de finalisation, sous l'égide de l'OMS avec la collaboration de l'Inserm et de la Nasa. Les protocoles de recueil et la présentation des données épidémiologiques sont standardisés ; la base est approvisionnée hebdomadairement par les services de santé. Dengue-Net est accessible par Internet et cet accès n'est pas limité ; les utilisateurs peuvent consulter des cartes et graphiques des principaux indicateurs par niveaux régional, national et provincial. Ce programme présente nombre de similitudes avec le projet de base informatisée de données proposé ici même et les deux projets tireraient vraisemblablement avantage à se rapprocher de S2E.Dengue.

TDR

Ce programme a ajouté en 1999 la dengue à la liste des maladies qui sont de son ressort et a réuni un groupe scientifique de travail en 2001. Il s'intéresse à des recherches de base sur l'écologie, la génétique des populations et la résistance d'*Ae. aegypti* aux insecticides, la dynamique de la transmission du virus, l'amélioration des outils de diagnostic et des indicateurs, les stratégies de participation communautaire, le développement de nouvelles stratégies.

Le CAREC

Le CAREC (Caribbean Epidemiology Center) regroupe 21 pays des Petites Antilles et des Guyanes, qui comptent 6,5 millions d'habitants mais reçoivent annuellement 30 millions de touristes. Il est administré par la PAHO à partir de Trinidad depuis 1975 et a pour vocation la surveillance des maladies infectieuses. Les DFA n'en sont pas membres mais échangent régulièrement des informations avec le CAREC.

Les pays membres adressent au CAREC les données de mortalité et de morbidité relatives à la dengue. Ces données sont consolidées et analysées dans une base et redistribuées à l'échelle de la Grande Caraïbe (DFA, Cuba, Haïti et Saint-Domingue inclus). Le CAREC suit régulièrement le profil des quatre sérotypes, qui sont essentiellement identifiés au laboratoire régional des virus de Trinidad (TRVL). Il a adopté en 2002 une réforme de la surveillance et de la rétro-information avec un meilleur usage des données par sexe et groupes d'âge, une analyse par groupe de pays et, pour la sous-région, a opté pour l'édition d'un bulletin électronique de la dengue visant à améliorer l'analyse trimestrielle qu'il délivre.

Les autres réseaux régionaux de coordination

Le réseau sous-régional de la région de l'Amazone

Depuis 1998, le Brésil a fait d'importants progrès pour coordonner avec ses voisins la surveillance et le contrôle des maladies transmissibles : standardisation des définitions cliniques, élaboration en commun de guides de contrôle des maladies et de projets de recherche.

Le GEISP (Global Emerging Infections System Programme)

Il s'agit d'un programme des États-Unis (département de la Défense) visant à identifier et combattre les maladies émergentes au niveau mondial. Il implique cinq laboratoires militaires de recherche répartis dans le monde, dont le centre de la NAMRU (Navy Medical Research Unit) de Lima. Ses objectifs sont, respectivement, la surveillance, puis la recherche, le développement et le transfert, ensuite la réponse aux épidémies, et enfin le renforcement des capacités nationales.

D'autres institutions américaines interviennent à divers titres dans la surveillance, l'étude et le contrôle de la dengue dans cette partie du monde : le CDC de Porto Rico, l'Institut Pedro Kuri de Cuba, l'Université de Québec à Trois-Rivières (Canada), des universités des États-Unis, du Brésil, du Venezuela, etc.

Le rôle de la France dans la coopération internationale pour la lutte contre la dengue

La France est membre fondateur de l'OMS (1947) et membre actif de la PAHO, avec droit de vote. Elle a adopté toutes les résolutions de l'OMS et

de la PAHO et s'est engagée à les mettre en œuvre et à rapporter régulièrement des informations sur cette mise en œuvre.

Par l'intermédiaire du Centre collaborateur pour les arboviroses de l'Institut Pasteur, désormais décentralisé à Lyon, la France participe aux réunions scientifiques spécialisées de l'OMS, auxquelles prend également part le Réseau international des instituts Pasteurs et instituts associés.

Une collaboration informelle, avec échange d'informations sur les situations épidémiologiques respectives, s'est établie entre le CAREC et l'Institut de veille sanitaire (IVS) de Paris par l'intermédiaire de la Cellule inter-régionale d'épidémiologie (CIRE) de la région Antilles-Guyane. Le ministère français des Affaires étrangères entretient d'ailleurs depuis 1998 auprès du CAREC un poste d'assistant technique tenu par un médecin épidémiologiste dont les termes de référence incluent la coopération entre CAREC et CIRE.

Outre le réseau des instituts Pasteur (IP de Lyon, Guyane et Guadeloupe) et l'IVS, d'autres organismes français interviennent directement en matière de dengue dans les DFA : l'Inserm (Dengue-Net), l'IMTSSA (Institut de médecine tropicale du service de santé des armées), l'Université Antilles-Guyane, l'IRD et le Centre national d'études spatiales (CNES, dans le projet S2E.Dengue) entre autres.

On peut souligner en conclusion que l'insertion des trois DFA dans les dispositifs régionaux de surveillance sanitaire, et en particulier de surveillance de la dengue, a fait des progrès significatifs au cours de la dernière décennie. Ce progrès est contemporain de la prise de conscience de l'appartenance à un ensemble géographique tout entier menacé par des épidémies récurrentes de dengue dont les mécanismes de déclenchement et les déterminants de l'ampleur et de la sévérité apparaissent pour le moins peu prévisibles. Il est devenu évident que les échanges d'informations sur l'évolution d'une épidémie peuvent aider à la préparation des moyens de réponse ; par ailleurs, de la mise en commun des expériences peuvent émerger des méthodes de prévention, de contrôle et de prise en charge mieux adaptées, ou une meilleure appréhension de la progression des épidémies, grâce à des analyses rétrospectives plus exhaustives et mieux documentées que celles menées à échelle très locale.

Des améliorations restent cependant possibles dans plusieurs directions :

- La relation avec le CAREC devrait être officialisée, par exemple en pérennisant la présence d'un représentant français au sein de cette structure ; la relation avec la PAHO s'en trouverait concrétisée et confortée.
- Un réseau informatisé de surveillance devrait être créé dans les DFA en harmonie avec les autres systèmes existants ou en projet de l'OMS (Dengue-Net), du CAREC et de la France (S2E.Dengue).
- Une collaboration avec tous les réseaux existants devrait être instaurée, dans les îles de la Caraïbe comme sur le continent sud-américain, tant pour apporter aux pays de la région le concours et l'expérience des équipes et infrastructures spécialisées des DFA, et au-delà de leurs homologues de France métropolitaine, que pour valoriser l'expertise française dans cette région du monde.

Les nouvelles technologies de l'information, moteurs de la surveillance épidémiologique de la dengue

Qu'il s'agisse de projets ou de réalisations en cours, il a été fait référence à plusieurs reprises à des bases centrales de données informatisées, interactives, géoréférencées et accessibles par Internet.

Le développement de la micro-informatique et des communications met désormais à la disposition des acteurs de la lutte contre la dengue des données en grand nombre, et les outils pour les traiter, les stocker et les transmettre. On peut attendre de ces capacités nouvelles une amélioration de la surveillance de l'émergence et de la diffusion des épidémies de dengue, grâce à une exactitude et une rapidité accrues de l'information, selon le schéma suivant :

- les cas de dengue diagnostiqués par les médecins et/ou confirmés au laboratoire sont saisis dans un registre central ;
- ce registre offre aux autres intervenants de multiples accès, dans un cadre prédéfini de gestion (saisie, analyse, consultation) ;
- l'épidémiologiste peut ainsi faire le point en temps réel sur la progression de la maladie, et donc émettre de façon précoce des messages d'alerte qui déclencheront les opérations de prévention ou de lutte.

Ainsi les nouvelles technologies de l'information et de la communication permettent-elles d'enregistrer rapidement les cas cliniques, en particulier les

premiers cas d'une épidémie, et de suivre les variations d'incidence de l'infection et de la maladie.

Les médecins de santé publique distinguent classiquement :

- les données épidémiologiques, issues de la surveillance, qui renseignent sur le nombre de cas cliniques, suspects et confirmés, leur localisation, leur sévérité, ainsi que sur la localisation, la densité, le type et le peuplement des gîtes larvaires d'*Ae. aegypti* ;

- les données non épidémiologiques, démographiques, écologiques, météorologiques, climatiques, etc. La corrélation de ces données avec les précédentes vise à caractériser divers niveaux de risques et à suivre leur évolution dans le temps et dans l'espace. Le croisement des données entomologiques avec les données biomédicales, en fonction des variations spatio-temporelles des environnements humain et physique, est particulièrement intéressant en raison des possibles incidences sur les décisions d'interventions contre le vecteur.

L'évaluation du risque épidémique et de son ampleur suppose évidemment de disposer de données de référence. L'analyse rétrospective des données permet d'identifier des tendances ou des phénomènes cycliques et de décrire le cycle d'une épidémie (démarrage, croissance, acmé, régression, extinction), par comparaison avec des épisodes antérieurs. Une telle analyse doit porter sur une longue période, pour se nourrir de données aussi nombreuses et variées que possible.

Viennent ensuite des analyses prospectives ; elles peuvent s'appuyer sur des modèles élaborés à partir des enseignements des analyses rétrospectives, qui peuvent révéler des changements importants, comme une augmentation des séroprévalences ou de l'incidence des cas cliniques.

Les nouvelles technologies peuvent en outre permettre de réduire le nombre des manipulations, et partant de diminuer les risques d'erreur de transcription. Par exemple, dans les DFA, les cas de dengue sont actuellement notifiés par téléphone une fois par semaine à la DSDS par les médecins sentinelles ; on pourrait imaginer que, lors de l'établissement du diagnostic, le praticien enclenche un processus direct de transmission électronique d'un dossier complet, adresse du cas incluse, à une banque centrale de données. Cela suppose cependant l'existence de connexions informa-

tiques entre tous les membres du réseau et d'un dispositif de respect du secret médical. L'amélioration du recueil de l'information implique aussi la constitution de bases de données complexes (données médicales, entomologiques, écologiques – biotiques et abiotiques – socio-anthropologiques, etc.) et l'établissement de l'échelle de la collecte.

Comment faire parler les répertoires : l'exemple de l'épidémiologie

Traduire une masse de données spécialisées en informations accessibles et utiles aux différentes catégories d'intervenants est une des questions majeures, une des plus difficiles aussi, que pose la création d'un système d'information performant.

Toutes les données, épidémiologiques et autres, se présentent d'abord sous la forme de listes formant autant de répertoires. L'interprétation et l'assemblage de ces données brutes, et leur traduction en information « parlante », relèvent des compétences de l'épidémiologie analytique, qui vise à identifier les modifications de données quantifiables, dans le temps et dans l'espace.

L'analyse temporelle définit une épidémie comme une augmentation « anormale » du nombre de cas par unité de temps en un lieu donné. On rejoint ainsi la notion déjà évoquée de seuils, différents selon le type de cas considéré. En Thaïlande, à partir des données d'incidence collectées sur dix-huit années, on a pu établir un coefficient de risque épidémique moyen mensuel qui, s'il est dépassé pendant deux mois consécutifs, est avec 70 % de probabilité annonciateur d'une épidémie quatre à six mois avant le pic de celle-ci. Dans les DFA, le recul est insuffisant et, sur la base de l'analyse des séries temporelles, la « normalité » reste à définir, rendant la prospective aventureuse. Cette situation oblige à une attitude très conservatoire en termes d'établissement de seuils d'alerte, fixés à des valeurs très basses de nombres de cas de différentes catégories.

L'analyse spatiale. Elle étudie les regroupements de cas, les phénomènes de grappe ou de dispersion, les voies préférentielles, l'ampleur et la rapidité de la propagation, les types d'environnement à risque, etc.

Le SIG (système d'information géographique) est devenu un outil essentiel de l'analyse spatiale. Défini comme un logiciel permettant l'acquisition,

le stockage et l'analyse de toutes les données spatialisées, le SIG désigne par extension l'ensemble de la base de données, du système d'analyse et des modes de restitution dédiés à une thématique. La cartographie précise de tous les paramètres et la constitution des bases de données non médicales ont été grandement améliorées par le recours aux techniques utilisant les capacités de production de signaux satellitaires : GPS (Global Positioning System) et télédétection.

La cartographie établie à partir des données capitalisées au sein d'un SIG peut apporter des éléments de réponse à un certain nombre de questions :

- Est-il possible d'établir des corrélations entre différents foyers de dengue en fonction de leur proximité, des réseaux routiers, des « timings » comparatifs d'émergence, des similarités ou des différences de faciès épidémiologiques, des données socio-sanitaires et entomologiques respectives, etc. ?

- L'émergence et la propagation de l'infection, les limites d'extension des zones exposées au risque de transmission, les concentrations de cas cliniques, les localisations des cas sévères peuvent-elles être mises en relation avec les distances entre les foyers, la proximité des gîtes du vecteur, et les densités différentielles des cas et des gîtes ?

- Les paramètres de distance et de densité peuvent-ils aider à établir des priorités quant aux zones d'intervention de la lutte antivectorielle ? Quel niveau minimal de réduction de la densité des gîtes larvaires faut-il atteindre pour éviter l'éclosion et la propagation d'une épidémie ?

Cet inventaire non exhaustif souligne l'importance des notions de distance (entre les foyers d'infection, entre les foyers et les gîtes) et de densité (de l'habitat, des gîtes du vecteur, du peuplement larvaire de ces gîtes), deux paramètres déterminants de l'hétérogénéité qui caractérise actuellement le terrain de la transmission de la dengue dans les DFA. Cette hétérogénéité s'exprime quantitativement et qualitativement au triple niveau de l'habitat humain, des gîtes des vecteurs, mais aussi du virus, puisque les vagues successives des quatre sérotypes ont modelé un patchwork de profils immunologiques différents.

L'élaboration d'un SIG-Dengue

Il existe déjà dans les DFA de nombreuses méthodes d'inventaire permettant d'appréhender la dynamique de la transmission de la dengue. Il s'agit donc d'intégrer les plus significatives dans un SIG.

La mise en œuvre d'un tel instrument s'articule en deux volets principaux : d'une part, la conception d'un modèle et, d'autre part, la gestion, c'est-à-dire l'approvisionnement du système en données pertinentes, validées, standardisées et soumises à un contrôle de qualité.

Les données épidémiologiques doivent être complétées par l'adressage complet des cas et le géoréférencement des données entomologiques ; s'agissant du recueil des cas de dengue, la standardisation implique leur déclaration obligatoire.

L'identité des sérotypes et des souches virales est essentielle à connaître dans les régions concernées, étant donné la diversité et l'évolution des états immunitaires de la population et l'impact de ceux-ci sur l'expression de la maladie. Il importe de généraliser les enquêtes sérologiques dans les trois DFA.

Le recueil des données non épidémiologiques en matière de démographie, urbanisme, aménagement du territoire, climatologie, météorologie, etc., implique des collaborations nombreuses. Rappelons qu'il existe un SIG au Conseil général de la Martinique, opérationnel à l'échelle des communes et des quartiers. Des enseignements utiles peuvent être tirés de l'expérience de SIG dédiés à d'autres maladies dans la région des DFA ou ailleurs dans le monde.

Le traitement des données en temps réel doit être systématique. Tout ou partie de l'information reçue doit être restituée sous une forme élaborée, en fonction des besoins des différents acteurs de la lutte et de la surveillance : cliniciens, biologistes, virologues, épidémiologistes, responsables de la santé publique, entomologistes, spécialistes de la lutte antivectorielle et de l'assainissement, hygiénistes, urbanistes, responsables politiques et administratifs et, *in fine*, la population dans sa globalité.

Il apparaît ainsi que l'analyse spatiale peut, en matière de transmission de la dengue, contribuer à clarifier la notion de zone à risque, à condition de prendre en considération un ensemble complexe de paramètres : l'hétérogénéité des espaces de transmission, les variations d'échelle en fonction du contexte épidémiologique, l'effet de la distance et des densités, les facteurs de risque écologiques et anthropiques et, bien évidemment, les facteurs entomologiques.

La création d'un SIG-Dengue dans les DFA est une entreprise dont il ne faut pas sous-estimer l'ampleur et la complexité, même si les DFA comptent

beaucoup d'atouts favorables, avec leurs infrastructures, sanitaires et autres, leurs équipements, leurs ressources humaines et matérielles et les données recueillies antérieurement. Elle nécessite en particulier, outre les améliorations et compléments techniques rappelés ci-avant, la mise en place d'une structure spécifique, permanente (active en période endémique comme en période épidémique) et pérenne, fonctionnant en réseau pour le recueil, le traitement et la restitution des données, et dotée d'une instance collégiale de pilotage.

La situation des DFA justifie une telle entreprise : l'histoire de la dengue y est relativement récente ; l'épidémiologie de la maladie, complexe et encore évolutive, y nécessite un suivi particulièrement attentif ; du fait de la géographie humaine et physique, les faciès endémo-épidémiques y revêtent une certaine spécificité qui n'autorise pas la transposition pure et simple des modèles établis ailleurs dans le monde.

On peut attendre d'un SIG-Dengue l'identification des critères épidémiologiques pertinents, une meilleure adéquation des méthodes d'information de la population, l'évaluation de l'efficacité des activités de lutte antivectorielle et son amélioration, grâce en particulier à l'interprétation conjointe des résultats entomologiques et épidémiologiques, qui permettra de cibler des actions entomologiques de prévention intensifiées.

Synthèse – point 5

Impact économique de la dengue

Question 11

ÉVALUATION DU POIDS ÉCONOMIQUE DE LA DENGUE EN PÉRIODES D'ENDÉMIE ET D'ÉPIDÉMIE

Comment peut-on évaluer le poids économique de la dengue en période d'endémie et en période d'épidémie ?

Cette question n'a pas pu être traitée par le panel, faute d'identifier un expert de la question et de la région qui fût disponible. Elle a fait l'objet d'une interview du Dr Martin I. Meltzer, chercheur au Center for Disease Control d'Atlanta, économiste de la santé et spécialiste internationalement reconnu du coût économique de la dengue en Asie et en Amérique.

*

Même si les études exhaustives sont peu nombreuses, dans tous les articles spécialisés et dans tous les pays affectés, la dénonciation de l'impact économique de la dengue est devenue un lieu commun ; les DFA n'échappent pas à cette règle. Cet impact tient :

- au grand nombre de malades atteints en même temps et qui, même s'il s'agit de formes dites classiques ou bénignes, sont exclus de la vie active pendant une semaine au moins ;
- à la prise en charge particulière que nécessitent les formes graves (en service d'urgences), ou celles risquant d'évoluer vers des formes graves (surveillance en milieu hospitalier), en sus de la prise en charge ambulatoire des autres formes de la maladie ;
- à la nécessité pour les pays menacés par les épidémies de maintenir en continu des services relativement lourds de surveillance et d'analyses épidémiologiques et entomologiques : équipes de surveillance domiciliaire et de traitement des gîtes du vecteur (plus de 200 agents en tout dans les DFA) ;

les services doivent aussi disposer en permanence d'une capacité opérationnelle d'interventions en urgence, sachant que, même préparées, ces interventions sont toujours plus coûteuses que les opérations de routine ;

- à la nécessité d'entretenir une capacité permanente, susceptible d'être intensifiée en cas d'alerte épidémique, de sensibilisation voire de mobilisation des citoyens pour contribuer à la destruction des gîtes vectoriels.

Il semble actuellement impossible, à l'échelle d'un DFA, de déterminer la part de la dengue dans les coûts d'ensemble de la santé, ainsi que le surcoût d'une épidémie de dengue par rapport aux dépenses globales courantes de santé, ou par rapport au coût de la surveillance de la dengue en période inter-épidémique.

Une enquête complète doit prendre en compte diverses catégories de coûts :

- Les coûts directs immédiats, liés aux soins dispensés aux patients : visites médicales, prises en charge domiciliaires et hospitalières, frais d'analyses médicales, achats des médicaments, prescrits ou pris spontanément en cas d'auto-médication, éventuellement frais d'ambulance, coûts d'aide sociale, domiciliaire ou autre, etc.

- Les coûts directs à long terme, en principe globalement peu importants dans les cas de dengue.

- Les coûts indirects : journées de travail perdues, éventuellement de congés, ou d'école pour les enfants (frais de garderie...), temps passé en consultations, démarches (formalités diverses, en particulier de prise en charge par les caisses d'assurances), accompagnement des patients. L'impact de l'âge, de la situation familiale et de la situation professionnelle peut évidemment être considérable sur ces coûts, en particulier lorsque l'arrêt de travail d'un agent entraîne d'autres en cascade.

- Les coûts du contrôle (« containment costs » des Anglo-Saxons) correspondent aux efforts consentis par la société pour prédire, prévenir ou contenir l'épidémie. Participent de ces coûts les budgets de toutes les activités de routine des services de surveillance épidémiologique et entomologique, ainsi que les actions usuelles de sensibilisation de la population ; ils couvrent naturellement aussi tous les coûts de l'intensification des actions correspondantes en situation pré-épidémique ou épidémique.

Une telle diversité de coûts d'ordre individuel, collectif et public nécessite des enquêtes normalisées auprès de nombreuses catégories de personnes et

d'organismes : patients et leur entourage, médecins privés et hospitaliers, administrateurs d'hôpitaux, responsables de laboratoires, personnels paramédicaux privés, agents de l'aide familiale, gestionnaires de la santé à différents niveaux, directions des caisses de sécurité sociale et des mutuelles, responsables de la démoustication et des opérations communales de nettoyage, responsables de l'information et de la sensibilisation de la population, etc.

Le recours à des protocoles éprouvés, nécessairement complexes, est donc indispensable et une enquête exhaustive du coût d'une épidémie de dengue est évidemment du ressort d'une équipe spécialisée et expérimentée.

C'est une entreprise d'envergure, multidisciplinaire, qui doit en particulier reposer sur un socle solide d'informations épidémiologiques fiables, mais aussi sur de bonnes données socio-démographiques. Elle doit être rétroactive, porter sur une unité géographique d'analyse bien définie et sur une période assez longue pour couvrir au moins un épisode épidémique et un épisode non épidémique, de préférence plusieurs. Pour tenir compte des variations de coûts unitaires dans le temps, et éventuellement d'une région à l'autre, il est nécessaire d'employer un mode d'expression standardisé des coûts, généralement le DALY (disability-adjusted life year) ou le QALY (quality-adjusted life year).

Dans les DFA, l'intérêt d'une telle évaluation ne serait pas seulement cognitif, mais aussi budgétaire. L'enquête apporterait des éléments de référence pour apprécier le coût relatif des compléments qu'il apparaît d'ores et déjà nécessaire d'apporter aux dispositifs de surveillance, ou celui des ajustements futurs qui apparaîtront utiles pour adapter ces dispositifs à l'évolution des faciès endémo-épidémiques. Comme cela a été fait à Porto Rico, elle pourrait permettre de comparer le coût de la dengue à celui d'autres problèmes de santé publique.

La réalisation d'une enquête, même partielle, sur le coût de la dengue dans les DFA pourrait tirer parti de l'expérience acquise dans la Caraïbe par le CDC au cours de la remarquable étude⁴ consacrée au même thème à Porto Rico sur la période 1984-1994, sous réserve naturellement d'appliquer des correctifs prenant en compte les différences dans l'organisation des services de soins, les contextes socio-anthropologiques, le coût de la vie, etc.

⁴Martin I. METZER *et al.*, « Setting priorities for health needs, managing resources », in *Quantitative Solutions to Health Problems* (S. M. TEUTSCH éd.), Oxford University, 1998.

Conclusions

Le risque d'épidémies de dengue présentant des formes graves et pouvant être fatales fait désormais partie du paysage sanitaire des départements français d'Amérique et des « risques ordinaires » qu'encourent ses habitants.

Il n'existe toujours pas de chimiothérapie spécifique ni de vaccinothérapie permettant de prévenir ou de réduire les risques de transmission, quelque prometteuses que soient les avancées de la recherche vaccinale.

Les méthodes de prédiction du timing, de l'ampleur et de la gravité des épidémies se sont jusqu'à présent montrées inopérantes ou du moins pas assez probantes pour être validées, généralisées et appliquées à l'échelle opérationnelle.

La prévision et, partant, la prévention reposent donc sur les seules méthodes entomologiques. Les actions de prévention et de contention des vecteurs manquent cependant de bons outils de guidage, mais aussi d'outils performants pour l'évaluation de leur impact sur la transmission du virus et les manifestations cliniques de la maladie. Ces interventions, menées par des équipes spécialisées, sont pour le moment fort peu secondées ou relayées par des actions de démoustication des populations dans leur environnement domestique.

Au total, et dans l'attente d'un vaccin opérationnel, le nombre de leviers sur lesquels on peut agir pour prétendre à une relative maîtrise des épidémies apparaît singulièrement réduit.

Il faut certes accentuer l'effort de mobilisation de la participation des citoyens, puisque le théâtre de la transmission est celui de leur environnement immédiat, et faire en sorte qu'ils disposent de la capacité théorique de briser à ce niveau la chaîne de transmission. Il ne faut cependant pas fonder des espoirs excessifs sur cet indispensable effort de mobilisation : l'engage-

ment concret des personnes et des communautés, fondé sur la prise de conscience, la conviction et l'appropriation des concepts, est inévitablement un processus de longue haleine ; par ailleurs, on peut s'interroger sur les taux de couverture auxquels peuvent parvenir les opérations de neutralisation des gîtes du vecteur extérieurs aux bâtiments d'habitation.

La lutte antivectorielle reste sans doute un volet majeur de la prévention des épidémies de dengue et il faut lui garantir une réactivité, une précision et une couverture géographique maximales, bien que l'on connaisse mal la nature des corrélations entre gîtes du vecteur, transmission et manifestations cliniques, et que l'on ignore en particulier si la lutte antivectorielle est à même d'abaisser les densités de vecteurs en dessous des seuils, présumés très bas, qui correspondraient à l'interruption de la transmission. On peut cependant attendre d'interventions antivectorielles appropriées qu'elles permettent, sinon d'empêcher un pic épidémique, du moins de l'atténuer et vraisemblablement de l'étaler dans le temps, ce qui constitue un avantage certain pour éviter l'engorgement des services de soins et maintenir la qualité de prise en charge des patients. Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que, malgré d'immenses avantages, un vaccin contre la dengue ne saurait être une panacée, et il importera de continuer à promouvoir et entretenir les savoir-faire relatifs à la démoustication, même après l'avènement d'un vaccin.

L'organisation de la surveillance épidémiologique, en particulier du recueil, de la transmission et de l'analyse intégrée des données, comme de la transmission des informations validées, est sans conteste un domaine prioritaire et prometteur d'amélioration de la réactivité, de la fiabilité et de la cohérence des systèmes de veille et d'intervention.

Dans le contexte actuel, l'amélioration de la prise en charge des patients doit rester une préoccupation première, et les recherches sur la physiopathologie des cas sévères doivent recevoir un rang de priorité élevé dans les DFA.

Recommandations

Préambule

L'état de l'art dressé par l'expertise collégiale a révélé ou souligné des lacunes tant dans la disponibilité et l'exploitation des données que dans les savoir-faire indispensables pour améliorer le contrôle de la dengue dans les DFA.

Ces lacunes sont soit d'ordre fondamental, et concernent alors l'épidémiologie et le contrôle de la dengue en général, soit de nature plus appliquée : il s'agit en ce cas d'un déficit local dans les investigations et dans l'adaptation aux DFA de connaissances obtenues ailleurs.

L'amélioration des savoir-faire et l'obtention de données dans les DFA constituent un axe majeur des recommandations présentées pour optimiser la lutte contre la dengue. Cette préoccupation est présente dans chacune des rubriques regroupant les recommandations : entomologie et lutte antivectorielle, surveillance épidémiologique, clinique, participation communautaire, organisation des systèmes organisationnels et informationnels.

En outre, les deux dernières rubriques dont nous traitons dans ces recommandations sont consacrées spécifiquement, l'une à l'amélioration des connaissances, dans des domaines où la mise en œuvre de recherches appliquées s'impose, l'autre à l'effort de formation nécessaire pour développer de façon continue les savoir-faire de tous les acteurs de la lutte contre la dengue.

L'évaluation de l'impact économique de la dengue n'a pas donné lieu à recommandation spécifique. L'interview d'un spécialiste chevronné a révélé que, dans le contexte de mondialisation et de diversification clinique de la dengue, qui caractérise la Caraïbe et les DFA en particulier, le coût spécifique ou relatif de la dengue, au demeurant difficile à évaluer de manière exhaustive, est mal apprécié, probablement sous-estimé. De ce fait, il serait utile de mieux le connaître.

In fine, les experts souhaitent attirer l'attention des services de surveillance des produits sanguins sur le risque de transmission des virus de la dengue par transfusion sanguine, tout en étant conscients que, eu égard à la brièveté de la virémie, à l'intensité des accès fébriles et au traitement du sang transfusé, le risque ne concerne sans doute que des situations d'urgence et d'exception.

Entomologie et lutte antivectorielle

À ce jour, les activités de lutte antivectorielle occupent une place prépondérante dans la lutte contre la dengue dans les DFA. Des moyens non négligeables sont mobilisés, qui n'ont cependant pas permis de prévoir ou d'endiguer les épidémies des dernières années. Le renforcement des actions actuelles passe par trois axes : *primo*, une plus grande implication des nombreux acteurs, *secundo*, la standardisation des principaux outils entomologiques disponibles et *tertio*, l'utilisation rationnelle des produits insecticides. D'où les recommandations suivantes :

1. Promouvoir la « démoustication généralisée », c'est-à-dire le contrôle de toutes les espèces de moustiques piquant l'homme, et non du seul *Aedes aegypti* vecteur de la dengue.

2. Standardiser la saisie informatique des relevés entomologiques et utiliser prioritairement l'indice de Yebakima (indice de Breteau pondéré) pour suivre les fluctuations des densités d'*Ae. aegypti*.

3. Promouvoir un monitoring de l'efficacité des insecticides et de la résistance des moustiques, ainsi que des modes de gestion de cette résistance visant à une réhabilitation de l'usage du téméphos utilisé en alternance avec d'autres insecticides appropriés.

4. Appuyer la demande de l'EDEN auprès des instances de l'Union européenne pour exempter les territoires ultrapériphériques de l'interdiction de certaines spécialités insecticides indispensables à la lutte antivectorielle et à la démoustication.

Surveillance épidémiologique

Avec la survenue des épidémies de dengue hémorragique, la surveillance épidémiologique de la dengue dans les trois DFA a été ces dernières années

l'objet de nombreuses rencontres entre les différents acteurs de terrain. Il apparaît cependant nécessaire d'améliorer le diagnostic biologique, le suivi des sérotypes du virus et la circulation de l'information. De ce constat découlent les recommandations suivantes :

5. Renforcer le rôle interdépartemental et international du Centre national de référence des arbovirus et des virus *influenzae* (CNR) pour la région Antilles Guyane, notamment dans ses missions :

- d'animation d'un réseau de laboratoires participant au diagnostic biologique de l'infection par les virus de la dengue pour les DFA,
- de contrôle de qualité de ces laboratoires,
- de collaboration avec les réseaux de surveillance épidémiologique et entomologique et les réseaux de microbiologie régionaux, nationaux et internationaux,
- de constitution d'une collection de références des souches isolées dans la région.

6. Assurer de manière permanente et dans au moins un laboratoire par département, la disponibilité du diagnostic sérologique et virologique de la dengue, ainsi qu'un suivi des sérotypes circulants. Organiser un génotypage systématique dans des cas particuliers tels que le début d'une épidémie, l'apparition d'un nouveau sérotype ou de cas de dengue sévère.

7. Améliorer les caractéristiques des systèmes de surveillance épidémiologique de la dengue dans les DFA en termes de sensibilité, d'exhaustivité et de représentativité, de qualité des données, de simplicité et d'acceptabilité, notamment par l'intégration du suivi des indicateurs (Syndromes « dengue-like », cas confirmés biologiquement, sérotypes circulants, cas hospitalisés, cas de dengue sévères...) dans le système d'information du projet S2E.Dengue.

Légitimer la notification des cas de dengue par une procédure réglementaire de « signalement obligatoire » des cas de dengue confirmés biologiquement, des hospitalisations pour dengue et des décès par dengue pour la mise en place de mesures de prévention individuelles et collectives (Art. R11-3 du décret n° 99-362 du 6 mai 1999 et Art. D11-2 du décret n° 99-363 du 6 mai 1999).

Clinique

La progression de la dengue sur tous les continents s'accompagne d'une diversification de son expression clinique. Pour le clinicien, la mise à jour et la redéfinition clinique des cas de dengue sont devenues une nécessité, et elles donnent lieu à la recommandation unique suivante :

8. Revisiter les définitions cliniques de la dengue dans les DFA et assurer le recyclage des praticiens locaux en conséquence.

Facteurs organisationnels, systèmes d'information et nouvelles technologies de l'information

Les intervenants locaux dans la lutte contre la dengue sont nombreux ; ils appartiennent au secteur privé ou à des entités administratives diverses, ayant des modes de fonctionnement variés, avec des domaines sectoriels d'intervention et des besoins en information qui doivent être mis en cohérence pour tendre à une prise en charge globalisée de la lutte contre la dengue.

Les données manipulées par les multiples intervenants sont elles-mêmes très nombreuses et hétérogènes en raison de leur diversité d'origine : données épidémiologiques nominatives, ou non, issues de la surveillance, données entomologiques, données environnementales, données socio-économiques, etc.

Ce constat conduit à formuler un principe général de mise en commun des connaissances et des analyses de données, et d'organisation concertée des interventions et autres actions. Dans la pratique, cela peut se décliner en plusieurs recommandations qui s'appliquent soit au niveau de chaque département, soit au niveau régional, grâce aux connexions existant entre les dispositifs départementaux de surveillance et ceux qui couvrent l'ensemble des régions de la Caraïbe et des Guyanes.

9. Organiser les différents intervenants dans la lutte contre la dengue en un réseau formalisé, regroupant toutes les compétences nécessaires à une approche globale de la lutte, sur la base d'une charte pré-établie de concert, et doté d'une plate-forme d'animation permanente et durable chargée de l'analyse et de la gestion des données, de la circulation de l'information et de la rétro-information.

10. Créer une base informatisée unique de données dûment validées, standardisées très en amont ; gérer cette base selon des principes stricts de recueil automatisé, d'interactivité, d'accessibilité (pour les professionnels de la santé et les communautés locales) et de respect de la confidentialité.

11. Créer une instance collégiale de pilotage du réseau, composée de manière à répondre à une double vocation politico-administrative (définition de la politique du réseau, fixation des objectifs, prévision des moyens) et technico-scientifique (suivi des indicateurs, préparation des interventions et fonctionnement en cellule de crise en situation d'alerte épidémique).

12. Au niveau régional, renforcer et officialiser les fonctions de coordination et d'échange d'informations de la CIRE, entre les réseaux de surveillance de chaque DFA et avec ceux de la Caraïbe et d'Amérique du Sud, de la PAHO et du CAREC en particulier ; maintenir la présence permanente d'un épidémiologiste de l'assistance technique française au sein du CAREC ; valoriser en général l'expertise française en matière de dengue dans la région des Amériques.

Participation communautaire

Toute tentative de modification des paramètres de comportement individuel influant sur la transmission et le contrôle de la dengue doit prendre en compte la diversité, la dynamique et le devenir des contextes sociaux dans lesquels évoluent les individus, avec leurs composantes historiques, ethniques, économiques, professionnelles, éducatives, etc. De telles initiatives doivent donc s'appuyer sur des inventaires sociaux suffisamment détaillés pour tenir compte de la diversité locale et des dynamiques nouvelles qui traversent le tissu social. Les recommandations suivantes sont formulées pour les trois DFA :

13. Promouvoir la collecte des données sociales éparses, exploiter les données fournies par les initiatives antérieures, élaborer des instruments d'analyse pour mettre à la disposition des responsables des éléments de prise de décision quant aux actions de sensibilisation et de mobilisation des populations.

14. Identifier les diverses catégories d'individus, de collectivités et de réseaux partenaires concernés, soit comme acteurs directs de la

mobilisation communautaire, soit comme destinataires, relais et transmetteurs de messages de sensibilisation ; appuyer les initiatives collectives visant à l'élimination mécanique des gîtes de moustiques.

15. Intégrer pleinement la communication sociale dans les activités de lutte contre la dengue ; mobiliser en particulier les meilleures expertises existantes en matière d'éducation sanitaire et de techniques médiatiques pour la conception, la réalisation et la diffusion de messages au moins aussi performants que ceux que la population reçoit au quotidien.

Amélioration des connaissances

En matière de compréhension de la dengue, dans les DFA, nos connaissances présentent des lacunes au niveau de chacun des trois protagonistes de la transmission de la dengue, l'homme, le vecteur et le virus. L'insuffisance des données existantes affecte en effet à des degrés divers, et différemment selon les départements, la biologie et l'écologie du vecteur, sa compétence et sa capacité vectorielles, l'infection virale chez l'homme comme chez le moustique, l'expression clinique, l'épidémiologie et l'impact économique de la maladie. L'organisation de la circulation de l'information est également déficiente, qu'il s'agisse de veille en période inter-épidémique ou d'intervention en situation épidémique. Ces lacunes sont préjudiciables à l'optimisation de la prédiction, de la prévention et de la gestion des épidémies ; elles doivent être comblées par le lancement d'actions ciblées de recherches appliquées ; c'est l'objet des recommandations suivantes :

16. Promouvoir, dans les structures appropriées des DFA, la mise au point et l'adaptation locale d'indicateurs biologiques précoces non spécifiques, de méthodes de diagnostic rapide et d'outils de diagnostic différentiel.

17. Procéder à des études rétrospectives des données sur les génotypes et des profils d'apparition des IgM, dans le but de préciser la circulation des virus et de caractériser leur émergence en début d'épidémie.

18. Participer au projet S2E.Dengue et en évaluer le potentiel en matière de modélisation, d'analyse intégrée de données de tous ordres et de détection précoce de signes annonciateurs d'épidémie.

19. Intégrer à la lutte antivectorielle une composante permanente de recherche opérationnelle :

- compléter les connaissances sur la génétique et la bio-écologie d'*Ae. aegypti* dans les différents contextes écologiques et épidémiologiques des DFA ;
- expérimenter dans les conditions locales l'utilisation de produits insecticides nouveaux pour les DFA ;
- mettre au point, évaluer et valider des stratégies d'intervention applicables en période épidémique et inter-épidémique.

20. Développer un système d'information géographique (SIG-Dengue) permettant de localiser et d'intégrer l'ensemble des données de tous ordres, recueillies et traitées par le réseau.

Formation

La question de la formation transparaît en filigrane tout au long du rapport d'expertise. Qu'il s'agisse des domaines techniques, scientifiques ou sociaux, l'optimisation de la lutte contre la dengue est dépendante de l'amélioration des savoirs et des savoir-faire. À défaut de progrès spectaculaires dans le développement de techniques de lutte de substitution (chimiothérapie, vaccinothérapie), improbables à court terme, il y a lieu de s'assurer qu'à toutes les étapes de la surveillance et de l'intervention, les méthodes et techniques utilisées aient fait la preuve de leur efficacité dans les DFA et soient mises en œuvre à bon escient et à point nommé. D'où la recommandation finale suivante :

21. Mettre en place des programmes de formation, de recyclage, de mise à jour en continu et de contrôle de qualité, adaptés aux diverses corporations d'acteurs de la lutte contre la dengue. Une mention spéciale doit être faite des équipes dites de démoustication, qui sont les agents les plus proches des réalités du terrain, au contact des habitants comme des moustiques, et à ce titre impliqués non seulement dans la lutte antivectorielle au quotidien, mais aussi dans l'échange d'information avec les citoyens au cours de leurs visites domiciliaires.

Annexes

Le cahier des charges de l'expertise collégiale

SYNTHÈSE – POINT 1 : **ENTOMOLOGIE ET LUTTE ANTIVECTORIELLE**

Question 1

« Comment améliorer les connaissances des populations d'*Aedes aegypti*, afin de définir des indicateurs pertinents de détection précoce des risques épidémiques et optimiser, en période inter- ou intra-épidémique, la stratégie de lutte antivectorielle, seule méthode de prévention et de lutte actuellement disponible ? »

Question 2

« Quels sont les partenaires sociaux dans la lutte contre la dengue et quel rôle peut y jouer la participation communautaire ? »

Question 3

« Quelles peuvent être les conséquences d'une catastrophe naturelle de type cyclonique sur la survenue d'une épidémie de dengue, et comment en limiter les conséquences ? »

SYNTHÈSE – POINT 2 : **SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE**

Question 4

« Quels devraient être les objectifs d'un système national et/ou régional de surveillance de la dengue, dans les domaines de l'alerte et du suivi des tendances ? »

Question 5

« Quels devraient être les seuils d'intervention (cas suspects ou probables, cas confirmés, formes sévères) et comment les déterminer ? »

Question 6

« Quel peut être l'apport des outils de détection et de caractérisation des virus dans la surveillance et le contrôle de la dengue ? »

SYNTHÈSE – POINT 3 :
EXPRESSION CLINIQUE DE LA DENGUE**Question 7**

« La recherche sur les mécanismes physiopathologiques des formes sévères de la dengue peut-elle améliorer la prise en charge de la maladie ? »

SYNTHÈSE – POINT 4 :
FACTEURS ORGANISATIONNELS
ET SYSTÈMES D'INFORMATION**Question 8**

« Facteurs organisationnels locaux d'optimisation de la lutte contre la dengue : que faut-il attendre de la mise en œuvre d'un système d'alerte, de procédures standardisées de circulation de l'information et d'une information préventive adaptée de la population ? »

Question 9

« Facteurs organisationnels régionaux de la lutte contre la dengue : que peut-on attendre d'un réseau d'échanges et d'information entre pays de la Caraïbe ? »

Question 10

« Quel pourrait être l'apport des nouvelles technologies de l'information en vue de l'amélioration de la surveillance et du contrôle de la dengue ? »

SYNTHÈSE – POINT 5 :
IMPACT ÉCONOMIQUE DE LA DENGUE**Question 11**

« Comment peut-on évaluer le poids économique de la dengue en période d'endémie et en période d'épidémie ? »

Présentation du collège d'experts

PHILIPPE BARBAZAN

Entomologiste medical IRD – Research Center for Emerging Viral Diseases – Center for Vaccine Development – Institute of Sciences and Technology for Development – Mahidol University at Salaya
25/25 Phutthamonthon 4, Nakhonpathom 73170 – Thaïlande
fnpbb@gold.diamond.mahidol.ac.th

ALAIN BLATEAU

Ingénieur du génie sanitaire – CIRE Antilles-Guyane
Centre Delgrès – Les Hauts de Dillon – BP 656 - 97263 Cédex – Fort-de-France – Martinique
ablateau@outremer.com

DIÉGO BURIOT

Médecin épidémiologiste – Pôle OMS de surveillance des maladies transmissibles – Lyon
Bureau OMS de Lyon – 58, ave Debourg – 69007 Lyon, France
buriotd@who.ch

ANDRÉ CABIÉ

Docteur en médecine – Service des maladies infectieuses
Centre hospitalier universitaire – La Meynard – 97200 Fort-de-France – Martinique
cisih@wanadoo.fr

PASCAL CHAUD

Médecin-inspecteur de santé publique – CIRE Antilles-Guyane
Centre Delgrès – Les Hauts de Dillon – BP 656 – 97263 Cedex – Fort-de-France – Martinique
pchaud@outremer.com

RAYMOND CORRIVEAU (rapporteur)

Professeur en communication sociale – Université du Québec à Trois-Rivières
3351, bd des Forges CP 500 – Trois-Rivières – Québec – G9A 5H7 – Canada
Raymond_Corriveau@uqtr.quebec.ca

SERGE DOMI

Docteur en sociologie

Lotissement La Favorite – 97232 Le Lamentin – Martinique
groucho.k@wanadoo.fr

ANNA-BELLA FAILLOUX

Entomologiste médicale Institut Pasteur – Écologie des systèmes vectoriels
28, rue du Dr Roux – 75724 Paris Cédex 15, France
afailou@pasteur.fr

JEAN-PAUL GONZALEZ

Médecin virologiste IRD – Research Center for Emerging Viral Diseases –
Center for Vaccine Development – Institute of Sciences and Technology for
Development – Mahidol University at Salaya
25/25 Phutthamonthon 4, Nakhonpathom 73170 – Thaïlande
frjpg@mahidol.ac.th

PIERRE GUILLET

Spécialiste de la lutte anti-vectorielle OMS – Direction de la prévention et de
la lutte contre les maladies transmissibles (CSA) CPE/PVC
CH-1211 – Genève 27 – Suisse
guilletp@who.ch

JEAN-PIERRE HERVÉ

Entomologiste médical IRD – Centre IRD Montpellier – 911, av. Agropolis –
BP 64501 – 34394 Montpellier Cedex 5, France
jean-pierre.Herve@mpl.ird.fr

BRUNO HUBERT

Médecin coordinateur pour les maladies transmissibles
45, rue de la Palestine, 35000 Rennes
bf.hubert@wanadoo.fr

BERNARD PHILIPPON (chef de projet)

Entomologiste médical IRD – département Sociétés et Santé
IRD, 213, rue Lafayette – F-75480 Paris Cedex 10, France
philippo@paris.ird.fr

MICHEL STROBEL

Médecin infectiologue. Professeur à l'Institut francophone de médecine tropicale – BP 9519 – Vientiane, RDP Laos

BP 465 – 97159 Pointe-à-Pitre – Guadeloupe

strobel@wanadoo.fr

ANDRÉ YÉBAKIMA (président)

Entomologiste médical – Chef du Service de démoustication

37 Av. Pasteur

97200 – Fort-de-France – Martinique

yebakima@cg972.fr ; demoustication@cg972.fr

**English
version**

Dengue
in Martinique, Guadeloupe and
French Guiana
OPTIMISING CONTROL OF THE DISEASE

Dengue in Martinique, Guadeloupe and French Guiana

OPTIMISING CONTROL OF THE DISEASE

Scientific coordinators

RAYMOND CORRIVEAU, BERNARD PHILIPPON, ANDRÉ YÉBAKIMA

*The first part of the report (synopsis and recommendations)
is in printed form, in French and in English (successively).
The second part of the report, the analysis, is on CD-ROM*

IRD Éditions

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT

«Expertise collégiale» collection

Paris, 2003

Copy editing

Patrice Beray

Layout

CapSud Création Graphique

Cover and inside design

Pierre Lopez

Translation

Harriet Coleman

**EXPERT GROUP REVIEW (“EXPERTISE COLLEGIALE”)
conducted at the request of the département Councils
Martinique, Guadeloupe and French Guiana and the French national
Directorate General for Health**

© IRD Éditions, 2003

ISSN 1633-9924 / ISBN : 2-7099-1532-4

Panel of experts

CHAIRMAN

André YÉBAKIMA

RAPPORTEUR

Raymond CORRIVEAU

PROJECT LEADER

Bernard PHILIPPON

MEMBERS

Philippe BARBAZAN

Alain BLATEAU

Diego BURIOT

André CABIÉ

Pascal CHAUD

Serge DOMI

Anna-Bella FAILLOUX

Jean-Paul GONZALEZ

Pierre GUILLET

Jean-Pierre HERVÉ

Bruno HUBERT

Michel STROBEL

WITH CONTRIBUTION FROM

Martin I. MELTZER

Contents

Abbreviations	120
Introduction	121

■ Part One

Synopsis and recommendations

Basic facts about dengue	127
---------------------------------	-----

The infectious agent – The mosquitoes vector – The disease
Dengue in the Caribbean and the Americas – Socio-economic
consequences of dengue – Prevention and community
participation – Vector control measures in the FDAs

Synopsis – point 1 – Entomology and vector control	135
---	-----

Question 1 – Improving knowledge of *Aedes aegypti*
and optimising vector control strategy

Question 2 – Dengue control - social partners
and community participation

Question 3 – Hurricanes, natural disasters
and dengue epidemics

Synopsis – point 2 – Epidemiological monitoring	154
--	-----

Question 4 – Objectives of a national/regional dengue
surveillance system

Question 5 – Determining intervention thresholds

Question 6 – Contribution to dengue monitoring
of virus detection and characterisation tools

Synopsis – point 3 – The clinical expression of dengue	167
---	-----

Question 7 – Physiopathological mechanisms
of severe forms of dengue

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Synopsis – point 4 – Organisational factors and information systems	172
Question 8 – Local organisational factors in optimising dengue control	172
Question 9 – Regional organisational factors in dengue control	172
Question 10 – Contribution of new information technologies to dengue surveillance	172
Synopsis – point 5 – The economic impact of dengue	189
Question 11 – Assessing the economic impact of dengue in endemic and epidemic periods	189
Conclusions	193
Recommendations	195

■ Part Two

Analytical chapters (on CD-ROM, in French only)

1 – Bio-ecology and vector competence of <i>Aedes aegypti</i> ANNA-BELLA FAILLOUX, JEAN-PIERRE HERVÉ	CD-ROM
2 – Evaluation methods for <i>Aedes aegyptii</i> population densities JEAN-PIERRE HERVÉ	CD-ROM
3 – Control of <i>Aedes aegypti</i> PIERRE GUILLET	CD-ROM
4 – Social partners in dengue control and the role of community participation in the French départements of America SERGE DOMI	CD-ROM
5 – Objectives of a national and/or regional dengue surveillance system with regard to monitoring trends and early warning PASCAL CHAUD, JEAN-PAUL GONZALEZ ET BRUNO HUBERT	CD-ROM
6 – Intervention thresholds in pre-epidemic periods BRUNO HUBERT	CD-ROM

- 7** – Methods and tools for virus detection and virus activity surveillance
JEAN-PAUL GONZALEZ, PASCAL CHAUD **CD-Rom**
- 8** – Can medical care of dengue be improved by research on the physiopathological mechanisms of severe forms of the disease?
ANDRÉ CABIE, MICHEL STROBEL **CD-Rom**
- 9** – Organisational factors and information systems
ALAIN BLATEAU **CD-Rom**
- 10** – Regional organisational factors in dengue control: what can we expect from an information and exchange network among Caribbean countries?
DIEGO BURIOT **CD-Rom**
- 11** – Contribution of new information technologies to improving dengue surveillance and control
PHILIPPE BARBAZAN **CD-Rom**
- Bibliography** **CD-Rom**

■
Appendices

- Appendix 1 – Specifications of the survey** **203**
- Appendix 2 – The panel of experts** **205**

Abbreviations

ADEGE	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces démoustiqués
CAREC	Caribbean Epidemiology Center
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CIRE	Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane
DHF	Dengue Hemorrhagic Fever
DSDS	Direction de la santé et du développement social
DSS	Dengue Shock Syndrome
EDEN	European Association of Public Operators for Mosquito Control
FDAs	French Départements of America (refers to Guadeloupe, Martinique and French Guiana)
IGR	Insect Growth Regulator
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale (France)
IRD	Institut de recherche pour le développement (France)
NASA	National Aeronautics and Space Administration (USA)
PAHO	Pan-American Health Organisation
PCR	Polymerase Chain Reaction
TDR	Tropical Disease Research Programme (UNDP, World Bank, WHO)
WHO	World Health Organisation

Introduction

The present expert group review survey is timely: existing dengue fever control methods have not succeeded in halting the spread of the disease in either its classic form or its haemorrhagic form, in any of the three French départements of America (the FDAs: Guadeloupe, French Guiana and Martinique)¹.

The world picture is no more reassuring: dengue has been on the increase throughout the tropics and subtropics over the past forty years. An estimated two and a half billion people are at risk; the World Health Organisation (WHO) estimate is 50 million cases of dengue, and the annual mortality figure is over 30,000. Severe forms (haemorrhagic dengue, dengue with complications or shock syndrome) are increasingly common in Southeast Asia and South America.

The Caribbean region is no exception and, following some other Caribbean countries, the FDAs have suffered outbreaks of dengue, including haemorrhagic dengue, for several years now.

The health authorities were already alert to the problem in the 1990s. Significant steps taken before the IRD was commissioned to conduct the present survey included publication of *the Guide de surveillance de la lutte contre la dengue dans les départements français d'Amérique* (Blateau et al., 1999, Institut de veille sanitaire, Paris).

The decision to commission a collegial expertise survey on optimising dengue control in the FDAs was taken at the international meeting on "Mosquito control methods at the dawn of the third millennium" held in Fort-de-France, Martinique, in March 2000. That meeting was initiated by the Martinique département Council, organised by ADEGE (Agence nationale

¹ Translator's note: France includes several overseas départements in addition to the 96 of mainland France. They include Martinique, Guadeloupe and French Guiana (Guyane), which for the purposes of this document are referred to collectively as the FDAs, the French départements of America.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

pour la démoustication et la gestion des espaces démoustiqués), EDEN (European Association of Public Operators for Mosquito Control) and the IRD, and attended by some 150 participants from all over the world, but especially the Caribbean. Dengue prevention was a focus of much debate. All in all, the papers and discussions highlighted two causes of uncertainty, anxiety and operational difficulty:

- Building predictive models of the way dengue epidemics break out and spread seems to be particularly difficult because of the recent extension of its range, the variability of the virus and the behavioural particularities of the mosquito vector. To design adequate dengue prevention policy instruments, we must therefore start by establishing the state of the local knowledge in such regions as the Caribbean and the Guyanas.

- Existing control methods require rigorous, precise, decentralised technical and scientific monitoring, but also active participation by at-risk populations, because the vector can breed in small volumes of water such as are commonplace in everyday life.

The purpose of the survey is to elucidate these points for the public authorities and the population of the FDAs. It was the Département Council of Martinique that first asked the IRD to make a survey. Significantly, all the authorities responsible for health and vector control in the FDAs (the three Département Councils and the national Health Ministry, directly or through its three département-level branches) joined forces to formulate the assignment, despite wide differences in the way tasks and responsibilities are divided in the three départements. This certainly reflects the shared anxieties of a population increasingly affected by a disease whose nature and evolution is poorly understood.

It was therefore particularly important that the experts working on the survey comply with the IRD's principle for collegial expertise surveys by taking these very practical concerns into account. This they have done, throughout their work and in drawing up their report.

The topics addressed by the survey were defined in the course of in-depth discussions at an initial workshop held in Fort-de-France in February 2001. The viewpoints expressed and questions raised by some thirty participants representing all the health organisations and institutions of the FDAs were set out and discussed at that meeting. By the end of the meeting's discussions,

the 88 questions initially raised by participants had been distilled into eleven specific questions, under five headings (as set out in Appendix 1). These eleven questions, validated by the IRD and the commissioning authorities, constituted in effect the "specifications" for the survey.

To address these questions, the group held several meetings in Guadeloupe, French Guiana and Martinique. The meetings served to establish the contacts with the authorities and actors in the field that were essential for the experts to assess the environmental, social and health conditions for the spread of the disease or its control – especially as the three départements' situations differ, in some respects quite sharply.

It was during these meetings that the experts organised themselves to review all the available scientific literature, to produce the specialist analyses grouped by topic in the second part of this report (on CD-ROM) and to draw the collective conclusions presented in this first part of the report, the printed synopsis.

The panel consisted of four entomologists, two clinicians, three epidemiologists, a virologist and a sociologist. During the discussions, they were able to appreciate how closely their particular disciplinary approaches complemented each other. Most of the topics addressed involve several fields of knowledge, and this combination of scientific approaches was an original and valuable feature of the exercise.

The experts focused on the need to explore every facet of a situation – biomedical, environmental, spatial, social etc. – to draw general, operational conclusions. Often stimulated in their own fields by input from the other disciplines, and having themselves tested the importance of full, wide-reaching information, they argue that the public – professionals, social mediators and the populations concerned – should also be provided with full information, issued in appropriate forms but not reduced to prescriptive advice. Because advice will not be followed if it is not backed by explanations that include all the aspects that will enable people to understand the phenomena concerned.

In writing the report, the experts have made every effort to ensure that it is readable for the layman, without compromising on scientific quality.

The synopsis is intended for a broad readership. The context – an IRD collegial expertise survey – called for a synopsis intelligible to non-specialists.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Furthermore the experts considered that widely-disseminated information and a widely-shared understanding of the process by which dengue is transmitted are to be counted among the tools available for controlling the disease. The panel wished its report to be used not only as a reference base for professionals but also as a useful conceptual instrument for raising public awareness. Public awareness is essential for curbing the spread of the vector, since this will largely depend on changing individual behaviours in everyday activities.

While not all accessible to the general reader, the chapters in the second part of the report, on CD-ROM, are detailed, rigorous scientific reports on the data and analyses of each of the topics addressed. They present and discuss the currently available knowledge on which the panel's common conclusions are based, providing as exhaustively as possible for further debate. Each chapter closes with a complete bibliography to enable specialist readers to pursue the issues from original sources.

*

One key feature that emerges is the information gaps, sometimes major gaps, in many of the fields concerned. This makes it difficult to design effective prevention measures. The experts emphasize this point and recommend that the necessary steps be taken to fill these knowledge gaps.

At the end of the synopsis the experts make a series of recommendations based on their conclusions. However, it was not their role to encroach on the decision process that is the preserve of the authorities to whom the report is addressed. It remains, therefore, to make an operational interpretation of the experts' recommendations.

Nonetheless, the experts considered it their duty to propose applied research to enable actors in the field to fill the information gaps and so improve dengue control in the FDAs. If investigation protocols are drawn up on the basis of these research suggestions, the survey will as it were continue after the delivery of its conclusions.

On a less technical level, the experts note that any operational use of their report will have to be made in a particularly fragmented institutional setting. Most département-level actions will have to involve several local

authorities or decentralised State bodies. Some actions would be most effective if carried out on an inter-département level or by all countries in the sub-region together. The panel of experts is aware that it is difficult to organise coordinated actions under these conditions, but emphasizes that it is desirable in the interests of public health in the FDAs.

*

In this synopsis (first part of the report), we summarize the chapters in the second part (on CD-ROM). The synopsis is divided into five sections covering the topics selected at the end of the initial workshop, and which formed the backbone of the survey specifications. Each topic starts with the questions asked, and the references of the corresponding chapters on the CD-ROM, of which a summary is then given.

At the end of the synopsis we summarize the experts' conclusions, and list their recommendations.

*

The coordination team would like to thank all the scientists who took part in this survey for the rigour, open-mindedness and fellowship they brought to the work. Without that, and without their helpfulness and willingness to share and compare their knowledge with specialists from other scientific cultures, this multidisciplinary reading of such a large and diverse mass of information would not have been possible.

We would also like to thank the officials of the Département Councils and the Health Ministry in the three FDAs, the IRD representatives in French Guiana and the Caribbean, and all their staff. They not only made the necessary information and material resources available to the experts, they were also very welcoming, helpful and friendly.

We are grateful to the IRD's Expertise and Consulting Department and administrative departments for their assistance throughout the survey work.

We are also grateful to all the readers who reviewed all or part of the papers at various stages of completion and gave the authors the benefit of their valuable advice, comments and corrections. Our warmest thanks in

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

this regard to J.-P. Boutin of the IMTSSA, Marseille; M. Giraud, CNRS, Paris; M.-E. Gruénais, IRD, Marseille; M.-L. Hazebroucq, IRD, Paris; A.-M. Moulin, CNRS, Cairo; B. Murgue, IRD, Paris; and F. Rodhain, Pasteur Institute, Paris.

Synopsis
and
Recommendations

Basic facts about dengue

Dengue is currently one of the most widespread arbovirus diseases in the world. Two-fifths of the world population, or about 2.5 billion people, are at risk. In the year 2001 alone, there were over 609,000 cases of dengue in the Americas, including 15,000 cases of the hemorrhagic form. Worldwide, the prevalence of dengue has increased spectacularly in recent decades. The illness is now endemic in more than a hundred countries of Africa, the Americas and the Caribbean, the eastern Mediterranean, Southeast Asia and the western Pacific.

The infectious agent

Four serotypes, or sub-species, of the dengue virus have been identified: they are antigenically closely related, and have been named dengue 1 (DEN-1), dengue 2 (DEN-2), dengue 3 (DEN-3) and dengue 4 (DEN-4). There is no cross-immunity between subspecies: recovery gives life immunity against the serotype that caused the infection, but not against the other three. The virus is transmitted to man by a mosquito of the genus *Aedes*. Humans are the main known reservoir for the dengue virus.

The mosquitoes vector

The vector mosquitoes for dengue are *Aedes aegypti* in Africa, the Caribbean and the Americas, *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* in Southeast Asia, and *Ae. aegypti* and *Ae. polynesiensis* in the Pacific. Since 1986, *Ae. albopictus* has also made its appearance in Central America, the southern United States, Cuba, San Domingo and Brazil, mainly via used tyres imported from Asia to the United States.

In all the Caribbean countries, *Ae. aegypti* is what is called a "domestic" mosquito, using man-made breeding sites such as flower vases, drinking

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

water storage containers, coconut shells, poultry drinkers, various water-containing trash, etc.

Like all mosquito species, *Aedes* has a four-stage life cycle. The pre-imaginal stages (egg, larva and pupa) are all aquatic, while the adult, or imago, is winged. From egg-laying to the emergence of the adult takes seven days, while the adult mosquito can live for a month or two.

Only the female bites. She mates only once, after which she needs blood proteins to bring her eggs to maturity. She takes several blood meals at regular intervals (every four or five days on average), and during these meals she may absorb an infectious agent such as the dengue virus. The virus has to replicate (multiply) in the mosquito to be transmitted to a healthy subject during another blood meal. An infected female remains infected throughout her life and can even transmit the infection to her offspring (called transovarian or vertical transmission).

The *Ae. aegypti* female bites mainly in the daylight hours of early morning and evening. She generally takes her blood meals from humans.

The illness

In humans, dengue takes two main forms: the "benign" form characterized mainly by a sudden high fever, headaches, aching muscles and painful joints. The severe forms (hemorrhagic, neurological etc.) can be fatal. The hemorrhagic form was described for the first time in 1953 in young children in Manila, Philippines. It is now one of the main causes of infant mortality in most Southeast Asian countries.

There is controversy over the mechanisms involved in the occurrence of hemorrhagic dengue. Some writers suggest that "sequential infections" are the cause, i.e. a succession of infections by different serotypes in the same person may favour haemorrhaging. Others think it is a matter of differences between strains of the different serotypes.

Diagnosing dengue with certainty requires laboratory analysis of a blood sample.

Dengue in the Caribbean and the Americas

The symptoms of an illness corresponding to the "classic" form of dengue, and known as dengue fever, have been known in the Caribbean for at

least two hundred years. The French priest Father Dutertre described dengue-like epidemics in the Antilles in 1635. However, most of the symptoms described at the time could be attributable to malaria, or even yellow fever, as often as to dengue. Given the state of medical knowledge at the time, we should not place too much faith in the epidemiological value of these chronicles.

The dengue virus (serotype 2) was isolated for the first time in the Caribbean in 1952, in Trinidad. In 1963, serotype 3 was isolated in Porto Rico, where the outbreak hit 27,000 people. That epidemic then spread to other parts of the region: 15,000 cases were reported in Jamaica and 30,000 in Venezuela.

In 1977, serotype 1, first isolated in Jamaica, caused another large-scale epidemic in the Caribbean: 35,000 cases in Porto Rico, 47,000 in Martinique.

The hemorrhagic form appeared in the region in 1981, with an outbreak in Cuba: 344,203 cases of classic dengue, 116,151 people hospitalized in under six months, 24,000 cases of hemorrhagic dengue, 158 deaths including 101 children under 15 years of age. That year, serotype 4 was isolated for the first time on Saint-Barthélemy and St. Martin.

Since 1982, more than 80,000 cases of classic dengue have been recorded yearly in the Caribbean and the Americas. In late 1989 and early 1990, an epidemic of hemorrhagic dengue broke out in Venezuela, with nearly 9,000 cases of classic dengue, 3,000 of hemorrhagic dengue and 73 deaths. From 1995, outbreaks of hemorrhagic dengue spread like wildfire around Central America, the Caribbean and North America.

Of the French départements of America, French Guiana saw its first hemorrhagic dengue epidemic in 1991-1992 (44 cases, six deaths). In 1995, seven cases of hemorrhagic dengue with two deaths were recorded in Guadeloupe, and three, with one death, in Martinique. Martinique saw its first major epidemic of hemorrhagic dengue in 1997 (52 cases, including nine fatal). In 2001, serotype 3 was circulating widely in the Caribbean including the FDAs, where it was the only serotype that had not yet been recorded. Another epidemic hit Martinique that year, with nearly 24,000 cases of classic dengue and four deaths.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

In recent years dengue, and hemorrhagic dengue in particular, have been spreading fast to new areas in the Americas. With outbreaks becoming almost yearly events in the FDAs, effective mobilization against the disease seems to be an urgent task.

Socio-economic consequences of dengue

Dengue has serious social and economic consequences. A survey in Japan showed that the 1977 epidemic there caused morbidity rates of 10 to 20% in schools and workplaces. In Porto Rico, in the same epidemic, absenteeism from schools and workplaces increased by 30 to 95% compared to a normal period, and the direct and indirect costs of the epidemic were estimated at 10 million dollars.

Prevention and community participation

At present there is no vaccine against dengue and no specific medical treatment. The only way to prevent an epidemic is to control the vector mosquito: in the Caribbean and the Americas, this is *Ae. aegypti*.

In the present stage of knowledge we have to set aside the possibility of changing the aggressive behaviour of biting populations or their ability to transmit the virus. This leaves us with the following possibilities:

- Physically eliminate the mosquitoes with chemical or biological insecticides:
 - in their aquatic larval sites, using products as remanent as possible;
 - in places frequented by the adults, indoors or out.
- Prevent mosquitoes from settling in an area:
 - by drying out or destroying potential breeding sites;
 - by preventing larvae from developing in existing sites using remanent chemical larvicides, as in the first option.

Local residents can therefore usefully contribute to the vector control drive with a few simple acts:

- around the home, prevent or remove anything in which unwanted water can collect;
 - change water in flower vases at least twice a week;
 - keep mosquitoes out of water reserves by taking care to cover all water storage recipients.

Vector control measures in the FDAs

The FDAs were included in the Pan-American *Ae. aegypti* eradication campaign that began in 1947. In 1958, following local operations under the responsibility of the Pasteur Institute in Cayenne, the Pan-American Health Organisation (PAHO, regional office of the WHO) declared the species eradicated in French Guiana. However, it reappeared there in 1964. The French Ministry of Health set up its own campaign against *Ae. aegypti* in the FDAs in 1968, as a provisional action. Initially, in line with the ideas of the times as expressed in WHO statements, it was a matter of eradicating the mosquito. Thirty years on, it is recognized that eradication is impossible, and the byword now is "control".

Daily mosquito control tasks are carried out by over two hundred officers in the FDAs, but organised in different ways in each case. In Guadeloupe, vector control work depends entirely on a State body, the Direction de la santé et du développement social (DSDS). In French Guiana, field operations are conducted by the département Council with the Pasteur Institute supervising and conducting entomological research. In Martinique, dengue vector control is part of the general mosquito control drive, i.e. against all mosquito species that feed on humans, involving the DSDS and the département Council under an agreement to pool human and material resources.

The teams' daily work is essentially home visits focusing on larval control: identifying larval sites, chemical treatment of sites needed by the residents (water reserves, for example), elimination of unnecessary larval sites, and recording entomological parameters. In Martinique, five years of observations in five localities with monthly visits to the same homes showed the limitations of such routine visits.

In all three départements, space spraying against adult mosquitoes is regularly carried out from trucks, but the effects are very limited spatially and very short-lived.

*

Dengue is a real public health problem in Guadeloupe, French Guiana and Martinique as in all Caribbean countries: the severe forms (hemorrhagic or other) carry a risk of mortality, and the periodic epidemics have serious social and economic repercussions.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

The disease can strike anyone, and the human population maintains the vector breeding sites; everyone, therefore, should be involved in prevention.

Prevention and vector control, as designed and carried out so far, have failed to end the epidemics, despite the precise, useful recommendations drawn up in 1998 by a multidisciplinary group of specialists following the 1997 epidemic (see *Guide de la surveillance de la lutte contre la dengue dans les départements français d'Amérique* cited above).

Synopsis – point 1

Entomology and vector control

Question 1

IMPROVING KNOWLEDGE OF Aedes Aegypti AND OPTIMISING VECTOR CONTROL STRATEGY

How can knowledge of Aedes aegypti populations be improved, with a view to defining indicators for early detection of epidemic risk and optimising strategy for vector control during and between epidemics, vector control being the only currently available method of control and prevention?

As things stand, we cannot predict that we will have an operational vaccine against dengue in the near future. In the absence of any alternative or additional strategy, the experts naturally paid particular attention to optimising vector control, whether with regard to achieving greater efficiency with existing methods or testing new and more effective methods of *Ae. aegypti* control in the FDAs.

With any vector-borne disease, sound knowledge of vector populations is essential for ensuring that strategies and methods are suited to local conditions of place and time, and for delineating the theatre of operations: for reasons of cost, efficiency and environmental protection, it is important to act only when and where necessary².

The experts devoted three complementary articles to this issue, two dealing with the vector itself and the third with its control:

– *Bio-écologie et compétence vectorielle d'Aedes aegypti*, by Anna-Bella Failloux and Jean-Pierre Hervé;

² In the case of dengue, this requirement may mean controlling other mosquito species as well as *Ae. aegypti*.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

- *Méthodes d'évaluation des densités de populations d'Aedes aegypti*, by Jean-Pierre Hervé;
- *Lutte contre Aedes aegypti*, by Pierre Guillet.

*

Inter-human transmission of dengue via *Ae. aegypti* depends on several kinds of factors affecting vector populations:

- genetic factors, which determine the intrinsic characteristics of *Ae. aegypti* populations: identity, breeding potential, longevity, feeding preferences, flight range and vector competence (aptitude to transmit the dengue virus);
- external ecological and biological factors that modulate the effects of genetic factors and have an impact on the contact between humans and vector, vector population distribution and density, their biting rate, dispersal rate, survival rate, etc.

Vector capacity is the result of the interplay between these extrinsic factors and innate factors.

Genetics, vector competence and vector capacity of *Ae. aegypti*

In genetic terms, a territory occupied by *Ae. aegypti* is a mosaic of distinct populations in which evolution is at work and whose individual members interact with each other and the environment. The heterogeneity of the environment, and any disturbance to it, will affect the dispersal patterns of the different populations and so increase either their homogeneity or the differences between them.

The distribution ranges of mosquito populations can be delineated by classic capture-mark-release-recapture studies. These populations can now be characterized genetically using molecular tools: comparative study of polymorphism in particular reference genes between several geographical sites can tell us about the distribution patterns of genetically distinct populations. Both methods, however, require a large number of observation sites and a lot of handling. The drawback with the capture-marking-release method is the low rate of recapture, while the genetic approach requires

technology and skills that are not yet widespread. They are therefore more useful for specific studies than for routine entomological assessment. The known flight range of female *Ae. aegypti* from their breeding sites varies from a few dozen metres to several hundred, but the data are inadequate for all three départements.

The susceptibility of female *Ae. aegypti* to infection by the dengue virus is controlled by several genes whose expression depends on external factors such as temperature, and this doubtless also applies to the virus's replication rate in the insect. The transmission rate, which reflects the susceptibility of the insect host and so accounts for vector competence, is a laboratory count of the proportion of females experimentally fed on infected blood and still harbouring the virus 10 to 12 days later. In French Guiana, this rate varies between 79 and 100% (comparable to values recorded in Southeast Asia), independently of the urban or rural origin of the mosquitoes. In Martinique the figure is 60 to 98% and shows wide geographical variations, even between districts of the same administrative area.

Vector capacity can be expressed as the number of human cases infected from a single case. Work is under way in French Guiana to assess this using a formula adapted from a model of malaria transmission; the parameters are the various biological functions of the vector that affect the manner, intensity and dynamics of transmission. Mosquito density is expressed as the number of bites per person per day. In French Guiana, where it has been estimated by recapture of marked females, it seems to be fairly constant and relatively low compared to other parts of the world.

Daily survival probability reflects the mean longevity of a mosquito population. It is important to know this, and the mean maximum life expectancy of the females, allowing that a female can only become infected or transmit the virus during a blood meal, that she must survive at least ten days after being infected to transmit the virus, and that she is probably infectious for the rest of her life. Daily survival probability is usually about 0.85, but is apparently significantly less in French Guiana.

It has been estimated that a female *Ae. aegypti* can live for two to three weeks in natural conditions. Combining this longevity with the gonotrophic cycle (the time interval between two successive egg layings, involving one or two blood meals, occasionally three), we find that a female can successively

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

transmit the virus to several people during her lifetime. For example, from laboratory data on the gonotrophic cycle in mosquitoes from two communes in Martinique (3.8 and 5.1 days respectively) we can deduce that under those conditions, a female *Ae. aegypti* can theoretically transmit the virus a maximum of five to seven times during her lifetime.

Food preferences, and in particular the percentage of females feeding on human blood, are estimated by identifying the type of blood found in females captured after feeding in the wild; the few data available for French Guiana suggest that 76% of females feed on human blood.

The natural rate of infection can be established by PCR (polymerase chain reaction, a gene amplification technique) on samples of larvae and adult mosquitoes. Note that in French Guiana a high rate of vertical or trans-ovarian transmission (transmission from the female to her offspring via the egg) has been recorded, suggesting that the mosquito acts as a reservoir for the disease; this might explain how cases of dengue appear when there has been no apparent movement of virus carriers or vectors.

State of knowledge on vector capacity of *Ae. aegypti* in the FDAs

Knowledge of the average longevity, duration of the breeding cycle, abundance, distribution and feeding preferences of the vector, their rate of infection by the virus and the length of the virus's life cycle is not only of academic interest; from these parameters we can estimate the vector capacity of a population of *Ae. aegypti*. In French Guiana, the first attempts at a multi-year time series of vector capacity measurements suggest synchronicity between the time curve of vector capacity and the annual pattern of dengue outbreaks. This means that vector capacity monitoring is a possible prospect for forecasting epidemics.

The available data also shows significant differences, in the genetic makeup of vector populations and in their vector capacities, between neighbouring sites within one administrative area. But the information is still very patchy in French Guiana and Martinique, and there is none for Guadeloupe. Whether for assessing usability for forecasting epidemics or for improving geographical targeting of control operations, more observation data are

needed for the FDAs, along with exhaustive study of the bio-ecology of adult populations of *Ae. aegypti*:

Sampling populations of *Ae. aegypti*

Because so many factors affect or determine the development cycles of a vector insect and the virus it transmits, it is usually difficult to establish a correlation between variations in the abundance of the vector, its biting density and the resulting variations in morbidity in humans. The existence of a sufficient number of infected vectors and a sufficient number of vertebrate hosts susceptible to the virus is obviously a necessary condition for dengue to be transmitted and an outbreak to occur.

But nowhere has the minimum density of *Ae. aegypti* required to transmit the virus and above all to start an epidemic been established, so we cannot define the critical density threshold above which there is a risk of epidemic. We can only suppose that it is probably a very low threshold, and that it varies according to the epidemiological situation.

Yet control measures do not really provide indicators of epidemic risk, its efficacy is assessed for estimating and monitoring the abundance of *Ae. aegypti*. It is the most accessible parameter, and a number of other parameters can be grasped from it.

Densities of *Ae. aegypti* can be estimated from samples of all stages of development: eggs, larvae, pupae and adults. Females may be in the biting stage (whether anthropophilic or zoophilic), the egg-laying stage, or resting.

The only way to count and examine females at the only moment they are liable to transmit the virus, is to sample females *Ae. aegypti* when they feed on humans. In theory the best way to do this, the only one that provides the indispensable data for modelling risk and comparative data between sites and between seasons at the same site, is standardized capture on the human subject. But this method has major drawbacks: numerous surveillance points are needed, which means more teams and higher costs, and above all there can be no zero risk of infection for the capturers during an outbreak or just before.

One way to avoid direct contact between the possibly infected mosquito and the vector collector is to protect them with a mosquito net. This works

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

with anopheline mosquitoes, but has yet to be tested in comparison with direct capture on humans, in the FDAs particularly.

A number of mosquito traps have been tested. Animal-bait traps vary in efficacy with the females' degree of preference for human blood, which is usually high. Other traps use visual attractants (indoors or out), chemicals, light, etc. All these methods garner females in various stages of their life cycle, which is useful for particular studies, but none specifically samples females in their man-biting stage. Capturing resting females in the home or out of doors has the same disadvantage.

In its immature stages *Ae. aegypti* lives in water, in or close to human habitations. With no completely satisfactory method available, dengue surveillance programmes in the FDAs and elsewhere have long focused on assessing population densities of the immature forms.

Harvesting eggs does not give a reliable estimate of population density. Using oviposition traps one can detect egg laying at an early stage but not monitor fluctuations in the population. A study of eggs generally has to include hatching them to obtain larvae, since the species cannot be identified from the eggs themselves.

Counts of larvae samples give a good idea of pre-adult population density. But as it is very irksome, time-consuming and therefore costly it is not used on a routine basis. This applies equally to counting pupae, although some authors recommend this.

Pre-adult sampling almost always consists of assessing the number of breeding places containing *Ae. aegypti* larvae. In a standard survey, all positive larval sites are counted, in homes and out of doors. If the area to be covered is small, all homes are investigated. If this is not possible, the choice of districts, and of homes within them, must be representative of the diversity of housing types and resident populations. Three indices are frequently used:

- *House index*: the percentage of houses and outhouses visited where at least one site containing *Ae. aegypti* has been found;
- *Container index*: the percentage of water-containing potential breeding sites that actually contain *Ae. aegypti* larvae;
- *Breteau Index*: the number of positive containers per 100 premises.

WHO has tried with no great success to correlate these indexes. It has

defined other indexes, but these have proved less effective and are not widely used. Larval population densities estimated from the various indices generally differ significantly from the populations calculated by catches of adult female on humans. Information based on the Breteau index is sometimes in contradiction with virus transmission intensity data. One reason put forward is that the indices count all positive larval sites regardless of their specific larva-producing potential.

In Martinique, a new index has been suggested. The larval sites are graded according to productivity, each grade having a coefficient from which a weighted Breteau index, the new Yébakima index, can be calculated.

Comments on the measurement of *Ae. aegypti* density

Existing *Ae. aegypti* populations surveillance tools are very inadequate. For ethical and economic reasons, the density of biting female *Ae. aegypti* (in terms of numbers of bites/person/day) cannot be measured by catching females on human bait, although this would be the only way to correlate this parameter with the prevalence of the virus in humans, particularly during outbreaks.

All other sampling methods for biting (or supposedly biting) females, especially those that are most similar to catches on humans (traps with human or animal bait) and those shown to be promising elsewhere in the world, will have to be tested in the FDAs and calibrated against capture on humans.

An insect population, even a domestic one, is subject to too many hazards between the larval stage and the adult stage for a sampling of larval populations to be an adequate indication of the density of biting adult females, or to provide a basis for correlating variations in larval density with variations in the circulation and expression of the virus in humans.

Such is the state of affairs at present. Until a better solution is found, we can only recommend optimising larval population monitoring by continuing validation work on the Yébakima index and extending its use in the FDAs.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

***Ae. aegypti* control: insecticides and resistance**

Several methods of insect control are possible: physical destruction of larval sites, biological control using natural predators or parasites, and chemical control using either remanent larvicides in the aquatic breeding sites or insecticides to kill adults by space spraying, wall application or impregnated materials. In the longer term, however, chemical control fails as the target species becomes resistant to the product. The more exhaustive and intensive the treatment, the faster this happens.

In the Caribbean as elsewhere, *Ae. aegypti* had become resistant to DDT by the early 1960s, after yellow fever vector control campaigns run by the PAHO from 1947. DDT resistance also gives cross-resistance against pyrethrinoids, the family of insecticides commonly used in homes in the FDAs (aerosols, impregnated coils, diffusers). Some pyrethrinoids, e.g. deltamethrin, can be used for space spraying during dengue outbreaks. Although the scale of the resistance and its impact on the efficacy of pyrethrinoid-based products are largely underestimated in the FDAs, the *kdr* gene that gives resistance against these products has been detected in all three départements; in Martinique, space spraying trials with deltamethrine display less than 50% efficiency.

Widespread use of the organophosphate insecticide malathion against adult *Ae. aegypti* in the FDAs over the past thirty years has not led to a high level of resistance. In particular, malathion is still active on adult mosquitoes of strains whose larvae are now resistant to temephos.

Temephos is another organophosphate widely used against *Ae. aegypti* larval sites in recent decades. Over the past twenty years resistance to temephos has increased considerably in the Caribbean, and in the FDAs much more than elsewhere. On average it has increased 342-fold in Guadeloupe, 66-fold in Martinique and 25-fold in French Guiana, compared to about 15-fold in the rest of the region. In the FDAs, spraying with temephos would be more or less ineffective were its loss of efficacy not masked by over-dosing and the loss of remanence net masked by lack of subsequent checks.

Given the properties of temephos – applicability, specificity and remanence – it is essential to keep this insecticide in the dangerously limited arsenal of insecticides for dengue control in the FDAs. This requires a resistance

management strategy to reduce the frequency of resistance genes to a sufficiently low level for the use of the insecticide to be effective again. This means drastically reducing the resistance selection pressure by limiting the use of temephos to a strict minimum. We know from experience that once resistance has emerged it never completely disappears, even after a long period with no selection pressure from the insecticide, and that the higher the level of resistance, the more slowly it regresses. And for temephos in the FDAs, the resistance level is high.

A rotation strategy, alternating insecticide applications with other methods, has proven effective against vectors of onchocerciasis in Africa and malaria in Mexico, so it is worth testing, with the necessary adjustments and adaptations, against *Ae. aegypti* in the FDAs. It is essential to test new products or combinations of products in the FDAs. Temephos could now be replaced by Bti (*Bacillus thuringiensis israelensis*), a bacteria whose spores secrete a toxin that is fatal to insect larvae that ingest them and which has already been tested in French Guiana in the form of water-dispersible granules. Insect growth regulators (IGRs), which mimic insect growth hormones, are another alternative. The only IGRs which the WHO recommends for treating household water are the recently-developed methoprene and pyroxyfen; both are sufficiently remanent to make treatment of larval sites in and around the home relatively simple in non-epidemic periods. It seems worthwhile, including from the cost effectiveness standpoint, to test their operational use in the FDAs. It also seems worthwhile to test space spraying of a combination of Bti and a chemical insecticide, as has already been tried in other countries.

The use of other organophosphates can be considered, e.g. fenitrothion and pirimifos-methyl. However, like the pyrethrinoids and malathion, these products may be inoperative against multiresistant *Culex pipiens quinquefasciatus*, the main mosquito pest in the towns. And if there are still mosquitoes about after an insecticide campaign, residents may doubt the usefulness of such operations.

A major threat to strategies to retain the use of temephos as a preferred tool for dengue control is that the FDAs, being French départements, are subject to European law, and there is a draft European law to ban chemical insecticides. EDEN (European Association of Public Operators for Mosquito

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Control) has submitted a derogation request to the European parliament, highlighting the health risk dengue represents in this part of the world, the specificity of the few control methods available and the known innocuousness of temephos as used against *Ae. aegypti*.

Strategic principles for *Ae. aegypti* control

It is certainly necessary to treat *Ae. aegypti* larval sites outside of outbreak periods, but the following principles must be applied:

- concentrate chemical or microbiological (Bti) treatments on the most productive larval sites;
- schedule treatments for the period when mosquito populations are least abundant, just before the dengue transmission season;
- raise community awareness and intensify mobilisation of individuals and sectors to destroy, modify or neutralize larval sites, especially by eliminating household trash and derelict household appliances, vehicles etc.;
- design, plan and carry out dengue vector control in the form of a general mosquito control strategy, aimed at vector mosquitoes and nuisance mosquitoes alike, regardless of species. This was the strategy recommended by the international mosquito control conference in Fort-de-France in 2000. The reason is that nuisance is the main factor motivating people to take part in a vector control campaign; but *Ae. aegypti* is not a major nuisance, especially compared to *Culex p. quinquefasciatus* with which it cohabits in urban areas, and any vector control measure that does not also control *C. p. quinquefasciatus* may fail to win popular support. This strategy has its detractors, who point out that the two species have different larval habitats and different adult behaviour patterns, requiring different insecticide strategies. In the FDAs, however, the two species of mosquitoes occupy the same or neighbouring larval sites, the mosquito control teams are usually familiar with controlling the various mosquito species of a given environment, and the danger of losing community interest in the operation makes the extra effort and cost of general mosquito control worthwhile.

Some specialists argue that vector control measures during outbreaks are ineffective, mainly because they are taken too late. However, it seems better to maintain the practice. Their efficacy has never been measured in operational conditions, and although it may often be overestimated, it is surely not zero, and there is reason to think that however imperfect, space-spraying

probably does slow down transmission, spread the epidemic over time and prevent saturation of healthcare services for the sick. As dengue outbreaks are the times when residents are most receptive to vector control measures, space-spraying is visible proof that the authorities are taking steps, and a direct invitation to citizens to participate, making vector control really "everybody's business", as the popular slogan in Martinique puts it.

The efficacy of space-spraying has been demonstrated elsewhere under well-controlled conditions, but it should now be assessed by the mosquito control authorities in the FDAs. It must be improved by using products and dosages suitable for the local mosquitoes' level of susceptibility, and adopting treatment durations and spacing of spraying operations that have been validated by experiments in local operational conditions. Taking account of the need to ensure exhaustive coverage of huge areas in a very short time, airborne space-spraying, already used in Guadeloupe, should be studied, quantified and possibly tested and evaluated for cost effectiveness.

Given the complexity of *Ae. aegypti* control, the efficacy of control measures depends on simultaneous, coordinated use of a set of measures which, taken separately, would perhaps not be effective enough. The notion of integrated pest control necessarily implies the involvement of individuals and communities, participation which, to be effective, must be based on awareness and knowledge of the problems, the measures to be taken and the implications (see Question 2 below).

The place of entomological research in *Ae. aegypti* control in the FDAs

To improve *Ae. aegypti* control in the FDAs, the vector control structures must include an experimental and operational research team.

In other vector control programmes, e.g. for onchocerciasis, integrating a significant applied research component in the structure responsible for operations has generated a continuous interactive process between field and laboratory, leading to innovation and greater efficiency.

The entomological research team would have overall responsibility for monitoring *Ae. aegypti* population dynamics and for continuous analysis of the entomological results of the control measures. It would also be charged

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

with testing ways to improve surveillance methods and testing more efficient new or newly imported control methods. Part of its job would be to conduct the necessary studies to produce new, operationally useful data on the identity, vector competence and bio-ecology of different *Ae. aegypti* populations. It would also have to monitor the mosquito's susceptibility to the usual insecticides. In collaboration with selected communities, it should also conduct scientifically controlled trials of new approaches to chemical vector control, such as the use of household aids made of materials impregnated with suitable remanent insecticides: window screens, curtains and above all mosquito-net covers for water containers.

It is important to learn from the experience of the vector control programmes mentioned above, which require long-term use of numerous precise, repeated operations across vast areas in varied and variable administrative and geographical settings.

One lesson useful for dengue control in the FDAs is that entomological operations, including experimental and operational research, must be entrusted to skilled, highly motivated people aware of what is at stake in their work, led by experienced medical entomologists specializing in vector control and taking part in international and regional activities in their discipline (particularly between départements and between Caribbean countries and the Guyanas). Specialist networks, scientific forums, training workshops, retraining sessions, staff exchanges and calling in external consultants, are all essential tools for vector control.

Question 2

DENGUE CONTROL PARTNERS AND COMMUNITY PARTICIPATION

Who are the partners in dengue control and what role can community participation play?

The panel of experts being fully aware of the importance of societal aspects in dengue transmission, at the initial workshop for the survey they immediately linked this essential topic to that of vector control. Serge Domi addresses the subject in an article entitled *Les partenaires sociaux dans la lutte contre la dengue et le rôle de la participation communautaire dans les DFA*.

General remarks

Ae. aegypti lives in and around people's homes, its breeding sites maintained, renewed and multiplied by human activities. Thus in the FDAs as elsewhere, human activity directly helps to maintain the conditions for dengue transmission. Conversely, any individual or collective action to prevent small bodies of open water forming in and around the home clearly contributes to vector control.

The public authorities in all three FDAs have insect surveillance and mosquito control services. It was thought at first that these would be able to provide satisfactory, if not total, control of both dengue transmission and nuisance. In practice, even with appropriate insecticide strategies (e.g. designed to deal with resistance) the obstacles are too great: huge numbers of breeding sites, uncontrolled habitats, the difficulty of gaining access to peoples' homes, etc. With dengue epidemics becoming more frequent, severe and far-reaching, the individual and collective involvement of residents is more indispensable than ever for effective, permanent vector control. But it is hard to see how an institutional department can take charge of a whole chunk of citizens' private lives such as managing the consequences of their consumption habits.

In former days in the FDAs, and in other colonial or totalitarian situations, community involvement could be made obligatory through government directives underpinned by coercion. Fortunately these methods are no longer used. Community participation depends on people's awareness of the seriousness of the problem, the risk to themselves, their family and their community, the contribution they can or think they can make, and their availability for personal or collective action.

In times of emergency, acute crisis or disaster, when the usual resources and supervising structures can no longer cope alone, communities participate willingly. It seems to be more difficult to mobilize them for long-term actions in less acute situations. Apart from the difficulty of understanding a community's identity, a community participation exercise is not enough in itself to forge the social bonds that are needed for collective action. Such bonds are forged over time, on the basis of shared values, active involvement by civil society organisations and institutions, and good, cooperative relationships among those involved.

Community actions in the FDAs: background

There are historical and recent aspects of social structure in the FDAs that militate against the kind of long-term community participation that is needed for larval control of *Ae. aegypti*. When the FDAs became départements of France in 1946, they suddenly became part of the modern world and adopted its emphasis on striving for individual satisfaction and possessions. This has resulted in uncontrolled urban sprawl, environmental degradation, increased social exclusion, a shift to the nuclear family, diminishing neighbourhood solidarity, etc. As the plantation economy collapsed, people shifted the paternalistic-authoritarian responsibilities formerly fulfilled by the plantation "boss" to the public authorities. They also took full advantage of the new situation to claim their long-denied rights. These trends combined to fragment social groups and establish an ambivalent relationship with the authorities. As a result, these are societies in which the notion of general public interest and common heritage are weak.

Nonetheless, the FDAs have a wide range of potential partners for community participation: relay residents, local elected officials and neighbourhood leaders, formal and informal groups and associations, official bodies such as local councils and municipal departments, small businesses, the social security and child allowance authorities, youth information centres, prevention organisations, social work and family advice structures. All these agents and organisations share the vocation or capacity to act as relays to receive and transmit information, monitor an experiment or pilot action, act as facilitators for dengue education drives, and so help to change perceptions and behaviour.

Partners in community participation

Partners can be classed as interest, opinion and neighbourhood partners.

Neighbourhood partners may be family representatives, local relay people, citizens' groups, neighbourhood leaders, municipal councillors, municipal sanitation and technical departments, prevention organisations. They have a vital role to play in legitimating and helping official action and encouraging people to adopt preventive habits. The FDAs have some two hundred mosquito control field officers between them. Their work deserves recognition. They are a considerable "penetration force", because they not only find and

treat larval sites, they have a sound knowledge of their terrain and have long-term, regular personal contact with residents in their home areas.

Interest partners include architects, town planners, shopkeepers, business people in the building trade and tourism, service or mutual help clubs, etc. Dengue and dengue control affect their areas of business and have to be taken into account in their work and projects. They may well consider it is in their interests to invest in dengue control actions or pilot projects.

Opinion partners are organisations or people who can use their knowledge, skills, talents, image, networks, media etc. for public information and education. They are opinion leaders, political figures, scientists, doctors, journalists etc. With progress and the spread of all kinds of communication media, these people are increasingly inescapable for promoting and spreading new behavioural models.

With so many actual or potential partners, efficient, operational networks are obviously needed to make the most of the respective advantages of the different relay-partners to get the right message to the right people, according to circumstances, local conditions and objectives for raising awareness, mobilizing energies, establishing good habits, etc. This would seem to be the natural role of the three département mosquito control services, who work out prevention strategy including the practical actions citizens expect and the content of public messages. They also have to devise tools to evaluate the impact of consciousness-raising messages and the efficacy of community participation in vector control.

The "health relay network" set up in Martinique also looks like a promising way to arouse and maintain peoples' participation in community effort, though it is concerned with health education in general and has not so far focused particularly on dengue. Created by the health insurance authority and with a staff of 150 for the département, it handles all aspects of health and hygiene education from the initial message concept and designing the format to dissemination.

The FDAs should model community involvement on the "participatory learning and action" (PLA) approach adopted by the United Nations, the Red Cross and various NGOs internationally. This brings members of the community into the very structures that design and manage prevention campaigns.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Achievements in community participation in dengue control in the FDAs

The mosquito control services already conduct several types of action to promote residents' participation in vector control.

In all three départements home visits are an important part of the field officers' work and reach a huge population, who welcome them but do not take part in the operation, which they regard as one of the local authority's duties. The visits seem to have little impact on citizens' behaviour.

At district and commune level, public information meetings about health risks identified by the mosquito control teams receive little attention, and none from the people directly concerned.

One-off information events in public places attract more attention, and are often followed by requests for collaboration from various organisations and associations.

When municipal trucks are sent out to remove objects that can provide breeding places, residents often take the opportunity simply to dispose of their bulky trash; nonetheless, when these operations are performed on set dates, they do serve to remind residents of the dengue control issue and its relationship with mosquitoes and the environment.

The town of Schoelcher in Martinique ran a pilot project, implemented by municipal officers and managers, to change residents' behaviour with regard to potential mosquito breeding sites. We lack precise information about it, but after seven years it is not considered to have attained its over-all objective.

"Operation Toussaint", based on the Schoelcher project, is intended to raise awareness in Martinique of the yearly proliferation of *Ae. aegypti* larval sites in November, when people put flowers on tombs for All Saints' Day (*Toussaint*). The recommendation is that the water in the vases be replaced with wet sand. This operation takes advantage of one of the few widely-observed annual rituals that link the community with its past, without diminishing the gesture of homage to the dead. The campaign began in Schoelcher in 1998, and is winning increasing popular support: by 2002 it covered the cemeteries of 20 communes out of 34.

In Martinique, a five-year dengue education campaign has been launched in lower-primary school classes to "develop voluntarily thoughtful, responsible attitudes towards mosquitoes and dengue". It includes preparation of some effective teaching materials and an annual assessment of children's knowledge and the effects on parents; it has been quite a success over the past three years.

*

Looking at these different operations, it seems to be essential to upgrade the function of the field officers. Their role and objectives need to be redefined as an integral part of dengue control operations. This means planning and supervising their work, monitoring the results and obtaining information feedback on the impact of their work, and organising exchanges in and between the three départements.

No doubt the mosquito control services find it difficult to identify suitable partners in the various situations they encounter and to judge what message to put across to them. While a social monitoring unit could hardly be set up especially for the purposes of dengue control, as there is already a demand for such a unit in the FDAs, it could be very helpful in the building and functioning of community networks for dengue prevention.

Even if formal structures at municipal level are supposed to be close to the grass roots, continuous mobilization efforts must involve informal structures, depending on local characteristics. The lessons of the Schoelcher project must be taken into account.

It would certainly be useful to run particular one-off operations requiring specific communication since they would be aimed, among others, at members of organisations already in a position to act as relays to the population at large.

The "Toussaint" and primary school operations must be continued and carefully assessed, particularly as possible models for interventions around other community celebrations or closely targeted on other sections of society. It would be a good idea to extend them to Guadeloupe and French Guiana.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Martinique's "health relay network" ought to be more closely connected with the mosquito control service and begin to produce and disseminate dengue fever awareness messages. The experiment should be extended to Guadeloupe and French Guiana.

Communication is of prime importance. Health education messages will not hold people's interest unless the techniques used are as effective as those of the mass of other messages the public receives each day. Those in charge of mosquito control will have to call on communication professionals to organise structured, innovative awareness campaigns, with recurrent interactive messages using the basic conditioning techniques.

Community participation in dengue prevention assumes above all a culture of social action in which negotiation and long-term contract replace occasional actions and ad hoc measures. In Guadeloupe and Martinique, and at least in urban areas of French Guiana, it seems essential to promote a collective culture for respect for the environment. This must involve architects, town planners and urban developers, and it must be actively pursued by municipal authorities, especially the municipal roads department. With effective, well-targeted use of the media, this could make a significant contribution to eliminating larval sites on public land in and around the towns, both fixed (holes and puddles of all kinds) and movable (derelict vehicles and other trash).

Question 3

HURRICANES, NATURAL DISASTERS AND DENGUE EPIDEMICS

What consequences can hurricanes or other natural disasters have for a potential dengue outbreak, and how can those consequences be reduced?

Hurricanes are frequent in the Caribbean and the Guyanas and the FDAs often suffer heavy damage. Given the devastating effects a hurricane can have on the environment, housing and human activities in general, it is logical to ask what effect it may have on the biology of the dengue vectors and transmission of the disease, and what implications for control measures in the aftermath of a hurricane.

Little has been written on this subject and experts were only able to consult a few specialists with experience of hurricane impact on dengue.

In Porto Rico, there is no example of a dengue epidemic in the aftermath of a hurricane. Hurricanes occur in the rainy season, when *Ae. aegypti*'s potential breeding sites are already full of water; a hurricane is so violent it sweeps clean all outdoor larval sites, though the effect is not lasting and they quickly re-form. It is therefore unlikely that a hurricane would result in a significant vector population increase. This is supported by evidence from Martinique, where rainy season larval indices do not vary significantly between hurricane years and other years.

Natural disasters such as hurricanes quickly become social disasters because they disrupt public services, rip off roofs, destroy houses, damage roads, rupture water supply pipes, create insalubrious areas, displace people, etc. Entomological surveillance, vector control operations and prevention work in general are affected by the disruption of services and everyone has personal or collective priorities more pressing than mosquito control.

However, particular vigilance is no doubt needed after a hurricane because displaced people may carry to a new area viral strains to which local people have no immunity – and this during the vector's peak proliferation season.

Although such violent weather does not favour flying insects' dispersal, they may take advantage of the more moderate winds that follow the hurricane, and a mosquito strain may reach a new region in this way. Lastly, by selectively destroying sub-populations of *Ae. aegypti* that breed out of doors, a hurricane might affect the genetic structure of the vector population.

Further information could be obtained by retrospective analysis of sociological, entomological and epidemiological data from earlier hurricane events. A multidisciplinary protocol for evaluating the impact of hurricanes (including study of environmental and meteorological factors) could be designed and implemented at sub-regional level.

Synopsis – point 2

Epidemiological monitoring

Three questions in the survey specifications address the theme of dengue epidemiological surveillance:

Question 4

OBJECTIVES OF A NATIONAL/REGIONAL DENGUE SURVEILLANCE SYSTEM

What objectives should a national and/or regional dengue surveillance system have, for early warning and for monitoring trends?

Pascal Chaud, Jean-Paul Gonzalez and Bruno Hubert address this question (article entitled *Objectifs d'un système national et/ou régional de surveillance de la dengue dans les domaines de l'alerte et du suivi des tendances*).

Question 5

DETERMINING INTERVENTION THRESHOLDS

What should the intervention thresholds be (suspected or probable cases, confirmed cases, severe forms) and how should they be determined?

Bruno Hubert addresses this question in a short article entitled *Les seuils d'intervention en période pré-épidémique*.

Question 6

CONTRIBUTION OF VIRUS DETECTION AND CHARACTERIZATION TOOLS TO DENGUE MONITORING

What can virus detection and characterization tools contribute to dengue surveillance and control?

Jean-Paul Gonzalez and Pascal Chaud address this issue in an article entitled *Méthodes et outils de détection du virus et de surveillance de son activité*.

These three questions are linked together. For a clearer overview it appeared better not to answer to them one by one but, first, to remind scientific and empirical fundamentals of a surveillance system of dengue, and then, to present different proposals concerning objectives, indicators, tools, alert thresholds, knowledge gaps and local studies to be conducted at regional level.

Dengue transmission risk can be addressed indirectly, through entomological data, the behaviour of different social groups, the dynamics of geographical and climatic factors, etc. But epidemiological monitoring primarily depends on the capacity to detect the virus and identify it as accurately as possible.

The main purpose of detecting and characterizing the dengue virus is to develop specific, sensitive tools for early diagnosis of the disease. This implies further objectives:

- surveillance and control of the disease and constant improvement of medical management of cases;
- discovering a differential diagnosis for the early stages of the infection, so that dengue can be distinguished as early as possible from infection by any co-circulating related viruses that cause dengue-like symptoms, which can lead to sub-optimal patient care;
- identify viral serotypes so as to monitor their order of circulation and assess the risk of introduction of a new serotype into a non-immune population;
- identify viral genotypes, which give information about the geographical origin of strains (genetic epidemiology) and their pathogenicity. The results can be used to build up a regional or international data repository on genotypes.

The dengue virus and its expression in humans

The dengue virus is a member of the flaviviruses. It is a complex, fragile organism that can survive only for a short time outside the protective environment of its host. To survive and multiply, it must parasite target cells in its hosts, mainly mosquitoes and humans.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

The virion is the physical part of the virus, composed mainly of structural proteins (envelope proteins and nuclear proteins) and non-structural proteins which are mostly enzymes playing an essential role for the survival of the virus. It is these viral proteins that provoke antibody production in the host as a means of defence against the infection.

The dengue virus has a single-strand RNA genome. This simple genome shape is common to all four serotypes, and also to other flaviviruses. It favours recombination between strains; the implications of this are still being studied, but it may be a factor for rapid evolution and/or the emergence of a new type of strain. The dengue virus has been shown to mutate readily, and this makes humans more vulnerable. Because of this risk of variability, laboratory research is still needed to achieve a better understanding of the infectivity, virulence, pathogenicity and evolution of the virus.

Viremia and immune response are separate phases in the evolution of dengue virus infection in man. Viremia is the presence of the virus in the blood of an infected person. This provokes an immune response, i.e. production of antibodies (immunoglobulins or Ig). Like the virus, the antibodies are evidence of infection. A significant increase in M class immunoglobulins (IgM) are a sign of infection by the dengue virus; an increase in A or G class immunoglobulins indicates infection by a virus that may be either dengue or a related virus.

Laboratory diagnosis

Usefulness and principle

Laboratory analysis is used to diagnose individual cases; on the public health side, it is a decisive tool for assessing the extent of the infection in the population.

Serological data are essential for clinicians, epidemiologists and public health managers, particularly those responsible for dengue control. Confirmation of clinical diagnoses, surveillance and control of the disease, study of its incidence and study of its clinical gravity all depend on the specificity and degree of sensitivity of serological examinations.

As regards public health, one of the main problems is the time lost waiting for a diagnosis. This mainly depends on the stage the disease has reached,

the patient's immunology, the quality and preparation of the blood sample to be tested, and also the speed with which the laboratory can return the information needed for proper medical management of the case, monitoring the circulation of the virus and launching control operations if necessary.

Factors that must be taken into account and properly managed are the methods and materials used, the cost and availability of diagnosis (as techniques become increasingly sophisticated and efficient, they also become more expensive), the associated information systems (for transferring results) and staff qualifications (the work is now highly specialized).

Biological diagnosis techniques must be able to characterize the dengue virus, differentiate it from related viruses, distinguish between different dengue virus serotypes (serotyping) and even characterize the genomes of circulating strains within the same serotype (genotyping).

Diagnostic methods

Samples are taken and selected according to purpose (diagnosis, monitoring patients' progress, dengue surveillance, etc.), the chosen technique, the degree of precision sought and the clinical stage of the illness.

Detecting the virus can be done directly (isolating the virus, detecting antigens) or indirectly through serological traces of antibody-antigen reactions in the host. A virus strain can be detected by PCR or by culturing on mosquito cells. In both cases a biological sample has to have been taken during the viremia phase (the first four days). Antigens are looked for in these cells and in samples of tissue or biological fluids.

Laboratory methods for *detecting human antibodies* vary in cost and speed of execution. The most commonly used is ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Another is the haemagglutinin inhibition (HI) test. An increase in IgM antibodies indicates either a recent infection (the past six to ten months) or an active infection. For seroprevalence surveys, the presence of IgG indicates an old infection, but does not distinguish between the dengue virus and antigenically similar flaviviruses.

Identifying serotypes can be done either serologically using the seroneutralisation test, which is highly specific but slow and costly, or virologically by characterizing the virus or a serotype-specific part of its genome, using PCR, which can also be used to specify genotype.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Fundamentals of an epidemiological monitoring system

Epidemiological monitoring of a disease like dengue generally has three purposes: knowledge of the disease, evaluating measures and programmes, and early warning and intervention. Early warning and early intervention are a priority because they partly determine the efficacy of measures to control vector populations and prevent the dispersion and expansion of outbreak areas.

For fast, appropriate and well-targeted activation of the only measures currently available (vector control, including preventive measures in the community), there has to be an efficient epidemiological monitoring system. To be responsive, such a system must have:

- the capacity to detect and characterize the virus quickly, precisely and reliably throughout the area concerned (i.e. in this case everywhere in the FDAs);
- a good entomological and epidemiological information gathering system;
- well-defined, proven indicators of (a) vector risk and (b) the scale and characteristics of the epidemic;
- as precise as possible a definition of the thresholds for alert and intervention;
- the means for rapid dissemination of information among all actors concerned.

Existing monitoring systems in the FDAs

For dengue, all three départements are within the PAHO's highest transmission risk class: "the vector is present and dengue is endemic with periodic epidemics". For comparison, mainland France is in the lowest category: "the vector is absent and its presence highly unlikely".

Dengue surveillance in the FDA's is organised along three "couples Département-Région", and all three take part in sub-region arrangements with corresponding coordinating systems in neighbouring countries. This "regional system" overlaps with the national one applied in mainland France, which does not involve systematic monitoring of imported cases of dengue.

In the French Antilles there have been dengue surveillance systems for ten years now, based on active gathering of data from sentinel networks of

doctors in private practice and laboratories performing serological tests. The data are analysed weekly by each department's DSDS. The indicators (gross and mean numbers of suspected cases; per doctor and as a proportion of serological tests) are examined for each département and by commune, to detect any abnormal increase. The vector control services are alerted if a geographical cluster of cases is identified. In French Guiana, where the sentinel network of doctors is currently being formed, dengue monitoring was previously handled entirely by the Pasteur Institute in Cayenne, which is a national reference centre for arboviruses. The system has several limitations:

- in the Antilles more than half the serological tests performed go unrecorded because they are carried out by unaffiliated laboratories, either locally or in mainland France;
- neither doctors nor patients are keen to have tests done, partly because of the cost, partly because a period of time is necessary for the detection of IgM, partly because of the long waiting time for a result;
- test requests and results reports do not include enough information;
- because the sentinel work is unevenly spread, the surveillance of clinical and confirmed cases is not representative enough to allow early detection of epidemic areas;
- there is no structured system for monitoring severe or hospitalized dengue cases;
- monitoring of circulating serotypes is insufficient;
- gathering, analysis and transmission to the vector control services of useful epidemiological information is far too slow to allow timely, well-targeted control operations. The usual waiting time for laboratory results is two to three weeks;
- there is insufficient feedback to information providers and different sectors of the public, this being a demanding and time-consuming task.

Aims of epidemiological monitoring

In the FDAs

The aims were proposed in 1998 in the *Guide de la surveillance de la lutte contre la dengue dans les départements français d'Amérique* and were set out in detail at an inter-regional workshop of health services in April 2001 in Cayenne. They differ between the three phases of an epidemic, whatever the geographical scale of observation, and can be summed up as follows:

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

In endemic or pre-epidemic periods:

- detect early any increase in surveillance indicators, any change in circulating serotypes (identity, distribution);
- systematically identify as early as possible any pathogens causing dengue-like febrile syndromes that may cause false alarms and lead to errors in patient care and dengue epidemic forecasting;
- confirm the occurrence of an epidemic, on whatever geographical scale;
 - trigger and pilot vector control measures;
 - monitor and analyse disease trends (number of cases, clinical presentation, severity, etc.).

During confirmed epidemics:

- monitor the evolution of the epidemic in terms of geographical spread, serological and clinical characteristics, etc.;
- describe clinical pictures and optimize medical management by keeping close watch on severe forms;
 - find out the serotype(s) concerned and its (their) genotype(s);
 - target the first vector control operations on zones with highest disease incidence. In practice, given the time lag before the alarm is raised and the rapid spread of the disease, vector control treatment must cover practically the whole zone concerned from the outset.

In late epidemic and post-epidemic phases:

- confirm the end of the epidemic;
- make a careful description of the epidemic to help improve forecasting and preparedness for controlling future outbreaks;
- assess the immune status of the population for the different serotypes, in comparison to the pre-epidemic situation (seroprevalence surveys);
 - assess the control measures used during the epidemic, and their results;
 - estimate the cost of the epidemic;
 - make proposals for research to enhance knowledge of the disease and its control.

In mainland France

Dengue surveillance must obviously focus primarily on the French overseas dependencies where the risk to human health is far higher. On the mainland, dengue should be treated like an imported arbovirus disease and handled by the existing specialist services.

As travel to countries where dengue is endemic becomes more frequent, so do cases of dengue virus infection identified in mainland France, where dengue is second only to malaria as a cause of febrile illness on return from a tropical country. Surveillance of dengue cases would serve to quantify and characterize imported dengue cases and so inform health workers, travellers and travel agents. One obstacle to this could be unskillful use of the diagnostic kits by analysis laboratories unfamiliar with their use and limitations.

Dengue monitoring on the mainland could be guided by the following aims:

- describe the characteristics of imported cases;
- inform health workers of dengue epidemics in the overseas dependencies and issue recommendations on the vigilance to be used with suspect cases coming from epidemic areas;
- strengthen the prevention message to travellers and travel agents dealing with regions at risk from dengue and especially those where there is a current epidemic;
- distinguish imported cases from possible autochthonous cases, which would necessitate rapid action against a vector (e.g. in the event of *Ae. albopictus* extending its range; this mosquito is currently under surveillance in mainland France).

Choice of indicators

During epidemics, and in the prospect of early intervention which is the short term main objective of surveillance, priority must be given to the search for indicators sensitive enough to detect any transmission of the virus.

A greater specificity must also be systematically aimed at through corroborating biological tests (serology and RT-PCR).

At present, the more sensitive and reactive indicator is the follow-up of clinically suspected cases by the sentinel network, provided that it is associated with a parallel surveillance of the biologically confirmed cases.

During epidemics the predictive value of clinical diagnosis of the disease is sufficiently increased: the clinical follow-up of suspected cases by the sentinel network allows the description of the epidemic evolution without the need for a systematic serological confirmation.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Other indicators which might show great sensitiveness for detecting epidemics should be validated. The Pasteur Institute in French Guiana and the Cayenne hospital have established a correlation between the number of negative searches for Plasmodium on one hand, and the number of requests for serological tests and the number of positive dengue tests on the other hand. These three indicators increase synchronously in the period before a serologically confirmed epidemic. Meanwhile in Martinique, it has been noticed that before the pre-epidemic phase can be detected, there is an increase in requests for full blood count, thrombopenia and leucopenia. It therefore seems important to make a larger-scale assessment of possibilities for predicting epidemics by monitoring (from laboratory data) biological indicators that are not specific to infection by the dengue virus. This kind of monitoring would considerably increase the responsiveness and representativeness of the system and would be a useful addition to monitoring the number of suspected clinical cases reported by sentinel doctors. However, it could only be applied regularly if the laboratories were using a software for automatic storage and processing of the results of biological analyses in the laboratory's computer system; the S2E.Dengue project has a system of this kind in view³.

The dengue cases in hospitals, especially in intensive care units, must also be included in the list of routinely monitored indicators, in order to establish the severity of the endemo-epidemic, to describe its clinical patterns and to organise the patients nursing.

Finally, the follow-up of circulating serotypes and the immunity rates of the population against each of the serotypes (considering various factors of age, residence ...) are also useful indicators to guide intervention decisions and to predict epidemic risks.

Proposal for optimizing epidemiological monitoring in the FDAs

Experience shows that, with a view to fairly fast intervention to halt transmission, data on suspected and biologically confirmed cases should be

³ S2E.Dengue: Spatial Surveillance of Epidemics applied to Dengue. Partners in this project include the Centre national des études spatiales, the Lyon veterinary college, the Pasteur Institute in Cayenne and the IRD.

entered, processed and transmitted to the mosquito control services at least once a week.

Information on suspected cases (reports from sentinel networks, requests for biological confirmation, hospitalized suspected cases) should be standardized on a single model with at least the contact details of the person reporting, the patient's age and address, the date of the first signs, the existence of signs of the severe form, and the type of test prescribed. Together, these data make it possible to date the infection, locate target populations and monitor the epidemic in terms of numbers of cases, severity and zones at risk. Additional information could be given on travel to endemic areas in the two weeks before symptoms appeared, and whether the normal place of residence is in a non-transmission zone.

In order to fulfil the surveillance objectives, the clinical and biological patterns shown by hospitalized dengue cases should be systematically documented.

In view of local emergency measures, a procedure is needed for compulsory reporting of biologically confirmed cases, hospitalized cases and deaths attributed to dengue, to enable the implementation of individual and collective prevention measures (Art. R11-3 of décret 99-362 of 6th May 1999 and Art. D11-2 of décret 99-363 of 6th May 1999). This would provide a legal and institutional framework for monitoring dengue and would legitimate notification of cases to the health authorities. It would also enable France to fulfil its international commitments with regard to hemorrhagic fevers and meet the WHO recommendations.

Regular feedback information could be automatically drawn up and transmitted and the results sent by mail to the data producers; presented on websites in a suitable form, these results could reach such target audiences as health workers, the general public, travel agents etc.

The S2E.Dengue programme is being set up in French Guiana and could be adopted and installed to Martinique and then Guadeloupe. It aims to develop computer technology for spatial monitoring of epidemics, mainly epidemiological monitoring of febrile syndromes in general and dengue in particular. As a first stage, the proposed tools would automate as far as possible the tasks of gathering epidemiological data, analysing it and transmitting it

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

back to mosquito control services on one side doctors and biologists in private practice on the other side, hospitals and the army. These new methods should significantly improve the monitoring systems. The entomological indicators could more easily be linked geographically to the epidemiological indicators, provided patients' addresses are allocated to geographical zones defined in co-operation with the vector control services.

As a second stage, the epidemiological information network built up will gradually be given a set of special algorithms for analysing and predicting outbreaks in high-risk populations. In this way, with the fusion of different kinds of spatio-temporal data (medical, entomological, meteorological and environmental) combined with the development of bio-mathematical models and geographical information systems, it should be possible to forecast and prevent epidemics.

The question of thresholds

It is essential to define epidemiological alert and intervention thresholds, even though we do not yet have the capacity to correlate the values of epidemiological indicators with those of vector density or virus transmission intensity parameters.

To establish these thresholds, the following must be taken into account:

- most epidemics are highly localized at the beginning. The surveillance network therefore needs to be very dense;
- epidemics start slowly; it can take four to six weeks for an outbreak to reach the epidemiologically detectable stage;
- symptomless forms, or forms with very slight symptoms, are common, especially in young children;
- the size of the population at risk from an epidemic varies greatly depending on the serotype responsible and exposure to earlier epidemics;
- several serotypes can be in circulation at the same time in the same area; as a result, epidemics can spread over several years and risk assessment is difficult (French Guiana, 1996-1998);
- because of the climatic and socio-geographical differences between the three départements, each département requires a separate approach.

The notion of an alert threshold is both qualitative and quantitative, and a threshold value can only be determined by reference to earlier data.

The alert threshold should be the signal for community mobilization and targeted mosquito control operations to begin. Whatever the vector control strategy adopted, speed and precision are essential.

In practice, in places where dengue is only weakly endemic operations should be triggered by a single case confirmed by PCR or a serological test, by one hospitalized suspected case, by a report from a sentinel doctor of two or more suspected cases within a week, or – especially – by the detection of a single case of a serotype new to an area. To refine and combine the thresholds ultimately chosen, the S2E.Dengue project will have a decisive contribution to make.

Research to be done in the FDAs

The studies required to provide data on local epidemiological patterns are mainly studies for which there are known protocols that need to be transposed to the FDAs or repeated there.

Retrospective studies of existing data on dengue virus genotypes isolated in the FDAs would establish the order in which the different serotypes have appeared and how they have circulated, for the sub-region first and then planet-wide.

Retrospective studies of the pattern of appearance of IgM antibodies during the epidemics of 1997 and 2001 should help us understand the outbreak dynamics of epidemics in the FDAs and ultimately identify risk indicators of the shift from endemic to epidemic status.

Research into early markers of severe dengue is now an urgent task in the FDAs, given the increasing frequency of hemorrhagic and other severe syndromes. These markers are essential for improving patient care and efficient epidemiological surveillance. This requires an exhaustive study of the clinical presentations concerned and a semiological re-consideration of the disease.

A study of viral load is under way at the Fort-de-France university hospital, and is expected to add to our knowledge of the clinical aspects, evolution and prognostics of the disease. Similar work performed elsewhere indicates that where dengue symptoms are severe, knowledge of the kinetics of

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

viremia can help in deciphering complex clinical pictures and provide a decisive prognostic element for earlier medical management of patients.

Refining differential diagnosis on the basis of a virological inventory of the FDAs' different ecosystems should produce a reliable etiological diagnosis data repository. This would help in assessing the epidemic risk of dengue or other diseases and establishing an early warning system.

Identifying candidate strains for a vaccine. Given the lack of forecasting and prevention capability and the lack of a specific therapy, developing a vaccine for dengue is currently a world priority. French pharmaceutical research is well advanced in developing clinical trials of vaccines. This necessitates studies of viral strains from all affected regions and the participation of FDA virology and viral ecology resources.

While the impact of these studies goes far beyond their borders, it is important that the FDAs take account of them and that the specialist institutes make a direct contribution. It is not simply a matter of taking part in a world scientific enterprise, even though there is a fast-spreading world dengue pandemic to cope with. Most of this applied research is designed to enlarge our knowledge of the mechanisms by which dengue develops into an epidemic, especially the early stages. Its value for prevention and control in the FDAs is obvious. As far as possible, this work must be done locally, in local epidemiological conditions.

French laboratories are also playing an active part in research into anti-viral chemotherapy. It would be a pity if the FDAs—which, along with the French Pacific and Indian Ocean islands, are the only parts of French territory to be affected by the disease—were not more closely involved in extending the range of dengue control strategies, both at département level and within the regional structures they belong to.

Synopsis – point 3

The clinical expression of dengue

Question 7**PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS
OF SEVERE FORMS OF DENGUE**

Can research into the physiopathological mechanisms of the severe forms of dengue improve management of the disease?

Michel Strobel and André Cabié addresses this question in the article *La recherche sur les mécanismes physiopathologiques des formes sévères de la dengue peut-elle améliorer la prise en charge de la maladie?*

The clinical expression of dengue fever is acute, polymorphic and non-specific. The symptoms (fever, aches, prostration) are disruptive, but in about 99% of cases perfectly benign.

However, in some cases the disease develops into a severe form, which may or may not be hemorrhagic but which is fatal in a high proportion of cases. Severe forms have made their appearance during epidemics in the FDAs in recent years.

Until now, no-one has identified factors for assessing the risk of an "ordinary" dengue case developing into a severe form, or predicting the frequency and lethality of severe dengue cases during an epidemic.

So far, no drug to stop the progress of the illness and no satisfactory presumptive signs have been identified. Only by observing the clinical picture with great vigilance from the onset of fever can one be ready to treat the symptoms of the severe form as soon as they appear.

The benign nature of the initial symptoms can militate against early action and attentiveness: patients may not consult a doctor or may opt for self-medication; if they consult, they may not keep as close a watch on their symptoms as the doctor advises.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

As regards the possibilities for managing the severe forms of the disease, there are four preliminary questions to consider:

- What are the clinical manifestations of dengue, its variants and their specific features?
- What are the severe forms of the illness?
- How can they be recognized and predicted?
- What medical management do they receive at present in the FDAs?

Clinical manifestations of dengue, variants and specific features

From the clinical manifestations, several forms of dengue can be distinguished:

Brief, undifferentiated fever lasting one to four days with no other symptoms. This seems to be common in children. This form is of low specificity and is rarely diagnosed except during epidemics, for example when there are several cases in the same family. This results in considerable underestimation of the number of dengue cases.

Common or classic dengue lasts seven days, with high fever, severe headache, backache and joint pains, extreme asthenia or prostration, and skin rashes in 30 to 50% of cases.

Common dengue with very minor, local hemorrhaging is still a benign form, but difficult to distinguish from a stage in the evolution to hemorrhagic dengue.

Dengue hemorrhagic fever (DHF) as defined by the WHO: extensive, abundant hemorrhaging, particular of the digestive tract though any part of the body may be concerned. A biological indication of this form is that the upward curve of the platelet count intersects with the downward hematocrit curve. Mortality rates vary between 1% and 10%.

Dengue shock syndrome (DSS), with or without bleeding, is also strictly defined by the WHO. It is more severe, with 10% to 40% mortality in adults.

Various severe forms of dengue that do not meet WHO criteria for DHF or DSS. Information is lacking, but cases are reported increasingly often, in the FDAs and elsewhere. They include severe thrombopenia, agranulocytosis, encephalitis, severe or even fulminating hepatitis, myocardia and burst spleen.

Definition of severe forms of dengue

These include DHF and DSS (the only forms recognized by the WHO), and other non-hemorrhagic but potentially lethal forms. Because these other forms are not classed as notifiable diseases, their incidence is not known, and they may be as frequent as DHF. They account for a certain number of deaths, mainly adult deaths, that are not included in the figures for deaths from DHF and DSS.

Recognition and prediction of severe forms

The severe forms are not easy to recognize; the criteria are essentially clinical symptoms. In the first stages there is nothing to distinguish the severe forms from common dengue. Symptoms worsen suddenly between the third and fifth days of illness. Simple but non-specific biological indicators can help: full blood count, platelet count, hematocrit, protidemia, transaminase, CPK, creatinine.

It is even harder to predict the degree of severity in a patient: there are no satisfactory clinical criteria and few validated biological criteria. Individual factors such as age, family antecedents, genetic factors, etc., should be considered. Factors frequently put forward to explain severity are earlier contact with the virus and the virulence of the strain. Doctors need to know whether a patient has suffered an earlier attack, in which case particular care must be taken.

At the community level, for a given geographical area, experience shows that although the magnitude of an epidemic can be fairly reliably predicted from the local history of epidemics, it is hazardous to predict clinical severity, morbidity or mortality rates. The severity of an epidemic does not depend entirely on the sequence of earlier epidemics.

For example, Martinique and Guadeloupe were hit by an outbreak of DEN3 in 2000-2001. This serotype had not been in circulation in the region for twenty years. One might suppose that resistance was therefore very low and that a widespread epidemic was to be expected. As was indeed the case. On the other hand, since serotypes 1, 2 and 4 had all caused epidemics during the 1990s, the preconditions for a major incidence of DHF seemed to be present. But there was no major incidence of DHF. So a sequence of

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

heterologous infections does not seem to be a sufficient condition for severe forms to occur. Other factors must be involved, such as the virulence of the strain and vector competence.

Treatment and medical management

Ambulatory treatment is sufficient for common dengue. However, symptoms should be monitored; this is essential from day three to day six, the period when development to a severe form may occur.

Cases with signs of a severe form must be hospitalized immediately. Suspicion of severe dengue must be clearly stated without fear of exaggeration, because in hospital the case must be monitored in a ward near an intensive care unit.

Applying the criteria for hospitalization is a matter of medical judgement; this again points up the need to raise doctors' awareness.

In the absence of any specific treatment for dengue, paracetamol and abundant oral rehydration are recommended for the classic form. Aspirin is counter-indicated because of the risk of hemorrhage.

DHF and DSS require treatment of symptoms in an emergency ward for shock (re-establishing hemodynamic equilibrium) and for impairment of hepatic, cardiac or cerebral functions etc.

Treatment of these severe forms is directly based on recently-acquired knowledge of the physiopathological mechanisms of shock and hemorrhage, and has already helped to reduce the number of deaths from dengue.

This is significant progress, and implies that research into the physiopathological mechanisms of severe forms of dengue should be continued.

The recurrent nature of dengue epidemics, increasing incidence of atypical cases of severe dengue, the difficulty of diagnosing the disease, the virtual impossibility so far of predicting the development of benign dengue into a severe form, and the continuing absence of a specific medical treatment – all these factors argue for intensifying the drive to educate the population about dengue, its prevention, and what to do in the event of fever, especially during dengue epidemics.

For the same reasons, doctors in private practice could usefully be offered annual training sessions on the medical management of dengue. Hospital doctors, especially in emergency wards, should have suitable training in diagnosis and medical management of the ordinary and severe forms of dengue. And it seems essential that all those working in dengue prevention and control in the FDAs should receive effective help and supervision for epidemiological assessment.

Synopsis – point 4

Organisational factors and information systems

Organisational factors and information systems play an important role in dengue control monitoring. Three questions address this theme in the survey specifications:

Question 8

LOCAL ORGANISATIONAL FACTORS IN OPTIMIZING DENGUE CONTROL

Local organisational factors for optimizing dengue control: what is to be expected from an early warning system, standardized information dissemination procedures and public education in dengue prevention?

Alain Blateau addresses this question in the article *Facteurs organisationnels et systèmes d'information*.

Question 9

REGIONAL ORGANISATIONAL FACTORS IN DENGUE CONTROL

Regional organisational factors for optimizing dengue control: what is to be expected from an information exchange network between Caribbean countries?

Diego Buriot addresses this question in the article *Facteurs organisationnels régionaux de la lutte contre la dengue : que peut-on attendre d'un réseau d'échanges et d'information entre pays de la Caraïbe?*

Question 10

CONTRIBUTION OF NEW INFORMATION TECHNOLOGIES TO DENGUE SURVEILLANCE

In what ways can the new information technologies improve dengue surveillance and control?

Philippe Barbazan addresses this question in the article *Apport des nouvelles technologies de l'information à l'amélioration de la surveillance et du contrôle de la dengue*.

Answers to these three questions are not treated separately. The following text favours a global approach, stressing proposals for a network organisation and pointing out different tools which can be developed to operate such a network at a local or regional level.

Epidemiological information on dengue in the FDAs

General remarks

At the present time, the only prospect for improving dengue control is to strengthen vector control by skilled professionals and by the community. The dengue control services have two main tasks. They have to supply the vector control services virtually in real time with the information they need to initiate and manage their mosquito control operations. And they have to produce, at any moment, information that is relevant, timely, assimilable and usable by the general public. Feedback of information to the services and people dealing with screening and medical management of the disease is also required.

Organising information efficiently will further overall understanding of the process, with each actor having a clearer idea of their role in epidemiological monitoring. It also makes information more readily available to the public. This will improve public involvement: the better people understand the whole process, from the role of mosquito breeding sites to the development of the viral infection and the epidemic, the more they will see the value of preventive measures and be ready to take part, integrating preventive habits into their way of life and way of thinking.

Current organisation of dengue control

The organisation of mosquito control in France as a whole, and of dengue vector control in the FDAs, was defined by a series of laws and bye-laws introduced in the 1960s to 1980s. Changes in strategy followed those of dengue control in the Americas, initiated by the PAHO. The strategy of erad-

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

icating *Ae. aegypti* (initially in order to eradicate yellow fever) was gradually replaced by the notion of control. The PAHO adopted this strategy in 1985. At the same time inter-sector partnership, community participation and epidemiological monitoring were introduced and vector control was integrated into town planning and management. Gradually these came to be regarded as important aspects of a comprehensive approach to dengue control.

The experts' articles on this question reveal three major obstacles to successful prevention and control.

Low level of community involvement. Despite regular appeals by the vector control services, residents do little to eliminate the breeding sites they help to create. This suggests a need to review the technical quality of the messages, their suitability for different target audiences and how they are communicated by the networks that are meant to relay them.

Inadequate forecasting tools. This includes the impossibility of correlating entomological indicators (identity, density and vector competence of *Ae. aegypti* populations) with clinical and serological indicators, and also the inability to predict the development of ordinary dengue into severe forms. It points up the need for further research and for integrating many kinds of data – meteorological, environmental, non-specific biological, etc.

Involvement of many different types of actors. This is particularly true in the FDAs, where dengue surveillance and control actors belong to a whole range of public service and private sector bodies:

- locally managed State services: DSDS, mosquito control services (which in French Guiana are attached to the DSDS), army health service, hospital emergency, infectious diseases and laboratory units of each département, establishments of the Université Antilles-Guyane (virology department at the Fort-de-France university hospital, the medical schools at Pointe-à-Pitre and Cayenne), the *Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane* (CIRE);

- various health and other services of the département authorities, particularly the French Guiana disinfection services, the Martinique mosquito control service etc.;

- private individuals, associations, organisations and foundations, the Pasteur Institutes in French Guiana and Guadeloupe, private analysis laboratories, doctors in the sentinel networks, etc.;

The difficulty is all the greater because the structures, duties and operating methods of these structures, including the official national services, differ from one département to another. Furthermore, many of the actors are by definition geographically scattered. Ideally, no member of a surveillance system, e.g. a département-level system, can do without the others. In practice, most of them lack a clear awareness of their complementarities and few have an overall view of the situation. This makes communication more difficult, delays information transmission and makes the whole system less responsive. This suggests that efforts to improve efficiency should take two complementary directions: improving the organisation of the operational surveillance system and improving information processing and dissemination.

**Improving the organisation
of the surveillance system:
proposal to form a network of participants**

The way the system is organised at present developed gradually, along with the legislation governing prevention and control strategies and changes in the region's epidemiological situation. With repeated epidemics becoming increasingly widespread and severe over the past ten years, the system clearly needs further adjustment. With the disease advancing faster than research at present, organisation is one of the few areas in which dengue control can be optimized.

A network of dengue control actors would be a way to create the conditions for synergy between competencies and so make the existing system more efficient without the need for radical reorganisation.

The scope of the network

The network should include all the competencies needed for a comprehensive approach to dengue control, using an architecture that gives each actor a clear view of the entire system, his or her own place and responsibilities within it, and the linkages between the various components. The efficiency of the network is of course systemic, and it must not be forgotten that the usefulness of the whole depends on the quality of every node in it, whatever its role. The knowledge areas that must be included are as follows.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Entomology. The medical entomologist is a key figure in the surveillance network. At the head of the field units for his geographical area (which should be the département) he is responsible for gathering information on vectors. Combined with other epidemiological data (chronology, location and clustering of cases), entomological information guides decisions on vector control operations (which, where, when) which it is the entomologist's job to direct and evaluate. It is therefore very important that the entomologist be permanently in touch with the data gathering, analysis and decision centre. The field teams, in constant contact with residents, have a major role to play in disseminating community awareness messages. Lastly, the entomologist must be responsible for entomological research to add to our knowledge of the vector and improve vector control efficiency.

Medical practice. Hospital and private practice doctors are in direct contact with dengue cases. They have a crucial role in detecting cases and in medical management decisions. They also need feedback from the dengue control services so that they can inform patients about their condition and the state of the epidemic.

Medical biology. The laboratories are the first to confirm suspected cases and are therefore essential in epidemic monitoring and operational decisions. They need information from the clinician and also feedback about patients.

Epidemiology. Data must be centralized, analyzed and validated as quickly as possible by the dengue control services' epidemiologists. This is crucial for launching and orienting vector control operations. The efficiency of this work obviously depends on data gathering and transmission programmes, while doctors' surgeries, hospitals and laboratories need the validated results. The community as a whole needs an authorized source of information about the state of the epidemic, and instructions when needed.

Health education communication. As community participation has a potential role to play in dengue control, the network must include people with the necessary skills for translating scientific facts into suitable messages for the general public, while leaving scope for the public to provide feedback. Apart from conventional health education, the competencies required here are in the social sciences and social communication.

Other disciplines the network should encompass are environmental

science, meteorology, environmental health, geography and, as briefly mentioned above, social science and the humanities.

How the network would function

The network's many members would obviously be interdependent, each one being both supplier and consumer of information. Information would never circulate only one way. For exchange, pooling and shared utilization of information, this multiple flow must be co-ordinated and regulated by a communication platform.

The procedures for information circulation and the intervention fields of the different participants will be better adhered to if they are defined collectively in a pre-established protocol adopted by all those involved in dengue surveillance.

The surveillance network must be constantly on the alert and must be maintained as a long-term structure. This depends on the commitment of its members.

Running the network

For a network to function it needs permanent, joint management to gather, manage and analyse the data, disseminate results and organise the circulation of information and feedback to and from all members. The *Guide de la surveillance de la dengue* suggests that each DSDS fulfil this task on the epidemiological monitoring side, in close liaison with the vector control service, which would handle entomological monitoring (among other tasks). Joint management of these two major strands of dengue control might well optimize the network's efficiency.

The network's decision body

The decision structure must ensure that the network remains a fully operational tool over the long term. Given the varied composition and multifarious roles of network members, top-level decisions would have to be taken by a body whose members cover the same political-administrative and technical-scientific fields as the network members. This collegiality would also enable the decision body to evaluate and redirect dengue surveillance and control operations in accordance with trends in results, knowledge and the endemic-epidemic cycle.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

As regards dengue control policy, to have as broad a view as possible the decision body would include representatives of the State or the local authorities, managers from institutions taking part in the network, and representatives of the business sectors directly concerned by health risks and mosquito control, such as the tourist trade.

On the technical side, for direct contact with the field, the decision body would include technicians directly involved locally, entomologists, clinicians, epidemiologists, medical biologists, specialists in social communication, vector control and land improvement, etc.

Information sharing tools

Information must flow in more than one direction. We have stressed the need for a data exchange platform allowing multiple access (sending and receiving) – a veritable information intersect.

At present, most professionals use personal or personalized databases. The concern to ensure a free flow of information should not result in a totally uniform set of data processing tools imposed from above, or participants will feel disempowered. But it is perfectly possible to take relevant data from personal databases to construct the common instrument.

For data gathering and production, the use of standardized documents greatly facilitates the pooling of information. Standardization can be achieved in stages, but it should be a stated goal from the outset. This would be one of the first issues for network facilitators to consider; finding the best method will require collective analysis of needs and resources, open discussion and wide-reaching consultations.

In the long run, information sharing could be through a single interactive database developed from the specialized databases of a number of network members and accessible via the Internet. Once the data are georeferenced, it will be possible to create a geographical information system (GIS) with which environmental, entomological and epidemiological data can be compared, and to have permanent access to an indicator for monitoring the kinetics and severity of epidemics.

The S2E.Dengue project described above (see "Standardizing indicators" under synopsis – point 2) could make a major contribution in this regard.

There are three precautions to be taken in building a database of this kind:

- consultation should not take up much staff time (e.g. via an Internet portal);

- there should be several consultation levels, with a system for filtering user categories (general public, doctors, non-medical professionals etc.);

- more generally, care should be taken to ensure data confidentiality, applying rules validated by the French national data protection Commission.

To conclude, epidemiological monitoring in the FDAs could be more efficiently organised by:

- networking the competencies of all the dengue control actors in each département;

- ensuring that each of the three networks has effective data processing and communication tools.

A third aspect to consider is regional and inter-département co-ordination. As mentioned above, movements of groups and populations in the FDAs are increasing in frequency and intensity, so that epidemics also "migrate", as shown by the recent dissemination of the DEN3 virus through almost the whole of the Caribbean. The region-wide dengue situation is therefore an important factor for forecasting trends, and it would be useful if the département networks were members of an inter-département network and, more widely, of sub-regional and international information exchange and co-ordination bodies.

Dengue in South America and the Caribbean

The dengue situation in South America and the Caribbean has been a cause of concern for the past twenty years, and in 2002 there were outbreaks in Brazil, Cuba, Nicaragua, Peru, Venezuela and Martinique, with serious economic, social and health consequences.

While the reasons for the spread of dengue and its severe forms are complex and not sufficiently understood, the factors involved include:

- far-reaching population changes, particularly rapid population growth, much migration for political or economic reasons, and accompanying uncontrolled urban growth;

- the development of air travel, allowing the various serotypes to travel more easily from one population to another;

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

- deterioration of health infrastructures and a reduction in human and material resources in the health sector, forcing many countries to undertake costly emergency measures to strengthen their prevention programmes;
- inefficient notification systems for an under-diagnosed disease, often resulting in an outbreak peaking before it is detected.

International coordination by WHO and PAHO

Until a safe, cheap, effective vaccine is available throughout the region, dengue control will depend on epidemiological monitoring, prevention and improved medical management of the disease. Since World War II, the PAHO has formulated a number of observations and recommendations on the methods, organisation and co-ordination of dengue surveillance and control. These were updated in 1994 in *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control*. In 1995, consultations organised by WHO went further than its 1985 recommendation for integrated control, added dengue to the list of diseases covered by the TDR⁴ and recommended a regional strategy with the following priorities:

- Stepping up epidemiological monitoring including entomological monitoring, monitoring of human behaviours, and development of a world monitoring system to be called Dengue-Net (see below).

- Training staff to WHO standards to prepare the response to outbreaks, improving medical management of dengue and its hemorrhagic form, and stepping up vector control programmes. However, some now contest the universal applicability of WHO standards, particularly those concerning severe dengue (and not only the hemorrhagic forms) and especially in the FDAs.

- Promoting behavioural changes at the individual, family, community, institutional and political levels, with approaches, instructions and tools for preventing vector breeding and dissemination.

- Speeding up research programmes, especially those on vaccine development, pathogenesis, transmission dynamics and new or improved vector control methods, and forming partnerships to this end.

- Allocating more human, material and financial resources to health services specializing exclusively in dengue surveillance, diagnosis and treatment.

⁴ TDR: Tropical Disease Research Programme, a special UNDP/World Bank/WHO programme.

■ Promoting inter-sector actions involving non-governmental organisations and official bodies at the local, national, regional and international levels.

In 2001, in view of the worsening regional epidemiological situation and the fact that earlier strategic recommendations had not been fully applied, WHO and PAHO reiterated their appeals to PAHO member States. They appealed for the development, application and evaluation of new tools and strategies for the control and prevention of dengue, its hemorrhagic form particularly, and for improved information sharing so that all countries can monitor the evolution of epidemics and the identities of circulating viruses, particularly through the notification of all suspected or confirmed clinical cases, cases of severe dengue, deaths attributable to dengue, and identification of serotypes.

The WHO and PAHO coordinating bodies

WHO network of collaborating centres

The role of the WHO collaborating centres with regard to arboviruses is to identify and characterize circulating virus strains, provide scientific and logistical back-up for the region's laboratories and supply the WHO with epidemiological data. There are five such centres in America: Belem in Brazil, Winnipeg in Canada, and Fort Collins, Galveston and Fort Detrick in the USA.

Technical meetings on dengue

These are international meetings open to experts from the rest of the world, organised as the need arises (1994, 1996, 2002), on such subjects as biological diagnosis tools, vector control, epidemiological monitoring, quality control, community participation, research priorities, etc. No FDA laboratory has taken part in one of these meetings so far.

Dengue-Net

This is a standardized database accessible on the Internet. Its introduction into PAHO member countries is currently being finalized under the auspices of WHO, with the collaboration of INSERM and NASA. The protocols for gathering and presenting data are standardized; data are supplied weekly by the health services. Dengue-Net allows unlimited access on the Internet; users can consult maps and graphs of the main indicators by region, country and province. This programme is in many ways similar to the one here

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

proposed, and both projects would probably gain from close ties with S2E.Dengue.

TDR

In 1999 the TDR added dengue to the list of diseases it covers and in 2001 it set up a scientific working group. It is focusing on the ecology and genetics of *Ae. aegypti* populations and resistance to insecticides, the transmission dynamics of the virus, improving diagnostic tools and indicators, and developing new strategies.

CAREC

The Caribbean Epidemiology Center, CAREC, has 21 member countries in the Lesser Antilles and the Guyanas (an area with a total population of 6.5 million but which receives 30 million tourists a year). Based in Trinidad and managed by PAHO, it was formed in 1975 for the purpose of monitoring infectious diseases. The FDAs are not members, but regularly exchange data with CAREC.

Member countries send CAREC dengue morbidity and mortality data. CAREC consolidates the data, analyses them and redistributes them throughout the Caribbean (including to the FDAs, Cuba, Haiti and the Dominican Republic). CAREC regularly monitors the profiles of the four serotypes, which are mainly identified at the Trinidad Regional Virus Laboratory (TRVL). In 2002 CAREC revised its monitoring and information feedback system, improving the use of data by sex and age group, analysis by country group. It also started publishing an electronic dengue newsletter for the sub-region, to improve its quarterly analysis dissemination.

Other regional co-ordination networks

Amazon sub-region network

Since 1998, Brazil has made considerable progress in coordinating with its neighbours for surveillance and control of communicable diseases (standardization of clinical definitions, joint production of disease control guides, jointly designed research projects).

The GEISP (Global Emerging Infections Systems Programme)

This is a US Defence Department programme to identify and combat

emerging diseases around the world. It involves five military research laboratories including the Navy Medical Research Unit (NAMRU) Centre in Lima. Its aims are monitoring, research, development and transfer, response to epidemics, and national capacity building.

Other American institutions involved in varying ways in dengue surveillance and research in this part of the world are the CDC in Porto Rico, the Pedro Kuri Institute in Cuba, the Université du Québec à Trois-Rivières (Canada) and universities in the USA, Brazil, Venezuela etc.

The role of France in international co-operation for dengue control

France is a founder member of WHO (1947) and an active member of PAHO, with voting rights. It has adopted all WHO and PAHO resolutions and has undertaken to implement them and regularly supply information on their implementation.

Through the Pasteur Institute arbovirus collaborating centre, now decentralized to Lyon, France attends WHO specialist scientific meetings, as does the International Network of Pasteur Institutes and associated institutes.

CAREC and the Institut de Veille Santiaire (IVS) in Paris co-operate informally and exchange information through the *Cellule interrégionale d'épidémiologie* (CIRE) for Antilles-French Guiana. Since 1998 the French foreign ministry has been funding a technical assistant's post at CAREC, for a medical epidemiologist whose job description includes co-operation between CAREC and CIRE.

Apart from the IVS and the network of Pasteur Institutes in Lyon, French Guiana and Guadeloupe, French bodies directly concerned with dengue in the FDAs include: INSERM (Dengue-Net); IMTSSA (Institut de médecine tropicale du service de santé des armées), the Université Antilles-Guyane, IRD and the Centre national d'études spatiales (CNES, in the S2E.Dengue project).

In conclusion, considerable progress has been made over the past decade in integrating the FDAs into regional health monitoring structures, dengue surveillance structures particularly. Over the same period, there has been increasing awareness of being part of a whole geographical zone in danger of recurrent outbreaks of dengue whose extent, severity and timing seem unpredictable. It is obvious that exchange of information about the evolution

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

of an epidemic can help prepare a response. Similarly, sharing experiences can lead to better prevention, control and medical management, and a better understanding of the progress of an epidemic thanks to a more exhaustive and better-documented retrospective analysis than can be achieved at the local level.

There is room for improvement, however:

- Relations with CAREC should be made official, e.g. by making the presence of a French representative in CAREC a permanent feature; this would strengthen relations with PAHO.

- A computerized monitoring network should be set up in the FDAs in harmony with existing or projected systems (the WHO's Dengue-Net, CAREC and the French S2E.Dengue).

- Collaboration should be established with all existing networks in the Caribbean and South America, to offer the rest of the region the experience of specialist teams and infrastructures in the FDAs and mainland France, and also to promote French expertise in the region.

The new information technologies will drive epidemiological monitoring of dengue

We have mentioned several projects, either in the development stage or already operational, for interactive, georeferenced central databases accessible on the Internet.

With today's information and communication technologies, those working in dengue control have access to a large amount of data and the tools to store, process and transmit them. These new capacities should improve the surveillance of dengue outbreaks and epidemics as information becomes more accurate and more rapidly available:

- dengue cases diagnosed by doctors and/or confirmed by laboratory tests are entered in a central register;

- the central register offers the other participants a number of access approaches using a predefined system of input, analysis and consultation;

- the epidemiologist can check the progress of the disease in real time and so issue timely warnings to trigger prevention or control operations.

Thus the new information and communication technologies can be used to quickly record clinical cases, especially the first cases of an epidemic, and monitor variations in the illness and the incidence of infection.

Public health doctors conventionally distinguish between:

- epidemiological data from monitoring; which provides information about the number of suspected or confirmed clinical cases, their severity, their locations, density and clustering, the type and the population patterns of *Ae. aegypti* larval sites;
- demographic, ecological, meteorological, climatic and other non-epidemiological data.

These two types of data can be correlated to characterize risk levels and monitor them in time and space. Comparing entomological data with biomedical data according to spatial and temporal variations in the human and physical environment is particularly useful, as the results may have implications for deciding on vector control operations.

Reference data are obviously required for assessing epidemic risk and extent. From a retrospective analysis of data one can identify trends or cyclical patterns and describe the epidemic cycle from outbreak through increase to peak, decline and extinction and compare a current epidemic with earlier ones. The longer the period covered and the more numerous and varied the data, the better.

Forward analysis can be based on models worked out from the retrospective analyses. This can reveal important changes, such as an increase in seroprevalence or in the incidence of clinical cases.

The new technologies can also reduce the number of manipulations and hence the risk of transcription errors. In the FDAs for example, sentinel doctors currently notify dengue cases to the DSDD once a week, by telephone. If all the sentinel network members had Internet access and there was a system to ensure that patients' data remained confidential, they could fill in and e-mail a whole file, complete with the patient's address, to a central database. Improving information gathering would also mean designing complex databases, with medical, entomological, ecological (biotic and abiotic), socio-anthropological and other data, and deciding on the scale for data collection.

Interpreting the data: the example of epidemiology

One of the most difficult and important questions in creating an efficient

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

information system is how to translate a mass of specialized data into information that is accessible and useful to different categories of actors.

All the epidemiological and other data at first appears in the form of lists. Interpreting and assembling the raw data and translating them into usable information is the task of analytical epidemiology, which seeks to identify changes in quantifiable data, in time and space.

Time analysis defines an epidemic as an "abnormal" increase in the number of cases per unit of time in a given locality. This brings us back to the question of thresholds, which differ according to the type of case under consideration. In Thailand, incidence data collected over 18 years have been used to calculate a mean monthly epidemic risk coefficient; if this coefficient is exceeded two months running, in 70% of cases this marks the start of epidemic that will peak four to six months later. In the FDAs, the time series are as yet too short to define what is "normal", so forecasting is hazardous. This calls for a very conservative approach to alert thresholds, set at very small numbers of cases of different categories.

Spatial analysis. This involves studying the distribution of cases, clusters and scattering, the scale, speed and preferred channels of propagation, types of high-risk environment, etc.

The GIS (geographical information system) has become an essential tool for spatial analysis. This is a software package for acquisition, storage and analysis of all spatialized data. By extension, the term refers to the ensemble of database, analysis system and thematic plotting system. Precise mapping of all parameters and the establishment of non-medical databases have been much improved by the use of technologies that use satellite signals – remote sensing and GPS (global positioning system).

Mapping data in a GIS would help to answer such questions as:

- Is it possible to establish correlations between different dengue infection areas according to their proximity, road links, comparative timing of outbreaks, similarities or differences in their epidemiological patterns or respective public health data, entomological data etc.?
- Is it possible to relate the outbreak and propagation of the disease, the boundaries of the transmission risk zones, the clusters of clinical cases and location of severe cases with distances between infection areas, proximity to vector sites, differential densities of cases and breeding sites?

■ Can distance and density parameters help to identify priority areas for vector control operations? What is the minimum level of breeding site density reduction required to prevent an epidemic from breaking out and spreading?

These examples highlight the importance of distances (between infection areas and between infection areas and breeding sites) and densities (of housing, vector breeding sites and larval populations in breeding sites). These are determining factors in the heterogeneous nature of the terrain for dengue transmission in the FDAs at present. This heterogeneity is qualitatively and quantitatively expressed in terms of housing, vector site distribution, and the virus itself, since the successive waves of the four serotypes have produced a patchwork of different immunological profiles.

Producing a dengue GIS

The FDAs already have numerous inventory methods that could be used to record dengue transmission dynamics. The task is to integrate the most useful ones into a GIS.

Creating such a GIS would hinge on designing a model and managing that model, i.e. feeding in relevant, validated, standardized, quality-controlled data.

Standardization means that the full address of each dengue case and the geographical references of the entomological data must be entered along with the epidemiological data.

Given the diversity and evolution of the immune status of the population and the impact of immune status on the expression of the disease, it is essential to record the serotype and strain concerned. Serological surveys should be conducted throughout the three départements.

Gathering non-epidemiological data (demography, town planning, land use, climatology, meteorology data, etc.) will require collaboration with many different specialists. It is noteworthy that the Martinique département authority has a GIS with commune and district-level detail. Useful lessons can also be drawn from GISs on other diseases in the FDAs or elsewhere.

Data must be systematically processed in real time. All or part of the information received must be fed back in processed form to meet the needs of clinicians, biologists, virologists, epidemiologists, public health officials,

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

entomologists, vector control and land improvement specialists, hygienists, town planners, politicians and administrators, and the general public.

Spatial analysis can help to clarify the notion of high-risk zones for dengue transmission, though this would mean taking account of a complex set of parameters: the heterogeneity of the transmission areas, variations in scale depending on the epidemiological context, the effect of distances and densities, ecological and anthropic risk factors and, of course, entomological factors.

Creating a GIS for the FDAs is a major enterprise, and a complex one, even though the FDAs have many factors in their favour: health and other infrastructures and facilities, material and human resources, a body of data already gathered. As well as the technical additions and improvements mentioned earlier, it will require the creation of a special network (a permanent one, functioning in endemic as well as epidemic periods) for data entry, processing and retrieval, managed by a collegial decision body.

The situation in the FDAs justifies such an undertaking. Dengue has a relatively short history in the FDAs and its epidemiology is complex and still evolving, so particular vigilance is needed. Also, the disease has particular endemic/epidemic features due to the human and physical geography of the region, so that models established elsewhere in the world cannot simply be transposed.

With a dengue GIS and combined interpretation of entomological and epidemiological results it should be possible to identify useful epidemiological criteria, find better ways of informing the population, and assess the efficacy of vector control operations and improve them with well-targeted, intensified anti-mosquito operations.

Synopsis – point 5

The economic impact of dengue

Question 11**ASSESSING THE ECONOMIC IMPACT OF DENGUE IN ENDEMIC AND EPIDEMIC PERIODS**

How can the economic impact of dengue in endemic and epidemic periods be assessed?

The panel did not address this question as no expert on this aspect in the region was found available. An interview was conducted with health economist Dr. Martin I. Meltzer, researcher at the Center for Disease Control in Atlanta. Dr. Meltzer has an international reputation as an expert on the economic cost of dengue in Asia and America.

*

Although there have been few exhaustive studies, it has become commonplace, in specialist articles and in all the countries affected by dengue, the FDAs included, to bemoan the economic impact of dengue. This impact is due to:

- the large number of people sick at one time and who, even with benign forms of the illness, are unable to work for at least a week;
- the cost of treatment of severe forms in emergency wards, in-patient surveillance of cases liable to develop into severe forms, and ambulatory medical care for other forms of the disease;
- the need for countries at risk of epidemics to permanently maintain comparatively costly epidemiological and entomological monitoring and analysis services (more than 200 vector control officers in the FDAs to treat larval sites and check homes); these services must also be permanently prepared for emergency operations, although even with such preparedness, emergency operations are more costly than routine ones;

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

■ the need to maintain a permanent capacity for community awareness raising or mobilization to help destroy vector breeding sites, and which can be intensified in the event of an epidemic alert.

For the FDAs, it is not possible at present to distinguish the cost of dengue among health costs in general, or the additional cost of a dengue epidemic compared to routine health costs or compared to the cost of dengue surveillance between epidemics.

An exhaustive study of the costs must take account of:

■ immediate direct costs of patient care: doctors' consultations, home or hospital care, cost of laboratory analyses, cost of prescribed drugs or self-medication, ambulance costs, home or other welfare assistance, etc.;

■ long-term direct costs, which in principle are not very great in the case of dengue;

■ indirect costs: workdays lost, possible laying off or school closure (childcare costs etc.), time spent consulting a doctor, time spent on formalities (e.g. filling in sickness insurance forms), home patient care. The age, family situation and professional status of the patient can obviously have a major impact on costs, especially when one person stopping work leads to others being laid off;

■ containment costs, i.e. public expenditure on prevention and containment of epidemics. This includes the budgets allocated to all routine epidemiological and entomological monitoring work, and routine community awareness work. It also covers all the costs of intensifying these activities in pre-epidemic and epidemic periods.

To assess such a wide range of personal, collective and public expenses would require standardized surveys among many groups of individuals and organisations: patients and their families, doctors in hospitals and private practice, hospital administrations, laboratory managers, private paramedical staff, family welfare staff, health managers at various levels, private and official health insurance funds, local authority street cleaning and mosquito control managers, community awareness managers, etc.

A thorough study would therefore require proven, complex protocols and an experienced, expert team.

It would be a major multidisciplinary task and would need to be based on a solid foundation of sound epidemiological and socio-demographic data.

It would have to be retroactive and cover a well-defined geographical unit over a period long enough to include at least one epidemic and one non-epidemic period, preferably several. To take account of variations in unit costs over time, and possibly from one geographical area to another, costs would have to be expressed using a standardized unit, probably DALY (disability-adjusted life year) or QALY (quality-adjusted life year).

For the FDAs, such an evaluation would be of value both cognitively and in budget terms. It would provide reference data for assessing the comparative cost of the additions to the surveillance system that already seem necessary, or of future adjustments considered useful for adapting surveillance systems to changes in the pattern of the disease (endemic or epidemic). It could compare the cost of dengue with the costs of other public health problems, as has been done in Porto Rico.

The conduct of even a partial survey on the cost of dengue in the FDAs could benefit from experience gained in the Caribbean by the CDC in a noteworthy study⁵ on the same subject in Porto Rico in 1984-1994. Correctives would of course have to be applied to take account of differences in organisation, health care services, the socio-anthropological setting, the cost of living, etc.

⁵ Martin I. Metzger *et al.*, "Setting priorities for health needs, managing resources", in *Quantitative Solutions to Health Problems* (Ed. S. M. Teutsch), Oxford University Press, 1998.

Conclusions

The risk of a dengue epidemic with severe and potentially fatal forms is henceforth a fact of life in the French départements of America, one of the "ordinary risks" of everyday life.

There is still no specific drug treatment and no vaccine to prevent or reduce the risk of transmission, however promising the current progress in vaccine research.

No method for predicting the timing, extent and severity of epidemics has so far proved insufficiently effective or convincing to be validated, generalized and brought into operational use.

Prediction, and hence prevention, therefore depend on entomological methods. However, good tools are lacking to guide vector control and containment and to assess their impact on virus transmission and clinical manifestations of the disease. So far, moreover, vector control operations by specialist teams have received very little backup from the community: residents do not carry out mosquito control measures in and around their homes.

All in all, until a vaccine is discovered, there seems to be very few ways open to us to improve dengue control.

Efforts to mobilize community involvement must of course be increased, since it is in and around the home that the virus is transmitted. Residents must be given the theoretical capacity to break the transmission chain at that point. However, the authorities should not place too much hope on the results: raising awareness and fostering conviction and community ownership of concepts until individuals and communities make a real, practical commitment to vector control is obviously a long-term process. Furthermore, it is open to question what proportion of vector breeding sites

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

outside of people's homes can be covered by individual and community initiatives.

Vector control is still no doubt a major strand of dengue prevention. It must be made responsive and accurate, and must cover as much geographical ground as possible, even though little is known of the correlation between vector breeding sites, transmission and clinical manifestations. In particular, we do not know whether vector control is capable of reducing vector density below the (presumably very low) thresholds that would halt transmission. Nonetheless, appropriate vector control operations should, if not prevent an epidemic, at least attenuate it and probably spread it over time, which is a definite advantage as it will help to prevent saturation of the healthcare services and maintain patient care quality. It must also be borne in mind that, despite its advantages, a dengue vaccine would not be a panacea, and even after a vaccine is found, it will be important to continue mosquito control measures and related research.

Well-organised epidemiological monitoring, especially the gathering, transmission and integrated analysis of data, and the dissemination of validated information, is undoubtedly a priority field, and a promising one, for improving the responsiveness, reliability and coherence of surveillance and intervention systems.

In the present situation, improving medical management of patients must be the foremost preoccupation, and research into the physiopathology of severe cases should be a high priority in the FDAs.

Recommendations

Preamble

The state-of-the-art survey reveals deficiencies in the availability and use of data and in the knowledge required to improve dengue control in the FDAs.

The knowledge gap concerns basic knowledge of epidemiology and dengue control in general on the one hand, and more applied knowledge on the other. In this case, there is a lack of local investigations and of adaptation to the FDAs of knowledge acquired elsewhere.

Improving knowledge and obtaining data in the FDAs is a main focus of the recommendations below for optimizing dengue control. The theme recurs in recommendations under all the headings below: entomology and vector control, epidemiological monitoring, clinical aspects, organizing the information and organisational systems, community participation.

The last two groups of recommendations deal specifically with improving knowledge in spheres where more applied research is needed, and the training investment required to continually increase the knowledge store of all involved in dengue control.

No specific recommendations on estimating the economic impact of dengue is made. An interview with a recognized expert revealed that, with the planet-wide spread of dengue and its clinical diversification in the FDAs and the Caribbean, the specific or relative cost of dengue is poorly understood and probably underestimated. It would therefore be useful to know more about it, although it is hard to assess exhaustively.

Lastly, the experts wish to draw the attention of the blood products surveillance services to the risk of transmission of the dengue virus via blood transfusions, though they are aware that given the brevity of the viremia, the intensity of the fever and the treatment of transfused blood, this risk probably only concerns exceptional emergency situations.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

Entomology and vector control

To date, vector control operations are the major part of dengue control in the FDAs. Considerable resources are mobilized, but they have not made it possible to predict or halt the epidemics of recent years. Strengthening current operations will mean (a) greater involvement by stakeholders (b) standardization of the main entomological tools available and (c) rational insecticide use. Whence the following recommendations:

1. **Promote general mosquito control**, i.e. control of all mosquito species that bite humans and not only the dengue vector *Aedes aegypti*.
2. **Standardize data entry of entomological records** and preferably use the Yébakima index (weighted Breteau index) to monitor fluctuations in *Ae. aegypti* density.
3. **Promote monitoring of insecticide efficiency and mosquito resistance, and resistance management methods**, aiming for a rehabilitation of the use of temephos used alternately with other suitable insecticides.
4. **Support EDEN's request to the EU** to exempt extreme outlying territories from the European insecticides ban with regard to those that are indispensable for vector control and general mosquito control.

Epidemiological monitoring

With the emergence of hemorrhagic dengue in recent years, there have been many meetings between actors in the field to discuss epidemiological monitoring in the FDAs. However, it seems to be necessary to improve biological diagnosis, monitoring of serotypes and circulation of information. This leads to the following recommendations:

5. **Reinforce the international and interdepartmental role of the National Reference Center for the arbovirus and virus influenzae (CNR)** in the Antilles-Guyane region, especially in its following mandates :
 - stimulating a laboratory network participating in the biological diagnosis of infection by dengue virus in the FDA's,
 - ensuring quality control in those laboratories,
 - collaborating with epidemiological and entomological surveillance networks, and microbiology networks, at the national, regional and international levels,
 - building up a reference collection of virus strains isolated in the region.

6. Secure permanently the availability of the serological and virological diagnosis of dengue, as well as the follow-up of the circulating serotypes, at least in one laboratory in each of the départements, Set up a systematic genotyping in particular cases such as the incept of epidemics, the emergence of a new serotype or cases of severe dengue.

7. Improve the characteristics of the dengue epidemiological surveillance system, in terms of sensitiveness, data quality, simplicity and acceptability, especially through the integration of the follow-up of indicators (dengue-like syndromes, biologically confirmed cases, circulating serotypes, hospitalised cases, severe dengue cases ...), in the information system of the S2E.Dengue project. Legitimate the notification of dengue cases through a legal procedure of "obligatory declaration" of biologically confirmed dengue cases, hospitalisations for dengue, deaths from dengue, for the implementation of individual and collective prevention measures (Art. R11-3 of décret 99-362 and Art. D11-2 of décret 99-363, both of 6th May 1999).

Clinical aspects

As dengue extends its range on all continents, it presents a wider variety of clinical pictures. For the clinician, updating the clinical definition of dengue has become a necessity. We therefore recommend the following:

8. Review clinical definitions of dengue in the FDAs and make sure local clinicians' knowledge is updated.

Organisational factors, information systems and the new information technologies

A large number of people are involved in local dengue control work, working in the private sector or for various administrative entities that function in different ways, with different sectoral intervention fields and information needs. Harmonization would be a step towards more comprehensive dengue control.

There are numerous actors handling very large amounts of heterogeneous data from diverse sources: epidemiological data (nominative or not)

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

from monitoring, entomological data, environmental data, socio-economic data, etc.

We can therefore adopt as a general principle the pooling of knowledge and data analyses, and joint organisation of activities. In practice, this can be expressed in a number of recommendations that apply either at département level or at regional level, through existing links between département monitoring structures and those that cover the whole of the Caribbean and the Guyanas.

9. Organise the various dengue control actors in a formalized network including all the competencies needed for a comprehensive approach to dengue control, based on a collectively pre-established charter and possessing a permanent, long-term Internet platform responsible for data analysis and management and for circulating information and feedback.

10. Create a single database with data duly validated and standardized at the far upstream end; manage this database according to strict principles of automated data capture, interactivity, accessibility (for local communities and health workers) and guaranteed confidentiality.

11. Create a collegial decision body to supervise the network, with a membership chosen so as to fulfil two functions: policy and administration (defining the network's policy, setting objectives, planning resources) and technical-scientific (monitoring indicators, preparing operations, functioning as a crisis management unit during epidemic alerts).

12. At the regional level, strengthen and officialize the co-ordination and information exchange functions of CIRE, between the three départements' monitoring networks and with other Caribbean and South American networks, those of the PAHO and CAREC in particular; permanently maintain a French technical assistance epidemiologist's post within CAREC; generally promote French expertise on dengue fever in the Caribbean and the Americas.

Community participation

Any attempt to change individual behavioural habits that affect dengue control and transmission must take into account the diversity, dynamics and changeability of social situations, with their historical, ethnic, economic, pro-

fessional, and educational components etc. Such initiatives must be based on a sufficiently detailed social inventory to take account of local diversity and changes in the social fabric. The following recommendations are intended for the three départements:

13. Promote the gathering of scattered social data, utilize the data supplied by earlier initiatives, develop analysis tools to make available to decision-makers the information they need for decision-making on community mobilization and awareness campaigns.

14. Identify categories of individuals, communities and partner networks either as direct actors in community mobilization, as target groups, or as relays or transmitters of awareness messages; support collective initiatives towards mechanical elimination of mosquito breeding sites.

15. Fully integrate social communication into dengue control activities; mobilize the best existing expertise in health education and media techniques to design, produce and disseminate messages at least as effective as those people habitually receive in their daily lives.

Enhancing knowledge

The gaps in current knowledge about dengue in the FDAs concern all three protagonists in the transmission process: man, vector and virus. To varying degrees in the three départements, the inadequacy of existing data concerns the biology and ecology of *Ae. aegypti*, its vector competence and capacity, viral infection in man and mosquito, clinical expression, epidemiology and the economic impact of the disease. The organisation and circulation of information is also deficient, both as regards surveillance between epidemics and operations during epidemics. These shortcomings hamper the capacity to forecast, prevent and manage epidemics. They should be addressed by targeted applied research. The following recommendations are aimed at this.

16. In the appropriate structures of the FDAs, promote the development and local adaptation of early, non-specific biological indicators, rapid diagnosis methods and differential diagnostic tools.

17. Conduct retrospective studies of genotype and IgM profile data in order to describe in greater detail the circulation of the viruses and how they emerge at the start of an epidemic.

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

18. Take part in the S2E.Dengue project and assess its potential for modelling, integrated analysis of all types of data, and detecting early signs of a coming epidemic.

19. Introduce into vector control a permanent operational research component:

- enhance knowledge of the genetics and bio-ecology of *Ae. aegypti* in the different ecological and epidemiological contexts of the FDAs;
- experiment locally insecticides new to the FDAs;
- develop, assess and validate intervention strategies for both epidemic and inter-epidemic situations;

20. Develop a geographical information system (SIG-Dengue) capable of spatializing and integrating data of all kinds gathered or processed by the network.

Training

The question of training can be glimpsed in the background throughout the experts' reports. Whether in the technical, scientific or social spheres, optimizing dengue control depends on improving knowledge and know-how. In the absence of any spectacular progress in developing anti-dengue drugs or vaccines, which is unlikely in the short term, what counts is to ensure that at every stage of surveillance and intervention, the methods and technologies used have proven their efficacy in the FDAs and are used in a timely and appropriate fashion. Whence the following recommendation, our last:

21. Introduce continuous training, retraining and skill updating programmes and quality control programmes tailored to the various categories of actors involved in dengue control. This especially applies to the mosquito control teams: they are the people closest to the ground facts, in contact with residents and mosquitoes, and so involved not only in day to day vector control but also in daily information exchange with the residents whose homes they visit.

Appendices

Specifications of the survey

SYNOPSIS – POINT 1:

ENTOMOLOGICAL RESEARCH AND VECTOR CONTROL

Question 1

How can knowledge of *Aedes aegypti* populations be improved, with a view to defining indicators for early detection of epidemic risk and optimizing strategy for vector control during and between epidemics, vector control being the only currently available method of control and prevention?

Question 2

Who are the social partners in dengue control and what role can community participation play?

Question 3

What consequences can a hurricane or other natural disaster have for a potential dengue epidemic, and how can those consequences be reduced?

SYNOPSIS – POINT 2 :

EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

Question 4

What objectives should a national and/or regional dengue surveillance system have, for early warning and for monitoring trends?

Question 5

What should the intervention thresholds be (suspected or probable cases, confirmed cases, severe forms) and how should they be determined?

Question 6

«What can virus detection and characterization tools contribute to dengue surveillance and control?

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

SYNOPSIS – POINT 3 :

CLINICAL EXPRESSION OF DENGUE

Question 7

Can research into the physiopathological mechanisms of the severe forms of the disease improve medical management of the disease?

SYNOPSIS – POINT 4 :

ORGANISATIONAL FACTORS AND INFORMATION SYSTEMS

Question 8

Local organisational factors for optimizing dengue control: what is to be expected from an early warning system, standardized information circulation procedures and public dengue prevention education?

Question 9

Regional organisational factors for optimizing dengue control: what is to be expected of an information exchange network between Caribbean countries?

Question 10

In what ways can the new information technologies improve dengue surveillance and control?

SYNOPSIS – POINT 5 :

THE ECONOMIC IMPACT OF DENGUE

Question 11

How can the economic impact of dengue in endemic and epidemic periods be assessed?

The panel of experts

PHILIPPE BARBAZAN

Medical entomologist – IRD Research Center for Emerging Viral Diseases
Center for Vaccine Development Institute of Sciences and Technology for
Development Mahidol University at Salaya
25/25 Phutthamonthon 4, Nakhonpathom 73170 – Thailand
fnpbb@gold.diamond.mahidol.ac.th

ALAIN BLATEAU

Ingénieur du génie sanitaire CIRE Antilles-Guyane
Centre Delgrès – Les Hauts de Dillon – BP 656 - 97263 Cédex Fort-de-France –
Martinique
ablateau@outremer.com

DIÉGO BURIOT

Epidemiologist. MD, Director, WHO/CSR office
Bureau OMS de Lyon – 58, ave Debourg – 69007 Lyon, France
buriotd@who.ch

ANDRÉ CABIÉ

MD, Infectious Diseases Department
Centre hospitalier universitaire – La Meynard – 97200 Fort-de-France –
Martinique
cisih@wanadoo.fr

PASCAL CHAUD

MD, Public Health Supervisor – CIRE Antilles-Guyane
Centre Delgrès – Les Hauts de Dillon – BP 656 – 97263 Fort-de-France Cedex –
Martinique
pchaud@outremer.com

RAYMOND CORRIVEAU (rapporteur)

Professor, Social communication – Université du Québec à Trois-Rivières
3351, bd des Forges CP 500 – Trois-Rivières – Québec – G9A 5H7 – Canada
Raymond_Corriveau@uqtr.quebec.ca

Dengue in the Martinique, Guadeloupe and French Guiana

SERGE DOMI

Sociologist

Lotissement La Favorite – 97232 Le Lamentin – Martinique
groucho.k@wanadoo.fr

ANNA-BELLA FAILLOUX

Medical entomologist – Pasteur Institute de Paris –

Écologie des systèmes vectoriels

28, rue du Dr Roux – 75724 Paris Cédex 15 – France
afaillou@pasteur.fr

JEAN-PAUL GONZALEZ

MD, Virologist – IRD Research Center for Emerging Viral Diseases Center
for Vaccine Development Institute of Sciences and Technology for

Development Mahidol University at Salaya

25/25 Phutthamonthon 4, Nakhonpathom 73170 – Thailand
frjpg@mahidol.ac.th

PIERRE GUILLET

Vector Control Expert – OMS – Direction de la prévention et de la lutte contre
les maladies transmissibles (CSA) CPE/PVC

CH-1211 – Genève 27 – Switzerland

guilletp@who.ch

JEAN-PIERRE HERVÉ

Medical entomologist IRD – Centre IRD Montpellier – 911, av. Agropolis –

BP 64501 – 34394 Montpellier Cedex – France

jean-pierre.Herve@mpl.ird.fr

BRUNO HUBERT

Public Health and infectious Diseases Specialist

45, rue de la Palestine, 35000 Rennes

bf.hubert@wanadoo.fr

BERNARD PHILIPPON (project leader)

Medical entomologist IRD – département Sociétés et Santé

IRD, 210, rue Lafayette – F-75480 Paris Cédex 10 – France

philippo@paris.ird.fr

MICHEL STROBEL

MD, Infectious Diseases Specialist – Professeur, Institut francophone de
médecine tropicale – BP 9519 Vientiane, RDP Laos
BP 465 – 97159 Pointe-à-Pitre – Guadeloupe
strobel@wanadoo.fr

ANDRÉ YÉBAKIMA (chairman)

Medical entomologist – Chef du Service de démoustication
37 Av. Pasteur
97200 – Fort-de-France – Martinique
yebakima@cg972.fr ; demoustication@cg972.fr

**Achevé d'imprimer en décembre 2003
sur les presses numériques
de l'Imprimerie Maury S.A.
21, rue du Pont-de-Fer
12100 Millau - France**

**N° d'impression, J03/28486E
Dépôt légal : décembre 2003**

La collection
« Expertise collégiale »
propose des ouvrages
destinés à aider
les acteurs
du développement
dans leurs choix
stratégiques. Chaque
volume est rédigé
par un groupe
de chercheurs
qui rassemble et
synthétise les analyses
scientifiques utiles
pour répondre
à des questions
opérationnelles liées
au développement
des pays du Sud.

(partie analytique
jointe sur CD-ROM)

En progression rapide dans toutes les régions chaudes, la dengue ou « fièvre dengue » est la maladie à vecteur la plus répandue dans le monde. L'expansion de ses formes hémorragiques, qui peuvent être mortelles, est devenue particulièrement inquiétante; d'autant qu'en l'absence de vaccins ou de nouveaux traitements, l'unique moyen d'enrayer la maladie consiste à lutter contre le moustique vecteur.

Il ressort des contributions réunies dans cette expertise collégiale qu'à côté des techniques de démoustication présentées en détail dans le volume, un travail en réseau est indispensable pour surveiller et prendre en charge cette pathologie. Il apparaît également nécessaire, ce qui n'est pas le plus facile, de convaincre les populations d'éliminer elles-mêmes les réserves d'eau (mares, flaques, récipients...) où le moustique se reproduit; une autre mesure essentielle proposée dans cette expertise.

Dengue, or dengue fever, is the most widespread vector-borne disease on the planet and is spreading rapidly in all the world's hot regions. The spread of its hemorrhagic forms, which can be fatal, is particularly worrying, especially as without a vaccine or a new treatment, the only way to halt the disease is to control the mosquito that carries it.

From the papers that make up this report, it emerges that alongside the mosquito control methods described by the authors, networking is essential for surveillance and medical care of dengue. The report also highlights the need to persuade the population (and this is not the easiest task) to take on themselves the essential work of eradicating pools, puddles and receptacles where water collects and mosquitoes can breed.

15 €

ISSN : 1633-9924 / ISBN : 2-7099-1532-4



Conseil général
de la Martinique



Conseil général
de la Guadeloupe



Conseil général
de Guyane



IRD Éditions : 213, rue La Fayette - 75480 Paris cedex 10

Diffusion : IRD, 32, avenue Henri-Varagnat - 93143 Bondy cedex

fax : 01 48 02 79 09 courriel : diffusion@bondy.ird.fr



La dengue dans les départements français d'Amérique

COMMENT OPTIMISER LA LUTTE CONTRE CETTE MALADIE ?

Coordination scientifique

RAYMOND CORRIVEAU, BERNARD PHILIPPON, ANDRÉ YÉBAKIMA

Seconde partie *Chapitres analytiques*

*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.*

IRD Éditions

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT

collection Expertise collégiale

Paris, 2003

© IRD Éditions, 2003
ISSN 1633-9924
ISBN : 2-7099-1532-4

SOMMAIRE

SECONDE PARTIE

Chapitre 1 – Anna-Bella FAILLOUX, Jean-Pierre HERVÉ

Bio-écologie et compétence vectorielle d'*Aedes aegypti*

Chapitre 2 – Jean-Pierre HERVÉ

Méthodes d'évaluation des densités de populations d'*Aedes aegypti*

Chapitre 3 – Pierre GUILLET

Les attendus de la lutte contre *Aedes aegypti*

Chapitre 4 – Serge DOMI

Les partenaires sociaux dans la lutte contre la dengue
et le rôle de la participation communautaire dans les DFA

Chapitre 5 – Pascal CHAUD, Jean-Paul GONZALEZ, Bruno HUBERT

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

Chapitre 6 – Bruno HUBERT

Les seuils d'intervention en période pré-épidémique

Chapitre 7 – Jean-Paul GONZALEZ, Pascal CHAUD

Optimisation de la lutte contre la fièvre dengue dans les DFA :
méthodes et outils de détection du virus et de surveillance de son activité

Chapitre 8 – André CABIE, Michel STROBEL

Le rôle de la recherche dans la prise en charge de la dengue : la recherche sur les mécanismes
physiopathologiques des formes sévères de la dengue peut-elle améliorer la prise en charge de la maladie ?

Chapitre 9 – Alain BLATEAU

Facteurs organisationnels locaux d'optimisation de la lutte contre la dengue : que faut-il attendre
de la mise en œuvre d'un système d'alerte, de procédures standardisées de circulation de l'information
et d'une information préventive adaptée de la population ?

Chapitre 10 – Diego BURIOT

Facteurs organisationnels régionaux de la lutte contre la dengue :
que peut-on attendre d'un réseau d'information entre pays de la Caraïbe ?

Chapitre 11 – Philippe BARBAZAN

L'apport des nouvelles technologies de l'information à l'amélioration de la surveillance
et du contrôle de la dengue

Bibliographie

Signalement bibliographique recommandé pour ces chapitres :

J.P. HERVÉ, 2003 - « Méthodes d'évaluation des densités de populations d'*Aedes aegypti* », cédérom : 16-28, in A. Yébakima, R. Corriveau, B. Philippon : *La dengue dans les départements français d'Amérique : comment optimiser la lutte contre cette maladie ?* Paris, IRD Éditions, 208 p.

CHAPITRE 1

Bio-écologie et compétence vectorielle d'*Aedes aegypti*

Anna-Bella FAILLOUX, Jean-Pierre HERVÉ

Introduction

Les épidémies de dengue sont le fait d'une transmission strictement inter-humaine dont est responsable le vecteur domestique *Aedes aegypti*. Outre les facteurs bio-écologiques, l'identité des populations du vecteur (composition génétique) et leur réceptivité aux virus de la dengue influent sur la dynamique de la transmission.

Quelques questions méritent d'être posées en préalable : tout d'abord, qu'est-ce qu'une population d'un point de vue génétique ? Par quels moyens peut-on la définir ? Et enfin que nous apporte l'étude des populations du vecteur dans la compréhension de l'épidémiologie de la dengue, et éventuellement dans la lutte antivectorielle ?

Quelques notions de génétique des populations

Les différentes populations d'une espèce vectrice peuvent ne pas manifester la même capacité à transmettre un agent pathogène (Aitken *et al.*, 1977 ; Gubler *et al.*, 1979 ; Hardy *et al.*, 1983). Il importe, pour que la lutte antivectorielle soit sélective et efficace, de connaître les différences de capacités vectorielles des diverses populations du vecteur. Pour de nombreux écologues, une population peut être assimilée à une collection d'individus présents dans un espace donné à un temps donné. Pour les généticiens, les populations sont considérées comme des unités principales à l'échelle desquelles interviennent les processus évolutifs (Dobzhansky, 1950 ; Wallace, 1968). De ce fait, le concept même de population implique nécessairement que tous les individus d'une même espèce ne se répartissent pas au hasard dans l'aire de distribution de celle-ci mais qu'au contraire, ils soient distribués selon des structures spatiales liées entre autres à l'hétérogénéité du milieu naturel. Les limites spatiales des populations reposent, en grande partie, sur la capacité de dispersion des individus (Slatkin, 1985 ; 1987).

La répartition spatiale et les modifications temporelles de la variabilité génétique sont à la base des modèles relatifs à la structure génétique des populations subdivisées. Des perturbations de l'habitat peuvent modifier les mouvements migratoires des populations et, ainsi, homogénéiser ou au contraire différencier les populations. Le milieu naturel est comparable à une juxtaposition d'habitats au sein de chacun desquels prédomine un génotype particulier qui est souvent le mieux adapté. Si l'individu présente une capacité de dispersion lui permettant d'explorer différents habitats au cours de sa vie, le génotype doté de la meilleure valeur sélective (mesurée par le nombre de descendants porteurs d'un

génotype donné à la génération suivante) sur l'ensemble des habitats sera avantaagé. En revanche, si l'individu est très spécialisé et n'expérimente qu'un seul habitat dans sa vie, c'est le génotype le mieux adapté à cet habitat qui sera favorisé. De même, les fluctuations temporelles de l'environnement favorisent alternativement différents génotypes et contribuent ainsi au maintien d'une forte diversification des populations naturelles. De ce fait, les populations sont vues comme des entités complexes, sièges de nombreuses interactions entre les individus eux-mêmes, et entre les individus et leur habitat. La détermination de l'appartenance des individus à une population pose souvent problème et nécessite le recours au marquage moléculaire.

Deux approches sont classiquement adoptées pour mesurer et délimiter une population. La méthode classique, dite écologique, est celle qui a été le plus utilisée jusqu'à très récemment encore ; elle consiste à mesurer les déplacements des individus par la technique de capture, marquage, lâcher et recapture. La limite principale de la méthode réside dans le faible taux de recapture des femelles. La seconde méthode, dite moléculaire, est fondée sur l'estimation du polymorphisme de certains gènes supposés neutres vis-à-vis de la sélection naturelle, et servant à estimer les flux géniques entre des échantillons prélevés dans différents sites. Les outils moléculaires le plus utilisés sont les isoenzymes (Lewontin, 1991), les RAPD (*Random Amplified Polymorphic DNA*) (Erlich, Arnheim, 1992), les RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) (Begun, Aquadro, 1993), les AFLP (*Amplified Fragment Length Polymorphism*) (Yan *et al.*, 1999), les microsatellites (Zheng *et al.*, 1993 ; Huber *et al.*, 2001) et les ITS (*Internal Transcribed Spacer*) (Palumbi, Baker, 1994). En comparant, pour chaque locus, les compositions alléliques entre les populations, il est possible de mettre en évidence une divergence des fréquences alléliques entre populations. Dans une population subdivisée, la dérive provoque une divergence génétique entre les sous-populations alors que les migrations imposent au contraire une limite à la divergence génétique (Wright, 1931 ; Whitlock, Mc Cauley, 1999).

La compétence vectorielle

La capacité vectorielle mesure l'efficacité de transmission d'un vecteur dans les conditions naturelles. Elle tient compte de la compétence vectorielle, qui est l'aptitude intrinsèque du moustique à transmettre (Beaver, Jung, 1985 ; Hardy *et al.*, 1983), modulée par des facteurs extrinsèques tels que la température, l'humidité et le contact avec l'homme. Elle prend également en considération la bioécologie du vecteur et, plus particulièrement, tout ce qui influe sur les chances de contact entre le vecteur et l'hôte vertébré (durée de vie, densité, préférences trophiques, etc.).

Les études d'infections expérimentales permettent d'estimer la compétence vectorielle en laboratoire. On amène des femelles de moustiques à se gorger au travers d'une membrane recouvrant du sang infecté. Après l'ingestion, le virus se réplique dans les cellules de l'intestin postérieur du moustique puis dans le proventricule, le corps gras, les ovaires et le système nerveux. Au terme de la période d'incubation extrinsèque du virus dans le moustique (de l'ordre de 10 à 12 jours), le virus a envahi le système nerveux central, la chaîne ganglionnaire et les glandes salivaires, et est présent dans l'insecte durant toute la vie de celui-ci. Des populations différentes d'une même espèce de vecteur ne présentent pas une compétence vectorielle similaire par rapport à un virus (Craig et Hickey, 1967 ; Gubler *et al.*, 1979 ; Chen *et al.*, 1993 ; Tardieux *et al.*, 1990). Plusieurs gènes semblent être impliqués dans la réceptivité à l'infection et l'expression de ces gènes dépendrait de la dose de virus ingérée et de la température durant la période d'incubation extrinsèque. Ainsi, deux QTL (*Quantitative Trait Loci*) localisés sur les chromosomes II et III d'*Aedes aegypti* seraient impliqués dans l'infection de l'épithélium intestinal (Bosio *et al.*, 2000). Outre les facteurs moléculaires, comme la présence de récepteurs spécifiques aux virus de la dengue au niveau de l'intestin et des glandes salivaires, ou le niveau de répllication des virus dans les différents tissus du vecteur, des facteurs influant sur la bioécologie du vecteur sont essentiels pour la réussite de la transmission. Parmi eux, on peut citer le taux journalier de survie du moustique, le taux de dispersion de la femelle, le comportement de ponte des femelles et leur taux d'anthropophilie (Trpis, Hausermann, 1986).

En Guyane, les estimations de Fouque (2001) semblent indiquer que la capacité vectorielle des populations d'*Ae. aegypti* tend à augmenter en période de fortes densités de moustiques. Une mesure de la compétence vectorielle en laboratoire a été réalisée sur des échantillons de moustiques récoltés

entre octobre 1997 et avril 1998 (en saison humide) qui ont été infectés par repas artificiel en utilisant une souche virale isolée d'un patient de Bangkok (Rosen, Gubler, 1974). La procédure d'infection est détaillée dans Vazeille-Falcoz *et al.* (1999). Les taux d'infection des femelles, c'est-à-dire les proportions de moustiques infectés 14 jours après le repas, permettent de différencier les échantillons. *Ae. aegypti* de Guyane présente des taux d'infection importants (variant de 79 % à 100 %) (Fouque *et al.*, 2001), comparables à ceux obtenus avec des moustiques d'Asie du Sud-Est (Tran Khanh Tien *et al.*, 1999 ; Ton Nu Van Anh *et al.*, 2001 ; Mousson *et al.*, 2002). Que les moustiques proviennent d'une région urbanisée (Cayenne) ou d'une région rurale (Saint-Georges de l'Oyapock ou Apatou), les taux d'infection restent similaires.

En Martinique, on se trouve en face de populations d'Ae. aegypti présentant des compétences vectorielles très hétérogènes (Yébakima, Failloux, 2002). Près d'une quarantaine d'échantillons ont été récoltés dans différentes communes de la Martinique en 2001. Les adultes ont été infectés avec le virus DEN-2 par la technique de Vazeille-Falcoz et al. (1999). Des taux d'infection expérimentale élevés ont été obtenus (60 % à 98 %). En considérant les échantillons par zone, les taux d'infection sont hétérogènes dans la zone centre et nord-Atlantique et sont homogènes pour les échantillons de la zone sud. Ces résultats préliminaires font état d'une forte réceptivité des populations d'Ae. aegypti de la Martinique, variable toutefois d'une localité à l'autre, de manière moins marquée dans le nord que dans le reste de l'île.

Apport de la génétique des populations du vecteur dans l'épidémiologie de la dengue

Pour illustrer la contribution des études de génétique des populations d'insectes dans la compréhension de l'évolution d'une maladie à transmission vectorielle telle que la dengue, quatre situations épidémiologiques différentes ont été examinées : (1) la situation d'hyperendémicité que vivent les pays d'Asie Sud-Est, (2) la situation épidémique des îles de Polynésie française survenant à la saison de forte densité de vecteurs pendant la saison des pluies, (3) la situation de l'île de Madagascar qui illustre la situation d'un « aedisme » sans dengue et (4) la situation d'urgence à laquelle sont soumis la plupart des pays du continent américain où une ré-émergence de la dengue a été observée.

La dengue en Asie du Sud-Est

Introduit au Vietnam à la fin du XIX^e siècle, *Ae. aegypti* y a partiellement supplanté *Ae. albopictus* le vecteur local d'origine, grâce à ses capacités remarquables d'adaptation à l'environnement urbain et à son fort taux d'anthropophilie. Avant 1960, le Vietnam ne connaissait les épidémies de dengue que sous la forme classique d'évolution généralement bénigne, associée à *Ae. albopictus*. Dès 1960, la dengue hémorragique est décrite au Vietnam (Hammon *et al.*, 1960 ; Halstead, 1966) ; cette survenue a suivi l'implantation d'*Ae. aegypti* dans les grandes agglomérations (Stanton, 1920 ; Borel, 1926). *Ae. albopictus* reste responsable de l'apparition des épidémies de dengue classique et intervient dans un cycle selvatique de la dengue. En Asie, outre ces deux espèces, divers vecteurs potentiels sont connus en zone de forêt. Il s'agit principalement des *Aedes* du groupe *niveus* (sous-genre *Finlaya*).

La dengue sévit à Hô Chi Minh-Ville de façon permanente et l'incidence de la maladie augmente graduellement. Dans le centre-ville, en l'absence d'un système de voirie efficace, les quartiers surpeuplés hébergent d'innombrables détritiques de la consommation qui, à la saison des pluies, constituent d'excellents gîtes pour *Ae. aegypti*. En banlieue, l'absence d'adduction d'eau potable dans les habitations rend nécessaire le stockage de l'eau de pluie dans des jarres en terre cuite. Ces récipients forment des gîtes permanents et entretenus, hébergeant des moustiques tout le long de l'année. L'étude de la structure génétique associée à une évaluation du niveau de réceptivité des populations du vecteur a permis de distinguer deux zones (Tran Khanh Tien *et al.*, 1999 ; Huber *et al.*, 2002) :

- une zone correspondant à l'ensemble des échantillons de moustiques du centre-ville, caractérisée par une différenciation génétique significative et une réceptivité hétérogène à l'infection virale ;
- une autre zone représentée par les moustiques récoltés dans la banlieue, montrant une plus forte homogénéité génétique et des taux d'infections similaires les uns des autres.

Parmi les raisons invoquées pour expliquer ces résultats, la plus vraisemblable serait que la forte densité humaine du centre-ville tend à limiter les déplacements des vecteurs à la recherche d'un site de ponte et d'un repas de sang. De plus, en zone urbaine, les traitements insecticides plus fréquents qu'en banlieue en période d'épidémie tendent à accentuer la différenciation génétique des populations de moustiques (Huber *et al.*, 2000).

La dengue dans les îles du Pacifique

À partir des pays du Sud-Est asiatique identifiés comme étant les réservoirs des virus de la dengue, des vagues épidémiques atteignent chaque année les îles du Pacifique, à la saison des pluies et par bonds successifs (Chungue *et al.*, 1998). La Polynésie française connaît, depuis l'ouverture de l'aéroport international de Faaa (Tahiti) en 1961, un développement accéléré de l'urbanisme. L'agglomération de Papeete repousse ses limites en englobant les districts adjacents (Atlas de Polynésie française, 1993). La zone urbaine ainsi constituée englobe près de 50 % de la population du territoire et offre des espaces résidentiels où prédomine l'habitat pavillonnaire, bouleversant les écosystèmes originels. Ce milieu fortement anthropisé héberge de nombreux gîtes péri-domestiques propices à la pullulation d'*Ae. aegypti*. Parallèlement, on assiste depuis les années 1960 à un raccourcissement des intervalles inter-épidémiques. Les nouveaux sérotypes viraux sont introduits par l'aéroport international et ils diffusent vers les autres archipels par l'intermédiaire du réseau aérien de liaisons inter-îles (Failloux *et al.*, 1995). Grâce à l'étude des populations du vecteur, une image de la différenciation des moustiques a pu être élaborée (Vazeille-Falcoz *et al.*, 1999 ; Paupy *et al.*, 2000). Trois zones ont été ainsi mises en évidence :

- Une zone correspondant à l'agglomération urbaine de Tahiti, comprenant le chef-lieu, Papeete, et les six districts avoisinants. Les populations de moustiques y sont génétiquement structurées. L'abondance des gîtes péri-domestiques génère de fortes densités d'*Ae. aegypti*, cibles d'importantes mesures de lutte insecticide (Failloux *et al.*, 1994). Ces traitements sont à l'origine de nombreux événements d'extinction. De plus, la proximité d'une forte densité humaine limite la dispersion des moustiques à la recherche d'un repas sanguin pour assurer leur cycle gonotrophique.
- Une zone correspondant aux moustiques récoltés sur la côte orientale de l'île de Tahiti où *Ae. aegypti*, présent en plus faible densité, explore des écotopes ruraux, et où les flux de gènes sont plus intenses.
- Une zone intermédiaire, correspondant à un paysage de plaines côtières faiblement altérées par la construction urbaine et hébergeant les dernières cocoteraies de l'île. La différenciation des moustiques y est intermédiaire.

La dengue à Madagascar

L'île de Madagascar présente des écotopes variés fortement différenciés. *Ae. aegypti* prédomine sur la côte occidentale et *Ae. albopictus* sur la côte orientale (Fontenille, Rodhain, 1989). Des zones de sympatrie apparaissent au nord de l'île. *Ae. aegypti* persiste sous forme de populations isolées, de faible densité et très peu anthropophiles. En revanche, *Ae. albopictus*, largement répandu, est très anthropophile et affectionne les gîtes domestiques. Les deux fièvres hémorragiques majeures, dengue et fièvre jaune, sont toujours absentes de Madagascar bien que les vecteurs potentiels, *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, soient présents. Comme Madagascar connaît depuis quelques années une intensification de ses liaisons aériennes et maritimes avec les pays voisins, et notamment avec l'Afrique orientale et les îles de l'océan Indien où surviennent périodiquement des épidémies de dengue (Metselaar *et al.*, 1980 ; Rodier *et al.*, 1996 ; Saleh *et al.*, 1985), le potentiel vectoriel d'*Ae. albopictus* et *Ae. aegypti* a été étudié ainsi que leurs taux de dispersion (et, indirectement, les risques de dissémination virale) (Vazeille *et al.*, 2001). Les populations malgaches d'*Ae. aegypti* sont

génétiquement très différenciées et leur compétence vectorielle est très faible, avec des taux d'infection variant de 25 à 40 %. Les taux d'infection d'*Ae. albopictus* se situent entre 33 et 100 %. La différenciation est moins forte entre les échantillons d'*Ae. albopictus* provenant de villes qui sont reliées par des voies de communication terrestre, résultat tendant à montrer qu'*Ae. albopictus* se disperse en empruntant les routes. Ce phénomène est connu et a déjà été décrit pour d'autres espèces de moustiques (Durrheim, 1995).

La dengue pourra difficilement s'implanter sur l'île *via* les populations d'*Ae. aegypti* locaux. En revanche, l'importation de souches virales capables d'infecter efficacement *Ae. albopictus* ou encore l'importation de la forme domestique d'*Ae. aegypti* des régions voisines (avec lesquelles Madagascar entretient des liaisons aériennes) peut faire craindre l'introduction de la dengue à Madagascar comme cela a pu se produire à la Réunion avec l'épidémie de dengue de 1976 (Coulanges *et al.*, 1979).

La dengue en Guyane française et en Martinique

L'étude des populations du vecteur menée dans le département français de la Guyane a permis de démontrer la très forte différenciation génétique d'*Ae. aegypti* (Failloux *et al.*, 2002). Les taux d'infection expérimentale vis-à-vis des virus de la dengue, quoique très importants, sont cependant similaires (Fouque *et al.*, 2001). La forte compétence vectorielle des populations d'*Ae. aegypti* est en faveur de l'hypothèse d'une origine asiatique des moustiques issus d'une importation récente tout comme ce fut le cas pour *Ae. albopictus* arrivant sur le continent américain dans les années 1980-90 (Sprenger, Wuithiranyagool, 1986). Il semblerait qu'après les campagnes d'éradication d'*Ae. aegypti* menées par la Fondation Rockefeller en 1916, puis par l'Organisation panaméricaine de la santé (Pan American Health Organization) dans les années 1940-50 pour contrôler les épidémies urbaines de fièvre jaune (Fouque *et al.*, 1995), des ré-invasions de l'espèce se seraient produites à partir de pays où l'élimination du vecteur n'a pas été totale : Surinam, Guyana, Guyane française, Venezuela, Colombie, sud des États-Unis et îles de la Caraïbe. Ces ré-introductions multiples et successives peuvent expliquer l'hétérogénéité génétique des populations du vecteur qui présentent une forte réceptivité à la dengue.

En Martinique, les populations d'*Ae. aegypti* sont fortement différenciées et présentent des compétences vectorielles importantes et très hétérogènes (Yébakima, Failloux, 2002). Les campagnes d'éradication d'*Ae. aegypti* menées par la PAHO n'ont pas été un succès total. L'espèce étant restée présente dans quelques pays d'Amérique (cf. *supra*), l'hétérogénéité génétique des populations de moustiques peut s'expliquer par l'origine différente des introductions de l'espèce après l'arrêt des traitements.

Le contrôle de la transmission doit donc tenir compte des données sur les variations génétiques des populations de vecteurs. La stratégie de lutte ne sera pas la même selon que l'on a affaire à des populations génétiquement isolées ou entretenant d'importants échanges génétiques entre elles. Il est de ce fait important d'évaluer les compétences vectorielles de chaque population de moustiques issue d'un contexte éco-épidémiologique propre à chaque département français d'Amérique.

Capacité vectorielle et éléments de la bio-écologie d'*Ae. aegypti*

Pour estimer les capacités vectorielles des populations d'*Ae. aegypti*, Fouque (2001) a adapté la formule de MacDonald (1957), élaborée pour étudier la transmission du paludisme. Elle a ainsi calculé la capacité vectorielle d'*Ae. aegypti*, considérée comme le nombre de cas humains transmis à partir d'un seul cas, selon la formule : $C = ma^2bp^n / r(1 - \log_e p)$, dans laquelle les lettres désignent les paramètres suivants :

- m : densité de moustiques vecteurs piqueurs par homme (exprimée en nombre de femelles agressives) ;
- a : nombre de repas sanguins par moustique \times taux d'anthropophilie ;
- b : proportion de moustiques infectés ;
- p : probabilité de survie journalière pour un moustique ;
- n : durée d'incubation extrinsèque du virus dans le moustique ;
- r : durée de la virémie chez le patient.

Le risque de transmission est, par définition, d'autant plus grand que la capacité C est élevée. Par des expériences de capture, après ou sans marquage, il est possible d'estimer la densité de moustiques vecteurs (m) et la probabilité de survie journalière pour un moustique (p). De plus, l'échantillonnage du vecteur à différentes phases de sa vie marginale permet d'estimer la proportion de moustiques infectés (b) et le taux d'anthropophilie.

La densité de moustiques vecteurs par homme (m)

La densité de moustiques peut être mesurée soit directement en estimant le nombre de femelles d'*Ae. aegypti* dites agressives qui viennent piquer l'homme, soit indirectement par une série de méthodes basées sur l'étude des populations pré-imaginale (cf. chapitre 2 de ce rapport, « Méthodes d'évaluation de la densité des populations d'*Aedes aegypti* », par J.-P. Hervé).

En Guyane, dans différents quartiers de Cayenne, Sinnamary et Matoury, Fouque (1996, in Rapport de l'institut Pasteur de Guyane) a estimé les valeurs de (m) grâce à des captures effectuées avec l'aspirateur CDC en utilisant la méthode de Jolly-Seber (Krebs, 1989). Elle a obtenu des taux de recapture relativement faibles ($0,31 \pm 0,18$) et peu variables. La valeur de (m) semble peu varier dans l'année (Fouque, 1997, non publié). Pour comparaison, les taux moyens de recapture estimés pour des populations d'*Ae. aegypti* sont de 0,40 dans un village près de Mombasa au Kenya (Trpis, Hausermann, 1986), de 0,077 dans la partie nord de Mexico (Ordóñez-González *et al.*, 2001) et de 0,0247 à 0,0349 dans un village situé sur l'île de Hainan en Chine (Tsuda *et al.*, 2001).

La probabilité de survie journalière pour un moustique (p)

Au sein d'une population d'*Ae. aegypti*, la probabilité pour qu'un certain nombre de femelles survivent suffisamment longtemps (au moins une dizaine de jours) pour transmettre le virus après s'être infectées est évidemment directement affectée par la durée de vie moyenne des moustiques. Or l'âge réel d'une femelle est très difficile (sinon impossible) à estimer. À la notion d'âge chronologique, on a donc substitué celle d'âge physiologique ; elle peut être définie comme les marques des étapes successives de modifications irréversibles qui affectent les organes d'un insecte. Dans le cas d'une femelle de moustique, la méthode de détermination de l'âge physiologique s'appuie sur les modifications de l'appareil reproducteur qui se répètent chaque fois que se développe une ponte, chaque phase de développement entre deux pontes constituant un cycle gonotrophique (Detinova, 1963).

Si l'on connaît la durée de ce cycle (temps séparant deux pontes consécutives), on peut estimer facilement l'âge physiologique d'une femelle. Cette méthode est cependant difficile à mettre en œuvre dans les conditions de terrain, particulièrement dans le cas des moustiques du genre *Aedes*. On se contente donc de déterminer le taux de parturité de la population, c'est-à-dire le pourcentage de femelles pares. Les modifications des trachéoles ovariennes qui se produisent au cours du premier cycle permettent en effet de séparer facilement les femelles ayant pondu au moins une fois des femelles nullipares, c'est-à-dire n'ayant jamais pondu (Detinova, 1963). Ainsi, l'âge physiologique s'évalue-t-il précisément en déterminant le nombre de cycles gonotrophiques (méthode de Polodova).

Un certain nombre de mesures ont été effectuées au laboratoire (Do, Hiern, 1976b ; Étienne, 2001 ; Johnston, 1937 ; Macfie, 1915 ; Putnam, Shannon, 1934). Des expériences ont aussi été conduites sur le terrain dans différentes zones géographiques : en Australie (Canyon *et al.*, 1999b), en Asie (Pant, Yasuno, 1973 ; Vu, Hoang, 1996), en Afrique (Fisher *et al.*, 1974 ; Hervy, 1977, aux États-Unis (Morrison *et al.*, 1999 ; Seawright *et al.*, 1977). Il apparaît que la durée du cycle gonotrophique est en moyenne légèrement supérieure à trois jours chez *Ae. aegypti*. D'autres études, généralement

plus récentes et toujours réalisées sur le terrain, font état de cycles plus longs, allant jusqu'à six ou sept jours (Morrison *et al.*, 1999 ; Nayar, 1981 ; Reiter, 1996 ; Seawright *et al.*, 1977).

Les quelques résultats obtenus en Martinique par Étienne (2001) démontrent que la durée du cycle gonotrophique est variable selon l'origine des femelles d'*Ae. aegypti*. Ainsi, mesurée dans deux communes différentes de Martinique, la durée moyenne du cycle a-t-elle été estimée respectivement à 3,8 et 5,1 jours dans les mêmes conditions de laboratoire. Ces données sont d'une grande importance, car elles démontrent que le risque de transmission est variable dans des localités différentes, mêmes géographiquement proches.

À partir du taux de parturité et de la durée du cycle gonotrophique, on peut calculer un taux quotidien de survie moyen, si la population de moustique étudiée est en équilibre.

Jusqu'à présent, le calcul du taux de survie s'est essentiellement appuyé sur ces données relatives à l'état du tractus génital des femelles, et sur une série d'expériences faisant appel à la technique du lâcher-recapture d'adultes. Là aussi, les résultats sont variables selon les zones géographiques où les études ont été réalisées. Le taux de survie est compris entre 0,5 et 0,7 chez les mâles (Meir, Kay, 1998 ; Nayar, 1981 ; Tsuda *et al.*, 2001), mais est toujours plus élevé chez les femelles. Les valeurs extrêmes varient de 0,65 à 0,91, le taux moyen le plus fréquemment constaté étant de l'ordre de 0,85 (Focks *et al.*, 1981 ; McDonald, 1977 ; Muir, Kay, 1990 ; Nayar, 1981 ; Reiter *et al.*, 1991 ; Seawright *et al.*, 1977, Tsuda *et al.*, 2001). Ces données traduisent une longévité des adultes relativement peu élevée, du moins pour un vecteur d'arbovirus. Ainsi estime-t-on qu'une femelle d'*Ae. aegypti* vit en moyenne deux à trois semaines dans les conditions naturelles, même si, au laboratoire, quelques femelles ont survécu 40 jours (Gao *et al.*, 1984), 80 jours (Putnam, Shannon, 1934), voire 11 jours (McCray *et al.*, 1972). Le taux de survie est plus élevé chez les femelles âgées que chez les jeunes (Harrington *et al.*, 2001), et on peut penser que les femelles infectées ont une espérance de vie supérieures à celle de l'ensemble de la population.

Il est également possible de calculer le taux de survie journalier (p) à partir de la proportion de femelles paires (P) et de la durée du cycle gonotrophique (N) selon la formule de Davidson, $p = l \sqrt{\frac{N}{N+P}}$, dans laquelle l est durée du cycle gonotrophique, P le nombre de femelles paires, et N le nombre de femelles nullipares (Dannis, Mouchet, 1991).

En Guyane, à Cayenne et Macoury, Fouque (1996, *loc. cit.*) a estimé la probabilité de survie à une valeur beaucoup trop faible pour être compatible avec la transmission du virus. Une étude ultérieure à Sinnamary a donné une valeur du taux de survie de 0,64 (Fouque, 1998, non publié). Cette valeur reste faible en regard des taux de survie quotidienne cités dans la littérature qui varient de 0,8 à 0,9 en fonction des lieux et des saisons.

Le taux d'infection (b)

Le taux d'infection est déterminé par PCR (Lanciotti *et al.*, 1992) sur des moustiques adultes pour étudier la transmission horizontale, et sur des stades pré-imaginaux lorsque la transmission verticale est en cause. Fouque (1996, *loc.cit.*) a établi en Guyane l'existence d'une transmission verticale des virus de la dengue 10 fois plus élevée (0,7 %) que le taux calculé à Trinidad (Hull *et al.*, 1984). D'autres études font mention de valeurs de taux d'infection encore plus élevés, de l'ordre de 6,9 % à Singapour (Chung, Pang, 2002) et 11,6 % en Colombie (Romero-Vivas *et al.*, 1998). Ces données confirment le rôle de réservoir d'*Ae. aegypti* et expliqueraient la réapparition des cas de dengue dans un même lieu sans mouvement des populations de moustiques ni de personnes porteuses du virus.

Le taux d'anthropophilie

Pour évaluer le rôle épidémiologique d'un arthropode, il est nécessaire de préciser l'identité de ses hôtes naturels au travers de l'identification du sang absorbé. Pour ce faire, différentes techniques de mesure des taux d'anthropophilie sont connues, principalement fondées sur l'analyse, par la méthode ELISA (Service *et al.*, 1986), de l'origine animale des repas sanguins de femelles gorgées de sang capturées avec des aspirateurs CDC. En Guyane, un taux d'anthropophilie d'*Ae. aegypti* de 0,6 a

été calculé, 21 femelles gorgées sur 88 n'ayant pas pris leur repas sanguin sur homme (Fouque, *loc. cit.*, 1996).

Conséquences épidémiologiques

Il est généralement admis qu'une fois infecté, *Ae. aegypti* conserve le virus durant toute sa vie, même si son aptitude à transmettre ce dernier au cours de repas successifs peut varier pour chaque femelle (Cornet *et al.*, 1979). La durée d'incubation extrinsèque du virus de la dengue étant de l'ordre de 10 à 12 jours, selon les conditions de température, seule une fraction relativement faible de la population vit assez longtemps pour devenir infectante. Cependant, les repas sont souvent multiples au cours d'un seul cycle gonotrophique (Do, Hien, 1976a ; Klowden, Lea, 1978 ; MacClelland, Conway, 1971 ; Zoltowski *et al.*, 1978). Le pourcentage de repas interrompu est estimé à près de 50 % en Thaïlande et à 35 % à Porto Rico (Scott *et al.*, 2000). La grande majorité des femelles prennent deux repas par cycle, mais entre 5 et 10 % d'entre elles prennent un troisième repas. Le deuxième repas est pris immédiatement pour 40 à 65 % d'entre elles, mais au-delà de 24 heures (Scott *et al.*, 2000) et même de 48 heures (Fisher *et al.*, 1974) pour les autres. Une femelle d'*Ae. aegypti* vivant 21 jours est ainsi susceptible de piquer au minimum dix fois (Trpis, Hausermann, 1986), et même probablement plus. Malgré une faible longévité, une femelle infectée peut donc transmettre le virus à plusieurs hôtes.

La capacité vectorielle ainsi définie a permis à Fouque (1996, *loc. cit.*) de montrer qu'une brusque augmentation de la courbe de capacité vectorielle cumulée coïncidait dans le temps avec l'augmentation du nombre de cas de dengue ; ces augmentations correspondent à la période de forte transmission durant laquelle on observe un taux de survie des femelles plus élevé. Cette observation pourrait éventuellement, si elle est confirmée, servir d'indicateur pour définir un risque épidémique. La corrélation entre capacité vectorielle et risque épidémique devra être analysée avec soin ; cet outil quoique très informatif pour la recherche est actuellement difficilement applicable en routine opérationnelle.

Structure génétique et dispersion des moustiques

La connaissance du mode de dispersion d'*Ae. aegypti* est essentielle pour délimiter les zones de traitements insecticides. Dès la déclaration de cas de dengue, le service en charge du contrôle des vecteurs doit intervenir dans un rayon d'action dicté par la distribution des femelles d'*Ae. aegypti*. Étant donné que celle-ci est principalement dictée par la répartition et la densité des gîtes de ponte potentiels, les valeurs du rayon de dispersion varient selon le lieu et la période de l'année ; on a ainsi observé 580 m à Porto Rico (Reiter *et al.*, 1995), 154 m au Kenya (Trpis, Hausermann, 1986), 30,5 m \pm 4,5 m à Mexico (Ordonez-Gonzalez *et al.*, 2001) et de 30 à 75 m en Chine (Tsuda *et al.*, 2001). Par ailleurs, l'élimination des gîtes potentiels peut accentuer la dispersion des moustiques à la recherche de sites de ponte. Ainsi, des perturbations d'origine anthropique peuvent influencer sur les déplacements des populations d'*Ae. aegypti*. La structure génétique des populations peut ainsi s'en trouver modifiée.

En Guyane, la structure génétique de populations d'*Ae. aegypti* a été abordée à partir de l'étude de 14 échantillons de moustiques récoltés entre novembre 1997 et avril 1998. Les analyses génétiques effectuées indiquent que, quelle que soit la distance géographique considérée, une différenciation importante est détectée entre populations. L'hétérogénéité génétique observée pourrait être attribuée aux nombreux événements d'extinction, de réintroductions successives et de re-fondations qui ont accompagné la recolonisation du département, après l'arrêt du programme d'éradication d'*Ae. aegypti* dans les Amériques, consécutif aux résultats spectaculaires obtenus (Failloux *et al.*, 2002). Les réintroductions successives d'*Ae. aegypti* ont renforcé la divergence génétique. Ce profil est également observé dans d'autres îles de la région caraïbe (Tabachnick, 1991 ; Rawlins, 1998).

En Martinique, les résultats préliminaires ont montré qu'une forte différenciation génétique peut être décelée entre échantillons d'une même commune et entre échantillons appartenant à des communes différentes (Yébakima et Failloux, 2002).

Aucune donnée n'est actuellement disponible pour la Guadeloupe.

Recommandations

L'urbanisation anarchique de nombreuses villes tropicales a permis de réunir des facteurs propices à l'émergence de la dengue hémorragique. Les fortes densités humaines associées à de fortes densités de vecteurs, le développement des moyens rapides de transport, ont largement facilité la diffusion des épidémies de dengue ; aujourd'hui, les hommes porteurs du virus et les vecteurs voyagent beaucoup plus et plus vite. L'organisation génétique des populations de moustiques est influencée par les activités humaines. Tant par les déficiences des systèmes d'élimination des déchets, les défaillances des réseaux d'adduction d'eau, les traitements insecticides, que par son rapport individuel et social à l'environnement et son mode de gestion de l'eau domestique, l'homme agit sur les populations de moustiques, et ses comportements ont une incidence majeure sur l'épidémiologie de la dengue.

Dans les DFA, les études de la bio-écologie et des structures démographiques d'*Ae. aegypti* doivent être reprises et renforcées au niveau des populations de ce vecteur et en fonction de la structure génétique de ces dernières. Une meilleure compréhension des systèmes vectoriels locaux pourrait permettre de concentrer les efforts de lutte sur les populations présentant les risques de transmission et de propagation le plus élevés.

En Guyane, les populations d'*Ae. aegypti* sont fortement différenciées et entretiennent peu d'échanges. Des traitements focalisés autour des foyers immédiatement après la signalisation d'un cas de dengue pourraient contribuer à limiter la diffusion du virus. Un problème majeur réside pourtant dans les délais entre la déclaration d'un cas et le déclenchement de la lutte antivectorielle, d'autant que les valeurs importantes de compétence vectorielle signifient qu'il existe une bonne adaptation entre le vecteur et le virus.

En Martinique, le profil de différenciation des populations n'est pas le même : une organisation géographique de la différenciation génétique des populations de moustiques (regroupement par commune) a été décelée, suggérant un mode de fonctionnement de ces populations distinct de celles de Guyane, et différant en outre selon que l'on considère le nord ou le reste de l'île.

Peu de données existent pour la Guadeloupe. L'étude de bio-écologie du vecteur devra y être privilégiée et elle devra être menée en collaboration étroite avec le centre de démoustication de la Martinique, qui a déjà participé aux premiers travaux de ce genre dans les DFA.

Références bibliographiques

- AITKEN T. H., DOWNS W. G., SHOPE R. E., 1977 - *Aedes aegypti* strain fitness for yellow fever virus transmission. *Am J Trop Med Hyg*, 26 (5 Pt 1): 985-989.
- BEAVER P. C., JUNG R. C., 1985 - *Animal Agents and Vectors of Human Disease*. Philadelphia : Lea & Febiger, 281 p.
- BEGUN D. J., AQUADRO C. F., 1993 - African and North American populations of *Drosophila melanogaster* are very different at the DNA level. *Nature*, 365 (6446): 548-50.
- BOREL M., 1926 - Note préliminaire sur les moustiques de Cochinchine et du Sud-Annam (massif du Langbian), *Bulletin de la Societe de pathologie exotique*, 19 : 472-479.
- BOSIO C. F., FULTON R. E., SALASEK M. L., BEATY B. J., BLACK W. C. T., 2000 - Quantitative trait loci that control vector competence for dengue-2 virus in the mosquito *Aedes aegypti*. *Genetics*, 156 (2): 687-698.
- CANYON D. V., HII J. L., MULLER R., 1999 - Effect of diet on biting, oviposition, and survival of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol*, 36 (3): 301-308.
- CANYON D. V., HII J. L. K., MULLER R., 1999 - The frequency of host biting and its effect on oviposition and survival in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Bull. Entomol. Res.*, 89 : 35-39.
- CHEN W. J., WEI H. L., HSU E. L., CHEN E. R., 1993 - Vector competence of *Aedes albopictus* and *Ae. aegypti* (Diptera: Culicidae) to dengue 1 virus on Taiwan: development of the virus in orally and parenterally infected mosquitoes. *J Med Entomol*, 30 (3): 524-30.
- CHUNG Y. K., PANG F. Y., 2002 - Dengue virus infection rate in field populations of female *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Singapore. *Trop Med Int Health*, 7 (4): 322-330.

- CHUNGUE E., DEPARIS X., MURGUE B., 1998 - Dengue in French Polynesia: major features, surveillance, molecular epidemiology and current situation, *Pacific Health Dialog.*, 5(1) : 154-162.
- CONWAY G. R., TRPIS M., MCCLELLAND G. A. H., 1974 - Population parameters of the mosquito *Aedes aegypti* (L.) estimated by mark-release-recapture in a suburban habitat in Tanzania, *J. Animal Ecol.*, 43 : 289-304.
- CORNET M., ROBIN Y., ADAM C., VALADE M., CALVO M.-A., 1979 - Transmission expérimentale comparée du virus amaril et du virus Zika chez *Aedes aegypti* L. *Cahiers ORSTOM, Série Entomologie Médicale et Parasitologie*, 17 (1) : 47-53.
- COULANGES P., CLERC Y., JOUSSET F. X., RODHAIN F., HANNOUN C., 1979 - Dengue à la Réunion. Isolement d'une souche à l'institut Pasteur de Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, 72 (3): 205-9.
- CRAIG G. B. Jr., HICKEY W. A., 1967 - « Genetics of *Aedes aegypti* ». In WRIGHT J. W., PAL R. (eds) : *Genetics of Insect Vectors of Disease*, Amsterdam, Elsevier : 67-131.
- DANIS M., MOUCHET J. (coord.), 1991 - *Paludisme*. Paris, Ellipses/Aupelf, 240 p.
- DETINOVA T. S., 1963 - *Méthodes à appliquer pour classer par groupe d'âge les diptères présentant une importance médicale, notamment certains vecteurs du paludisme*. Genève, Organisation mondiale de la santé, coll. Série des monographies, vol. 47, 220 p.
- DO S. H., HIEN D. S., 1976 - Biology of *Aedes aegypti* (L., 1762) and *Aedes albopictus* (Skuse, 1895) (*Diptera, Culicidae*). IV. The feeding of females. *Acta Parasitol. Polonica*, 24 : 27-35.
- DO S. H., HIEN D. S., 1976 - Biology of *Aedes aegypti* (L., 1762) and *Aedes albopictus* (Skuse, 1895) (*Diptera, Culicidae*). V. The gonotrophic cycle and oviposition. *Acta Parasitol. Polonica*, 24 : 37-55.
- DOBZHANSKY T., 1950 - Mendelian population and their evolution. *Am. Nat.*, 84 : 401-418.
- DUPON J. F. (ed.), BONVALLOT J. (ed.), VIGNERON E. (ed.), GAY J. C. (collab.), MORHANGE C. (collab.); OLLIER C. (collab.), PEUGNIEZ G. (collab.), REITEL B. (collab.), YON-CASSAT F. (collab.), DANARD M. (coord.), LAIDET, 1993 - *Atlas de Polynésie française*. Paris, Éditions de l'Orstom, 250 p.
- DURRHEIM D. N., 1995 - Taxi rank malaria. *British medical journal*, 311(7018):1507.
- ERLICH H. A., ARNHEIM N., 1992 - Genetic analysis using the polymerase chain reaction. *Annu. Rev. Genet.*, 26 : 479-506.
- ÉTIENNE M., 2001 - *Aspects entomologiques de la dengue en Martinique : approche de l'écologie imaginable d'*Aedes aegypti* dans un foyer d'endémie*. DEA de parasitologie, Université de Montpellier-II, 25 p.
- FAILLOUX A. B., DARIUS H., PASTEUR N., 1995 - Genetic differentiation of *Aedes aegypti*, the vector of dengue virus in French Polynesia. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 11 (4) : 457-462.
- FAILLOUX A. B., FOUQUE F., VAZEILLE M., LAVENTURE S., RODHAIN F. - A population genetic study of a vector species: *Aedes aegypti* in French Guiana. *Med. Vet. Entomol.* (sous presse).
- FAILLOUX A. B., UNG A., RAYMOND M., PASTEUR N., 1994 - Insecticide susceptibility in mosquitoes (*Diptera: Culicidae*) from French Polynesia. *J. Med. Entomol.*, 31(5) : 639-644.
- FAILLOUX A.-B., VAZEILLE M., RODHAIN F. - Geographic genetic variation in populations of the dengue virus vector *Aedes aegypti*. *Journal of Molecular Evolution* (sous presse).
- FOCKS D. A., SACKETT S. R., BAILEY D. L., DAME D. A., 1981 - Observations on container-breeding mosquitoes in New Orleans, Louisiana with estimate of the populations density of *Aedes aegypti* (L.). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30 : 1329-1335.
- FONTENILLE D., RODHAIN F., 1989 - Biology and distribution of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in Madagascar. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 5(2) : 219-225.
- FOUQUE F., REYNES J. M., MOREAU J. P., 1995 - Dengue in French Guiana, 1965-1993. *Bull Pan Am Health Organ.*, 29(2):147-155.
- FOUQUE F., VAZEILLE M., MOUSSON L., GABORIT P., CARINCI R., ISSALY J., RODHAIN F., FAILLOUX A. B., 2001 - *Aedes aegypti* in French Guiana: susceptibility to a dengue virus. *Trop Med Int Health*, 6(1) : 76-82.

- GAO J. Z., ZHEN Z. Y., XUE J. M., HUANG P. Y., ZHAO J. P., CAO N. H., 1984 - Studies on the longevity of adult *Aedes (S.) albopictus* (Skuse): the longevity of caged females under laboratory conditions. *Acta Entomol. Sinica*, 27 : 182-188.
- GUBLER D. J., NALIM S., TAN R., SAIPAN H., SULIANTI SAROSO J., 1979 - Variation in susceptibility to oral infection with dengue viruses among geographic strains of *Aedes aegypti*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 28(6) : 1045-1052.
- HALSTEAD S. B., 1966 - Mosquito-borne haemorrhagic fevers of South and South-East Asia. *Bulletin W.H.O.*, 35 : 3-15.
- HAMMON W. McD., RUDNICK A., SATHER G., ROGERS K. D., MORSE L. J., 1960 - New hemorrhagic fevers of children in the Philippines and Thailand. *Trans. Assoc. Amer. Phys.*, 73 : 140-155.
- HARDY J. L., HOUK E. J., KRAMER L. D., REEVES W. C., 1983 - Intrinsic factors affecting vector competence of mosquitoes for arboviruses. *Annu Rev Entomol.*, 28 : 229-262.
- HARRINGTON L. C., BUONACCORSI J. P., EDMAN J. D., COSTERO A., KITTAYAPONG P., CLARK G. G., SCOTT T. W., 2001 - Analysis of survival of young and old *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae) from Puerto Rico and Thailand. *J. Med. Entomol.*, 38(4) : 537-547.
- HERVY J. P., 1977 - Expérience de marquage-lâcher-recapture portant sur *Aedes aegypti* Linné, en zone de savane soudanienne ouest-africaine. I. Le cycle trophogonique. *Cahiers ORSTOM, Série Entomologie Médicale et Parasitologie*, 15(4) : 353-364
- HUBER K., LE LOAN L., HOANG T. R., RODHAIN F., TIEN T. K., FAILLOUX A. B., 2000 - *Aedes aegypti* in Vietnam: Ecology, genetic structure, vectorial competence and resistance to insecticides. *Ann. Soc. Entomol. fr.*, 36(2) : 109-120.
- HUBER K., LE LOAN L., HOANG T. H., RAVEL S., RODHAIN F., FAILLOUX A. B., 2002 - Genetic differentiation of the dengue vector, *Aedes aegypti* (Ho Chi Minh City, Vietnam) using microsatellite markers. *Molecular Ecology*, 11(9) : 1629-1635.
- HUBER K., MOUSSON L., RODHAIN F., FAILLOUX A. B., 2001 - Isolation and variability of polymorphic microsatellite loci in *Aedes aegypti*, the vector of dengue viruses, *Mol. écol. notes*, 1(4) : 219-222.
- HULL B., TIKASINGH E., DE SOUZA M., MARTINEZ R., 1984 - Natural transovarial transmission of dengue 4 virus in *Aedes aegypti* in Trinidad. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 33(6) : 1248-1250.
- JOHNSON H. A., 1937 - Note on the continuous rearing of *Aedes aegypti* in the laboratory. *Publ. Hlth Rep. Wash.*, 52 : 1177-1179.
- KLOWDEN M. J., LEA A. O., 1978 - Blood meal size as a factor affecting continued host-seeking by *Aedes aegypti* (L.). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 27(4) : 827-831.
- KREBS C. J., 1989 - *Ecological methodology*. New York, Harper & Row, 654 p.
- LANCIOTTI R. S., CALISHER C. H., GUBLER D. J., CHANG C. J., VORNDAM A. V., 1992 - Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.*, 30 : 545-551.
- LEWONTIN R. C., 1991 - Perspectives: 25 Years Ago in Genetics: Electrophoresis in the development of evolutionary genetics: Milestone or Millstone? *Genetics*, 128 : 657-662.
- MACCLELLAND G. A. H., CONWAY G. R., 1971 - Frequency of blood feeding in the mosquito *Aedes aegypti*. *Nature*, 232(5311) : 485-486.
- MACDONALD G., 1957 - *The Epidemiology and Control of Malaria*. London, New York, Oxford University Press, 201 p.
- MACDONALD P. T., 1977 - Population characteristics of domestic *Aedes aegypti* (Diptera: culicidae) in villages on the Kenya Coast I. Adult survivorship and population size. *J. Med. Entomol.*, 14(1) : 42-48.
- MACFIE J. W. S., 1915 - Observations on the bionomics of *Stegomyia fasciata*. *Bull. Entomol. Res.*, 6 : 205-229.
- MCCRAY E. M. Jr., MCCRAY T. L., SCHOOF H. F., 1972 - Effects of air currents upon life span (longevity) of adult *Aedes aegypti* (L.) in the laboratory. *Mosquito News*, 32 : 620-622.
- METSELAAR D., GRAINGER C. R., OEI K. G., REYNOLDS D. G., PUDNEY M., LEAKE C. J., TUKEI P. M., D'OFFAY R. M., SIMPSON D. I., 1980 - An outbreak of type 2 dengue fever in the

- Seychelles, probably transmitted by *Aedes albopictus* (Skuse). *Bull World Health Organ.*, 58(6):937-943.
- MORRISON A. C., COSTERO A., EDMAN J. D., CLARK G. G., SCOTT T. W., 1999 - Increased fecundity of *Aedes aegypti* fed human blood before release in a mark-recapture study in Puerto Rico. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 15(2) : 98-104.
- MOUSSON L., VAZEILLE M., CHAWPROM S., PRAJAKWONG S., RODHAIN F., FAILLOUX A. B., 2002 - Genetic structure of *Aedes aegypti* populations in Chiang Mai (Thailand) in relation with dengue transmission. *Trop Med Int Health.*, 7(10):865-872.
- MUIR L. E., KAY B. H., 1998 - *Aedes aegypti* survival and dispersal estimated by mark-release-recapture in northern Australia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 58(3) : 277-282.
- NAYAR J. K., 1981 - *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae): observations on dispersal, survival, insemination, ovarian development and oviposition characteristics of a Florida population. *J. Florida Anti Mosquito Assoc.*, 52 : 24-40.
- ORDONEZ-GONZALEZ J. G., MERCADO-HERNANDEZ R., FLORES-SUAREZ A. E., FERNANDEZ-SALAS I., 2001 - The use of sticky ovitraps to estimate dispersal of *Aedes aegypti* in northeastern Mexico. *J. Am. Mos. Control Assoc.*, 17(2) : 93-97.
- PALUMBI S. R., BAKER C. S., 1994 - Contrasting population structure from nuclear intro sequences and mtDNA of humpback whales. *Mol. Biol. Evol.*, 11(3) : 426-435.
- PANT C. P., YASUNO M., 1973 - Field studies on the gonotrophic cycle of *Aedes aegypti* in Bangkok, Thailand. *J. Med. Entomol.*, 10(2) : 219-223.
- PAUPY C., VAZEILLE-FALCOZ M., MOUSSON L., RODHAIN F., FAILLOUX A. B., 2000 - *Aedes aegypti* in Tahiti and Moorea (French Polynesia : isoenzyme differentiation in the mosquito population according to human population density. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 62(2) : 217-224.
- PUTNAM P., SHANNON R. C., 1934 - The biology of *Stegomyia* under laboratory conditions. *Proc. Entomol. Soc. Washington*, 36 : 217-241.
- RAWLINS S. C., 1998 - Spatial distribution of insecticide resistance in Caribbean populations of *Aedes aegypti* and its significance. *Rev Panam Salud Publica*, 4(4):243-251
- REITER P., 1996 - Oviposition et dispersion d'*Aedes aegypti* dans l'environnement urbain. *Bull. Soc. path. exo.*, 89(2) : 120-122.
- REITER P., AMADOR M. A., ANDERSON R. A., CLARK G. G., 1995 - Short report: dispersal of *Aedes aegypti* in an urban area after blood feeding as demonstrated by rubidium-marked eggs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 52(2) : 177-179.
- REITER P., AMADOR M. A., COLON N., 1991 - Enhancement of the CDC ovitrap with hay infusions for daily monitoring of *Aedes aegypti* populations. *J. Am. Mosquito Control Assoc.*, 7(1) : 52-55.
- RODIER G. R., GUBLER D. J., COPE S. E., CROPP C. B., SOLIMAN A. K., POLYCARPE D., ABDOURHAMAN M. A., PARRA J. P., MASLIN J., ARTHUR R. R., 1996 - Epidemic dengue 2 in the city of Djibouti 1991-1992. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 90(3) : 237-240.
- ROMERO-VIVAS C. M., LEAKE C. J., FALCONAR A. K., 1998 - Determination of dengue virus serotypes in individual *Aedes aegypti* mosquitoes in Colombia. *Med. Vet. Entomol.*, 12(3) : 284-288.
- ROSEN L., GUBLER D. J., 1974 - The use of mosquitoes to detect and propagate dengue viruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 23(6) : 1153-1160.
- SALEH A. S., HASSAN A., SCOTT R. M., MELLICK P. W., OLDFIELD E. C. III, PODGORE J. K., 1985 - Dengue in north-east Africa. *Lancet*, 2(8448) : 211-212.
- SCOTT T. W., AMERASINGHE P. H., MORRISON A. C., LORENZ L. H., CLARK G. G., STRICKMAN D., KITTAYAPONG P., EDMAN J. D., 2000 - Longitudinal studies of *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: Blood feeding frequency. *J. Med. Entomol.*, 37 : 89-101.
- SEAWRIGHT J. A., DAME D. A., WEIDHAAS D. E., 1977 - Field survival and ovipositional characteristics of *Aedes aegypti* and their relation to population dynamics and control. *Mosquito News*, 37 : 62-70.
- SERVICE M. W., VOLLER A., BIDWELL D. E., 1986 - The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test for the identification of blood-meals of haematophagous insects. *Bull. Entomol. Res.*, 76 : 321-330.

- SLATKIN M., 1985 - Gene flow in natural populations. *Ann Rev. Ecol. Syst.*, 16 : 393-430.
- SLATKIN M., 1987 - Gene flow and the geographic structure of natural populations, *Science*, 236(4803) : 787-792.
- SPRENGER D., WUITHIRANYAGOOOL T., 1986 - The discovery and distribution of *Aedes albopictus* in Harris County, Texas. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 2(2) : 217-219.
- STANTON A. T., 1920 - Mosquitoes of far eastern ports with special reference to the prevalence of *Stegomyia fasciata*. *Bull. Entomol. Res.*, 10 : 333-334.
- TABACHNICK W. J., 1991 - Evolutionary genetics and arthropod-borne disease: the yellow fever mosquito. *Am. Entomol.*, 37 : 14-24.
- TARDIEUX I., POUPEL O., LAPCHIN L., RODHAIN F., 1990 - Variation among strains of *Aedes aegypti* in susceptibility to oral infection with dengue virus type 2. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 43(3) : 308-313.
- TIEN T. K., VAZEILLE-FALCOZ M., MOUSSON L., HOANG T. H., RODHAIN F., HUONG T. H., FAILLOUX A. B., 1999 - *Aedes aegypti* in Ho Chi Minh city (Vietnam) : Susceptibility to dengue 2 Virus and genetic differentiation. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 93(6) : 581-586.
- TRPIS M., HAUSERMANN W., 1986. Dispersal and other population parameters of *Aedes aegypti* in an african village and their possible significance in epidemiology of vector-borne diseases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 35(6) : 1263-1279.
- TSUDA Y., TAKAGI M., WANG S., WANG Z., TANG L., 2001 - Movement of *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae) released in a small isolated village on Hainan Island, China. *J. Med. Entomol.*, 38(1) : 93-98.
- VAN ANH T. N., MOUSSON L., HUBER K., LO L. V., FAILLOUX A. B., 2001 - *Aedes aegypti* (Linné, 1762) and *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera : Culicidae) in dengue transmission in Nha Trang (South Vietnam) : preliminary results. *Ann. Soc. entomol. fr.*, 37(4) : 473-479.
- VAZEILLE M., MOUSSON L., RAKATOARIVONY I., VILLERET R., RODHAIN F., DUCHEMIN J. B., FAILLOUX A. B., 2001 - Population genetic structure and competence as a vector for dengue type 2 virus of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from Madagascar. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 65(5) : 491-497.
- VAZEILLE-FALCOZ M., MOUSSON L., RODHAIN F., CHUNGUE E., FAILLOUX A.-B., 1999 - Variation in oral susceptibility to dengue type 2 virus of populations of *Aedes aegypti* from the islands of Tahiti and Moorea, French Polynesia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 60 : 292-299.
- VU S. N., HOANG T. N., 1996 - Dengue vectors in Viet Nam. *Dengue Bull.*, 20 : 66-70.
- WALLACE B., 1968 - *Topics in Population Genetics*. New York, W. W. Norton, 481 p.
- WHITLOCK M. C., MCCAULEY D. E., 1999 - Indirect measures of gene flow and migration: FST not equal to $1/(4Nm + 1)$. *Heredity*, 82(Pt 2) : 117-125.
- WRIGHT S., 1931 - Evolution in Mendelian populations. *Genetics*, 16 : 97-159.
- YAN G., ROMERO-SEVERSON J., WALTON M., CHADEE D. D., SEVERSON D. W., 1999 - Population genetics of the yellow fever mosquito in Trinidad: comparisons of amplified length polymorphism (AFLP) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) markers. *Mol. Ecol.*, 8(6) : 951-963.
- YEBAKIMA A., FAILLOUX A. B., 2002 - *Compétence vectorielle et génétique des populations d'Aedes aegypti à la Martinique, rapport intermédiaire*. Centre de démoustication de la Martinique.
- ZHENG L., COLLINS F. H., KUMAR V., KAFATOS F. C., 1993 - A detailed genetic map for the X chromosome of the Malaria vector, *Anopheles gambiae*. *Science*, 261(5121) : 605-608.

CHAPITRE 2

Méthodes d'évaluation des densités de populations d'*Aedes aegypti*

Jean-Pierre HERVÉ

Préalable

Sur le plan épidémiologique, la circulation de la dengue dans les DFA est le fait d'une transmission entre l'homme et le vecteur inter-humain *Aedes aegypti*. On peut notamment craindre l'apparition d'une épidémie si les deux conditions suivantes sont réunies (Gayral, Cavier, 1971) : (i) un nombre suffisant d'hôtes vertébrés potentiels et (ii) un nombre suffisant de moustiques vecteurs.

En la matière, la principale difficulté est de déterminer la densité de moustiques à partir de laquelle le risque épidémique existe, notamment à cause de l'hétérogénéité génétique des différentes populations d'*Ae. aegypti*, dont la compétence vectorielle et la biologie varient en fonction des facteurs abiotiques et virologiques.

Tout modèle prédictif destiné à évaluer le risque épidémique de la dengue doit intégrer le facteur « densité agressive » du vecteur. Cette densité peut être mesurée soit directement en estimant le nombre de femelles d'*Ae. aegypti* qui viennent piquer l'homme, soit indirectement par une série de méthodes fondées, entre autres, sur l'étude des populations pré-imaginales.

Évaluation de la densité d'*Aedes aegypti* à partir des populations d'adultes

Mesure de la fraction agressive de la population d'*Ae. aegypti*

Cela consiste à évaluer le nombre de femelles d'*Aedes aegypti* qui sont activement à la recherche d'un hôte pour s'alimenter.

Mesure directe de la population agressive

Captures sur homme

L'homme sert à la fois d'appât et de récolteur de moustiques (Kerr, 1933). Pour ce faire, il se tient le plus souvent assis et immobile en attendant que les femelles de moustiques en quête de nourriture viennent se poser sur lui, généralement sur une de ses jambes qu'il a pris soin de découvrir (Kumm, Novis, 1938). *Ae. aegypti* est capturé soit directement dans un tube à hémolyse, soit au moyen d'un aspirateur à bouche ou d'un petit filet, avant qu'il ait le temps de s'alimenter. L'efficacité de cette méthode de capture est fonction, bien évidemment de l'agilité du captureur, mais aussi de son attractivité pour le moustique, qui varie énormément d'un individu à l'autre (Khan *et al.*, 1965 ; Khan,

et al., 1971 ; Schreck, *et al.*, 1990). Ce biais individuel est contourné par l'utilisation d'un grand nombre de captureurs (Haddow, 1954). Pour tenir compte des fractions endophages et exophages de la population vectrice, on procède à ces captures simultanément à l'intérieur et à l'extérieur des habitations.

La densité agressive s'évalue sur 24 heures. En fait, elle peut être estimée par extrapolation des résultats obtenus aux heures où *Ae. aegypti* est le plus abondant (Corbet, Smith, 1974). Les captures peuvent, dans ce cas, avoir lieu lors de la période d'agressivité maximale des femelles. Celles-ci sont susceptibles de piquer pratiquement à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit (Barrera *et al.*, 1992 ; Diarrassouba, Dossou-Yovo, 1997). Elles restent cependant, sur l'ensemble de leur zone de répartition, essentiellement diurnes (Rodhain 1996), aussi bien en Asie (Atmosoedjono *et al.*, 1972 ; Nelson *et al.*, 1978 ; Pandian, Dwarakanath, 1992 ; Thavara *et al.*, 2001) qu'en Amérique du Sud (Chadee, Martinez, 2000 ; Tinker, Olano, 1993) ou en Afrique (Bang *et al.*, 1979 ; Rickenbach *et al.*, 1971). Généralement, les femelles sont particulièrement agressives en fin d'après-midi et au crépuscule (Bertram *et al.*, 1958 ; Boorman, 1960 ; Hervy, 1976 ; Kerr, 1933 ; Thomas, 1960). C'est donc plutôt dans la seconde partie de la journée qu'il est le plus souvent opportun de réaliser ce type de captures.

La capture sur homme est, en principe, le seul moyen de mesurer avec exactitude le contact homme-vecteur et donc, théoriquement, d'apporter les données indispensables à une modélisation du « risque dengue ». Cependant, pour qu'une telle méthode soit fiable en tant que véritable soutien à la surveillance entomologique, il convient de multiplier les points de capture, ce qui implique un surcoût financier important. En outre, la possibilité de transmission du virus à l'homme existe, notamment en période épidémique ou pré-épidémique... Si l'utilisation des « captures sur homme » est donc à proscrire en routine dans un programme de surveillance, ce type de capture ne s'impose pas moins dans le cadre des programmes de recherche qui devront être conduits dans les DFA, notamment ceux destinés à étalonner les méthodes de substitution qui seront utilisées.

Piège à appât humain

Il s'agit d'éviter tout contact entre le moustique et l'homme qui lui sert d'appât. Ce dernier prend place sous une moustiquaire de petite taille qui le protège des piqûres. Homme et petite moustiquaire sont ensuite recouverts par une moustiquaire beaucoup plus grande (ou par toute autre enceinte) qui dispose d'une entrée par laquelle les moustiques peuvent pénétrer mais dont ils sont dans l'impossibilité de sortir (Manalang, 1931). Cette méthode s'est révélée très efficace pour les anophèles mais beaucoup moins pour les *Aedes* (Bertram, McGregor, 1956 ; Colless, 1959 ; Hamon, 1964 ; Reid, 1961 ; Service, 1963 ; Wharton, 1953). En outre, il n'a pas été possible d'établir de lien entre la composition des populations d'*Aedes* prises sous moustiquaire et celles capturées conjointement sur homme, même si le rendement en *Ae. aegypti* sous moustiquaire-piège est parfois supérieur à celui des autres méthodes de capture (Bown, Bang, 1980).

Cette méthode a essentiellement été utilisée pour des moustiques dont l'activité est nocturne, donc très peu pour *Ae. aegypti*. Elle paraît cependant intéressante, mais nécessiterait un travail de mise au point avant de pouvoir être utilisée en routine. Celui-ci pourrait être conduit en Martinique ou à Cayenne.

Piège à appât animal

D'un point de vue théorique, substituer à l'homme un appât animal présente un énorme avantage, car il s'agit toujours d'attirer la fraction agressive de la population de moustiques, sans toutefois exposer l'homme aux risques dus aux piqûres. Il existe donc toute une série de pièges basés sur ce principe. Ceux-ci portent le plus souvent le nom de leur concepteur. Forme et taille sont adaptées à l'appât utilisé. Les pièges à ruminants (bovins, moutons) n'ont jamais permis la capture en nombre important d'*Aedes* du sous-genre *Stegomyia* (Forattini *et al.*, 1981 ; Hribar, Gerhard, 1986 ; Hudson, 1983 ; Kay, Bulfin, 1977 ; Mitchell *et al.*, 1985 ; Mporfu, Masendu, 1986 ; Trapido, Aitken, 1953 ; Wright, DeFoliart, 1970). Les résultats obtenus avec les petits mammifères (pour l'essentiel des rongeurs), les oiseaux ou les reptiles ne sont pas meilleurs. (Aitken *et al.*, 1968 ; de Freitas *et al.*, 1966 ; Dégallier *et al.*, 1983 ; Emord, Morris, 1982 ; Hibler, Olsen, 1965 ; Jupp, 1978 ; Kimsey, Brittnacher, 1985 ; Labuda, Nosek, 1978 ; Lumsden, 1958 ; Minter, 1961 ; Service, 1971 ; Tikasingh, Davies, 1972).

Il est évident qu'*Ae. aegypti* est une espèce très fortement anthropophile. Lorsque les moustiques proviennent de l'abord immédiat des habitations, l'analyse des repas sanguins démontre en effet que la quasi-totalité d'entre eux se sont gorgés sur l'homme (Tinker, Olano, 1993). Ce n'est cependant pas toujours le cas (Gouck, 1970) et cette espèce est signalée comme piquant les rongeurs dans des proportions qui ne dépassent que rarement les 30 % (Kline, 1998 ; Mukwaya, 1974 ; Posey *et al.*, 1998), ou les oiseaux (Davis, Philip, 1931) ou encore certains gros mammifères tels que des bovins (Service, 1964).

En fait, le faible rendement en *Ae. aegypti* de ce type de capture est peut-être simplement dû au fait que les pièges n'ont jamais été utilisés spécifiquement pour cette espèce (pièges disposés dans des endroits et à des heures peu favorables).

Dans le cas particulier des DFA, les populations d'*Ae. aegypti* sont toutes domestiques ou péri-domestiques et sont très largement anthropophiles. En Martinique, elles se gorgent cependant facilement sur poulet en élevage. Il ne faut donc pas exclure la possibilité d'utiliser cette forme de piégeage, sous réserve là aussi d'une mise au point en laboratoire.

Pièges à attractifs chimiques

Dans ce type de piège, on remplace l'appât par des substances chimiques susceptibles d'attirer les femelles affamées, lorsqu'elles sont en mouvement à la recherche d'un hôte. Le gaz carbonique CO² a été abondamment utilisé car il est considéré, souvent à juste titre, comme attractif pour les moustiques (Kline *et al.*, 1990 ; McIver, McElligot, 1989). Diverses substances chimiques ont également été testées (Bernier *et al.*, 1999, 2000 ; Canyon, Hii, 1997 ; Kline, 1998) sur *Ae. aegypti*.

Dans la plupart des cas, un petit ventilateur, qui fonctionne avec des piles, empêche la fuite du moustique. Les attractifs, et plus particulièrement le CO², sont souvent utilisés en complément de pièges lumineux (Sudia, Chamberlain, 1962).

Ces procédés ne se sont jamais concrétisés par la constitution d'un piège vraiment efficace pour la capture des femelles d'*Ae. aegypti*.

Utilisation de pièges faisant appel à des attractifs visuels

Ces pièges concernent les femelles en déplacement, donc avant tout celles qui sont à la recherche de nourriture. Ils sont cependant susceptibles d'attirer également les femelles en quête d'un abri pour se reposer ou, dans une moindre mesure certainement, d'un gîte de ponte.

Pièges lumineux

De nombreux moustiques sont attirés par la lumière, d'où la conception de multiples pièges lumineux. Le piège CDC Light-trap (Sudia, Chamberlain, 1962) est certainement le plus utilisé d'entre eux. Il présente le gros avantage d'être démontable et facilement transportable. Son faible encombrement permet de l'installer sans problème à l'intérieur et à l'extérieur des habitations. Il est bien sûr essentiellement destiné à la capture de moustiques nocturnes et, par conséquent, a été abondamment utilisé pour la capture des vecteurs du paludisme. Il permet la capture d'*Ae. aegypti* lorsque celui-ci est partiellement nocturne ou crépusculaire (Odetoyinbo, 1969). Cependant les auteurs qui l'ont testé spécifiquement pour cette espèce font tous état d'un très faible rendement (Atmosoedjono *et al.*, 1973 ; Mboera *et al.*, 2000 ; Valder *et al.*, 1971 ; Vargas, Prusak, 1994). La modification du spectre lumineux avec utilisation de lumière UV (Service, 1970), ou encore de lumière chimique (Service, Highton, 1980), n'améliore en rien les captures de cette espèce.

Piège à attractif visuel utilisé en extérieur

Les femelles d'*Ae. aegypti* marquent une nette préférence pour les objets de couleur sombre plutôt que pour ceux de couleur claire. Elles sont également attirées par les surfaces brillantes au détriment des surfaces ternes (Peterson, Brown, 1951 ; Sippell, Brown, 1953).

Ce principe a permis la mise au point d'un piège destiné plus particulièrement à la capture des femelles d'*Ae. aegypti* (Fay, 1968 ; Fay, Prince, 1970). Ce piège, couramment appelé piège « Prince-Fay », donne toujours d'excellents résultats lors de captures réalisées en extérieur (Bond *et al.*, 1970). Il s'est, en toutes circonstances, montré supérieur aux autres techniques de piégeage auxquelles il a été

comparé, et, à chaque fois avec un très bon rendement (Brody, 1979 ; Canyon, Hii, 1997 ; Jensen *et al.*, 1994).

Le piège « Prince-Fay » est également efficace pour la capture d'*Ae. albopictus* (Fay, Prince, 1970).

Cette méthode devra être testée et utilisée si son rendement se révèle efficace dans les conditions des DFA. Elle ne concerne que la fraction exophile de la population, ce qui limite son usage. Il paraît de toute façon indispensable de procéder à des études préalables avant d'envisager son utilisation sur le terrain.

Pièges à attractif visuel utilisés à l'intérieur des habitations

Basé sur le même principe, un autre piège s'adresse à la fraction endophile de la population. Il utilise en outre la propension des adultes d'*Ae. aegypti*, lorsqu'ils recherchent un lieu de repos dans les habitations, à se réfugier dans les coins sombres.

Il est constitué de boîtes en Plexiglas de petites dimensions, peintes en blanc à l'extérieur, et en noir ou bleu à l'intérieur. On y ajoute un récipient contenant de l'eau (Yasuno, Rajagopalan, 1977). Ce type de piège s'est montré efficace à Trinidad (Nathan, 1981) et en Thaïlande (Edman *et al.*, 1997 ; Kittayapong *et al.*, 1997). Les femelles d'*Ae. aegypti* prises dans les pièges représentent entre 30 et 60 % de la faune résiduelle des maisons dans lesquelles le système a été testé.

Mesure de la fraction de la population adulte au repos

La plupart des techniques de capture concernent les femelles de moustiques en activité, alors que celles-ci passent beaucoup plus de temps au repos. Dans les DFA, où *Ae. aegypti* est domestique et péri-domestique, les femelles s'éloignent très peu des habitations. On peut donc raisonnablement envisager ce type de capture.

Récolte de la faune résiduelle endophile

Le succès que peut rencontrer ce type de récolte dépend du taux d'endophilie. Celui-ci est souvent difficile à estimer et varie selon les régions biogéographiques ou les localités. D'une façon générale, la tendance à l'endophilie et/ou à l'endophagie est élevée (supérieure à 80 %) dans la région néotropicale (Barrera *et al.*, 1992 ; de Barata *et al.*, 2001 ; Gonzalez *et al.*, 1984 ; Perich *et al.*, 2000 ; Scott *et al.*, 2000 ; Thavara *et al.*, 2001). En Afrique, en revanche, cette tendance peut s'inverser dans certains cas (Mukwaya, 1974).

Les moyens mis en œuvre pour la récolte de la faune culicidienne résiduelle à l'intérieur des habitations sont variés. Ils font appel à la récolte à vue au moyen de tube à hémolyse, d'aspirateur à bouche ou à pile, mais aussi à la pulvérisation d'insecticides avec récolte des moustiques sur un drap. Dans le cas d'*Ae. aegypti*, la méthode la plus rationnelle semble être l'utilisation d'un aspirateur de type « CDC backpack » (Clark *et al.*, 1994).

Cette technique a été utilisée en Guyane (Fouque, *in* Rapport annuel d'activité du Laboratoire d'entomologie médicale de l'institut Pasteur de la Guyane, 1997), à Porto Rico et en Thaïlande (Scott *et al.*, 2000) ainsi qu'au Brésil (de Barata *et al.*, 2001). En Guyane, elle a permis de suivre les fluctuations de la densité des populations d'*Ae. aegypti*, dans un certain nombre d'habitations sélectionnées. Aucune relation n'a d'ailleurs pu être mise en évidence entre les densités ainsi observées et le nombre de cas de dengue. Cette méthode est cependant lourde et difficile à mettre en œuvre. Elle n'est donc pas à utiliser en routine dans un système de surveillance.

Mesure de la fraction exophile de la population

La récolte de la fraction exophile fait appel soit à la récolte au filet, soit à l'utilisation d'un aspirateur de type « CDC backpack ». Hélas, ces récoltes *in natura* prennent toujours beaucoup de temps et ne donnent généralement que peu de résultats.

Estimation de la densité fondée sur les stades pré-imaginaux

Les gîtes larvaires d'*Ae. aegypti* sont essentiellement domestiques et péri-domestiques. Leur recensement est assez facile. Une attention particulière, et relativement ancienne, a donc été donnée à la surveillance des populations pré-imaginale de ce moustique. Celle-ci occupe aujourd'hui une place importante à la fois dans les programmes de surveillance de la dengue (Alves, da Sylva, 2001 ; Rodriguez *et al.*, 2001 ; Thavara *et al.*, 2001) et dans le contrôle de l'efficacité des programmes de lutte contre son vecteur (Cardoso *et al.*, 1996 ; Chiaravalloti *et al.*, 1999 ; Wang *et al.*, 2000).

Échantillonnage des populations d'œufs

Les œufs peuvent être récoltés directement dans leurs gîtes naturels ou à partir de gîtes artificiels mis en place pour attirer les femelles à la recherche d'un lieu de ponte.

Récolte des œufs à partir des gîtes de ponte naturels

La récolte directe des œufs dans leurs gîtes naturels tient plutôt ici de l'anecdote. Dans le cas d'*Ae. aegypti*, les débris secs ou humides sont récoltés à l'intérieur de trous d'arbre (Buxton, Breland, 1952 ; Dunn, 1926 ; Trpis, 1972), de trous de rochers (Trpis *et al.*, 1971) ou de tout autre type de récipients plus ou moins liés à l'habitat (Lambrecht, Peterson, 1977). On utilise généralement un instrument métallique (type cuillère) pour racler les parois des gîtes (Arnell, Nielsen, 1967 ; Dunn, 1926). L'identification a lieu généralement à partir des larves, après mise en eau du matériel récolté.

Gîtes de ponte artificiels – Pondoirs pièges

Les premiers « pondoirs pièges » destinés à récolter les œufs de moustiques « de trous d'arbre » ont été confectionnés à partir de tiges de bambous sectionnées (McClelland, 1956). La mise au point d'un pondoir piège spécifique pour la récolte des œufs d'*Ae. aegypti* date de 1964 (Schliessmann, 1964). Ce pondoir dit « de type CDC » est constitué d'un récipient en verre noir (afin de rappeler les gîtes naturels), dans lequel on ajoute de l'eau. Un support rugueux, sur lequel les femelles déposent leurs œufs, est disposé à l'intérieur. Ce dernier peut être de nature variable (Jakob *et al.*, 1970 ; Reiter *et al.*, 1986 ; Rodriguez *et al.*, 2000).

Afin de remplacer le verre (cher, lourd et cassable), des récipients en plastique ou en métal ont été testés, et ce avec succès (Chadee *et al.*, 1995 ; Kloter *et al.*, 1983). Une amélioration notable du rendement des pondoirs a été apportée en remplaçant l'eau par une infusion à base de plantes **Erreur! Signet non défini.** Il est recommandé de relever les pondoirs pièges fréquemment (tous les sept jours) pour éviter l'action des prédateurs (Frank, Lynn, 1982).

Les pondoirs pièges sont souvent utilisés en routine pour la surveillance d'*Ae. aegypti* et d'*Ae. albopictus* (Chadee, Corbet, 1987 ; Evans, Beviere, 1969 ; Fay, Eliason, 1966 ; Freier, Francy, 1991 ; Jakob, Bevier, 1969a, 1969b, Jakob *et al.*, 1970 ; Subra, Mouchet, 1984 ; Thaggard, Eliason, 1969). Les très nombreuses études de terrain ont montré que cette méthode est très sensible et qu'il est possible, grâce à elle, de détecter de très faibles densités d'*Ae. aegypti* (Bang *et al.*, 1979 ; Cardoso *et al.*, 1996 ; Carroll 1979 ; Goettel *et al.*, 1980 ; Junin *et al.*, 1995 ; Marques *et al.*, 1993 ; Mogi *et al.*, 1990 ; Rawlins *et al.*, 1998). Elle ne permet malheureusement pas de suivre les fluctuations de densité de cette espèce (Kaul, Geevarghese, 1979 ; Marquetti *et al.*, 2000). Les résultats obtenus en Guyane (institut Pasteur de la Guyane, Rapport d'activité 1994) et en Martinique (Étienne, 2001) démontrent qu'une femelle d'*Ae. aegypti* dépose sa ponte en plusieurs fois (donc dans plusieurs gîtes) durant une période qui peut dépasser quatre jours (Reiter *et al.*, 1995).

Les pondoirs pièges, associés à de la glu ou encore à des insecticides, ont également été utilisés pour tuer les femelles lorsque celles-ci sont attirées pour pondre (Pawanchee *et al.*, 1998, Vartak *et al.*, 1995).

Échantillonnage des populations larvaires et nymphales

Cet échantillonnage s'appuie principalement sur l'évaluation du nombre de gîtes contenant des larves d'*Ae. aegypti*. Dans une enquête standard, la totalité des gîtes positifs, aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des habitations, est comptabilisée. Lorsque la localité est petite, toutes les maisons sont

visitées. Dans le cas où ce n'est pas possible, le choix des quartiers puis des habitations doit être raisonné (Moore *et al.*, 1990). Il doit notamment tenir compte de la diversité de l'habitat et de celle des populations qui y résident (Chambers *et al.*, 1986 ; Tinker, 1967).

Dans le cadre des programmes de surveillance, on utilise classiquement trois indices (World Health Organization, 1972) :

- L'indice habitation (House Index) : pourcentage de maisons (dépendances incluses), dans lesquelles a été rencontré au moins un récipient contenant des larves d'*Ae. aegypti*, par rapport au nombre total de maisons visitées.
- L'indice récipient (Container Index) : pourcentage de gîtes positifs en *Ae. aegypti* par rapport au nombre de gîtes en eau.
- L'indice de Breteau (Breteau Index) : nombre de gîtes positifs pour cent maisons visitées.

Dans un souci d'harmonisation et dans le but de cartographier les zones à risque de fièvre jaune, l'OMS a fait correspondre les valeurs de ces indices au moyen d'une échelle de densité qui varie entre 1 et 9 (World Health Organization, 1973). Il apparaît malgré tout qu'il n'est pas toujours possible de corrélérer ces indices entre eux (Bang *et al.*, 1981 ; Tinker, 1967).

En raison de ces difficultés, d'autres indices ont été proposés, tel l'« indice de densité larvaire » qui est égal au nombre moyen de larves d'*Ae. aegypti* par maison (Chan *et al.*, 1971), ou encore l'« indice *Stegomyia* », égal quant à lui au nombre de récipients positifs en larves d'*Ae. aegypti* pour 1000 personnes (Bang *et al.*, 1981). Ceux-ci sont peu ou pas utilisés, car ils n'apportent que peu d'informations nouvelles.

En fait, la densité d'*Ae. aegypti*, estimée au moyen de captures sur homme, diffère généralement de façon significative de celles calculées au moyen des différents indices larvaires (Tidwell *et al.*, 1990 ; Tun-Lin *et al.*, 1996), même si, bien évidemment, toutes ces données ont tendance à varier dans le même sens. Au cours de certaines épidémies de dengue, il a été noté que la transmission du virus était plus élevée à proximité des habitations où les valeurs de l'indice de Breteau étaient les plus faibles (Sulaiman *et al.*, 1996), ce qui confirme que cet indice, pourtant de loin le plus utilisé dans les programmes de surveillance, ne reflète pas toujours le risque de transmission.

Cela est notamment dû au fait que le calcul des indices stégomyiens ne tient pas compte de la production larvaire des gîtes (Surtees, 1959 ; Yébakima, 1996). Le comptage exhaustif des stades pré-imaginaux (Subra, 1983), et même un comptage limité aux seules nymphes (Focks, Chadee, 1997 ; Tidwell *et al.*, 1990), donnent, quant à eux, une idée précise de la densité des populations d'*Ae. aegypti* mais ils présentent l'inconvénient majeur d'être gros consommateurs de temps et de personnel.

En Martinique, les différents types de gîtes ont été regroupés en catégories en fonction de leur productivité. Chaque catégorie est affectée d'un coefficient qui permet le calcul, à partir de l'indice de Breteau, d'un indice pondéré (Yébakima, 1996).

Les indices stégomyiens classiques donnent des informations sur le risque épidémique de la dengue. Ils ne permettent cependant pas de l'estimer avec précision parce qu'ils ne traduisent pas fidèlement la densité du vecteur. Dans le cadre d'un programme de surveillance de la dengue, l'utilisation en routine d'un « indice nymphal » paraît difficile à cause, essentiellement, du surcoût en temps et en personnel qu'il entraînerait. L'utilisation de l'indice pondéré utilisé en Martinique paraît être la solution la mieux adaptée sous réserve que cet indice soit étalonné à la fois avec les données disponibles (notamment celles des précédentes épidémies) et au moyen d'études qui devront être conduites en Martinique et en Guyane.

Conclusion

La densité minimale d'*Ae. aegypti* nécessaire pour la transmission de la dengue n'a jamais pu être établie, ce qui rend difficile l'estimation d'un seuil d'alerte. Une des difficultés de la surveillance entomologique tient en fait à la nature de son vecteur. Son anthropophilie très marquée empêche en effet l'utilisation, pour sa capture, de pièges à appâts animaux tandis que son activité diurne limite l'efficacité des pièges lumineux. Autrement dit, les outils de surveillance de la population des femelles adultes sont insuffisamment efficaces. On leur substitue donc des outils permettant d'évaluer la

population pré-imaginale. Seul l'indice de Breteau, modifié Yébakima, est actuellement opérationnel et doit être promu partout. On peut également envisager l'utilisation d'un indice nymphal, sous réserve d'une mise au point de la méthode, et de sa standardisation, afin de la rendre applicable sur le terrain.

L'évaluation d'un risque de transmission à partir des populations larvaires pour un moustique est en soi cependant loin d'être satisfaisante et la recherche d'outils ayant une meilleure valeur prédictive (s'adressant aux populations de femelles) doit être préconisée.

Références bibliographiques

- AITKEN T. H. G., WORTH C. B., JONKERS A. H., TIKASINGH E. S., DOWNS W. G., 1968 - Arbovirus studies in Bush Bush forest, Trinidad, W.I., september 1959-december 1964. II. Field program and techniques. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 17 (2) : 237-252.
- ALVES M. C. G. P., DA SYLVA N. N., 2001 - Simplifying the sampling method for evaluating the larval density of *Aedes aegypti* in Brazil. *Revista de Saude Publica*, 35 (5) : 467-473.
- ARNELL J. H., NIELSEN L. T., 1967 - Notes on the distribution and biology of tree hole mosquitoes in Utah. *Proc. Utah Mosq. Abatement Ass.*, 20 : 28-29.
- ATMOSOEDJONO S., VAN PEENEN P. F. D., JOSEPH S. W., SAROSO J. S., SEE R., 1973 - Observations on possible *Culex* arbovirus vectors in Djakarta, Indonesia. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 4 (1) : 108-112.
- ATMOSOEDJONO S., VAN PEENEN P. F. D., SEE R., SAROSO J. S., 1972 - Man-biting activity of *Aedes aegypti* in Djakarta, Indonesia. *Mosquito News*, 3 (3) : 467-469.
- BANG Y. H., BOWN D. N., ONWUBIKO A. O., 1981 - Prevalence of larvae of potential yellow fever vectors in domestic water containers in south-east Nigeria. *Bulletin of the World Health Organization*, 59 (1) : 107-114.
- BANG Y. H., BOWN D. N., ONWUBIKO A. O., LAMBRECHT F. L., 1979 - Prevalence of potential vectors of yellow fever in the vicinity of Enugu, Nigeria. *Cahier Orstom, série entomologie médicale et parasitologie*, 17 : 139-147.
- BARRERA R., AVILA J., VALENZUELA G., 1992 - Ciclo de actividad de picada de *Aedes aegypti* y otros culicidos en Piritu y Clarines, estado Anzoategui. *Boletin de la Direccion de Malariologia y Saneamiento Ambiental*, 32 (1-4) : 1-9.
- BERNIER U. R., BOOTH M. M., YOST R. A., 1999 - Analysis of human skin emanations by gas chromatography/mass spectrometry. 1. Thermal desorption of attractants for the yellow fever mosquito (*Aedes aegypti*) from handled glass beads. *Analytical Chemistry*, 71 (1) : 1-7.
- BERNIER U. R., KLINE D. L., BARNARD D. R., SCHRECK C. E., YOST R. A., 2000 - Analysis of human skin emanations by gas chromatography/mass spectrometry. 2. Identification of volatile compounds that are candidate attractants for the yellow fever mosquito (*Aedes aegypti*). *Analytical Chemistry*, 72 (4) : 747-756.
- BERTRAM D. S., MCGREGOR I. A., 1956 - Catches in Gambia, West Africa, of *Anopheles gambiae* Giles and *An. gambiae* var. *melas* Theobald in entrance traps of a portable wooden hut, with special reference to the effect of wind direction. *Bulletin of Entomological Research*, 47 : 669-681.
- BERTRAM D. S., MCGREGOR I. A., MCFADZEAN J. A. M., 1958 - Mosquitoes of the colony and the protectorate of the Gambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 52 : 135-151.
- BOND H. A., CRAIG G. B., FAY R. W., 1970 - Field mating and movement of *Aedes aegypti*. *Mosquito News*, 30 : 393-402.
- BOORMAN J. P. T., 1960 - Studies on the biting habits of the mosquito *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* Linn, in a West African village. *West African Medical Journal*, 9 : 111-112.
- BOWN D. N., BANG Y. H., 1980 - Ecological studies on *Aedes simpsoni* (*Diptera: Culicidae*) in southeastern Nigeria. *Journal of medical Entomology*, 17 : 367-374.
- BRODY M. S., 1979 - Report on *Aedes aegypti* surveillance and control in New Orleans, Louisiana. *Newsletter on Dengue, Yellow Fever, and Aedes aegypti in the Americas*, 8 (1) : 8-11.

- BUXTON J. A., BRELAND O. P., 1952 - Some species of mosquitoes reared from dry materials. *Mosquito News*, 12 : 209-214.
- CANYON D. V., HUI J. L., 1997 - Efficacy of Carbon Dioxide, 1-Octen-3-OL, and Lactic Acid in Modified Fay-Prince Traps as Compared to Man-Landing Catch of *Aedes aegypti*. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 13 (1) : 66-70.
- CARDOSO R. P. Jr., SCANDAR S. A., DE MELLO N. V., ERNANDES S., BOTTI M. V., NASCIMENTO E. M., 1996 - Detecção de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, na zona urbana do município de Catanduva-SP, após controle de epidemia de dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30 (1) : 37-40.
- CARROLL M. K., 1979 - Methoprene briquets as an attractant for gravid *Aedes aegypti* (L.). *Mosquito News*, 39 (3) : 680-681.
- CHADEE D. D., CORBET P. S., 1987 - Seasonal incidence and diel patterns of oviposition in the field of the mosquito *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) in Trinidad, West Indies: a preliminary study. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 81 (2) : 151-161.
- CHADEE D. D., CORBET P. S., TALBOT H., 1995 - Proportions of eggs laid by *Aedes aegypti* on different substrates within an ovitrap in Trinidad, West Indies. *Medical and Veterinary Entomology*, 9 (1) : 66-70.
- CHADEE D. D., LAKHAN A., RAMDATH W. R., PERSAD R. C., 1993 - Oviposition response of *Aedes aegypti* mosquitoes to different concentrations of hay infusion in Trinidad, West Indies. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 9 (3) : 346-348.
- CHADEE D. D., MARTINEZ R., 2000 - Landing periodicity of *Aedes aegypti* with implications for dengue transmission in Trinidad, West Indies. *Journal of Vector Ecology*, 25 (2) : 158-163.
- CHAMBERS D. M., YOUNG L. F., HILL H. S. Jr., 1986 - Backyard mosquito larval habitat availability and use as influenced by census tract determined resident income levels. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 2 (4) : 539-544.
- CHAN Y. C., CHAN K. L., HO B. C., 1971 - *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes albopictus* (Skuse) in Singapore City. 1. Distribution and density. *Bulletin of the World Health Organization*, 44 (5) : 617-627.
- CHIARAVALLOTI N. F., DA COSTA A. I., MOURA M. S., SOARES M. R., PEREIRA F. C., BATTIGAGLIA M., ARAGAO F. J., 1999 - Avaliação de ações municipais de combate a vetores da dengue na região de São José do Rio Preto, São Paulo, 1989 a 1995. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32 (4) : 357-362.
- CLARK G. G., SEDA H., GUBLER D. J., 1994 - Use of the "CDC backpack aspirator" for surveillance of *Aedes aegypti* in San Juan, Puerto Rico. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 10 (1) : 119-124.
- COLLESS D. H., 1959 - Notes on the culicine mosquitoes of Singapore. VI. Observations on catches made with baited and unbaited trap-nets. *Nature*, London, 180 : 1496-1497.
- CORBET P. S., SMITH S. M., 1974 - Diel periodicities of landing of nulliparous and parous *Aedes aegypti* (L.) at Dar es Salaam, Tanzania (Diptera, Culicidae). *Bulletin of Entomological Research*, 64 : 111-121.
- DAVIS N. C., PHILIP C. B., 1931 - The identification of the blood-meal in West African mosquitoes by means of the precipitin test. A preliminary report. *The American Journal of Hygiene*, 14 (1) : 130-141.
- DE BARATA E. A. M. F., DA COSTA A. I. P., CHIARAVALLOTI N. F., GLASSER C. M., BARATA J. M. S., NATAL D., 2001 - População de *Aedes aegypti* (L.) em área endêmica de dengue, Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 35 (3) : 237-242.
- DE FREITAS E. N., SHOPE R. E., TODA A., 1966 - A blower trap for capturing mosquitoes. *Mosquito News*, 26 : 373-377.
- DÉGALLIER N., LE PONT F., CLAUSTRE J., 1983 - Description d'un piège à moustique avec appât animal, utilisé en Guyane française. *Cahier Orstom, série entomologie médicale et parasitologie*, 21 : 103-109.

- DIARRASSOUBA S., DOSSOU-YOVO J., 1997 - Rythme d'activité atypique chez *Aedes aegypti* en zone de savane sub-soudanienne de Côte d'Ivoire. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 90 (5) : 361-363.
- DUNN L. H., 1926 - Mosquitos bred from dry material taken from holes in trees. *Bulletin of Entomological Research*, 17 (2) : 183-187.
- EDMAN J., KITTAYAPONG P., LINTHICUM K., SCOTT T., PATTAMAPORN K., 1997 - Attractant Resting Boxes for Rapid Collection and Surveillance of *Aedes aegypti* (L.) inside Houses. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 13 (1) : 24-27.
- EMORD D. E., MORRIS C. D., 1982 - A host-baited CDC trap. *Mosquito News*, 42 : 220-224.
- ÉTIENNE M., 2001 - *Aspects entomologiques de la dengue en Martinique : approche de l'écologie imaginaire d'Aedes aegypti dans un foyer d'endémie*. DEA de parasitologie, Université de Montpellier-II, 25 p.
- EVANS B. R., BEVIERS G. A., 1969 - Measurements of field populations of *Aedes aegypti* with the ovitrap in 1968. *Mosquito News*, 29 : 347-353.
- FAY R. W., 1968 - A trap based on visual responses of adult mosquitoes. *Mosquito News*, 28 : 1-7.
- FAY R. W., ELIASON D. A., 1966 - A preferred oviposition site as a surveillance method for *Aedes aegypti*. *Mosquito News*, 26 : 531-535.
- FAY R. W., PRINCE W. H., 1970 - A modified visual trap for *Aedes aegypti*. *Mosquito News*, 30 : 20-23.
- FOCKS D. A., CHADEE D. D., 1997 - Pupal survey: an epidemiologically significant surveillance method for *Aedes aegypti*: an example using data from Trinidad. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 56 (2) : 159-167.
- FORATTINI O. P., DE CASTRO GOMES A., FERREIRA SANTOS J. L., GALATI E. A. B., RABELLO E. X., NATAL D., 1981 - Observações sobre atividade de mosquitos Culicidae em mata residual no Vale do Ribeira, Sao Paulo, Brasil. *Revista de Saude Publica*, 15 : 557-586.
- FRANK J. H., LYNN H. C., 1982 - Standardizing oviposition traps for *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* : time and medium. *J. Fla. Anti-Mosq. Ass.*, 7 : 73-79.
- FREIER J. E., FRANCY D. B., 1991 - A duplex cone trap for the collection of adults *Aedes albopictus*. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 7 : 73-79.
- GAYRAL P., CAVIER R., 1971 - Données entomologiques et écologiques actuelles sur les vecteurs de la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 64 : 701-708.
- GOETTEL M. S., TOOHEY M. K., PILLAI J. S., 1980 - The urban mosquitoes of Suva, Fiji: seasonal incidence and evaluation of environmental sanitation and ULV spraying for their control. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83 (4) : 165-171.
- GONZALEZ O. F., MENDOZA J. L., RODRIGUEZ M. C., NEGRIN E. M., 1984 - Algunas observaciones sobre colectas de culicidos en las ESBECS para extranjeros en la Isla de la Juventud. Estudio preliminar. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 36 (1) : 59-62.
- GOUCK H. K., 1970 - *Host preferences of various strains of Aedes aegypti and Ae. simpsoni as determined by an olfactometer*. WHO/VBC, document multigraphié, 70.229 : 1-8.
- HADDOW A. J., 1954 - Studies on the biting-habits of African mosquitoes. An appraisal of methods employed with special reference to twenty-four-hour catch. *Bulletin of Entomological Research*, 45 : 199-242.
- HAMON J., 1964 - Observations sur l'emploi des moustiquaires-pièges pour la capture semi-automatique des moustiques. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 57 (3) : 576-588.
- HERVY J.-P., 1976 - Rythme nyctéméral d'activité d'*Aedes aegypti* L., dans une localité à haute densité stégomyienne de savane ouest-africaine. *Cahier Orstom, série entomologie médicale et parasitologie*, 14 (2) : 155-172.
- HIBLER C. P., OLSEN O. W., 1965 - A trap for *haematophagous diptera*. *Journal of Parasitology*, 51 : 1010-1011.
- HRIBAR L. J., GERHARD R. R., 1986 - Mosquitoes attacking dogs in Knox county, Tennessee. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 2 : 552-553.
- HUDSON J. E., 1983 - Seasonal succession and relative abundance of mosquitoes attacking cattle in Central Alberta. *Mosquito News*, 43 : 143-146.

- JAKOB W. L., BEVIER G. A., 1969 - Application of ovitraps in the U.S. *Aedes aegypti* eradication program. *Mosquito News*, 29 : 55-62.
- JAKOB W. L., BEVIER G. A., 1969 - Evaluation of ovitraps in the U.S. *Aedes aegypti* eradication program. *Mosquito News*, 29 : 650-653.
- JAKOB W. L., FAY R. W., VON WINDEGUTH D. L., SCHOOF H. F., 1970 - Evaluation of materials for ovitrap paddles in *Aedes aegypti* surveillance. *J. Econ. Ent.*, 63 : 1013-1014.
- JENSEN T., WILLIS O. R., FUKUDA T., BARNARD D. R., 1994 - Comparison of bi-directional Fay, omni-directional, CDC, and duplex cone traps for sampling adult *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in north Florida. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 10 (1) : 74-78.
- JUNIN B., GRANDINETTI H., MARCONI J. M., CARCAVALLO R. U., 1995 - Vigilancia del *Aedes aegypti* (L.) en la ciudad de Buenos Aires (Argentina). *Entomologia y Vectores*, 2 (4) : 71-75.
- JUPP P. G., 1978 - A trap to collect mosquitoes attracted to monkeys and baboons. *Mosquito News*, 38 : 288-289.
- KAUL H. N., GEEVARGHESE G., 1979 - A comparative study of ovitrap and single larvae survey methods for the surveillance of *Aedes aegypti* in Pune city. *Indian Journal of Medical Research*, 69 : 71-74.
- KAY B. H., BULFIN E. T., 1977 - Modifications of a livestock crush into a stable trap for mosquito collection. *Journal of Medical Entomology*, 13 : 515-516.
- KERR J. A., 1933 - Studies on the abundance, distribution and feeding habits of some West African mosquitos. *Bulletin of Entomological Research*, 24 : 493-510.
- KHAN A. A., MAIBACH H. I., STRAUSS W. G., 1971, A quantitative study of variation in mosquito response and host attractiveness. *Journal of Medical Entomology*, 8 : 41-43.
- KHAN A. A., MAIBACH H. I., STRAUSS W. G., FENLEY W. R., 1965 - Screening humans for degrees of attractiveness to mosquitoes. *Journal of Economical Entomology*, 58 : 694-697.
- KIMSEY R. B., BRITTNACHER J. G., 1985 - A simple electronic timer for animal-baited intermittent suction insect traps. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 1 (1) : 14-16.
- KITTAYAPONG P., LINTHICUM K. J., EDMAN J. D., SCOTT T. W., PATTAMAPORN K., 1997 - Further evaluation of indoor resting boxes for *Aedes aegypti* surveillance. *Dengue Bulletin*, 21 : 77-83.
- KLINE D. L., 1998 - Olfactory responses and field attraction of mosquitoes to volatiles from Limburger cheese and human foot odor. *Journal of Vector Ecology*, 23 (2) : 186-194.
- KLINE D. L., TAKKEN W., WOOD J. R., CARLSON D. A., 1990 - Field studies on the potential of butanone, carbon dioxide, honey extract, 1-octen-ol, lactic acid and phenols as attractants for mosquitoes. *Medical and Veterinary Entomology*, 4 : 383-391.
- KLOTER K. O., BOWMAN D. D., CARROLL M. K., 1983 - Evaluation of some ovitrap materials used for *Aedes aegypti* surveillance. *Mosquito News*, 43 : 438-441.
- KUMM H. W., NOVIS O., 1938 - Mosquito studies on the ilha de Marajo, Para, Brazil. *American Journal of Hygiene*, 27 : 498-515.
- LABUDA M., NOSEK J., 1978 - A modified host-seeking mosquito-trap. *Biologia*, 3 : 431-435.
- LAMBRECHT F. L., PETERSON R. D., 1977 - *The hatching of mosquito larvae from material collected in dry tree holes and in dry water storage jars Anambra State, Nigeria*. WHO/VBC/76.649:6.
- LUMSDEN W. H. R., 1958 - A trap for insects biting small vertebrates. *Nature*, 181 : 819-820.
- MANALANG C., 1931 - Malaria transmission in the Philippines. The natural vector. *Philippine Journal of Science*, 45 : 241-248.
- MARQUES C. C. A., MARQUES G. R. A. M., DE BRITO M., DOS SANTOS N. L. G., ISHIBASHI V. C., GOMES F. A., 1993 - Estudo comparativo de eficacia de larvitrapas e ovitrapas para vigilancia de vetores de dengue e febre amarela. *Revista de Saude Publica*, 27 (4) : 237-241.
- MARQUETTI M. C., V. V., AGUILERA L., NAVARRO A., 2000 - Vigilancia entomologica de *Aedes* (S) *aegypti* y otros culicidos en Ciudad de La Habana, Cuba 1991-1996. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 52 (2) : 133-137.
- MBOERA L. E. G., KNOLS B. G. J., BRAKS M. A. H., TAKKEN W., 2000 - Comparison of carbon dioxide-baited trapping systems for sampling outdoor mosquito populations in Tanzania. *Medical and Veterinary Entomology*, 14 (3) : 257-263.

- MCCLELLAND G. A. H., 1956 – “Field studies on *Aedes aegypti*”. In HADDOWS A. J. (éd.) : *East African Virus Research Institute Report No 6, 1955-56*, Nairobi, Government Printer: 52.
- MCIVER S. B., MCELLIGOT P. E., 1989 - Effects of release rates on the range of attraction of carbon dioxide to some southwestern Ontario mosquito species. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 5 : 6-9.
- MINTER D. M., 1961 - A modified Lumsden suction-trap for biting insects. *Bulletin of Entomological Research*, 52 : 233-238.
- MITCHELL C. J., DARSIE R. F., MONATH T. P., SABATTINI M. S., DAFFNER J. F., 1985 - The use of animal-baited net trap for collecting mosquitoes during Western Equine Encephalitis investigations in Argentina. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 1 (1) : 43-47.
- MOGI M., CHOOCHOTE W., KHAMBOONRUANG C., SUWANPANIT P., 1990 - Applicability of Presence-Absence and Sequential Sampling for Ovitrap Surveillance of *Aedes* (Diptera : Culicidae) in Chiang Mai, Northern Thailand. *Journal of Medical Entomology*, 27 (4), p. 509-514.
- MOORE C. G., FRANCY D. B., ELIASON D. A., BAILEY R. E., CAMPOS E. G., 1990 - *Aedes albopictus* and other container inhabiting mosquitoes in the United States: Results of an eight city survey. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 6 (2) : 173-178.
- MPOFU S. M., MASENDU H. T., 1986 - Description of a baited trap for sampling mosquitoes. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 2 : 363-365.
- MUKWAYA L. G., 1974 - Host preference in *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes in Uganda. II. Studies on indoor and outdoor biting and resting behaviour with special reference to *Aedes aegypti* L. *Acta Tropica*, 31 (2) : 165-176.
- NATHAN M. B., 1981 - Bancroftian filariasis in coastal north Trinidad, West Indies : intensity of transmission by *Culex quinquefasciatus*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 75 : 721-730.
- NELSON M. J., SELF L. S., PANT C. P., USMAN S., 1978 - Diurnal periodicity of attraction to human bait of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Jakarta, Indonesia. *Journal of Medical Entomology*, 14 (5) : 504-510.
- ODETOYINBO J. A., 1969 - Preliminary investigation on the use of a light trap for sampling malaria vectors in the Gambia. *Bulletin of the World Health Organization*, 40 : 547-560.
- PANDIAN R. S., DWARAKANATH S. K., 1992 - The biting activity rhythm in Aedini mosquitoes of Madurai. *Comparative Physiology and Ecology*, 17 (2) : 66-70.
- PAWANICHEE Z. A., SULAIMAN S., SHAARI N., IKHSAN Y., WAHAB A., GANGARAJ A., 1998 - Studies on the reduction of the abundance of *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti*, Linn. and *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* Skuse, 1894 (Diptera: Culicidae) populations by using autocidal oviposition trap at three different biotopes in Kuala Lumpur, Malaysia. *Annals of Medical Entomology*, 7 (1-2) : 13-19.
- PERICH M. J., DAVILA G., TURNER A., GARCIA A., NELSON M., 2000 - Behavior of resting *Aedes aegypti* (Culicidae: Diptera) and its relation to ultra-low volume adulticide efficacy in Panama City, Panama. *Journal of Medical Entomology*, 37 (4) : 541-546.
- PETERSON D. S., BROWN A. W. A., 1951 - Studies on the responses of the female *Aedes* mosquito. Part III. The response of *Aedes aegypti* (L.) to a warm body and its radiations. *Bulletin of Entomological Research*, 42 : 535-541.
- POSEY K. H., BARNARD D. R., SCHRECK C. E., 1998 - Triple cage olfactometer for evaluating mosquito (Diptera: Culicidae) attraction responses. *Journal of Medical Entomology*, 35 (3) : 330-334.
- RAWLINS S. C., MARTINEZ R., WILTSHIRE S., LEGALL G., 1998 - A comparison of surveillance systems for the dengue vector *Aedes aegypti* in Port of Spain, Trinidad. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 14 (2) : 131-136.
- REID J. W., 1961 - The attraction of mosquitos by human and animal baits in relation to the transmission of disease. *Bulletin of Entomological Research*, 52 : 43-62.
- REITER P., AMADOR M. A., ANDERSON R. A., CLARK G. G., 1995 - Short report: dispersal of *Aedes aegypti* in an urban area after blood feeding as demonstrated by rubidium-marked eggs. *Am.J Trop.Med.Hyg.*, 52 (2) : 177-179.

- REITER P., AMADOR M. A., COLON N., 1991 - Enhancement of the CDC ovitrap with hay infusions for daily monitoring of *Aedes aegypti* populations. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 7 (1) : 52-65.
- REITER P., JAKOB W. L., FRANCY D. B., MULLENIX J. B., 1986 - Evaluation of the CDC gravid trap for the surveillance of St. Louis Encephalitis vectors in Memphis, Tennessee. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 2 : 209-211.
- RICKENBACH A., GERMAIN M., EOUZAN J.-P., 1971 - Quelques données sur la biologie de trois vecteurs potentiels de fièvre jaune *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theo.), *A. (S.) simpsoni* (Theo.) et *A. (S.) aegypti* (L) dans la région de Yaoundé. *Cahiers Orstom, série entomologie médicale et parasitologie*, 9 (3) : 285-299.
- RODHAIN F., 1996 - Ecology of *Aedes aegypti* in Africa and Asia. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 89 (2) : 103-106.
- RODRIGUEZ C. A., GALLEGRO D. C., GONZALEZ J. A., LUNA P. A., NAVARRO M., RAMIREZ G. A., 2001 - Criaderos y fauna de mosquitos en el area urbana de Armenia posterior al terremoto del 25 de enero de 1999. *Biomedica*, 21 (2) : 116-122.
- RODRIGUEZ T. M. L., BADI M. H., OLSON J. K., FLORES S. A., 2000 - Oviposition preference of *Aedes aegypti* (L) in artificial containers in Nuevo Leon, Mexico. *Southwestern Entomologist*, 25 (1) : 55-58.
- SCHLISSMANN D. J., 1964 - The *Aedes aegypti* eradication program of the United States. *Mosquito News*, 24 : 124-132.
- SCHRECK C. E., KLINE D. L., CARLSON D. A., 1990 - Mosquito attraction to substances from the skin of different humans. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 6 (3) : 406-410.
- SCOTT T. W., MORRISON A. C., LORENZ L. H., CLARK G. G., STRICKMAN D., KITTAYAPONG P., ZHOU H., EDMAN J. D., 2000 - Longitudinal studies of *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: Population dynamics. *Journal of Medical Entomology*, 37 (1) : 77-88.
- SERVICE M. W., 1963 - The ecology of the mosquitos of the northern Guinea savannah of Nigeria. *Bulletin of Entomological Research*, 54 : 161-194.
- SERVICE M. W., 1964 - The attraction of mosquitoes by animal bait in the northern Guinea savannah of Nigeria. *Journal of the Entomological Society of Southern Africa*, 27 : 29-36.
- SERVICE M. W., 1970 - A battery-operated light-trap for sampling mosquito populations. *Bulletin of the World Health Organization*, 43 : 635-641.
- SERVICE M. W., 1971 - A reappraisal of the role of mosquitoes in the transmission of myxomatosis in Britain. *Journal of Hygiene*, 69 : 105-111.
- SERVICE M. W., HIGHTON R. B., 1980 - A chemical light trap for mosquitoes and other biting insects. *Journal of Medical Entomology*, 17 : 183-185.
- SIPPELL W. L., BROWN A. W. A., 1953 - Studies on the responses of the female *Aedes* mosquito. Part V. The role of visual factors. *Bulletin of Entomological Research*, 43 : 567-574.
- SUBRA R., 1983 - The regulation of preimaginal populations of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) on the Kenya coast. I. Preimaginal population dynamics and the role of human behaviour. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 77 : 195-201.
- SUBRA R., MOUCHET J., 1984 - The regulation of preimaginal populations of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) on the Kenya coast. II Food as a main regulatory factor. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 78 : 63-70.
- SUDIA W. D., CHAMBERLAIN R. W., 1962, Battery-operated light trap, an improved model. *Mosquito News*, 22 : 126-129.
- SULAIMAN S., PAWANICHEE Z. A., ARIFIN Z., WAHAB A., 1996 - Relationship between Breteau and House indices and cases of dengue/dengue haemorrhagic fever in Kuala Lumpur, Malaysia. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 12 (3) : 494-496.
- SURTEES G., 1959 - Influence of larval population density on fluctuation in mosquito numbers. *Nature*, 183 : 269-270.
- THAGGARD C. W., ELIASON D. A., 1969 - Field evaluation of components for an *Aedes aegypti* (L.) oviposition trap. *Mosquito News*, 29 : 608-612.

- THAVARA U., TAWATSIN A., CHANSANG C., KONG-NGAMSUK W., PAOSRIWONG S., BOON-LONG J., RONGSRIYAM Y., KOMALAMISRA N., 2001 - Larval occurrence, oviposition behavior and biting activity of potential mosquito vectors of dengue on Samui Island, Thailand. *Journal of Vector Ecology*, 26 (2) : 172-180.
- THOMAS T. C. E., 1960 - Notes on the mosquitoes and mosquito-borne infections in Sierra Leone. *West African Medical Journal*, 9 : 163-168.
- TIDWELL M. A., WILLIAMS D. C., TIDWELL T. C., PENA C. J., GWINN T. A., FOCKS D. A., ZAGLUL A., MERCEDES M., 1990 - Baseline data on *Aedes aegypti* populations in Santo Domingo, Dominican Republic. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 6 (3) : 514-522.
- TIKASINGH E., DAVIES J. B., 1972 - Comparative tests of four mosquito traps. *Mosquito News*, 32 : 623-627.
- TINKER M. E., 1967 - Measurement of *Aedes aegypti* populations. *Journal of Economic Entomology*, 60 (3) : 634-7.
- TINKER M. E., OLANO V. A., 1993 - Ecologia del *Aedes aegypti* en un pueblo de Colombia, Sul America. *Biomedica*, 13 (1) : 5-14.
- TRAPIDO H., AITKEN T. H. G., 1953 - Study of a residual population of *Anopheles labranchiae* in the Geremeas valley, Sardinia. *American Journal of Tropical Medicine*, 2 : 658-676.
- TRPIS M., 1972 - Breeding of *Aedes aegypti* and *A. simpsoni* under the escarpment of the Tanzanian plateau. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*, 47 : 77-82.
- TRPIS M., HARTBERG W. K., TEESDALE C., MCCLELLAND G. A. H., 1971 - *Aedes aegypti* and *Aedes simpsoni* breeding in coral rock holes on the coast of Tanzania. *Bulletin of the World Health Organization*, 45 : 529-531.
- TUN-LIN W., KAY B. H., BARNES A., FORSYTH S., 1996 - Critical examination of *Aedes aegypti* indices: correlations with abundance. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 54 (5) : 543-547.
- VALDER S. M., NAKAO J. C., BASIO R. G., 1971 - Mosquito survey in Amlan, Negros Oriental. *Philippine Entomologist*, 2 (1) : 83-87.
- VARGAS J. A., PRUSAK Z., 1994 - The status of *Aedes albopictus* within the Reedy Creek Improvement District, Orange County, Florida. *Journal of the Florida Mosquito Control Association*, 65 : 12-14.
- VARTAK P. H., TUNGIKAR V. B., SHARMA R. N., 1995 - Laboratory evaluation of an ovipositional trap for mosquito adults *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Journal of Communicable Diseases*, 27 (1) : 32-35.
- WANG C. H., CHANG N. T., WU H. H., HO C. M., 2000 - Integrated control of the dengue vector *Aedes aegypti* in Liu-Chiu village, Ping-Tung County, Taiwan [In Process Citation]. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 16 (2) : 93-99.
- WHARTON R. H., 1953 - The habits of adult mosquitoes in Malaya. III Feeding preference of anopheline. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 47 : 272-284.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1972 - Vector surveillance: developing standard methods. *WHO Chronicle*, 26 (6) : 268-273.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1973 - *WHO computer Survey of Stegomyia mosquitoes, 1972*. WHO/VBC: 2 (+50).
- WRIGHT R. E., DEFOLIART G. R., 1970 - Associations of Wisconsin mosquitoes and woodland vertebrate hosts. *Annals of the Entomological Society of America*, 63 : 777-786.
- YASUNO M., RAJAGOPALAN P. K., 1977 - Population estimation of *Culex fatigans* in Delhi village. *Journal of Communicable Diseases*, 9 : 172-183.
- YÉBAKIMA A., 1996 - Lutte contre *Aedes Aegypti* en Martinique. Apport des études entomologiques. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 89 (2) : 161-162.

CHAPITRE 3

Les attendus de la lutte contre *Aedes aegypti*

Pierre GUILLET

Résistance aux insecticides et impact opérationnel

Préalable

En attendant la mise au point d'un vaccin, la lutte antivectorielle reste la seule solution pour lutter contre la dengue. Sa mise en œuvre se heurte toutefois à de nombreuses difficultés, compte tenu notamment de la multiplicité et de la localisation des gîtes larvaires du vecteur principal, *Ae. aegypti*. L'accent est mis de plus en plus sur l'information et la mobilisation des communautés afin qu'elles participent activement aux efforts de lutte en détruisant les gîtes larvaires de leur environnement domestique. Dans l'immédiat, la lutte chimique reste une composante essentielle des stratégies de lutte, notamment pendant les épidémies.

Résistance et mécanismes impliqués

Une vaste campagne d'éradication d'*Ae. aegypti*, basée au départ sur l'emploi du DDT, a été lancée dans les Amériques en 1947 et a été poursuivie une trentaine d'années durant. Des résultats spectaculaires s'ensuivirent puisque le vecteur a été éliminé de seize pays d'Amérique centrale et du Sud, sans toutefois disparaître des îles de la Caraïbe. Les épidémies de fièvre jaune ont cessé et l'émergence de la dengue en tant que problème de santé publique dans les Amériques a été retardée de vingt-cinq ans. Dès lors que cet effort s'est relâché, le vecteur a en quelques années progressivement recolonisé toutes les zones assainies. Entre-temps, il est devenu résistant au DDT (Brown, Pal, 1973), résistance qui perdure jusqu'à nos jours bien que le DDT ait été remplacé depuis longtemps par d'autres insecticides, notamment par des organophosphorés. Le mécanisme de résistance au DDT consiste en une modification de la cible de l'insecticide au niveau du système nerveux, suite à une mutation nommée *kdr* (« knock down resistance ») (Hemingway *et al.*, 1989). Cette mutation entraîne également une résistance à tous les insecticides de la famille des pyréthrinoides qui agissent sur la même cible que le DDT (résistance croisée). Hélas, les pyréthrinoides sont très largement utilisés en hygiène domestique (aérosols, serpentins, plaquettes diffusantes...) ainsi qu'en pulvérisations spatiales pendant les épidémies de dengue. Dans la Caraïbe, la résistance d'*Ae. aegypti* aux pyréthrinoides a été détectée dès la fin des années 1980 à Porto Rico (Hemingway *et al.*, 1989), puis en République dominicaine (Mekuria *et al.*, 1991), au Venezuela (Mazzari, Georghiou, 1995) et dans l'île de la Tortue (Wirth, Georghiou, 1999). Le mécanisme de résistance croisée entre le DDT et les pyréthrinoides a été récemment étudié dans plusieurs souches provenant de cette région ; deux

mutations ponctuelles de type *kdr* ont été identifiées et leur implication dans la résistance a été confirmée (Rocher, 1997 ; Brengues *et al.*, 2002). La présence de mutations de type *kdr* a été également attestée en Thaïlande (Hemingway, comm. pers.). Ces mutations, toujours associées, ont été trouvées avec une fréquence élevée dans toutes les souches d'*Ae. aegypti* provenant des Caraïbes (Guyane française, Martinique, Guadeloupe et Porto Rico) et du Brésil. Cette résistance, héritage du DDT, a sans doute été exacerbée par l'utilisation intensive des pyréthrinoides en hygiène domestique. À titre indicatif, chaque foyer en Martinique dépense en moyenne une centaine d'euros par an pour l'achat d'insecticides domestiques qui sont pour la plupart des pyréthrinoides (Rosine, 1998). La résistance d'*Ae. aegypti* aux pyréthrinoides reste toutefois un phénomène dont l'ampleur et surtout l'impact restent largement sous-évalués, y compris dans les DFA.

Dans la Caraïbe, les insecticides organophosphorés sont utilisés contre *Ae. aegypti* depuis une vingtaine à une trentaine d'années comme larvicides (téméphos) et comme adulticides (malathion et, à un moindre degré, fénitrothion) en remplacement du DDT. La résistance des larves au téméphos (Abate) ne s'est développée que graduellement, du moins dans un premier temps. En 1987, une enquête exhaustive dans vingt-huit localités de la Caraïbe montrait que la quasi-totalité des souches testées était modérément résistante au téméphos avec une CL 95 (concentration létale pour 95 % des larves exposées lors d'épreuves biologiques normalisées) légèrement supérieure à la dose diagnostique recommandée par l'OMS. Seulement 10 % des souches avaient un niveau de résistance supérieur à $\times 15$, ce qui signifie que les CL 95 observées étaient au moins 15 fois plus élevées que celles d'une souche sensible de référence (Georghiou *et al.*, 1987). Il semble que le développement de la résistance se soit accéléré par la suite. Deux enquêtes exhaustives réalisées par le CAREC à dix ans d'intervalle (fin des années 1980 puis des années 1990, 102 souches testées provenant de seize pays de la Caraïbe) ont révélé que la proportion de souches résistantes (niveau de résistance supérieur à $\times 5$), qui était de 17 % en 1986, est passée à 55 % en 1996 (Rawlins, Ragoonansingh, 1990 ; Rawlins, 1998). Dans les DFA, la résistance au téméphos est très forte avec des niveaux actuels qui vont de $\times 5$ à $\times 1400$ en Guadeloupe (moyenne $\times 342$), de $\times 15$ à $\times 167$ en Martinique (moyenne $\times 66$) (Yébakima, 1991 ; Rosine, 1999 ; voir aussi divers rapports d'activité des services de lutte antivectorielle des DFA). Les données disponibles sur la Guyane sont plus fragmentaires mais indiquent un niveau de résistance de l'ordre de $\times 25$ (rapports annuels d'activité de l'institut Pasteur de Guyane). Les niveaux moyens de résistance observés dans les DFA sont sensiblement plus forts qu'ailleurs dans la Caraïbe. Cette différence tient sans doute au fait que l'Abate a été beaucoup plus utilisé dans certains pays, notamment dans les DFA. Elle peut également s'expliquer par les niveaux de sensibilité des souches de référence utilisées respectivement dans les DFA et par le CAREC. En effet, la sensibilité naturelle des souches d'*Ae. aegypti*, en l'absence de toute résistance, varie dans un rapport de 1 à 4 (Coosemans *et al.*, 1978). Plus la sensibilité de la souche de référence utilisée est élevée, plus le coefficient de résistance qui en est déduit est fort. Les adultes d'*Ae. aegypti* n'ont pas développé de forte résistance au malathion et au fénitrothion, contrairement aux larves avec le téméphos. Au cours de l'enquête faite par le CAREC en 1998, aucune souche n'avait un niveau de résistance au malathion supérieur à $\times 5$ et la moyenne pour 39 souches testées était de $\times 2,8$ (Rawlins, 1998). Aucune corrélation n'a pu être établie entre la résistance des larves au téméphos et la sensibilité des adultes ou leur faible résistance au malathion, bien que les deux produits appartiennent à la même famille d'insecticides. D'autres études réalisées dans la région ont fourni des résultats similaires : faible résistance au malathion et absence de résistance croisée entre le téméphos et le malathion (Wirth, Georghiou, 1999 ; Coto *et al.*, 2000 ; Rodriguez *et al.*, 2001). L'absence de résistance croisée entre le téméphos et le malathion a été également confirmée au laboratoire (Wirth, Georghiou, 1999). Une souche de terrain faiblement résistante est passée d'un facteur de résistance de $\times 8$ à $\times 180$, après la sélection de treize générations avec le téméphos, tandis que la résistance au malathion est restée inchangée.

Les mécanismes de résistance aux insecticides organophosphorés chez *Ae. aegypti* sont moins bien connus que chez *Culex pipiens*. On sait toutefois qu'*Ae. aegypti* présente des mécanismes de résistance au téméphos et au malathion différents, ce qui explique l'absence de résistance croisée. L'enzyme en cause dans le cas du malathion est une carboxylestérase spécifique (Hemingway, 1982), du même type que celles observées chez d'autres espèces de moustiques, notamment des anophèles (Hemingway, 1985 ; Herath *et al.*, 1987 ; Hemingway, Karunaratne, 1998 ; Karunaratne, Hemingway,

2001). Ces carboxylestérases, que l'on ne retrouve pas impliquées chez *C. pipiens*, peuvent être spécifiques non seulement d'un insecticide, mais également d'un stade déterminé (larves ou adultes, individus jeunes ou âgés) (Rowland, Hemingway, 1987).

On retiendra que le malathion peut donc être éventuellement utilisé comme adulticide dans les zones où les larves sont résistantes au téméphos et que cela a peu de chance d'accroître cette résistance. D'autres insecticides organophosphorés (fénitrothion ou pirimiphos-méthyl) pourraient également être utilisés comme adulticides mais leur impact sur *Culex p. quinquefasciatus*, la principale de source de nuisance en milieu urbanisé, serait sans doute fortement réduite du fait de la multi-résistance généralement observée dans cette espèce. Il en va du reste de même pour le malathion et les pyréthrinoides dont les pulvérisations n'ont généralement qu'un faible impact sur sa capacité de nuisance.

La résistance en tant que telle a été beaucoup plus étudiée chez *Culex pipiens s.l.*, y compris dans la Caraïbe (Yébakima *et al.*, 1995a, 1995b). Elle implique certains mécanismes et une dynamique qui diffèrent de ceux observés chez *Ae. aegypti*. Le suivi de cette résistance n'a pas d'intérêt direct dans le cadre de la lutte contre la dengue mais il est pertinent dans le contexte d'une démoustication généralisée. La multi-résistance de *Culex p. quinquefasciatus* aux insecticides fait l'objet d'un suivi régulier par le service de démoustication de la Martinique. Des recherches sont conduites dans le cadre d'une collaboration scientifique entre le service de démoustication de la Martinique, le CNRS et l'IRD de Montpellier.

D'un point de vue général, tant les connaissances sur la résistance d'*Ae. aegypti* aux insecticides que son suivi sur le terrain restent insuffisants pour qu'une politique de gestion raisonnée de la résistance puisse être effectivement conduite dans les DFA.

Conséquences opérationnelles de la résistance

La résistance des larves au téméphos se traduit dans un premier temps par une diminution de la rémanence du traitement. Alors qu'elle est en moyenne de huit semaines pour une population sensible, la rémanence n'est plus que de deux à trois semaines en présence d'une résistance modérée ($\times 5$). Avec un niveau plus élevé ($\times 15$), l'Abate (formulation de téméphos utilisée) ne tue plus la totalité des larves néonates et le taux de survie dépasse 50 %, moins de deux semaines après le traitement (Rawlins, 1998). Ces chiffres montrent que l'Abate, s'il était correctement dosé, ne devrait pratiquement plus avoir d'efficacité en Guadeloupe et en Martinique, et que sa rémanence devrait être sensiblement raccourcie ; cela a été confirmé en Guyane (Fouque, comm. pers.). La diminution en termes de rémanence a, on s'en doute, des répercussions opérationnelles importantes. Paradoxalement, elle passe pour le moment relativement inaperçue car le produit tel qu'il est utilisé en routine est fortement surdosé, ce qui permet d'obtenir encore un effet immédiat. Par ailleurs, la rémanence dans les DFA n'est pratiquement jamais contrôlée par les services de lutte faute d'un système d'évaluation entomologique.

Pour ce qui concerne les adultes, les pyréthrinoides ne devraient plus être utilisés dans les pulvérisations spatiales et pourraient être remplacés par le malathion, avec une préférence pour le malathion désodorisé (Cithion), relativement à bon marché et efficace. Des essais préliminaires réalisés en Martinique (Yébakima, comm. pers.) avec la deltaméthrine et au Brésil avec la cyperméthrine (Munõz, comm. pers.) ont montré qu'en pulvérisations spatiales, dans les conditions optimales d'utilisation, ces produits tuaient moins de 50 % des moustiques adultes de la souche locale ; dans les mêmes conditions, le malathion avait une efficacité totale. Des produits comme le fénitrothion et le pirimiphos-méthyl pourraient constituer des produits de remplacement, d'autant plus qu'ils ont un effet à la fois adulticide et larvicide selon les doses utilisées. Une approche intéressante a été développée en Malaisie avec la pulvérisation spatiale conjointe d'un adulticide chimique et d'une bactérie entomopathogène, *Bacillus thuringiensis israelensis* (*Bti*). Le premier produit contrôle les adultes et neutralise les moustiques infectés par les virus de la dengue tandis que le second prolonge durablement son action en tuant les larves. Appliqué en thermo-nébulisation ou en nébulisation à froid, le *Bti* a une rémanence comparable à celle observée en Guyane dans le cadre d'un traitement manuel gîte par gîte pendant au moins deux semaines. Cette utilisation combinée de *Bti* et d'un insecticide chimique s'inscrit bien dans un concept de gestion de la résistance. Jugée efficace et rentable, elle a été

adoptée comme stratégie « officielle » de lutte contre les vecteurs de la dengue en Malaisie (Seleena *et al.*, 2001). Il serait intéressant qu'elle fût testée dans les DFA.

Gestion de la résistance

Tant les éléments dont on dispose sur la résistance en général que l'expérience acquise en Afrique de l'Ouest dans la lutte contre les vecteurs de l'onchocercose montrent que la résistance au téméphos est une voie à sens unique. Une fois introduits dans une population, les gènes de résistance ne disparaissent jamais complètement, même en l'absence prolongée de pression de sélection. D'une manière générale, plus le niveau de résistance atteint est élevé, plus la résistance est longue à régresser en l'absence de pression de sélection. Le principe de gestion de la résistance consiste à limiter au maximum cette pression en n'utilisant les larvicides chimiques que lorsque et là où cela est indispensable. Quand la résistance est déjà présente à un niveau élevé, comme c'est le cas pour le téméphos dans les DFA, une gestion bien conduite devrait permettre de ramener la fréquence des gènes de résistance à un niveau suffisamment bas pour que l'Abate puisse à nouveau être utilisé, en alternance avec d'autres larvicides. Cet insecticide, qui restera une référence dans la lutte contre la dengue, pourrait alors être conservé dans « l'arsenal » des insecticides disponibles, arsenal au demeurant très réduit.

Un programme raisonné de gestion de la résistance aux insecticides a été mis en place dans le cadre de la lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (Guillet, 1991). Il est fondé sur une rotation systématique d'insecticides ayant des modes d'action différents et sur l'utilisation maximale du *Bti*. Cette stratégie a permis de contrôler la résistance au téméphos (l'Abate peut à nouveau être utilisé) et d'éviter que se développe une résistance aux autres larvicides chimiques utilisés en complément du *Bti*. Simple dans sa conception, cette stratégie est appliquée avec succès depuis 1986. Une étude en cours sur la gestion de la résistance chez les moustiques vecteurs du paludisme au Mexique a confirmé la validité du système de rotations (Rodriguez, comm. pers.). Sa mise en œuvre contre les vecteurs de dengue nécessitera sans doute quelques adaptations, compte tenu des contraintes logistiques, et ne pourra se mettre en place que graduellement, en s'appuyant sur une composante forte d'évaluation entomologique et de suivi de la résistance.

Dans l'immédiat, l'utilisation de l'Abate en Guadeloupe, Guyane et Martinique devrait logiquement être suspendue et laisser la place soit au *Bti*, soit à des régulateurs de croissance (méthoprène ou pyriproxyfen), seuls produits de cette classe recommandés par l'OMS pour le traitement des eaux de consommation domestique. La perméthrine, autre produit utilisable, ne constitue en rien une solution de substitution en raison de la résistance généralisée aux pyréthrinoides. Les essais concluants réalisés en Guyane ont conduit l'institut Pasteur à recommander le remplacement de l'Abate par le *Bti*. Les formulations le mieux adaptées sont les granulés mouillables dispersibles qui sont plus stables au stockage et dont l'application est plus aisée que les formulations liquides. L'industrie met actuellement au point des formulations de pyriproxyfen qui libèrent progressivement l'insecticide et devraient assurer une rémanence de l'ordre de six mois. Le pyriproxyfen et le méthoprène sont des mimétiques d'hormones d'insectes qui ne présentent pratiquement aucune toxicité pour l'homme et les mammifères. Lorsque ces formulations seront disponibles, elles faciliteront considérablement les opérations de traitement en période inter-épidémique. L'utilisation de ces produits à très longue durée d'action dans les fûts de stockage de l'eau (les plus productifs) et certains autres gîtes domestiques « utiles », tels que les coupelles sous les pots de fleurs, faciliterait considérablement les opérations de traitement en période inter-épidémique ; elle pourrait même entraîner un réajustement des stratégies déployées par les services de lutte concernés. Les régulateurs de croissance sont généralement plus onéreux que l'Abate car ils sont encore peu utilisés, mais dans le cadre d'une utilisation massive, négociée avec l'industrie, leur coût global de traitements devrait pouvoir être maintenu à un niveau comparable à celui de l'Abate.

Lutte antivectorielle et évaluation entomologique en période inter-épidémique

Préalable

Une stratégie « idéale » devrait permettre de maintenir les densités du vecteur en dessous du seuil dangereux du point de vue épidémiologique (densité à partir de laquelle le processus épidémique peut s'enclencher). Dans l'état actuel des choses, ce n'est pas possible. La raison en est tout d'abord la multiplicité des gîtes larvaires, tous créés et constamment renouvelés par l'homme dans son environnement domestique privé. À Trinité-et-Tobago, par exemple, on estime à environ 300/ha le nombre de gîtes larvaires productifs, avec bien entendu de grandes variations d'un quartier à l'autre (Focks, Chadee, 1997). Un deuxième obstacle tient au fait que les gîtes parmi les plus productifs, tels que les fûts de stockage de l'eau, sont volontairement maintenus par la population. Leurs propriétaires ne sont absolument pas motivés pour les supprimer même s'ils en connaissent parfaitement les risques. Enfin, un obstacle majeur réside dans l'absence d'indicateur ou de « seuil critique » de densités de vecteurs : quand doit-on intervenir, quel niveau de réduction des densités doit-on atteindre pour prévenir ou enrayer une épidémie ? La seule chose sur laquelle tout le monde s'accorde, c'est que ce seuil est sans aucun doute très faible. Malgré des efforts de lutte sans équivalent, Singapour n'a jamais réussi à contrôler totalement la dengue. Un seuil critique de 2,5 nymphes d'*Ae. aegypti*/habitant a été récemment proposé (Focks *et al.*, 2000). L'approche développée par D. Focks, fondée entre autres sur l'étude de la productivité des gîtes larvaires, est pertinente même si le seuil proposé devra sans doute être adapté aux différents contextes épidémiologiques.

Yébakima (1996), en Martinique, a été le premier spécialiste à attirer l'attention sur la productivité des gîtes et sur la nécessité de revoir les indices classiques proposés par l'OMS pour l'estimation des densités de vecteurs (indice Maison, indice Gîtes, indice de Breteau) (Yébakima, 1996). Depuis ses travaux, les enquêtes faites à Trinité-et-Tobago (Focks, Chadee, 1997), en Colombie (Romero-Vivas *et al.*, 2002) et au Pérou (Morrison comm. pers.) ont confirmé l'absence de représentativité des indices conventionnels en ce qui concerne le risque de transmission. Elles ont également attesté l'intérêt de quantifier les indices, exprimés, par exemple, en nombre de nymphes par habitant, et la nécessité de concentrer les efforts de lutte en priorité sur les gîtes les plus productifs, faute de pouvoir les contrôler tous. L'approche quantitative proposée par D. Focks poserait sans doute des problèmes de mise en œuvre dans le cadre des opérations de lutte de routine (temps, compétences des équipes établissant les indices), même si une méthode simplifiée a déjà été proposée pour estimer la productivité des gîtes (Romero-Vivas *et al.*, 2002). Une piste à explorer dans le contexte des DFA serait de voir dans quelle mesure cette approche pourrait être combinée avec celle de l'indice pondéré, développée et utilisée en Martinique. Si les indicateurs classiques n'ont pas de valeur prédictive en matière de transmission, ils peuvent et doivent en revanche être utilisés pour évaluer l'impact des opérations de lutte.

Stratégies de lutte

À la question « faut-il traiter les gîtes larvaires en période inter-épidémique ? », la réponse est sans doute « oui » pour autant que quelques lignes directrices soient prises en compte :

- 1) Concentrer les efforts de lutte chimique ou microbiologique sur les gîtes les plus productifs en utilisant, lorsqu'elles seront disponibles, des formulations permettant un seul traitement dans l'année.
- 2) Planifier les traitements pour que les populations d'adultes soient le plus faibles possible juste avant le début de la saison de transmission.
- 3) Intensifier l'effort de mobilisation et de collaboration intersectorielle, notamment pour l'élimination des déchets domestiques et des objets encombrants.
- 4) Poursuivre les efforts accomplis pour informer et surtout motiver les communautés en vue de l'élimination ou de l'aménagement des gîtes larvaires.
- 5) Concevoir, planifier, conduire et évaluer la lutte contre le vecteur de la dengue dans le concept de démoustication généralisée (OMS, 2000, Déclaration de Fort-de-France). Pour les populations

locales, le moustique est une nuisance, qu'il soit vecteur ou non, et c'est avant tout cela qui peut les motiver à agir. Vouloir mobiliser les communautés dans la lutte contre *Ae. aegypti* sans apporter dans le même temps de solution à leurs problèmes de nuisance est une démarche vouée à l'échec. Or il ne peut y avoir de lutte possible contre ce moustique, à court ou à long terme, sans une participation effective et efficace des communautés.

Pour améliorer la lutte au sens large, il faut qu'une composante d'évaluation entomologique et un volet de recherche opérationnelle soient intégrés à part entière dans les programmes de lutte. En effet, la mise en œuvre d'approches nouvelles telles que les traitements sélectifs ou la gestion de la résistance aux insecticides doit s'appuyer sur un système d'évaluation entomologique efficace qui, pour le moment, n'existe dans aucun des trois DFA. La collaboration avec des instituts de recherche (CNRS, institut Pasteur, IRD) devrait être renforcée, en complément des activités conduites par les programmes eux-mêmes. Enfin, il est important que la lutte, d'une manière générale, soit planifiée et mise en œuvre dans un contexte régional et non pas strictement national (meilleure intégration au sein du CAREC, création de réseaux de collaboration...).

Compte tenu de la complexité du problème, tout le monde s'accorde à reconnaître qu'une lutte efficace passe par la mise en œuvre simultanée d'un ensemble de mesures qui, prises séparément, n'auraient peut-être pas une efficacité suffisante (concept de lutte intégrée). Elle passe également par une implication croissante des communautés aux activités de prévention (PAHO, 1994 ; WHO, 2000). Le traitement larvaire tel qu'il est pratiqué doit être mieux ciblé, avec l'utilisation d'insecticides plus « performants », éventuellement combinés avec un adulticide. De nouveaux outils de lutte devront être mis au point, répondant mieux aux défis posés, et pouvant être facilement utilisés par les communautés elles-mêmes, relais indispensables des services de lutte. Des approches nouvelles sont en cours d'évaluation, fondées notamment sur l'utilisation de matériaux imprégnés d'insecticide. Ces matériaux permettent une application très sélective des insecticides dans l'environnement domestique et leur mise en œuvre repose sur les individus eux-mêmes et non plus uniquement sur les services de lutte antivectorielle. L'utilisation de couvercles imprégnés d'un pyréthrinolide pour fermer les fûts de stockage de l'eau en est un bon exemple. Il s'agit en fait d'écrans en forme de grillage moustiquaire souple et durablement imprégné d'un insecticide résistant au lessivage et sans toxicité pour l'homme. Cette intervention en cours d'évaluation au Cambodge est d'autant plus populaire que les couvercles ont été conçus par les utilisateurs eux-mêmes et que la moustiquaire limite la contamination de l'eau de boisson par tout ce qui tombe habituellement dans les jarres de stockage (Hoyer, comm. pers.). La concentration de l'insecticide est ajustée de telle sorte que sa durée d'action coïncide avec la durée de vie du couvercle. Ce dispositif constitue une barrière à la fois chimique et physique qui empêche les femelles de pondre et tue celles qui entrent en contact avec le support traité, même très brièvement. En cela, cette méthode se rapproche du concept de traitement péri-focal utilisé dans les Amériques pendant la campagne d'éradication, méthode dont l'efficacité n'est plus à démontrer. L'utilisation de couvercles adaptés aux fûts de stockage de l'eau a déjà fait l'objet de plusieurs essais (Kittayapong, Strickman, 1993 ; Gustave, 1996).

Alors que la majorité des gîtes larvaires les plus productifs se situe à l'extérieur des maisons (Focks *et al.*, 1981 ; Focks, Chadee, 1997 ; Romero-Vivas *et al.*, 2002), une fraction de la population d'adultes se trouve à l'intérieur. C'est la plus difficile à atteindre avec les traitements insecticides conventionnels. Les matériaux imprégnés d'insecticide à longue durée d'action, actuellement mis au point par l'industrie pour la prévention du paludisme (Guillet *et al.*, 2001 ; Allan, Guillet, 2001), devraient être évalués dans la lutte contre cette fraction de la population d'*Ae. aegypti*. Tout un éventail de matériaux peut être imprégné durablement et utilisé, par exemple, sous la forme de grillages aux fenêtres, de rideaux (fenêtres, séparation de pièces, placards) ou dans des boîtes de repos pour les moustiques (Edman *et al.*, 1997). Alors que les services de lutte antivectorielle se heurtent à des difficultés rédhibitoires pour traiter individuellement l'intérieur de chaque maison (acceptabilité, ampleur de la tâche...), leurs occupants peuvent introduire eux-mêmes les matériaux imprégnés, comme ils introduisent déjà les insecticides domestiques (aérosols, plaquettes...). La population sera d'autant plus motivée pour utiliser ces outils qu'ils réduisent à la fois la nuisance engendrée par les moustiques et l'incidence financière des autres moyens de protection. En Afrique, les dépenses des

ménages en insecticides domestiques tendent à diminuer considérablement avec l'introduction des moustiquaires imprégnées (Doannio *et al.*, 1999).

L'utilisation de matériaux durablement imprégnés d'insecticide devrait faire l'objet d'essais dans les DFA (faisabilité, acceptabilité, efficacité, coût). Par ailleurs, elle aurait le mérite d'augmenter l'exophilie des vecteurs induite par l'effet irritant et répulsif des insecticides utilisés. Les vecteurs chassés vers l'extérieur sont plus exposés aux pulvérisations spatiales réalisées en période d'épidémie. Dans cette approche, l'impact potentiel de la résistance aux pyréthrinoides devra être pris en compte car la plupart des matériaux disponibles sont imprégnés avec ces insecticides. Il n'y a pas lieu toutefois d'être *a priori* pessimiste quant à l'impact potentiel de la résistance. En effet, plusieurs essais réalisés en Afrique de l'Ouest ont montré sans ambiguïté que les moustiquaires imprégnées gardaient leur efficacité protectrice contre les vecteurs du paludisme même lorsque ceux-ci sont fortement résistants aux pyréthrinoides (Darriet *et al.*, 1998 ; Henry *et al.*, 1999 ; Darriet *et al.*, 2000 ; N'Guessan *et al.*, 2001). Il est intéressant de noter qu'en Afrique de l'Ouest, le mécanisme de résistance impliqué (*kdr*) (Martinez-Torres *et al.*, 1998) est le même que celui observé chez *Ae. aegypti* dans les DFA.

L'utilisation de poissons larvivores tels que les guppys (*Poecillia reticulata*) peut dans certains types de gîtes se révéler utile en complément des autres interventions. Elle a déjà été pratiquée en Guadeloupe dans les citernes et dans certains ouvrages d'évacuation des eaux pluviales. D'autres méthodes de lutte biologique peuvent être envisagées mettant en œuvre, par exemple, les copépodes prédateurs de larves de moustiques (*Mesocyclops sp.*) qui se sont révélés efficaces dans certains milieux, notamment au Vietnam (Vu *et al.*, 1998). Toutefois, compte tenu de la nature des gîtes larvaires et du comportement de la population, les DFA ne semblent pas *a priori* constituer un terrain favorable à l'utilisation de cette méthode.

S'agissant des stratégies de lutte en période inter-épidémique, les « axes » forts qui viennent d'être présentés peuvent donc se résumer en quelques points : démoustication généralisée, participation communautaire et mobilisation sociale, diversification et rotation des insecticides, utilisation du *Bti*, développement et évaluation de nouveaux outils basés notamment sur les matériaux imprégnés d'insecticide à usage domestique. Bien entendu, toutes les interrogations en matière de stratégie d'utilisation restent posées, notamment celle du niveau d'efficacité requis. Une chose est sûre, la lutte sera d'autant plus efficace qu'elle sera conduite par du personnel qualifié et motivé, disposant d'outils adaptés et performants.

Lutte en période d'épidémie

Préalable

Il existe actuellement une polémique quant à l'efficacité des mesures de lutte antivectorielle qui sont prises en période d'épidémie (Reiter, Gubler, 1998). Trop souvent, la mobilisation sociale est longue à se mettre en place et n'intervient qu'une fois l'acmé de l'épidémie passée et que l'incidence de la dengue décroît rapidement, avec ou sans intervention. Bien entendu, on attribue toujours la régression de l'épidémie aux interventions même si, dans la plupart des cas, elles n'ont eu au mieux qu'un impact limité.

Alors qu'une action antilarvaire se justifie à titre préventif, une fois que le processus épidémique est enclenché, elle est d'une efficacité limitée, du moins si elle reste pratiquée de la même manière qu'en routine. Au demeurant, c'est au moment des épidémies que les efforts d'éducation et d'information auprès du public et de tous les partenaires sociaux sont les plus productifs. Pour reprendre un slogan largement popularisé en Martinique, la lutte contre le vecteur de la dengue dans les DFA, surtout en période épidémique, n'est pas « l'affaire » exclusive des services de lutte antivectorielle mais est l'affaire de tous.

Stratégies de lutte

Les traitements adulticides par pulvérisations spatiales à très bas volume (ULV) n'ont pas toujours, loin s'en faut, l'impact escompté sur les vecteurs, sans même parler d'impact sur la transmission. Jusqu'à présent, cela n'est pas nécessairement perçu comme un problème car aucun service de lutte, dans les DFA comme ailleurs, ne mesure l'efficacité de ces pulvérisations. Elles constituent avant tout une réponse sociale et politique face à un risque épidémique majeur. La controverse au sujet de l'efficacité des pulvérisations spatiales est donc, dans une certaine mesure, un faux problème. La question posée n'est pas de savoir si l'on doit intervenir ou non, mais si l'on peut améliorer l'efficacité des mesures qui sont prises. Celles-ci peuvent aussi avoir un impact bénéfique en différant la transmission comme cela a été démontré clairement à Tahiti lors de la dernière épidémie (Hubert, rapport non publié, « Épidémie de dengue 1 en Polynésie française », 2001, 26 p.). On évite ainsi l'engorgement des structures sanitaires et on améliore la prise en charge des épidémies en minimisant quelque peu leur impact socio-économique.

Quel que soit le mode d'application retenu, plusieurs facteurs qui conditionnent l'efficacité des traitements ne sont pas toujours pris en compte comme il le faudrait. Parmi ceux-ci, on peut citer le nombre de traitements successifs et l'intervalle entre chaque traitement, les dosages d'insecticide utilisés, le statut de la résistance aux insecticides et le type d'habitat. Concernant l'intervalle entre les traitements, la stratégie longtemps préconisée par l'OMS consistait à neutraliser les vecteurs infectés par des pulvérisations ponctuelles espacées de 10 à 12 jours compte tenu de la durée d'incubation du virus. Bien souvent, les programmes se contentent de une ou deux pulvérisations. Cette stratégie est encore utilisée par de nombreux pays même si son efficacité n'a jamais été clairement établie. Voilà pourquoi l'OMS recommande désormais aux programmes de lutte d'évaluer l'efficacité des pulvérisations spatiales *in situ* et a, à cet effet, édité un guide (Reiter, Nathan, 2001). Des essais réalisés au Vietnam ont montré que trois applications à quatre jours d'intervalle avaient un impact beaucoup plus fort sur les vecteurs que des applications plus espacées (Nguyen *et al.*, 1992). Dans la mesure où cela est réalisable, des applications répétées à des intervalles brefs seraient donc préférables (Pant *et al.*, 1973).

Concernant les doses appliquées, les appareils de traitement ne sont pas toujours bien calibrés ou les doses cibles sont parfois trop faibles. Alors que l'OMS recommande par exemple une dose de 500 mg/ha pour le malathion, nombre de pays utilisent ce produit à une dose beaucoup plus faible (200 mg/ha) suivant en cela les recommandations de l'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA), recommandations établies pour les États-Unis. Il n'est donc pas étonnant que les traitements n'aient pas l'efficacité escomptée. Par ailleurs, nombreux sont les programmes qui continuent à utiliser des insecticides même lorsque les vecteurs ont développé une forte résistance. C'est un facteur supplémentaire de confusion quant à l'efficacité des pulvérisations spatiales. Le type d'habitat enfin conditionne l'efficacité des traitements. Les habitats ouverts comme on les rencontre souvent en Asie du Sud-Est permettent une meilleure pénétration du nuage d'insecticide à l'intérieur des habitations et donc un meilleur impact sur les populations de vecteurs. Dans les DFA comme ailleurs, les habitants ont tendance à fermer leurs fenêtres au passage des appareils de pulvérisation, ce qui diminue d'autant leur efficacité.

Il a été établi sans ambiguïté que les pulvérisations spatiales, bien appliquées, peuvent avoir un excellent impact sur les populations d'*Ae. aegypti* (Pant *et al.*, 1971, 1974 ; Phanthumachinda *et al.*, 1974 ; Wirat *et al.*, 1982). Toutefois, même si elles sont bien réalisées et efficaces, leur mise en œuvre se heurte à un problème de logistique : il est quasi impossible, avec les ressources dont disposent les services de lutte, de traiter toutes les zones concernées dans un minimum de temps, et surtout de répéter les traitements. Seules les pulvérisations par voie aérienne permettraient de couvrir rapidement des surfaces considérables. Réalisés dans de bonnes conditions, les traitements aériens ont une efficacité comparable à celle des traitements au sol, même si les facteurs limitants (doses, intervalles, résistance...) restent les mêmes (Mount *et al.*, 1996). Les mauvais résultats de pulvérisations aériennes récemment pratiquées dans la sous-région s'expliquent par l'utilisation de doses beaucoup trop faibles d'insecticide et un espacement trop long entre les traitements (Castle *et al.*, 1999). Les DFA disposent sans doute de facilités en matière de traitements aériens agricoles et la Guadeloupe a déjà une

expérience de ce type de traitement contre *Ae. aegypti*. En cas d'épidémie majeure, le traitement aérien pourrait se révéler utile. Compte tenu de la progression inquiétante de la dengue au cours des cinq dernières années, particulièrement sous sa forme hémorragique, et de son impact socio-économique considérable, la question du recours aux traitements aériens mériterait d'être reconsidérée. Cette question est à plusieurs égards complexe mais les technologies dans ce domaine ont beaucoup progressé, notamment pour les traitements agricoles et la protection des forêts. Pour le moment, en dehors du traitement aérien, il est quasi impossible de traiter rapidement les grandes agglomérations. Faute de pouvoir faire plus, les traitements sont focalisés sur les zones d'émergence du virus alors qu'une fois l'épidémie déclarée, c'est toute l'agglomération qu'il faudrait pouvoir traiter immédiatement.

Conclusion et recommandations sur la transmission et la lutte antivectorielle

Des inconnues majeures demeurent quant aux modalités de circulation, de transmission et d'émergence des virus de la dengue. Le vecteur principal, *Ae. aegypti*, est constitué de plusieurs sous-espèces et de populations qui ne jouent pas toutes un rôle équivalent dans la transmission. De nouveaux outils existent pour les caractériser et intégrer la composante « population » dans l'étude et le suivi épidémiologique de la dengue, voire à terme dans la planification des opérations de lutte.

L'étude de la capacité des moustiques à transmettre les virus (compétence vectorielle) va de pair avec celle de leur biologie et des modalités de transmission. Contrairement à d'autres vecteurs, il est très difficile de procéder au suivi de paramètres entomologiques aussi fondamentaux que l'espérance de vie et les densités de populations d'*Ae. aegypti* car il n'existe pas de méthode standardisée et facilement applicable. Pour orienter efficacement les activités de lutte, il faudrait pouvoir prédire où et quand surviendront les épidémies ou, au moins, pouvoir les suivre en temps réel. Il faudrait également disposer d'indicateurs pertinents sur la base desquels les activités de lutte pourraient être programmées : à savoir, déterminer quand intervenir, où et en sachant quel niveau de réduction des populations vectorielles il faut atteindre pour prévenir ou enrayer une épidémie de dengue... Les opérations de lutte ne seront pas correctement ciblées et leur efficacité ne sera pas garantie tant qu'on n'aura pas de réponse à ces questions.

Malgré l'abondance et la qualité des recherches, et bien que l'on dispose d'outils d'investigation de plus en plus performants (biologie moléculaire, imagerie satellitaire, systèmes d'information géographique...), la lutte contre la dengue reste un défi majeur lancé à la communauté scientifique et à la santé publique. Des recherches devront être conduites dans les DFA, notamment sur les modalités de transmission du virus (y compris la transmission trans-ovarienne), l'évaluation des méthodes de lutte utilisées et la recherche de nouvelles méthodes et approches. Cela concerne également le développement de nouveaux outils de prédiction fondés sur les systèmes d'information géographique et sur la modélisation (Focks *et al.*, 1995). L'impact potentiel, sur le déclenchement et l'ampleur des épidémies de dengue, des aléas climatiques tels que les cyclones ou des phénomènes d'ampleur planétaire comme *El Niño*, est un domaine qui devra également être abordé dans le cadre de réseaux de collaboration (Jetten, Focks, 1997 ; Patz *et al.*, 1998).

Pour être en mesure d'évaluer l'impact de la lutte antivectorielle et tirer profit des nouveaux outils de lutte et des avancées en matière de prévision des risques, il est essentiel que les services de lutte antivectorielle et de démoustication dans les DFA soient dotés d'un système d'évaluation entomologique et d'une composante de recherche opérationnelle. Il est tout aussi essentiel qu'ils disposent d'un personnel motivé et bien formé, ce qui suppose une nécessaire évolution des compétences, des attributions et des profils de carrière du personnel.

La résistance d'*Ae. aegypti* devra faire l'objet d'un suivi régulier et son impact sur l'efficacité des interventions (larvicides, pulvérisations) devra être évalué localement. Une politique de gestion de la résistance devra être mise en place, portant dans un premier temps sur le remplacement de l'Abate par des insecticides régulateurs de croissance ou par un insecticide biologique, le *Bti*. En période inter-épidémique, la lutte doit être programmée et conduite dans le contexte d'une démoustication généralisée et non pas focalisée sur les vecteurs de la dengue. L'effort portera en priorité sur la

sensibilisation et la motivation communautaire et sur une collaboration inter-sectorielle dynamique et suivie. La lutte chimique ou microbiologique sera ciblée en priorité sur les gîtes larvaires les plus productifs tels que les fûts de stockage de l'eau en se basant sur une évaluation quantitative des densités pré-imaginales (indice pondéré, indice nymphal). L'efficacité et l'acceptabilité des nouveaux outils de lutte basés en partie sur les matériaux durablement imprégnés d'insecticides devront être testées localement. Leur utilisation reposera essentiellement sur les communautés. Cela devrait permettre d'atteindre des taux de couverture nettement supérieurs à ceux habituellement obtenus par les services de lutte, pour autant que ces outils soient bien adaptés et répondent aux besoins et aux attentes des populations. En complétant l'action des autres interventions, ils devraient contribuer à renforcer sensiblement l'impact des mesures de la lutte antivectorielle mises en œuvre par les services spécialisés. L'efficacité des pulvérisations d'insecticide faites à l'occasion des épidémies devra être vérifiée dans le contexte local propre à chacun des DFA. Compte tenu des inconnues majeures qui viennent d'être évoquées, on ne peut pas attendre de miracles de la lutte antivectorielle dans l'immédiat. Cependant, quelles que soient ses imperfections et ses limites, elle reste une composante essentielle de la lutte contre la dengue dans les DFA. Elle est fondée, on l'a vu, à la fois sur des interventions antivectorielles à court terme, notamment en période d'épidémie, et, surtout, sur un investissement à plus long terme dans la recherche de nouveaux outils, tels que la mobilisation communautaire et la mise en œuvre du concept de démoustication généralisée.

Références bibliographiques

- ALLAN R., GUILLET P., 2001 - Roll Back Malaria: challenges in complex emergencies. *International Aid & Trade Review*, 1 (4) : 27-29.
- BRENGUES C., HAWKES N. J., CHANDRE F., MCCARROLL L., DUCHON S., GUILLET P., MANGUIN S., MORGAN J. C., HEMINGWAY J., 2003 - Pyrethroid and DDT cross-resistance in *Aedes aegypti* is correlated with novel mutations in the voltage-gated sodium channel gene. *Med Vet Entomol*, 17 (1): 87-94.
- BROWN A. W. A., PAL R., 1973. – *Résistance des arthropodes aux insecticides*. Genève, OMS, 240 p.
- CASTLE T., AMADOR M., RAWLINS S., FIGUEROA J. P., REITER P., 1999 - Absence of impact of aerial malathion treatment on *Aedes aegypti* during a dengue outbreak in Kingston, Jamaica. *Rev Panam Salud Publica*, 5 (2): 100-5.
- COOSEMANS M., MOUCHET J., DEJARDIN J., BARATHE J., SANNIER C., 1978. – Doses diagnostiques de la résistance d'*Aedes aegypti* aux insecticides organophosphorés. *Ann Soc Belg Med Trop*, 58 (3): 219-30.
- COTO M. M., LAZCANO J. A., DE FERNANDEZ D. M., SOCA A., 2000 - Malathion resistance in *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* after its use in *Aedes aegypti* control programs. *J Am Mosq Control Assoc*, 16 (4): 324-330.
- DARRIET F., GUILLET P., N'GUESSAN R., DOANNIO J. M., KOFFI A., KONAN L. Y., CARNEVALE P., 1998 – Impact de la résistance d'*Anopheles gambiae* s.s. à la perméthrine et à la deltaméthrine sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées. *Med Trop (Mars)*, 58(4):349-354.
- DARRIET F., N'GUESSAN R., KOFFI A. A., KONAN L., DOANNIO J.-M., CHANDRE F., CARNEVALE P., 2000 – Impact de la résistance aux pyréthrinoides sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées dans la prévention du paludisme : résultats des essais en cases expérimentales avec la deltaméthrine SC. *Bull Soc Pathol Exot*, 93(2):131-134.
- DOANNIO J.-M., DOSSOU-YOVO J., DIARRASSOUBA S., CHAUVANCY G., DARRIET F., CHANDRE F., HENRY M.-C., NZEYIMANA I., GUILLET P., CARNEVALE P., 1999. – Efficacité des moustiquaires pré-imprégnées de perméthrine Olyset Net en zone de résistance des vecteurs aux pyréthrinoides. I—Evaluation entomologique. *Med.trop. (Marseille)*, 59 (4) : 349-354.
- EDMAN J., KITTAYAPONG P., LINTHICUM K., SCOTT T. W., 1997 - Attractant resting boxes for rapid collection and surveillance of *Aedes aegypti* (L.) inside houses. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 13(1) : 24-27.

- FOCKS D. A., BRENNER R. J., HAYES J., DANIELS E., 2000 - Transmission thresholds for dengue in terms of *Aedes aegypti* pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 62 (1) : 11-18.
- FOCKS D. A., CHADEE D. D., 1997 - Pupal survey: an epidemiologically significant surveillance method for *Aedes aegypti*: an example using data from Trinidad. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 56(2) : 159-167.
- FOCKS D. A., DANIELS E., HAILE D. G., KEESLING J. E., 1995 - A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: literature analysis, model development, preliminary validation and samples of simulation results, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 53(5) : 489-506.
- FOCKS D. A., SACKETT S. R., BAILEY D. L., DAME D. A., 1981. - Observations on container-breeding mosquitoes in New Orleans, Louisiana with estimate of the populations density of *Aedes aegypti* (L.). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30 : 1329-1335.
- GEORGHIOU G. P., WIRTH M., TRAN H., SAUME F., KNUDSEN A. B., 1987 - Potential for organophosphate resistance in *Aedes aegypti* in the Caribbean area and neighbouring countries. *J. Med. Entomol.*, 24 (3) : 290-294.
- GUILLET P., 1991 - *Resistance and rotational use of insecticides in the onchocerciasis control programme in West Africa (O.C.P.)*. WHO, CTD/OPR/EC/91.45, 7 p.
- GUILLET P., ALNWILCK D., CHAM M. K., NEIRA M., ZAIM M., HEYMANN D., MUKELABAI K., 2001 - Long-lasting treated mosquito nets: a breakthrough in malaria prevention. *Bull. Organ. Mond. Santé*, 79 (10) : 998.
- GUSTAVE J., 1996 - La prévention de la dengue en Guadeloupe. *Bull Soc Pathol Exot.* 89 (2): 143-144.
- HEMINGWAY J. 1985 - Malathion carboxylesterase enzymes in *Anopheles arabiensis* from Sudan. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 23 : 309-313.
- HEMINGWAY J., 1982 - The biochemical nature of malathion resistance in *Anopheles stephensi* from Pakistan. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 17 : 149-155.
- HEMINGWAY J., BODDINGTON R. G., HARRIS J., 1989 - Mechanisms of insecticide resistance in *Aedes aegypti* (L.) (*Diptera: Culicidae*) from Puerto Rico. *Bull. Entomol. Res.*, 79 : 123-130.
- HEMINGWAY J., KARUNARATNE S. H. P. P., 1998 - Mosquito carboxylesterases: a review of the molecular biology and biochemistry of a major insecticide resistance mechanism. *Med. Vet. Entomol.*, 12 : 1-12.
- HENRY M. C., DOANNIO J. M., DARRIET F., NZEYIMANA I., CARNEVALE P., 1999 - Efficacité des moustiquaires pré-imprégnées de perméthrine Olyset Net en zone de résistance des vecteurs aux pyréthrinoides. II. Evaluation parasitoclinique.. *Med. Trop. (Marseille)*, 59 (4) : 355-357.
- HERATH P. R. J., HEMINGWAY J., WEERASINGHE I. S., JAYAWARDENA K. G. I., 1987 - The detection and characterization of malathion resistance in field populations of *Anopheles culicifacies* B in Sri Lanka. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 29 : 157-162.
- JETTEN T. H., FOCKS D. A., 1997 - Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming,. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 57 (3) : 285-297.
- KARUNARATNE S. H. P. P., HEMINGWAY J., 2001 - Malathion resistance and prevalence of the malathion carboxylesterase mechanism in populations of mosquito vectors of disease in Sri Lanka. *Bull. World Health Organ.*, 79 (11) : 1060-1064.
- KITTAYAPONG P., STRICKMAN D., 1993 - Three simple devices for preventing development of *Aedes aegypti* larvae in water jars. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 49 : 158-165.
- MARTINEZ-TORRES D., CHANDRE F., WILLIAMSON M. S., DARRIET F., BERGE J. B., DEVONSHIRE A. L., GUILLET P., PASTEUR N., PAURON D., 1998 - Molecular characterization of pyrethroid knockdown resistance (*kdr*) in the major malaria vector *Anopheles gambiae s.s.* *Insect Molecular Biology*, 7 (2) : 179-184.
- MAZZARRI M. B., GEORGHIOU G. P., 1995 - Characterization of resistance to organophosphate, carbamate, and pyrethroid insecticides in field populations of *Aedes aegypti* from Venezuela. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 11(3) : 315-322.
- MEKURIA Y., GWINN T. A., WILLIAMS D. C., TIDWELL M. A., 1991 - Insecticide susceptibility of *Aedes aegypti* from Santo Domingo, Dominican Republic. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 7 (1) : 69-72.

- MOUNT G. A., BIERY T. L., HAILE D. G., 1996 – A review of ultralow-volume aerial sprays of insecticide for mosquito control. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 12 (4) : 601-618.
- N'GUESSAN R., DARRIET F., DOANNIO J. M., CHANDRE F., CARNEVALE P., 2001 – Olyset Net efficacy against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* after 3 years' field use in Côte d'Ivoire. *Med. Vet. Entomol.*, 15 (1) : 97-104.
- NGUYEN T. A., TRUONG X. L., LE QUY R., BUI D. C., NGUYEN T. L., 1992 - Utilisation de la K-Othrine ULV 10 et de l'Abate dans la lutte contre *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue hémorragique à Hô Chi Minh-Ville. *Cahiers Santé*, 2 : 253-259.
- OMS, 2000 - *Rencontre internationale sur la démostication – Recommandation*. Fort de France (Martinique), 28 février- 3 mars 2000 - Weekly epidemiological record, 75 : 173-180.
- PAN AMERICAN SANITARY BUREAU, 1994 - *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas : guidelines for prevention and control*. Washington, DC, PAHO, 98 p.
- PANT C. P., MATHIS H. L., NELSON M. J., PHANTHUMACHINDA B., 1974 - A large-scale field trial of ultra-low-volume fenitrothion applied by a portable mist blower for the control of *Aedes aegypti*. *Bull. Organ. Mond. Santé*, 51(4) : 409-415.
- PANT C. P., MOUNT G. A., JATANASEN S., MATHIS H. L., 1971 - Ultra-low-volume ground aerosols of technical malathion for the control of *Aedes aegypti* L. *Bull. Organ. Mond. Santé*, 45 (4) : 805-817.
- PANT C. P., NELSON M. J., MATHIS H. L., 1973 – Sequential application of ultra-low-volume ground aerosols of fenitrothion for sustained control of *Aedes aegypti*. *Bull. Organ. Mond. Santé*, 48 : 455-459.
- PATZ J. A., MARTENS W. J., FOCKS D. A., JETTEN T. H., 1998 - Dengue fever epidemic potential as projected by general circulation models of global climate change. *Environ. Health Perspect.*, 106 (3) : 147-153.
- PHANTHUMACHINDA B., SAMUTRAPONGSE W., PUNURAI P., CHATTRABHUTI P., RUENGSRRI A., RIELRANGBOONYA P., 1974 - *Ultra-low-volume malathion applications for the emergency control of Aedes aegypti during dengue haemorrhagic fever epidemic at Chantaburi, Thailand*. WHO/VBC/74.477, 10 p.
- RAWLINS S. C., 1998 - Spatial distribution of insecticide resistance in Caribbean populations of *Aedes aegypti* and its significance. *Rev Panam Salud Publica*, 4(4):243-251
- RAWLINS S. C., RAGOONANSINGH R., 1990 – Comparative organophosphorous insecticide susceptibility in Caribbean populations of *Aedes aegypti* and *Toxorhynchites moctezuma*. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 6(2) : 315-317.
- REITER P., GUBLER D. J., 1998 – Surveillance and control of urban dengue vectors. In GUBLER D. J., KUNO G. (eds) : *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*, Wallingford, CAB International : 425-462.
- REITER P., NATHAN M. B., 2001 – *Guidelines for assessing the efficacy of insecticidal space sprays for control of the dengue vector Aedes aegypti*. WHO/CDS/CPE/PVC/2001.1, 34 p.
- ROCHER A., 1997 - *Étude des mécanismes de résistance aux insecticides pyréthrinoides chez Aedes aegypti L*. DEA Parasitologie, Faculté de pharmacie, Montpellier, 33 p.
- RODRIGUEZ M. M., BISSET J., MOLINA DE FERNANDEZ D., LAUZAN L., SOCA A., 2001 – Detection of insecticide resistance in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Cuba and Venezuela. *J. Med. Entomol.*, 38 (5) : 623-628.
- ROMERO-VIVAS C. M., WHEELER J. G., FALCONAR A. K., 2002 - An inexpensive intervention for the control of larval *Aedes aegypti* assessed by an improved method of surveillance and analysis. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 18 (1) : 40-46.
- ROSINE J., 1998 – *Les moyens individuels de lutte contre les moustiques. Étude sur la consommation des ménages en produits insecticides en Martinique*. Mémoire Dipl. Univ. Santé Publique, Univ. Henri Poincaré Nancy- 1, 34 p.
- ROSINE J., 1999 – *Résistance d'Aedes aegypti et de Culex pipiens quinquefasciatus aux insecticides organophosphorés, biologiques et aux pyréthrinoides en Martinique et en Guadeloupe*. Mém. D.E.A. : Santé publique et pays en voie de développement, Paris 6, Institut Santé et développement, 76 p.

- ROWLAND M., HEMINGWAY J., 1987 – Changes in malathion resistance with age in *Anopheles stephensi* from Pakistan. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 28 : 239-247.
- SELEENA P., LEE H. L., CHIANG Y. F., 2001 - Thermal application of *Bacillus thuringiensis* serovar *israelensis* for dengue vector control. *J. Vector Ecol.* 26 (1): 110-113.
- VU S. N., NGUYEN T. Y., KAY B. H., MARTEN G. G., REID J. W., 1998 - Eradication of *Aedes aegypti* from a village in Vietnam, using copepods and community participation. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 59 (4) : 657-660.
- WHO, 2000 - *Strengthening implementation of the global strategy for dengue fever/dengue haemorrhagic fever, prevention and control*. Report of the informal consultation, 18-20 October 1999, WHO/CDS/(DEN)/IC/2000.1, 21 p.
- WHO, 2001 - *Report of the fourth WHOPES working group meeting, WHO/HQ, Geneva, 4-5 December 2000*. WHO/CDS/WHOPES/2001.2, 102 p.
- WIRAT S., SOMKIAT B., BANYONG M., MONGKOL G., POONYOS R., BOONLUAN P., 1982 - *Tests of insecticides applied by ULV ground and thermal fogging equipment for the control of Aedes aegypti in Thailand*. WHO/VBC/82.869, 17 p.
- WIRTH M. C., GEORGHIOU G. P., 1999 – Selection and characterization of temephos resistance in a population of *Aedes aegypti* from Tortola, British Virgin Islands. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 15 (3) : 315-320.
- YEBAKIMA A., 1991 – *Recherches sur Aedes aegypti et Culex pipiens en Martinique : écologie larvaire, résistance aux insecticides, application à la lutte*. Thèse de d'État, Univ. Montpellier II, 210 p.
- YEBAKIMA A., 1996 – Lutte contre *Aedes aegypti* en Martinique. Apport des études entomologiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 89(2) : 161-162.
- YEBAKIMA A., RAYMOND M., MARQUINE N., PASTEUR N., 1995a. – Resistance to organophosphorous insecticides in *Culex pipiens quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) from Martinique. *J. Med. Entomol.*, 32 (2) : 77-82.
- YEBAKIMA A., YP-TCHA M. M., REITER P., BISSET J., DELAY B., CHEVILLON C., PASTEUR N., 1995 – Detoxifying esterases in *Culex pipiens quinquefasciatus* from the Caribbean countries. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 11 (3) : 363-366.

CHAPITRE 4

Les partenaires sociaux dans la lutte contre la dengue et le rôle de la participation communautaire dans les DFA

Serge DOMI

Préambule

La dengue est une maladie virale dont les épidémies ont pris ces dernières années une extension considérable dans la région des Amériques, où elles revêtent désormais des risques nouveaux et récurrents de gravité. Cette évolution récente en fait pour la Guadeloupe, la Martinique et la Guyane un problème avéré de santé publique, aux conséquences sanitaires et socio-économiques importantes, nécessitant la mise en place de programmes de prévention et de contrôle.

La transmission du virus d'homme à homme, dans les trois départements français d'Amérique (DFA), est de fait exclusivement assurée par le moustique *Aedes aegypti*. Il faut savoir que celui-ci a pour caractéristique de vivre à proximité de l'homme ; en effet, il se développe à l'état larvaire dans les petites collections d'eau associées aux activités domestiques. Dans son comportement quotidien, l'homme contribue donc directement à la création et à l'entretien des gîtes du moustique, et partant joue un rôle non seulement par rapport à sa multiplication et sa propagation mais aussi quant à l'accroissement des risques de transmission de la dengue.

Comme il n'existe actuellement ni vaccin ni chimiothérapie spécifique contre la dengue, la prévention constitue l'unique moyen de protection contre les épidémies, et la lutte antivectorielle est la seule stratégie utilisée.

L'efficacité de la lutte antivectorielle est cependant toute relative du fait de l'interférence de nombre de facteurs d'ordre épidémiologique (précision insuffisante des indicateurs de déclenchement et d'évaluation de l'efficacité des opérations), entomologique (multiplicité des sites de surveillance entomologique, envergure et minutie des campagnes insecticides, résistances du vecteur et complexité des stratégies insecticides) et sociologique (obligation d'interventions répétées sur le domaine privé des habitants et, surtout, difficulté d'éliminer les populations du vecteur si, sciemment ou par ignorance, ces habitants continuent dans le même temps à favoriser leur installation et leur pullulation).

Même fondé sur la lutte insecticide chimique, aucun programme d'élimination du vecteur, ni même aucun programme de vaccination ou de chimiothérapie lorsque ces stratégies verront le jour, ne mettra tous les atouts de son côté s'il n'entreprend pas en même temps, à l'échelle de chaque département, auprès des communautés, une vaste campagne appropriée de sensibilisation au problème et d'incitation à participer à la prévention au quotidien sur leurs lieux de vie.

La participation communautaire

Invoquer la participation communautaire dans une situation donnée, c'est reconnaître que ladite situation ne peut pas trouver de solution dans le cadre des processus normatifs habituels et des moyens dévolus aux autorités responsables. Ce type de situation se rencontre dans diverses occasions : conflits armés, sinistres majeurs, tels que séismes, inondations, cyclones. L'aide et la collaboration des citoyens deviennent alors nécessaires dans le cadre de la mise en place d'un processus de rétablissement. Twiggs (2000) estime d'ailleurs que le concept de participation communautaire a pris naissance à la suite de grandes catastrophes humaines et sociales, comme la Seconde Guerre mondiale.

Le domaine de la santé a depuis longtemps connu divers épisodes au cours desquels la participation communautaire était une référence obligatoire. Les épidémies de peste et de grippe espagnole en sont des illustrations. Avec le sida, les sociétés occidentales ont été confrontées à la nécessité de faire appel à la participation communautaire dans le cadre de grandes campagnes de sensibilisation. Dans les pays du tiers-monde, face au sida ou à des maladies à transmission vectorielle comme le paludisme ou la dengue, en l'absence de médicaments, des prix prohibitifs ou des effets secondaires de ceux-ci, les autorités sanitaires s'efforcent de promouvoir une participation communautaire dans l'esprit d'une logique de prévention individuelle, familiale ou communautaire.

Twiggs (*op. cit.*) a mis en évidence le caractère rationnel d'une démarche axée sur la communauté, en situation d'urgence :

- les organisations locales possèdent un savoir culturel et social qui permet aux victimes de mieux exprimer leurs besoins ;
- le travail des organisations locales permet une intervention plus rapide et efficace, ainsi qu'une amélioration de la gestion des ressources ;
- les personnes concernées demeurent la première ressource en cas d'urgence, avec leur savoir adapté et leur expertise locale ;
- les ressources locales sont multisectorielles et couvrent toutes les phases d'un sinistre ;
- l'implication communautaire renforce les institutions locales et développe la vigilance et l'esprit critique ; la préparation de la société en est améliorée.

Bien que ces avantages soient réels, plusieurs obstacles viennent entraver la mise en œuvre de ce potentiel ; ils tiennent en particulier à la grande imprécision qui entoure la notion de communauté, ainsi qu'au mythe d'entité monolithique que véhicule cette expression. Les gens ne vivent pas sur un territoire donné avec l'intention d'agir collectivement, et la géographie ne surdétermine pas le social (Marsh, 2001). Il ne faut pas non plus présumer de la génération, et encore moins de l'entretien, de liens sociaux durables sous l'effet de situations d'exception.

Twiggs (*op. cit.*) a identifié quelques-uns des problèmes que rencontre la participation communautaire :

- la difficulté des relations entre les acteurs ou entre les différentes organisations locales, gouvernementales ou non gouvernementales ;
- les fluctuations dans les relations entre acteurs en fonction des nouvelles informations, des changements d'attitudes et des mouvances politiques ;
- les divergences qui se créent entre les spécialistes et les représentants politiques.

Toute la difficulté à cerner les moteurs et principes de la participation communautaire est finalement bien illustrée par Twiggs, toujours dans le même ouvrage, lorsqu'il tente de les définir comme « un "pot commun" (*large basket*) d'approches et de méthodes qui permet aux communautés locales d'analyser et de partager leurs savoirs sur leurs existences et leurs actions, et à partir de là de planifier et d'intervenir pour surmonter le problème qu'elles affrontent ».

En résumé, la participation communautaire ne constitue pas un processus d'intervention activé à la demande, mais bien plutôt une disposition d'esprit difficile mais nécessaire, qui sous-entend une adhésion et une association réelles et agissantes de la communauté, depuis la phase de conception jusqu'à celle d'exécution, en passant par celles de planification et de programmation. La communauté

ne peut pas être seulement un outil d'intervention ; elle doit être un acteur qui détermine les mécanismes de mise en œuvre des solutions palliatives.

Les conditions socio-historiques dans lesquelles s'inscrit la lutte contre la dengue dans les DFA

La composition démographique des départements français d'Amérique, Guadeloupe, Guyane et Martinique, est issue de l'occupation coloniale française dans les Amériques.

Au XVII^e siècle, la conquête coloniale française dans la Caraïbe n'a pu prendre pied que dans les espaces interstitiels laissés, bien malgré elle, par l'hégémonique couronne d'Espagne qui contrôlait depuis plus d'un siècle le trafic maritime entre l'Amérique et l'Europe.

C'est ainsi que la Martinique et la Guadeloupe, puis la Guyane, furent, après le Canada et avant Saint-Domingue et la Louisiane, les territoires à partir desquels allait s'engager l'aventure américaine de la France.

Peu peuplés au moment de la conquête, les territoires des futurs DFA virent leur population se constituer sur la base :

- d'une migration de colons et d'engagés venus de France et d'autres pays d'Europe ;
- d'une importation d'esclaves nègres transbordés d'Afrique, qui connut son apogée au XVIII^e siècle, mais s'est étalée du XVI^e au XIX^e siècle.

Ces deux types de populations durent s'inscrire dans un écosystème déjà apprivoisé, dans les îles et sur la bordure côtière guyanaise du moins, par le peuple présent à l'arrivée des colons et rapidement exterminé ou assimilé par eux, celui des Caraïbes insulaires, véritables nomades de la mer des Antilles.

Les formations sociales des DFA se sont ainsi élaborées en quelque 370 années, dont plus de 200 ans dans le cadre d'un système esclavagiste. Après l'abolition de ce système en 1848, le métissage des populations s'est sensiblement accéléré, amplifié par des migrations de communautés du Levant, d'Inde, de Chine, d'Asie du Sud-Est et d'autres pays de la Caraïbe et des Guyanes.

Le statut de département conféré à ces départements en 1946, lors du vote de la loi dite d'assimilation, a enclenché une phase de mutations accélérées, que nous caractériserons comme une forme d'irruption dans la modernité : un certain nombre de transformations profondes allaient s'opérer brutalement, faisant brusquement basculer les sociétés dans un nouveau type de structuration.

Jusqu'alors organisées autour d'un mode de vie, de valeurs et de rites propres aux sociétés traditionnelles, ces modèles sociaux ont été happés par la modernité, et brusquement confrontés à l'urbanisation, à l'accélération du temps et des rythmes de vie, à la pulsion de la consommation, à l'individualisation des comportements.

Les formations sociales des DFA ont donc connu une trajectoire mouvementée dont les avatars ont imprimé leur marque sur les comportements des individus et des communautés. Deux traits de ces comportements en particulier sont de nature à contrarier les politiques publiques :

- une tendance marquée à l'individualisme ;
- un rapport des populations à la puissance publique.

L'individualisme prend sa source dans la prégnance de la *figure du maître*. Tête de pont et figure de proue de la puissance tutélaire pour la mise en œuvre de la conquête et de l'exploitation coloniale, le *maître* était le seigneur de la plantation, c'est-à-dire de l'unité économique et sociale de l'époque. Propriétaire des hommes, des terres et des biens de son territoire, enrichi par la demande croissante de sucre de la métropole, il disposait pratiquement des pleins pouvoirs sur son « habitation », terme désignant par extension l'ensemble du domaine couvert par la plantation.

Pendant trois siècles, la fragmentation des terres en « habitations » a conféré au *maître* une autorité quasi totale sur le vécu quotidien des habitants de chaque plantation. Ni la notion d'intérêt général ni l'expression d'une vision globale, pas qu'une démarche prospective, ne pouvaient s'épanouir dans un tel système, et la *figure du maître* demeure encore aujourd'hui un référent, pouvant par là même inspirer les comportements individuels.

Au début du XX^e siècle, l'économie de plantation s'est effondrée et une crise endémique s'est installée. Elle n'a pu être jugulée que par une présence de plus en plus massive et marquante de la puissance publique. La métropole est devenue de fait l'instance détentrice des solutions à apporter aux contradictions internes du système. Une économie de transfert s'est substituée à l'économie de plantation. Cette nouvelle situation a favorisé une « culture de l'assistance » et une propension à instrumentaliser l'intervention de la puissance publique. Ne se sentant pas responsable de la gestion de son cadre de vie, soucieux aussi de jouir de droits de citoyen qui lui furent longtemps refusés, l'acteur social se préoccupe en effet d'abord d'un arbitrage à son profit des apports de la puissance publique. Dans le même temps, le statut de fonctionnaire devient dans l'imaginaire collectif un idéal de réussite sociale.

En somme, dans les DFA, la prévention et le contrôle de la dengue, et partant les initiatives de participation communautaire visant à cet objectif, doivent s'inscrire dans des formations sociales dans lesquelles le « nous » demeure une question ouverte, voire problématique, en tout cas non résolue, et où le rapport à la puissance publique est ambivalent et ambigu ; les notions d'intérêt général, de patrimoine et de pays communs y sont de peu de poids face aux intérêts individuels.

Bien que rares, des expériences de participation communautaire existent cependant dans les DFA en matière de santé publique, en particulier de lutte contre la dengue... Il est nécessaire de les examiner pour connaître l'identité, le rôle et l'efficacité des partenaires sociaux.

L'expérience des services de démoustication

Les visites domiciliaires

Rattachés aux services nationaux ou départementaux chargés de la santé, les services de démoustication sont opérationnels dans chacun des trois départements et comptent en tout quelque deux cents agents. Depuis 34 ans, ces derniers parcourent quotidiennement les quartiers pour contrôler les gîtes larvaires d'*Aedes aegypti*, dans les maisons et leurs abords, pour les détruire ou les traiter par application d'insecticides, conseiller, guider et accompagner les habitants dans la lutte contre ce vecteur. Les entretiens avec les citadins révèlent l'importance du travail d'éducation et de prévention accompli par les agents de terrain de la démoustication.

Les habitants connaissent en général parfaitement l'environnement dans lequel évolue le moustique ainsi que les gestes qu'ils devraient faire pour prévenir son développement. Aussi bien en Guyane qu'en Martinique, on enregistre même une attitude bienveillante des populations des quartiers envers les agents de la démoustication. La situation n'est sans doute pas différente en Guadeloupe.

Force est pourtant de constater que ce capital d'informations et de connaissances, pas plus que la compréhension à l'égard des agents, n'induisent une modification des comportements ; les gestes simples et quotidiens de nature à éviter la prolifération des gîtes ne sont vraiment ni intégrés ni généralisés : « Les gens nous disent oui, mais dans les faits ils ne nous écoutent pas », témoignent des agents de Guyane, gagnés par une sensation de vaine routine.

Le sentiment diffus de la population, en période non épidémique du moins, semble être que le contrôle de la dengue et de son vecteur est d'abord l'affaire des agents de terrain de la démoustication, qui sont des fonctionnaires, et secondairement celui des habitants. C'est une illustration du phénomène d'extériorité à l'égard de la chose publique évoqué précédemment.

Les réunions publiques d'information

Ces réunions sont réalisées à l'initiative des services de démoustication, généralement en partenariat avec les services municipaux et les associations de quartiers. La plupart du temps, elles font suite à des observations des agents de terrain, ou consécutives à la détection dans une zone donnée d'une situation potentiellement dangereuse pour la prolifération des gîtes du vecteur. L'expérience montre que ces réunions sont peu suivies, qu'elles ne provoquent qu'une faible mobilisation et que les populations le plus directement concernées sont le plus souvent absentes de ces rencontres.

À la demande et à l'initiative de certaines associations ou de groupes organisés, un autre genre de réunion publique commence à être pratiqué. Les services de démoustication y sont d'abord chargés

d'actions préalables de sensibilisation au cours desquelles les populations reçoivent une information sur la situation prévalant au niveau des gîtes, sur les risques qui en découlent éventuellement pour la prolifération des moustiques et la transmission de la dengue ; des réponses sont apportées aux interrogations des habitants. Cette préparation et ces échanges entraînent une contribution active des habitants et la fréquentation de la population est nettement plus importante.

Les réunions de ce type résultent souvent d'autres activités également organisées par les services de démoustications et que l'on nomme les opérations exceptionnelles.

Les opérations exceptionnelles

On entend par là la tenue de stands d'information dans des lieux publics (supermarchés, galeries commerciales, halls de foires-expositions, etc.) ou à l'occasion de journées événements : fête de la science, journée de l'éco-civisme, etc.

Ces opérations rencontrent un très bon accueil de la part du public ; elles provoquent bien souvent son étonnement, les visiteurs avouant ignorer l'existence d'un service spécifique de démoustication dans le département... En général, il s'ensuit des demandes de collaboration formulées par des représentants d'associations ou d'organismes divers.

Ces opérations exceptionnelles peuvent ainsi révéler des lacunes dans le maillage des réseaux de contrôle des équipes de démoustication ou dans la compréhension de leur travail. Elles soulignent aussi, non seulement l'intérêt de dialoguer avec le grand public, mais aussi celui d'engager une communication spécifique avec des associations, groupements, organismes et comités constitués. Ces derniers constituent en effet autant de pôles de regroupements, c'est-à-dire des partenaires relais potentiels pour faire connaître les équipes de démoustication et sensibiliser les populations à leur rôle et leur action.

Les opérations de nettoyage

Ces opérations sont pratiquées de manière ponctuelle dans les trois départements. Elles visent surtout à mobiliser la population lorsqu'il est décidé de supprimer purement et simplement les gîtes de moustiques qui sont amovibles et qui ne sont pas utiles par ailleurs comme réserves d'eau à usages domestiques divers.

À cet effet, après annonce dans les municipalités, les équipes de la voirie sont mobilisées pendant un ou deux jours et mettent à la disposition de la population des camions à benne pour la collecte et l'enlèvement des récipients inutiles, des épaves et autres déchets de consommation pouvant constituer ou héberger des gîtes larvaires de moustiques.

La campagne martiniquaise d'éducation en milieu scolaire

À la Martinique a été mise en place en milieu scolaire une campagne d'éducation pour la santé couvrant la dengue et les moustiques. Inscrite dans le long terme, elle est pour le moment programmée pour une durée minimale de cinq ans. Il s'agit donc d'une démarche bien distincte de celle des opérations ponctuelles déjà examinées.

Elle vise à diffuser sur toute l'île, auprès d'une fraction de la population, en l'occurrence la classe d'âge des enfants de CE1, les mesures de prévention primaire contre la dengue. L'ambition affichée est de « développer auprès d'un jeune public des attitudes responsables, volontaires et réfléchies face aux moustiques et à la dengue ».

Cette campagne a nécessité :

- des supports pédagogiques performants ;
- l'évaluation des résultats (compréhension des messages par les enfants) par des tests de connaissance ;
- le recueil des bilans faits par les partenaires quant à l'amélioration de l'observance des mesures enseignées ;
- la comparaison des résultats, année par année, de la mise en pratique des messages.

Après trois années d'expérience, le succès de cette campagne apparaît réel. Elle semble en outre pouvoir apporter des bases méthodologiques utiles pour d'autres actions pilotes qui pourraient être conduites dans des quartiers cibles en direction d'autres catégories de la population.

L'analyse du bilan de cette opération devrait en tout cas être réalisée dans une perspective d'affinage et d'adaptation du protocole à d'autres initiatives d'inspiration semblable.

Le projet pilote de la ville de Schœlcher

Ce projet s'est prolongé pendant sept années à l'échelle de la ville tout entière. Il avait pour objectif d'amener la population à changer ses comportements en matière de gestion des petites réserves ou collections d'eau connues pour constituer des gîtes larvaires de moustiques.

Il était fondé au premier chef sur la mobilisation des cadres municipaux, considérés comme les moteurs de la mobilisation des agents municipaux, eux-mêmes identifiés comme étant essentiels pour mobiliser les populations. Cette approche s'était appuyée sur la volonté politique forte constamment exprimée à Schœlcher en faveur de ce projet ; cet engagement affirmé a fait surestimer l'impact des agents municipaux sur la dynamique de mobilisation.

Globalement, il est considéré que le projet fut un échec en termes de modifications des comportements et de participation communautaire à la lutte antivectorielle contre la dengue.

On pense *a posteriori* que la tentative de mobilisation de la population par des intermédiaires successifs, tous constitués par des fonctionnaires ou considérés comme tels par la population, n'était pas une approche réaliste dans un pays où les relations de la population aux représentants de la chose publique sont aussi univoques.

Outre ce type de relation qui disqualifiait les acteurs, on doit considérer que l'approche retenue ne prenait pas assez en considération, dans les messages stéréotypés transmis au travers de trop nombreux intermédiaires, les spécificités propres à toute dynamique communautaire en termes de valeurs, de référents, de structuration, de réseaux et de leaders.

Le projet pilote de Schœlcher a tout de même généré une opération très intéressante de participation communautaire à la prévention de la dengue à la Martinique : « l'opération Toussaint ».

L'opération Toussaint

Cette opération avait été engagée avec un double objectif :

- sensibiliser au développement des moustiques et au risque de transmission de la dengue les personnes qui viennent nettoyer et fleurir leurs tombes familiales ;
- amener ces personnes à remplacer l'eau des vases à fleurs des tombes par du sable mouillé.

Dans les DFA, la visite des cimetières lors des fêtes de la Toussaint (1^{er} novembre), confondues avec la célébration de la fête des Défunts (2 novembre) de la liturgie catholique, est en effet un rituel de grande importance, très largement suivi par l'ensemble de la population : presque toutes les tombes de tous les cimetières que comptent les communes sont alors fleuries et illuminées.

Dans les sociétés fragmentées de la Caraïbe, l'observance de ce rituel du souvenir constitue l'un des rares moments d'un intense rappel au « commun », à la « filiation » et au devenir.

Dans la pratique, les services techniques, les services de communication, de sécurité et d'environnement des mairies sont mis à contribution, aux côtés du service de démoustication, pour les réalisations suivantes :

- l'élaboration de différents supports d'information ;
- l'installation de dépôts de sable à l'entrée et à l'intérieur des cimetières ;
- l'installation de stands d'information, tenus par des animateurs, également à l'entrée et à l'intérieur des cimetières.

Cette opération continue à rencontrer un grand succès dans la population. Partie de la ville de Schœlcher, elle s'étendait à quatorze communes trois ans plus tard et en a concerné vingt (sur trente-quatre) en 2002.

Cet incontestable réussite tient sans doute à l'importance des moyens déployés et à la publicité donnée à l'opération. Elle est également due au fait que cette dernière s'inscrit dans le cadre d'une fête très respectée, en phase avec son rituel : la campagne de mobilisation vise à modifier un geste (le mode de fleurissement des tombes) sans remettre en question la pratique du rituel (le fleurissement traditionnel lui-même).

L'opération Toussaint semble être un type d'action capable de jouer un rôle catalyseur dans une démarche de participation communautaire. Elle peut aussi permettre d'évaluer, dans les DFA, le poids de la dimension symbolique dans le cadre d'une opération devant servir de levier pour l'adhésion active de la population à la réalisation d'un objectif d'intérêt public.

Le recul est encore insuffisant pour tirer des conclusions définitives de l'opération Toussaint, mais le succès déjà rencontré à la Martinique incite à en suivre le déroulement avec une particulière attention et à préconiser l'étude de sa transposition en Guadeloupe et en Guyane.

Les enseignements des actions des services de démoustication

Ces enseignements peuvent se résumer ainsi :

– Il apparaît nécessaire que les services de démoustication établissent des réseaux de correspondants sur leurs territoires pour jouer le rôle de relais auprès de la population ; ces « habitants-relais » sélectionnés symboliseraient une volonté et une démarche d'appropriation, par les populations, de la lutte contre la dengue considérée comme participant de la chose publique.

– Le rôle des agents de terrain des services de démoustication dans les dynamiques partenariales doit être réévalué positivement. Des rencontres régulières entre les agents des trois départements permettraient de procéder à des bilans périodiques et à des échanges sur les pratiques professionnelles (approche, accompagnement, information des habitants) et les attitudes des populations (désintérêt, réticence, etc.), ainsi que de pallier l'installation d'un effet de routine.

– Dans les quartiers, la mobilisation devrait s'appuyer tant sur les structures informelles que sur les structures formelles : associations ou groupes culturels et sportifs, groupes de loisirs, groupes d'âge, leaders de quartiers.

– La collaboration entre ces groupes, les élus municipaux et leurs services techniques devrait être aussi transversale que possible, depuis l'appel à la mobilisation jusqu'à la tenue des réunions, le choix des supports de communication et la préparation de ces rencontres devant se faire en commun.

– La nécessité de l'établissement d'une communication spécifique avec les organismes structurés et l'évaluation à sa juste place de l'implication des agents municipaux dans la dynamique de mobilisation sont des éléments à prendre en considération.

– L'analyse du bilan de la campagne d'éducation en milieu scolaire devrait être réalisée dans une perspective d'affinage et d'adaptation du protocole à d'autres initiatives pilotes d'inspiration semblable dirigées vers d'autres groupes sociaux.

– Il serait utile, en matière de dengue, de réhabiliter la notion de cycle des actions de lutte et de prévention auprès d'une population fortement urbanisée et ayant pris de la distance par rapport au milieu naturel.

– L'impact de la dimension symbolique doit être gardé à l'esprit dans les démarches de participation communautaire.

L'expérience du Réseau relais santé à la Martinique

Le Réseau relais santé a été créé en 1978 par le service d'éducation pour la santé de la Caisse générale de sécurité sociale de la Martinique (CGSSM). Il a fonctionné initialement de manière classique, en mettant des supports pédagogiques (affiches, diapositives, films...) à la disposition d'organismes divers : écoles, entreprises, associations, etc., à l'instar d'autres structures départementales ou communales qui avaient d'elles-mêmes affecté à l'éducation sanitaire des agents ou un service spécialisé ; les thèmes traités étaient, là comme dans ces autres structures : l'hygiène de vie, le tabac, l'alcool, l'hygiène bucco-dentaire, les accidents domestiques, etc.

Un tournant a été pris lorsque, voilà six ans, deux innovations méthodologiques furent retenues au sein du service d'éducation de la santé de la CGSSM visant à :

- une ouverture du dialogue et d'un échange entre les agents et les publics, au lieu du mode de fonctionnement directif antérieur ;
- l'introduction de la complémentarité dans les relations avec les autres services ou associations assurant une mission similaire dans le secteur sanitaire.

Pour logiques et cohérentes qu'elles aient été, ces réorientations sont apparues à l'époque comme une révolution administrative, car elles supposaient que le service d'éducation sanitaire de la CGSSM abandonnât le terrain aux organismes et associations de proximité et qu'il consacrait tous ses efforts à la mise en place d'une formation en éducation sanitaire applicable à tous ses personnels.

En voici concrètement les apports :

- Les différents publics ont pu découvrir et apprécier la pertinence de la relation entre les notions d'éducation sanitaire et d'état de santé, au lieu de recevoir les messages prétendument éducatifs sous forme d'injonctions. Les duplications et gaspillages de moyens et d'énergie sont réduits, la synergie des savoir-faire est favorisée. Les professionnels, souvent confrontés aux mêmes types de difficultés, se voient offrir un espace commun de rencontre et d'échange. Sortant de leur isolement, ils mesurent la transversalité des problématiques... Les approches thématiques étant harmonisées, ils traitent du même sujet avec les mêmes méthodes. Ils se trouvent en situation de s'organiser en réseau.
- Un comité de pilotage ayant été créé et des programmes de formation des agents ayant été articulés aux thématiques découlant des conférences régionales de la santé, la réforme a permis de parfaire la formation des personnels de terrain sur des questions devenues des préoccupations de santé publique, au moins à l'échelon local...

Le réseau ne semble pas jusqu'à présent avoir intégré la dengue dans ses thèmes d'éducation sanitaire. Il compte actuellement près de 150 professionnels et il est sur le point de s'engager dans une phase nouvelle dans la mesure où deux initiatives sont à son ordre du jour : d'une part, l'élaboration d'une charte signée par chacun des membres du réseau, explicitant son cadre de fonctionnement et formalisant son engagement autour de valeurs et de principes préétablis, et d'autre part la création d'un bulletin de liaison baptisé *RÉSEAU/NANCE*.

On peut retenir qu'à la Martinique la création du Réseau relais santé a permis à l'échelle du département, et en matière d'éducation sanitaire, l'éclosion d'une vision globale et l'amorce d'une démarche commune, globale et partagée. Il est également à noter que les rivalités de territoires entre services et organismes ont été dépassées, sans doute parce qu'une lecture objective de l'existant et une identification réaliste des enjeux ont permis de bien cibler les opportunités et les dénominateurs communs. Cet aboutissement est aussi imputable à l'adoption d'une démarche à la fois continue et progressive, preuve d'une grande détermination et d'un sens réel de l'ouverture aux autres. Tout cela a facilité la mise en commun des moyens et la mutualisation des efforts, des données qui sont importantes au sein de formations sociales bien souvent traversées par des rivalités de territoires entre organismes et services publics, parapublics et associatifs.

Cette expérience montre qu'il est possible dans les DFA d'entreprendre, entre des organismes structurés, des démarches permettant et facilitant l'éclosion d'un projet conjoint capable de faire évoluer la relation des populations à la chose publique.

En Guadeloupe et en Guyane, la dynamique partenariale dans le domaine de l'éducation sanitaire ne bénéficie peut-être pas d'une expérience aussi probante, mais elle demeure une préoccupation majeure de tous les intervenants. L'organisation par les autorités compétentes de rencontres autour de cette expérience de mise en réseau devrait pouvoir faciliter la mise en œuvre rapide dans ces deux départements d'une dynamique similaire qui bénéficiera de l'expérience de la Caisse générale de sécurité sociale de la Martinique.

Les principaux partenaires sociaux

Les partenaires sociaux potentiels classiques

Il s'agit de personnes ou de groupes capables d'activer une action ou une relation, c'est-à-dire de fonctionner comme relais en matière de réception ou de transmission de données, dans le cadre du

suivi d'une expérimentation ou d'une action pilote, événementielle ou de proximité, ou de l'accompagnement d'une démarche d'éducation, donc de transformation des perceptions et des comportements. Ils sont ordinairement classés en partenaires individuels, partenaires associatifs et en organismes structurés.

Les partenaires individuels comprennent les habitants-relais, partenaires pour la proximité et la durabilité, les élus municipaux, partenaires pour l'événementiel et la légitimité des actions de terrain, ainsi que les leaders de quartiers, partenaires pour la mise en place des modalités d'exécution et la légitimité des actions.

Les partenaires associatifs incluent par exemple les groupes formels et informels des quartiers, partenaires pour la mise en place des modalités d'exécution et la légitimation des actions, et les associations structurées, partenaires relais pour la communication, l'élargissement et la densification du réseau des services de démoustication.

Les organismes structurés comptent parmi eux les conseils communaux d'action sociale, les services techniques et les services de communication des mairies, les polices municipales, les PMI, et particulièrement leurs infirmières, les caisses d'allocations familiales, et en particulier leurs conseillers en économie sociale et familiale et les assistantes sociales, les associations ayant recours à ces catégories professionnelles, les caisses de sécurité sociale, et spécialement les services d'éducation pour la santé, les centres Information Jeunesse, les associations de prévention, les rectorats.

Vers une autre typologie des partenaires sociaux

L'évolution et les modifications sociétales conduisent à penser qu'une autre typologie des partenaires sociaux est en train de se dessiner. Dans la mesure où la lutte contre la dengue est appelée à s'amplifier, elle devra, pour accroître son efficacité, changer d'échelle et s'inscrire dans une logique de l'anticipation. En ce sens se profile une autre structuration du champ partenarial, amenant à qualifier les partenaires d'abord en fonction des enjeux stratégiques : ainsi trois types de partenaires se dégagent-ils.

Les partenaires de proximité. Les enjeux stratégiques sont dans leur cas le contrôle territorial de l'évolution du vecteur, l'entretien des gestes appropriés et des bons réflexes, ainsi que la sensibilisation permanente des populations. La chaîne de collaboration comprend les agents de terrain de la démoustication, les habitants-relais, les conseillers municipaux, les groupes formels et informels des quartiers, leurs leaders et leurs référents, les associations et organismes de prévention du département.

Les partenaires d'intérêt. Conscients des avantages divers qu'ils peuvent tirer de la mise en place d'une autre démarche de prévention, et de sa réussite, certains acteurs pourraient accepter d'accompagner ou d'encourager des actions innovantes : entrepreneurs du secteur touristique, commercial ou immobilier, architectes, urbanistes, certains artisans, clubs divers, etc. Ce type de partenariat devrait permettre de trouver les moyens d'investir dans des actions ou projets pilotes, qui sont évidemment de première importance dans une démarche d'anticipation. Or il n'est pas facile de mobiliser dans ce cadre des partenaires, lesquels ne se manifestent généralement que dans la perspective de retombées immédiates.

Les partenaires d'opinion vont devenir incontournables, dans la mesure où les services de démoustication seront contraints de passer à une autre échelle en termes de communication.

Vers une autre démarche de communication

On sait que, malgré la bienveillance des populations à l'égard de leurs visites domiciliaires, les équipes de terrain des services de démoustication sont menacées de céder aux effets pervers de la routine et du découragement. En effet, les populations ne s'approprient aucunement leurs enseignements et ne s'impliquent pas plus dans leurs gestes quotidiens en matière de prévention contre les moustiques domestiques.

Une démarche de communication plus active semble donc s'imposer : malgré ses efforts d'innovation et de généralisation, celle qui est actuellement pratiquée reste ponctuelle. Des supports plus élaborés et plus porteurs doivent être envisagés, ainsi que le recours aux démarches modernes des

professionnels de la communication, qui visent à créer des habits à travers des rappels sous des formes actives et interactives novatrices intégrant les données de base de la mise en condition.

Les approches en éducation sanitaire doivent tirer avantage du paysage médiatique actuel. Les services de santé doivent adopter une démarche d'éducation du public qui, en termes de techniques de communication, ne saurait être inférieure à la qualité et l'efficacité des autres messages que le public reçoit quotidiennement en grand nombre.

Les réseaux de partenariat dans les DFA

Rappel du contexte social de la participation communautaire

Nous avons déjà souligné que la notion de participation communautaire est empreinte d'ambiguïté dans les DFA, et nous avons examiné les fondements historiques de cette situation.

Dans ces départements, la question de la participation communautaire ne se pose donc pas dans la configuration ordinaire d'une société reposant sur un patrimoine culturel commun et une mémoire collective, c'est-à-dire une société héritière d'une tradition marquante.

Là, la participation communautaire s'adresse d'abord à des collectivités fragmentées au sein desquelles se positionnent, comme des entités en soi, une multitude de structures : institutions, organismes, services, publics, parapublics ou privés. L'impression est celle de territoires de communautés desquelles « le commun fut ôté ».

Parallèlement, certains faits culturels tels que le carnaval, les fêtes de Noël, le culte des défunts, révèlent des liens sociaux densément établis dans une logique communautaire ; ils peuvent aussi expliquer la prégnance de la « famille élargie et étendue » dans le fonctionnement de ces sociétés. Nous avons vu à propos de l'« opération Toussaint » que ces éléments de rassemblement d'individus ou de groupes sur un fonds de valeurs culturelles communes peut être un support en vue d'une certaine mobilisation communautaire.

L'ambiguïté de la notion de participation communautaire transparait aussi dans le fait que les DFA, dramatiquement dépourvus de perspectives d'ordre collectif, sont en revanche relativement bien pourvus en moyens matériels et techniques. Leurs sociétés apparaissent comme étant encombrées de moyens mais dépourvues de boussole.

La participation communautaire s'inscrit ainsi dans une politique qui vise à compenser moins un « avoir » qu'un évidement de l'« être ».

Dans un tel contexte, le rôle de la participation communautaire est avant tout du domaine de la catalyse. Il s'agit d'enclencher un processus au travers duquel les populations redécouvriront certaines ressources émergeant de leur propre trajectoire historique et où elles se rendront compte que, revisitées et réadaptées, ces ressources peuvent participer à un enjeu public fondamental : la prévention d'un péril.

L'ambiguïté de la notion dans les DFA aboutit donc à un double paradoxe dans sa démarche de mise en œuvre :

- ce sont des réseaux émergeant de structures modernes, et non des structures traditionnelles, qui serviront de catalyseurs dans ce processus ;
- c'est la réappropriation de certaines ressources émergeant de la société traditionnelle qui va permettre de surmonter une impasse majeure de la modernité : l'indifférence des populations vis-à-vis de l'enjeu public.

Les bases des réseaux départementaux de partenariat

La logique partenariale s'impose en matière de participation communautaire à la lutte contre la dengue ; elle implique nécessairement la mise en place d'un réseau, dans la mesure où il s'agit pour les acteurs de la prévention et du contrôle, non pas de compiler des partenaires, mais d'enclencher des synergies.

Dans la perspective d'une mobilisation des partenaires sociaux et d'une participation communautaire dans la lutte contre la dengue, les expériences des trois services départementaux de démoustication et celle du Réseau relais santé de la Martinique paraissent en effet complémentaires.

L'expérience des services de démoustication est par nature relative à la lutte contre les moustiques et à la prévention de la dengue. Elle s'appuie sur une fréquentation quotidienne des habitants et une connaissance approfondie du terrain. Les réseaux propres à ces services regroupent leurs partenaires pour les actions continues de proximité, les actions pilotes, les actions ponctuelles et la mise en œuvre des stratégies de communication et de sensibilisation.

L'expérience des réseaux relais santé de la Martinique concerne plus globalement la démarche de proximité en éducation sanitaire. Elle apporte un exemple de mise en cohérence des initiatives concurrentes de plusieurs services engagés dans cette entreprise. Ce réseau étant désormais en charge de la démarche globale d'éducation sanitaire, il présente l'intérêt de permettre aux populations de se rendre compte concrètement de l'existence d'une politique de santé dans leur département, c'est-à-dire d'une orientation commune relayée par tous les services.

Les deux expériences renseignent sur les nouvelles configurations et la dynamique partenariale dans le cadre d'une politique sanitaire.

Chacun des deux réseaux possède non seulement un capital d'expérience complémentaire, mais aussi des moyens humains importants et opérationnels : avec les 200 agents de terrain des trois services départementaux de démoustication et les 150 agents du Réseau relais santé de la Martinique, les DFA disposent d'une force d'intervention considérable, sur laquelle on doit s'appuyer pour enclencher le processus de participation communautaire.

Ce qui est donc en question est la mise en synergie de ces deux réseaux en vue d'une mobilisation communautaire pour la prévention et le contrôle de la dengue, qui devrait trouver en priorité sa place dans les actions d'éducation sanitaire des réseaux relais santé, des activités auxquelles le réseau de démoustication devrait participer plus activement.

Le renforcement de cette collaboration doit être le fait d'une action conjointe, d'une part, des services départementaux en charge de la démoustication et, d'autre part, des services d'éducation sanitaire des CGSS, qui passe tout d'abord par un renforcement préalable des deux réseaux.

Dans les réseaux de démoustication, il importe de réévaluer et de revaloriser dans les trois départements le rôle essentiel des agents de terrain dans les actions de proximité et de peaufiner l'analyse des réponses des communautés.

En Guadeloupe et en Guyane, les services de démoustication devraient œuvrer, aux côtés des services d'éducation sanitaire pour la santé des CGSS locales, à la mise en place d'un réseau relais santé à l'échelle de chacun des deux départements.

Dans la mesure où, comme cela est très souhaitable, la dengue deviendrait un des thèmes des conférences régionales de santé, ces deux réseaux devraient alors constituer un outil très efficace pour la mise en œuvre de la participation communautaire.

Cet aboutissement suppose que la démarche de mise en cohérence soit concertée et partagée, à l'échelle de chaque département, et qu'elle transcende les rivalités formelles et institutionnelles des territoires administratifs. La démarche réussie de la CGSSM à propos des réseaux relais santé, symbolisant un sens de l'intérêt général et une capacité à l'appréhender au-delà des clivages institués, est à cet égard exemplaire en termes de dynamique communautaire.

La proposition de créer un observatoire du social s'inscrit dans cette perspective de la dynamique communautaire, et reprend en fait un souhait exprimé par les communautés départementales elles-mêmes, soucieuses de se doter d'un outil qui, par-delà les paramétrages nationaux, fournirait des informations plus en phase avec les spécificités des DFA. Une telle entreprise rencontre des obstacles méthodologiques réels, tenant en particulier aux modalités d'acquisition des données relatives à certaines séries d'événements. La situation d'urgence qui marque la prévention de la dengue incite donc à recommander le renforcement et l'activation des partenariats des réseaux qui les organisent et les synergisent, pour optimiser la participation communautaire.

Il est cependant indispensable d'établir entre l'observateur et l'observé une relation dynamique empreinte, particulièrement de la part de l'observateur, de réciprocité et d'humilité, faute de quoi la participation communautaire serait un leurre.

« Avant d'être une politique ou un ensemble de pratiques, le social est d'abord une question de regard. »

Références bibliographiques

- 1996 – *Workshop on recent advances in community-based Aedes aegypti control : Honduras and Mexico*. Merida, Yucatan, Mexico, 91 p.
- 2002 – *Éducation pour la santé ; petit guide destiné aux porteurs de projets*. Caisse générale de sécurité sociale de la Martinique, Fort de France.
- ARRINDELL C., 1996 – *An evaluation of the community-based integrated approach to Aedes aegypti control pilot projects in Bethel/pembroke*. Tobago, 74 pp..
- CORRIVEAU R., YEBAKIMA, A., 1996 – *L'enquête de perception sur la commune de Schoelcher Schœlcher (Martinique) : un intrant significatif à la campagne de communication axée sur la prévention de la dengue*. Rapport ronéo., 8 pp.
- ERIDAN, R., LACRAMPE, T., LARSEN, A., PATER, G., URSULET, P., 1998 – *La dengue, les moustiques et vous*. Rapport de stage, Fort de France.
- HAMELIN L., 2002 – *Évaluation du projet pilote de démoustication de Schoelcher (Martinique)*. 2002, Université du Québec à Trois Rivières. Rapport de maîtrise en communication sociale, 62 p.
- HOGUES J., 1996 – *La communication dans la lutte contre les moustiques ; proposition d'un guide d'enquête sur la situation initiale*. Université du Québec à Trois Rivières.
- LLOYD L. S., WINCH P., ORTEGA-CANTO J., KENDALL C., 1992 – Results of a community-based *Aedes aegypti* control program in Merida, Yucatan, Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 46 (6) :, 631-642.
- MARSH G., BUCKLE P., 2001 – Community: the concept of community in the risk and emergency management context. *The Australian Journal of Emergency Management*, 16 (1) : 5-7.
- NAKAMURA Y., SIREGAR M., 1996 – Qualitative assessment of community participation in health promotion activities. *World Health Forum*, 17(4) :415-417.
- NUGROHO G., MACAGBA R. L., DORROS G. L., WEINSTOCK A., 1997 – Challenges in health development. *World Health Forum*, 18(1) :44-47.
- ROSINE J., 1998 – *Les moyens individuels de lutte contre les moustiques ; étude sur la consommation des ménages en produits insecticides en Martinique*. Université Raymond Poincaré, Nancy I.
- ROSINE J., MERLE S., 2002 – *Premiers résultats de l'enquête sur l'épidémie de dengue 2001-2002*. Observatoire de la santé de la Martinique.
- RUBAL V., MONGIS M., PRIENTR K., 1997 – *Étude d'impact de l'opération « tous contre les moustiques »*. Rapport de stage, Fort de France.
- TARIN E. U., THUNHURST C., 1998 – Community participation—with provider collaboration. *World Health Forum*, 19(1) :72-75
- TWIGGS G., 2000 – The age of accountability ? Future community involvement in disaster reduction. *The Australian Journal of Emergency Management*, 14 (4) : 51-58

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.

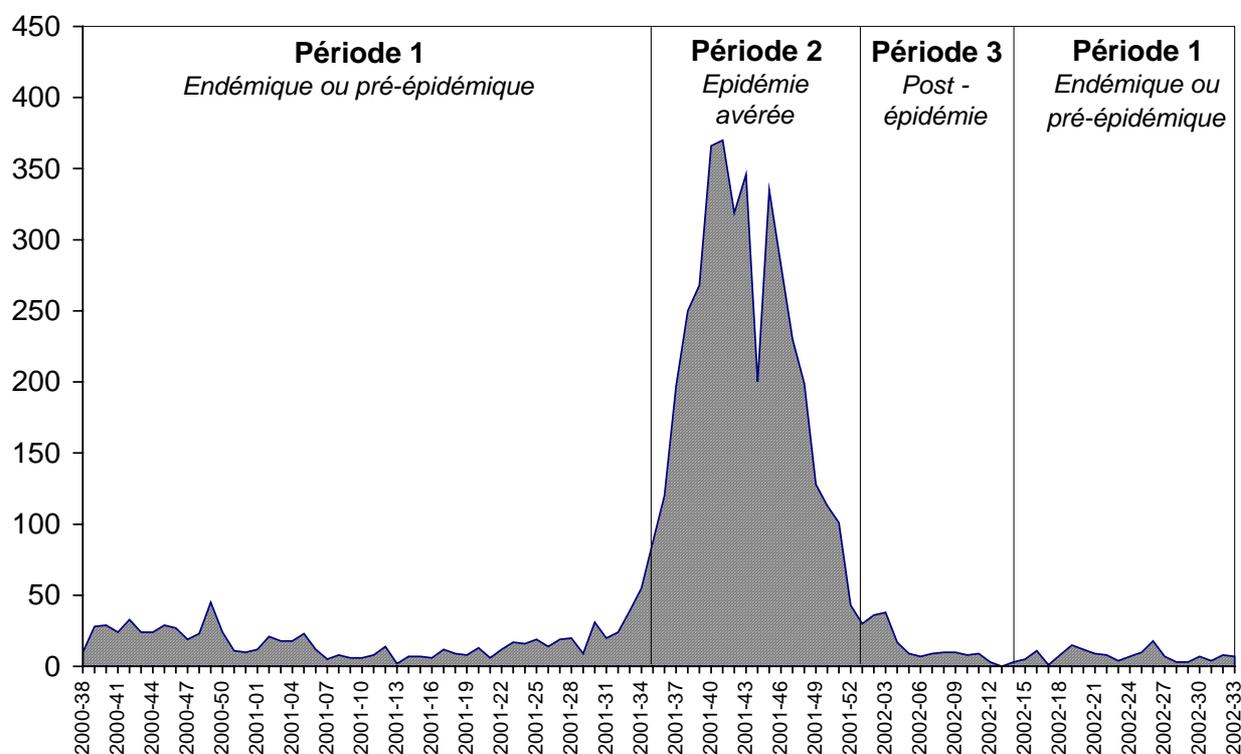


Figure 1. Courbe épidémiologique hebdomadaire des cas suspects du point de vue clinique, déclarés par les médecins sentinelles (département de la Martinique, août 2000-mai 2002).

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 démoustication. 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.

CHAPITRE 6

Les seuils d'intervention en période pré-épidémique

Bruno HUBERT

Considérations préliminaires

L'établissement de seuils d'alerte ou d'intervention dans le domaine de la dengue suppose que l'on prenne en compte les considérations suivantes :

- Les épidémies débutent habituellement de façon très localisée, ce qui implique d'affiner autant que faire se peut le niveau de surveillance.
- En raison des durées d'incubation intrinsèques (sept jours) et extrinsèques (dix jours), les débuts d'épidémie sont lents (contrairement aux épidémies de grippe). Après l'introduction d'un virus dans une zone géographique donnée, il peut s'écouler de quatre à six semaines avant que l'épidémie ne devienne, du point de vue épidémiologique, « visible ».
- La fréquence des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques parmi les personnes infectées est estimée à 30 % en Polynésie française et 87 % en Thaïlande. Les défauts de diagnostic sont fréquents chez les jeunes enfants en raison des pathologies ORL fréquentes à cet âge. Les meilleurs systèmes de surveillance ne parviendront donc jamais à identifier l'ensemble des infections. Seules des études sérologiques pré- et post-épidémiques permettent d'en mesurer l'ampleur.
- La succession d'épidémies avec des sérotypes différents, espacées de plusieurs années, implique que la taille de la population susceptible d'être infectée va être très variable selon les sérotypes. L'évaluation du risque épidémique doit donc prendre en compte les caractéristiques des épidémies antérieures.
- Le fait que plusieurs sérotypes puissent circuler de façon concomitante et qu'une épidémie puisse sévir sur plusieurs années (comme en Guyane entre 1996 et 1998) complique l'évaluation des risques épidémiques.
- Les variations entre les DFA des facteurs climatiques (avec des saisonnalités plus ou moins marquées) et des caractéristiques socio-géographiques impliquent également des approches particulières pour chaque département.

Les objectifs de l'intervention sont également importants à prendre en considération :

- L'intervention peut viser à éviter l'implantation d'un nouveau sérotype dans une zone géographique donnée ; l'alerte doit être la plus précoce et précise possible.
- Dans certaines communes isolées où la transmission s'arrête probablement complètement en saison sèche, l'intervention peut viser à éviter la reprise d'une épidémie avec un sérotype ayant antérieurement circulé ; l'alerte doit également être très précoce.
- Enfin, l'intervention peut viser à atténuer l'ampleur d'une recrudescence saisonnière d'un ou plusieurs sérotypes circulant déjà ; les foyers risquent donc d'être d'emblée multiples. Les seuils d'alerte pourront alors être utilisés pour déterminer un ordre de priorité des interventions.

Indicateurs et seuils

Indicateurs

La nécessité d'une intervention précoce suppose que l'on dispose d'indicateurs précoces, sensibles et par conséquent peu spécifiques.

Le tableau présenté ci-après indique de façon approximative les qualités que l'on peut attendre de chaque type d'indicateurs en période pré-épidémique.

Indicateurs	Spécificité	Sensibilité	Précocité	%**
Indicateurs indirects biologiques*	–	++	++++	?
Cas suspects (réseau sentinelle)	+	+++	+++	70 %
Demandes de sérologie	++	++	+	7 %
Cas confirmés (sérologie)	+++	+	–	4 %
Cas confirmés (PCR)	++++	--	++	< 1 %
Cas hospitalisés	+++	+	+	3 %
Formes sévères	+++	–	+	1 %

* Indicateurs indirects : gouttes épaisses négatives, neutropénies, thrombopénies.

** Proportion de personnes détectées par chaque système, rapportée au nombre de personnes réellement infectées (estimations à partir d'études de séroprévalence en Polynésie française).

Pour améliorer ce critère de spécificité, on combinera avec profit plusieurs indicateurs. Un autre élément déterminant pour accroître la sensibilité est la finesse de l'analyse géographique, en ciblant tout particulièrement des zones socio-géographiques à risque d'introduction d'un nouveau virus.

Seuils

Il est nécessaire de différencier les seuils d'alerte, qui vont induire des mesures générales de mobilisation communautaire, et les seuils d'intervention, qui devraient déclencher des actions plus ciblées par les services de démoustication

Seuils d'alerte

La notion de seuil doit être à la fois qualitative et quantitative, ce que sous-tend la définition suivante d'une épidémie : « Apparition d'un nombre de cas d'une maladie, inhabituellement important ou inattendu pour une période et un lieu donné »(OMS, 1982).

D'emblée, un seul cas de dengue avec un nouveau sérotype représente déjà une épidémie à lui tout seul, et implique une intervention rapide. La détermination des seuils quantitatifs ne peut reposer que sur des données antérieures et fera appel à différentes méthodes développées dans cet ouvrage. L'apport du projet S2Edengue sera déterminant pour affiner le choix des seuils.

Seuils d'intervention

Les seuils pourront varier localement en fonction des moyens disponibles. L'intervention pourra être précédée d'investigations complémentaires destinées à évaluer la présence d'autres cas relevés par les médecins ou les laboratoires avoisinants.

En situation de faible endémie, il serait souhaitable de déclencher les actions envisagées en fonction des seuils suivants :

- un seul cas confirmé par sérologie ou PCR,
- un cas suspect hospitalisé,
- le signalement par un médecin sentinelle d'au moins deux cas suspects au cours de la même semaine.

CHAPITRE 7

Optimisation de la lutte contre la fièvre dengue dans les DFA

Méthodes et outils de détection du virus et de surveillance de son activité

Jean-Paul GONZALEZ, Pascal CHAUD

Abréviations

ARN = Acide ribonucléique

BD = Base de données

CHU = Centre hospitalier universitaire

CIRE = Cellule interrégionale d'épidémiologie

D1, D2, D3 et D4 = Sérotypes des virus de la fièvre dengue de 1 à 4

DASS = Direction de l'action sanitaire et sociale

DENV = Virus de la dengue virus (en anglais : *dengue virus*)

DFA = Départements français d'Amérique

DH = Dengue hémorragique

DSDS : Direction de la santé et du développement social

DSS = Dengue avec syndrome de choc

ELISA = Enzyme Linked immuno Assay

FD = Fièvre dengue (le mot « dengue » peut être employé seul)

FDH = Fièvre dengue hémorragique

IgA, G, M = Immunoglobulines A, G, M

IP = Institut Pasteur

IVS = Institut de veille sanitaire

Mac = Monoclonal antibodies (anticorps monoclonaux)

NP = nucléoprotéines

PCR = Polymerase chain reaction (en français : amplification génomique)

RT PCRSIG = reverse transcriptase PCR

SIG = Système d'information géographique

Préambule et notes pratiques

Dans le cadre de cette expertise collégiale sur l'optimisation de la lutte contre la fièvre dengue (FD), cet exposé traite de façon spécifique de la question de l'apport des techniques et des méthodes de diagnostic dans la lutte contre la dengue dans les départements français d'Amérique (DFA). On a voulu distinguer d'une part les systèmes de surveillance de la dengue qui s'adressent à tous les niveaux de manifestation de l'activité du virus, dans le cadre de la prévention de la maladie, et d'autre part les outils et techniques permettant d'identifier de façon pratique et rapide l'état de l'infection chez les patients et de caractériser le virus lui-même après isolement. Par souci de clarté, on fait précéder l'exposé de quelques notes pratiques.

L'origine du mot « dengue »

Si dès l'an 1635 des fièvres attribuables à une infection virale du type « dengue » étaient reconnues dans les Antilles françaises sous les termes de « coup de barre », l'origine du mot « dengue » reste incertaine, aujourd'hui encore. On trouve mention d'une fièvre hémorragique, en 1801, sous le terme de « denga », dans la correspondance de la reine d'Espagne avec les gouverneurs des îles espagnoles des Caraïbes. Plus tard, en 1823, les auteurs anglo-saxons reconnaissent au terme de « dengue » une origine swahili dans le phonème « ki dinga pepo » utilisé à Zanzibar, et sa traduction anglaise se retrouve en 1827 transformée sous le vocable de « Dandy fever » à Saint Thomas dans les îles Vierges. C'est enfin, lors de l'épidémie de 1828 à Cuba, que le terme de « dengue » s'impose et se substitue à celui de « denga », qui était jusqu'alors utilisé dans l'île et reprenait le mot en usage en Espagne et dans ses colonies dès le début du XIX^e siècle.

La dengue et les départements français d'Amérique

La dengue est, dans les DFA, comme dans toute la Caraïbe, devenue en quelques années une préoccupation constante et croissante de santé publique, souvent prioritaire parmi toutes les maladies infectieuses connues de cette région. Des événements récents, liés principalement à la fréquence accrue du syndrome sévère de dengue hémorragique, à la survenue de cas mortels en 1994 et à une manifestation épidémique d'une ampleur jamais connue dans les DFA (1997), ont participé à une information élargie du public et à une mise en garde contre cette maladie, sa sévérité et son risque d'extension.

Remarques préliminaires

Faut-il faire de la dengue une maladie à déclaration ou à « signalement » obligatoire ?

Le signalement obligatoire viendrait renforcer le système de surveillance existant. Une première proposition dans ce sens consisterait à se donner les moyens d'identifier, dans chacun des DFA, et aussi entre eux grâce à une coordination interdépartementale, un (des) service(s) spécifique(s) d'enregistrement des cas de dengue. Il faudrait aussi favoriser activement la circulation de l'information en relation directe avec les systèmes de santé et de lutte. Cela nécessite en particulier des ressources humaines pour la saisie, le traitement et l'analyse des données et une informatisation de la chaîne allant de la saisie jusqu'à la restitution des données brutes et analysées.

Ce signalement obligatoire (SO) est à distinguer de la déclaration obligatoire (DO) qui s'appliquerait pour sa part aux cas importés dans les DFA et/ou aux cas exportés vers la métropole à partir des zones épidémiques. Cette question fera l'objet d'une proposition dans les recommandations.

Les DFA constituent-ils une unité épidémiologique ?

Les trois DFA sont par essence différents dans leur peuplement, les environnements naturels et anthropiques qui y prévalent et leur fonctionnement social. Il sera toujours tenu compte de ces différences, afin d'ajuster l'analyse si nécessaire. Toutefois, en pratique, les outils de l'analyse et les stratégies qui doivent conduire à la surveillance se doivent d'être uniformes afin de constituer une base comparative logique, nécessaire pour ajuster, si besoin est, les stratégies de lutte. On doit donc considérer deux niveaux d'analyse, qui ne sont pas contradictoires : celui qui prend en compte la situation régionale et celui plus spécifique des situations locales.

Tableau 1 : Les virus du genre *Flavivirus*, famille des *Flaviridae*

Groupe espèce (1)	Type, sous-type, sérotype (2)	Principal vecteur (3)	Hôte vertébré	Distribution
DENGUE				
Virus de la fièvre Dengue	Dengue type 1* (4)	<i>Aedes aegypti</i>	Homme, primates	trop. & sub-trop.
Virus de la fièvre Dengue	Dengue type 2*	<i>Ae. aegypti</i>	Homme, primates	trop. sub-trop.
Virus de la fièvre Dengue	Dengue type 3*	<i>Ae. aegypti</i>	Homme, primates	trop. sub-trop.
Virus de la fièvre Dengue	Dengue type 4*	<i>Ae. aegypti</i>	Homme, primates	trop. sub-trop.
SPONDWENI				
Virus Zika	Zika	<i>Aedes sp.</i>	Singes ?	Afr. ECW ; As. SE
Virus Spondweni	Spondweni	<i>Aedes sp. & various</i>	–	Afr. SW
FIÈVRE JAUNE				
Virus de la fièvre jaune	Yellow fever*	<i>A. aeg.</i> , <i>Hemagogus sp.</i>	Homme, primates,	Afr. WCE ; Am. S.
Virus Banzi	Banzi	<i>Cx. rubinotus</i>	marsupiaux	Afr. SE
Virus Edge Hill	Edge Hill	<i>Oc. Vigilax</i>	–	Austr.
Virus Jugra	Jugra	<i>Aedes species</i>	Marsupiaux	Malaysia
Virus Saboya	Saboya	– (5)	–	Afr. W
Virus Saboya	Potiskum	–	Gerbille, rongeurs	Afr. W
Virus Sepik	Sepik	<i>Ficalbia sp.</i> , various	Rongeurs ?	Austr. (NGuinea)
Virus Uganda S	Uganda S	<i>Aedes sp.</i>	–	Afrique
Virus Wesselsbron	Wesselsbron*	<i>Aedes sp.</i>	Oiseaux, singes ?	Afrique
Virus Entebbe bat	Entebbe bat	–	Domestic animals	Afr. C
			Cheiroptère	Afr. C
ENCEPHALITE JAPONAISE				
Virus de l'encéphalite japonaise	Japanese encephalitis*	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	Oiseaux, porcs	As. ES
Virus Cacipacore	Cacipacore	–	Oiseaux	Brazil
Virus Koutango	Koutango# (4)	<i>Culex sp. ?</i> , ticks	Gerbille	Afr. WC
Virus de l'encéph. Murray Valley	Murray Valley encephalitis*	<i>Cx. annulirostris</i>	Oiseaux	Austr. E. Indon. ?
Virus de l'encéph. Murray Valley	Alfuy	<i>Cx. annulirostris</i>	Oiseaux	Australia
Virus de l'encéph. de St Louis	St Louis encephalitis*	<i>Cx. pipiens/Cx. tarsalis</i>	Oiseaux, cheiroptère	Am. NS
Virus Usutu	Usutu	<i>Culex sp.</i>	Oiseaux	Afr. ECSW
Virus du Nil de l'Ouest	West Nile*	<i>Cx. species</i> , <i>Argas hermani</i> ,	Oiseaux	Afr., Eur. SE, ME,

Virus du Nil de l'Ouest Virus Yaoundé	Kunjin Yaoundé	<i>Hyalomma marginatum</i> , <i>Rhipicephalus mushamae</i> <i>Cx. annulirostris</i> <i>Culex sp.</i>	Oiseaux Oiseaux rongeurs ?	Ind. Austr./Malaysia Afr. C & W
KOKOBERA				
Virus Kokobera Virus Kokobera	Kokobera# Stratford	<i>Cx annulirostris</i> <i>Ochlerotatus vigilax</i>	Marsupiaux ? Marsupiaux ?	Australia Australia
AROAVIRUS				
Virus Aroa Virus Aroa Virus Aroa Virus Aroa	Aroa Bussuquara Iguape Naranjal	None known <i>Culex sp.</i> Not known <i>Culex species</i>	Hamster sentinelle Rongeurs Rongeurs ? hamster sentinelle	Venezuela Brazil Brazil Ecuador
VECTEUR INCONNU				
Virus Apoi Virus Modoc Virus Cowbone Ridge Virus Sal Vieja Virus San Perlita Virus Jutiapa Virus Montana Myotis Virus Carey Island Virus Phnom Pehn bat Virus Rio Bravo Virus Bukalasa bat Virus Dakar bat	Apoi Modoc Cowbone Ridge Sal Vieja San Perlita Jutiapa Montana Myotis Carey Island Phnom Pehn bat Rio Bravo# Bukalasa bat Dakar bat	– – – – – – – – – – – –	Rongeurs ? Rongeurs Rongeurs Rongeurs Rongeurs ? Rongeurs Rongeurs Chéiroptère Chéiroptère Chéiroptère Chéiroptère Chéiroptère	Japon Am. N États-Unis Guatemala États-Unis, Am. S. Asie As. S-E Am. N, Mexique Afr. W

(suite...)

Groupe espèce	Type, sous-type, sérotype	Principal vecteur	Hôte vertébré	Distribution
ENCÉPHALITES À TIQUES, ET (ANGL. TICK BORNE ENCEPHALITIS, TBE)				
Virus de l'ET d'Europe (Central European Encephalitis, CEE)	European TBE*	<i>Ixodes persulcatus</i> , <i>Ix. ricinus</i>	Rongeurs	Europe
CEE	Neudoerfl	<i>Ix. ricinus</i>	–	Europe
CEE	Hypr.	<i>Ix. ricinus</i> , <i>Dermacentor marginatus</i> , <i>Haemaphysalis inermis</i>	Rongeurs, oiseaux, chéiroptère	Europe
CEE	Kumlinge	<i>Ix. ricinus</i>	Rongeurs, oiseaux, homme	Europe
CEE	Hanzalova	–	–	Europe
Virus de l'ET de l'Est (Russian spring summer encephalitis, RSSE)	Russian spring summer encephalitis (Far Eastern TBE)*	<i>Ix. persulcatus</i> , <i>Ix. ricinus</i> , <i>Ix. ricinus</i> , <i>Ix. marginalis</i> , <i>Ix. ovatus</i>	Homme, rongeurs, oiseaux, chien ?	Asie, Europe
RSSE	Royal Farm	<i>Argas hermani</i>	Oiseaux	Afghanistan
RSSE	Absettarov	–	Homme	Europe
RSSE	Sofjin	–	Homme	Europe
Virus de l'ET de Sibérie	Siberian TBE*	<i>Ix. persulcatus</i>	Oiseaux	Europe
Virus Langat	Langat	<i>Ix. granulatus</i> , <i>Ix. ovatus</i> , <i>Hae. papuana</i>	Rongeurs	Asie
Virus Powassan	Powassan	<i>De. andersonu</i> , <i>Ix. cookei</i> , <i>Ix. marxi</i> , <i>Ix. spinipalpus</i> , <i>Ix. dammini</i>	Rongeurs	Am. N.
Virus de la tremblante du mouton	Louping III	<i>Ixodes ricinus</i>	Rongeurs, oiseaux, mouton. Artiodactyles. Lagomorphes	Europe
Louping III virus, LIV	Irish Louping III	<i>Ixodes ricinus</i>	Mouton	Europe
LIV	Spanish Louping III	Tique ?	Mouton	Europe
LIV	Turkish Louping III	<i>Ixodes ricinus</i>	Mouton	Europe
LIV	Negishi	–	Homme	Japan
Virus de la fièvre hémorragique d'Omsk	Omsk Hemorrhagic fever*	<i>De. marginatus</i> , <i>De. persulcatus</i> , <i>De. pictus</i>	Rongeurs	Asie (?) Europe
Virus de la maladie de la forêt de Kyasanur	Kyasanur Disease*	Forest <i>Ha. spinigera</i> , <i>Ha. wellingtoni</i> , <i>Ha. bispinosa</i> , <i>Ix. petauristae</i>	Primates, rongeurs, oiseaux, chéiroptère	Asie
Virus Sokuluk	Sokuluk	Tique	Homme, chéiroptère	Europe
Virus Gadgets Gully	Gadgets Gully	<i>Ix. uriae</i>	–	Australie

Virus Karshi	Karshi	<i>Ornithodoros papillipes</i> , <i>Hy. asiaticum</i>	Rongeurs	Asie
TYULENIY				
Virus Kadam	Kadam	<i>Rhipicephalus parvus</i> , <i>Hy. dromedarii</i>	Oiseaux	Afr. Russie, Am. N.
Virus Kama	Kama	<i>Ix. lividus</i>	Oiseaux, chéiroptère	Russie
Virus Meaban	Meaban	<i>Or. (A) maritimus</i>	Oiseaux	Europe
Virus Tyulenity	Tyulenity	<i>Ix. putus</i>	Oiseaux	Asie. Am. N.
Virus Saumaraez Reef	Saumaraez Reef	<i>Or. capensis</i> , <i>Ix. eudypitidis</i>	Oiseaux marins	Australie
NTAYA				
Virus Bagaza	Bagaza	<i>Culex sp.</i>	–	Afr. CW
Virus Ilheus	Ilheus	<i>Psorophora ferox</i>	Oiseaux, chéiroptère ?	Am. S C
Virus Ilheus	Rocio	<i>Psorophora ferox</i>	Oiseaux	Am. S
Virus Israel turkey	ITME	Moustiques, culicoides	Oiseaux (turkeys)	Israël, Afr. S
Virus Ntaya	Ntaya	<i>Culex sp.</i>	–	Afr. ECW
Virus Tembusu	Tembusu	<i>Culex gelidus</i>	–	Malay. Thaïl.

* = pathogène pour l'homme ; # = pathogénicité limitée pour l'homme ; – = inconnu.

1) Chaque groupe représente un ensemble monophylétique de taxa déterminé par l'analyse du génome et confirmé par des parentés antigéniques.

« L'espèce virale » est encore une entité mal définie en virologie et fondée essentiellement sur des critères antigéniques, génétiques et écologiques dont les limites quantitatives (limite entre deux espèces) sont définies pour une famille virale et différentes de celles des autres espèces.

2) Le type viral rassemble des souches de virus proches antigéniquement et génétiquement (monophylétiques) et appartenant à un même taxon (espèce).

* : virus hautement pathogène pour l'homme.

+ : virus peu pathogènes pour l'homme.

3) Le vecteur principal est donné, sachant que d'autres vecteurs potentiels peuvent intervenir efficacement dans la transmission des virus (*i.e.*: *Aedes albopictus*, vecteur des virus de la dengue au Sud-Est asiatique).

– : vecteur principal inconnu.

4) Hôte vecteur inconnu.

Afr = Afrique. W = ouest. E = est. N = nord. S = sud. C = central.

Am = Amérique. As = Asie. ME = Moyen-Orient. Eur = Europe. Malay = Malaisie. Trop = tropical. Aust = Australie. Indo = Indonésie. Ind = India.

NGuin = Nouvelle-Guinée.

Hem = hémorragiqu

Introduction

Les virus responsables de la dengue appartiennent au groupe des arbovirus, une entité de classement qui réunit des virus transmis par des arthropodes aux vertébrés (de l'anglais *Arthropod Borne Virus*, soit « virus portés par des arthropodes »). Ces arbovirus sont transmis à l'homme, ou aux vertébrés domestiques et sauvages, principalement par des insectes piqueurs hématophages (moustiques, phlébotomes) ou des tiques.

Le virus de la dengue appartient du point de vue taxonomique au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Ce groupe héberge d'importants virus pathogènes pour l'homme comme le virus de la fièvre jaune, le virus West Nile ou celui de l'encéphalite japonaise (voir ci-avant tableau 1).

En plus du genre *Flavivirus*, qui abrite environ 70 types de virus dont plus d'un tiers sont pathogènes pour l'homme, les *Flaviviridae* comptent aussi deux autres genres : le genre *Pestivirus* avec des virus d'importance vétérinaire, comme le virus de la peste porcine, et le genre *Hepacivirus* avec le virus de l'hépatite virale C. Le genre *Flavivirus* comprend plusieurs groupes phylogénétiques qui se distribuent dans quatre grands *phyla* :

- Les flavivirus transmis par les moustiques du genre *Aedes*, avec les groupes « fièvre jaune » et « dengue ».
- Les flavivirus transmis par les moustiques du genre *Culex*, avec le groupe « encéphalite japonaise ».
- Les flavivirus transmis par les tiques, avec les groupes des « encéphalites à tiques » et des virus d'oiseaux (groupe Tyuleny).
- Les « virus sans vecteurs connus » (anglais NKV, *Non Known Vectors*). La plupart de ces flavivirus ont été isolés sur des micromammifères comme les rongeurs ou les chauves-souris (*Cheiroptera s.l.*).

Le virus de la dengue

Structure et fonction (figure 1)

Comme les autres flavivirus, le virus de la dengue est un virus fragile qui résiste pendant un temps limité hors de son hôte, des conditions physico-chimiques étant requises pour sa survie, comme l'équilibre ionique ou la température. Le virus ne peut survivre et se multiplier qu'avec l'aide des cellules permissives (cibles) de son hôte vertébré (primate) ou arthropode (moustique). Pour sa survie dans la nature, le virus de la dengue doit, comme les autres virus, passer par un cycle de multiplication qui nécessite une cellule hôte et entraîne une cascade d'événements depuis son entrée dans la cellule jusqu'à la libération de particules virales nouvelles. L'ensemble des protéines structurales et non structurales (de type enzymatique) et propres au virion (cf. *infra*) servira à ce phénomène qui constitue le cycle de réplication du virus dans la cellule hôte.

Les flavivirus sont des virus sphériques de type enveloppé. Ils sont constitués d'un noyau, la nucléoprotéine (NP) et d'une membrane lipo-protéinique. La NP contient l'acide nucléique porteur du génome viral intimement lié à une protéine de capsid. Elle renferme le matériel génomique nécessaire à la survie (la réplication) du virus dans les cellules hôtes ; elle possède aussi des sites antigéniques à l'origine de la production chez l'hôte d'anticorps non neutralisants, anticorps les plus efficaces pour inactiver ou détruire le virion (cf. plus bas tableau 2). L'enveloppe lipo-protéinique comprend une couche lipidique bi-moléculaire de polarité hydrophobe tournée vers l'intérieur, ainsi que des protéines (M, E) qui traversent cette membrane et sont appelées pour cette raison protéines membranaires (cf. ci-après figure 1).

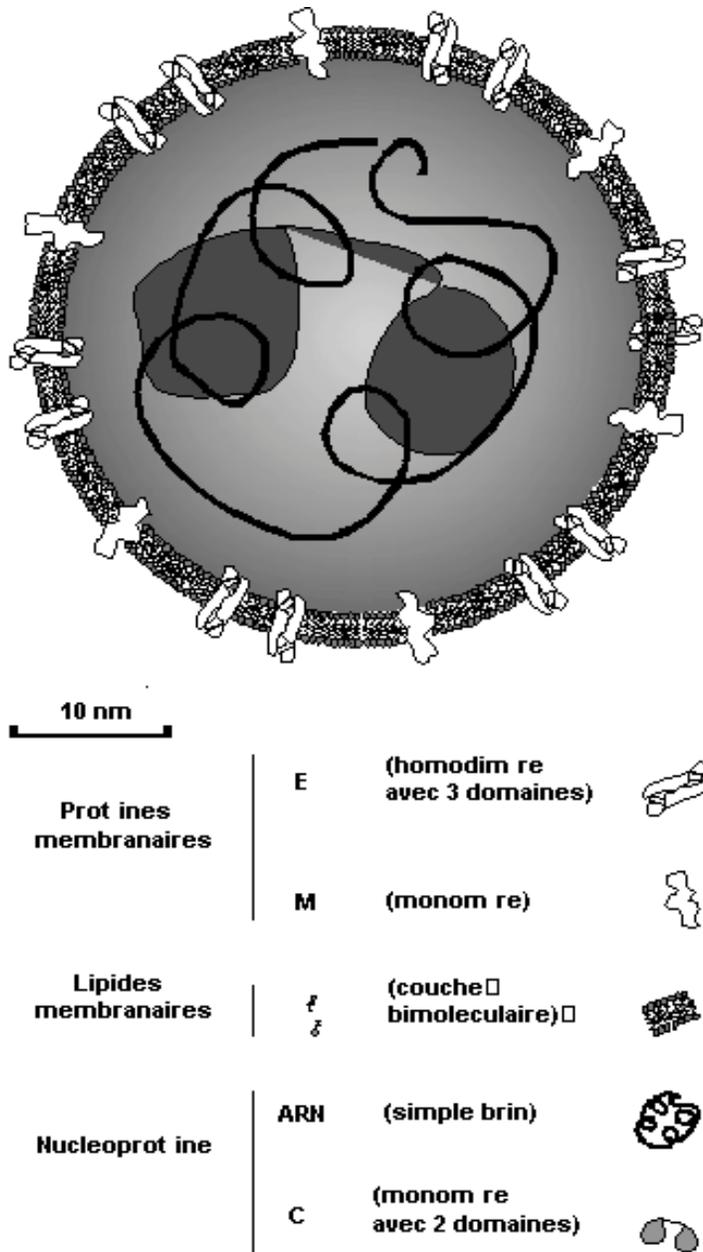


Figure 1 : Représentation schématique du virus de la dengue avec ses principaux composants structuraux.

Tableau 2 : Les protéines du virus de la dengue et leurs fonctions

Protéine	Polyprotéine	Fonction	Immunogénicité
Capside	Ci	Précurseur de Cv	Immunogénique mais pas d'Ac neutralisant
	Cv	Assemblage de la nucléocapside	
Membrane	Pr M	Dans le virion immature précurseur de M Associé à la protéine E	Ac protecteurs neutralisants
	M	Participe à la fusion du virion avec la cellule	
Enveloppe	E	Protéine majeure de surface du virion Infectivité (neurovirulence) Récepteur Hémagglutinine Fusion Assemblage du virion (+ M)	Anticorps neutralisants majeurs
Protéines non structurales de type 1	NS1	Glycoprotéines En surface de la cellule hôte ou dans le compartiment extracellulaire Maturation du virion (?) Réplication (?)	Production d'anticorps fixant le complément
Protéines non structurales de type 2 et 4	NS2A	Petite taille	?
	NS2 B	Protéase qui intervient dans le clivage de NS1 et de NS2 B-NS3 Activité conformationnelle protéasique du complexe NS2 B-NS3	
	NS4 A	? interaction dans le complexe NS3-NS5	
	NS4 B	?	
Protéines non structurales de type 3	NS3 + NS2 B NS3	Protéase Hélicase <i>Capping</i> et méthylation de l'ARN viral (?) Régulation de la réplication de l'ARN ?	
Protéines non structurales de type 5	NS5	ARN Polymérase ARN dépendante Méthyltransférase (ARN <i>capping</i>) (?) avec NS3	Anticorps anti ARN- Poly-ARN dépendante

Le virus ainsi constitué présente sur sa surface des sites de reconnaissance relatifs aux protéines membranaires qui lui permettent des interactions avec les cellules hôtes ; la présentation de ses sites antigéniques entraînera en particulier la production d'anticorps par les cellules compétentes de l'hôte.

Le virus. Du point de vue conceptuel, ce terme désigne le virus dans son ensemble en y incluant ses caractéristiques taxonomiques et écologiques. On peut ici distinguer quatre sérotypes qui sont désignés par dengue 1 (DEN-1), dengue 2 (DEN-2), dengue 3 (DEN-3) et dengue 4 (DEN-4), lesquels constituent des types ou sous-espèces du virus de la dengue. Ces sérotypes sont antigéniquement proches mais distincts, et ils se définissent en particulier par l'induction chez l'hôte d'anticorps neutralisants dirigés contre des épitopes spécifiques de chaque sérotype. Ces sérotypes sont aussi génétiquement clairement identifiables.

Le virion. On considère sous ce terme la particule virale physique avec ses différents composants : protéines structurales (protéines d'enveloppe et nucléoprotéines) et protéines non structurales (protéines enzymatiques par exemple).

Les protéines structurales. Il existe quatre protéines majeures de ce type, la protéine de capsid (codée par le gène C), la protéine pré-membranaire (gène PrM) qui est aussi le précurseur de la protéine de membrane (M) et de la protéine d'enveloppe (E).

Les protéines non structurales (NS). Ces protéines sont codées par différents gènes (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) qui donnent des polypeptides actifs directement ou après clivage en sous-unités protéiques, chacune de ces unités ayant une fonction différente, de type enzymatique en général. Les fonctions de ces protéines et leur rôle dans les mécanismes d'infection ne sont encore que partiellement connus (cf. ci-après figure 2).

Voici une représentation schématique du génome du virus de la dengue, des régions de codage des protéines virales et de leur fonctionnalité. La structure du génome présente l'enchaînement suivant :

Cap5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3

Le génome est représenté par une succession de cadres qui figurent les gènes indépendants. Les protéines dérivées de ces gènes sont figurées par des cadres séparés les uns des autres.

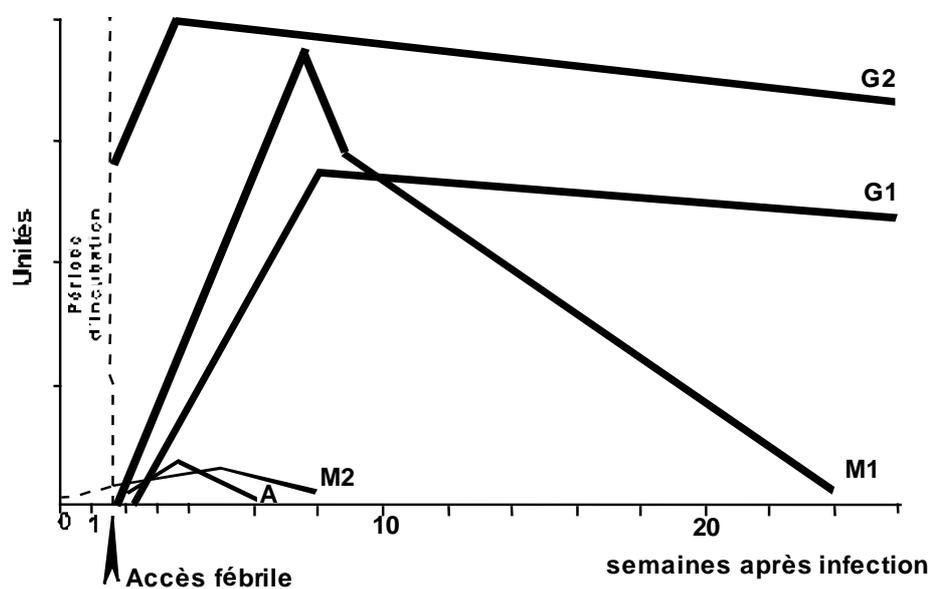


Figure 2 : Structure génomique fonctionnelle du virus de la dengue

Acides nucléiques. Les virus de la dengue possèdent un simple brin (une seule molécule d'ARN (acide ribonucléique, ARN)), positif et infectieux ; cet ARN est dit « infectieux » dans la mesure où le génome est de type ARN « messenger » (positif) et peut directement entraîner dans la cellule hôte la polymérisation des acides aminés codés par le génome et nécessaires à la réplication du virus. La taille de la molécule d'ARN dépasse 11×10^3 paires de bases, avec une variabilité de quelques dizaines de paires selon le sérotype. Le génome se divise en deux régions codantes contiguës, avec un sens de lecture initialisé à partir de son extrémité 5' ; pour un quart du génome, il code pour les protéines de structure. En continuité, vient la région qui occupe les trois quarts du génome et qui code pour les protéines NS. Cette région codante est flanquée à ses deux extrémités par deux séquences non codantes (NC), soit 5'NC et 3'NC, qui sont aussi variables dans leur taille, leur fonction (encore peu connue) et leur appartenance à un groupe taxonomique de flavivirus.

Il faut en pratique retenir de la structure et de la fonctionnalité du virus de la dengue une organisation génomique relativement simple, commune aux quatre sérotypes et aussi en grande partie avec d'autres flavivirus. Cette organisation favoriserait, entre souches de dengue différentes, des recombinaisons génomiques dont les conséquences infectieuses sont encore à l'étude, mais pourraient représenter un facteur d'évolution et/ou de risque d'apparition de souche d'un nouveau type (le putatif type « DEN5 »). Les différentes protéines virales donnent lieu à la production d'anticorps d'importance variée en termes de défense de l'hôte contre l'infection et pour ce qui est de leur utilisation pour le diagnostic (tableau 2).

Les éléments du diagnostic de laboratoire

Les mêmes outils de la virologie (isolement viral, technique d'amplification génomique, PCR – pour *Polymerase Chain Reaction*, ou réaction de polymérisation en chaîne –, réaction antigène-anticorps) sont utiles pour le diagnostic, le suivi des patients, les études épidémiologiques, le suivi du devenir de la maladie et de ses tableaux cliniques, ou la recherche fondamentale et l'évolution des virus. Le diagnostic, la surveillance et le contrôle de l'extension des épidémies de dengue, la connaissance précise tant de leur incidence que de leur sévérité clinique, dépendent avant tout de la qualité (sensibilité, spécificité) et de la rapidité du diagnostic, donc des méthodes et matériels qui le permettent, de leur accessibilité (coût et disponibilité), des systèmes d'information associés (transfert des résultats, constitution de banques de données) et, *in fine*, de la formation des personnels aux techniques retenues.

Les difficultés du diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la dengue est confronté d'abord à la co-circulation de virus antigéniquement proches des virus de la dengue qui, d'une part, peuvent aussi donner des tableaux cliniques proches et, d'autre part, nécessitent des outils de diagnostic spécifiques pour distinguer biologiquement les réactions immunitaires induites par le virus de la dengue et les réactions hétérologues. Le même diagnostic biologique doit être poussé de façon à distinguer les différents sérotypes de dengue entre eux (sérotypage) et, quelquefois, il sera aussi nécessaire de caractériser la souche d'un sérotype et de la distinguer ainsi par génotypage d'autres souches du même sérotype. Un autre facteur limitant du diagnostic biologique est celui de la rapidité de la réponse en cas de diagnostic positif : plusieurs cas peuvent se présenter en fonction de l'évolution de la maladie, de l'état immunitaire du sujet par rapport à des infections antérieures par d'autres flavivirus ou par d'autres sérotypes du virus de la dengue, et enfin de la qualité et de la préparation de l'échantillon biologique à tester. C'est l'ensemble de ces éléments très divers qui vont faciliter, ralentir ou quelquefois empêcher le diagnostic de certitude.

Il faut donc en priorité confirmer l'infection active par un virus de la dengue (séro-conversion, augmentation des anticorps de type IgM, isolement viral ou identification de l'ARN viral), puis générer une information suffisante nécessaire (génotype reconnu pour une pathogénicité exacerbée), le tout pour la prise en charge du patient et la surveillance (séquence temporelle d'apparition des sérotypes) de la circulation des virus.

Virémie et réponse immunitaire

Les cinétiques de la virémie et des réponses immunitaires pourront être utilisées dans le double intérêt, *primo*, de la prise en charge du malade pour un suivi efficace, *secundo*, d'une meilleure connaissance de la phase épidémique ou endémique pendant laquelle se manifeste l'activité du virus de la dengue ; elles sont indispensables à la compréhension de la dynamique de l'infection et des manifestations épidémiques.

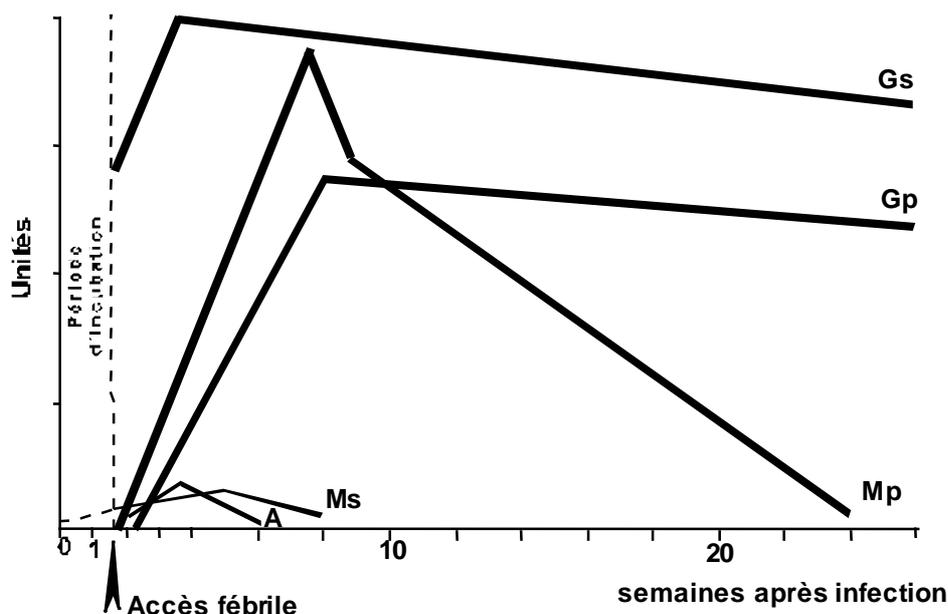


Figure 3 : Réponse immunitaire à l'infection par les virus de la dengue

La réponse immunitaire à une primo-infection (p) par un des virus de la dengue est figurée par la cinétique d'apparition des immunoglobulines de classe G soit (Gp) puis de classe M (Mp). De la même façon, la réponse immunitaire à une seconde infection est figurée respectivement par les courbes de montée en anticorps Gs et Ms. La cinétique d'apparition des anticorps est quant à elle figurée avec une échelle de temps en semaines sur l'axe des ordonnées et, sur l'axe des abscisses, une unité arbitraire permet d'apprécier la dynamique quantitative de l'apparition des anticorps (titres en anticorps) et ainsi d'obtenir un comparatif (ces valeurs sont basées sur les tests ELISA et de neutralisation).

Virémie (figure 3)

Le virus est injecté à l'homme sain lors du repas sanguin d'une femelle de moustique *Aedes aegypti*, porteuse du virus dans ses glandes salivaires. Le virus ne reste présent dans la circulation sanguine de l'hôte que pour une courte période (une à deux heures) à un titre faible et généralement non détectable. Le virus va ensuite entrer dans une phase intracellulaire de réplication active, phase d'éclipse de un à deux jours pendant laquelle il n'est plus détectable dans la circulation sanguine. Puis le virus va subir une phase de réplication intense, avec libération de virion dans les espaces extracellulaires et diffusion des particules virales infectantes dans l'organisme de l'hôte pendant six à quatorze jours (en moyenne cinq à sept jours) ; cette phase correspond à la période d'incubation et au passage à la phase virémique. La production de particules virales est exponentielle. À partir d'un certain titre viral dans la circulation sanguine, la fièvre va apparaître de façon abrupte et durer de cinq à sept jours ; la courbe des températures est bimodale, avec un pic fébrile à 24 heures puis un autre au troisième ou quatrième jour de fièvre. La fièvre peut dans certains cas durer de 10 à 12 jours de façon continue sans cet aspect bimodal. La virémie est donc aisément détectable dès l'apparition de la fièvre, et le restera pendant deux à trois jours, avec un pic virémique entre 24 et 48 heures après le début de la fièvre.

Réponse immunitaire (figures 3 et 4)

Lors d'une primo-infection par un des sérotypes de la dengue, les immunoglobulines de classe M (IgM) apparaissent avant les immunoglobulines de classe G (IgG), entre le deuxième et le troisième jour après l'accès fébrile. Le taux d'IgM augmente pendant deux et quatre semaines et dépasse largement le taux en IgG. Un pic est atteint vers le 20^e jour après le début de la maladie, le taux d'IgM diminue alors rapidement pendant 10 jours, puis plus lentement, pour enfin disparaître après trois à six mois.

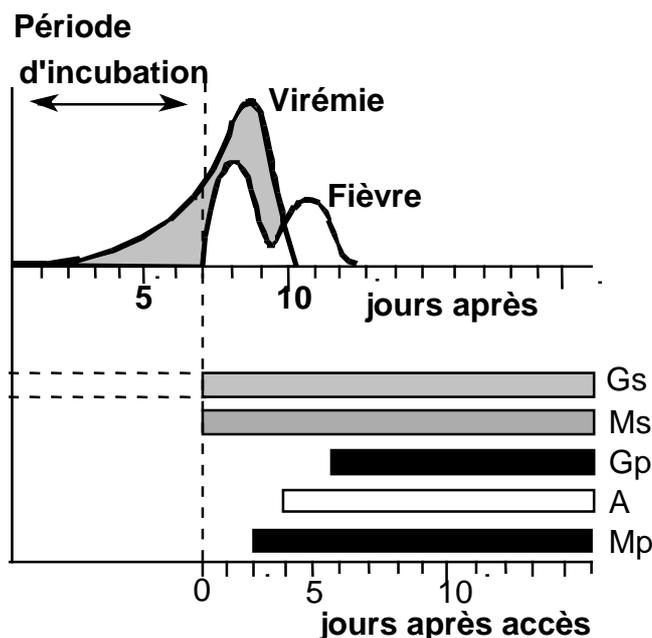


Figure 4 : Cinétique d'apparition des anticorps

La cinétique d'apparition des anticorps contre le virus de la dengue après infection par un sérotype et réinfection par un sérotype hétérologue, en phase précoce de la maladie, est représentée en fonction de l'apparition des premiers signes cliniques et de la virémie. L'apparition et la production des immunoglobulines de classe G et M sont représentées en fonction d'une primo-infection (p) ou d'infections secondaires.

La virémie et la courbe de température sont quant à elles indiquées sur la même échelle de temps.

Si le virus peut théoriquement être détecté dès l'accès fébrile, en pratique, l'isolement viral par les méthodes actuelles ne permet de mettre en évidence le virus que pendant 24 à 48 h autour du pic de la virémie dans les premiers jours de la phase clinique ; ce dernier survient à un moment variable avec les individus et les souches virales.

Les IgG apparaissent tardivement au moment de la défervescence ou en début de convalescence, vers le cinquième jour (à deux jours près) après le début de la maladie. Les IgG vont augmenter pendant deux à trois semaines mais à un taux inférieur à celui des IgM, puis elles vont très lentement diminuer et pourront être détectables pendant plusieurs dizaines d'années.

Enfin, une réponse en anticorps de type A (IgA) peut être mise en évidence à un taux de quatre à six fois moins élevé que celui des IgM. Les IgA apparaissent 24 heures après les IgM et montrent un pic au huitième jour d'évolution. La cinétique des IgA suit ensuite celle des IgM et les IgA deviennent indétectables après 40 jours.

Lors d'une infection secondaire par un autre sérotype du virus de la dengue, les IgM apparaissent tardivement durant les derniers jours de la fièvre, généralement après la montée en IgG. Le pic d'IgM se situe alors vers la troisième semaine d'évolution de la maladie, et reste de huit à dix fois moins élevé que dans le cas de la primo-infection. Inversement, les IgG sont détectables dès le début de la maladie, et elles augmentent fortement pendant deux semaines, pour ne décroître que très lentement.

Au total, dans tous les cas, les IgG et les IgM sont détectables dès les deuxième ou troisième jours qui suivent la montée de fièvre. La présence d'IgM témoigne respectivement d'une infection récente de moins de six mois et celle d'IgA d'une infection de moins de quarante jours. Une montée significative du taux d'IgG, dans les trois premières semaines après le début de la maladie, signe une infection active par un flavivirus. Une augmentation significative en IgM signe une infection active par un virus de la dengue.

Pour une redescription sémiologique de la dengue

Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique est *a priori* peu spécifique et il n'existe pas, comme dans d'autres infections virales, de signes cardinaux qui puissent aboutir à un diagnostic de certitude. Les symptômes et le syndrome général d'infection se retrouvent dans de nombreuses autres arboviroses. D'autres infections peuvent aussi faire penser à une infection par les virus de la dengue, et en l'absence de signes spécifiques (et rares) le diagnostic ne pourra être orienté que par le contexte épidémiologique dans lequel le patient est supposé avoir été infecté. En effet, et en particulier dans une situation non endémique ou inter-épidémique, la dengue pourra aisément être confondue avec d'autres fièvres virales exanthématiques. De nombreux arbovirus peuvent ainsi donner une infection de type « dengue-like » et le contexte géographique en orientera éventuellement le diagnostic (exemples du virus de la fièvre Chikungunya dans le Sud-Est asiatique, ou de la fièvre de Mayaro du massif amazonien). De plus, plusieurs virus peuvent aussi co-circuler en même temps et dans la même population, et de ce fait peuvent rendre le diagnostic différentiel plus complexe (dengue et rougeole, ou dengue et oreillons, dengue et grippe, dengue et entérovirus, par exemple). Enfin, dans la phase aiguë de la dengue, d'autres maladies infectieuses pourront être évoquées : paludisme, typhoïde, leptospiroses, hépatite A, scarlatine, rickettsioses, infections bactériennes.

Tableau clinique

Si on peut décrire un cadre général classique d'infection par les virus de la dengue, des tableaux cliniques variés sont observés, qui doivent être reconnus et pris en compte en raison de leur évolution vers la sévérité.

Plus précisément, le tableau classique d'infection par un virus de la dengue se limite dans la plupart des cas à une affection fébrile d'évolution favorable en cinq à sept jours vers la guérison totale sans séquelles. Quelques heures avant l'accès fébrile, des céphalées, une asthénie marquée, une anorexie, des frissons, peuvent être considérés comme des prodromes de l'infection par les virus de la dengue.

La dengue se manifeste par l'apparition brutale d'un accès fébrile avec un profond malaise, des douleurs musculaires, dorsales, brachiales, jambières et rétro-orbitaires. Un exanthème est souvent observé, accompagné d'un syndrome digestif et de céphalées tenaces. La fièvre disparaît au sixième jour sans avoir excédé 40,5 °Celsius. Quelquefois, après trois jours de fièvre, des signes plus sévères peuvent être observés et qui vont prolonger la maladie de cinq à sept jours (photophobie, dysurie, saignements, lymphadénopathies). Enfin, on décrit plusieurs syndromes de gravité variable, associés à l'infection par les virus de la dengue et d'apparition inconstante au décours de la maladie :

1) Syndrome hémorragique : dans 5 à 30 % des cas cliniques, les signes de trouble de la coagulation peuvent aller de l'apparition de simple pétéchies à un syndrome hémorragique massif et fatal. Les signes cliniques les plus fréquents évoluent dans toute la gamme qui va des *purpura*, épistaxis, gingivorragies et ménorragies, aux saignements gastro-intestinaux, aux hématuries et hémorragies cataclysmiques, aux états de choc et à la mort.

2) Syndrome hépatique : il s'agit généralement d'un « léchage hépatique » avec des constantes biologiques souvent légèrement élevées. Si un syndrome ictérique est exceptionnellement rencontré, une hépatomégalie peut-être observée dans un tiers des cas. L'atteinte hépatique est souvent aggravée par un syndrome hémorragique qui lui est postérieur et elle peut aussi être associée à un syndrome neurologique. Du point de vue anatomopathologique, le virus de la dengue se réplique directement dans les cellules hépatiques et les détruit. Plusieurs descriptions du syndrome de Reye (nécrose des hépatocytes) associées à l'infection par les virus de la dengue se retrouvent dans la littérature.

3) Syndromes cutanés : on peut observer au tout début de la maladie un érythème cutané limité à la face et au cou. Puis, de deux à six jours après l'accès fébrile, un érythème maculaire (*rash*) s'installe dans plus de 50 % des cas, cette fois sur le tronc et la face, pour durer de deux à trois jours.

4) Syndrome neurologique : là encore, il peut se présenter avec une gravité variable allant de symptômes mineurs (céphalées, irritabilité, vertiges), observés dans les cas de dengue bénigne, aux

manifestations neurologiques sévères (méningisme, confusion), ou encore au syndrome d'encéphalopathie tardive (dépression, paralysies).

Ce syndrome est de plus en plus rapporté, avec des signes de gravité accrus. Plus généralement observé chez des patients adultes dans les années 1980, le syndrome neurologique à type d'encéphalopathie aiguë est désormais fréquemment signalé chez les enfants, entraînant une mortalité importante. On note une absence de signes inflammatoires au niveau du liquide céphalo-rachidien, mais la présence d'IgM peut y être détectée.

5) Des symptômes respiratoires, cardiaques, musculaires, rénaux, biliaires, pancréatique, spléniques, oculaires, ascitiques, transplacentaires, peuvent apparaître comme des prodromes de l'infection ou, plus gravement, être associés à un tableau de dengue hémorragique. Des troubles du rythme cardiaque ont été observés ; ils sont généralement passagers et souvent associés à un syndrome dominant de dengue hémorragique.

Comme on l'a vu lors de la description clinique classique des signes cutanés ou musculaires, des signes rénaux (hématurie, urémie) sont souvent observés, quelquefois de façon passagère, et peuvent être exacerbés avec l'évolution de la dengue vers un syndrome grave, généralement de type hémorragique.

Splénomégalie, ascites, œdèmes de la rétine, ont aussi été rapportés et s'intègrent le plus souvent aux tableaux cliniques précédemment présentés mais ils doivent être recherchés dans tous les cas.

Enfin, la dengue chez la femme enceinte représente un danger pour le couple mère-enfant. Si un effet tératogène n'a pas été jusqu'ici démontré, des études supplémentaires sont sans doute nécessaires. L'infection par voie transplacentaire du nouveau-né présente généralement un pronostic de gravité et le risque hémorragique est important lors de l'accouchement.

En conclusion, l'infection par les virus de la dengue présente des tableaux cliniques variés (forme bénigne, syndromes hémorragique, neurologique, hépatique) et des symptômes associés souvent aggravés lors d'une évolution défavorable du syndrome dominant.

Plusieurs observations tendent à rapporter la sévérité des tableaux cliniques à l'infection par des souches virales hautement pathogènes ou à une sensibilité accrue de certains sujets. À la lueur de ces observations, il devient nécessaire de recadrer le tableau clinique de l'infection par les virus de la dengue afin d'aboutir à une meilleure prise en charge des patients et de mettre en évidence des facteurs de risques d'aggravation de la maladie : génotype viral et susceptibilité de l'hôte par exemple.

Collecte des échantillons

La récolte et le choix des échantillons biologiques doivent être faits en fonction du marqueur recherché (virus, anticorps, ARN viral), du test à utiliser (ELISA, PCR), de l'évolution du tableau clinique (phase aiguë), de la précision recherchée (IgM spécifiques, séroconversion) pour l'aide au diagnostic.

En phase aiguë de la maladie : un prélèvement de sang veineux total sera fait généralement au pli du bras sur un tube sec ou hépariné, puis le sérum sera décanté et conservé congelé à -20°C pour être utilisé dans les techniques de détection des anticorps (sérologie), ou à 4°C pour une utilisation dans les 48 heures (sérologie, détection d'ARN). Pour l'isolement viral, ce même échantillon ne sera pas conservé au-delà de six heures dans les conditions précitées et, s'il n'est pas immédiatement inoculé aux cultures cellulaires, il devra être congelé à -80°C pour un isolement viral différé. La date du prélèvement prend toute son importance en fonction de l'évolution de la maladie (figure 3A et 4) et pour la recherche d'un marqueur théoriquement présent (IgM, G, A, : virus, ARN viral). À partir de ce prélèvement, les cellules de la lignée blanche pourront être utilisées pour la détection de l'antigène viral intracellulaire (immunofluorescence indirecte ou directe) ou pour l'isolement viral par co-culture avec des cellules de lignées de laboratoire.

En phase tardive ou post-clinique (convalescence) de la maladie : un prélèvement de sang réalisé dans une phase avancée de la maladie (au-delà de dix jours après l'accès fébrile) permettra une recherche des immunoglobulines (pour la mise en évidence d'une séroconversion par comparaison avec le prélèvement obtenu dans la phase aiguë de la maladie) et, exceptionnellement (en situation de

tableau clinique prolongé, par exemple), la présence de virus ou d'ARN viral dans le sérum pourra être recherchée.

D'autres échantillons biologiques peuvent être utiles au diagnostic mais présentent un intérêt limité et s'adressent plus à la recherche : ponction lombaire pour l'obtention de liquide céphalo-rachidien dans le cas d'encéphalite, biopsie *post mortem* des organes internes.

Détection des anticorps

Matériel et méthode

Il peut être procédé à la détection des anticorps par immunofluorescence indirecte (IFI, très sensible mais peu spécifique), par ELISA, Mac-ELISA (plus ou moins spécifique, toujours très sensible) par inhibition de l'hémagglutination (IH, sensible mais peu spécifique), par neutralisation (spécifique des sérotypes et sensible). D'autres tests peuvent être utilisés, mais qui présentent un intérêt limité pour le diagnostic : *dot blot*, fixation du complément (FC).

La mise en évidence des anticorps nécessite une réaction antigène-anticorps et une préparation de l'antigène obtenue généralement par lysat cellulaire de cellules infectées expérimentalement, ou l'utilisation de cellules infectées, fixées sur un support pour l'observation microscopique.

Stratégie

La détection des anticorps répond à deux objectifs. D'une part, la mise en évidence d'une infection récente ou active chez un patient, et d'autre part celle d'une infection ancienne pour une étude de séroprévalence.

Dans le premier cas, on cherchera à mettre en évidence une séroconversion ou une montée des anticorps (IgM et/ou IgG) contre les virus de la dengue. Si le premier sérum (sérum précoce) est totalement négatif, une séroconversion du sérum tardif sera en faveur d'une primo-infection, en écartant la possibilité d'une primo-infection par un autre flavivirus, grâce à un titre en anticorps IgM préférentiel élevé contre l'antigène utilisé.

Dans le second cas, on pourra assister à une montée des anticorps (IgG et IgM) préexistant dans le sérum précoce. La réaction d'IH, couplée au test ELISA, permettra assez souvent d'identifier le flavivirus et, dans le cas des virus de la dengue, le sérotype responsable. La réalité d'une infection récente active par un sérotype particulier de virus de la dengue pourra être confirmée de deux façons :

- sérologiquement, par l'utilisation du test de séro-neutralisation, très spécifique mais long et coûteux ;
- virologiquement, par l'isolement du virus ou de son ARN.

La présence d'IgM signera une activité récente (de moins de six à dix mois) du virus de la dengue. La présence d'IgG marquera une infection ancienne sans distinction possible entre un des virus de la dengue et un flavivirus antigéniquement proche.

Détection du virus

Les outils de détection

En matière de diagnostic biologique et de mise en évidence des germes pathogènes, en particulier des différents sérotypes et souches des virus de la dengue, on peut distinguer deux sortes d'outils :

- les outils qui permettent de détecter spécifiquement le virus de façon directe (isolement viral, détection de l'antigène viral, des protéines structurales ou non structurales, des acides nucléiques, de l'ARN ou des protéines libres) ;
- les outils qui permettent la mise en évidence de la présence du virus sans toutefois « saisir » celui-ci, donc de façon indirecte, par les réactions de l'hôte à l'infection par le virus (réaction antigène-anticorps) par exemple.

Ces mêmes outils peuvent aussi être utilisés dans des études particulières (épidémiologie génétique, phylogénie) et permettre la caractérisation (génétique) des virus et de leurs composants (protéines et acides nucléiques).

L'isolement viral

L'isolement d'une souche de virus de la dengue nécessite un prélèvement biologique (sang, liquide céphalorachidien, biopsie) pratiqué durant la phase précoce de la maladie (pendant les cinq premiers jours à partir du début de la maladie) et conservé moins de six heures à 4 °C ou plus longtemps à – 80° C avant d'être inoculé à un système cellulaire permissif.

Le virus de la dengue peut être isolé du sang (sérum, plasma, cellules du sang), des ganglions lymphatiques, de la rate, de la moelle osseuse, du foie, du cerveau, du thymus. Des tentatives d'isolement sans succès ont été faites à partir du rein, du pancréas, du cervelet. Les conditions de la collecte et du conditionnement de l'échantillon sont déterminantes pour le succès de l'isolement (voir *supra*).

Il peut être procédé à l'isolement viral sur cultures cellulaires *in vitro*, ou *in vivo* par inoculation au moustique ou à un animal de laboratoire. Le premier isolat sera toujours préservé : des passages successifs sur culture cellulaire ou animal de laboratoire peuvent en effet induire des mutations ou des sélections qui se traduiront par un génome différent de celui du génotype sauvage qui est inoculé à l'homme en situation de transmission naturelle ; ces modifications génomiques expérimentales limiteraient les résultats attendus d'une étude avancée de la caractérisation du génotype aux fins de connaissance de la pathogénicité, de l'origine géographique de la souche...

Isolement sur cultures de lignées cellulaires. Des lignées de cellules de moustiques sont entretenues : AP61 (*Aedes pseudocutellaris*), TRA284 (*Toxorhynchites amboinensis*), C6-36 (*Ae. albopictus*). La lignée C6-36 est largement utilisée en raison de sa sensibilité et de sa manipulation aisée en laboratoire. Des lignées cellulaires de vertébrés sont aussi utilisées : ainsi, par ordre de fréquence, les lignées BHK21 (« Baby hamster kidney »), LLC-MK2 (« Monkey kidney »), Vero (cellules humaines), PS (cellules de porc). Il est en fait davantage recouru aux cellules de vertébrés dans des réactions de neutralisation que pour l'isolement viral, celui-ci étant plus aisé à obtenir et plus sensible sur les cellules de moustique (C6-36).

La méthode consiste à inoculer les cultures cellulaires avec du virus vivant prélevé précocement et à mettre en évidence sa présence (effet cytopathogène, détection de l'antigène ou de l'ARN viral) et sa croissance (titrage). Le virus isolé pourra être conservé, concentré, purifié, pour des études approfondies de caractérisation.

Inoculation au moustique. Elle consiste en une amplification virale sur des moustiques vivants, par sécurité non piqueurs (*Toxorhynchites brevipalpis*, *T. amboinensis*, *Aedes aegypti* mâles, par exemple). Ces insectes sont inoculés avec une suspension virale soit directement par voie transpariérale (intra-thoracique). Dans le cas d'expériences en laboratoire de haute sécurité, des insectes piqueurs sont nourris artificiellement en sang infectant, en recourant à des techniques variées, une membrane perméable par exemple.

Le virus est ensuite identifié directement par une réaction antigènes/anticorps marqués, par exemple à la fluorescéine, en microscopie électronique sur des tissus fixés, ou indirectement par son ARN (PCR) sur un broyat de tissus.

Ces méthodes nécessitent un insectarium pour l'élevage de spécimens de moustiques adaptés au laboratoire et exempts de virus, ainsi que des conditions de sécurité du type 2 à 4 en fonction de l'expérimentation.

Inoculation aux animaux de laboratoire. La souris, les singes et le lapin peuvent être infectés par les virus de la dengue, permettre la multiplication du virus et présenter des signes cliniques. Des conditions de sécurité de niveau 2 ou 3 (BSL2 ou BSL3, de l'anglais *Biosafety Level*) sont requises.

Dans tous les cas, le produit attendu est une souche virale viable et adaptée aux manipulations de laboratoire.

Détection de l'antigène viral

Matériel et méthode

La détection de l'antigène viral peut être faite directement sur des cellules potentiellement infectées par le virus : cellules de lignées infectées expérimentalement pour isoler ou multiplier le virus, prélèvements tissulaires *post mortem* sur un patient décédé ou sur modèle animal, cellules blanches de la lignée sanguine. Elle peut aussi être réalisée à partir d'un liquide biologique contenant une suspension virale ou de l'antigène viral libre (liquide céphalorachidien, plasma sanguin).

La détection de l'antigène viral peut être directe (fluorescence appliquée à des produits biologiques ou anatomopathologiques), par la mise en évidence *in situ* du virus ou de ses protéines virales intracellulaires. Elle peut aussi être indirecte, par capture d'antigènes (Mac-ELISA sur du sérum ou du plasma) utilisant des anticorps très affins (anticorps monoclonaux) qui, fixés sur un support solide, vont capturer l'antigène libre.

Stratégie

La détection de l'antigène viral peut être pratiquée dans les circonstances suivantes :

- sur les cultures de lignée cellulaires infectées par un spécimen biologique aux fins de diagnostic ou de multiplication et d'obtention d'un stock de virus ;
- sur un tissu cellulaire d'origine humaine (biopsie) ou animale (infection expérimentale d'animaux de laboratoire ou de moustique).

Détection de l'ARN viral

Matériel et méthode

La détection de l'ARN viral se fera généralement par transcription reverse suivie d'une amplification génomique (en anglais, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR). Plusieurs tests sont disponibles en fonction des amorces utilisées et du génome exploré. La RT-PCR universelle qui permet de détecter un ARN viral de la famille des flaviviridés sera utilisée quand plusieurs flavivirus peuvent circuler de façon concomitante. La RT-PCR spécifique des sérotypes de dengue fait appel à la technique de « *nested PCR* » qui nécessite deux réactions successives : une amplification génomique spécifique d'espèce (dengue) suivie d'une seconde amplification spécifique de sérotype, généralement dirigée à l'intérieur du fragment de gène précédemment amplifié (voir ci-après figure 5). En pratique la RT-PCR permet d'identifier et de caractériser l'ARN viral.

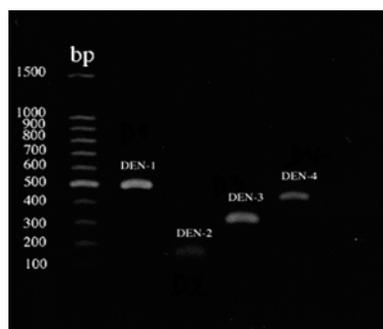


Figure 5 : Électrophorèse des produits de RT-PCR pour l'identification des sérotypes de virus de la dengue

La première ligne de migration représente le marqueur moléculaire nécessaire à l'identification du poids moléculaire des produits de polymérisation en chaîne des différents sérotypes de l'ARN viral du virus de la dengue. Les autres lignes correspondent respectivement aux amplicons des quatre sérotypes du virus :

D1 = 482 paires de base ; D2 = 119 pb ; D3 = 290pb ; D4 = 392 pb

Stratégie

La PCR va être utilisée principalement dans le diagnostic spécifique (sérotypes 1 à 4), pour assurer un suivi sans ambiguïté de la succession des sérotypes dans une zone ou une population donnée. Cet outil servira aussi aux études d'épidémiologie génétique (après séquençage des produits de PCR) pour le suivi des génotypes, de leur circulation et de leur origine.

Caractérisation

Après identification de la souche virale, faite au cours de l'isolement (détection du virus par un anticorps monoclonal spécifique de groupe, d'espèce ou de type), une caractérisation plus poussée sera nécessaire si la souche présente un intérêt particulier, clinique : (pathogénicité accrue) ; épidémiologique (origine nouvelle), ou potentiellement vaccinal.

Matériel et méthode

Caractérisation des protéines virales. Plusieurs outils et techniques peuvent être utilisés pour caractériser le virion : l'utilisation des anticorps polyclonaux (par exemple en immunofluorescence) permettra d'identifier des virus proches, donnant des réactions sérologiques croisées avec les virus de la dengue. L'usage d'anticorps neutralisants permettra de préciser de façon certaine le sérotype de la souche. Un panel d'anticorps monoclonaux favorisera une identification du sérotype d'une souche de dengue et éventuellement la cartographie (par un test de compétition ou en utilisant des protéines virales digérées) des sites antigéniques explorés.

La caractérisation de l'ARN viral peut aussi mener à l'identification du sérotype (phénotype de la souche) ou d'un toptype (origine géographique de la souche) particulier selon la partie explorée du gène.

Plusieurs autres techniques peuvent conduire à une meilleure connaissance de l'ARN viral, plus au moins fine ou spécifique selon le but poursuivi. On peut citer parmi les plus classiques : l'amplification génomique (PCR), pour laquelle le choix du gène sera déterminant, et la séquence limitée à 300 ou 400 nucléotides ; l'analyse de séquence des amplicons obtenus par PCR et par identification de la souche, en comparaison avec les séquences connues (banque de données : Genbank®), la digestion des ARN (*Finger Print TIRnase*) qui donne des cartes d'oligonucléotides plus ou moins spécifiques de souches (topotypes par exemple), l'isolement direct de l'ARN, qui permettra une caractérisation fine du génome de type sauvage.

Stratégie

Les techniques de caractérisation du virion et de l'ARN viral seront utilisées dans le cadre, 1) de l'aide au diagnostic (identification des sous-types viraux connus pour leur pathogénicité accrue), 2) de l'épidémiologie génétique (détermination de l'origine et de la circulation des sérotypes), 3) du développement de nouveaux outils de diagnostic (protéines précoces indicatrices du phénotype viral, du stade d'infection, de la sévérité clinique), 4) de l'identification de souches ou de protéines candidates vaccinales.

Résultats attendus

Les objectifs des systèmes de détection et de caractérisation des virus de la dengue sont de plusieurs ordres : 1) mettre des outils spécifiques et sensibles (précision et rapidité, méthodes et matériels de qualité, accessibilité) au service du diagnostic précoce, de la surveillance et du contrôle des cas de dengue (incidence, sévérité clinique) ; 2) obtenir un diagnostic différentiel à l'égard des virus antigéniquement proches ; 3) identifier le sérotype viral qui permettra un suivi temporel de la succession des sérotypes et l'évaluation du risque d'introduction d'un nouveau sérotype dans une population non immune ; 4) identifier le génotype viral qui donnera une information sur l'origine géographique des souches (épidémiologie génétique) et leur pouvoir pathogène éventuel.

Avant tout, il faut avoir à l'esprit que l'isolement ou la caractérisation génotypique de l'agent causal prévaudra toujours sur la sérologie : ce sont les éléments intangibles du diagnostic positif et un matériel unique pour l'épidémiologie prospective et la recherche. La sérologie reste une aide certaine au diagnostic et à l'indispensable suivi de la maladie, mais avec des difficultés souvent insurmontables d'interprétation en l'absence de détection du virus causal.

Sérologie

L'obtention des données sérologiques doit être rapide pour le clinicien et les responsables chargés de la surveillance ; le test ELISA est à ce jour le plus approprié. Une sérologie faite sur une paire de sérums donnera toujours une information supplémentaire sur la réalité de l'infection (active ou ancienne), l'évolution ou le statut immunitaire du patient, de l'individu sain, de la population. Une réaction sérologique non spécifique suscitera un diagnostic différentiel avec un autre flavivirus.

L'ensemble des outils utilisant la réaction antigène-anticorps sous-tend leur utilisation dans des études de sérologie qui sont au centre de la compréhension de la dynamique d'infection et de transmission des virus de la dengue (séroprévalence, cinétique d'apparition des anticorps).

Virologie

Les résultats de la virologie (isolement de souche, amplification génomique, séquençage) viennent en général confirmer le diagnostic sérologique et apporter une certitude quand ils sont positifs. L'isolement viral reste important au niveau clinique : a) pour obtenir une souche et la caractériser par rapport à son degré de pathogénicité (élément de compréhension du tableau clinique, candidat vaccin de souches peu pathogènes) ; b) pour identifier un génotype, ses caractéristiques intrinsèques (mutations associées à la pathogénicité ou à d'autres caractères phénotypiques comme l'infectiosité pour les vecteurs ou les hôtes) et son origine géographique (épidémiologie génétique, phylogénie).

Écologie /épidémiologie

On pourra caractériser les souches selon deux types de critères d'intérêt :

1) Le sérotype viral permettra le suivi temporel de la succession des sérotypes dans une population donnée et l'évaluation du risque d'introduction d'un nouveau sérotype dans une population non immune.

2) Le génotype viral pourra donner une information sur l'origine géographique de la souche (études d'épidémiologie génétique), et sur une pathogénicité éventuellement associée à un génotype. Ces données participeront au développement d'une base de données des génotypes qui puisse être utilisée en tant que référentiel régional et international.

La surveillance épidémiologique participera enfin à la compréhension de l'évolution et de l'émergence de la dengue dans une région donnée.

Propositions de recherches dans les DFA et recommandations

Les actions de recherche ou les propositions d'études présentées ci-après participent toutes d'une priorité particulière :

- prise en charge du malade ;
- contrôle des épidémies ;
- aide à la prévention des épidémies ou du risque encouru par l'introduction de souches nouvelles dans les DFA.

Il est aussi important de noter que, dans les DOM-TOM et les DFA, ces actions doivent être conduites pour améliorer la prise en charge de la dengue en priorité chez les populations concernées.

Étude rétrospective des génotypes de virus de la dengue isolés dans les DFA

L'objectif de cette recherche est, d'une part, de saisir la séquence temporelle d'apparition des divers sérotypes et génotypes des souches de virus de la dengue dans les DFA et, d'autre part, de

comprendre leur circulation (épidémiologie génétique) au niveau de la région Caraïbe d'abord, plus globalement ensuite.

Étude rétrospective du profil d'apparition des IgM lors des épidémies de 1997 et 2001 dans les DFA

Ce travail vise à mettre en évidence la dynamique d'émergence du phénomène épidémique au cours de ces épisodes dans les DFA. La finalité en est d'identifier des marqueurs, indicateurs du passage de l'état endémique à l'état épidémique. En effet, l'épidémiologie de la dengue dans les DFA peut revêtir plusieurs modèles, celui d'épidémies sporadiques sur fond d'endémie (modèle encore insuffisamment documenté pour être affirmé), ou celui d'explosion épidémique due à des souches importées de virus de la dengue.

Recadrage sémiologique de l'infection par les virus de la dengue

Il s'agit là d'identifier des facteurs de sévérité en tenant compte de la variété des tableaux cliniques de la dengue rencontrés dans les DFA.

Au vu du nombre croissant d'observations de syndromes graves hémorragiques et non hémorragiques dans les zones d'endémie, il devient indispensable d'identifier des marqueurs précoces (cliniques et biologiques) de gravité de l'infection. Cette approche permettrait d'intervenir efficacement sur la prise en charge du malade et la mise en place du système de surveillance.

Étude de la charge virale

Un travail de ce type est actuellement en cours au Centre régional universitaire de Pointe-à-Pitre (Dr A. Césaire, comm. pers.)

Dans le cadre des syndromes graves, d'infections par les virus de la dengue, la cinétique de la virémie chez les patient pourrait apporter un élément de pronostic décisif pour le traitement et la prise en charge précoce des patients. Cela est vrai pour d'autres infections virales et le nécessaire décryptage de la complexité des tableaux cliniques (cf. *infra*) et de leur évolution donne tout son intérêt à ce type d'étude.

Diagnostic différentiel

Le but en est de produire un référentiel pour un diagnostic étiologique aussi précis et rapide que possible, par rapport à d'autres pathologies infectieuses, par exemple les infections à virus West Nile et autres flavivirus, les encéphalites virales, les leptospiroses, les rickettsioses, des fièvres inexpliquées. En pratique, dans les contextes endémo-épidémiques variables rencontrés dans les départements, et en fonction des écosystèmes, un inventaire virologique devrait fournir l'aide (« panel » d'antigènes) nécessaire du diagnostic différentiel. Les éléments ainsi acquis se situeraient dans le cadre de l'analyse du risque d'émergence des maladies et de la mise en place de systèmes d'alerte précoce basés sur des indicateurs spécifiques des germes potentiellement présents ou susceptibles d'être introduits.

Marqueurs biologiques

La mise en évidence de ces marqueurs est utile d'une part à la détection précoce de l'infection, qui devrait améliorer le diagnostic, et d'autre part à la reconnaissance précoce de l'évolution du tableau clinique vers la sévérité, pour une prise en charge immédiate du patient. Des recherches sur l'identification de marqueurs biologiques précoces d'origine virale (*i.e.* : protéine NS1) ou humaine (*i.e.* : interleukines) sont à l'étude, mais elles nécessitent clairement d'être étendues. L'utilisation prometteuse de la biologie moléculaire (transcriptome) à grande échelle sur les sérums des patients infectés pourrait constituer une approche décisive : il est aujourd'hui possible de passer au crible de façon comparative, chez un patient et par rapport à un individu sain, les produits biologiques circulants qui sont induits par les ARN messagers de l'hôte et qui diffèrent selon les sujets. Il s'agit de démontrer que ceux qui sont spécifiques au patient jouent un rôle essentiel dans le développement de la maladie.

Enfin, dans la continuité de ces études du transcriptome, la recherche de facteurs humains de susceptibilité à l'infection et/ou aux formes graves (marqueurs génétiques) se doit aussi d'être prise en considération pour aboutir à l'identification de gènes responsables, dans le cadre du projet du génome humain.

Spécificité et sensibilité de la sérologie

Une amélioration de la confirmation sérologique consisterait à apporter un diagnostic de certitude, rapide, dans tous les cas d'infection. Des recherches sont engagées pour améliorer la spécificité du test ELISA de capture des IgM, de façon à le rendre spécifique par rapport aux sérotypes. Une autre voie serait l'augmentation de la sensibilité du test de séroneutralisation en utilisant des cellules extrêmement permissives aux virus de la dengue, ou encore en se servant du modèle de séro-neutralisation *in vivo* sur le moustique au laboratoire.

Identification de souches candidates vaccinales

Plus de cent millions d'habitants sont exposés aux risques des fièvres et des syndromes cliniques graves dus à la dengue. La mise au point et le développement de vaccins tétravalents contre les virus de la dengue sont devenus une priorité globale. Plusieurs vaccins sont en cours de développement. Un des plus avancés est le vaccin vivant inactivé tétravalent mis au point et en phase III de développement en Thaïlande, pays hyperendémique pour la dengue hémorragique. Dans le cadre de cette première génération de vaccins, la mise en évidence de souches naturellement peu pathogènes dans les divers régions d'endémie conduirait nécessairement à l'amélioration des vaccins actuellement à l'étude (tolérance, efficacité, spécificité géographique).

Les voies nouvelles de la recherche vaccinale et chimiothérapeutique

Deux voies s'ouvrent avant tout dans la lutte directe contre le virus : tout d'abord, celle classique, de la prévention contre l'infection virale avec l'utilisation de vaccins tétravalents ; elle protégerait contre les quatre sérotypes de virus. C'est ensuite celle de la chimiothérapie, plus complexe et moins avancée, utilisant respectivement les effets virucides ou virostatiques de substances destinées à supprimer ou réduire la virémie chez les patients infectés.

Dans le développement des vaccins, deux stratégies sont aujourd'hui suivies : 1) la mise au point de vaccins vivants atténués tétravalents qui utilisent des virus sauvages ayant perdu leur pouvoir pathogène avec, comme vaccin premier, celui inventé en Thaïlande ; 2) la construction de « virus chimères » qui utilisent les manipulations génétiques chez un virus vivant vaccinal connu et éprouvé chez l'homme, par exemple le vaccin 17D contre la fièvre jaune. Un gène d'intérêt vaccinal (protéines immunogènes) dirigé contre un ou plusieurs sérotypes des virus de la dengue y est introduit ou substitué. Ces travaux sont dans une phase expérimentale avancée et prometteuse sur le modèle animal.

En virologie, la recherche chimiothérapeutique a toujours eu quelque retard ; les voies sont pourtant aussi prometteuses en raison de la richesse des composants potentiels existants et du développement des technologies de criblage à grand débit, lequel permet de tester un grand nombre de ces composés candidats. Si quelques molécules virucides ont été utilisées contre l'infection par les virus de la dengue, avec des résultats non conclusifs chez l'homme (Ribavirine®), d'autres molécules de synthèse et en particulier des substances d'origine naturelle sont actuellement en phase expérimentale d'essais sur des lignées de cultures cellulaires et des modèles animaux ; les résultats sont encourageants...

Dans ces deux domaines, une société pharmaceutique française, pour le vaccin, et des laboratoires de recherche français, pour la chimiothérapie, devraient être soutenus dans leurs travaux pour, à terme, en faire bénéficier plus directement les DFA.

Remerciements

Les auteurs adressent leurs remerciements au Dr Jean-Paul Cornet (IRD, UR 034, Bangkok, Thaïlande), à miss Bussayamas Charuchandra (RCEVD/IRD, UR034, Bangkok, Thaïlande), au Pr B. Carme (Cayenne), au Dr B. Politur (Cayenne), au Dr A. Césaire (Fort-de-France), et également aux directions de la Santé et du Développement sanitaire (DSDS) de Guadeloupe, Guyane et Martinique, à M. George-Henri Sala, représentant de l'IRD en Guyane, aux équipes de démostication de Martinique et de Guyane.

CHAPITRE 8

Le rôle de la recherche dans la prise en charge de la dengue

La recherche sur les mécanismes physiopathologiques des formes sévères de la dengue peut-elle améliorer la prise en charge de la maladie ?

André CABIÉ, Michel STROBEL

Remarques préliminaires

- 1) Aborder les aspects cliniques de la dengue par la seule physiopathologie est réducteur : en effet, cette dernière est encore mal connue et fait l'objet de nombreuses recherches.
- 2) La question n° 7 de ce rapport porte en fait sur quatre points distincts :
 - a) formes cliniques de la dengue et notamment formes sévères,
 - b) physiopathologie,
 - c) prise en charge,
 - d) relation entre bases physiopathologiques et prise en charge.
- 3) Nous proposons de les aborder de façon pragmatique sous forme de quatre questions cliniques de base qui nous paraissent pouvoir informer et éclairer les décideurs.

Questions cliniques

Quelles sont l'étendue et la spécificité des manifestations cliniques de la dengue ?

Qu'entend-on par formes graves ou sévères de la dengue ? Se limitent-elles aux classiques dengue hémorragique et dengue avec choc (*dengue haemorrhagic fever-DHF, dengue shock syndrome-DSS*) ?

Ces formes sévères sont-elles prévisibles ? Et comment les reconnaître ?

Finalement, quelle prise en charge des différentes formes de la dengue peut-on envisager ? Le traitement peut-il être optimisé par ce que l'on sait de la physiopathologie ?

Réponses

Les présentations cliniques sont variées et non spécifiques :

- a) Fièvre brève indifférenciée : elle dure de un à quatre jours sans autre manifestation et est sans doute fréquente chez l'enfant ; cette forme est extrêmement peu spécifique et ne conduit quasiment jamais au diagnostic (sauf situation d'épidémie avec plusieurs cas familiaux par exemple) ; elle conduit à sous-estimer assez largement le nombre de cas de dengue.

b) Fièvre dengue commune ou « classique » : elle dure sept jours ; elle se manifeste par une fièvre élevée avec des douleurs diffuses et intenses (céphalées, rachialgies, arthromyalgies), par une extrême asthénie ou abattement, par une éruption dans 30-50 % des cas.

c) Dengue commune avec hémorragies minimales et non extensives, c'est-à-dire purpura localisé, gingivorragies, ménorragies : cette forme reste parfaitement bénigne ; il n'est pas aisé de la distinguer des formes en voie d'aggravation vers la DHF (voir plus bas).

d) Dengue hémorragique ou DHF au sens strict selon la définition OMS : les hémorragies y sont franches et graves de par leur importance ou leur extension (hémorragies digestives au premier plan, mais toutes les localisations sont possibles) ; il existe des signes biologiques en faveur de cette forme : courbe décroissante du taux de plaquettes, croisant celle de l'hématocrite, ascendante ; la survenue de cette forme grave est inopinée, et souvent surprenante par sa rapidité ; le taux de mortalité est variable selon l'âge, les épidémies, le contexte, et est situé entre 1 et 10 %.

e) Dengue avec choc ou DSS, c'est-à-dire dengue avec ou sans hémorragies mais avec signes de choc, répondant à des critères de définition stricts de l'OMS : mêmes caractères de survenue que la DHF précédente, mais d'une gravité supérieure ; son taux de mortalité oscille entre 10 et 40 % chez l'adulte.

f) Dengues sévères ne rentrant pas dans les critères de l'OMS de DHF ou DSS : l'incidence de ces formes est mal connue ; on en rapporte de plus en plus de cas anecdotiques, essentiellement chez l'adulte ; elles semblent au moins aussi fréquentes voire davantage que les DHF ; elles peuvent conduire au décès en l'absence d'hémorragies ; elles sont constituées entre autres par :

- thrombopénies profondes (< 10 000 plaquettes) avec coagulation intra-vasculaire disséminée – CIVD (souvent bénignes en l'absence de CIVD) ;
- agranulocytoses (généralement régressives) ; avec ou sans hémophagocytose ;
- encéphalites et encéphalopathies ;
- hépatites sévères, voire fulminantes ;
- myolyses (gravité non établie) ;
- myocardites de gravité variable, pouvant être létales ;
- ruptures de rate.

Formes sévères de la dengue

Elles englobent donc les formes DHF et DSS (seules reconnues par l'OMS), mais aussi les autres formes non hémorragiques mais potentiellement létales (voir plus haut point f). Ces dernières ne font pas l'objet de déclaration aux autorités sanitaires de sorte que leur incidence n'est pas connue. Assurément sévères pour certaines d'entre elles, elles rendent compte notamment chez l'adulte d'un certain nombre de décès par dengue qui ne rentrent pas dans le cadre strict de définition des DHF ou DSS.

Comment reconnaître les formes sévères ? Sont-elles prévisibles ?

Reconnaissance de l'infection

C'est une opération difficile qui repose pour l'essentiel sur des critères cliniques. Ces formes sévères débutent en effet, comme des dengues banales, et rien *a priori* ne les distingue initialement de celles-ci. L'aggravation survient brutalement vers les troisième-cinquième jours après le début clinique. On peut s'aider d'éléments biologiques simples quoique non spécifiques, tels que la numération formule sanguine, et notamment le taux des plaquettes, l'hématocrite, la protidémie, les transaminases, les CPK, la créatinine.

Prévision de la sévérité

La prévision de la sévérité est encore plus difficile ; on doit la considérer sous l'angle individuel et collectif.

a) Au plan individuel : aucun critère clinique n'est initialement prédictif de gravité

Cette aggravation du troisième au cinquième jour de la maladie se manifeste par des signes non spécifiques tels que des douleurs abdominales, vomissements, hépatomégalie, malaises avec ou sans perte de connaissance, douleurs thoraciques, angoisse, agitation, obnubilation et trouble de la conscience. Ainsi, pour ne pas méconnaître une forme sévère, il convient d'être vigilant, dans tous les cas, et particulièrement devant toute dengue dont l'évolution est un peu atypique ou qui va en s'aggravant.

b) À défaut de critères cliniques y a-t-il des critères biologiques prédictifs de gravité ?

Il est établi que la chute du taux de plaquettes jointe à l'ascension concomitante du taux d'hématocrite – à condition qu'ils soient monitorés plusieurs fois par jour – constituent des éléments importants de prédiction de DHF/DSS. D'autres éléments tels qu'une cytolyse hépatique importante (ALAT > 1000 u/l) sont probablement des indices de mauvais pronostic, et, à l'inverse, des transaminases normales seraient un élément de meilleur pronostic : cela n'est cependant pas clairement validé...

c) L'âge

Il n'a pas plus de valeur prédictive. Les formes sévères touchent indifféremment enfants et adultes. Les DHF et DSS ont été décrits majoritairement chez l'enfant du Sud-Est asiatique, faisant considérer à tort ces formes comme l'apanage de l'enfant. En réalité, dans les pays plus récemment touchés par la dengue, et notamment dans les Amériques, les formes hémorragiques touchent plutôt les adultes (cf. épidémie de Cuba en 1981). La létalité de ces formes semble plus élevée chez l'adulte.

d) Le terrain

Quelques études suggèrent que certaines maladies chroniques prédisposent aux formes graves : diabète, asthme, drépanocytose, maladies auto-immunes (lupus), entre autres ; ces données demandent validation.

e) Les facteurs génétiques et raciaux

Ils sont l'objet de controverses. Certains travaux suggèrent une moindre susceptibilité aux formes graves des sujets d'origine africaine, à l'inverse des Asiatiques qui seraient plus susceptibles. Une confirmation de ces données n'aurait de pertinence qu'au plan collectif et non individuel. Il existe très vraisemblablement une susceptibilité – ou une protection – à base génétique, mais il n'est nullement établi qu'elles soient liées à des caractères raciaux.

f) Les notions de primo-dengue et de dengue secondaire

Il est admis (Halstead, 1984) que le premier contact avec un virus dengue – appelé « primo-dengue » – (cas des voyageurs, par exemple) est rarement une source de forme sévère. À l'inverse, les contacts répétés – « dengue secondaire », soit deuxième ou troisième contact avec chaque fois des virus de sérotypes différents (cas des résidents en zone d'endémie) – sont considérés comme des facteurs favorisant la sévérité. Ce concept est toutefois battu en brèche par la description de primo-dengues sévères. Là encore, cette notion n'a de pertinence éventuelle qu'au plan collectif.

g) Le concept de renforcement ou de facilitation immunologique

Ce concept explicite la donnée d'observation que l'on vient de détailler. Il implique que ces infections séquentielles hétérologues (à sérotype viral différent) favorisent la sécrétion d'anticorps dits « facilitants », lesquels provoquent lors d'une infection subséquente une libération accrue et massive de cytokines (« orage cytokinique »). Associée à l'activation explosive du complément, cette dernière est responsable de l'hyper-perméabilité capillaire, et en conséquence du choc. Ce schéma n'établit cependant ni l'ordre éventuel des séquences d'infections virales, ni le délai séparant une primo-infection d'une infection secondaire ; en outre, il ne fait aucune place à un autre déterminant majeur de gravité : la virulence virale, qui varie d'une épidémie à l'autre.

Au total, que peut-on prévoir à l'annonce d'une épidémie de dengue ?

Pour une zone géographique donnée, l'expérience montre qu'une bonne connaissance de l'historique local des épidémies autorise des prévisions assez fiables en termes de magnitude d'épidémie.

En revanche, les prévisions, quant à la sévérité clinique ou la morbi-mortalité, semblent tout à fait hasardeuses. La sévérité d'une épidémie ne tient pas qu'à la seule séquence des épidémies, mais encore à d'autres facteurs moins mesurables et donc moins prévisibles : la virulence virale, et la compétence vectorielle, c'est-à-dire l'aptitude du moustique vecteur à transmettre le virus, variable d'une espèce ou sous-espèce à une autre.

À titre d'exemple, on peut citer l'expérience des Antilles françaises, frappées par une épidémie à virus dengue-3 en 2000-2001. Ce sérotype viral n'avait pas circulé dans la zone depuis plus de vingt ans, à l'inverse des virus 1, 2 et 4 qui furent la cause de trois épidémies au cours de la décennie 1990-2000. On pouvait donc considérer la population comme très réceptive au dengue-3, et craindre une épidémie de grande magnitude, ce qui est effectivement advenu. De plus, en raison des épidémies récentes à sérotypes non-3, tous les facteurs semblaient réunis pour une incidence majeure de DHF : il n'en a rien été. Les infections séquentielles hétérologues apparaissent donc comme une condition nécessaire mais pas suffisante à la survenue de formes sévères.

Prise en charge et traitement ; la physiopathologie aide-t-elle à les optimiser ?

Quelle prise en charge ?

La dengue commune

Elle relève d'une prise en charge médicale ambulatoire. Il n'y a pas d'indication lors de l'hospitalisation. Une surveillance clinique est indiquée, ainsi que l'élimination – sur des bases cliniques et microbiologiques simples – de quelques diagnostics différentiels et notamment le paludisme, ou une infection bactérienne telle que leptospirose, septicémie ou méningite.

Une évaluation clinique est impérative vers les troisième-sixième jours, ce qui correspond au délai de transformation éventuelle en forme sévère.

La dengue avec signes de sévérité

Elle doit être hospitalisée sans délai et sans hésitation. Sa suspicion doit être clairement formulée, sans craindre l'excès : elle doit conduire en effet à une surveillance hospitalière à proximité immédiate d'une unité de soins intensifs (USI).

Quels sont les critères d'hospitalisation ?

a) Tout signe clinique de gravité potentielle :

- hémorragies viscérales ou cutanéomuqueuses, à l'exception du purpura limité,
- instabilité hémodynamique même passagère (malaise bref),
- symptôme d'angoisse majeur ou sensation de mort imminente,
- signe neurologique ou trouble de la conscience,
- douleur thoracique ou abdominale inédite ou majorée,
- œdèmes ou épanchements séreux,
- hépatomégalie,
- signe d'aggravation du tableau clinique au-delà des troisième-quatrième jours de fièvre.

b) Quelques éléments biologiques :

- thrombopénie très marquée ($< 20-30\ 000$),
- hématicrite élevé,
- agranulocytose, ou à l'inverse polynucléose neutrophile ($> 15\ 000$),
- cytolysé hépatique ou myolyse sévère marquées ($> 10 \times$ la norme),
- hypoalbuminémie < 25 g,
- créatinine élevée ($> 250\ \mu\text{mol}$),

- c) Des éléments de terrain :
- âges extrêmes,
 - grossesse surtout à proximité du terme (risque de dengue néonatale),
 - pathologie chronique en évolution,
 - parent décédé de dengue sévère.

Quel traitement ?

Soulignons d'abord qu'il n'existe *aucun traitement spécifique de la dengue*. Il convient ensuite de noter que *l'aspirine est contre-indiquée* en raison d'une part du risque hémorragique et d'autre part de celui de syndrome de Reye.

La forme commune suppose un traitement au paracétamol et une hydratation orale abondante.

Les formes DHF et DSS relèvent pour leur part d'un traitement symptomatique en USI. Celui-ci consiste en remplissage vasculaire par solutions cristalloïdes ou colloïdes visant le maintien ou la correction de l'équilibre hémodynamique. Ce recours à l'USI est justifié par la brève (48-72 heures) mais très importante instabilité clinique. Ce remplissage doit être précoce et anticipé : la fuite capillaire et le choc une fois amorcés ont en effet tendance à s'aggraver de façon extrêmement subite et parfois incontrôlable.

Les autres formes sévères avec atteinte d'un organe (hépatite, encéphalite, myocardite) relèvent également de traitement symptomatique spécialisés.

Les autres mesures, telles que les transfusions de plaquettes, de plasma frais congelé et de facteurs de la coagulation, n'ont pas fait la preuve de leur utilité.

La physiopathologie aide-t-elle à optimiser cette prise en charge ?

Ces bases thérapeutiques des formes sévères découlent directement des connaissances récemment acquises sur les mécanismes physiopathologiques du choc et des hémorragies, et ont contribué au niveau individuel à réduire la mortalité par dengue.

En résumé

1. La dengue est une maladie d'expression clinique aiguë, polymorphe et non spécifique.
2. Elle est bruyante mais parfaitement bénigne dans l'immense majorité des cas ($\cong 99\%$).
3. Le diagnostic requiert quelques examens biologiques simples et non spécifiques, notamment pour différencier la dengue d'autres infections graves et curables pouvant prêter à confusion : paludisme, leptospirose, septicémie entre autres. Un diagnostic présomptif n'est possible que sur le seul aspect clinique en période d'épidémie.
4. Le diagnostic de certitude repose sur des examens spécifiques recherchant soit le virus ou son génome (culture, PCR, antigénémie), soit les anticorps spécifiques (sérodiagnostic).
5. Les formes sévères ne se limitent pas à la dengue hémorragique ou à la dengue avec choc. Des atteintes d'organe éventuellement létales peuvent survenir avec une fréquence sans doute sous-estimée : hépatite, myocardite, atteinte hématopoïétique, encéphalite, rupture de rate.
6. La magnitude d'une épidémie est relativement prévisible si l'on connaît l'histoire épidémique de la région. Sa gravité l'est en revanche beaucoup moins.
7. On admet que le caractère secondaire d'une dengue constitue un facteur de risque de sévérité par rapport à une primo-dengue.
8. Il n'y a pas de traitement spécifique de la dengue ; ce traitement est donc symptomatique.
9. Seules les formes sévères requièrent l'hospitalisation, de préférence en soins intensifs, de façon précoce et sur des indications assez larges.
10. La difficulté consiste à différencier ces formes sévères ou potentiellement sévères des formes communes qui se présentent initialement de façon similaire. Cela souligne combien est nécessaire un suivi clinique attentif de toute forme de dengue, en l'absence de critère prédictif de sévérité.
11. Le traitement des formes sévères, dans sa simplicité (remplissage vasculaire précoce), a grandement bénéficié des connaissances physiopathologiques récemment acquises.

CHAPITRE 9

Facteurs organisationnels locaux d'optimisation de la lutte contre la dengue

Que faut-il attendre de la mise en œuvre d'un système d'alerte, de procédures standardisées de circulation de l'information et d'une information préventive adaptée de la population ?

Alain BLATEAU

Introduction

Maladie virale endémo-épidémique transmise par les moustiques du genre *Aedes*, la dengue est devenue une préoccupation majeure dans la Caraïbe depuis une vingtaine d'années. En effet, la première épidémie importante de dengue hémorragique à Cuba en 1981 a fait prendre conscience de la gravité d'une maladie considérée jusqu'alors comme bénigne.

Dans les DFA, cette prise de conscience au niveau de la population n'est véritablement survenue qu'avec l'apparition des premiers cas locaux de dengue hémorragique et les premiers décès dus à la dengue, alors que la PAHO avait déjà lancé depuis 1947 le programme d'éradication d'*Aedes aegypti* (moustique vecteur de la maladie) à l'échelle des Amériques (PAHO, 1947) et que la France avait adhéré à cette campagne depuis 1966¹.

Il y a là un décalage qui mérite d'être examiné, entre le moment où les politiques publiques prennent en considération la gravité du problème, et le moment où la population commence à s'intéresser à la question. Dans la suite du texte, vont être étudiées les recommandations internationales puis la réglementation nationale pour essayer de déterminer quels sont les facteurs organisationnels locaux d'optimisation de la lutte contre la dengue.

Les recommandations des instances sanitaires internationales

Dans la région Amérique, la 11^e conférence sanitaire panaméricaine, considérant les résultats obtenus au Brésil, au Pérou et en Bolivie, avait dès 1942 demandé aux pays où existait le vecteur *Ae. aegypti* d'organiser un projet d'éradication calqué sur le programme brésilien (PAHO, 1942). À ce moment là, l'intérêt porté à *Ae. aegypti* était lié à la fièvre jaune.

La campagne d'éradication d'*Ae. aegypti* fut placée sous l'égide de la PAHO en 1947 lors de la première réunion de son comité directeur à Buenos Aires (PAHO, 1947). La 15^e conférence, en 1958

¹ Ministère de la Santé, lettre DGSP/HP/1^{er}/653 du 18 mai 1966.

(PAHO, 1958), a admis que plusieurs pays, dont la Guyane française, avaient éradiqué *Ae. aegypti* et a encouragé les autres pays à intensifier leurs activités contre les vecteurs selon les termes de la 11^e conférence.

Dès les premiers succès de l'éradication, la possibilité d'une ré-infestation fut évoquée et les pays avaient été invités à la vigilance (PAHO, 1960, 1962, 1963). À partir de 1965, tout en maintenant l'objectif de l'éradication d'*Ae. aegypti*, la PAHO constata l'apparition de phénomènes de résistance aux insecticides et reconnut que certaines zones où le vecteur avait été éradiqué avaient été ré-infestées (PAHO, 1966, 1967, 1969). En 1969, la prévention et le contrôle de la dengue ont été clairement ajoutés aux objectifs de la lutte contre *Ae. aegypti* et, bien que l'éradication de ce dernier fût toujours préconisée, une réflexion s'engagea sur une nouvelle stratégie (PAHO, 1969). En 1973, pour la première fois, le lancement par les États-Unis d'un programme de recherche pour la mise au point d'un vaccin efficace fut évoqué (PAHO, 1973). Les gouvernements furent invités à mettre en place une surveillance épidémiologique des maladies transmises par *Ae. aegypti*.

Au moment de l'arrivée dans la région de la dengue hémorragique en 1977 (PAHO, 1977), les objectifs d'éradication d'*Ae. aegypti* furent rappelés. Parallèlement, le renforcement de la surveillance épidémiologique par du personnel compétent était encouragé pour contrôler les maladies transmises par ce vecteur. En 1978, l'accent était mis sur la nécessité de renforcer les aspects cliniques, épidémiologiques et biologiques de la surveillance, en particulier en développant la capacité des laboratoires (PAHO, 1978).

En 1982, il fut admis que l'objectif qu'est l'éradication d'*Aedes aegypti* ne serait pas atteint rapidement et que les pays devaient s'attendre à des épidémies importantes de dengue. Il fut donc proposé d'établir des plans d'urgence en cas d'épidémie, en encourageant la collaboration entre les États voisins (PAHO, 1982).

La notion de contrôle d'*Ae. aegypti* apparut en 1985 (PAHO, 1985). Cette nouvelle approche devait être basée sur le partenariat intersectoriel, l'utilisation des nouvelles technologies, la participation communautaire, la participation de personnel de santé formé à la surveillance.

En 1993, lors de sa 46^e assemblée, l'Organisation mondiale de la santé a rappelé ces résolutions de la PAHO et confirmé que le contrôle et la prévention de la dengue doivent figurer parmi les priorités de l'OMS (WHO, 1993). Les États membres furent alors encouragés à renforcer les programmes nationaux et locaux de prévention de la dengue, à développer la surveillance épidémiologique, à intégrer la lutte contre la dengue dans l'aménagement urbain, le management des déchets et l'approvisionnement en eau, à inciter la participation communautaire.

En 1994, PAHO a publié le rapport « Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control » (PAHO, 1994). Les recommandations de ce guide seront validées officiellement en 1997, lorsque PAHO encouragea les États membres à préparer un plan national prenant en compte ces directives (PAHO, 1997).

Entre-temps, en 1995, l'OMS avait organisé une consultation pour préciser cette notion d'« approche globale » (WHO, 1996). Cette notion fut reprise en 1996 (PAHO, 1996) lorsque le Comité directeur de la PAHO encouragea les États membres à :

- préparer des plans nationaux pour intensifier la lutte contre *Ae. aegypti* en vue d'une éventuelle éradication,
- utiliser les médias pour informer les populations et rechercher la participation communautaire,
- développer la surveillance épidémiologique, entomologique et environnementale,
- renforcer les capacités en termes de laboratoires.

Depuis, plusieurs confirmations du bien-fondé de cette stratégie globale sont intervenues (WHO, 2000, 2002). Elles insistent tout particulièrement sur la nécessité d'une approche multi-sectorielle du problème et sur l'obligation de mettre en œuvre une gestion intégrée de l'environnement pour aider à la lutte contre la dengue.

La stratégie d'éradication qui a été proposée il y a soixante ans n'a jamais été abandonnée mais, devant la difficulté à atteindre rapidement cet objectif final, des étapes ont été définies.

Ainsi, la surveillance épidémiologique de la dengue a été encouragée, puis elle a été renforcée sur les aspects clinique et biologique. La participation communautaire a ensuite été mise en avant et, aujourd'hui, c'est une approche globale du « phénomène dengue » qui est soutenue.

La réglementation nationale

C'est en 1964 que fut promulguée la loi encore applicable relative à la lutte contre les moustiques². Ce texte a d'abord été écrit dans l'optique de diminuer les populations de moustiques dans le sud de la France pour favoriser le développement touristique. Mais le législateur a explicitement prévu que cette loi fût applicable outre-mer.

Dans la loi et son décret d'application de 1965³, les opérations de lutte contre les moustiques sont implicitement prévues sous forme de campagne puisqu'elles s'appliquent à une zone bien définie pendant une période bien déterminée. L'objet de la loi se présente ainsi :

- permettre à des agents bien identifiés de pénétrer sur des propriétés privées avec leur matériel de lutte contre les moustiques, après accord des propriétaires ;
- obliger les propriétaires à faire disparaître les gîtes à moustiques.

La mise en œuvre de la loi est soumise à une demande expresse de la part du Conseil général de la zone concernée, à un avis du Conseil départemental d'hygiène et à la prise d'un ou de plusieurs arrêtés préfectoraux.

Ainsi, en Martinique, le 17 janvier 1968, le Conseil général a émis le vœu qu'une campagne de lutte contre les moustiques soit organisée dans le département. Lors de la même séance, une somme de 900 000 francs fut inscrite au budget pour cette campagne. Trois arrêtés préfectoraux, le premier portant ouverture de la campagne, le deuxième portant création et mission du Conseil scientifique et technique, le dernier imposant certaines prescriptions techniques, ont été pris dans le courant de l'année 1968⁴.

Ces bases réglementaires ne vont pas évoluer jusqu'en 1986. Après les lois de décentralisation, les missions des directions départementales des Affaires sanitaires et sociales furent re-précisées⁵ : le directeur départemental fut ainsi « chargé de la lutte contre les épidémies et les endémies, de la protection sanitaire de l'environnement et du contrôle des règles d'hygiène. Il collabore également à l'élaboration et à la mise en œuvre des plans de secours et d'urgence... ».

La loi n° 87-39⁶ qui a été intégrée au code de la Santé publique place la lutte contre les insectes vecteurs de maladie sous la responsabilité de l'État dans les départements où le besoin existe. La liste de ces départements est fixée par l'arrêté du 23 avril 1987. Les trois départements français d'Amérique y figurent⁷.

La stratégie définie par le ministère de la Santé est précisée en 1988⁸. La lutte contre la dengue en particulier nécessite les mesures suivantes, mises en œuvre par le directeur des Affaires sanitaires et sociales :

- la réalisation d'enquêtes épidémiologiques et entomologiques ;
- le dépistage clinique et biologique de ces affections ;
- les mesures de lutte contre les insectes vecteurs dans tous les lieux de développement de ceux-ci ;
- l'éducation sanitaire de la population.

² Loi n° 64.1246 du 16 décembre 1964 relative à la lutte contre les moustiques.

³ Décret n° 65.1046 du 1^{er} décembre 1965, pris pour l'application de la loi n° 64.1246 du 16 décembre 1964 relative à la lutte contre les moustiques.

⁴ Arrêté préfectoral n° 68-1111 portant ouverture dans le département de la Martinique d'une campagne de lutte contre les moustiques ; arrêté préfectoral n° 68-1112 portant création et mission du Conseil scientifique et technique pour la lutte contre les moustiques ; arrêté préfectoral n° 68-1832 portant prescriptions techniques.

⁵ Décret n° 86.565 du 14 mars 1986 relatif aux missions et attributions des directions régionales et départementales des affaires sanitaires et sociales.

⁶ Code de la santé publique – 3^e partie, livre 1^{er}, titre 1^{er}, chapitre V, article L3114-5.

⁷ Arrêté du 23 avril 1987 concernant la lutte contre les maladies humaines transmises par des insectes.

⁸ Décret n° 88-49 du 12 janvier 1988 relatif à la lutte contre les maladies humaines transmises par les insectes.

À partir de 1998, la totalité du dispositif réglementaire français était en place. Depuis l'organisation des campagnes contre *Ae. aegypti*, qui s'inscrivaient dans la stratégie d'éradication, on note donc, outre un passage à une stratégie de « contrôle », une autre évolution importante vers ce que l'on peut qualifier d'approche globale dans la lutte contre la dengue. La réglementation française actuelle permet donc tout à fait de suivre les recommandations de la PAHO et de l'OMS.

L'organisation de la lutte contre la dengue dans les DFA

En Martinique

En 1968, la stratégie d'éradication était retenue d'emblée pour lutter contre le danger que constituait la fièvre jaune. Il était prévu de mener une campagne dont la durée fut estimée à dix mois et 95 agents furent recrutés pour cette période (DDASS, 1984). Dans la logique de l'éradication, aucune qualification n'était demandée. Le service ainsi constitué fut intégré à ce qui deviendra la Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales (DDASS).

Les actions menées ont consisté en une opération « coup de poing » de ramassage des ordures (d'octobre 1968 à avril 1969) et en des traitements intradomiciliaires systématiques au malathion et un traitement périfocal des gîtes au téméphos.

Rapidement, l'objectif de l'éradication est apparu irréaliste ; les causes en furent la difficulté à maintenir le rythme trimestriel pour les traitements domiciliaires, un personnel insuffisant en nombre et en qualité et un encadrement pratiquement inexistant.

Plusieurs propositions de réorganisation et de redéfinition de la stratégie ont été soumises, mais aucune décision n'a réellement été prise.

C'est l'apparition de quelques cas sporadiques et selvatiques de fièvre jaune à Trinité-et-Tobago en 1979 qui a été l'élément déclenchant pour la mise en œuvre d'une nouvelle stratégie. Celle-ci a fait l'objet de multiples discussions avant d'être adoptée, et les axes finalement retenus en ont été :

- l'éducation sanitaire et le développement de l'information de la population ;
- l'hygiène et l'assainissement du milieu ;
- la lutte chimique par un insecticide larvicide, le téméphos...

Parallèlement, l'arrivée d'un entomologiste a permis le développement d'une surveillance entomologique incluant la surveillance de la résistance aux insecticides. Cette nouvelle stratégie était allée sans changement au niveau du personnel du service et, dès 1984, le besoin de renforcer le service en quantité et en qualité était exprimé (DDASS, 1984).

À partir de 1987 a été mis en place un dispositif de surveillance épidémiologique active, avec comme objectif de mieux connaître la dengue. Les données épidémiologiques, tout comme les données cliniques médicales et entomologiques furent ensuite utilisées pour déclencher les plans d'urgence destinés à faire face aux épidémies (Yébakima, Andrillon, 1991).

Sur le plan institutionnel, la loi de 1987⁹ a placé la lutte contre les moustiques vecteurs de maladies sous la responsabilité de l'État et le service de lutte antivectorielle a alors été intégré dans le service déconcentré du ministère chargé de la Santé. Mais, par la suite, le Conseil général a souhaité participer à la lutte contre les moustiques de manière plus générale et les moyens du département et de l'État ont été mis en commun en 1991 pour créer le service de démoustication (Yébakima, 1996a) qui assure une lutte généralisée contre toutes les espèces de moustiques anthropophiles.

Aujourd'hui, la surveillance de la dengue en Martinique (Yébakima, 1996b ; Chaud, Blateau, 1998) repose sur :

- la surveillance entomologique, y compris la lutte chimique contre le vecteur ;
- la surveillance épidémiologique, couvrant plusieurs types de suivis :

⁹ Code de la santé publique – 3^e partie, livre 1^{er}, titre 1^{er}, chapitre v, article L3114-5.

- suivi des cas suspects signalés par les médecins du réseau sentinelle,
- suivi des sérologies effectuées par les laboratoires de biologie médicale,
- suivi des cas hospitalisés,
- suivi des sérotypes de virus ;
- la sensibilisation de la population.

Les acteurs actuels sont le Service de démoustication, le Service santé publique de la Direction de la santé et du développement social (ex-DDASS), le Service de santé des armées, les médecins du réseau sentinelle, les laboratoires de biologie médicale publics et privés, les services d'urgence et de médecine des différents hôpitaux, le Service de virologie du centre hospitalier universitaire, la cellule interrégionale d'épidémiologie, la population et les relais médias.

En Guadeloupe

L'évolution historique en Guadeloupe est assez similaire à celle de la Martinique mais, du fait de sa présence permanente, l'Institut Pasteur a conservé pendant longtemps une place de choix dans les stratégies de lutte contre les moustiques et en particulier dans la lutte adulticide.

Le Conseil général ne s'est pas associé à la lutte contre les moustiques comme en Martinique et le service déconcentré du ministère chargé de la Santé est le seul service intervenant dans ce domaine.

Aujourd'hui, la surveillance de la dengue en Guadeloupe (Chaud, Blateau, 1998 ; Gustave, 1996) repose également sur un trépied :

- la surveillance entomologique, y compris la lutte chimique contre le vecteur ;
- la surveillance épidémiologique, comprenant elle-même trois volets :
 - suivi des cas suspects signalés par les médecins du réseau sentinelle,
 - suivi des sérologies effectuées par l'Institut Pasteur,
 - suivi des cas hospitalisés ;
- la sensibilisation de la population, en particulier la population scolaire...

Les acteurs actuels en sont le Service de lutte antivectorielle et le Service santé publique de la Direction de la santé et du développement Social, les médecins du réseau sentinelle, l'Institut Pasteur, les services d'urgence et de maladies infectieuses des différents hôpitaux, la Faculté de médecine, la population et les relais médias.

En Guyane

Des trois départements français d'Amérique, la Guyane est le seul où *Ae. aegypti* a été officiellement éradiqué pendant un certain temps. L'éradication a été certifiée en 1958 lors de la 15^e conférence sanitaire panaméricaine (PAHO, 1958), grâce à l'activité du cadre départemental d'agents d'hygiène assermentés, créé dès 1947, et dirigé par l'Institut Pasteur.

Hélas, comme cela a été le cas de la plupart des pays de la zone, le département a été ré-infesté. Le constat officiel de cette ré-infestation date de 1964.

Comme les autres départements, la Guyane s'est alors lancée dans une nouvelle campagne d'éradication, à la demande du ministère chargé de la Santé¹⁰. Une campagne de pré-éradication a été menée entre octobre 1968 et janvier 1969, la campagne proprement dite s'étant déroulée sur deux ans. Le service fut alors réorganisé et renforcé. Il devint le service départemental de désinfection (SDD) (Cebret, Désiré, 1996), qui sera lié par une convention avec l'Institut Pasteur jusqu'en 1986. En effet, l'implantation de l'Institut Pasteur en Guyane est très forte et très ancienne. Ainsi, la surveillance de la dengue a été d'abord le fait de cet institut (Reynes, 1996) tant sur le plan entomologique qu'épidémiologique ou virologique.

Depuis 1986, le service départemental de désinfection est un service à part entière de la Direction de la santé du Conseil général. En 1993, une convention tripartite est signée entre l'État, le département de Guyane et l'Institut Pasteur pour la mise en œuvre des actions de lutte contre les maladies humaines transmises par les insectes (DASS-Guy, 1999).

¹⁰ Ministère de la Santé, lettre DGSP/HP/1^{er}/653 du 18 mai 1966.

Dès les années 1970, dans le cadre de son activité de laboratoire, l'Institut Pasteur a réalisé les premiers isollements de virus de la dengue. Aujourd'hui, cet institut est centre national de référence des arbovirus et des virus *influenzae* dans la région Antilles-Guyane¹¹.

Actuellement, la surveillance de la dengue en Guyane (Chaud, Blateau, 1998 ; DASS-Guy, 1999) repose sur trois volets :

- la surveillance entomologique, y compris la lutte chimique contre le vecteur ;
- la surveillance épidémiologique :
 - suivi des sérologies effectué par l'Institut Pasteur,
 - suivi des sérotypes de virus,
 - suivi des cas hospitalisés ;
- l'éducation sanitaire par le biais des médias et de l'Éducation nationale.

Les acteurs actuels en sont le Service départemental de désinfection dépendant du Conseil général, le Service santé publique de la Direction de la santé et du développement social, l'Institut Pasteur, les services d'urgence et de médecine des différents hôpitaux, la Faculté de médecine, la population et les relais médias.

Dans chacun des départements, même si la réglementation applicable est unique, même si la stratégie est identique, l'histoire a fait que les organisations et les acteurs actuels sont différents.

Les difficultés rencontrées

À partir du constat effectué par les différents responsables de la lutte contre la dengue (Yébakima, 1996b ; Chaud, Blateau, 1998 ; Gustave, 1996 ; Cebret, Désiré, 1996), il est possible de définir trois types de difficultés :

- la multiplicité des intervenants, entraînant des difficultés de communication et des retards dans la transmission des informations ;
- la faible mobilisation de la population alors qu'elle est à l'origine de la plupart des gîtes à *Aedes* ;
- le manque d'outils de prévision des phénomènes épidémiques.

La multiplicité des intervenants

En raison de l'histoire spécifique de chaque département, à partir d'une réglementation unique, des intervenants différents ont, ou ont eu, la responsabilité de la lutte contre la dengue :

- La DDASS, devenue la DSDS, était, jusqu'à la mise en application des lois de décentralisation, un service du Conseil général, avant de devenir un service déconcentré du ministère chargé de la Santé.
- Le Conseil général, en Guyane, a conservé un service dédié à la lutte contre *Ae. aegypti* et, en Martinique, s'est fortement impliqué depuis une dizaine d'années dans la démoustication généralisée.
- L'Institut Pasteur, pendant très longtemps, a été le seul intervenant disposant de personnel scientifique pour déterminer les meilleures stratégies à mettre en œuvre et pour assurer la surveillance biologique, virologique et épidémiologique de la dengue.

Aujourd'hui, il est admis que la DSDS doit être le point de convergence de toutes les données relatives à la surveillance de la dengue (Blateau *et al.*, 1999). Ces données de surveillance longtemps concentrées dans des structures peu nombreuses (dispensaires et laboratoires départementaux ou Institut Pasteur) sont actuellement éparses : dans des cabinets médicaux privés, des laboratoires d'analyses médicales publics et privés, et les centres hospitaliers. Une bonne photographie de la situation épidémiologique demande que ces informations soient collectées, analysées et rediffusées le plus rapidement possible. Il faut donc des canaux de transmission de l'information efficaces pour

¹¹ Arrêté du 26 avril 2002 fixant la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et des laboratoires associés.

acheminer, au bon moment, les données pertinentes vers les bons destinataires, par des moyens appropriés.

La faible mobilisation de la population

La population est le plus important producteur de gîtes d'*Ae. aegypti* et elle a à ce titre un rôle fondamental à jouer dans le contrôle de moustiques. Tous les constats montrent une faible mobilisation de cette population qui, pourtant, est sollicitée régulièrement par des messages transmis par les médias (journaux, radios, télévisions). Il y a là un écart entre l'investissement en communication de la part des services chargés de la lutte et le résultat obtenu. Il est nécessaire de s'interroger sur les raisons de cet échec : le bon message a-t-il été porté au bon moment vers les bons relais en direction des populations effectivement visées ? En effet, plus l'information sera précise et « personnalisée », plus elle sera facilement intégrée par la population dans son mode de vie et son comportement. Cela suppose que les messages soient suffisamment précis en termes de temps, lieux, acteurs, et donc que les informations recueillies permettent d'apporter cette précision.

Cette question très générale peut se décliner dans de multiples directions :

– Le message est-il compréhensible ? En particulier, l'idée d'une lutte spécifique contre *Ae. aegypti* peut-elle être comprise par la population ? Ne vaut-il pas mieux parler de démoustication généralisée ?

– Les relais s'impliquent-ils suffisamment ? En particulier, les municipalités qui disposent de moyens pour gérer l'espace communal ont-elles des capacités d'intervention de terrain, représentent-elles la population, sont-elles à son service, jouent-elles pleinement leur rôle ?

– Est-on capable de produire aujourd'hui une information suffisamment précise pour qu'elle soit « parlante » pour les populations visées ?

Le manque d'outils de prévision

Bien souvent, la dengue est ressentie comme un mal inéluctable contre lequel il n'est pas possible d'intervenir : absence de vaccin, absence de traitement, épidémies impossibles à maîtriser ou à contenir, invasions sporadiques de moustiques sans véritables explications.

Si une prévision d'augmentation du nombre de cas de dengue pouvait être faite, il est probable que ce sentiment d'impuissance se transformerait en volonté de combattre l'apparition de nouveaux cas.

La mise au point d'outils de prévision suppose de collecter de multiples données pour les faire « parler » : données environnementales pour prévoir les proliférations de moustiques, données biologiques non spécifiques pour prévoir les foyers de dengue. Cela conduit à élargir le cercle des partenaires évoqués précédemment et donc à augmenter les difficultés de circulation de l'information.

En conclusion, les difficultés rencontrées peuvent se résumer, de manière un peu caricaturale, à une question : comment recueillir, analyser et faire circuler des informations détenues par une multitude de partenaires pour faire agir le principal créateur de gîte, c'est-à-dire la population ?

Les facteurs organisationnels permettant de répondre aux difficultés relevées

Nous l'avons relevé, l'évolution historique des différentes entités intervenant dans la lutte contre la dengue a fait qu'à partir d'une réglementation identique, des solutions différentes ont été mises en œuvre dans chacun des trois DFA : ainsi, les services opérationnels actuels sont le résultat d'une lente évolution dans des contextes particuliers et il serait probablement très perturbant et hasardeux d'axer une optimisation de la lutte contre la dengue sur une modification en profondeur de ces services. Aujourd'hui, il est nécessaire de trouver un mode de fonctionnement qui permette de tenir compte de ces situations différentes tout en préservant l'efficacité du système : l'une des meilleures solutions possibles est le réseau de partenaires avec un pilotage bien défini sur la base d'une plate-forme d'échanges d'informations.

Organisation du réseau

Un des objectifs permanents des partenaires œuvrant dans la lutte contre la dengue doit être de pouvoir fournir en temps réel ou quasi réel des informations pertinentes, compréhensibles, assimilables et utilisables par la population.

Pour ce faire, les intervenants étant multiples, il est particulièrement important que chacun des acteurs ait une parfaite connaissance de sa responsabilité dans l'ensemble de la lutte, et qu'il sache où commence sa responsabilité, où elle finit, qui prend le relais, où va l'ensemble.

Cela suppose aussi que, dans l'ensemble de la chaîne que requiert la lutte contre la dengue, chaque intervenant atteigne un niveau de qualité tel que le maillon le plus faible de la chaîne ne remette pas en cause la crédibilité de l'ensemble.

Les participants au réseau

Ce réseau devrait regrouper toutes les compétences nécessaires à une approche globale de la lutte. Sans prétendre dresser une liste exhaustive, il est possible d'en citer les domaines les plus fondamentaux.

L'entomologie. L'expertise en entomologie est indispensable. Mais pour que les apports de l'entomologie soient véritablement efficaces et adaptés à la situation des DFA, le responsable de service de lutte antivectorielle ou de démoustication doit y être associé en raison de sa connaissance du terrain et des moyens disponibles ou nécessaires, qu'ils soient humains ou matériels. La connaissance de la situation entomologique selon un échelon géographique adapté est un élément essentiel pour l'information de la population en vue de l'action.

La clinique. Les médecins, qu'ils exercent à titre libéral ou en établissement hospitalier, sont directement au contact des cas de dengue. Ce sont donc les premiers susceptibles de donner l'alerte pour une prise en charge du problème par les services compétents mais ils ont aussi le devoir d'informer leur patient et ont donc besoin d'information en temps utile sur la situation de la dengue et des moyens de lutte. Là aussi, plus l'information sera pertinente sur le plan géographique et rapide dans sa transmission, plus le médecin se sentira intégré au réseau et constituera un relais vers la population.

La biologie médicale. Les laboratoires publics ou privés sont les premiers à confirmer les cas. Ils détiennent des informations fondamentales pour orienter la lutte. En fait, ils alimentent l'ensemble du système. Mais ils sont aussi dépendants des autres niveaux : par exemple, si les médecins ne leur transmettent pas la date de début d'apparition des signes chez un malade, ils ne peuvent pas interpréter les examens de sérologie. Par ailleurs, ils sont aussi au contact des patients et à ce titre doivent pouvoir répondre à leurs questions.

L'épidémiologie. Le recueil des données selon une périodicité adaptée à la situation épidémique et leur analyse, à laquelle il doit être procédé le plus rapidement possible pour une rétro-information efficace, demandent une permanence dans l'action. Cette entité analytique est cruciale, car elle permet d'orienter les actions des services de démoustication / lutte antivectorielle, mais aussi de préparer l'information en vue de sa diffusion vers les cibles prédéterminées.

L'éducation sanitaire. Un des objectifs de la lutte contre la dengue étant d'obtenir le concours de la population, il est important de disposer de l'expertise pour retranscrire les observations du terrain en messages à destination de la population. Ces messages doivent être adaptés à la population visée et doivent être évalués en liaison avec elle.

La communication sociale. Si l'objectif final de l'éducation sanitaire est d'obtenir des changements de comportements, les sciences sociales sont indispensables. Dans l'optique d'une communication authentique, où l'interaction trouve l'espace de parole pour s'exprimer, le système doit aussi pouvoir capter les éléments nécessaires à la rétroaction citoyenne.

Ce réseau ne doit pas être fermé et doit pouvoir accueillir au besoin des compétences en environnement, en hygiène du milieu, en géographie, en météorologie, etc. La possibilité de passerelles vers des savoirs spécialisés est à intégrer dès la mise en place du réseau.

L'animation du réseau

Pour qu'il fonctionne, ce réseau doit bénéficier d'une animation permanente. Il est en effet difficile de fédérer autour d'un objectif commun des acteurs dont la raison d'être n'est pas uniquement axée sur la dengue. Cette animation demande du temps et seul un service dépendant de l'administration peut dégager du temps par agent pour assurer cette tâche. Le guide de surveillance de la dengue (DASS-Guy, 1999) propose que les directions de la santé et du développement social (DSDS), services déconcentrés du ministère chargé de la santé, assurent cette animation sur le plan de la surveillance épidémiologique, les services de démoustication et de lutte antivectorielle se chargeant de l'animation de la surveillance entomologique. On peut imaginer une animation conjointe qui permettrait de rapprocher encore plus ces deux aspects fondamentaux de la lutte contre la dengue. Elle est particulièrement indispensable lorsque les services de démoustication et de lutte antivectorielle ne sont pas intégrés aux DSDS (comme en Guyane et en Martinique).

Cette tête de réseau a un rôle essentiellement technique : elle anime le réseau au jour le jour et en particulier assure le recueil, la validation, la gestion et l'analyse des données, elle diffuse les résultats, organise la circulation de l'information et met en place la rétro-information de l'ensemble des acteurs. Une telle instance, au rôle très opérationnel, doit être clairement identifiée et doit avoir une activité permanente. Pour ce faire, compte tenu des indisponibilités pour congé, maladie, formation, etc., cette cellule d'animation du réseau devrait comporter, en première intention, un minimum de trois personnes.

Le fonctionnement du réseau

Il est important que ce fonctionnement en réseau s'inscrive dans la durée dès sa mise en place. Il ne faudrait pas que le réseau, qui va prendre de l'énergie et demander un investissement fort de la part de tous ses acteurs, soit remis en cause dès que l'un des constituants rencontre des difficultés passagères (changement ou manque de personnel, apparition de nouvelles priorités, etc.). Pour éviter ce genre de situation, on peut envisager de contractualiser ce réseau, chacun des intervenants s'engageant sur la base d'un protocole de collaboration, sur lequel s'appuieraient les interventions de la cellule d'animation, ainsi dotée d'un cadre d'action bien défini.

Un protocole de collaboration permet, en effet, d'exprimer clairement et de manière transparente pour l'ensemble des acteurs, qu'ils soient internes ou externes au réseau, les responsabilités et les attentes de chaque partenaire : tâches dévolues, moyens (personnel, matériel, budget, etc.) mis en œuvre, données et informations apportées et attendues, délais de transmission, indicateurs de qualité.

Au-delà de la contractualisation, un tel protocole est aussi un outil de communication vers l'extérieur : services publics moins directement concernés, relais médiatiques, population.

Pilotage du réseau

À partir du moment où le mode de fonctionnement retenu est un fonctionnement en réseau, il ne peut plus être envisagé de direction de type hiérarchique. Se pose alors la question du pilotage de ce réseau.

Les enjeux de la lutte contre la dengue ne sont pas seulement sanitaires et sociaux. L'impact économique est important : les journées de travail perdues peuvent être considérables (l'épidémie de 2001 a touché environ 24 000 personnes en Martinique (Peter *et al.*, 2002), le retentissement de quelques cas graves ou d'une épidémie généralisée auprès des acteurs du tourisme peut être vite incontrôlable. La crédibilité des décideurs, qu'ils soient politiques ou administratifs, peut être également atteinte en cas de faillite de la lutte ou même d'impression de faillite au sein de la population.

La lutte contre les moustiques, qui est une composante incontournable de la lutte contre la dengue, est directement liée aux décisions d'aménagement des espaces : les secteurs du bâtiment et des travaux publics, de l'urbanisme, de l'agriculture, sont concernés dans le sens où ils peuvent, par des actions réfléchies, limiter la création de nouveaux gîtes à moustiques et détruire des gîtes existants.

L'utilisation de produits insecticides peut avoir un impact direct et indirect sur les différents milieux de vie, et à ce titre le secteur de la protection de l'environnement est également impliqué.

Il est donc indispensable que le pilotage tienne compte de ces enjeux en comportant deux niveaux : un niveau politique et un niveau technique.

L'instance politique

L'instance politique de pilotage regrouperait l'ensemble des dirigeants des institutions participant au réseau, les dirigeants des institutions ayant des intérêts dans la démoustication (secteurs du travail, du tourisme, de l'environnement, de l'aménagement de l'espace en particulier) et les principaux décideurs locaux (préfet, présidents d'assemblées, maires).

Son rôle serait de définir la politique du réseau, décider des orientations et des priorités, fixer les objectifs, pourvoir aux besoins du réseau en moyens humains, matériels ou financiers.

Elle se réunirait de façon systématique une ou deux fois par an et selon les impératifs commandés par une situation de crise liée à une épidémie de grande ampleur ou de gravité exceptionnelle. Son secrétariat serait assuré par la structure d'animation du réseau.

L'instance technique

L'instance technique locale regrouperait les techniciens ou représentants des différentes institutions participant au réseau : entomologiste, chef de service de démoustication/lutte antivectorielle, médecins de santé publique, médecins du secteur libéral et hospitalier, biologistes du secteur libéral et hospitalier, techniciens de la santé, techniciens de la communication sociale, etc. Elle pourrait accueillir en tant que de besoin d'autres compétences : climatologues, géographes, informaticiens, etc.

Son rôle consisterait à préparer les décisions de l'instance politique, de valider les outils de communication depuis le recueil des données jusqu'à la rétro-information, de suivre les indicateurs pertinents pour évaluer la situation épidémique, de définir les seuils d'alerte et d'intervention, de coordonner les interventions des services.

Elle pourrait également être chargée de préparer un plan d'intervention de crise (PIC-Dengue équivalent au plan ORSEC en cas de catastrophe) lorsque la situation dépasse les capacités normales de réaction des services.

Cette instance doit être en prise directe avec les données de terrain. Elle se réunit selon une fréquence prédéfinie (environ une fois par mois en période endémique et une fois par semaine en situation épidémique) pour prendre connaissance et discuter des informations collectées et préparées par la cellule opérationnelle permanente. Elle prépare les informations à diffuser vers les autres instances locales et examine les données en provenance de ces instances.

Création des outils d'échange d'information

Dans le cadre de la lutte contre la dengue, chaque intervenant a besoin d'informations détenues par des partenaires, pour orienter son action. Par exemple :

– Pour orienter ses actions contre le vecteur, le service de démoustication et de lutte antivectorielle doit savoir où se situent les cas de dengue, information brute détenue par les médecins ou les laboratoires d'analyse médicale ; ce service a en fait surtout besoin de savoir si ces cas sont groupés, informations détenues par les épidémiologistes chargés de la veille sanitaire.

– Les épidémiologistes ont besoin, pour produire une information utilisable, de rassembler, valider et traiter les données collectées auprès des médecins, des laboratoires et des services hospitaliers.

– Les médecins ont pour leur part besoin des données épidémiologiques pour augmenter leur probabilité de faire le bon diagnostic (concept de valeur prédictive positive) et pour prescrire les examens les plus pertinents selon la situation épidémique.

Ces échanges d'information ne sont pas univoques : une information ne provient pas d'un seul fournisseur de données pour aller vers un seul utilisateur. Il est donc absolument indispensable d'imaginer une plate-forme d'échange des données qui permette des entrées multiples et des sorties multiples, et constitue ainsi un véritable carrefour de l'information.

Aujourd'hui, la plupart des professionnels utilisent des bases de données plus ou moins personnelles et personnalisées. Il n'est pas souhaitable que la volonté d'échange conduise à imposer une uniformisation des outils informatiques utilisés, ce qui donnerait l'impression aux partenaires d'avoir été plus ou moins dessaisis d'une partie de leurs prérogatives. Il est tout à fait possible d'extraire les données pertinentes sans remettre en cause les choix informatiques individuels.

Il reste néanmoins que l'utilisation de documents standardisés pour la production et le recueil des données facilite grandement le travail de mise en commun des informations. Il peut être procédé à cette standardisation par étapes, mais elle doit être un objectif bien affiché dès la mise en place du réseau et doit constituer un des premiers sujets de réflexion de la cellule d'animation.

À terme, les informations pourraient être partagées à partir d'une base de données unique, regroupant les bases de données spécialisées de chacun des partenaires du réseau. Le passage à un système d'information géographique (SIG) pourra être entrepris dès lors que les informations stockées dans la base seront géoréférencées. Il sera alors possible de croiser des données environnementales avec les données entomologiques et épidémiologiques. L'instauration d'un tel outil permettra de procéder à des analyses poussées en temps réel ou quasi réel qui offriront des opportunités de prévision des épidémies.

La consultation d'une telle base de données pourra se faire dans un premier temps par le canal de la cellule d'animation du réseau, mais il faut prévoir rapidement un mode d'interrogation qui ne mobilise pas de moyen en personnel, par exemple par la création d'un site Internet.

Il est indispensable que des données individuelles soient collectées, en particulier les adresses des cas, pour orienter précisément les actions de lutte contre les moustiques. Il conviendra d'être scrupuleux et vigilant sur le respect des règles de confidentialité des données. La commission nationale Informatique et liberté devra être consultée sur le point de la constitution de cette base de données unique et sur les conditions d'utilisation des informations stockées. Différents niveaux de consultation devront probablement être définis avec des filtres adaptés à chaque utilisateur : grand public, professionnels médicaux, professionnels non médicaux, etc.

Enfin, la mise en place d'outils aussi perfectionnés qu'une base de données intégrant des informations initialement hétérogènes, ou qu'un système d'information géographique, exige de s'interroger très tôt sur la maintenance. La réponse à cette question n'est certainement pas unique et dépend des ressources disponibles localement. Il importe de disposer d'une équipe de techniciens pour gérer ces outils sur le plan matériel, logiciel, évolution, etc., en appui à la cellule d'animation et en liaison avec les partenaires du réseau.

Conclusions

L'organisation proposée s'appuie sur trois axes :

- la mise en place de procédures standardisées de circulation de l'information à travers la mise en réseau des différents acteurs ;
- l'examen des données par une cellule d'animation et deux instances, l'une technique, l'autre politique ;
- la diffusion la plus large possible des données à travers un système d'information pouvant être consulté *via* Internet.

Une circulation transversale, rapide, pertinente de l'information, orientée vers l'opérationnel, permet le partage en temps quasi réel de cette information et met tous les partenaires de la lutte contre la dengue au même niveau de connaissance du problème. Ainsi, ils pourront s'engager vers un objectif commun, défini collectivement, gage d'une bonne cohérence des actions menées.

La cellule d'animation et les instances technique et politique examinent les données selon un rythme prédéfini. Les alertes peuvent ainsi être données au bon moment sur des bases scientifiques après une étude scrupuleuse de la part des décideurs politiques et administratifs. Elles gagnent alors en transparence et ne peuvent prêter le flanc aux critiques de laxisme, opportunisme ou précipitation.

La création d'un système d'information regroupant toutes les données est de nature à permettre une information précise et sans délai de la population. Ainsi, les messages pourront être adaptés à la

situation observée et ciblés géographiquement. Ils seront alors mieux assimilés par la population qui sera bien plus tentée de suivre des conseils auxquels elle adhérera.

En définitive, pour lutter contre la dengue, le seul moyen actuellement disponible est de maintenir les populations du vecteur au niveau le plus faible possible. Même si l'éradication d'*Ae. aegypti* peut rester un objectif à long terme, il est indéniable qu'il faut prévoir des étapes intermédiaires, d'autant plus que la lutte contre ce moustique fait appel en grande partie à la participation communautaire. L'optimisation de la surveillance épidémiologique et l'amélioration du contrôle du vecteur font partie de ces étapes incontournables.

Le partage des connaissances à travers un réseau organisé et doté des instances de pilotages nécessaires constituera une première avancée.

L'intégration des sciences sociales dans ce réseau permettra de mieux prendre en compte les aspirations de la population qui s'impliquera d'autant plus dans la lutte qu'elle disposera en temps utile d'informations précises sur la situation entomologique et épidémiologique.

Références bibliographiques

- 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.
- CEBRET A., DESIRE R., 1996 - La lutte anti-stégomyienne en Guyane française. *Bull. Soc. path. ex.*, 89 : 148-152.
- CHAUD P., BLATEAU A., 1998 - *Les systèmes de surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique - État des lieux – Propositions*. Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane, Réseau national de santé publique, 61 p.
- DASS-Guy, 1999 - *Perspectives de programmes de travail du Service départemental de désinfection de la DASS-Guy pour l'année 1999*. Cayenne, 15 p.
- DASS-Guy, 1999 - *Rapport sur les activités du Service départemental de désinfection*. Cayenne, 35 p.
- DDASS de Martinique, 1984 - *Rapport sur la situation et les besoins du service de lutte anti-Aedes aegypti*. Rapport Aedes84-2, Fort de France, 9 p.
- GUSTAVE, J., 1996 - La prévention de la dengue en Guadeloupe. *Bull Soc Pathol Exot.* 89 (2): 143-144.
- PAHO, 1942 - Pan American Sanitary Conference, XI, CSP11.R11, Pub.205, 6.
- PAHO, 1947 - Directing Council, I, CD1.R1, Pub 247, 3.
- PAHO, 1958 - Pan American Sanitary Conference, XV, CSP15.R35, OD 27, 40.
- PAHO, 1960 - Directing Council, XII, CD12.R4, OD 36, 15.
- PAHO, 1962 - Pan American Sanitary Conference, XVI, CSP16.R31, OD 48, 26.
- PAHO, 1963 - Directing Council, XIV, CD14.R14, OD 54, 12.
- PAHO, 1966 - Pan American Sanitary Conference, XVII, CSP17.R19, OD 48, 26.
- PAHO, 1967 - Executive Committee, 56, CE56.R14, OD79, 39.
- PAHO, 1969 - Directing Council, XIX, CD19.R23, OD 99, 72.
- PAHO, 1969 - Executive Committee, 61, CE61.R9, OD 96, 12.
- PAHO, 1973 - Directing Council, XXII, CD22.R26, OD 127, 57.
- PAHO, 1977 - Directing Council, XXV, CD25.R16, OD 152, 58.
- PAHO, 1978 - Pan American Sanitary Conference, XX. CSP20.R22, OD 162 World Health Assembly, WHA55.17, 73.
- PAHO, 1982 - Pan American Sanitary Conference, XXI, CSP21.R28, OD 185, 78.
- PAHO, 1985 - Directing Council, XXXI, CD31.R26, OD 203, 70.
- PAHO, 1994 - *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control* – Washington, D.C., Paho, Scientific Publication, 548, 98 p.
- PAHO, 1996 - Directing Council, XXXIX, CD39.R11, OD 280.
- PAHO, 1997 - Directing Council, XL, CD40.R15, OD 285.
- PETER E., YEBAKIMA A., CICCHELERO V., 2002 - Martinique. Épidémie de dengue. *Acteurs Magazine*, n° 65 : 7.

- REYNES J. M., 1996 - La dengue en Guyane française. Historique et actualités. *Bull Soc Pathol Exot.* 89 (2): 98-100; discussion 101.
- WHO, 1993 - World Health Assembly, WHA 46.31.
- WHO, 1996 - Key issues in Dengue vector control toward the operationalization of a global strategy 6-10 juin 1995, rapport CTD/FIL(DEN)/IC/96.1, Genève, 48 p.
- WHO, 2000 – Recommandations. Scientific Working Group on Dengue 3-5 avril 2000, rapport TDR/DEN/SWG/00.1, Genève, 10 p.
- WHO, 2002 – Dengue prevention and control. World Health Assembly, WHA55.17, 3 p.
- YEBAKIMA A., 1996 - La lutte contre les moustiques en Martinique, une action collective de santé publique et d'amélioration du cadre de vie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 89(2) : 145-147.
- YEBAKIMA A., 1996 – Lutte contre *Aedes aegypti* en Martinique. Apport des études entomologiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 89(2) : 161-162.
- YEBAKIMA A., ANDRILLON B., 1991 - *Vector control program in Martinique (F.W.I.)*. Présentation PAHO, Barbados, 2 p.

CHAPITRE 10

Facteurs organisationnels régionaux de la lutte contre la dengue

Que peut-on attendre d'un réseau d'information entre pays de la Caraïbe ?

Diego BURIOT

Introduction et rappel général de la maladie

La dengue est aujourd'hui l'infection à arbovirus la plus commune dans le monde. Transmise par des moustiques, elle est devenue ces dernières années un important sujet de préoccupation pour la santé publique internationale. On connaît quatre sérotypes distincts de virus, chacun capable de causer un large spectre de signes et de symptômes caractéristiques de la dengue, allant d'une infection infra-clinique ou d'une infection sévère mais limitée dans le temps, et présentant des signes similaires à ceux observés pour la grippe, jusqu'à une maladie très sévère connue sous le nom de dengue hémorragique.

Au niveau mondial, la prévalence de la dengue progresse de façon spectaculaire depuis quelques décennies. La maladie est désormais endémique dans plus de cent pays d'Afrique, des Amériques, de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental. La forme hémorragique, complication potentiellement mortelle, reconnue pour la première fois dans les années 1950 au cours d'épidémies aux Philippines et en Thaïlande, se retrouve aujourd'hui dans la plupart des pays d'Asie et d'Amérique ; dans plusieurs d'entre eux, elle constitue désormais une cause importante d'hospitalisation et de mortalité infantile.

La large distribution du vecteur *Aedes aegypti* fait qu'environ deux milliards et demi de personnes, soit deux cinquièmes de la population mondiale, sont désormais exposés au risque. Selon les estimations actuelles de l'OMS (OMS, 2002), il pourrait survenir chaque année dans le monde plus de 50 millions de cas de dengue.

Pour la seule année 2001, plus de 400 000 cas ont été signalés dans les Amériques, dont plus de 5300 cas de dengue hémorragique (PAHO, 2001), soit plus du double du nombre des cas enregistrés dans cette région en 1995. En plus de l'augmentation du nombre des cas à mesure que la maladie se propage dans de nouvelles zones, des flambées épidémiques explosives surviennent désormais. C'est ainsi qu'en 2001, le Brésil a notifié plus de 310 000 cas, dont au moins 498 de dengue hémorragique.

Le virus de la dengue existe sous quatre formes distinctes, mais étroitement apparentées. La guérison entraîne une immunité à vie contre le sérotype qui a provoqué l'infection mais ne confère qu'une immunité passagère et partielle contre les trois autres. On est fondé à penser que l'infection par un second virus accroît le risque de maladie plus grave, avec complication hémorragique.

À l'heure actuelle, la seule méthode pour prévenir ou combattre la dengue et ses formes hémorragiques consiste à détruire le moustique vecteur.

En Asie et dans les Amériques, ce vecteur, *Aedes aegypti*, se reproduit principalement dans des conteneurs produits par l'homme tels que les récipients en terre, les fûts métalliques, les citernes, utilisés pour la conservation de l'eau domestique, ainsi que les récipients en plastique abandonnés, les vieux pneus et d'autres objets accumulant l'eau de pluie. En Afrique, les gîtes larvaires comprennent également des habitats naturels tels que trous d'arbres ou aisselles des feuilles.

Ces dernières années, *Aedes albopictus*, vecteur secondaire de la dengue en Asie, s'est installé aux États-Unis, dans plusieurs pays d'Amérique latine et des Caraïbes, dans certaines régions d'Europe et dans un pays d'Afrique. On attribue en grande partie la propagation géographique rapide de cette espèce au commerce international des pneus usagés.

La lutte antivectorielle repose sur la gestion du milieu et sur des méthodes chimiques. L'évacuation correcte des déchets solides et l'amélioration des conditions de conservation de l'eau, par exemple en recouvrant les récipients, de façon à empêcher les moustiques femelles d'y pondre, font partie des méthodes recommandées dans le cadre de programmes à assise communautaire.

Historique de la dengue dans la région des Amériques

Bien que la dengue n'ait été reconnue chez l'homme comme une affection spécifique que vers la fin du XVIII^e siècle (Gratz, Knudsen, 1997) et que les quatre sérotypes du virus de la dengue n'aient été isolés chez l'homme qu'entre 1943 et 1960 (Johnston *et al.*, 1967), la maladie a pourtant probablement pré-existé très longtemps avant cette date. Il est d'ailleurs possible que l'épidémie décrite sous le vocable de « coup de barre » par le père Breton et par le père Dutertre en Guadeloupe et en Martinique ait en fait été la première épidémie de dengue décrite dans la littérature (Breton, 1665 ; du Tertre, 1671).

Au début du XIX^e siècle, la dengue était reconnue aux États-Unis et dans les Caraïbes, probablement comme conséquence de la traite des esclaves (Brown, 1977). L'épidémie de 1779 à Philadelphie et celle de 1826 dans plusieurs ports américains ont été attribuées *a posteriori* à une intense prolifération d'*Ae. aegypti* dans les seaux en bois utilisés pour le stockage de l'eau dans les bateaux.

La première pandémie de dengue rapportée dans la région caraïbe a débuté dans les ports des îles Vierges en 1827, pour s'étendre ensuite à l'ouest et atteindre Cuba, la Jamaïque, le Venezuela, les États-Unis et le Mexique où elle disparut en 1828.

De petites épidémies ont été ensuite rapportées de façon sporadique dans la région, mais ce n'est qu'en 1850 qu'une autre pandémie allait toucher la côte sud-est des États-Unis et Cuba. Dès cette époque, des manifestations hémorragiques, sous forme de saignements des gencives, d'hématémèses et d'hémorragies digestives étaient rapportées (Rice, 1923).

D'importantes épidémies furent notifiées en 1882, en 1921-22 et en 1946 aux Bahamas, à Porto Rico en 1915 et aux États-Unis en 1922-23 ; entre un et deux millions de personnes contractèrent alors la dengue dans le sud-est des États-Unis, où elle sévit de façon endémique (Siler, 1935).

Jusqu'aux années 1940, la maladie est restée répandue dans le sud des États-Unis et dans les Caraïbes. Le succès des efforts d'éradication d'*Ae. aegypti* aux États-Unis, qui débutent à la fin des années 1940 dans le but de diminuer la transmission de la fièvre jaune, vont conduire au lancement en 1947 par l'Organisation panaméricaine de la santé (PAHO) d'un programme d'éradication d'*Aedes aegypti* dans la région des Amériques (PAHO, 1947). Ce programme réussit presque à supprimer la transmission de la dengue pendant les années 1950 et 1960. Cependant, même pendant cette période, de petites épidémies de dengue étaient signalées de façon sporadique dans quelques îles des Caraïbes.

Ce succès allait aboutir à la cessation virtuelle du programme d'éradication aux États-Unis à partir du milieu des années 1960 et dans les autres pays de la région au cours des années 1970, bien qu'il n'eût jamais été officiellement arrêté par la PAHO. Dès cette date, la réinfestation progressive par *Ae. aegypti* et la réapparition des épidémies allaient être constatées dans l'ensemble des pays.

En 1977, une première épidémie importante de dengue (sérotipe 1) atteignit Cuba où plus de 400 000 cas furent notifiés (Mas, 1977). Jusqu'à cette date, la maladie n'était pas considérée comme un problème de santé publique majeur dans la région.

En 1981, la situation allait changer radicalement. À Cuba, on observe la première grande épidémie de dengue, causée par le sérotype 2, qui était associée à une importante proportion de formes hémorragiques (Kori *et al.*, 1986). Depuis cette date, plusieurs épidémies ont frappé Cuba à intervalles plus ou moins réguliers, en particulier en 1997 (sérotype 2) et en 2002 (sérotype 3).

En 1989-1990, le Venezuela fut le deuxième pays de la région des Amériques touché par une épidémie avec un nombre important de formes hémorragiques (PAHO, 1990).

En 1982, le Brésil, qui n'avait pas rapporté d'épidémie de dengue au cours des cinquante années précédentes, était frappé à son tour dans la région de Roraima, à la frontière avec le Venezuela, par une épidémie modérée qui disparaîtra rapidement. En 1986, une épidémie importante allait se diffuser rapidement, à partir de Rio de Janeiro, dans toutes les régions de la côte est du pays, causant plus de deux millions de cas (Nogueira *et al.*, 1988). Depuis cette date, trois pics épidémiques ont été observés dans ce pays en 1987, 1991 et 1998, année ou plus de 500 000 cas ont été rapportés. Au total, le Brésil est responsable de 40 % de l'ensemble des cas dans la région des Amériques.

À présent, tous les pays ont été réinfectés, à l'exception du Canada, du Chili et des Bermudes, et la dengue dans la région évolue vers une situation d'endémicité, comme cela a été observé en Asie du Sud.

Il convient de noter que le nombre de cas rapportés représente seulement une faible partie des infections, et les études sérologiques conduites dans les grandes métropoles brésiliennes ont pu montrer que la séroprévalence est pratiquement universelle pour les deux sérotypes 1 et 2 circulants.

Dans la région des Amériques, la notification de cas de dengue hémorragique a suivi la même courbe ascendante et, dans les années 1990, 54 092 cas de dengue hémorragique ont été rapportés dans vingt-sept pays différents. À lui seul, le Venezuela rapporte plus de 50 % de l'ensemble des cas de dengue hémorragique dans la région. Les taux de létalité des cas de dengue hémorragique sont significatifs : 37 décès sur 3611 au Mexique, 170 sur 10 517 à Cuba, 26 sur 3890 au Nicaragua, 57 sur 580 à Porto Rico, 299 sur 36 881 au Venezuela, 123 sur 14 400 en Colombie et 43 sur 865 au Brésil. Il faut cependant noter que la plupart des cas de dengue hémorragique ne remplissent pas les critères de l'OMS, n'ayant pas reçu de confirmation par le laboratoire. Le taux de létalité dans la région varie de 0,8 % au Venezuela à 8,3 % à Porto Rico, suggérant des différences dans les critères de diagnostic et dans les notifications (PAHO, 2000).

La surveillance de la dengue et de sa forme hémorragique doit être appuyée par un réseau de laboratoires (Gubler, Clark, 1995) dont les fonctions principales doivent inclure la surveillance des niveaux d'endémicité, un système de notification précoce des épidémies et une identification des sérotypes circulants.

Situation actuelle de la dengue dans la région

La situation de la dengue dans la région était très préoccupante au début de l'année 2002, en particulier au Brésil, à Cuba, au Nicaragua, au Pérou et au Venezuela, entraînant d'importantes conséquences sanitaires, mais aussi économiques et politiques.

Au Brésil, l'épidémie, liée en partie à des conditions climatiques particulières (pluies abondantes et température élevée), est très importante. Au cours des dix premières semaines de l'année 2002, plus de 100 000 cas, dont quarante décès, ont été notifiés à Rio de Janeiro (OMS, 2000). La raison pour laquelle Rio de Janeiro est l'épicentre de l'épidémie n'est pas connue, mais pourrait être secondaire à l'introduction du sérotype 3, détecté il y a un an dans la région par la Fondation Oswaldo-Cruz.

Cuba a également subi une importante épidémie en 2002, et le ministère de la Santé a recruté 11 000 personnes pour éliminer les points d'eau stagnante.

D'autres pays d'Amérique centrale, tels que le Nicaragua, récemment touché par un cyclone qui a détruit un grand nombre d'habitations et d'infrastructures, ou d'Amérique du Sud, tels que le Pérou, ont également notifié un nombre élevé de cas.

Perspectives de la dengue dans la région des Amériques

Les raisons de la résurgence de la dengue et de sa forme hémorragique sont complexes et incomplètement comprises (Gubler, Trent, 1994). Cependant, plusieurs facteurs peuvent être identifiés :

Les systèmes de lutte antivectorielle sont insuffisants dans la plupart des pays de la région. Dans leur majorité, les actions de lutte antivectorielle au cours des vingt dernières années se sont résumées à la dispersion aérienne d'insecticides pour le contrôle des moustiques adultes au cours d'épidémies, méthode relativement inefficace de contrôle des populations vectorielles.

De profonds changements démographiques dans la région, avec en particulier une croissance démographique importante associée à une urbanisation incontrôlée. Ces changements ont entraîné une dégradation des conditions de logement, de l'approvisionnement en eau potable et de l'évacuation des déchets, tous ces facteurs favorisant l'accroissement de la densité de la population d'*Aedes aegypti* et facilitant la transmission de la dengue.

Une augmentation du transport aérien, moyen idéal de transport de virus entre populations, résultant en un brassage fréquent des différents sérotypes du virus de la dengue.

Une dégradation des infrastructures de santé dans de nombreux pays de la région : associée à une diminution des ressources humaines et matérielles, elle entraîne un recours accru aux méthodes de réponse aux épidémies dans l'urgence, plutôt qu'un soutien aux programmes de prévention des épidémies, plus coûteux mais plus efficaces. De plus, les réformes des systèmes de santé posent de nouveaux défis au programme de prévention et de lutte. On peut citer la décentralisation des activités et la sélection, l'achat, l'exécution et le suivi de l'utilisation des insecticides.

Un système de notification insuffisant et une maladie souvent négligée par les médecins. En conséquence, il arrive fréquemment qu'une épidémie atteigne ou dépasse le pic de transmission avant qu'elle ne soit détectée.

Jusqu'à ce qu'un vaccin sûr, efficace et peu coûteux soit disponible pour prévenir l'infection, les mesures de contrôle du principal vecteur, *Ae. aegypti*, vont rester le moyen de prévention de la transmission et de la diffusion de la dengue et de son syndrome hémorragique parfois mortel.

La lutte antivectorielle a cependant beaucoup évolué au cours de ces dernières décennies, passant d'un usage quasi exclusif d'application d'insecticides pour le contrôle des populations des moustiques adultes (adulticides) à la lutte intégrée¹ qui inclut la surveillance des populations adultes et larvaires, la réduction du vecteur à la source par les larvicides et le contrôle biologique, l'éducation des populations et la mise en place de campagnes d'information modernes.

Cependant, dans leur majorité les pays de la région utilisent encore comme seule méthode de lutte la pulvérisation aérienne d'insecticides lors de la survenue des épidémies, méthode peu efficace, qui de plus entraîne le développement de résistance dans les deux principales classes d'insecticides (organophosphorés et pyréthinoïdes).

L'insuffisance de la recherche pour développer de nouvelles classes d'insecticides est associée dans les pays développés à une crainte grandissante du public par rapport aux effets secondaires néfastes des insecticides ; cela a conduit à la prise de mesures législatives restrictives² au cours de la dernière décennie aux États-Unis, et fait craindre une réduction de la disponibilité d'agents efficaces pour la santé publique dans le futur (Robert, 2001).

¹ University of Florida Entomology and Nematology Department. Public Health pest control manual, the national USA manual and related information. Disponible sur le site URL: <http://www.ifas.ufl.edu/>.

² Federal Insecticide Fungicide and Rodenticide, Act 7 USC 136.

Collaboration internationale pour la prévention et le contrôle de la dengue et de sa forme hémorragique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation panaméricaine de la santé (PAHO)

Dès 1942, la PAHO (Pan American Health Organization) va jouer un rôle actif dans l'engagement politique pour la lutte contre la dengue (PAHO, 1942). Outre le lancement du programme d'éradication d'*Ae. aegypti* déjà mentionné, de nombreuses résolutions du comité exécutif et du conseil directeur vont être adoptées par l'ensemble des pays de la région des Amériques (PAHO, 1971, 1978, 1981 et 1982, 1985 à 1988) pour un engagement politique actif des différents pays dans la prévention et la lutte contre la dengue, pour la collecte des informations et pour la mise en place de mécanismes de coordination entre pays.

Un certain nombre de documents techniques essentiels ont été produits (PAHO, 1994, 1999), définissant les stratégies de lutte et insistant en particulier sur la nécessité des actions intersectorielles et sur l'importance de la communication sociale en tant que partie intégrante des programmes de lutte.

Définition d'une stratégie globale au début des années 1990

Devant l'aggravation de la situation de la dengue dans la région des Amériques et dans le monde, une stratégie globale a été élaborée par l'OMS et adoptée par tous les États membres (CD 38.R12 et WHA 46.31). Elle recommande l'application de mesures intégrées dans une action intersectorielle.

Elle a été complétée par trois actions complémentaires pour faciliter l'identification des principales priorités :

- en 1995, une consultation OMS informelle sur le renforcement de la mise en œuvre de la stratégie globale pour la prévention et le contrôle de la dengue et de la dengue hémorragique (WHO, 1995) ;
- l'inclusion de la dengue dans la liste des maladies du programme spécial PNUD/ Banque mondiale/ OMS de recherche et de formation sur les maladies tropicales (TDR) en 1999 ;
- le développement d'une stratégie régionale.

Les objectifs prioritaires

Voici les quatre principales priorités qui ont été identifiées :

- Le renforcement de la surveillance épidémiologique, y compris la surveillance entomologique et le suivi des comportements humains pouvant contribuer à la production de gîtes larvaires (tels que l'élimination inappropriée des déchets). La surveillance épidémiologique inclut l'introduction de DengueNet, un réseau global de surveillance de la dengue, sur Internet. Ce réseau comprend une base de données qui sera continuellement mise à jour et qui permettra l'entrée des données à distance afin de fournir une vue globale et complète de la situation épidémiologique.
- La réduction de la charge de la morbidité par la formation du personnel et l'adoption des standards OMS pour les guides de traitement de la dengue et la dengue hémorragique, l'amélioration de la préparation et de la réponse aux épidémies, et le renforcement des programmes de contrôle des vecteurs.
- La promotion du changement des comportements par le développement et la mise en œuvre d'une série d'outils, d'approches, d'instructions, pour une prévention durable et un contrôle des vecteurs au niveau des individus, des familles, des communautés, des institutions, ainsi qu'au niveau politique. Ces approches visent également à renforcer le partenariat intra et intersectoriel pour la mise en œuvre des programmes.
- L'accélération des programmes de recherche, avec une attention particulière sur la pathogénèse, la dynamique de la transmission, le développement de vaccins, la validation et l'amélioration de nouvelles méthodes de contrôle des vecteurs et leur mise en œuvre, le développement des partenariats et la formulation de guides pour la recherche dans les domaines stratégiques.

Les actions identifiées

Afin de réaliser ces objectifs, un certain nombre d'actions ont à leur tour été identifiées :

- le développement, l'application et l'évaluation de nouveaux outils et de nouvelles stratégies pour la prévention et le contrôle de la dengue et de la dengue hémorragique ;
- un plus grand engagement et donc des ressources humaines, matérielles et financières accrues pour une prévention améliorée et durable ;
- le renforcement des capacités des systèmes de santé pour la surveillance, le diagnostic de laboratoire et le traitement des cas ;
- le développement d'actions intersectorielles impliquant le niveau local, national, régional et international, ainsi que les organisations non gouvernementales.

Relance de la stratégie de lutte au début du XXI^e siècle

En 2001, en raison de l'aggravation de la situation épidémiologique et de la mise en place incomplète et variable de la stratégie par les États membres, il est apparu nécessaire à l'OMS et à la PAHO de renouveler et d'intensifier les efforts pour réduire les conséquences sanitaires et économiques associées à l'épidémie.

La situation épidémiologique de la dengue et les mesures de santé publique nécessaires pour la prévention et le contrôle de cette maladie ont été revues, tant par le conseil directeur de la PAHO, au cours de la 53^e session du comité régional en septembre 2001, que par le conseil exécutif de l'OMS en janvier 2002. Deux résolutions (CD43.4 et EB109.R4) ont été adoptées, priant instamment les États membres de poursuivre, encourager et soutenir le développement, l'application et l'évaluation de nouveaux outils et stratégies pour la prévention et le contrôle de la dengue et de sa forme hémorragique.

La résolution de la PAHO demande également d'uniformiser la notification des cas de dengue dans l'ensemble des pays de la région, afin d'améliorer le partage de l'information et de faire en sorte que tous les pays soient tenus au courant de la situation, s'agissant de la dengue et de la nature des virus qui circulent. Cette uniformisation permettra de veiller à ce que la notification des cas inclue les cas cliniques (cas probables), les cas confirmés par le laboratoire, les cas de dengue hémorragique, les cas de décès imputables aux formes hémorragiques de dengue et aux syndromes de choc, ainsi que les sérotypes identifiés.

Réseau des centres collaborateurs de l'OMS

L'Organisation mondiale de la santé bénéficie du soutien d'un certain nombre de centres collaborateurs dans la région. Le rôle de ces centres est d'identifier et de caractériser les souches d'arbovirus, de fournir aux laboratoires de la région de petites quantités de réactifs, de prendre une part active dans des projets de recherche, de former des virologues, de donner conseils et assistance aux laboratoires de la région sur requête de l'OMS, ainsi que de fournir régulièrement à l'Organisation des informations épidémiologiques sur les arboviroses. Actuellement, cinq centres collaborateurs sont localisés dans la région : l'Institut Evandro-Chagas à Belém au Brésil, le laboratoire de haute sécurité de Winnipeg au Canada, le Centre de contrôle des maladies (CDC) à Fort Collins, le Centre des maladies tropicales de l'Université du Texas à Galveston et l'Institut de recherches médicales de l'armée américaine pour les maladies infectieuses (USAMRIID) à Fort Detrick, ces trois derniers donc aux États-Unis.

Réunions techniques sur le diagnostic biologique de la dengue

L'OMS a organisé dans la région deux réunions à Cincinnati, dans l'Ohio aux États-Unis, en 1994 et à Rio de Janeiro, au Brésil, en 1996 (WHO, 1994 ; PAHO, 1996) pour discuter du rôle des laboratoires et du diagnostic biologique de la dengue dans le renforcement des programmes de lutte, la disponibilité de réactifs, la validation de nouveaux tests diagnostiques, le contrôle de qualité, les besoins en formation et les priorités de recherche. Une troisième réunion est prévue en 2002.

Impliquant des chercheurs d'Amérique, d'Europe et d'Asie, ces réunions ont permis de faire le point sur la situation des laboratoires dans la région et de développer des projets de collaboration. Malheureusement, aucun chercheur de l'Institut Pasteur de Guyane n'y a participé.

Réseau global de surveillance de la dengue : DengueNet

La notification de la dengue et de sa forme hémorragique n'est pas actuellement standardisée partout dans le monde. Aussi, alors que dans beaucoup de pays des laboratoires fournissent des informations sur les sérotypes circulants, des indicateurs potentiels d'évolution des épidémies de dengue, des informations épidémiologiques et des données de laboratoires sont souvent collectées par des institutions multiples, ce qui les rend difficiles à trouver. De plus, la collecte et l'analyse des données sont souvent retardées. Pour contourner ces difficultés, et pour présenter les tendances épidémiologiques au fur et à mesure de l'entrée des données, l'OMS met en place DengueNet, centre de collection et d'analyse des données standardisées « en temps opportun ». DengueNet est actuellement développé, avec le soutien de l'OMS, par l'INSERM (Unité 444) en France et par l'US National Aeronautics and Space Administration (NASA) aux États-Unis. Les données épidémiologiques fondées sur des définitions standardisées de la dengue, de la dengue hémorragique et des décès dus à la dengue seront entrées de façon hebdomadaire par les autorités sanitaires nationales dans la base de données de DengueNet *via* Internet. Les laboratoires qui y participent rapporteront les sérotypes de virus circulants. Les laboratoires vont être encouragés à utiliser des protocoles standardisés et du matériel de référence incluant des anticorps monoclonaux, des PCR primers et des souches virales. Les laboratoires dans les pays non endémiques pour la dengue rapporteront les cas confirmés de dengue importée.

L'accès à DengueNet ne sera pas limité et les utilisateurs seront en mesure de visualiser des cartes et graphiques par niveau régional, national et provincial, incluant les taux d'incidence, les taux de mortalité, la distribution des cas et les sérotypes des virus identifiés. Le système devait être opérationnel fin 2002. Il est prévu qu'il pourra servir d'alerte précoce pour la survenue des épidémies de dengue aux niveaux national et régional, identifier les zones où une formation du personnel nécessaire, en particulier pour le traitement des cas des formes hémorragiques. Ce sera là un outil fort utile pour les professionnels de santé publique qui pourront se préparer aux épidémies afin de mieux les contrôler.

TDR, le programme de recherche et de formation sur les maladies tropicales

En 1999, le comité de coordination conjoint de TDR a ajouté la dengue à la liste des maladies que ce programme prend en compte. Depuis cette date, un groupe scientifique de travail de TDR consacré à la dengue s'est réuni en avril 2000 (TDR/DEN/SWG/00.1) et un certain nombre de priorités de recherche ont été identifiées. Elles portent sur la recherche des données de base : outils moléculaires de modification génétique d'*Ae. aegypti*, résistance vectorielle de la dengue, génétique et écologie des populations vectrices, en relation avec la dynamique de la transmission des virus, facteurs sociaux, économiques et biologiques liés à la promotion et au soutien des interventions communautaires. Elles portent aussi sur le développement ou l'amélioration d'outils de diagnostic ou de traitement, en particulier sur le développement de vaccins, sur l'amélioration des méthodes d'échantillonnage et des indicateurs pour la surveillance entomologique, ainsi que sur le développement et l'évaluation de nouvelles stratégies, telles que la validation et l'amélioration des guides de traitement des formes hémorragiques.

Le CAREC (Caribbean Epidemiology Center)

Structures et fonctions

Le Centre d'épidémiologie des Caraïbes, ou Caribbean Epidemiology Center (CAREC), est administré depuis 1975 par la PAHO, au nom des vingt et un pays membres. Les pays membres de CAREC sont Anguilla, Antigua-et-Barbuda, Aruba, les Bahamas, la Barbade, Belize, les Bermudes, les îles Vierges britanniques, les îles Caïmans, la Dominique, Grenade, Guyana, la Jamaïque, Montserrat, les Antilles néerlandaises, Saint-Kitts-et-Nevis, Saint-Vincent-et-les-Grenadines, le Surinam et Turks et Caïcos. La population totale représente quelque 6,5 millions de personnes. Le niveau de développement de ces pays, ainsi que l'appui au CAREC, varie selon les pays. L'économie dépend principalement du tourisme : 30 millions de touristes sont reçus annuellement dans les pays membres, ce qui entraîne un risque de maladies transmissibles accru, tant pour les populations locales

que pour les touristes. Le centre est basé à Trinité-et-Tobago. La PAHO a délégué toute responsabilité au CAREC en matière de surveillance sous-régionale des maladies transmissibles pour les pays membres. Il n'existe pas d'accord légal entre le CAREC et les autres pays des Caraïbes tels que Cuba, Haïti, la République dominicaine, mais les relations sont étroites par l'intermédiaire des représentants de l'OMS/ PAHO dans ces pays.

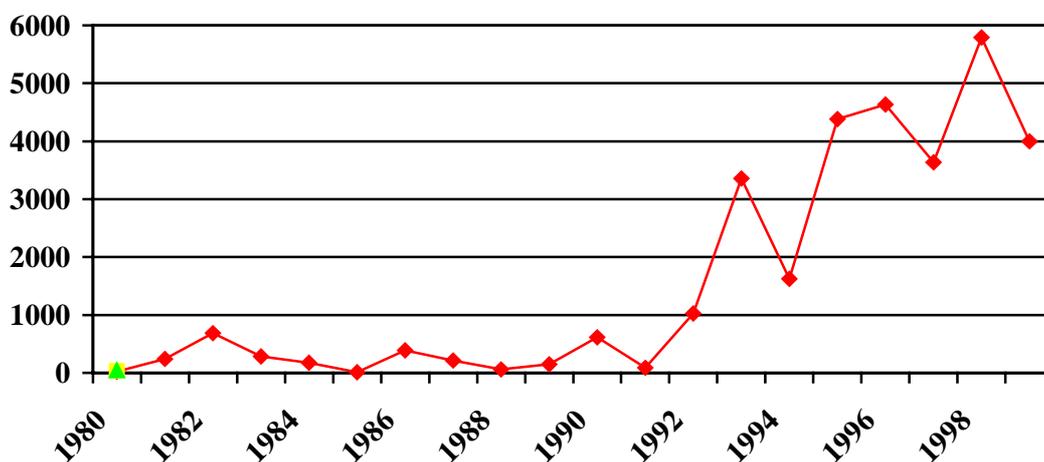


Figure 1 : Notification des cas de dengue dans les pays membres du CAREC : 1980-1999.

Les notifications de mortalité et de morbidité sont envoyées par les pays membres par différents cheminement à l'unité d'épidémiologie du CAREC où les données sont consolidées et analysées dans une base de données régionales. L'analyse des données des vingt et un pays membres est faite au CAREC et publiée dans un bulletin trimestriel. La PAHO procède à une analyse de la grande Caraïbe, incluant Cuba, Haïti et la République dominicaine, à partir du bureau de l'OMS en République dominicaine. Des bulletins d'alertes sont publiés par le CAREC pour ses pays membres mais aussi pour les pays voisins immédiats, y compris les trois départements français. Le comité scientifique du CAREC vient de se prononcer en mars 2002 pour une réforme de la surveillance et de la rétro-information avec un meilleur usage des données par sexe et par groupe d'âge, une analyse par groupe de pays et, pour la sous-région, l'édition d'un bulletin électronique hebdomadaire de la dengue et une amélioration de l'analyse trimestrielle.

Quoique le paludisme reste au niveau mondial la maladie à transmission vectorielle la plus importante, la dengue revêt un intérêt particulier pour la région des Caraïbes, où son incidence a constamment augmenté au cours des années (cf. plus haut figure 1). Cette croissance a été causée par une régulière augmentation des épidémies dans certains pays de la région en particulier la Barbade, Belize, le Surinam, Trinité-et-Tobago et la Jamaïque. Par exemple, le taux d'incidence annuelle a atteint 800 cas pour 100 000 habitants pendant l'épidémie de 1995 à la Barbade. Dans d'autres pays, la situation épidémiologique a surtout consisté en de petites épidémies localisées avec un taux d'incidence variant de 1,4 à 73 cas pour 100 000 habitants.

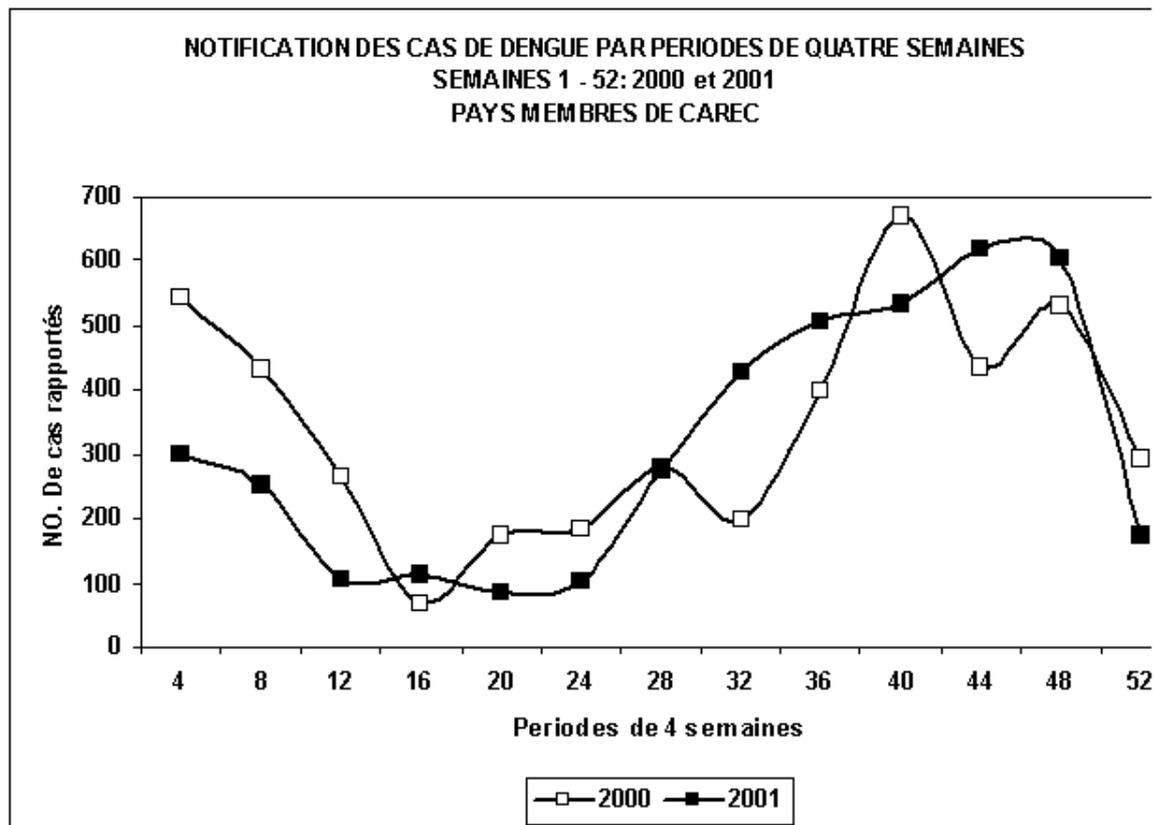


Figure 2. Notifications des cas de dengue par périodes de quatre semaines (2000-2001, pays membres du CAREC).

Les départements français de Martinique, de Guadeloupe et de Guyane (qui ne sont pas membres du CAREC) rapportent des situations épidémiologiques similaires. Cependant, une incidence annuelle de 1880 cas suspects/ 100 000 habitants a été rapportée dans le département de la Guyane en 1998.

Le CAREC suit régulièrement le profil des quatre sérotypes de dengue isolés dans les pays placés sous sa responsabilité ; les identifications sont principalement du ressort du laboratoire du CAREC basé à Trinité-et-Tobago : Trinidad Regional Virus Laboratory (TRVL). L'étude montre qu'au cours des vingt dernières années, les quatre types de sérotypes ont circulé dans la sous-région :

- Den-1 a été responsable d'épidémies limitées à la Barbade et à Trinité-et-Tobago en 1990-1991, mais des épidémies sévères sont survenues en 1995-1996. Ce sérotype a circulé au Surinam en 1981, en 1992 et en 1998.
- Den-2 a circulé de 1987 à 1990 à la Barbade et à Trinité-et-Tobago, où il fut responsable d'épidémies limitées, mais aussi d'épidémies importantes en 1998. Depuis cette date, Den-1 et Den-2 sont endémiques dans les deux pays. Den-2 a été responsable de petites épidémies au Surinam en 1987, mais aussi d'épidémies importantes en 1993 et 1999-2000.
- Den-3 est réapparu dans les Amériques en 1994 et a été responsable d'épidémies majeures en Jamaïque en 1998. Ultérieurement, des épidémies limitées ont été signalées à la Barbade, Grenade, Aruba, Belize et dans les départements de Martinique et de Guyane.
- Den-4 est présent dans les Caraïbes depuis 1980. Cependant, la seule épidémie importante due à ce sérotype est survenue aux Bahamas en 1998 avec un taux d'incidence de 116,7 /100 000.

La dengue hémorragique (DHF) est en train de devenir un problème important dans plusieurs pays tels que Trinité-et-Tobago, le Surinam, la Jamaïque et la Barbade. 149 et 69 cas de dengue hémorragique confirmés ou suspectés ont été respectivement notifiés en 1998 et 1999 à Trinité-et-Tobago.

Réseaux régionaux non liés à l'OMS et à la PAHO

Réseau sous-régional de la région de l'Amazonie

En 1998, le Brésil a fait d'importants progrès pour intégrer la surveillance et le contrôle des maladies transmissibles avec les pays voisins. Non seulement les définitions cliniques sont progressivement standardisées, mais des guides de contrôle des maladies ont été élaborés et des projets de recherche identifiés en commun. Des réunions trimestrielles ont été organisées, d'abord avec le Chili. Des projets de collaboration bilatéraux et trilatéraux sur la surveillance et le contrôle des maladies transmissibles sont en cours avec l'Uruguay, l'Argentine, le Paraguay, la Colombie et le Venezuela. On ignore si ces projets portent sur la prévention et le contrôle de la dengue. Des négociations sont en cours pour inclure le Surinam, l'Équateur et la Guyane dans le réseau.

GEIS (pour Global Emerging Infections System Program), ou Système global de surveillance des maladies émergentes

Le GEIS est un programme ciblé du département de la Défense des États-Unis destiné à identifier et combattre les maladies émergentes dans le monde. Il implique les centres militaires de recherche médicale du gouvernement des États-Unis localisés aussi bien sur le territoire national qu'à l'étranger.

Les principaux objectifs assignés à ce programme tiennent dans la surveillance, la recherche, le développement et l'intégration, la formation et le renforcement des capacités nationales en termes de réponse aux maladies émergentes. Il coordonne le travail de cinq laboratoires liés à la Défense répartis dans le monde, dont le Navy Medical Research Center (NAMRU), à Lima, au Pérou. La dengue est une de ses priorités de recherche. Le centre de Lima coopère avec les gouvernements, les institutions scientifiques et les organisations non gouvernementales dans la région.

Différentes réunions tant au niveau global que régional ont montré qu'il existe un consensus sur la nécessité d'une surveillance coordonnée au niveau inter-pays, ou associant cliniciens, épidémiologistes et personnel des laboratoires afin de mieux détecter et neutraliser la dengue et sa forme hémorragique.

Un certain nombre d'actions prioritaires s'imposent :

- une meilleure utilisation des réseaux de communications électroniques ;
- la nécessité de renforcer la surveillance syndromique de la dengue par une meilleure utilisation des sites sentinelles ;
- l'harmonisation des définitions cliniques et la définition d'algorithmes de diagnostic et de traitements ;
- l'intégration des laboratoires.

Un certain nombre de facteurs posent encore problème au niveau régional, et l'appui de la PAHO et de l'OMS pourrait être nécessaire pour :

- résoudre le problème associé à l'approvisionnement en réactifs, y compris les aspects relatifs au coût et à l'achat groupé ;
- stimuler le développement de la coopération technique entre les pays de la région afin de faciliter le transfert de technologie et la formation commune ;
- identifier des mécanismes pour faciliter le transport des échantillons diagnostiques ;
- aider la participation à divers forums et coordonner la coopération technique entre les pays de la région ;
- établir et standardiser les mécanismes de communication entre pays de la région ;
- fournir des modèles standards pour l'entrée des données.

Participation de la France à la coopération internationale pour la lutte contre la dengue dans le cadre de l'OMS et de la PAHO

Engagement politique

La France est un des membres fondateurs de l'OMS (1947) et un membre actif de la PAHO avec droit de vote. Elle a adopté toutes les résolutions de l'OMS et de la PAHO et elle s'est engagée à les mettre en œuvre et à faire des rapports réguliers sur leur mise en œuvre.

Participation technique à la définition des politiques

La France, par l'intermédiaire du Centre collaborateur OMS pour les arboviroses de l'Institut Pasteur, décentralisé à Lyon, est un des acteurs majeurs des réunions techniques de l'OMS. Le réseau international des instituts Pasteur contribue également à ces activités.

Participation au programme TDR

La France, qui a apporté sa contribution à TDR à ses débuts, ne participe pas pour l'instant au financement des activités de recherche de ce programme sur la dengue.

Équipes françaises de recherche travaillant dans le domaine de la dengue et des arboviroses

L'Institut Pasteur de Paris et le réseau international des instituts Pasteur, par l'intermédiaire des instituts Pasteur de Nouméa et de Guyane, l'Institut de recherche pour le développement, par l'intermédiaire de ses unités de recherche « Maladies virales émergentes et systèmes d'information » et « Caractérisation et gestion des populations de vecteurs », et l'Inserm (DengueNet) sont partiellement impliqués dans la recherche sur la dengue en France. Un recensement exhaustif des équipes françaises de recherche travaillant dans ce domaine n'a pu être réalisé.

Participation de la France à un échange d'informations avec le CAREC

Une collaboration informelle s'est établie entre l'Institut de veille sanitaire, par l'intermédiaire de la Cellule inter-régionale d'épidémiologie (CIRE) pour la région Antilles-Guyane, créée en 1997 et basée en Martinique, et la division épidémiologique du CAREC. Les informations sur la situation épidémiologique de la dengue dans les trois départements sont transmises trimestriellement et incorporées dans les informations régionales collectées par le CAREC. De la même façon, les informations des pays de la Caraïbe sont transmises à la CIRE *via* le CAREC, et le système fonctionne à la satisfaction générale de tous les acteurs. La CIRE peut donc être considérée comme une structure partenaire du CAREC.

Par ailleurs, depuis 1998, un poste d'assistant technique français en poste au CAREC a été créé par le ministère des Affaires étrangères ; ses termes de référence incluent la coopération entre le CAREC et la CIRE. Le poste est actuellement occupé par un épidémiologiste français dont le travail est exemplaire. Le Surinam, pays contigu de la Guyane, a été inclus dans les pays de la Zone d'action prioritaire du ministère des Affaires étrangères, et un projet de coopération de trois ans a été développé entre ce pays et la France pour la surveillance et le contrôle des maladies transmissibles dans la zone du fleuve Maroni. Ce projet, qui a initialement mis l'accent sur le paludisme, devrait être étendu à la surveillance de la dengue.

Recommandations

Surveillance épidémiologique

Dans le système français, les données sanitaires sont recueillies par les directions départementales des Affaires sanitaires et sociales (DDASS). Dans les départements français des Antilles, les structures équivalentes aux DDASS sont les directions de la Santé et du Développement social (DSDS). Elles animent les réseaux sentinelles de surveillance dans les trois départements et

assurent le recueil, l'analyse et la dissémination des données de la dengue et de sa forme hémorragique.

Ni la dengue ni sa forme hémorragique ne font partie des maladies à notification ou à déclaration obligatoire en France. Il n'y a pas d'obligation réglementaire de recueillir les données sur la dengue.

De plus, la France a souscrit à la décision du conseil du Parlement européen³ relative à la déclaration obligatoire des maladies importées graves. Selon l'annexe 1 de ce document, les maladies virales hémorragiques doivent être déclarées. Bien qu'elle soit une maladie virale à potentiel hémorragique, il n'est pas certain que la dengue, dont le potentiel épidémique en France métropolitaine est nul, soit considérée comme une maladie à déclaration obligatoire. Il est à noter que la dengue hémorragique est classée comme telle dans les pays membres du CAREC. En outre, les critères de l'OMS de déclaration de dengue et de dengue hémorragique ne sont pas ceux qui sont appliqués dans les trois départements. Les critères cliniques, mais aussi biologiques, font partie intégrante de la déclaration des cas confirmés, ainsi que des cas probables dans les critères internationaux, ce qui ne correspond pas à la définition utilisée localement. Malgré les essais d'harmonisation entrepris par la CIRE, toute comparaison internationale est illusoire, en particulier avec les autres pays de la région.

Bien que la définition OMS ne soit pas parfaite, elle permet aux niveaux national et international de procéder à une comparaison des données. La France a au demeurant endossé en 2001 la recommandation de la PAHO et, en mai 2002, celle de l'OMS de mai 2002 (WHA55.R19) (cf. *supra*).

L'Institut national de veille sanitaire (IVS) est la structure compétente pour affiner les définitions des cas de dengue et de dengue hémorragique en vue de procéder à des comparaisons au plan international. En consultation avec les partenaires locaux, l'IVS devrait se prononcer sur les possibilités et les problèmes potentiels posés par la mise en place de la notification obligatoire de la dengue et sur la nécessité de la déclaration obligatoire des formes hémorragiques, en fonction des engagements internationaux souscrits par la France.

Renforcement du rôle du laboratoire de l'Institut Pasteur de Guyane

L'Institut Pasteur de Guyane est le centre national de référence pour les arboviroses. Il devrait apporter un appui technique aux laboratoires locaux, non seulement au niveau de la Guyane, comme c'est le cas actuellement, mais également en Guadeloupe et en Martinique, en particulier pour la définition et la standardisation des techniques à utiliser et la confirmation des cas suspects. Il pourrait aussi participer à la mise en place, d'une part, d'un réseau de laboratoires de surveillance agissant en étroite coopération avec la surveillance épidémiologique, et, d'autre part, d'un programme de contrôle de qualité.

Les fonctions et responsabilités de l'Institut Pasteur de Guyane doivent être revues dans l'optique d'un renforcement de son implication dans la prévention et la lutte contre la dengue au niveau interdépartemental, les moyens humains et matériels requis pour y parvenir devant être mis à sa disposition.

Collaboration avec le CAREC

Une structure de coordination épidémiologique, la Cellule interrégionale d'épidémiologie (CIRE), a été mise en place en octobre 1997. Elle vient en appui aux trois DSDS, valide les données et assure la diffusion des données aux instances internationales, en particulier au CAREC, sans que cette mission ne lui soit officiellement confiée. Par ailleurs, les membres de cette cellule participent régulièrement aux réunions organisées par le CAREC sur la surveillance épidémiologique. Ce système fonctionne à la satisfaction de tous.

De plus, la coopération française met à la disposition du CAREC une assistance technique, qui joue un rôle important dans le renforcement de la coopération technique entre les DFA et les pays des Caraïbes.

Les échanges de données avec le CAREC doivent être inclus dans les termes de référence de la CIRE, et la participation déjà active des épidémiologistes de la CIRE aux réunions de la PAHO et du

³ Journal officiel des Communautés européennes : décision 2119/98/EC, publiée au Journal officiel, L28 du 3.2.2000.

CAREC doit être officialisée et encouragée. La mise à disposition d'une expertise technique auprès du CAREC doit être pérennisée.

Collaboration scientifique avec les autres pays de la région

Dans le domaine de la prévention et de la lutte contre la dengue, la mise en commun des expériences est un facteur essentiel pour permettre un transfert des connaissances sur cette affection et une meilleure préparation du programme.

La proximité de la Guyane avec le Brésil impose une participation des scientifiques français (CIRE et Institut Pasteur de Guyane) aux réunions du réseau Amazone animé par le Brésil.

L'Institut Pasteur de Guyane doit participer aux réunions régionales sur le diagnostic de l'infection par le virus de la dengue.

Les projets de recherche sur la dengue dans la région devraient être recensés par l'IPR et l'Institut Pasteur de Guyane avec l'appui du Centre collaborateur de l'OMS sur les arboviroses de Lyon.

L'expérience de mobilisation sociale pour la lutte contre la dengue étant très avancée dans plusieurs pays des Caraïbes, les structures chargées de la mobilisation sociale dans les DFA devraient recenser ces expériences et prendre attache avec les plus prometteuses.

Valorisation de l'expertise française dans la région

Les DFA, de même que l'IRD et le réseau des instituts Pasteur, ont dans plusieurs domaines une compétence technique qui fait défaut à plusieurs pays de la région. On peut citer entre autres exemples la mise en place de réseaux de surveillance sentinelle par la CIRE, l'application des techniques de mesures des populations larvaires de moustiques (indice pondéré), mais aussi la mise en œuvre de systèmes de surveillance de la résistance aux insecticides...

Les points forts de l'expertise française, tant au niveau des DFA que de la métropole, dans le domaine de la prévention et de la lutte contre la dengue et dans celui de la recherche, ainsi que ses avantages comparatifs par rapport à l'expertise existante dans la région, devraient être recensés par l'IVS, l'Institut Pasteur et l'IRD, et discutés avec le ministère des Affaires étrangères pour identifier des programmes potentiels de coopérations avec les pays de la Caraïbe et d'Amérique latine.

Références bibliographiques

- 1990 - Dengue hemorrhagic fever in Venezuela. *Epidemiol Bull.* 11 (2): 7-9.
- BRETON R., 1978 - *Relation de l'île de la Guadeloupe*. Basse Terre, Société d'histoire de la Guadeloupe, 214 p.
- BROWN A. W. A., 1977 - « Yellow Fever, dengue and dengue hemorrhagic fever ». In Howe G. M. : *A World Geography of Human Disease*, London, New York, Academic Press : 271-317.
- DU TERTRE R.P. J.B., 1978 - *Histoire générale des Antilles habitées par les Français*. Paris, Edition et diffusion de la culture antillaise, 4 vol..
- GRATZ N. G., KNUDSEN B. A., 1997 - The rise and spread of dengue, dengue hemorrhagic fever and its vectors: a historical review (up to 1995). *WHO, CRD/FIL (DEN) 96.7*.
- GUBLER D. J., CLARK G. G., 1995 - Dengue/ Dengue Hemorrhagic Fever: The Emergence of a Global Health Problem, *Emerging Infectious Diseases* 1(2) : 55-57.
- GUBLER D. J., TRENT D. W., 1994 - Emergence of epidemic dengue/dengue haemorrhagic fever as a public health problem in the Americas, *Infectious Agents and Disease*, 2 (6) : 383-393.
- JOHNSTON K. M., HALSTEAD S. B., COHEN S. N., 1967 - Hemorrhagic fevers of Southeast Asia and South America : A comparative appraisal. *Prog. Med. Viroll.*, 9 : 105-158.
- KOURI, G., GUZMAN, M. G., BRAVO, J., 1986 - Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ.* 20 (1): 24-30.

- MAS P., 1977 – « Dengue fever in Cuba: some laboratory aspects ». In *Dengue in the Caribbean*, PAHO Scientific Pub. 375 Washington, D.C. : 40-43.
- NOGUEIRA, R. M., SCHATZMAYR, H. G., MIAGOSTOVICH, M. P., FARIAS, M. F., FARIAS FILHO, J. D., 1988 - Virological study of a dengue type 1 epidemic at Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 83 (2): 219-225.
- OMS, 2002 - *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 77 (13) : 97.
- OMS, 2002 - *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 77 (6) : 41-46.
- PAHO, 1942 - Pan American Sanitary Conference Resolution CSP11.R11.
- PAHO, 1947 - Directing Council Resolution CD1 R1.
- PAHO, 1971 (CE66.R5 et CD20.R13), 1978 (CSP20.R22), 1981 (CD28.R21), 1982 (CSP21.R8), 1985 (CD31.R26), 1986 (CSP22.R25), 1987 (CE99.R6) et 1988 (CD101.R19 et CD33.R19).
- PAHO, 1994 - Dengue and Dengue Hemorrhagic in the Americas: Guidelines for Prevention and Control (Scientific Publication Number 548).
- PAHO, 1996 - Report of a meeting of dengue laboratories in the Americas Rio de Janeiro. document PAHO/HCP/HCT/93/97.
- PAHO, 1999 - A Blueprint for Action for the Next Generation: Dengue Prevention and Control. (PAHO/HCP/HCT/136/99).
- PAHO, 2000 - Report Third Meeting of the Surveillance Networks for Emerging Infectious Diseases in the Amazon and Southern Cone Regions, Atlanta, Georgia, PAHO/HCP/HCT/178/01.
- PAHO, 2001 - Number of Reported Cases of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) in the America by Country.
- RICE L., 1923 - Dengue fever, a clinical report of the Galveston epidemic of 1922. *Am. J. Trop. Med.*, 3(2) : 73-90.
- ROBERT I. R., 2001 - Pesticides and Public Health : Integrated Methods of Mosquito Management. *Emerging Infectious Diseases*, 7(1) : 17-23.
- SILER J. F., 1935 – « Dengue Fever ». In MC KINLEY E. B. (ed.) : *The Geography of Disease*, Washington, D.C., George Washington University Press : 402-407.
- WHO, 1994 - Meeting on laboratory diagnosis of dengue virus infections Cincinnati, Ohio. document CDS/BVI/95.1.

CHAPITRE 11

L'apport des nouvelles technologies de l'information à l'amélioration de la surveillance et du contrôle de la dengue

Philippe BARBAZAN

Introduction

La dengue est un problème de santé publique dans l'ensemble de la région caraïbe depuis le début des années 1980. Dans les départements français d'Amérique (DFA), une forme sévère de la dengue, la dengue hémorragique (DH), est apparue en 1991, 1994 et 1995 respectivement en Guyane, Guadeloupe et Martinique. Les stratégies de prévention et de lutte utilisées dans les DFA (« The only method for the prevention and control of the disease is vector control », WHO, 1991¹) sont similaires à celles appliquées dans les autres régions du monde où la transmission de la dengue est endémique ou épidémique. Ces stratégies n'ont pu empêcher ni l'expansion de la maladie dans la plupart des pays de la région ni le développement d'épidémies.

L'amélioration du contrôle de la diffusion de la dengue passe par une plus grande précision de l'information sur les caractéristiques de l'infection, les populations humaines, les périodes et les zones à risque, ainsi que par une rapidité accrue du transfert de cette information.

L'optimisation des méthodes actuelles de surveillance et de lutte et le développement de nouvelles approches se révèlent nécessaires. Le développement de la micro-informatique et des réseaux de communication met à la disposition des acteurs de la lutte contre la dengue de nouvelles données (en grand nombre et plus rapidement) en même temps que de nouveaux outils pour les traiter, les stocker et les transférer. Il s'agit principalement de tests statistiques spécifiques, de logiciels de gestion des bases de données, de données satellitaires, de systèmes d'information géographiques (SIG), de l'utilisation du réseau Internet. Par ailleurs, les nouveaux outils de la biologie moléculaire permettent une connaissance plus rapide et spécifique des sérotypes et des génotypes des souches de virus circulants, et ils ouvrent des champs nouveaux à la recherche.

Amélioration des outils de la surveillance

Cette amélioration est fonction de la situation existante, telle que décrite par Chaud et Blateau en 1998 (Chaud, Blateau, 1998), des résultats attendus et des moyens disponibles. Le but principal assigné à la surveillance est de détecter précocement, si possible dans leur totalité, les cas de dengue clinique, d'en identifier les variations significatives (pour l'essentiel, les accroissements de l'incidence ou les modifications de la sévérité de la FD), puis d'activer les dispositifs de lutte.

¹ Voir plus particulièrement WHO, 2001.

Les types de données nécessaires à la surveillance

Données issues de la surveillance épidémiologique et de la surveillance entomologique. Dans les DFA, la dengue est surveillée et décrite pour l'essentiel à partir de deux systèmes : le suivi des sérologies et les rapports des médecins sentinelles. Ces deux systèmes d'identification des cas de dengue apportent des informations complémentaires : les médecins sentinelles permettent une identification rapide, à l'échelle des communes, de variations de l'ensemble des indicateurs classiques de la maladie : incidences, prévalence, gravité, mortalité. Les sérologies ne sont pas demandées systématiquement ; elles sont accompagnées de fiches décrivant le consultant (âge, adresse, dates du début de la maladie), permettant de valider l'information en provenance des médecins sentinelles et d'apporter plus de précision dans la localisation (lieu d'habitation) des patients. Les données entomologiques sont récoltées quotidiennement, mais concernent chaque jour un nombre limité de maisons. Chaque quartier est surveillé d'une à quatre fois par an, selon les départements.

Données non épidémiologiques, démographiques ou environnementales. Leur analyse doit permettre d'attribuer des niveaux de risque endémo-épidémique à différentes situations géographiques.

Validité de l'information des réseaux des médecins sentinelles et des laboratoires

Il est important de noter que les données épidémiologiques et entomologiques ne sont pas le résultat d'enquêtes spécifiquement élaborées pour une analyse statistique, avec par exemple des choix randomisés de patients, de médecins ou d'habitations. Ainsi les médecins sentinelles, les demandes de sérologies ou les habitations visitées dans le cadre de la surveillance des gîtes larvaires ne sont-ils représentatifs ni statistiquement ni géographiquement de la situation de la dengue. L'exploitation de ces données se heurte à plusieurs problèmes, déclinés ci-après.

Le diagnostic clinique ne peut être de certitude que s'il est confirmé par un diagnostic biologique. En Martinique, plus de 50 % des demandes de sérologies pour la dengue ne sont pas confirmées (tableau 1).

Sérologies demandées (1999-2001)	6289
Résultats positifs	3066
Résultats négatifs	2939
Autres : douteux, intermédiaires, information erronée	284

Tableau 1. Proportion de résultats positifs pour les sérologies demandées par les médecins de Martinique pour des cas cliniques de dengue.

Le recueil hebdomadaire des données des médecins sentinelles est effectué seulement en fin de semaine par contact téléphonique par les services des DDASS. Ces données sont parfois annoncées « de mémoire », ajoutant un risque d'erreurs de transcription à celui dû à la transmission téléphonique.

Le temps de réponse. Les déclarations des cas cliniques de dengue des médecins sentinelles sont transmises à la fin de chaque semaine. En revanche, les résultats des sérologies sont connus avec un délai de 10 à 20 jours, qui peut même atteindre plusieurs semaines.

L'adressage des patients est souvent insuffisant pour localiser précisément leur lieu d'habitation (Chaud, Blateau, 1998). Les adresses des patients peuvent référer à divers types d'unités spatiales (rues, quartiers, communes) avec des dénominations administratives ou coutumières, ce qui constitue un obstacle sérieux à la mise en place d'une informatisation simple et automatisée des données (tableau 2).

Chemin PELAGE
XX Rue ETIENNE-SICOT
ACAJOU
Demander MME Dxxxxx XXXX au LDH
Lot. DESCHAMPS

Tableau 2. Types d'adresses rencontrés dans les fichiers « Médecins sentinelles » et « Sérologies » de la Martinique.

En Martinique, pendant la période 1999-2001, sur les 3066 dossiers de sérologies positives, quatre-vingts ne comprenaient pas le nom de la commune et 558 ne portaient pas de nom de rue ou de quartier (source : DDASS-Martinique). Le même problème se pose en Guyane et en Guadeloupe (Yébakima, comm. pers.).

Les données des services de démoustication

La surveillance entomologique est fondée sur le suivi et la destruction des gîtes larvaires potentiels lors de visites domiciliaires. Une part importante de l'information de la population portant sur la destruction des gîtes larvaires est donnée lors de ces visites par les agents des services de démoustication, qui jouent donc un rôle essentiel dans la prévention. À partir de cette surveillance (pour la Guyane et pour la Guadeloupe) ou à partir des relevés spécifiques (pour la Martinique) sont établis des indices entomologiques, établissant une corrélation entre le nombre de gîtes potentiels ou positifs et le nombre d'habitants ou d'habitations. En Martinique, la prise en compte de la productivité moyenne des différentes catégories de gîtes (indice pondéré Yébakima, 1991) permet une meilleure approximation dans l'évaluation des densités probables d'adultes. Les activités de lutte entreprises, destruction de gîtes et utilisation d'insecticides, sont consignées.

Les pratiques de la lutte antivectorielle dans les DFA ont fait l'objet d'expertises techniques confiées à l'IRD en 1997 (Guadeloupe et Martinique, P. Guillet, 1997) et en 2002 (Guyane, P. Carnevale, comm. pers.). En période de transmission endémique à faible incidence, la lutte a une composante préventive qui se confond avec la surveillance entomologique. En période épidémique, des pulvérisations d'insecticides adulticides sont réalisées dans les zones qui sont le plus touchées ; elles visent à interrompre la transmission et à éviter la propagation de l'épidémie.

L'efficacité des actions de prévention et de lutte antivectorielle est très liée, non seulement à la qualité des intervenants, mais aussi à la définition des périodes et des zones où elles doivent être appliquées et /ou renforcées. En particulier, l'amélioration du contrôle passe par une plus grande précision de l'information définissant les périodes et les zones à risque, et par une plus grande rapidité dans le transfert de l'information recueillie par les agents de la démoustication lors de leurs visites domiciliaires. L'utilisation de l'information entomologique définie par les indices classiques (indices larvaires, taux d'agressivité...) est insuffisante comme signal d'alerte de la survenue d'une épidémie. En effet, la relation densité de vecteurs-niveau d'incidence n'est pas quantitativement établie. De plus, les activités de prévention et de lutte actuellement appliquées ne font pas l'objet d'une évaluation spécifique en termes de réduction de la transmission.

Autres données épidémiologiques

Données virologiques

L'identification du virus et sa caractérisation, rarement effectuées, ne peuvent constituer seules un outil dans la surveillance globale de l'incidence de la dengue. Ces informations sont cependant extrêmement importantes lorsqu'on les étudie en tenant compte de la circulation antérieure de sérotypes responsables d'épidémies locales dans les DFA ou dans la région Caraïbe. Elles permettent alors de localiser l'origine spatiale des épidémies, de prévoir l'émergence de souches virulentes dans les DFA, de déterminer l'immunité relative des populations, au niveau communal, vis-à-vis des différents sérotypes du virus de la dengue, etc. L'ensemble de l'information sur les sérotypes ayant circulé dans les DFA doit donc être centralisé et analysé.

Données cliniques

Syndromes cliniques graves. La réduction de la mortalité implique la mise en évidence précoce de changements épidémiologiques, comme l'irruption d'un nouveau sérotype ou d'une souche de pathogénicité accrue, en privilégiant principalement les informations provenant de l'ensemble de la région Caraïbe. En particulier, l'identification des cas de dengue hémorragique est très importante. Selon certains auteurs, en zone endémique, la dengue hémorragique survient très généralement chez les personnes infectées par un virus de la dengue, mais possédant des anticorps hétérologues dus à une infection antérieure par un autre sérotype, ou chez les enfants de moins de six mois, nés d'une mère porteuse d'anticorps hétérologues (Halstead *et al.*, 1970). Malgré leur relative faible fréquence (de l'ordre de 1 % des cas de dengue), la déclaration de cas de dengue hémorragique est un signal d'alerte pouvant exprimer la circulation de plusieurs sérotypes dans une même zone. Une pathogénicité accrue peut également être associée à l'arrivée de souches virales (génotypes) virulentes, ou bien à la variabilité génétique des populations d'hôtes.

L'âge des patients est également important pour la surveillance de l'apparition de formes graves de dengue : dans de nombreuses zones endémiques d'Asie du Sud-Est, on a observé une plus grande proportion de cas de dengue hémorragique dans les classes jeunes, considérées comme des populations à risque. De plus, une variation de l'âge moyen des patients peut signaler le retour (figure 1) ou l'émergence d'un nouveau sérotype (figure 2).

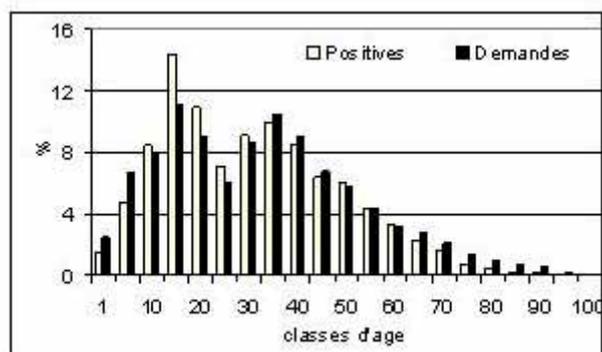


Figure 1. Distribution des classes d'âge des patients confirmés (sérologies positives pour les virus de la dengue) en Martinique entre 1997 et 2001.

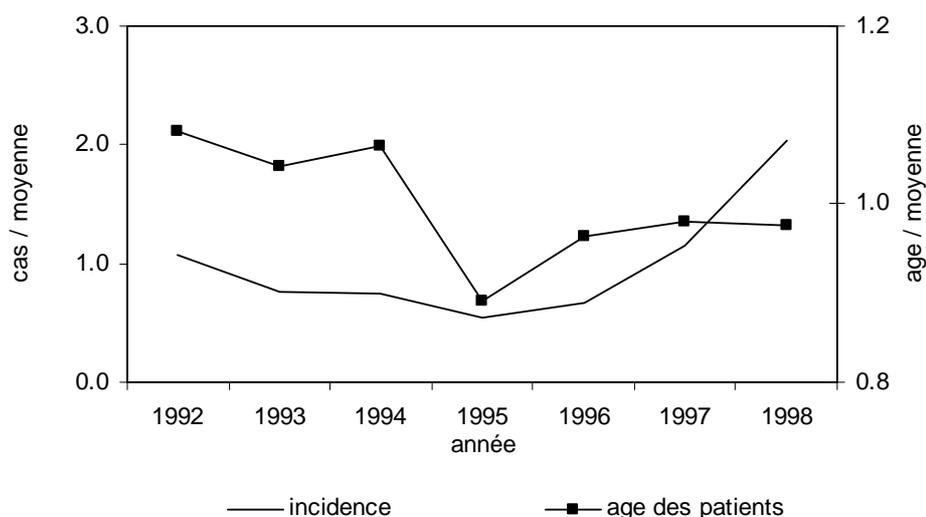


Figure 2. Incidence de la DHF et variations de l'âge moyen des patients en période de transmission endémique (1992-1996) et épidémique (1997-1998), province de Nakhon Pathom, Thaïlande.

Dans la figure 2, le premier axe des ordonnées (âge) donne la variation de l'âge moyen des cas d'une année par rapport à l'âge moyen de l'ensemble de la période (1992-1998). Le deuxième axe des ordonnées (incidence)

donne la variation de l'incidence de chaque année par rapport à l'incidence moyenne de l'ensemble de la période (1992-1998).

À la figure 1, le creux observé sur la courbe de répartition de l'incidence de la dengue en Martinique, au niveau de la classe d'âge des 20 ans, est à rapprocher du fait que le sérotype 3 majoritaire lors de l'épidémie de 2001 n'avait pas été isolé en Martinique depuis 20 ans. À la figure 2, la transmission endémique constante du ou des mêmes sérotypes de 1992 à 1996 dans une province de Thaïlande est associée à une baisse de l'âge moyen des patients : les classes âgées étant progressivement immunisées, les nouveaux cas interviennent de façon relativement plus fréquente chez les très jeunes. L'épidémie de 1997-1998 liée à l'augmentation de l'incidence d'un sérotype jusque-là moins fréquent s'est accompagnée d'une élévation de l'âge moyen des patients montrant que les classes plus âgées, au moins celles qui sont nées depuis la précédente circulation de ce sérotype, étaient de nouveau recrutées dans la transmission.

Transmission silencieuse. Une grande proportion des cas d'infection par des virus de la dengue (80 à 90 %) est asymptomatique ou de type pseudo-grippal bénin (Chen *et al.*, 1996). Du point de vue conceptuel, la surveillance de la maladie doit donc être distinguée de la surveillance de la transmission virale. En Thaïlande, les niveaux de prévalence en anticorps observés dans la population adulte sont très élevés, supérieurs à 90 %. Le maintien de cette forte prévalence en anticorps implique une incidence annuelle de l'ordre de 5 à 10 %, soit 2 à 5 millions d'infections par des virus de la dengue chaque année. Cette valeur doit être comparée à l'incidence annuelle déclarée de la dengue hémorragique qui est de l'ordre de 50 à 100 pour 100 000 habitants en période endémique et pouvant atteindre 300 pour 100 000 en période épidémique, soit seulement de 0,05 à 0,3 % de la population totale.

Il est probable que dans les DFA aussi une partie importante des cas de dengue n'est pas diagnostiquée. Le système de surveillance épidémiologique pourrait permettre, par le biais d'enquêtes sérologiques raisonnées, d'évaluer quantitativement cette transmission silencieuse.

Divers indicateurs biologiques peuvent également être utilisés pour la mise en évidence précoce de cas de dengue : thrombopénies, leucopénies, NFS, gouttes épaisses négatives en *Plasmodium* (méthode développée en Guyane).

Amélioration du recueil de l'information

L'automatisation du recueil de l'information évite une partie des erreurs de transcription. Dans un premier temps, on peut procéder à partir de fiches types (données saisies dans un tableur du type Excel®, ou une base de données du type ACCESS®) à une saisie simplifiée de l'ensemble des informations nécessaires. En particulier, la case « adresse » peut être ainsi reliée à une liste exhaustive des noms de rues et de quartiers (bases de données relationnelles). L'automatisation du transfert hebdomadaire des résultats des médecins sentinelles, *via* le réseau Internet ou par télécopie, évitera les risques d'erreurs mentionnés au chapitre précédent.

Un adressage complet des données acquises (et de celles à venir) nécessite de recourir à une base de données qui intègre les coordonnées géographiques de toutes les habitations et les noms de tous leurs habitants. Une partie de l'information sur l'adresse des familles peut être obtenue à partir de l'annuaire téléphonique. En pratique, dans un premier temps, le plan cadastral ou les cartes des différentes communes peuvent être numérisés et utilisés par un logiciel spécifique (cf. ci-après). Un agent connaissant bien chaque commune peut ensuite localiser les cas déclarés par les médecins sentinelles, les demandes de sérologies et les fiches entomologiques. Le nombre d'équipes de surveillance entomologique étant réduit, il est possible d'équiper chacune d'elles avec un GPS (cf. ci après). Chaque maison visitée est ainsi systématiquement localisée, et les variables mesurées, entomologiques (indices larvaires, traitements insecticides), épidémiologiques, ou environnementales, sont ainsi automatiquement associées aux mêmes entités spatiales. De nombreux logiciels permettent de prendre en compte cette approche spatiale (ArcView®, MapINFO®, Savane®).

Développement des bases de données : une importante limitation à la réalisation de bases de données portant sur des individus est d'ordre légal ; ce type de base de données croisant plusieurs types d'informations, en particulier médicales, relève des lois sur les libertés individuelles, bien que

des dérogations soient envisageables². L'agrégation au moins partielle des cas (par rue ou par quartier) permettrait de préserver la confidentialité des informations tout en conservant une échelle d'étude suffisante pour l'analyse.

Analyses temporelles de l'information épidémiologique

Le traitement de l'information épidémiologique vise à mettre en évidence des modifications quantitatives intervenant dans les caractéristiques spatiales, temporelles, cliniques, de la maladie. Les méthodes de traitement ont donc à la fois une dimension dans le temps et dans l'espace, impliquant des types d'analyse statistique adaptés.

La première application du traitement statistique des données d'incidence est l'identification de changements significatifs dans le temps. Une épidémie est ainsi définie comme une augmentation significative (« anormale », c'est-à-dire sortant des limites des variations saisonnières habituellement observées) du nombre de cas par unité de temps dans un lieu donné. Plusieurs méthodes utilisant les différents types de données temporelles fournies par les systèmes de surveillance peuvent être envisagées.

Variations significatives du nombre de cas observés mensuellement, par rapport au nombre attendu. En Thaïlande, l'analyse rétrospective des données d'incidence de chacune des 73 provinces pendant une période de 18 ans a permis d'établir une moyenne, le « coefficient saisonnier », pour chacun des mois de l'année. Des variations statistiquement significatives (un écart type au-dessus du coefficient saisonnier) pendant deux mois consécutifs dans une même province apparaissent comme le signal d'une épidémie dans plus de 70 % des situations (figure 3), quatre à six mois avant le pic (Barbazan *et al.*, 2002). Cette méthode fonctionne surtout comme un système d'« alerte » destiné à attirer l'attention des responsables de la santé publique sur des zones précises où l'incidence de la maladie est effectivement en forte augmentation et où des campagnes de lutte préventives auront un meilleur rendement.

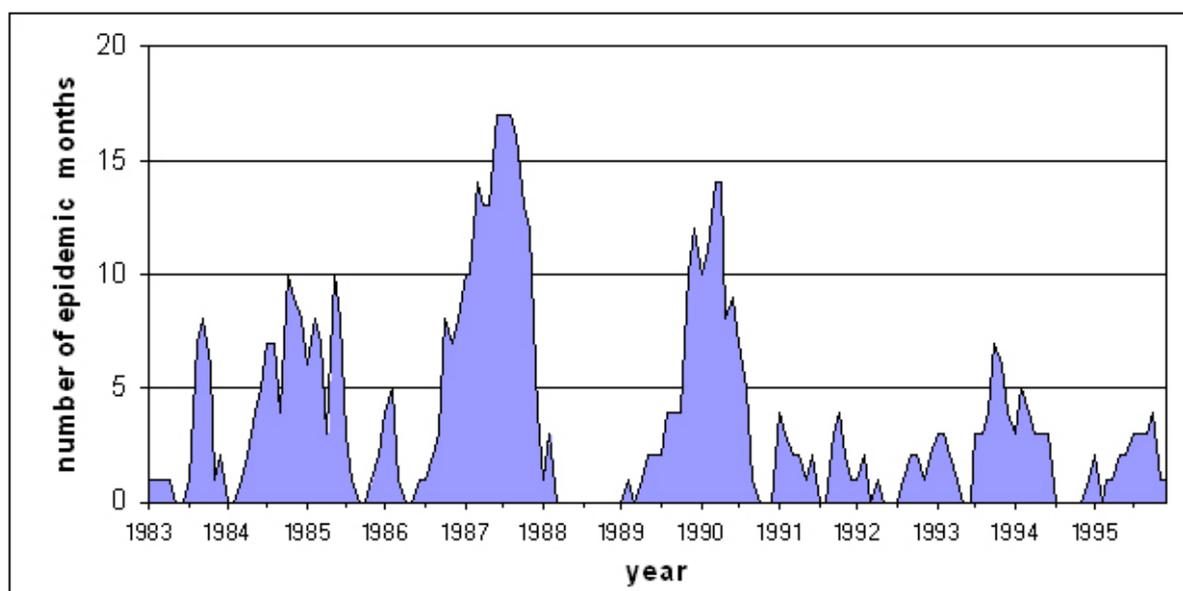


Figure 3. Distribution des périodes épidémiques parmi les 73 provinces de Thaïlande, 1983-1995.

² <http://www.cnil.fr/textes/index.htm> / décret n° 78-774 du 17 juillet 1978 pris pour l'application des chapitres I^{er} à IV et VII de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (*Journal officiel* du 23 juillet 1978), notamment : CHAPITRE III. Formalités préalables propres à la mise en œuvre de traitements automatisés d'informations nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé (introduit par décret n° 95-682 du 9 mai 1995, article 2). CHAPITRE IV. Formalités préalables à la mise en œuvre de traitements de données personnelles de santé à des fins d'évaluation ou d'analyse statistique des pratiques et des activités de soins et de prévention. (modifié par le décret n° 99-919 du 27 octobre 1999, article 2).

À Porto Rico, le « Center for Disease Control and Prevention » a mis en place un système similaire de surveillance des variations d'incidence de la dengue, utilisant des fluctuations significatives de plusieurs types d'indicateurs, tels que le nombre de consultations hospitalières.

D'autres méthodes statistiques classiques peuvent s'appliquer aux différentes variables épidémiologiques et entomologiques et permettre de procéder à une identification très précoce de changements significatifs : la loi de Poisson par exemple peut mettre en évidence des événements rares, comme les variations de la durée moyenne entre deux sérologies positives... L'échelle à laquelle les systèmes de surveillance sont réalisés implique cependant des limitations dans la finesse de l'analyse. Un aéroport ou un port peuvent être le lieu privilégié d'introduction de nouveaux sérotypes ; une école est un lieu à risque de survenue de cas graves ; mais la mise en évidence de cette émergence nécessite une finesse d'analyse qui ne peut être atteinte avec les types de données épidémiologiques actuellement disponibles dans les DFA. Compte tenu de l'échelle à laquelle ces données sont accessibles (la commune), une augmentation d'incidence au niveau d'une population locale (par exemple, celle des élèves) ne peut être décelée statistiquement et risque de ne pas apparaître si l'incidence au niveau de la commune n'augmente pas de façon significative. Il est donc nécessaire que les zones comprenant des activités à risque soient identifiées géographiquement et soient l'objet d'un suivi particulier, par un médecin sentinelle. La transmission sur le lieu de travail, ou à l'école, étant très probable du fait de l'agressivité diurne d'*Ae. aegypti*, l'analyse des données épidémiologiques devra aussi prendre en compte les activités professionnelles.

Analyse spatiale

Les analyses temporelles nécessitent des séries homogènes portant sur de longues périodes, qui sont souvent rares et difficiles à constituer. Par ailleurs, elles ne prennent en compte que des données ponctuelles, l'incidence dans un village par exemple, alors que la transmission est surtout dépendante des caractéristiques géographiques de l'espace d'étude : densité de l'habitat, climat, altitude, type d'agriculture. De même, des zones mitoyennes présentent généralement des environnements similaires (*a priori* plus similaires que des zones éloignées) et les phénomènes qui se développent dans une zone ont une forte probabilité de se développer ultérieurement dans les zones voisines (contagion), fournissant ainsi une possibilité supplémentaire d'anticiper des variations temporelles. Des entités présentant un faciès épidémiologique caractéristique, par exemple le niveau relatif de l'incidence en saison sèche et en saison pluvieuse, peuvent être étudiées de façon approfondie, et caractérisées géographiquement par leur type d'environnement, leur type d'urbanisation ou des facteurs socioculturels ; la présence d'entités similaires peut ensuite être recherchée dans l'ensemble de la zone étudiée, un risque similaire pouvant ainsi leur être attribué.

Plus généralement, les variables utilisées pour la description de l'incidence présentent des fluctuations dans l'espace, en fonction des regroupements de cas, de voies préférentielles de dispersion des vecteurs, des types d'environnements à risque, etc. L'analyse spatiale, appliquée à la surveillance de la dengue, vise à mettre en évidence les facteurs à l'origine de cette hétérogénéité spatiale et à définir des indicateurs pour la décrire et l'utiliser pour la prévision des variations d'incidence.

Hétérogénéité de l'espace de la transmission

Dans une population vierge de tout contact avec un virus de la dengue, une première source d'hétérogénéité est la répartition spatiale des individus, qui présente de grandes variations quantitatives. Dans les trois DFA, la densité du bâti varie de plus de 50 % dans les grandes agglomérations, telles que Cayenne, Fort-de-France, Pointe-à-Pitre, à moins de 5 % dans des petites communes de l'intérieur. Ces variations sont aussi qualitatives : les zones administratives, résidentielles, aéroportuaires et portuaires constituent des environnements très différents. Pour la Guyane, l'existence des zones frontalières avec le Brésil et le Surinam constitue un facteur supplémentaire d'hétérogénéité.

L'introduction d'un sérotype entraîne, de par le lieu même où elle intervient, une deuxième source d'hétérogénéité.

La propagation du virus dans la population va ensuite dépendre de la distribution des habitants et de la distribution des vecteurs, également très variables. En Martinique, en 2001, dans la commune du Lamentin, l'indice de Breteau, qui mesure le nombre de gîtes larvaires positifs pour *Ae. aegypti* pour 100 habitations, variait de 6,9 à Long Pré à 235,3 à Ressource. Des variations similaires sont également observées en Guadeloupe et en Guyane (Yébakima, comm. pers).

La transmission des virus de la dengue va générer une source supplémentaire d'hétérogénéité, due à la distribution différentielle de l'immunité acquise dans la population.

Les DFA sont à ce stade où le terrain de la transmission est formé de la superposition de plusieurs mosaïques : celle des différents niveaux de densité de la population humaine susceptible, celle des densités du vecteur, celle de la localisation des quatre sérotypes (Den-1, Den-2 et Den-3 circulent actuellement dans les trois DFA)... L'analyse des variables décrivant ces différents niveaux d'information a pour finalité la définition de zones à risque.

Principaux outils de l'épidémiologie spatiale

Système d'information géographique (SIG). C'est un logiciel permettant l'acquisition, le stockage et l'analyse de données spatialisées. Par extension, on appelle SIG l'ensemble de la base de données, du système d'analyse et des modes de restitution dédiés à une thématique particulière. Ainsi, on évoquera le « SIG Dengue ».

Un SIG stocke, gère et manipule des entités qui constituent les rangées d'un tableau. Les entités gérées par le SIG peuvent être :

- des points, par exemple, des maisons, des voitures, des stations météorologiques, etc. ;
- des lignes, par exemple, des routes, des rivières, etc. ;
- des polygones, par exemple, des communes, des champs, etc.

Ces entités sont caractérisées par des variables (les colonnes du tableau), dont les premières sont les coordonnées géographiques (longitude et latitude, x et y) permettant la localisation de l'entité. Les variables qualitatives ou quantitatives caractérisant les entités et l'espace où elles se trouvent sont innombrables ; elles doivent être précisément sélectionnées en fonction de la thématique ; de plus, elles doivent également être géoréférencées (localisées) pour pouvoir être appliquées aux entités.

Le système de positionnement global par satellite. Pour obtenir sur le terrain des coordonnées géographiques, on utilise le système GPS (en anglais *Global Positioning System*), un système portable de navigation et de localisation par satellite dont la précision va de 10 à 30 mètres en mode de positionnement absolu, suffisant pour séparer des habitations, à moins de 2 m, en mode de positionnement relatif (ou différentiel).

La télédétection : l'utilisation des images satellites et des photographies aériennes. L'utilisation de la cartographie traditionnelle sur support imprimé, dans le domaine de l'étude des déterminants environnementaux de la transmission de la dengue, rencontre inéluctablement des limites liées à leur mise à jour et à la quantification des variables spatiales :

- la caractérisation de l'occupation du sol nécessite, en particulier en milieu urbain, des remises à jour fréquentes, incompatibles avec le rythme de réalisation des cartes à partir des couvertures aériennes (plusieurs années) ;
- les cartes ne permettent pas directement une quantification des caractéristiques de l'habitat ;
- les calculs de surface et de distance sont complexes...

Si, pour une part, ces questions peuvent être résolues par la numérisation des cartes disponibles et leur traitement par des logiciels SIG, le recueil des informations sur l'évolution de l'occupation du sol doit être abordé par la télédétection. « La télédétection... regroupe l'ensemble des connaissances et des techniques utilisées pour l'observation, l'analyse, l'interprétation et la gestion de l'environnement, à partir de mesures et d'images obtenues à l'aide de plates-formes aéroportées, spatiales, terrestres ou maritimes » (Bonn, Rochon, 1993).

Les capteurs embarqués sur les satellites permettent de caractériser différents objets en fonction de leur réflectance spécifique. À partir de ces données radiométriques, on obtient des informations sur l'environnement : température au sol, quantité de végétation et son état, collections d'eau, zones urbanisées. Des études thématiques, qui requièrent une description précise de l'occupation du sol, utilisent des images satellites à haute résolution spatiale. Par exemple, les satellites SPOT (Système

pour l'observation de la Terre) ont une résolution (pixel) de 10×10 m en noir et blanc et 20×20 m en multispectral, et les images couvrent une zone de 60×60 km. De nombreuses applications des images satellitales ont été développées, initialement pour l'agriculture et la météorologie, puis pour caractériser de nombreuses composantes de l'environnement et leur évolution.

Télédétection et médecine. Les premières utilisations des données satellitales dans le domaine de la santé, et plus particulièrement des maladies à transmission vectorielle, datent de la fin des années 1980. Des applications utilisant principalement des données NOAA, Landsat, SPOT, ont entre autres été développées pour l'identification de facteurs de risque dans la transmission du paludisme, de la trypanosomiase animale en Afrique, la distribution des tiques.

La dengue étant une maladie directement liée à l'habitat de l'homme (transmission domestique, vecteur anthropophile), une approche utilisant une caractérisation des communautés humaines à partir d'images satellites semble pertinente. L'analyse en télédétection du milieu urbain présente cependant des difficultés particulières liées à la petite taille et à l'extrême hétérogénéité des objets urbains, à la pollution urbaine qui peut modifier sensiblement les caractéristiques radiométriques. Les analyses thématiques vont donc plus porter sur la structuration spatiale de l'habitat, la définition de zones homogènes (blocs, quartiers), prenant en compte leur taille, leur forme, la régularité de leur contour..., que sur la nature même des objets. Les changements dans l'urbain étant relativement peu rapides (par rapport par exemple à la végétation), des images d'une ancienneté de un, deux ou même trois ans sont suffisantes. Le problème de la couche nuageuse, quasi permanente dans les régions tropicales à certaines périodes de l'année, se pose avec moins d'acuité qu'en agriculture par exemple, car en toutes périodes une application des images satellitales au milieu urbain permet l'obtention de l'information nécessaire sur la répartition du bâti. L'association de plusieurs images incomplètes permet d'obtenir une couverture intégrale de la zone étudiée.

Analyse spatiale et dengue

Un SIG qui serait développé pour l'étude et la surveillance de la dengue devra être à même de caractériser des entités homogènes pour la transmission, de définir des zones à risque, d'anticiper des variations d'incidence dans une entité spatiale (un village par exemple) en prenant en compte les données en provenance de la province ou de la région dans lesquelles se situe cette entité.

Entités : l'objet minimal de l'étude est constitué par les individus, qui peuvent être regroupés dans des communautés, l'habitation, la rue, le quartier, la commune, le canton, le département ou la région ; chacun de ces niveaux peut être l'entité objet de l'étude, selon l'information disponible et la problématique.

Variables : pour un individu, la principale variable est celle qui catégorise son état épidémiologique (pour chaque virus) : sensible, infecté, immunisé, décédé. Nous avons vu que l'âge, la profession, l'adresse, la race, sont également utiles. Dans les communautés, les variables sont le nombre (ou le pourcentage) d'individus dans les différents états épidémiologiques (pour une période ou à un instant donnés). Les variables peuvent également décrire l'environnement, la densité de l'habitat, le climat, l'altitude. Enfin, elles peuvent aussi être qualitatives : type d'occupation du sol, d'urbanisation, facteurs socio-culturels. Cette extrême diversité des informations apparemment pertinentes et disponibles mène à deux écueils fréquemment rencontrés dans les analyses portant sur des facteurs environnementaux : la sous-utilisation ou même l'abandon de certaines données, pourtant parfois difficilement récoltées, et la prise en compte de trop nombreuses couches d'informations, inutiles ou redondantes. Il est donc important de faire précéder toute recherche de données nouvelles d'une analyse thématique approfondie et d'assurer le traitement de chacune des variables sélectionnées.

L'analyse des variables peut être quantitative et s'appliquer aux composantes épidémiologiques de la transmission, telles que : a) des calculs de distances, entre individus, entre habitations ou entre communautés d'habitations ; b) des densités de cas, d'individus immunisés ou sensibles, de gîtes larvaires, de vecteurs adultes ; c) des vitesses de propagation d'un virus, ou de phénomènes épidémiques dans un DFA. L'analyse peut également traiter les données non épidémiologiques : distance aux zones d'approvisionnement en eau, aux marchés, création d'isolignes (altitude, température), intensité du trafic routier, taux d'immigration...

Les restitutions doivent répondre aux questions des acteurs de la lutte contre la dengue :

- Pourquoi l'incidence est-elle plus forte dans certaines zones ?
- Quelles sont les limites des zones risquant d'être atteintes rapidement après le début d'une épidémie ?
- Pourquoi une épidémie a-t-elle débuté (ou risque-t-elle de débuter) dans une zone donnée ?
- Quel est, dans les différentes communes d'un DFA, le degré de susceptibilité par rapport aux différents sérotypes ?
- Où risque-t-on de voir apparaître des formes sévères ?
- Quelle densité de gîtes larvaires doit-on atteindre pour éviter le déclenchement et la propagation d'une épidémie ?

Les exemples présentés ci-après montrent quelques applications d'une approche spatiale du type SIG dans le domaine de la surveillance de la dengue.

Études de distances

Une approche du risque consiste à évaluer jusqu'où, et en combien de temps, un processus critique identifié (un sérotype rare, une forme sévère) va pouvoir diffuser.

Distance entre les cas de dengue observés pendant une période donnée, Porto Rico 1991-1992 (Morrison *et al.*, 1998). Les observations prennent en compte les coordonnées géographiques des habitations des patients et utilisent une méthode spécifique pour identifier des groupements ou groupes (*clusters* des auteurs anglophones) spatio-temporels de cas (Knox, 1964). Dans cette étude, l'analyse spatiale montre la fréquence des groupements de cas dans les maisons touchées par la dengue, situation caractéristique d'une transmission familiale souvent mise en évidence pour la dengue ou d'autres maladies infectieuses (rougeole, tuberculose...), ainsi que la rapidité de diffusion à l'ensemble de la communauté. Cette dernière observation indique que, pour être efficaces, les activités de lutte antivectorielle doivent traiter simultanément l'ensemble de la zone, et non se limiter soit aux maisons abritant des cas, soit à leurs voisines immédiates, stratégie souvent utilisée lors d'épidémies.

Diffusion d'une épidémie entre des zones (communautés d'habitations), séparées par des distances supérieures à la distance de vol des vecteurs, et donc considérées comme contenant des populations indépendantes de vecteurs. Cette étude a été menée en Thaïlande, dans la province de Nakhon Pathom lors des épidémies de 1997 et 2001 (figure 4).

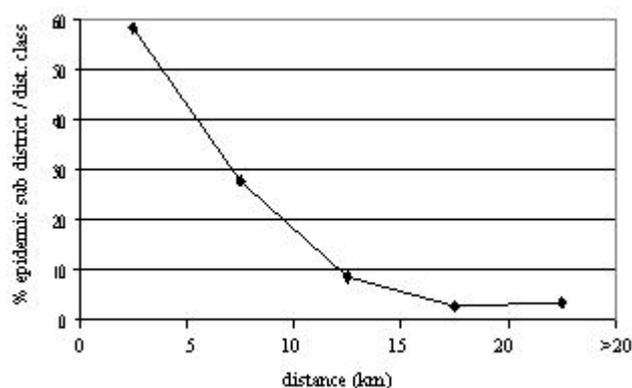


Figure 4. Distance moyenne entre les sous-districts épidémiques pendant le mois n et ceux épidémiques pendant le mois $n + 1$, province de Nakhon Pathom, Thaïlande, 1997-2001.

Dans la figure 4, les cercles à 5, 10, 15, 20 et 25 km ont été tracés autour de chaque sous-district épidémique pendant le mois n . La distance de propagation de l'épidémie est évaluée en fonction du nombre de sous-districts épidémiques trouvés le mois suivant ($n + 1$) dans chaque cercle, par comparaison avec l'ensemble des distances des 106 sous-districts de la province.

Cette étude montre que l'épidémie s'est étendue dans les différents sous-districts de la province selon un modèle de diffusion contagieuse, décrit pour de nombreux phénomènes (initialement, pour

l'étude de la diffusion d'idées nouvelles et d'innovations dans une population) (Hagerstrand, 1952). À partir de ce résultat, on a pu inférer que la dispersion de l'épidémie était liée à l'augmentation de la transmission d'un sérotype relativement peu fréquent dans cette région, information vérifiée ultérieurement à partir des résultats d'isolement viraux. Une recrudescence de la transmission relative à une modification climatique, telle qu'une augmentation de la température, n'aurait pas présenté de structuration spatiale, mais aurait plus probablement touché simultanément l'ensemble de la zone. Une épidémie liée à une prolifération locale de vecteurs, et entraînant une augmentation de la densité vectorielle dans les sous-districts avoisinants, ne se serait pas développée aussi rapidement.

En Thaïlande, l'épidémie de 1997 s'est déclarée la même année, successivement, dans les dix-neuf provinces de la plaine centrale et, de 1983 à 1998, dans l'ensemble des 73 provinces ; plus de 60 % des épidémies ont été précédées par des épidémies dans les provinces mitoyennes.

Études de densités

Dans les zones où les espèces vectrices sont endémiques, la répartition de la population humaine susceptible est l'un des critères qui permettent de délimiter des zones à risque.

Modélisation des variations de la densité d'hôtes sensibles à l'intérieur d'une communauté lors de la propagation d'un virus de la dengue (figure 5). Le modèle montre que, même avec une distribution initiale homogène des populations infestées et immunes, une transmission au hasard induit une forte hétérogénéité dans la distribution des individus, entraînant l'apparition de zones moins immunes, donc à risque.

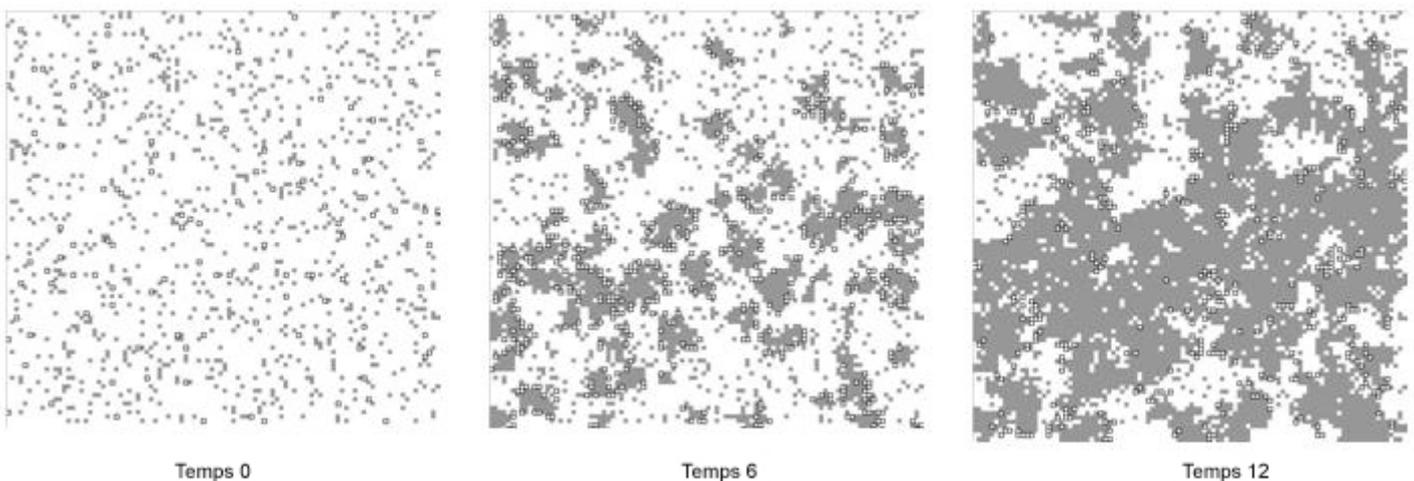


Figure 5. Conséquence de la spatialisation de la transmission d'un virus de la dengue dans une population fictive de 100 000 habitants : hétérogénéité induite dans la distribution des zones à forte et à faible immunité.

Dans la figure 5, l'espace blanc correspond aux individus non immuns et non infectés (susceptibles), initialement 89 % de la population ; □ = individus infectés par un virus, initialement 1 % de la population ; ■ = individus immunisés, initialement 10 % de la population. Au temps 0, les individus infectés et immunisés sont distribués de façon aléatoire dans l'espace parmi la population totale (10 000 individus). À chaque temps, le programme transmet le virus à un taux de transmission fixé R' , c'est-à-dire dans R' cellules voisines choisies au hasard. Une cellule infectée à t devient immunisée à $t + 1$. Le nombre de cellules voisines et le taux de transmission peuvent être changés ; ici, chaque cellule a 4 voisines et $R' = 1,5$.

Variations de densité de gîtes larvaires par unité de surface. L'étude a été menée à l'intérieur d'un village de Thaïlande où en septembre 2000 le nombre de gîtes était supérieur à 300 pour 100 maisons. Dans cette petite communauté de moins de 800 habitants, dont toutes les habitations sont à portée de vol d'*Ae. aegypti*, le tracé d'isolignes mesurant la densité de gîtes larvaires met en évidence une grande hétérogénéité de la densité de vecteurs (figure 6) ; les zones les plus denses présentant une densité de gîtes positifs 20 fois supérieure à celle des zones peu colonisées.

Impact of environmental diversity on the distribution of potential vectors

Walairut Tuntaprasart

Study at a village scale of the distribution of *A. aegypti* stages, Ratchaburi province, 2000 – 2001.
Spatial interpolation of the results of a field survey for breeding places and land catching

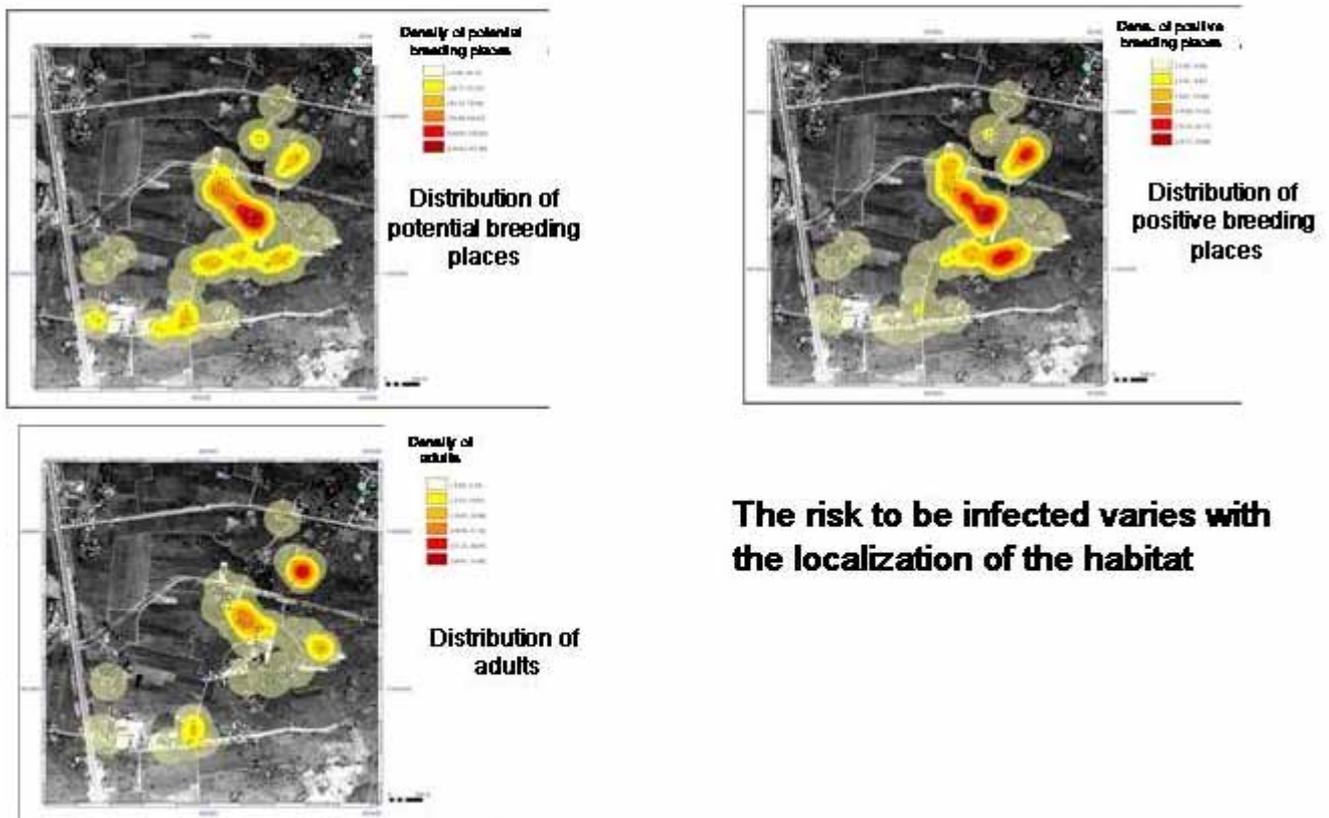


Figure 6. Densités de gîtes larvaires dans un village, établies d'après des relevés ponctuels dans les habitations.

Dans la figure 6, le nombre de gîtes potentiels, positifs, et de moustiques adultes est obtenu par des enquêtes de terrain. À partir de ces valeurs, des isolignes sont tracées, comptabilisant le nombre total de gîtes ou de femelles d'*Aedes* trouvés dans des cercles de 100 m de diamètre autour de chaque maison visitée.

Identification des facteurs environnementaux de risque

Dans la perspective de la prédiction des variations des indicateurs épidémiologiques, des facteurs « non épidémiologiques », supposés susceptibles de modifier les conditions et le rendement de la transmission, peuvent également être pris en compte. La sélection de ces facteurs relève de la connaissance *a priori* de l'épidémiologie de la dengue.

Les facteurs liés à l'environnement intervenant dans l'intensité de la transmission de la dengue vont être ceux qui modèlent le contact hôtes-vecteurs. La distribution spatiale des hôtes est fonction de variables socio-économiques prenant en compte deux aspects caractéristiques de l'habitat : la densité et la qualité. La distribution spatiale des vecteurs est également fonction, entre autres, de variables socio-économiques, qui, cette fois, génèrent des types spécifiques de gîtes potentiels (y compris leur densité).

L'intensité de la colonisation des gîtes fait intervenir des caractéristiques climatiques, pluie, température, qui régissent la dynamique des populations des espèces de vecteurs concernées.

Habitat : les informations brutes sur la distribution de la population et sur le type d'habitat proviennent du recensement général de la population. Différents types de cartes sont également disponibles : cartes topographiques, cadastre et cartes spécifiques. La carte des routes (figure 7) est particulièrement importante car les voies de communication, y compris les fleuves (comme en Guyane), sont souvent des lieux de concentration de la population et des voies de dispersion des virus *via* les porteurs sains et le transport aérien.

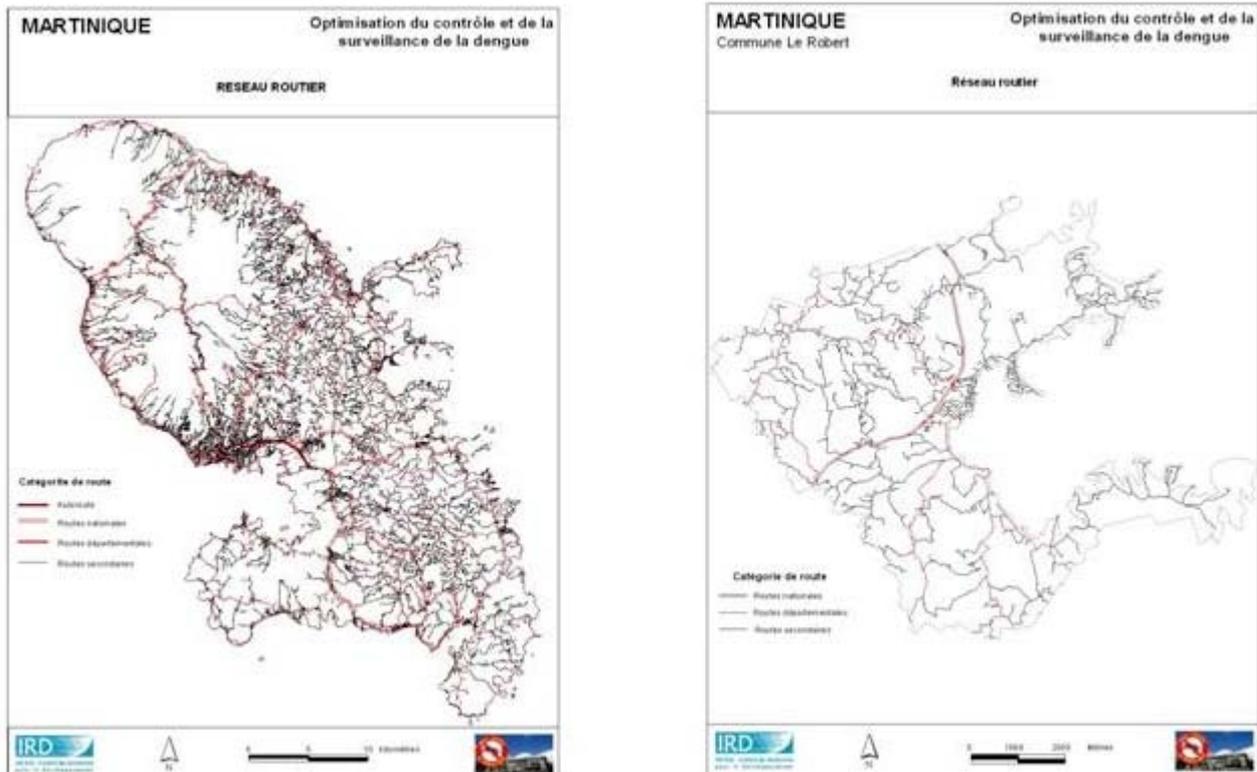


Figure 7. Carte des routes de Martinique et de la commune du Robert.

Figure 8, différentes approches de la densité de l'urbanisation en Martinique sont comparées.

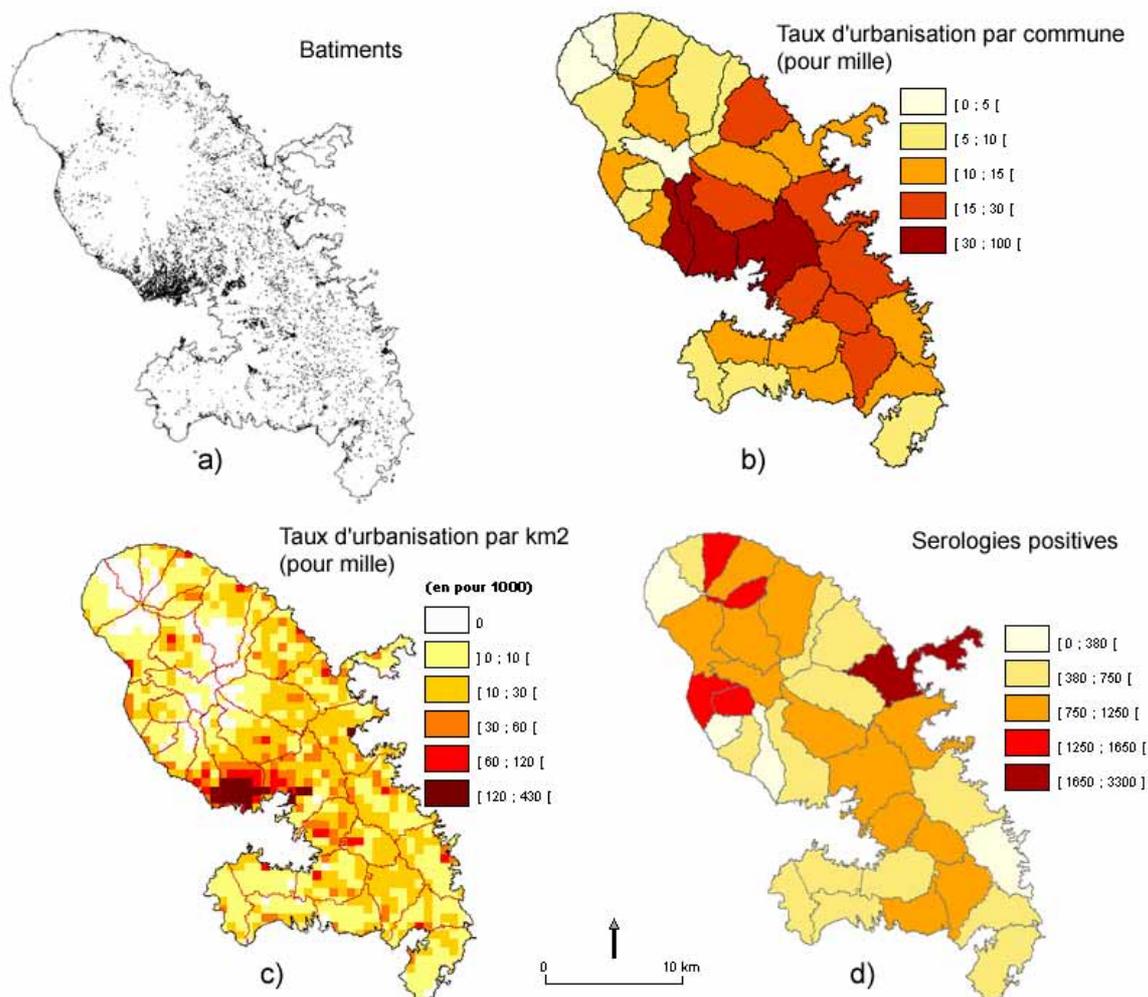


Figure 8. Différentes échelles de discrétisation de la densité du bâti en Martinique ; comparaison avec l'incidence par commune.

Légende figure 8 :

- a) Carte de la distribution des 120 000 bâtiments de Martinique.
- b) Carte de la proportion de la surface de chaque commune occupée par le bâti (pour 1000 hab.).
- c) Élaboration d'un carroyage : division de la surface du département en carrés de 1 km de côté et calcul de la proportion de la surface de chaque carré occupée par le bâti (pour 1000 hab.).
- d) Carte de l'incidence de la dengue pendant la période 1997-2000, par commune, pour 100 000 hab.

La carte 8a montre la répartition de tous les éléments du bâti, établie à partir du cadastre. Cette information brute peut difficilement être utilisée, à moins que chaque cas de dengue ou chaque gîte larvaire ne puisse être attribué à un élément particulier, localisé sur la carte. Sur la carte 8b, la densité est rapportée à la commune. Les variations parfois très importantes à l'intérieur des communes ne sont pas visibles, alors que, par exemple, on sait que les zones proches de la mer et situées le long des principaux axes routiers sont généralement plus densément peuplées. Sur la carte 8c, une approche intermédiaire utilisant un carroyage de un kilomètre de côté est présentée car elle permet de mieux discerner les variations quantitatives de la distribution de l'habitat. L'approche par quartiers ne peut être présentée ni utilisée, car les limites de ces derniers sont imprécises. Une comparaison avec la carte 8d, représentant l'incidence cumulée de la dengue (1999-2001) pour 100 000 habitants, montre l'absence de relation apparente avec la densité de la population à l'échelle de la commune, ainsi que la nécessité d'une approche plus détaillée.

Il importe aussi d'avoir des informations relatives au réseau de distribution d'eau, à l'évacuation des ordures ménagères et industrielles, et à l'assainissement...

L'utilisation des données cadastrales, obtenue par la digitalisation des documents existants, apporte une information complémentaire sur la présence de bâtiments publics (écoles, hôpitaux), ports, aéroports, et d'autres sites ayant une signification particulière dans l'épidémiologie de la dengue, car constituant des lieux à risque : introduction du virus, forte transmission inter-humaine, etc.

L'imagerie satellitaire permet en outre de quantifier des informations sur la présence d'une classe d'occupation du sol définie comme « urbaine » et établie à partir de l'information radiométrique.

Apport de la télédétection pour le suivi de la propagation d'une épidémie de dengue hémorragique. Dans cette étude menée dans la province de Nakhon Pathom lors des épidémies de 1997 et 2001, on a caractérisé l'occupation du sol en termes de densité d'habitat et on a défini une « classe urbaine » à partir d'images satellites (SPOT) pour en inférer la densité de la population et sa distribution spatiale. L'incidence et la propagation des épidémies sont étudiées par comparaison avec ces variables (figure 9). L'étude a montré que l'épidémie s'était principalement développée dans les communautés où la classe urbaine présentait une densité moyenne, alors que l'incidence en période endémique était plus forte dans les zones à densité élevée. Ce résultat montre que l'épidémie était due à un sérotype relativement peu fréquent dans cette province pendant la période de transmission endémique précédente et dont la transmission était alors limitée aux zones de forte densité humaine.

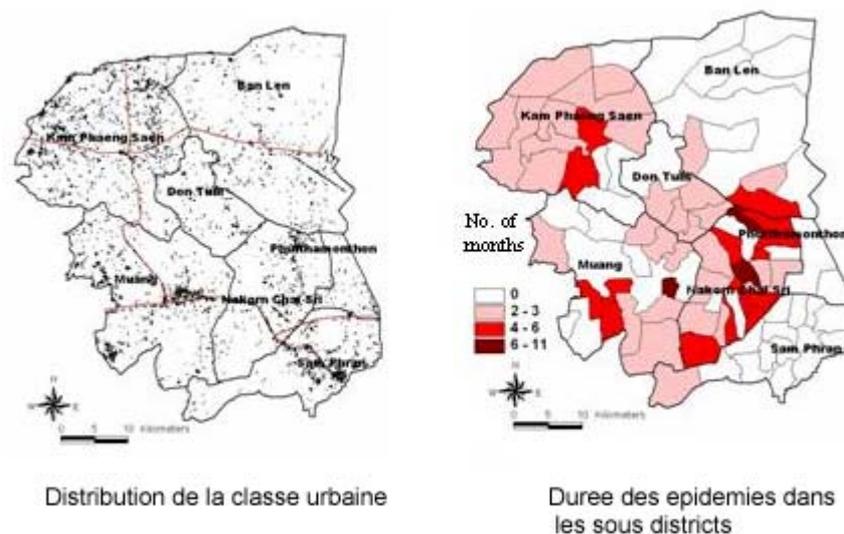


Figure 9. Apport de la télédétection pour l'identification des caractéristiques de la dispersion spatiale des zones habitées dans une province de Thaïlande (Nakhon Pathom) : création de la classe « Urbaine » à partir d'une image SPOT.

Dans la figure 9, l'image SPOT a été acquise en juin 1997. La classe « Urbaine » est obtenue par la méthode de classification supervisée : des zones habitées sont identifiées visuellement sur l'image satellite et leurs caractéristiques radiométriques sont mesurées. Ensuite, toutes les parties de l'image constituées de pixels de même radiométrie sont recherchées par le programme pour constituer la classe « Urbaine », qui est positionnée sur la couche administrative des sous-districts. Le nombre total de mois épidémiques entre 1997 et 2001 dans chaque sous-district est utilisé pour quantifier l'intensité de l'épidémie.

La présence de zones où l'incidence est relativement plus faible au cours des périodes endémiques peut être due à de faibles indices larvaires, une mauvaise compétence vectorielle, un bon travail des équipes de démoustication, éventuellement une absence du virus ou du vecteur (comme en Guyane).

La propagation d'une épidémie peut être interrompue, soit parce que la lutte pour l'enrayer porte ses fruits, soit du fait de conditions climatiques ou géographiques défavorables. En Thaïlande, la fin de la plupart des épidémies correspond au début de la saison sèche et froide.

Facteurs climatiques

Le nombre de vecteurs dépend du nombre et de la productivité des gîtes larvaires et des conditions climatiques qui peuvent favoriser la survie des adultes. Le climat de la région Caraïbe est tropical et il permet en permanence la complétion du cycle de transmission de la dengue. Cependant, les variations de certains facteurs climatiques sont très importantes pour la dynamique de la transmission, essentiellement de par leur impact sur l'écologie des vecteurs.

Les gîtes d'*Ae. aegypti* sont généralement d'origine anthropique et leur remplissage est plus ou moins fonction de la pluie, selon leurs catégories. La température a une action directe sur la durée de la phase aquatique du vecteur, l'activité, la maturité et la survie des femelles, ainsi que sur la durée du cycle de transmission.

En élaborant des modèles à partir de la relation observée entre l'incidence de la dengue et les variations climatiques, on peut identifier les facteurs importants pour la surveillance des variations d'incidence pendant les périodes de transmission endémique. Ces modèles ne peuvent cependant à eux seuls permettre de prévoir l'émergence d'une épidémie, souvent due à l'émergence d'un sérotype.

Modélisation de l'incidence en fonction des facteurs climatiques. Après l'analyse rétrospective menée sur une période de huit années dans une province de Thaïlande de la relation entre l'incidence de la dengue et trois variables climatiques (pluie, température et hygrométrie relative), un modèle de la relation climat-incidence a pu être élaboré. L'application de ce modèle en période endémique permet de prévoir un à deux mois à l'avance les tendances dans l'évolution globale de l'incidence.

Identification des zones et périodes à risque : variations d'échelles selon le contexte épidémiologique

La notion de zone à risque implique la définition préalable, pour une zone donnée, d'une situation normale ou acceptable, par rapport à laquelle on décrit et on mesure des changements, on établit des seuils, variables selon le contexte épidémiologique. En période épidémique, la stratégie de lutte consiste à limiter la propagation de la maladie par des actions de lutte ciblées sur de petites entités spatiales, quartiers, rues, maisons, où des densités de cas anormales ont été décelées ; ces entités définissent l'échelle du risque. Une limite spatiale importante est imposée par la dispersion intra-communautaire d'un virus par le vecteur ; sa capacité de vol réduite (de l'ordre du kilomètre, soit l'échelle des quartiers) modère en effet la dispersion intra et inter-communautaire par les individus porteurs.

En période endémique, la lutte par participation communautaire, ainsi que celle par surveillance entomologique, s'appliquent à l'échelle de l'ensemble d'un département (la zone à risque se superposant à la répartition globale du vecteur), ainsi qu'à des zones préalablement définies comme à risque (écoles, hôpitaux). Une intensification de ces activités doit être déclenchée lors d'alertes particulières : épidémies régionales, nouveaux sérotypes, fréquence élevée de formes sévères.

L'échelle finale de la restitution, c'est-à-dire l'atteinte d'un niveau de précision souhaité dans la définition de zones à risque, est fonction de l'échelle à laquelle les variables sont étudiées (tableau 3). Par exemple, l'échelle communale généralement disponible pour les données épidémiologiques ou entomologiques dans les DFA empêche d'aborder l'étude des phénomènes de contagion entre individus, ou de la relation avec des densités ponctuelles de gîtes larvaires, ou même des types d'urbanisation, ceux-ci variant à l'intérieur d'une même commune. De même, si la pluviométrie n'est connue que pour l'ensemble d'un DFA, les analyses de la relation entre pluie et incidence ne pourront porter que sur la comparaison des DFA entre eux.

ECHELLE DES ENTITES SPATIALES	FACTEURS ETUDIES
Individu	Clinique
Habitation	Facteurs entomologiques (indices divers) Génétique de la sévérité
Rue	Dispersion des vecteurs Facteurs entomologiques
Quartier	Facteurs environnementaux / facteurs entomologiques
Commune*	Origine des épidémies / lieu d'introduction des sérotypes
Département : Echelle politique	Stratégie de lutte / début des épidémies
Région (Caraïbes)	Dispersion/origine des sérotypes / début des épidémies

Tableau 3. Échelles des entités spatiales incorporées dans le SIG dengue et principaux types de recherche abordables.

Précision des données, des analyses et des restitutions : la plupart des données épidémiologiques recueillies dans le cadre de la surveillance de la dengue doivent être utilisées en prenant en compte une marge d'erreur qui peut être considérable : 50 % des diagnostics non confirmés par la sérologie ; adressages incomplets ; délais importants... Les analyses doivent être suffisamment robustes pour maintenir un niveau de validité permettant la détermination et l'identification de seuils.

La définition de seuils d'alerte, comme il en va pour tout résultat d'une analyse statistique, est (ou devrait être) systématiquement associée à des intervalles de confiance. Cependant, une question importante est de savoir selon quel délai on veut identifier une épidémie : un délai de trois mois ou plus implique une marge d'incertitude importante quant à la survenue de l'épidémie ; il permet cependant le lancement d'une campagne de lutte à long terme sur une zone encore relativement restreinte. Un délai de un mois permet d'augmenter la fiabilité de l'alerte (plusieurs indicateurs auront probablement atteint un seuil limite), mais la zone à traiter doit alors être beaucoup plus vaste.

Les analyses temporelles fondées sur les données épidémiologiques recueillies actuellement en routine dans les DFA permettent une identification du début des périodes épidémiques dans des communes avec une précision de l'ordre de quelques semaines. Pour évaluer la significativité de ce résultat, il faut prendre en compte la durée du cycle de transmission, de l'ordre de 15 à 30 jours, et la nécessité de la superposition de plusieurs cycles, afin que l'incidence observée soit significativement (statistiquement) supérieure à la valeur attendue. En pratique, lorsque une alerte est lancée à partir du réseau des médecins sentinelles, elle est le reflet d'un changement épidémiologique initial qui est intervenu au moins un à deux mois plus tôt ! Le virus a pu ainsi se propager et atteindre des communautés relativement éloignées, surtout si l'on prend en compte la transmission silencieuse inapparente.

Conclusions et recommandations

Les méthodes présentées contribuent toutes à l'identification du lieu où interviennent des changements épidémiologiques importants (accroissement d'incidence, formes sévères, densité de vecteurs élevée...), et où existent des conditions environnementales à risque. Leur prise en compte efficace, en synergie, nécessite de les intégrer dans un système d'information géographique.

Le SIG Dengue apparaît comme un outil déterminant pour la recherche sur les facteurs et les indicateurs de l'évolution de la dengue dans les DFA et les pays de la région Caraïbe, dont les caractéristiques communes sont uniques de par leur histoire épidémiologique (émergence récente, transmission endémique faible, phénomènes épidémiques séparés par de longues périodes, peu de formes hémorragiques) et leur géographie particulière : îles, taille des pays, superposition de types de développement du nord et du sud. Cette spécificité limite en revanche l'application systématique des résultats obtenus et des stratégies de lutte et de surveillance développées dans d'autres contextes, par exemple en Asie du Sud-Est.

Recueil et traitement des données

Les développements statistiques et géomatiques peuvent être automatisés afin que l'information nécessaire à la décision en termes de prévention et de contrôle soit fournie rapidement, une fois qu'auront été définis les seuils significatifs spécifiques à chaque DFA. La gestion du SIG Dengue devra s'appuyer sur un approvisionnement en données épidémiologiques et non épidémiologiques pertinentes.

Les données épidémiologiques issues de la surveillance

Elles doivent être complétées par l'adressage complet des cas et le géoréférencement (GPS) des données entomologiques ; leur recueil doit être standardisé (impliquant la déclaration ou le signalement obligatoire de la dengue). À partir de ces données complètes, l'identification des critères épidémiologiques pertinents, l'évaluation de l'efficacité et l'amélioration, des activités de lutte antivectorielle et des méthodes d'information, pourront être obtenues. Une approche associant les résultats entomologiques aux suivis épidémiologiques, et les situant dans le contexte spatial spécifique des différents quartiers, permettra de déterminer des zones où des actions préventives, plus importantes que celles menées en routine lors de la visite elle-même, devraient être réalisées.

L'utilisation d'autres indicateurs biologiques tels que l'identification des sérotypes, des souches virales et la sérologie (impliquant la prise en charge des actes) doit faire l'objet de recherches spécifiques en vue de les valider. Dans la situation actuelle, où l'immunité de la population pour les différents sérotypes est très hétérogène, ces facteurs sont essentiels pour expliquer les variations d'incidence ; des enquêtes sérologiques contribueraient alors fortement à une meilleure connaissance des régions immunologiquement à risque.

Les données non épidémiologiques

Elles concernent principalement la distribution de l'habitat, des voies de communication, la démographie, le climat. Leur intégration est nécessaire, mais après validation par des recherches spécifiques. Le recueil de ces données passe par des collaborations avec diverses institutions : par exemple, le « SIG Martinique » du Conseil général (SIGMA), qui possède l'ensemble des couches d'informations à l'échelle de la commune et des quartiers. (tableau 4), les services de la météorologie ou d'autres services publics présents dans chacun des DFA. Cette collaboration indispensable vient d'être mise en œuvre en Guyane dans le cadre du projet SE2 Dengue.

BD Topo (IGN).	Voies de communication : routes, ponts... Transports d'énergie : lignes électriques, pylônes... Hydrographie : fleuves, canaux, stations de pompage... Végétation : bois vergers, champs... Lignes et limites diverses : murs, talus, rangées d'arbres... Bâtiments et équipements divers : mairies, hôpitaux terrains de sports... Orographie : crêtes, éboulis... Altimétrie : points cotés, courbes de niveaux... Limites administratives : limites de communes, cantons... Équipements géographiques : points géodésiques, repères de nivellement... Toponymie : noms rattachés aux entités géographiques
Autres données	Stations météorologiques Cartes géologiques Mise à jour des équipements départementaux Données de télégestion Levé vidéo-routier

Tableau 4. Liste des principales couches d'informations dans le SIG du Conseil général de la Martinique (SIGMA).

Retour de l'information

Tout ou partie de l'information reçue doit être restituée, sous une forme élaborée, aux acteurs de la lutte et de la surveillance de la dengue : cliniciens, responsables de santé, épidémiologistes, biologistes, personnels de la démoustication et de l'assainissement, responsables administratifs et politiques, urbanistes, architectes, population générale...

Un réseau dengue dans les DFA ?

La connexion et la participation aux réseaux de surveillance régionaux sont nécessaires. La PAHO a mis en place un réseau de surveillance de la dengue dans la région Caraïbe (pays du CAREC). Même si l'objectif n'est pas directement la mise en place de programmes de lutte, pour laquelle l'organisation n'a pas de mandat, le réseau fournit rapidement des informations très utiles sur les variations d'incidence et l'émergence des sérotypes dans les pays de la région, qui doivent être intégrées au réseau des DFA.

De nombreux réseaux de surveillance de diverses maladies ont été développés, bien avant l'émergence des SIG. Cependant, malgré la diversité des situations épidémiologiques visées, les objectifs, les recommandations et les informations disponibles sont souvent similaires. Par exemple, le réseau mis en place avec le soutien de l'OMS dans le sud du Soudan pour la surveillance des famines liées à la sécheresse, le « Early Warning and Response Network »³, permet également de surveiller les épidémies, et les recommandations qui en découlent sont peu spécifiques, montrant ainsi à la fois la généralité des problèmes et celle des méthodes.

Recherche

Elle a principalement pour but l'évaluation, dans le contexte des DFA, de la validité d'indicateurs épidémiologiques, climatiques et environnementaux, éventuellement définis dans

³ From: ProMED-mail <promed@promedmail.org> Source: WHO WER, Vol. 77 No. 4, 25 Jan. 2002.
<http://www.who.int/wer/pdf/2002/wer7704>

d'autres zones endémiques. Des collaborations scientifiques doivent être développées avec la CIRE, le projet S2E Dengue, l'IRD (unités de recherche centrées sur les maladies émergentes, sur la lutte antivectorielle et sur la spatialisation des données), l'Institut Pasteur, l'IVS (Institut national de veille sanitaire), le CIRAD, les universités..., tout comme les liens doivent être renforcés avec le ou les SIG existants.

Facteurs organisationnels

Le traitement des données, en temps réel, incluant les analyses statistiques et spatiales, doit être systématique. Une grande partie de ces analyses peuvent déjà être réalisées, simultanément avec la constitution progressive de la base de données gérée par le SIG, au fur et à mesure de l'identification et de la validation par la recherche des variables pertinentes et de leur disponibilité.

La création du SIG Dengue nécessite le développement d'une unité administrative spécifique, permanente, c'est-à-dire fonctionnant en période épidémique et en période endémique. Son objectif ne sera autre que le recueil et le traitement des données épidémiologiques et non épidémiologiques pertinentes... Cette unité devrait comprendre, parmi les destinataires de l'information produite par le SIG Dengue, des représentants des secteurs concernés : acteurs de la santé publique, entomologistes, et un « synthétiseur » chargé de la gestion du SIG et de la diffusion des informations *via* un réseau spécifique (Internet).

Nous terminerons cet exposé en affirmant que les DFA ne peuvent pas faire l'économie d'un investissement dans le domaine des nouvelles technologies. L'application de ces technologies à la surveillance et au contrôle de la dengue est devenue une priorité dans plusieurs pays concernés par cette endémie.

Remerciements

Nous tenons à remercier les conseils généraux et les DSDS des DFA qui nous ont permis de réaliser ce travail. Les équipes de démoustication de Martinique et de Guyane ainsi que les médecins, infirmières, agents de santé, responsables administratifs rencontrés, nous ont permis d'avoir rapidement une vision globale des activités entreprises dans le cadre de la surveillance et du contrôle de la dengue dans les DFA. L'équipe de SIGMA (Martinique), les agents IRD de Guyane (Laurent Polidori et Annelise Tran) et de Thaïlande (Laurent Schnell, Wutjanun Muttitanon, Narong Nitatpattana, Marc Souris, Walairut Tuntaprasart, Yves Fasiolo) nous ont fourni de nombreuses données et aussi les outils pour les traiter. Enfin, les représentants de l'IRD en Martinique et en Guyane ont grandement facilité notre séjour dans les DFA.

Références bibliographiques

- BARBAZAN P., YOKSAN S., GONZALEZ J.-P., 2002 – Dengue hemorrhagic fever epidemiology in Thailand: description and forecasting of epidemics. *Microbes and Infection*, 4 (7) : 699-705.
- BONN F., ROCHON G., 1993 - *Précis de télédétection. Vvol. 11, Principes et méthodes*. Sainte-Foy, Québec, Presses de l'Université de Québec/AUPELF, 485 p.
- CHAUD P., BLATEAU A., 1998 - *Les systèmes de surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique. État des lieux – Propositions*. Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane, Réseau national de santé publique, 61 p.
- CHEN W. J., CHEN S. L., CHIEN C. C., KING C. C., HARN M. R., HWANG K .P., FANG J. H., 1996 - Silent transmission of the dengue virus in Southern Taiwan, *J. Am. Trop. Med. Hyg.*, 55 (1) : 12-16.
- GUILLET P., 1997 – *Rapport de mission d'expertises sur la lutte contre les vecteurs de la dengue en Martinique et Guadeloupe (5-18 octobre 1997)*. Laboratoire de lutte contre les insectes nuisibles, novembre 1997.
- HAGERSTRAND T., 1952 - *The Propagation of innovation waves*. London : Royal University of Lund, Dept. of Geography, 20 p.
- HALSTEAD S. B., NIMMANNITYA S., COHEN S. N., 1970 – Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J Biol Med.* 42 (5) : 311-328.
- KNOX E. G., 1964 – The detection of space-time interactions. *Appl. Stat.*, 13 : 25-29.
- MORRISON A. C., GETIS A., SANTIAGO M., RIGAU-PEREZ J. G., REITER P., 1998 - Exploratory space-time analysis of reported dengue cases during outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 58 (3) : 287-298.
- WHO, 2001 – *Dengue prevention and control*. Executive board, 19th session, 19.11.2001, EB109/16.
-

Annexe : bibliographie sur les différents thèmes abordés

Surveillance des vecteurs et lutte antivectorielle

- BANG Y. H., TONN R. J., JATANASEN S., 1972 - Pilot studies of abate as a larvicide for control of *Aedes aegypti* in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 3 (1): 106-15.
- CHAN K. L., 1985 - Methods and indices used in the surveillance of dengue vectors. *Mosquito Borne Diseases Bull.*, 1 : 79-88.
- CHAREONVIRIYAPAP T., AUM-AUNG B., RATANATHAM S., 1999 - Current insecticide resistance patterns in mosquito vectors in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 30 (1): 184-94.
- CHOW V. T., CHAN Y. C., YONG R., LEE K. M., LIM L. K., CHUNG Y. K., LAM-PHUA S. G., TAN B. T., 1998 - Monitoring of dengue viruses in field-caught *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes by a type-specific polymerase chain reaction and cycle sequencing. *Am J Trop Med Hyg*, 58 (5): 578-86.
- CHRISTOPHERS S. R., 1960 - *Aedes aegypti* (L.), the yellow fever mosquito; its life history, bionomics, and structure. Cambridge, University Press, 738 p.
- CLEMENTS A. N., 1992 - *The Biology of Mosquitoes*. Londres, R.-U., Chapman & Hall eds, 509 p.
- FAILLOUX A. B., VAZEILLE-FALCOZ M., MOUSSON L., RODHAIN F., 1999 - Contrôle génétique de la compétence vectorielle des moustiques du genre *Aedes*. *Bull Soc Pathol Exot*, 92 (4): 266-273.
- FOCKS D. A., BRENNER R. J., HAYES J., DANIELS E., 2000 - Transmission thresholds for dengue in terms of *Aedes aegypti* pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts. *Am J Trop Med Hyg*, 62 (1): 11-8.
- FOCKS D. A., HAILE D. G., DANIELS E., MOUNT G. A., 1993 - Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (diptera: Culicidae): simulation results and validation. *J Med Entomol*, 30 (6): 1018-1028.
- GUBLER D. J., NALIM S., TAN R., SAIPAN H., SULIANTI SAROSO J., 1979 - Variation in susceptibility to oral infection with dengue viruses among geographic strains of *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg*, 28 (6): 1045-52.
- HAWLEY W. A., REITER P., COPELAND R. S., PUMPUNI C. B., CRAIG G. B., 1987 - *Aedes albopictus* in North America: probable introduction in used tires from northern Asia. *Science*, 236 (4805): 1114-6.
- LAM K. S., MARSHALL I. D., 1968 - Dual infections of *Aedes aegypti* with arboviruses. I. Arboviruses that have no apparent cytopathic effect in the mosquito. *Am J Trop Med Hyg*, 17 (4): 625-36.
- MOLONEY J. M., SKELLY C., WEINSTEIN P., MAGUIRE M., RITCHIE S., 1998 - Domestic *Aedes aegypti* breeding site surveillance: limitations of remote sensing as a predictive surveillance tool. *Am J Trop Med Hyg*, 59 (2): 261-4.
- NAM V. S., YEN N. T., HOLYNSKA M., REID J. W., KAY B. H., 2000 - National progress in dengue vector control in Vietnam: survey for *Mesocyclops* (Copepoda), *Micronecta* (Corixidae), and fish as biological control agents. *Am J Trop Med Hyg*, 62 (1): 5-10.
- PUTNAM J. L., SCOTT T. W., 1995 - Blood-feeding behavior of dengue-2 virus-infected *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg*, 52 (3): 225-7.
- REITER P., AMADOR M. A., ANDERSON R. A., CLARK G. G., 1995 - Short report: dispersal of *Aedes aegypti* in an urban area after blood feeding as demonstrated by rubidium-marked eggs. *Am J Trop Med Hyg*, 52 (2): 177-9.

- REITER P., GUBLER D. G., 1997 – “Surveillance and control of urban dengue vectors”. In GUBLER D. J., KUNO G. (eds) : *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*, CAB International Wallingford UK : 425-462
- RODHAIN F., ROSEN L., 1997 – “Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships”. In GUBLER D. J., KUNO G. (eds) : *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*, CAB International Wallingford UK : 45-60.
- ROSEN L., ROSEBOOM L. E., GUBLER D. J., LIEN J. C., CHANIOTIS B. N., 1985 - Comparative susceptibility of mosquito species and strains to oral and parenteral infection with dengue and Japanese encephalitis viruses. *Am J Trop Med Hyg*, 34 (3): 603-15.
- ROSEN L., SHROYER D. A., TESH R. B., FREIER J. E., LIEN J. C., 1983 - Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg*, 32 (5): 1108-19.
- SAENGTAN J., 1994 - *Survey of Aedes aegypti: vector of dengue*. Document in seminar Technology of insect control: Public health problem, Golden Sand Hotel, Phetchaburi, Thailand, 6-10 July 1994.
- SAENGTHARATHIP S., 1998 – “*Aedes aegypti: vector of dengue*”. In *Dengue Hemorrhagic Fever*, Department of Communicable Disease Control Ministry of Public Health, Nonthaburi. Karn Satsana Press, Thailand.
- TONN R. J., SHEPPARD P. M., MACDONALD W. W., BANG Y. H., 1969 - Replicate surveys of larval habitats of *Aedes aegypti* in relation to Dengue haemorrhagic fever in Bangkok, Thailand. *Bull World Health Organ*, 40 (6): 819-29.

SIG et maladies transmissibles

- BAVIA M. E., HALE L. F., MALONE J. B., BRAUD D. H., SHANE S. M., 1999 - Geographic information systems and the environmental risk of schistosomiasis in Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 60 (4): 566-72.
- BERNARDI M., 2001 - Linkages between FAO agroclimatic data resources and the development of GIS models for control of vector-borne diseases. *Acta Trop*, 79 (1): 21-34.
- BOELAERT M., ARBYN M., VAN DER STUYFT P., 1998 - Geographical information systems (GIS), gimmick or tool for health district management? *Trop Med Int Health*, 3 (3): 163-5.
- CLARKE K. C., MCLAFFERTY S. L., TEMPALSKI B. J., 1996 - On Epidemiology and Geographic Information Systems: A Review and Discussion of Future Directions. *Emerging Infectious Diseases* 2 (2) (April-June) : 85-92.
- ENGLISH D., 1997 – “Geographical epidemiology and ecological studies”. In ELLIOTT P., CUZICK J., ENGLISH D., STERN R. (eds.) : *Geographical & Environmental Epidemiology*. New York, Oxford University Press : 3-10.
- HAY S. I., OMUMBO J. A., CRAIG M. H., SNOW R. W., 2000 - Earth observation, geographic information systems and *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *Adv Parasitol*, 47: 173-215.
- JEANNE I., 2000 - Paludisme et schistosomose: deux exemples d'utilisation des systèmes d'information géographique et de la télédétection à Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot*, 93 (3): 208-14.
- KITRON U., 1998 - Landscape ecology and epidemiology of vector-borne diseases: tools for spatial analysis. *J Med Entomol*, 35 (4): 435-45.
- KITRON U., PENER H., COSTIN C., ORSHAN L., GREENBERG Z., SHALOM U., 1994 - Geographic information system in malaria surveillance: mosquito breeding and imported cases in Israel, 1992. *Am J Trop Med Hyg*, 50 (5): 550-6.
- LINDSAY S. W., THOMAS C. J., 2000 - Mapping and estimating the population at risk from lymphatic filariasis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 94 (1): 37-45.
- MALONE J. B., ABDEL-RAHMAN M. S., EL BAHY M. M., HUH O. K., SHAFIK M., BAVIA M., 1997 - Geographic information systems and the distribution of *Schistosoma mansoni* in the Nile delta. *Parasitology Today*, 13 : 112-119.
- MASZLE D. R., WHITEHEAD P. G., JOHNSON R. C., SPEAR R. C., 1998 - Hydrological studies of schistosomiasis transport in Sichuan Province, China. *Sci Total Environ*, 216 (3): 193-203.

- MONCAYO A. C., EDMAN J. D., FINN J. T., 2000 - Application of geographic information technology in determining risk of eastern equine encephalomyelitis virus transmission. *J Am Mosq Control Assoc*, 16 (1): 28-35.
- NADKARNI P. M., BRANDT C., FRAWLEY S., SAYWARD F. G., EINBINDER R., ZELTERMAN D., SCHACTER L., MILLER P. L., 1998 - Managing attribute-value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J Am Med Inform Assoc*, 5 (2): 139-51.
- NADKARNI P. M., REEDERS S. T., ZHOU J., 1993 - CECIL: a database for storing and retrieving clinical and molecular information on patients with Alport syndrome. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*: 649-53.
- ROGERS D. J., WILLIAMS B. G., 1993 - Monitoring trypanosomiasis in space and time. *Parasitology*, 106 (Suppl): S77-92.
- SHARMA V. P., SRIVASTAVA A., 1997 - Role of geographic information system in malaria control. *Indian J Med Res*, 106: 198-204.
- SRIVASTAVA A., NAGPAL B. N., SAXENA R., SHARMA V. P., 1999 - Geographic information system as a tool to study malaria receptivity in Nadiad Taluka, Kheda district, Gujarat, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 30 (4): 650-6.
- THOMSON M. C., CONNOR S. J., 2000 - Environmental information systems for the control of arthropod vectors of disease. *Med Vet Entomol*, 14 (3): 227-44.

Géomatique et analyse spatiale

- ALEXANDER F. E., CUZICK J., 1997 – “Methods for the assessment of disease clusters”. In ELLIOTT P., CUZICK J., ENGLISH D., STERN R. eds. : *Geographical & Environmental Epidemiology ; Methods for Small Areas Studies*. New York, Oxford University Press : 238-250.
- BERGQUIST N. R., 2001 - Vector-borne parasitic diseases: new trends in data collection and risk assessment. *Acta Trop*, 79 (1): 13-20.
- CLIFF A. D., HAGGETT P., ORD J. K., 1986 - *Spatial aspects of influenza epidemics*. Londres, Pion Limited, 280 p.
- CUZICK J., ELLIOTT P., 1997 – “Small-area studies : purpose and methods”. In ELLIOTT P., CUZICK J., ENGLISH D., STERN R. eds. : *Geographical & Environmental Epidemiology ; Methods for Small Areas Studies*. New York, Oxford University Press : 14-21.
- DEVORE J. L., 1995 - *Probability and Statistics for Engineering and the Sciences*, 4th ed.. California, Duxbury Press, 743 p.
- DIGGLE P. J., 1983 - *Statistical Analysis of Spatial Point Patterns*. Londres, Academic Press, 148 p.
- GOULD P. R., 1969 - *Spatial Diffusion*. Washington, Association of American Geographers, 72 p.
- HAGERSTRAND T., 1952. *The propagation of innovation waves*. London : Royal University of Lund, Dept. of Geography, 20 p.
- MAYER J. D., 1983 - The role of spatial analysis and geographic data in the detection of disease causation. *Soc Sci Med*, 17 (16): 1213-21.
- MORRISON A. C., GETIS A., SANTIAGO M., RIGAU-PEREZ J. G., REITER P., 1998 - Exploratory space-time analysis of reported dengue cases during an outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992. *Am J Trop Med Hyg*, 58 (3): 287-98.
- SABESAN S., PALANIYANDI M., DAS P. K., MICHAEL E., 2000 - Mapping of lymphatic filariasis in India. *Ann Trop Med Parasitol*, 94 (6): 591-606.
- SNOW R. W., CRAIG M. H., DEICHMANN U., LE SUEUR D., 1999 - A preliminary continental risk map for malaria mortality among African children. *Parasitol Today*, 15 (3): 99-104.
- THOMSON M. C., ELNAIEM D. A., ASHFORD R. W., CONNOR S. J., 1999 - Towards a kala azar risk map for Sudan: mapping the potential distribution of *Phlebotomus orientalis* using digital data of environmental variables. *Trop Med Int Health*, 4 (2): 105-13.
- THOMSON M. C., CONNOR S. J., MILLIGAN P., FLASSE S. P., 1997. Mapping malaria risk in Africa: What can satellite data contribute?, *Parasitology Today*, 13 : 313-318.

URQUHART J., 1997 – “Studies of disease clustering: problems of interpretation”. In ELLIOTT P., CUZICK J., ENGLISH D., STERN R. eds. : *Geographical & Environmental Epidemiology ; Methods for Small Areas Studies*. New York, Oxford University Press : 278-286.

Épidémiologie

- BARBAZAN P., YOKSAN S., GONZALEZ J. P., 2002 - Dengue hemorrhagic fever epidemiology in Thailand: description and forecasting of epidemics. *Microbes Infect*, 4 (7): 699-705.
- BRAVO J. R., GUZMAN M. G., KOURI G. P., 1987 - Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 81 (5): 816-20.
- 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.
- CHAN Y. C., GOH K. H., HENG B. H., TAN B. T., 1993 - Epidemiology of Dengue in Singapore – current situation. *Trop. Med.*, 35 : 189-194.
- CHAREONSOOK O., FOY H. M., TEERARATKUL A., SILARUG N., 1999 - Changing epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Thailand. *Epidemiol Infect*, 122 (1): 161-6.
- CHUNGUE E., GLAZIOU P., SPIEGEL A., MARTIN P. M., ROUX J. F., 1992 - Estimation of dengue infection attack rate in a cohort of children during a dengue 3 outbreak in Tahiti (1989-1990). *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 23 (1): 157-8.
- EAMCHAN P., NISALAK A., FOY H. M., CHAREONSOOK O. A., 1989 - Epidemiology and control of dengue virus infections in Thai villages in 1987. *Am J Trop Med Hyg*, 41 (1): 95-101.
- GUBLER D. J., 1989 - Surveillance for dengue and dengue hemorrhagic fever. *Bull Pan Am Health Organ*, 23 (4): 397-404.
- GUBLER D. J., 1997 – “Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever: its history and resurgence as a global public health problem”. In GUBLER D. J., KUNO G. (eds) : *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*, Wallingford, CAB International : 1-22.
- HALSTEAD S. B., 1997 – “Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever”. In GUBLER D. J., KUNO G. (eds) : *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*, Wallingford, CAB International : ??
- HAMMON W. M., RUDNICK A., SATHER G. E., 1960 - Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. *Science*, 131 : 1102-1103.
- HAMMON W. M., SATHER G. E., 1964 - Virological findings in the 1960 hemorrhagic fever epidemic (dengue) in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 13 : 629-641.
- KHIN M. M., JIRAKANJANAKIT N., YOKSAN S., BHAMARAPRAVATI N., 1994 - Infection, dissemination, transmission, and biological attributes of dengue-2 PDK53 candidate vaccine virus after oral infection in *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg*, 51 (6): 864-9.
- KOURI G. P., GUZMAN M. G., BRAVO J. R., 1987 - Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 81 (5): 821-3.
- KUNO G., 1995 - Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev*, 17 (2): 321-35.
- KUNO G., 1997 – “Factors influencing the transmission of dengue viruses”. In GUBLER D. J., KUNO G. (eds) : *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*, Wallingford, CAB International : 61-88.
- LIKOSKY W. H., CALISHER C. H., MICHELSON A. L., CORREA-CORONAS R., HENDERSON B. E., FELDMAN R. A., 1973 - An epidemiologic study of dengue type 2 in Puerto Rico 1969. *Am J Epidemiol*, 97 (4): 264-75.
- MEADE M. S., FLORIN J. W., GESLER W. M., 1988 - *Medical Geography*. New York, The Guilford Press, 340 p.
- MOLYNEUX D. H., 2001 - Vector-borne infections in the tropics and health policy issues in the twenty-first century. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 95 (3): 233-8.
- NIMMANNITYA S., 1987 - Dengue haemorrhagic fever in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 18 (3): 291-4.

- PAN AMERICAN SANITARY BUREAU, 1994 - *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas : guidelines for prevention and control*. Washington, DC, PAHO, 98 p.
- RICO-HESSE R., 1990 - Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology*, 174 (2): 479-93.
- RICO-HESSE R., HARRISON L. M., SALAS R. A., TOVAR D., NISALAK A., RAMOS C., BOSHELL J., DE MESA M. T., NOGUEIRA R. M., DA ROSA A. T., 1997 - Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology*, 230 (2): 244-51.
- RODRIGUEZ-FIGUEROA L., RIGAU-PEREZ J. G., SUAREZ E. L., REITER P., 1995 - Risk factors for dengue infection during an outbreak in Yanes, Puerto Rico in 1991. *Am J Trop Med Hyg*, 52 (6): 496-502.
- ROSEN L., 1977 - The Emperor's New Clothes revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*, 26 (3): 337-43.
- SANGKAWIBHA N., ROJANASUPHOT S., AHANDRIK S., VIRIYAPONGSE S., JATANASEN S., SALITUL V., PHANTHUMACHINDA B., HALSTEAD S. B., 1984 - Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*, 120 (5): 653-69.
- SILER J. F., HALL M. W., HITCHENS A. P., 1926 - Dengue: its history, epidemiology mechanism of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity, and prevention. *Philipp. J. Sc.*, 29 : 1-304.
- SMITH C. E. G., 1956 - The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito *Aedes aegypti*. *J. Trop. Med. Hyg.*, 59 : 243-251.
- SOMMANI S., OKANURAK K., INDARATNA K., 1995 - *Social and Economic Impact of Dengue Haemorrhagic Fever in Thailand*. Bangkok, Social and Economic Research Unit, Faculty of Tropical Medicine Mahidol University, 90 p.
- WHO, 1997 - *Dengue haemorrhagic fever : diagnosis, treatment, prevention, and control, 2nd edition*. Genève : World Health Organization, 84 p.
- WINTER P. E., YUILL T. M., UDOMSAKDI S., GOULD D., NANTAPANICH S., RUSSELL P. K., 1968 - An insular outbreak of dengue hemorrhagic fever. I. Epidemiologic observations. *Am J Trop Med Hyg*, 17 (4): 590-9.

Climat et dengue

- ELNAIEM D. A., CONNOR S. J., THOMSON M. C., HASSAN M. M., HASSAN H. K., ABOUD M. A., ASHFORD R. W., 1998. Environmental determinants of the distribution of *Phlebotomus orientalis* in Sudan. *Ann Trop Med Parasitol*, 92 (8): 877-87.
- HERRERA-BASTO E., PREVOTS D. R., ZARATE M. L., SILVA J. L., SEPULVEDA-AMOR J., 1992. First reported outbreak of classical dengue fever at 1,700 meters above sea level in Guerrero State, Mexico, June 1988. *Am J Trop Med Hyg*, 46 (6): 649-53.
- JACKSON E. K., 1995. Climate change and global infectious disease threats. *Med J Aust*, 163 (11-12): 570-4.
- LI C. F., LIM T. W., HAN L. L., FANG R., 1985. Rainfall, abundance of *Aedes aegypti* and dengue infection in Selangor, Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 16 (4): 560-8.
- MOORE C. G., CLINE B. L., RUIZ-TIBEN E., LEE D., ROMNEY-JOSEPH H., RIVERA-CORREA E., 1978. *Aedes aegypti* in Puerto Rico: environmental determinants of larval abundance and relation to dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg*, 27 (6): 1225-31.
- THU H. M., AYE K. M., THEIN S., 1998. The effect of temperature and humidity on dengue virus propagation in *Aedes aegypti* mosquitos. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 29 (2): 280-4.
- WATTS D. M., BURKE D. S., HARRISON B. A., WHITMIRE R. E., NISALAK A., 1987. Effect of temperature on the vector efficiency of *Aedes aegypti* for dengue 2 virus. *Am J Trop Med Hyg*, 36 (1): 143-52.

Téledétection

- BECK L. R., LOBITZ B. M., WOOD B. L., 2000 - Remote sensing and human health: new sensors and new opportunities. *Emerg Infect Dis*, 6 (3): 217-27.
- BECK L. R., RODRIGUEZ M. H., DISTER S. W., RODRIGUEZ A. D., REJMANKOVA E., ULLOA A., MEZA R. A., ROBERTS D. R., PARIS J. F., SPANNER M. A., ET AL., 1994 - Remote sensing as a landscape epidemiologic tool to identify villages at high risk for malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg*, 51 (3): 271-80.
- BECK L. R., RODRIGUEZ M. H., DISTER S. W., RODRIGUEZ A. D., WASHINO R. K., ROBERTS D. R., SPANNER M. A., 1997 - Assessment of a remote sensing-based model for predicting malaria transmission risk in villages of Chiapas, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*, 56 (1): 99-106.
- CRAIG M. H., SNOW R. W., LE SUEUR D., 1999 - A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Parasitol Today*, 15 (3): 105-11.
- CROSS E. R., NEWCOMB W. W., TUCKER C. J., 1996 - Use of weather data and remote sensing to predict the geographic and seasonal distribution of *Phlebotomus papatasi* in southwest Asia. *Am J Trop Med Hyg*, 54 (5): 530-6.
- DALE P. E., RITCHIE S. A., TERRITO B. M., MORRIS C. D., MUHAR A., KAY B. H., 1998 - An overview of remote sensing and GIS for surveillance of mosquito vector habitats and risk assessment. *J. Vector Ecol.*, 23 (1) : 54-61.
- HAY S. I., 2000 - An overview of remote sensing and geodesy for epidemiology and public health application. *Adv Parasitol*, 47: 1-35.
- HAY S. I., SNOW R. W., ROGERS D. J., 1998 - Predicting malaria seasons in Kenya using multitemporal meteorological satellite sensor data. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 92 (1): 12-20.
- POPE K. O., REJMANKOVA E., SAVAGE H. M., ARREDONDO-JIMENEZ J. I., RODRIGUEZ M. H., ROBERTS D. R., 1994 - Remote sensing of tropical wetlands for malaria control in Chiapas, Mexico. *Ecol Appl*, 4 (1): 81-90.
- REJMANKOVA E., ROBERTS D. R., PAWLEY A., MANGUIN S., POLANCO J., 1995 - Predictions of adult *Anopheles albimanus* densities in villages based on distances to remotely sensed larval habitats. *Am J Trop Med Hyg*, 53 (5): 482-8.
- ROGERS D. J., HAY S. I., PACKER M. J., 1996 - Predicting the distribution of tsetse flies in West Africa using temporal Fourier processed meteorological satellite data. *Ann Trop Med Parasitol*, 90 (3): 225-41.
- THOMSON M. C., OBSOMER V., DUNNE M., CONNOR S. J., MOLYNEUX D. H., 2000 - Satellite mapping of Loa loa prevalence in relation to ivermectin use in west and central Africa. *Lancet*, 356 (9235): 1077-8.
- WASHINO R. K., WOOD B. L., 1994 - Application of remote sensing to arthropod vector surveillance and control. *Am J Trop Med Hyg*, 50 (6 Suppl): 134-44.

DENGUE : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Récentes citations pour les DFA (ordre alphabétique)

- BADIAGA S., DELMONT J., BROUQUI P., JANBON F., DURANT J., BOSSERAY A., MALVY D., BONNET E., SOTTO A., DYDYSKI S., PEYRAMOND D., 1999 - [Imported dengue: study of 44 cases observed from 1994 to 1997 in 9 university hospital centers. Infectio-Sud-France group]. *Pathol Biol (Paris)*, 47 (5): 539-42.
- BROWN J. L., WILKINSON R., DAVIDSON R. N., WALL R., LLOYD G., HOWELLS J., PASVOL G., 1996 - Rapid diagnosis and determination of duration of viraemia in dengue fever using a reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 90 (2): 140-3.
- CARLES G., TALARMIN A., PENEAU C., BERTSCH M., 2000 - [Dengue fever and pregnancy. A study of 38 cases in french Guiana]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 29 (8): 758-762.
- DESRUELLES F., LAMAURY I., ROUDIER M., GOURSAUD R., MAHE A., CASTANET J., STROBEL M., 1997 - [Cutaneo-mucous manifestations of dengue]. *Ann Dermatol Venereol*, 124 (3): 237-41.
- DEUBEL V., NOGUEIRA R. M., DROUET M. T., ZELLER H., REYNES J. M., HA D. Q., 1993 - Direct sequencing of genomic cDNA fragments amplified by the polymerase chain reaction for molecular epidemiology of dengue-2 viruses. *Arch Virol*, 129 (1-4): 197-210.
- GUSTAVE J., 1996 - [The prevention of dengue in Guadeloupe]. *Bull Soc Pathol Exot*, 89 (2): 143-4.
- PALMER C. J., VALIDUM L., VORNDAM V. A., CLARK G. G., VALIDUM C., CUMMINGS R., LINDO J. F., AGER A. L., CUADRADO R. R., 1999 - Dengue in Guyana. *Lancet*, 354 (9175): 304.
- STROBEL M., GABRIEL J. M., COUSIN P., DAJARDIN J. B., DE CAUNES F., DORAK B., 1993 - [Pathology of travelers in the Antilles. Role of imported metropolitan pathology]. *Bull Soc Pathol Exot*, 86 (5 Pt 2): 410-3.
- STROBEL M., LAMAURY I., CONTAMIN B., ROUDIER M., 1998 - [Rheumatoid purpura discovered during dengue fever]. *Rev Med Interne*, 19 (12): 940-2.
- STROBEL M., JATTIOT F., BOULARD F., LAMAURY I., SALIN J., JARRIGE B., MAZILLE V., VACHON F., GOURSAUD R., 1998 - [Emergence of dengue hemorrhagic fever in French Antilles. 3 initial fatal cases in Guadeloupe]. *Presse Med*, 27 (27): 1376-8.
- STROBEL M., LAMAURY I., CONTAMIN B., JARRIGE B., PEREZ J. M., STECK A. J., GOURSAUD R., 1999 - [Dengue fever with neurologic expression. Three cases in adults]. *Ann Med Interne (Paris)*, 150 (2): 79-82.
- VILLENEUVE L., MANSUY J. M., MAGNAVAL J. F., SCHLEGEL L., 1998 - [Dengue in Martinique in 1995-1996]. *Med Trop (Mars)*, 58 (2): 145-8.

Matériels et méthodes pour le diagnostique de laboratoire d'infection par les virus de dengue (1965 – 2002 chronologie descendante)

- WARRILOW D., NORTHILL J. A., PYKE A., SMITH G. A., 2002 - Single rapid TaqMan fluorogenic probe based PCR assay that detects all four dengue serotypes. *J Med Virol*, 66 (4): 524-8.
- YAMADA K., TAKASAKI T., NAWA M., KURANE I., 2002 - Virus isolation as one of the diagnostic methods for dengue virus infection. *J Clin Virol*, 24 (3): 203-9.
- CUZZUBBO A. J., ENDY T. P., NISALAK A., KALAYANAROOJ S., VAUGHN D. W., OGATA S. A., CLEMENTS D. E., DEVINE P. L., 2001 - Use of recombinant envelope proteins for serological diagnosis of Dengue virus infection in an immunochromatographic assay. *Clin Diagn Lab Immunol*, 8 (6): 1150-5.
- DE PAULA S. O., NUNES C., MATOS R., DE OLIVEIRA Z. M., LIMA D. M., DA FONSECA B. A., 2001 - Comparison of techniques for extracting viral RNA from isolation-negative serum for dengue diagnosis by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods*, 98 (2): 119-25.
- FAKEEH M., ZAKI A. M., 2001 - Virologic and serologic surveillance for dengue fever in Jeddah, Saudi Arabia, 1994-1999. *Am J Trop Med Hyg*, 65 (6): 764-7.
- GOMBER S., RAMACHANDRAN V. G., KUMAR S., AGARWAL K. N., GUPTA P., DEWAN D. K., 2001 - Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever--a reappraisal. *Indian Pediatr*, 38 (5): 477-81.
- HOUNG H. S., CHUNG-MING CHEN R., VAUGHN D. W., KANESA-THASAN N., 2001 - Development of a fluorogenic RT-PCR system for quantitative identification of dengue virus serotypes 1-4 using conserved and serotype-specific 3' noncoding sequences. *J Virol Methods*, 95 (1-2): 19-32.
- HUANG J. L., HUANG J. H., SHYU R. H., TENG C. W., LIN Y. L., KUO M. D., YAO C. W., SHAIQ M. F., 2001 - High-level expression of recombinant dengue viral NS-1 protein and its potential use as a diagnostic antigen. *J Med Virol*, 65 (3): 553-60.
- KAO C. L., WU M. C., CHIU Y. H., LIN J. L., WU Y. C., YUEH Y. Y., CHEN L. K., SHAIQ M. F., KING C. C., 2001 - Flow cytometry compared with indirect immunofluorescence for rapid detection of dengue virus type 1 after amplification in tissue culture. *J Clin Microbiol*, 39 (10): 3672-7.
- NAWA M., TAKASAKI T., YAMADA K. I., AKATSUKA T., KURANE I., 2001 - Development of dengue IgM-capture enzyme-linked immunosorbent assay with higher sensitivity using monoclonal detection antibody. *J Virol Methods*, 92 (1): 65-70.
- NIEDRIG M., VAISVILIENE D., TEICHMANN A., KLOCKMANN U., BIEL S. S., 2001 - Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies. *J Clin Virol*, 20 (3): 179-82.
- SAEED M. F., NUNES M., VASCONCELOS P. F., TRAVASSOS DA ROSA A. P., WATTS D. M., RUSSELL K., SHOPE R. E., TESH R. B., BARRETT A. D., 2001 - Diagnosis of Oropouche virus infection using a recombinant nucleocapsid protein-based enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*, 39 (7): 2445-52.
- TING S. H., SEE E., TAN H. C., LEE M. A., OOI E. E., 2001 - Development of a simplified assay for the detection of neutralizing antibodies to Japanese encephalitis virus. *J Virol Methods*, 93 (1-2): 43-7.
- BUERANO C. C., IBRAHIM I. N., CONTRERAS R. C., HASEBE F., MATIAS R. R., NATIVIDAD F. F., IGARASHI A., 2000 - IgM-capture ELISA of serum samples collected from Filipino dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 31 (3): 524-9.
- CHAKRAVARTI A., GUR R., BERRY N., MATHUR M. D., 2000 - Evaluation of three commercially available kits for serological diagnosis of dengue haemorrhagic fever. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 36 (4): 273-4.
- CUZZUBBO A. J., VAUGHN D. W., NISALAK A., SOLOMON T., KALAYANAROOJ S., AASKOV J., DUNG N. M., DEVINE P. L., 2000 - Comparison of PanBio Dengue Duo IgM and IgG capture ELISA and venture technologies dengue IgM and IgG dot blot. *J Clin Virol*, 16 (2): 135-44.
- FUNG C. P., LEE Y. M., KUO B. I., YANG S. P., CHAN Y. J., LIU C. Y., HO L. T., LIU W. T., 2000 - Using buffy coat for reverse transcriptase-polymerase chain reaction in the diagnosis of dengue virus infection: preliminary study. *J Microbiol Immunol Infect*, 33 (4): 217-22.

- GROEN J., KORAKA P., VELZING J., COPRA C., OSTERHAUS A. D., 2000 - Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol*, 7 (6): 867-71.
- HOUNG H. H., HRITZ D., KANESA-THASAN N., 2000 - Quantitative detection of dengue 2 virus using fluorogenic RT-PCR based on 3'-noncoding sequence. *J Virol Methods*, 86 (1): 1-11.
- JELINEK T., WASTLHUBER J., PROLL S., SCHATTENKIRCHNER M., LOSCHER T., 2000 - Influence of rheumatoid factor on the specificity of a rapid immunochromatographic test for diagnosing dengue infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 19 (7): 555-6.
- JOHNSON A. J., MARTIN D. A., KARABATSOS N., ROEHRIG J. T., 2000 - Detection of anti-arboviral immunoglobulin G by using a monoclonal antibody-based capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, 38 (5): 1827-31.
- KIT LAM S., LAN EW C., MITCHELL J. L., CUZZUBBO A. J., DEVINE P. L., 2000 - Evaluation of a capture screening enzyme-linked immunosorbent assay for combined determination of immunoglobulin M and G antibodies produced during Dengue infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 7 (5): 850-2.
- KLASSEN P., MAZARIEGOS M., DEURENBERG P., SOLOMONS N. W., FURST P., 2000 - Hydrational status assessed by bioelectrical impedance spectroscopy and dilution methods in patients with classical dengue fever. *Ann N Y Acad Sci*, 904: 163-70.
- NAWA M., YAMADA K. I., TAKASAKI T., AKATSUKA T., KURANE I., 2000 - Serotype-cross-reactive immunoglobulin M responses in dengue virus infections determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol*, 7 (5): 774-7.
- SCHWARTZ E., MILEGUIR F., GROSSMAN Z., MENDELSON E., 2000 - Evaluation of ELISA-based serodiagnosis of dengue fever in travelers. *J Clin Virol*, 19 (3): 169-73.
- WANG H. L., LIN K. H., YUEH Y. Y., CHOW L., WU Y. C., CHEN H. Y., SHEU M. M., CHEN W. J., 2000 - Efficient diagnosis of dengue infections using patients' peripheral blood leukocytes and serum/plasma. *Intervirology*, 43 (2): 107-11.
- WU S. J., PAXTON H., HANSON B., KUNG C. G., CHEN T. B., ROSSI C., VAUGHN D. W., MURPHY G. S., HAYES C. G., 2000 - Comparison of two rapid diagnostic assays for detection of immunoglobulin M antibodies to dengue virus. *Clin Diagn Lab Immunol*, 7 (1): 106-10.
- YOUNG P. R., HILDITCH P. A., BLETCHLY C., HALLORAN W., 2000 - An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. *J Clin Microbiol*, 38 (3): 1053-7.
- ALLWINN R., SCHIEFERSTEIN C., GLAUKE S., DOERR H. W., 1999 - Rapid diagnosis of primary dengue fever by the immunochromatographic test and by electron microscopy--a case report. *Infection*, 27 (6): 365-7.
- ARTIMOS DE OLIVEIRA S., RODRIGUES C. V., CAMACHO L. A., MIAGOSTOVICH M. P., ARAUJO E. S., NOGUEIRA R. M., 1999 - Diagnosis of dengue infection by detecting specific immunoglobulin M antibodies in saliva samples. *J Virol Methods*, 77 (1): 81-6.
- BABB K., CARRINGTON C. V., MONTEIL M. A., 1999 - A preliminary study of neopterin as a potential marker for severe dengue virus infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 93 (4): 447-8.
- BRANCH S. L., LEVETT P. N., 1999 - Evaluation of four methods for detection of immunoglobulin M antibodies to dengue virus. *Clin Diagn Lab Immunol*, 6 (4): 555-7.
- CHATURVEDI U. C., ELBISHBISHI E. A., AGARWAL R., RAGHUPATHY R., NAGAR R., TANDON R., PACSA A. S., YOUNIS O. I., AZIZIEH F., 1999 - Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures. *J Med Virol*, 59 (3): 335-40.
- CUZZUBBO A. J., ENDY T. P., VAUGHN D. W., SOLOMON T., NISALAK A., KALAYANAROOJ S., DUNG N. M., WARRILOW D., AASKOV J., DEVINE P. L., 1999 - Evaluation of a new commercially available immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Japanese encephalitis infections. *J Clin Microbiol*, 37 (11): 3738-41.
- FADILAH S. A., SAHRIR S., RAYMOND A. A., CHEONG S. K., AZIZ J. A., SIVAGENGEI K., 1999 - Quantitation of T lymphocyte subsets helps to distinguish dengue hemorrhagic fever from classic dengue fever during the acute febrile stage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 30 (4): 710-7.
- GREEN S., PICHYANGKUL S., VAUGHN D. W., KALAYANAROOJ S., NIMMANNITYA S., NISALAK A., KURANE

- I., ROTHMAN A. L., ENNIS F. A., 1999 - Early CD69 expression on peripheral blood lymphocytes from children with dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 180 (5): 1429-35.
- GROEN J., VELZING J., COPRA C., BALENTIEN E., DEUBEL V., VORNDAM V., OSTERHAUS A. D., 1999 - Diagnostic value of dengue virus-specific IgA and IgM serum antibody detection. *Microbes Infect*, 1 (13): 1085-90.
- MATHEW A., KURANE I., GREEN S., VAUGHN D. W., KALAYANAROOJ S., SUNTAYAKORN S., ENNIS F. A., ROTHMAN A. L., 1999 - Impaired T cell proliferation in acute dengue infection. *J Immunol*, 162 (9): 5609-15.
- MIAGOSTOVICH M. P., NOGUEIRA R. M., DOS SANTOS F. B., SCHATZMAYR H. G., ARAUJO E. S., VORNDAM V., 1999 - Evaluation of an IgG enzyme-linked immunosorbent assay for dengue diagnosis. *J Clin Virol*, 14 (3): 183-9.
- PALMER C. J., KING S. D., CUADRADO R. R., PEREZ E., BAUM M., AGER A. L., 1999 - Evaluation of the MRL diagnostics dengue fever virus IgM capture ELISA and the PanBio Rapid Immunochromatographic Test for diagnosis of dengue fever in Jamaica. *J Clin Microbiol*, 37 (5): 1600-1.
- PARIDA M. M., PANDYA G., BHARGAVA R., BHATTACHARYA R., JANA A. M., 1999 - Comparison of two colorimetric assays to determine viral infectivity in micro culture virus titration. *Indian J Exp Biol*, 37 (12): 1223-6.
- SARIEL C. A., PELEGRINO J. L., MARTINEZ A., ARTEAGA E., KOURI G., GUZMAN M. G., 1999 - Detection and genetic relationship of dengue virus sequences in seventeen-year-old paraffin-embedded samples from Cuba. *Am J Trop Med Hyg*, 61 (6): 994-1000.
- SE-THOE S. Y., NG M. M., LING A. E., 1999 - Retrospective study of Western blot profiles in immune sera of natural dengue virus infections. *J Med Virol*, 57 (3): 322-30.
- VAUGHN D. W., NISALAK A., SOLOMON T., KALAYANAROOJ S., NGUYEN M. D., KNEEN R., CUZZUBBO A., DEVINE P. L., 1999 - Rapid serologic diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture ELISA that distinguishes primary and secondary infections. *Am J Trop Med Hyg*, 60 (4): 693-8.
- YAMADA K., NAWA M., TAKASAKI T., YABE S., KURANE I., 1999 - Laboratory diagnosis of dengue virus infection by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and IgM-capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Jpn J Infect Dis*, 52 (4): 150-5.
- AGARWAL R., CHATURVEDI U. C., MISRA A., MUKERJEE R., KAPOOR S., NAGAR R., TANDON R., MATHUR A., 1998 - Production of cytotoxic factor by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in patients with dengue haemorrhagic fever. *Clin Exp Immunol*, 112 (3): 477-81.
- ALVAREZ VERA M., VALDES PALACIOS D., VAZQUEZ RAMUDO S., DELGADO HERNANDEZ I., GARCIA INFANTE S., MORIER DIAZ L., GUZMAN TIRADO M. G., 1998 - [The standardization of the plaque reduction technic for differentiating a dengue infection from a yellow fever infection]. *Rev Cubana Med Trop*, 50 (3): 177-81.
- BONNER S. M., O'SULLIVAN M. A., 1998 - Endothelial cell monolayers as a model system to investigate dengue shock syndrome. *J Virol Methods*, 71 (2): 159-67.
- CUZZUBBO A. J., VAUGHN D. W., NISALAK A., SUNTAYAKORN S., AASKOV J., DEVINE P. L., 1998 - Detection of specific antibodies in saliva during dengue infection. *J Clin Microbiol*, 36 (12): 3737-9.
- KITTIGUL L., SUTHACHANA S., KITTIGUL C., PENGROUANGROJANACHAI V., 1998 - Immunoglobulin M-capture biotin-streptavidin enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg*, 59 (3): 352-6.
- KUNO G., CROPP C. B., WONG-LEE J., GUBLER D. J., 1998 - Evaluation of an IgM immunoblot kit for dengue diagnosis. *Am J Trop Med Hyg*, 59 (5): 757-62.
- LAM S. K., DEVINE P. L., 1998 - Evaluation of capture ELISA and rapid immunochromatographic test for the determination of IgM and IgG antibodies produced during dengue infection. *Clin Diagn Virol*, 10 (1): 75-81.
- LAUR F., MURGUE B., DEPARIS X., ROCHE C., CASSAR O., CHUNGUE E., 1998 - Plasma levels of tumour necrosis factor alpha and transforming growth factor beta-1 in children with dengue 2 virus infection in French Polynesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 92 (6): 654-6.

- MARIANNEAU P., FLAMAND M., COURAGEOT M. P., DEUBEL V., DESPRES P., 1998 - [Apoptotic cell death in response to dengue virus infection: what are the consequences of viral pathogenesis?]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 56 (4): 395-405.
- ROSARIO D., ALVAREZ M., DIAZ J., CONTRERAS R., RODRIGUEZ R., VAZQUEZ S., GUZMAN M. G., 1998 - [Polymerase chain reaction for rapid detection and serotyping of dengue virus in clinical samples]. *Rev Panam Salud Publica*, 4 (1): 1-5.
- SANG C. T., CUZZUBBO A. J., DEVINE P. L., 1998 - Evaluation of a commercial capture enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin M and G antibodies produced during dengue infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 5 (1): 7-10.
- SANG C. T., HOON L. S., CUZZUBBO A., DEVINE P., 1998 - Clinical evaluation of a rapid immunochromatographic test for the diagnosis of dengue virus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 5 (3): 407-9.
- SOLOMON T., THAO L. T., DUNG N. M., KNEEN R., HUNG N. T., NISALAK A., VAUGHN D. W., FARRAR J., HIEN T. T., WHITE N. J., CARDOSA M. J., 1998 - Rapid diagnosis of Japanese encephalitis by using an immunoglobulin M dot enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*, 36 (7): 2030-4.
- TALARMIN A., LABEAU B., LELARGE J., SARTHOU J. L., 1998 - Immunoglobulin A-specific capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of dengue fever. *J Clin Microbiol*, 36 (5): 1189-92.
- VAUGHN D. W., NISALAK A., KALAYANAROOJ S., SOLOMON T., DUNG N. M., CUZZUBBO A., DEVINE P. L., 1998 - Evaluation of a rapid immunochromatographic test for diagnosis of dengue virus infection. *J Clin Microbiol*, 36 (1): 234-8.
- VAZQUEZ S., SAENZ E., HUELVA G., GONZALEZ A., KOURI G., GUZMAN M., 1998 - [Detection of IgM against the dengue++ virus in whole blood absorbed on filter paper]. *Rev Panam Salud Publica*, 3 (3): 174-8.
- 1997 - Inhibition ELISA: an alternative in the serological study of cases of dengue. *Epidemiol Bull*, 18 (2): 7-8.
- 1997 - Serological proficiency tests for dengue. *Epidemiol Bull*, 18 (2): 9-10.
- CHOW V. T., 1997 - Molecular diagnosis and epidemiology of dengue virus infection. *Ann Acad Med Singapore*, 26 (6): 820-6.
- CHOW V. T., YONG R. Y., NGOH B. L., CHAN Y. C., 1997 - Automated type specific ELISA probe detection of amplified NS3 gene products of dengue viruses. *J Clin Pathol*, 50 (4): 346-9.
- FUJITA N., HOTTA S., KONISHI E., ESAKI H., SUMARMO, SUJUDI, 1997 - Dengue hemorrhagic fever in Jakarta, Indonesia in 1988: isolation of dengue virus from patient whole blood using cell cultures. *Am J Trop Med Hyg*, 56 (3): 318-21.
- GRIEF C., GALLER R., CORTES L. M., BARTH O. M., 1997 - Intracellular localisation of dengue-2 RNA in mosquito cell culture using electron microscopic in situ hybridisation. *Arch Virol*, 142 (12): 2347-57.
- MAHA M. S., IGARASHI A., 1997 - The effect of nonionic detergent on dengue and Japanese encephalitis virus antigens in antigen detection ELISA and IgM-capture ELISA. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 28 (4): 718-22.
- MIAGOSTOVICH M. P., DOS SANTOS F. B., DE ARAUJO E. S., DIAS J., SCHATZMAYR H. G., NOGUEIRA R. M., 1997 - Diagnosis of dengue by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 92 (5): 595-9.
- MONATH T. P., 1997 - Early indicators in acute dengue infection. *Lancet*, 350 (9093): 1719-20.
- MUKERJEE R., CHATURVEDI U. C., 1997 - ELISA for detection of dengue virus-induced cytokine and its antibody. *Indian J Exp Biol*, 35 (3): 225-31.
- NEVALAINEN T. J., LOSACKER W., 1997 - Serum phospholipase A2 in dengue. *J Infect*, 35 (3): 251-2.
- PELEGRINO J. L., ARTEAGA E., RODRIGUEZ A. J., GONZALEZ E., FRONTELA M. D., GUZMAN M. G., 1997 - [Standardization of immunohistochemical techniques for detecting dengue virus antigens in paraffin-embedded tissues]. *Rev Cubana Med Trop*, 49 (2): 100-7.
- SOLIMAN A. K., WATTS D. M., SALIB A. W., SHEHATA A. E., ARTHUR R. R., BOTROS B. A., 1997 - Application of an immunoperoxidase monolayer assay for the detection of arboviral antibodies. *J Virol Methods*, 65 (2): 147-51.

- SUDIRO T. M., ISHIKO H., GREEN S., VAUGHN D. W., NISALAK A., KALAYANAROOJ S., ROTHMAN A. L., RAENGSAKULRACH B., JANUS J., KURANE I., ENNIS F. A., 1997 - Rapid diagnosis of dengue viremia by reverse transcriptase-polymerase chain reaction using 3'-noncoding region universal primers. *Am J Trop Med Hyg*, 56 (4): 424-9.
- VAUGHN D. W., GREEN S., KALAYANAROOJ S., INNIS B. L., NIMMANNITYA S., SUNTAYAKORN S., ROTHMAN A. L., ENNIS F. A., NISALAK A., 1997 - Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *J Infect Dis*, 176 (2): 322-30.
- VAZQUEZ S., BRAVO J. R., PEREZ A. B., GUZMAN M. G., 1997 - [Inhibition ELISA. Its utility for classifying a case of dengue]. *Rev Cubana Med Trop*, 49 (2): 108-12.
- WU S. J., HANSON B., PAXTON H., NISALAK A., VAUGHN D. W., ROSSI C., HENCHAL E. A., PORTER K. R., WATTS D. M., HAYES C. G., 1997 - Evaluation of a dipstick enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to dengue virus. *Clin Diagn Lab Immunol*, 4 (4): 452-7.
- BHOOPAT L., BHAMARAPRAVATI N., ATTASIRI C., YOKSARN S., CHAIWUN B., KHUNAMORNPOONG S., SIRISANTHANA V., 1996 - Immunohistochemical characterization of a new monoclonal antibody reactive with dengue virus-infected cells in frozen tissue using immunoperoxidase technique. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 14 (2): 107-13.
- BROWN J. L., WILKINSON R., DAVIDSON R. N., WALL R., LLOYD G., HOWELLS J., PASVOL G., 1996 - Rapid diagnosis and determination of duration of viraemia in dengue fever using a reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 90 (2): 140-3.
- HOLZMANN H., KUNDI M., STIASNY K., CLEMENT J., MCKENNA P., KUNZ C., HEINZ F. X., 1996 - Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *J Med Virol*, 48 (1): 102-7.
- LAM S. K., FONG M. Y., CHUNGUE E., DORAISINGHAM S., IGARASHI A., KHIN M. A., KYAW Z. T., NISALAK A., ROCHE C., VAUGHN D. W., VORNDAM V., 1996 - Multicentre evaluation of dengue IgM dot enzyme immunoassay. *Clin Diagn Virol*, 7 (2): 93-8.
- ROSARIO DOMINGUEZ D., SUAREZ MORAN C. M., RODRIGUEZ ROCHE R., SOLER NODARSE M., GUZMAN TIRADO M. G., 1996 - [The rapid identification of dengue virus serotypes by the polymerase chain reaction]. *Rev Cubana Med Trop*, 48 (3): 155-60.
- KUBELKA C. F., BORGES P. A., VONSYDOW F. F., LAMPE E., 1995 - Analysis of tumor necrosis factor-alpha serum level in Brazilian patients with Dengue-2. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 90 (6): 741-2.
- MALERGUE F., CHUNGUE E., 1995 - Rapid and sensitive streptavidin-biotin amplified fluorogenic enzyme-linked immunosorbent-assay for direct detection and identification of dengue viral antigens in serum. *J Med Virol*, 47 (1): 43-7.
- MUKERJEE R., CHATURVEDI U. C., DHAWAN R., 1995 - Dengue virus-induced human cytotoxic factor: production by peripheral blood leucocytes in vitro. *Clin Exp Immunol*, 102 (2): 262-7.
- RUIZ B. H., ZAMORA M. P., LIU S., 1995 - Detection of dengue viral RNA by microplate hybridization. *J Virol Methods*, 54 (2-3): 97-108.
- SEAH C. L., CHOW V. T., TAN H. C., CAN Y. C., 1995 - Rapid, single-step RT-PCR typing of dengue viruses using five NS3 gene primers. *J Virol Methods*, 51 (2-3): 193-200.
- THAYAN R., VIJAYAMALAR B., ZAINAH S., CHEW T. K., MORITA K., SINNIAM M., IGARASHI A., 1995 - The use of polymerase chain reaction (PCR) as a diagnostic tool for dengue virus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 26 (4): 669-72.
- TIO P. H., MALASIT P., 1995 - Anti-dengue IgG detection by an indirect ELISA. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 26 (4): 673-6.
- VAZQUEZ S., PUPO M., PELEGRINO J. L., MORIER L., CASTILLO A., OTERO A., GUZMAN M. G., 1995 - [An immunoenzyme assay for the detection of monoclonal antibodies against the E and NS1 proteins of the dengue virus]. *Rev Cubana Med Trop*, 47 (2): 122-6.
- CHAN S. Y., KAUTNER I., LAM S. K., 1994 - Detection and serotyping of dengue viruses by PCR: a simple, rapid method for the isolation of viral RNA from infected mosquito larvae. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 25 (2): 258-61.
- CHAN S. Y., KAUTNER I. M., LAM S. K., 1994 - The influence of antibody levels in dengue diagnosis by polymerase chain reaction. *J Virol Methods*, 49 (3): 315-22.
- MAKINO Y., TADANO M., SAITO M., MANEEKARN N., SITTISOMBUT N., SIRISANTHANA V., PONEPRASERT

- B., FUKUNAGA T., 1994 - Studies on serological cross-reaction in sequential flavivirus infections. *Microbiol Immunol*, 38 (12): 951-5.
- RUANGTURAKIT S., ROJANASUPHOT S., SRIJUGGRAVANVONG A., DUANGCHANDA S., NUANGPLEE S., IGARASHI A., 1994 - Storage stability of dengue IgM and IgG antibodies in whole blood and serum dried on filter paper strips detected by ELISA. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 25 (3): 560-4.
- SIQUEIRA M. M., FERRO Z. A., COHEN B. J., BROWN D. W., NASCIMENTO J. P., 1994 - IgM antibody capture haemadherence test (MACHAT) for the detection of measles specific IgM. *J Virol Methods*, 50 (1-3): 167-73.
- SITHIPRASASNA R., STRICKMAN D., INNIS B. L., LINTHICUM K. J., 1994 - ELISA for detecting dengue and Japanese encephalitis viral antigen in mosquitoes. *Ann Trop Med Parasitol*, 88 (4): 397-404.
- TAN R., KURNIAWAN H., HARTATI S., WIDJAJA S., JENNINGS G. B., 1994 - Comparative sensitivity of laboratory methods to diagnose dengue virus infections at Husada Hospital, Jakarta. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 25 (2): 262-5.
- KUNO G., GUBLER D. J., OLIVER A., 1993 - Use of 'original antigenic sin' theory to determine the serotypes of previous dengue infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 87 (1): 103-5.
- KUNO G., HAYES C. G., CHEN W. J., 1993 - Cytokine concentrations in cerebrospinal fluid in flavivirus infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 24 (4): 781-2.
- LAM S. K., 1993 - Rapid dengue diagnosis and interpretation. *Malays J Pathol*, 15 (1): 9-12.
- MANEEKARN N., MORITA K., TANAKA M., IGARASHI A., USAWATTANAKUL W., SIRISANTHANA V., INNIS B. L., SITTISOMBUT N., NISALAK A., NIMMANITYA S., 1993 - Applications of polymerase chain reaction for identification of dengue viruses isolated from patient sera. *Microbiol Immunol*, 37 (1): 41-7.
- SIMMONS M., JENNINGS G., OPRANDY J. J., 1993 - A rapid membrane based immunobinding assay for the detection of dengue virus in tissue culture. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 24 (4): 742-6.
- TANAKA M., 1993 - Rapid identification of flavivirus using the polymerase chain reaction. *J Virol Methods*, 41 (3): 311-22.
- THEIN S., AASKOV J., MYINT T. T., SHWE T. N., SAW T. T., ZAW A., 1993 - Changes in levels of anti-dengue virus IgG subclasses in patients with disease of varying severity. *J Med Virol*, 40 (2): 102-6.
- ANDERSON R., KING A. D., INNIS B. L., 1992 - Correlation of E protein binding with cell susceptibility to dengue 4 virus infection. *J Gen Virol*, 73 (Pt 8): 2155-9.
- CARDOSA M. J., TIO P. H., NIMMANNITYA S., NISALAK A., INNIS B., 1992 - IgM capture ELISA for detection of IgM antibodies to dengue virus: comparison of 2 formats using hemagglutinins and cell culture derived antigens. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 23 (4): 726-9.
- CHOW L., SUN H. C., CHEN H. Y., LIN S. Y., WU J. S., 1992 - Detection and differentiation of dengue-1 from Japanese encephalitis virus infections by ABC MAC-ELISA. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi*, 25 (3): 172-80.
- FANG R., SINNAH M., KUEN L. S., 1992 - Use of dengue blot in dengue diagnosis: the Malaysian experience. *Malays J Pathol*, 14 (2): 117-20.
- FIGUEIREDO L. T., OWA M. A., CARLUCCI R. H., DE OLIVEIRA L., 1992 - [Laboratory diagnosis and symptoms of dengue, during an outbreak in the Ribeirao Preto region, SP, Brazil]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 34 (2): 121-30.
- LANCIOTTI R. S., CALISHER C. H., GUBLER D. J., CHANG G. J., VORNDAM A. V., 1992 - Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*, 30 (3): 545-51.
- NAWA M., 1992 - An enzyme-linked immunosorbent assay using a chaotropic agent (sodium thiocyanate) for serotype specific reaction between crude dengue viral antigen and anti-dengue mouse antibody. *Microbiol Immunol*, 36 (7): 721-30.
- NOGUEIRA R. M., MIAGOSTOVICH M. P., CAVALCANTI S. M., MARZOCHI K. B., SCHATZMAYR H. G., 1992 - Levels of IgM antibodies against dengue virus in Rio de Janeiro, Brazil. *Res Virol*, 143 (6): 423-7.
- THEIN S., LA LINN M., AASKOV J., AUNG M. M., AYE M., ZAW A., MYINT A., 1992 - Development of a

- simple indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of immunoglobulin M antibody in serum from patients following an outbreak of chikungunya virus infection in Yangon, Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 86 (4): 438-42.
- YOSHIDA C. F., ROUZERE C. D., NOGUEIRA R. M., LAMPE E., TRAVASSOS-DA-ROSA M. A., VANDERBORGH T. O., SCHATZMAYR H. G., 1992 - Human antibodies to dengue and yellow fever do not react in diagnostic assays for hepatitis C virus. *Braz J Med Biol Res*, 25 (11): 1131-5.
- CARDOSA M. J., ZURAINI I., 1991 - Comparison of an IgM capture ELISA with a dot enzyme immunoassay for laboratory diagnosis of dengue virus infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 22 (3): 337-40.
- KUNO G., GOMEZ I., GUBLER D. J., 1991 - An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Methods*, 33 (1-2): 101-13.
- LIU T. C., CHAN Y. C., HAN P., 1991 - Lymphocyte changes in secondary dengue fever: use of the Technicon H*1 to monitor progress of infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 22 (3): 332-6.
- MARKOFF L. J., INNIS B. L., HOUGHTEN R., HENCHAL L. S., 1991 - Development of cross-reactive antibodies to plasminogen during the immune response to dengue virus infection. *J Infect Dis*, 164 (2): 294-301.
- FERNANDEZ R. J., VAZQUEZ S., 1990 - Serological diagnosis of dengue by an ELISA inhibition method (EIM). *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 85 (3): 347-51.
- SHOPE R. E., 1990 - Antigen and antibody detection and update on the diagnosis of dengue. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 21 (4): 642-5.
- CARDOSA M. J., 1989 - Diagnosis and surveillance of dengue virus infections: gold standards and new directions. *Malays J Pathol*, 11: 7-10.
- CHOW L., HSU S. T., 1989 - [MAC-ELISA for the detection of IgM antibodies to dengue type I virus (rapid diagnosis of dengue type I virus infection)]. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi*, 22 (4): 278-85.
- CHUNGUE E., BOUTIN J. P., ROUX J., 1989 - [Significance of IgM titration by an immunoenzyme technic for the serodiagnosis and epidemiological surveillance of dengue in French Polynesia]. *Res Virol*, 140 (3): 229-40.
- FIGUEIREDO L. T., SIMOES M. C., CAVALCANTE S. M., 1989 - Enzyme immunoassay for the detection of dengue IgG and IgM antibodies using infected mosquito cells as antigen. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 83 (5): 702-7.
- INNIS B. L., NISALAK A., NIMMANNITYA S., KUSALERDCHARIYA S., CHONGSWASDI V., SUNTAYAKORN S., PUTTISRI P., HOKE C. H., 1989 - An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg*, 40 (4): 418-27.
- YOUNG P. R., 1989 - An improved method for the detection of peroxidase-conjugated antibodies on immunoblots. *J Virol Methods*, 24 (1-2): 227-35.
- GUNASEGARAN K., LIM T. W., AHMED A., AASKOV J. G., LAM S. K., PANG T., 1986 - Hemadsorption immunosorbent technique for the detection of dengue immunoglobulin M antibody. *J Clin Microbiol*, 23 (1): 170-4.
- VAZQUEZ RAMUDO S., DE LA CRUZ CASTILLO F. V., GUZMAN TIRADO M. G., FERNANDEZ LLANES R. J., 1986 - [Comparison of the complement fixation test, hemagglutination inhibition test and solid-phase enzymatic immunoassay, for the serologic diagnosis of dengue]. *Rev Cubana Med Trop*, 38 (1): 7-14.
- BUNDO K., IGARASHI A., 1985 - Antibody-capture ELISA for detection of immunoglobulin M antibodies in sera from Japanese encephalitis and dengue hemorrhagic fever patients. *J Virol Methods*, 11 (1): 15-22.
- GUBLER D. J., KUNO G., SATHER G. E., WATERMAN S. H., 1985 - A case of natural concurrent human infection with two dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg*, 34 (1): 170-3.
- GUZMAN TIRADO M. G., VAZQUEZ S., RAMON BRAVO J., MONTEAGUDO R., KOURI FLORES G., 1985 - [Use of radial hemolysis in the diagnosis of dengue]. *Rev Cubana Med Trop*, 37 (3): 238-45.
- HERRERA M., VAZQUEZ S., FERNANDEZ A., 1985 - [Determination of complement fixation antibodies in

- patients with dengue hemorrhagic fever]. *Rev Cubana Med Trop*, 37 (2): 195-202.
- KUNO G., GUBLER D. J., SANTIAGO DE WEIL N. S., 1985 - Antigen capture ELISA for the identification of dengue viruses. *J Virol Methods*, 12 (1-2): 93-103.
- MORENS D. M., HALSTEAD S. B., LARSEN L. K., 1985 - Comparison of dengue virus plaque reduction neutralization by macro and "semi-micro" methods in LLC-MK2 cells. *Microbiol Immunol*, 29 (12): 1197-205.
- MORENS D. M., HALSTEAD S. B., REPIK P. M., PUTVATANA R., RAYBOURNE N., 1985 - Simplified plaque reduction neutralization assay for dengue viruses by semimicro methods in BHK-21 cells: comparison of the BHK suspension test with standard plaque reduction neutralization. *J Clin Microbiol*, 22 (2): 250-4.
- ROSEN L., SHROYER D. A., 1985 - Comparative susceptibility of five species of Toxorhynchites mosquitoes to parenteral infection with dengue and other flaviviruses. *Am J Trop Med Hyg*, 34 (4): 805-9.
- SOLER NODARSE M., GUZMAN TIRADO M. G., MORIER DIAZ L., KOURI FLORES G., 1985 - [Use of monoclonal antibodies for the identification, by the indirect immunofluorescence technic, of several strains of dengue isolated during the hemorrhagic fever epidemic, Cuba, 1981]. *Rev Cubana Med Trop*, 37 (3): 246-51.
- WATERMAN S. H., KUNO G., GUBLER D. J., SATHER G. E., 1985 - Low rates of antigen detection and virus isolation from the peripheral blood leukocytes of dengue fever patients. *Am J Trop Med Hyg*, 34 (2): 380-4.
- CHURDBOONCHART V., KAMSATTAYA K., YOKSAN S., SINARACHATANANT P., BHAMARAPRAVATI N., 1984 - Application of peroxidase-antiperoxidase (PAP) staining for detection and localization of dengue-2 antigen. I. In an endogenous peroxidase containing cell systems. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 15 (4): 547-53.
- GADKARI D. A., SHAIKH B. H., 1984 - IgM antibody capture ELISA in the diagnosis of Japanese encephalitis, West Nile & dengue virus infections. *Indian J Med Res*, 80: 613-9.
- ILKAL M. A., DHANDA V., RODRIGUES J. J., MOHAN RAO C. V., MOURYA D. T., 1984 - Xenodiagnosis of laboratory acquired dengue infection by mosquito inoculation & immunofluorescence. *Indian J Med Res*, 79: 587-90.
- SCHMITZ H., EMMERICH P., 1984 - Detection of specific immunoglobulin M antibody to different flaviviruses by use of enzyme-labeled antigens. *J Clin Microbiol*, 19 (5): 664-7.
- SCHOEPP R. J., BEATY B. J., 1984 - Titration of dengue viruses by immunofluorescence in microtiter plates. *J Clin Microbiol*, 20 (5): 1017-9.
- SUMMERS P. L., ECKELS K. H., DALRYMPLE J. M., SCOTT R. M., BOYD V. A., 1984 - Antibody response to dengue-2 vaccine measured by two different radioimmunoassay methods. *J Clin Microbiol*, 19 (5): 651-9.
- THISYAKORN U., NIMMANNITYA S., NINGSANOND V., SOOGARUN S., 1984 - Atypical lymphocyte in dengue hemorrhagic fever: its value in diagnosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 15 (1): 32-6.
- PANG T., LAM S. K., CHEW C. B., POON G. K., RAMALINGAM S., 1983 - Detection of dengue virus by immunofluorescence following inoculation of mosquito larvae. *Lancet*, 1 (8336): 1271.
- GUZMAN TIRADO M. G., FLORES G. K., BRAVO GONZALEZ J. R., 1982 - [Standardization of blood sample collection on filter paper for dengue serology]. *Rev Cubana Med Trop*, 34 (2): 114-8.
- THET W., 1982 - Detection of dengue virus by immunofluorescence after intracerebral inoculation of mosquitoes. *Lancet*, 1 (8262): 53-4.
- WATERMAN S. H., MONATH T. P., 1982 - Fluorescent antibody techniques applied to the identification of dengue virus in infected tissue. *Acta Virol*, 26 (5): 376-81.
- CHURDBOONCHART V., BHAMARAPRAVATI N., HARISDANGKUL V., FUTRAKUL P., CHIENGSONG R., 1981 - Quantitation of dengue precipitating antibody by inhibition countercurrent immunoelectrophoresis. *J Clin Microbiol*, 13 (3): 401-4.
- EL MEKKI A. A., VAN DER GROEN G., 1981 - A comparison of indirect immunofluorescence and electron microscopy for the diagnosis of some haemorrhagic viruses in cell cultures. *J Virol Methods*, 3 (2): 61-9.

- GUBLER D. J., SUHARYONO W., TAN R., ABIDIN M., SIE A., 1981 - Viraemia in patients with naturally acquired dengue infection. *Bull World Health Organ*, 59 (4): 623-30.
- KLISENKO G. A., SIDDIKI S. M., GAIDAMOVICH S., 1981 - Early diagnosis of viraemia in some experimental arbovirus infections in mice. *Acta Virol*, 25 (5): 322-5.
- KUNZ C., 1981 - [Laboratory diagnosis of viral diseases of the skin (author's transl)]. *Wien Klin Wochenschr*, 93 (24): 750-2.
- QIU F. X., ZHANG H. Y., SHAO L., LI X. D., LUO H. R., YU Y. X., 1981 - Studies on the rapid detection of Dengue virus antigen by immunofluorescence and radioimmunoassay. *Chin Med J (Engl)*, 94 (10): 653-8.
- SUNTHAREE R., CHARNCHUDHI C., SOMPOP A., KANAI C., IGARASHI A., INOUE S., 1981 - Isolation and identification of dengue viruses by combined use of C6/36 cells and the immune adherence hemagglutination test. *Jpn J Med Sci Biol*, 34 (6): 375-9.
- GAIDAMOVICH S., MEL'NIKOVA E. E., SIDDIKI S. M., 1980 - [Radial hemolysis reaction for the serodiagnosis of dengue fever]. *Vopr Virusol* (3): 375-7.
- GUZMAN TIRADO M. G., 1980 - [Dengue. II. Laboratory diagnosis. Immunity. Epidemiology]. *Rev Cubana Med Trop*, 32 (3): 191-6.
- HEBERT S. J., BOWMAN K. A., RUDNICK A., BURTON J. J., 1980 - A rapid method for the isolation and identification of dengue viruses employing a single system. *Malays J Pathol*, 3: 67-8.
- INOUE S., MATSUNO S., HASEGAWA A., MIYAMURA K., KONO R., ROSEN L., 1980 - Serotyping of dengue viruses by an immune adherence hemagglutination test. *Am J Trop Med Hyg*, 29 (6): 1389-93.
- INOUE S., MATSUNO S., KONO R., SANGKAWIBHA N., THONGCHAROEN P., 1980 - Hemagglutination-inhibiting immunoglobulin A antibody in the serum of patients with dengue hemorrhagic fever. *Jpn J Med Sci Biol*, 33 (3): 181-4.
- MONATH T. P., CRAVEN R. B., MUTH D. J., TRAUTT C. J., CALISHER C. H., FITZGERALD S. A., 1980 - Limitations of the complement-fixation test for distinguishing naturally acquired from vaccine-induced yellow fever infection in flavivirus-hyperendemic areas. *Am J Trop Med Hyg*, 29 (4): 624-34.
- NAGARKATTI P. S., NAGARKATTI M., 1980 - Comparison of haemagglutination inhibition (HI) and indirect fluorescent antibody (IFA) techniques for the serological diagnosis of certain flavivirus infections. *J Trop Med Hyg*, 83 (3): 115-7.
- BOONPUCKNAVIG S., BOONPUCKNAVIG V., BHAMARAPRAVATI N., NIMMANITYA S., 1979 - Immunofluorescence study of skin rash in patients with dengue hemorrhagic fever. *Arch Pathol Lab Med*, 103 (9): 463-6.
- CHAVALITTAMRONG B., ANGSUSINGHA K., TUCHINDA M., HABANANANDA S., PIDATCHA P., TUCHINDA C., 1979 - Diagnostic significance of pH, lactic acid dehydrogenase, lactate and glucose in pleural fluid. *Respiration*, 38 (2): 112-20.
- CHURDBOONCHART V., BHAMARAPRAVATI N., HARISDANGKUL V., SCOTT R. M., FUTRAKUL P., CHIENGSONG R., NIMMANITYA S., 1979 - Rapid detection of dengue viral antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Am J Clin Pathol*, 71 (1): 102-8.
- DITTMAR D., CLEARY T. J., CASTRO A., 1979 - Immunoglobulin G- and M-specific enzyme-linked immunosorbent assay for detection of dengue antibodies. *J Clin Microbiol*, 9 (4): 498-502.
- PARC F., CHANTEAU S., CHUNGUE E., 1979 - [Enzyme immunoassay for the detection and identification of dengue viruses from infected mosquitoes (author's transl)]. *Ann Microbiol (Paris)*, 130B (3): 363-74.
- SUVATTE V., LONGSAMAN M., 1979 - Diagnostic value of buffy coat preparation in dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 10 (1): 7-12.
- TESH R. B., 1979 - A method for the isolation and identification of dengue viruses, using mosquito cell cultures. *Am J Trop Med Hyg*, 28 (6): 1053-9.
- KELKAR S. D., BANERJEE K., 1978 - Cross reactions among flaviviruses in macrophage migration inhibition assay. *Acta Virol*, 22 (4): 337-40.
- OKUNO Y., IGARASHI A., FUKAI K., 1978 - Neutralization tests for dengue and Japanese encephalitis viruses by the focus reduction method using peroxidase-anti-peroxidase staining. *Biken J*, 21 (4):

- 137-47.
- STOHLMAN S. A., WISSEMAN C. L., JR., EYLAR O. R., 1978 - Dengue viral antigens in host cell membranes. *Acta Virol*, 22 (1): 31-6.
- THACKER W. L., LEWIS V. J., BAER G. M., SATHER G. E., 1978 - A rapid fluorescent focus-inhibition test for determining dengue neutralizing antibody and for identifying prototype dengue viruses. *Can J Microbiol*, 24 (12): 1553-6.
- KUBERSKI T. T., ROSEN L., 1977 - A simple technique for the detection of dengue antigen in mosquitoes by immunofluorescence. *Am J Trop Med Hyg*, 26 (3): 533-7.
- KUBERSKI T. T., ROSEN L., 1977 - Identification of dengue viruses using complement fixing antigen produced in mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg*, 26 (3): 538-43.
- OKUNO Y., SASAO F., FUKUNAGA T., FUKAI K., 1977 - An application of PAP (peroxidase-anti-peroxidase) staining technique for the rapid titration of dengue virus type 4 infectivity. *Biken J*, 20 (1): 29-33.
- BOONPUCKNAVIG S., BHAMARAPRAVATI N., NIMMANNITYA S., PHALAVADHTANA A., SIRIPONT J., 1976 - Immunofluorescent staining of the surfaces of lymphocytes in suspension from patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Pathol*, 85 (1): 37-48.
- GUBLER D. J., ROSEN L., 1976 - A simple technique for demonstrating transmission of dengue virus by mosquitoes without the use of vertebrate hosts. *Am J Trop Med Hyg*, 25 (1): 146-50.
- BOONPUCKNAVIG S., VUTTIVIROJANA O., SIRIPONT J., FUTRAKUL P., NIMMANNITYA S., 1975 - Indirect fluorescent antibody technic for demonstration of serum antibody in dengue hemorrhagic fever cases. *Am J Clin Pathol*, 64 (3): 365-71.
- CHEONG C. Y., HONG T. S., ENG A. S., 1975 - Staphylococcal agglutination-inhibition reaction: a rapid and simple test for dengue antibodies. *Singapore Med J*, 16 (3): 194-5.
- FUJITA N., TAMURA M., HOTTA S., 1975 - Dengue virus plaque formation on microplate cultures and its application to virus neutralization (38564). *Proc Soc Exp Biol Med*, 148 (2): 472-5.
- NIKOLAEV V. P., GOL'DIN R. B., GAIDAMOVICH S., ZMACHINSKAIA V. V., OBUKHOVA V. R., 1975 - [Determination of arbovirus group affiliation in the indirect hemagglutination reaction]. *Vopr Virusol* (5): 607-10.
- TOP F. T., JR., GUNAKASEM P., CHANTRASRI C., SUPAVADEE J., 1975 - Serologic diagnosis of Dengue haemorrhagic fever using filter paper discs and one Dengue antigen. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 6 (1): 18-24.
- CATANZARO P. J., BRANDT W. E., HOGREFE W. R., RUSSELL P. K., 1974 - Detection of dengue cell-surface antigens by peroxidase-labeled antibodies and immune cytolysis. *Infect Immun*, 10 (2): 381-8.
- IGARASHI A., MANTANI M., 1974 - Rapid titration of dengue virus type 4 infectivity by counting fluorescent foci. *Biken J*, 17 (3): 87-93.
- KARASEVA P. S., RESHETNIKOV I. A., SEMENOV B. F., DUMINA A. L., 1974 - [Interaction of non-hemagglutinating arboviruses with sheep erythrocytes coated with adsorbed homologous antibodies]. *Vopr Virusol* (1): 41-5.
- PAPAPANAGIOTOU J., KYRIAZOPOULOU V., ANTONIADIS A., BATIKOVA M., GRESIKOVA M., SEKEYOVA M., 1974 - Haemagglutination-inhibiting antibodies to arboviruses in a human population in Greece. *Zentralbl Bakteriol [Orig A]*, 228 (4): 443-6.
- FALKLER W. A., JR., DIWAN A. R., HALSTEAD S. B., 1973 - Human antibody to dengue soluble complement-fixing (SCF) antigens. *J Immunol*, 111 (6): 1804-9.
- SAMUEL R., JESUDASS E. S., MYERS R. M., 1973 - Complement fixation tests with cell culture fluid as antigen in comparison with cell culture neutralization tests in the identification of freshly isolated dengue virus: a pilot study. *Indian J Med Res*, 61 (12): 1725-9.
- VATHANOPHAS K., HAMMON W. M., ATCHISON R. W., SATHER G. E., 1973 - Attempted type specific diagnosis of dengue virus infection by the indirect fluorescent antibody method directed at differentiating IgM and IgG responses. *Proc Soc Exp Biol Med*, 142 (2): 697-702.
- CORNESKY R. A., HAMMON W. M., SATHER G. E., ATCHISON R., 1972 - Rapid complement fixation technique for estimating complement-fixing antigen elution profiles of viruses from gel filtration columns. *Appl Microbiol*, 24 (1): 157-9.

- CHAPPELL W. A., CALISHER C. H., TOOLE R. F., MANESS K. C., SASSO D. R., HENDERSON B. E., 1971 - Comparison of three methods used to isolate dengue virus type 2. *Appl Microbiol*, 22 (6): 1100-3.
- METTLER N. E., CASALS J., CLARKE D. H., DOWNS W. G., SHOPE R. E., 1971 - Use of sarcoma 180 to prepare hemagglutinating and complement-fixing antigens for viruses in adult mice. *Proc Soc Exp Biol Med*, 136 (4): 1355-9.
- ALTEMEIER W. A., 3RD, MUNDON F. K., TOP F. H., JR., RUSSELL P. K., 1970 - Method for extracting viral hemagglutination-inhibiting antibodies from the nonspecific inhibitors of serum. *Appl Microbiol*, 19 (5): 785-90.
- MONATH T. P., LINDSEY H. S., NUCKOLLS J. G., CHAPPELL W. A., HENDERSON B. E., 1970 - Comparison of methods for removal of nonspecific inhibitors of arbovirus hemagglutination. *Appl Microbiol*, 20 (5): 748-53.
- BOND J. O., LEWIS A. L., GATES E. H., MCLENDON S. S., 1969 - Filter paper disc method of collecting whole bloods for arbovirus serologic surveys in adults. *Health Lab Sci*, 6 (3): 168-72.
- RUSSELL P. K., INTAVIVAT A., KANCHANAPILANT S., 1969 - Anti-dengue immunoglobulins and serum beta 1 c-a globulin levels in dengue shock syndrome. *J Immunol*, 102 (2): 412-20.
- BANERJEE K., 1967 - Evaluation of the effect of fresh serum factor in the neutralization of dengue viruses. *Indian J Med Res*, 55 (5): 405-10.
- CUADRADO R. R., CASALS J., 1967 - Differentiation of arboviruses by immunoelectrophoresis. *J Immunol*, 98 (2): 314-20.
- MUNASINGHE D. R., RAJASURIYA K., 1967 - Hepatitis in dengue-fever. *Ceylon Med J*, 12 (4): 222-3.
- RUSSELL P. K., NISALAK A., 1967 - Dengue virus identification by the plaque reduction neutralization test. *J Immunol*, 99 (2): 291-6.
- RUSSELL P. K., NISALAK A., SUKHAVACHANA P., VIVONA S., 1967 - A plaque reduction test for dengue virus neutralizing antibodies. *J Immunol*, 99 (2): 285-90.
- ATCHISON R. W., ORDONEZ J. V., SATHER G. E., HAMMON W. M., 1966 - Fluorescent antibody, complement fixation method for detection of dengue viruses in mice. *J Immunol*, 96 (6): 936-43.

Stratégies de surveillance clinique

- DECHANT E. J., RIGAU-PEREZ J. G., 1999 - Hospitalizations for suspected dengue in Puerto Rico, 1991-1995: estimation by capture-recapture methods. The Puerto Rico Association of Epidemiologists. *Am J Trop Med Hyg*, 61 (4): 574-8.
- GRAHAM R. R., JUFFRIE M., TAN R., HAYES C. G., LAKSONO I., MA'ROEF C., ERLIN, SUTARYO, PORTER K. R., HALSTEAD S. B., 1999 - A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. studies in 1995-1996. *Am J Trop Med Hyg*, 61 (3): 412-9.
- CHAN A. S., SHERMAN C., LOZANO R. C., FERNANDEZ E. A., WINCH P. J., LEONTSINI E., 1998 - Development of an indicator to evaluate the impact, on a community-based *Aedes aegypti* control intervention, of improved cleaning of water-storage containers by householders. *Ann Trop Med Parasitol*, 92 (3): 317-29.
- MELTZER M. I., RIGAU-PEREZ J. G., CLARK G. G., REITER P., GUBLER D. J., 1998 - Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984-1994. *Am J Trop Med Hyg*, 59 (2): 265-71.
- YABE S., NAKAYAMA M., YAMADA K., KITANO T., ARAI Y., HORIMOTO T., MASUDA G., MITOU A., TASHIRO M., 1996 - [Laboratory virological diagnosis of imported dengue cases]. *Kansenshogaku Zasshi*, 70 (11): 1160-9.
- CHUNGUE E., BOUTIN J. P., ROUX J., 1991 - Dengue surveillance in French Polynesia: an attempt to use the excess number of laboratory requests for confirmation of dengue diagnosis as an indicator of dengue activity. *Eur J Epidemiol*, 7 (6): 616-20.
- MİYANISHI K., 1988 - [A simplified method to estimate an epidemics of Japanese encephalitis and dengue virus infections with hemagglutination inhibition titers before and after absorption of Ig-G with protein A]. *Kansenshogaku Zasshi*, 62 (7): 628-35.

Diagnostic Clinique et syndromes inhabituels

- CAO X. T., NGO T. N., WILLS B., KNEEN R., NGUYEN T. T., TA T. T., TRAN T. T., DOAN T. K., SOLOMON T., SIMPSON J. A., WHITE N. J., FARRAR J. J., 2002 - Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health*, 7 (2): 125-32.
- BOUREE P., LANCON A., ANQUETIL R., MENAGER C., 2001 - [Dengue in New Caledonia. Study of 68 pediatric cases]. *Arch Pediatr*, 8 (12): 1311-7.
- CAM B. V., FONSMARK L., HUE N. B., PHUONG N. T., POULSEN A., HEEGAARD E. D., 2001 - Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*, 65 (6): 848-51.
- CHOKEPHAIBULKIT K., KANKIRAWATANA P., APINTANAPONG S., PONGTHAPISIT V., YOKSAN S., KOSITANONT U., PUTHAVATHANA P., 2001 - Viral etiologies of encephalitis in Thai children. *Pediatr Infect Dis J*, 20 (2): 216-8.
- CABIE A., ABEL S., LAFAYE J. M., BERA O., CESAIRE R., SOBESKY G., 2000 - [Dengue or acute retroviral syndrome?]. *Presse Med*, 29 (21): 1173-4.
- CARLES G., TALARMIN A., PENEAU C., BERTSCH M., 2000 - [Dengue fever and pregnancy. A study of 38 cases in french Guiana]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 29 (8): 758-762.
- CLEMENT J., COLSON P., VAN RANST M., 2000 - Dengue versus hantavirus in CNS infections. *Lancet*, 355 (9221): 2163-4.
- FUESSL H. S., 2000 - [Traveler to the tropics with exanthema and fever. Dengue fever]. *MMW Fortschr Med*, 142 (6): 53-4.
- GAULTIER C., ANGIBAUD G., LAILLE M., LACASSIN F., 2000 - [Probable Miller Fisher syndrome during Dengue fever type 2]. *Rev Neurol (Paris)*, 156 (2): 169-71.
- GUNASEKERA H. H., ADIKARAM A. V., HERATH C. A., SAMARASINGHE H. H., 2000 - Myoglobinuric acute renal failure following dengue viral infection. *Ceylon Med J*, 45 (4): 181.
- GUPTA S., SINGH S. K., TANEJA V., GOULATIA R. K., BHAGAT A., PULIYEL J. M., 2000 - Gall bladder wall edema in serology proven pediatric dengue hemorrhagic fever: a useful diagnostic finding which may help in prognostication. *J Trop Pediatr*, 46 (3): 179-81.
- HARITOGLOU C., SCHOLZ F., BIALASIEWICZ A., KLAUSS V., 2000 - [Ocular manifestation in dengue fever]. *Ophthalmologe*, 97 (6): 433-6.
- KANKIRAWATANA P., CHOKEPHAIBULKIT K., PUTHAVATHANA P., YOKSAN S., APINTANAPONG S., PONGTHAPISIT V., 2000 - Dengue infection presenting with central nervous system manifestation. *J Child Neurol*, 15 (8): 544-7.
- LEVETT P. N., BRANCH S. L., EDWARDS C. N., 2000 - Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am J Trop Med Hyg*, 62 (1): 112-4.
- LIN Y. L., LIU C. C., LEI H. Y., YEH T. M., LIN Y. S., CHEN R. M., LIU H. S., 2000 - Infection of five human liver cell lines by dengue-2 virus. *J Med Virol*, 60 (4): 425-31.
- MOHAN B., PATWARI A. K., ANAND V. K., 2000 - Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatr*, 46 (1): 40-3.
- SIRIVICHAYAKUL C., SABCHAROEN A., CHANTHAVANICH P., PENGSAK K., CHOKEJINDACHAI W., PRARINYANUPHARB V., 2000 - Dengue infection with unusual manifestations: a case report. *J Med Assoc Thai*, 83 (3): 325-9.
- SOLOMON T., DUNG N. M., VAUGHN D. W., KNEEN R., THAO L. T., RAENGSAKULRACH B., LOAN H. T., DAY N. P., FARRAR J., MYINT K. S., WARRELL M. J., JAMES W. S., NISALAK A., WHITE N. J., 2000 - Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet*, 355 (9209): 1053-9.
- THULKAR S., SHARMA S., SRIVASTAVA D. N., SHARMA S. K., BERRY M., PANDEY R. M., 2000 - Sonographic findings in grade III dengue hemorrhagic fever in adults. *J Clin Ultrasound*, 28 (1): 34-7.
- WATT G., CHANBANCHED P., BROWN A. E., 2000 - Human immunodeficiency virus type 1 test results in patients with malaria and dengue infections. *Clin Infect Dis*, 30 (5): 819.
- ADHIKARI M. R., PEREIRA P., PADBIDRI V. S., CHOWTA N., THAKARE J., 1999 - Lesser known clinical features of dengue fever. *J Assoc Physicians India*, 47 (12): 1168-9.

- CARLES G., PEIFFER H., TALARMIN A., 1999 - Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis*, 28 (3): 637-40.
- COTON T., DEBONNE J. M., MOLINIER S., CHAUDIER B., GRAS C., CARRE D., RAILLAT A., 1999 - [Alithiasic cholecystitis and hemorrhagic dengue]. *Gastroenterol Clin Biol*, 23 (6-7): 789-90.
- ESACK A., TEELUCKSINGH S., SINGH N., 1999 - The Guillain-Barre syndrome following dengue fever. *West Indian Med J*, 48 (1): 36-7.
- GUZMAN M. G., ALVAREZ M., RODRIGUEZ R., ROSARIO D., VAZQUEZ S., VALD S L., CABRERA M. V., KOURI G., 1999 - Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *Int J Infect Dis*, 3 (3): 130-5.
- MBOU F. M., MONLOUIS EUGENIE M. M., ELANA G., CHOUT R., YEBAKIMA A., 1999 - [Dengue shock syndrome in two brothers]. *Arch Pediatr*, 6 (11): 1239-40.
- MURGUE B., DEPARIS X., CHUNGUE E., CASSAR O., ROCHE C., 1999 - Dengue: an evaluation of dengue severity in French Polynesia based on an analysis of 403 laboratory-confirmed cases. *Trop Med Int Health*, 4 (11): 765-73.
- NOGUEIRA R. M., MIAGOSTOVICH M. P., CUNHA R. V., ZAGNE S. M., GOMES F. P., NICOL A. F., COELHO J. C., SCHATZMAYR H. G., 1999 - Fatal primary dengue infections in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 93 (4): 418.
- SEN M. K., OJHA U. C., CHAKRABARTI S., SURI J. C., 1999 - Dengue hemorrhagic fever (DHF) presenting with ARDS. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 41 (2): 115-9.
- THISYAKORN U., THISYAKORN C., LIMPITIKUL W., NISALAK A., 1999 - Dengue infection with central nervous system manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 30 (3): 504-6.
- DEY A. B., CHAUDHURY D., MOHAPATRA A. K., NAGARKAR K. M., MALHOTRA O. P., 1998 - Fever, mucocutaneous haemorrhage, and severe headache during an epidemic of haemorrhagic fever. *Postgrad Med J*, 74 (873): 433-5.
- JANSSEN H. L., BIENFAIT H. P., JANSEN C. L., VAN DUINEN S. G., VRIESENDORP R., SCHIMSHEIMER R. J., GROEN J., OSTERHAUS A. D., 1998 - Fatal cerebral oedema associated with primary dengue infection. *J Infect*, 36 (3): 344-6.
- JUSUF H., SUDJANA P., DJUMHANA A., ABDURACHMAN S. A., 1998 - DHF with complication of acute pancreatitis related hyperglycemia: a case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 29 (2): 367-9.
- MAHE A., LAMAURY I., STROBEL M., 1998 - [Mucocutaneous manifestations of dengue]. *Presse Med*, 27 (37): 1909-13.
- VASCONCELOS P. F., DA ROSA A. P., COELHO I. C., MENEZES D. B., DA ROSA E. S., RODRIGUES S. G., DA ROSA J. F., 1998 - Involvement of the central nervous system in dengue fever: three serologically confirmed cases from Fortaleza Ceara, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 40 (1): 35-9.
- WALI J. P., BISWAS A., CHANDRA S., MALHOTRA A., AGGARWAL P., HANDA R., WIG N., BAHL V. K., 1998 - Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Int J Cardiol*, 64 (1): 31-6.
- CHANG K. J., 1997 - Studies on the serological cross-reaction between dengue and Japanese encephalitis. *J Microbiol Immunol Infect*, 30 (4): 207-18.
- DESRUELLES F., LAMAURY I., ROUDIER M., GOURSAUD R., MAHE A., CASTANET J., STROBEL M., 1997 - [Cutaneo-mucous manifestations of dengue]. *Ann Dermatol Venereol*, 124 (3): 237-41.
- LAFERL H., 1997 - Pleural effusion and ascites on return from Pakistan. *Lancet*, 350 (9084): 1072.
- NGUYEN T. L., NGUYEN T. H., TIEU N. T., 1997 - The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol*, 148 (4): 273-7.
- LUM L. C., LAM S. K., CHOY Y. S., GEORGE R., HARUN F., 1996 - Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg*, 54 (3): 256-9.
- SETIAWAN M. W., SAMSU T. K., POOL T. N., SUGIANTO D., WULUR H., 1995 - Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: an ultrasonographic study. *J Clin Ultrasound*, 23 (6): 357-62.
- BALACHANDRA K., CHIMABUTRA K., SUPROMAJAKR P., WASI C., YAMAMOTO T., MUKAI T., OKUNO T., YAMANISHI K., 1994 - High rate of reactivation of human herpesvirus 6 in children with dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis*, 170 (3): 746-8.
- LUM L. C., LAM S. K., GEORGE R., DEVI S., 1993 - Fulminant hepatitis in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 24 (3): 467-71.

- MALHEIROS S. M., OLIVEIRA A. S., SCHMIDT B., LIMA J. G., GABBAI A. A., 1993 - Dengue. Muscle biopsy findings in 15 patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 51 (2): 159-64.
- PATEY O., OLLIVAUD L., BREUIL J., LAFAX C., 1993 - Unusual neurologic manifestations occurring during dengue fever infection. *Am J Trop Med Hyg*, 48 (6): 793-802.
- SAINTE-FOIE S., NIEL L., MOREAU J. P., AST R., CHIPPAUX A., 1993 - [A case of polyradiculoneuritis associated with dengue in a patient native to French Guiana]. *Bull Soc Pathol Exot*, 86 (2): 117-8; discussion 119.
- THISYAKORN U., NIMMANNITYA S., 1993 - Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis*, 16 (2): 295-7.
- DIETZ V. J., NIEBURG P., GUBLER D. J., GOMEZ I., 1992 - Diagnosis of measles by clinical case definition in dengue-endemic areas: implications for measles surveillance and control. *Bull World Health Organ*, 70 (6): 745-50.
- KUO C. H., TAI D. I., CHANG-CHIEN C. S., LAN C. K., CHIOU S. S., LIAW Y. F., 1992 - Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg*, 47 (3): 265-70.
- SOEROSO S., 1992 - Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Am J Dis Child*, 146 (8): 894-5.
- CHEN W. J., HWANG K. P., FANG A. H., 1991 - Detection of IgM antibodies from cerebrospinal fluid and sera of dengue fever patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 22 (4): 659-63.
- TIBBS C. J., PALMER S. J., COKER R., CLARK S. K., PARSONS G. M., HOJVAT S., PETERSON D., BANATVALA J. E., 1991 - Prevalence of hepatitis C in tropical communities: the importance of confirmatory assays. *J Med Virol*, 34 (3): 143-7.
- WANG J. Y., TSENG C. C., LEE C. S., CHENG K. P., 1990 - Clinical and upper gastroendoscopic features of patients with dengue virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 5 (6): 664-8.
- WANG L. Y., CHANG W. Y., LU S. N., CHEN T. P., 1990 - Sequential changes of serum transaminase and abdominal sonography in patients with suspected dengue fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 6 (9): 483-9.
- CHONG K. Y., LIN K. C., 1989 - [A preliminary report of the fetal effects of dengue infection in pregnancy]. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 5 (1): 31-4.
- PELUPESSY J. M., ALLO E. R., JOTA S., 1989 - Pericardial effusion in dengue haemorrhagic fever. *Paediatr Indones*, 29 (3-4): 72-5.
- PERNG D. S., JAN C. M., WANG W. M., LAN T. S., CHEN L. T., CHEN C. Y., CHIEN C. H., 1989 - [Gastroduodenoscopic findings and clinical analysis in patients with dengue fever]. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 5 (1): 35-41.
- WEN K. H., SHEU M. M., CHUNG C. B., WANG H. Z., CHEN C. W., 1989 - [The ocular fundus findings in dengue fever]. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 5 (1): 24-30.
- WONG T. W., CHAN Y. C., JOO Y. G., LEE H. W., LEE P. W., YANAGIHARA R., 1989 - Hantavirus infections in humans and commensal rodents in Singapore. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 83 (2): 248-51.
- YU H. S., WANG M. T., TAI C. L., YANG S. A., CHIEN C. H., 1989 - [Skin eruption and histopathological changes in dengue fever]. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 5 (1): 17-23.
- CHAN Y. C., WONG T. W., YAP E. H., TAN H. C., LEE H. W., CHU Y. K., LEE P. W., 1987 - Haemorrhagic fever with renal syndrome involving the liver. *Med J Aust*, 147 (5): 248-9.
- ALVAREZ M. E., RAMIREZ-RONDA C. H., 1985 - Dengue and hepatic failure. *Am J Med*, 79 (5): 670-4.
- SENGUPTA B. S., 1981 - Some unusual gynaecological observations during an outbreak of dengue in Kingston, Jamaica. *Trop Geogr Med*, 33 (4): 397-9.
- MADIYONO B., AFFANDI M., 1975 - Electrocardiographic evaluation on dengue hemorrhagic fever. *Paediatr Indones*, 15 (5-6): 161-8.
- FUTRAKUL P., POSHYACHINDA V., MITRAKUL C., KUN-ANAKE C., BOONPUCKNAVIG V., BOONPUCKNAVIG S., BHAMARAPRAVATI N., 1973 - Renal involvement and reticulo-endothelial-system clearance in dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai*, 56 (1): 33-9.
- NAGARATNAM N., SIRIPALA K., DE SILVA N., 1973 - Arbovirus (dengue type) as a cause of acute myocarditis and pericarditis. *Br Heart J*, 35 (2): 204-6.
- OBEYSEKERE I., HERMON Y., 1973 - Arbovirus heart disease: myocarditis and cardiomyopathy

- following dengue and chikungunya fever--a follow-up study. *Am Heart J*, 85 (2): 186-94.
- PELENGAHU T. B., PUJADI S. H., SAMSUDIN, SIAHAAN C. M., MOELJONO S. P., SAROSO J. S., PURNAMA B., THAIB S., 1972 - Dengue fever with non-classical symptoms (survey of anti-dengue antibodies from patients admitted to the Dr. Tjipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta). *Paediatr Indones*, 12 (1): 15-20.
- MAZAUD R., SALAUN J. J., MONTABONE H., GOUBE P., BAZILLIO R., 1971 - [Acute neurologic and sensorial disorders in dengue and Chikungunya fever]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, 64 (1): 22-30.

Observations originales

- FLANNERY B., PEREIRA M. M., VELLOSO L. D. F., CARVALHO C. D. C., DE CODES L. G., ORRICO G. D. S., DOURADO C. M., RILEY L. W., REIS M. G., KO A. I., 2001 - Referral pattern of leptospirosis cases during a large urban epidemic of dengue. *Am J Trop Med Hyg*, 65 (5): 657-63.
- HALSTEAD S. B., STREIT T. G., LAFONTANT J. G., PUTVATANA R., RUSSELL K., SUN W., KANESA-THASAN N., HAYES C. G., WATTS D. M., 2001 - Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg*, 65 (3): 180-3.
- KRISHNAMURTI C., KALAYANAROOJ S., CUTTING M. A., PEAT R. A., ROTHWELL S. W., REID T. J., GREEN S., NISALAK A., ENDY T. P., VAUGHN D. W., NIMMANITYA S., INNIS B. L., 2001 - Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg*, 65 (6): 840-7.
- LOK S. M., NG M. L., AASKOV J., 2001 - Amino acid and phenotypic changes in dengue 2 virus associated with escape from neutralisation by IgM antibody. *J Med Virol*, 65 (2): 315-23.
- SPAIN-SANTANA T. A., MARGLIN S., ENNIS F. A., ROTHMAN A. L., 2001 - MIP-1 alpha and MIP-1 beta induction by dengue virus. *J Med Virol*, 65 (2): 324-30.
- UZCATEGUI N. Y., CAMACHO D., COMACH G., CUELLO DE UZCATEGUI R., HOLMES E. C., GOULD E. A., 2001 - Molecular epidemiology of dengue type 2 virus in Venezuela: evidence for in situ virus evolution and recombination. *J Gen Virol*, 82 (Pt 12): 2945-53.
- VAN GORP E. C., MINNEMA M. C., SUHARTI C., MAIRUHU A. T., BRANDJES D. P., TEN CATE H., HACK C. E., MEIJERS J. C., 2001 - Activation of coagulation factor XI, without detectable contact activation in dengue haemorrhagic fever. *Br J Haematol*, 113 (1): 94-9.
- CONTIGIANI M. S., FERNANDEZ C., SPINSANTI L. I., DIAZ G. E., 2000 - [Prevalence of Flavivirus antibodies in *Alouatta caraya* primate autochthonous of Argentina]. *Medicina (B Aires)*, 60 (3): 348-50.
- HARRIS E., VIDEA E., PEREZ L., SANDOVAL E., TELLEZ Y., PEREZ M. L., CUADRA R., ROCHA J., IDIAQUEZ W., ALONSO R. E., DELGADO M. A., CAMPO L. A., ACEVEDO F., GONZALEZ A., AMADOR J. J., BALMASEDA A., 2000 - Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*, 63 (1-2): 5-11.
- HUANG Y. H., LEI H. Y., LIU H. S., LIN Y. S., LIU C. C., YEH T. M., 2000 - Dengue virus infects human endothelial cells and induces IL-6 and IL-8 production. *Am J Trop Med Hyg*, 63 (1-2): 71-5.
- PANCHAROEN C., THISYAKORN U., NISALAK A., 2000 - A dengue shock patient with negative serology and polymerase chain reaction (PCR) tests. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 31 (2): 264-5.
- PLATT K. B., MANGIAFICO J. A., ROCHA O. J., ZALDIVAR M. E., MORA J., TRUEBA G., ROWLEY W. A., 2000 - Detection of dengue virus neutralizing antibodies in bats from Costa Rica and Ecuador. *J Med Entomol*, 37 (6): 965-7.
- SHU P. Y., CHEN L. K., CHANG S. F., YUEH Y. Y., CHOW L., CHIEN L. J., CHIN C., LIN T. H., HUANG J. H., 2000 - Dengue NS1-specific antibody responses: isotype distribution and serotyping in patients with Dengue fever and Dengue hemorrhagic fever. *J Med Virol*, 62 (2): 224-32.
- 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): 189-93.
- VALDES K., ALVAREZ M., PUPO M., VAZQUEZ S., RODRIGUEZ R., GUZMAN M. G., 2000 - Human Dengue antibodies against structural and nonstructural proteins. *Clin Diagn Lab Immunol*, 7 (5): 856-7.

- VON SCHRADER-BEIELSTEIN A., 2000 - [Diarrhea and fever after vacation in the south. Specific to tropics only in every 5th patient]. *MMW Fortschr Med*, 142 (36): 24-30.
- WAHID S. F., SANUSI S., ZAWAWI M. M., ALI R. A., 2000 - A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 31 (2): 259-63.
- DE SILVA A. M., DITTUS W. P., AMERASINGHE P. H., AMERASINGHE F. P., 1999 - Serologic evidence for an epizootic dengue virus infecting toque macaques (*Macaca sinica*) at Polonnaruwa, Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg*, 60 (2): 300-6.
- LORONO-PINO M. A., CROPP C. B., FARFAN J. A., VORNDAM A. V., RODRIGUEZ-ANGULO E. M., ROSADO-PAREDES E. P., FLORES-FLORES L. F., BEATY B. J., GUBLER D. J., 1999 - Common occurrence of concurrent infections by multiple dengue virus serotypes. *Am J Trop Med Hyg*, 61 (5): 725-30.
- SITTISOMBUT N., SISTAYANARAIN A., CARDOSA M. J., SALMINEN M., DAMRONGDACHAKUL S., KALAYANAROOJ S., ROJANASUPHOT S., SUPAWADEE J., MANEEKARN N., 1997 - Possible occurrence of a genetic bottleneck in dengue serotype 2 viruses between the 1980 and 1987 epidemic seasons in Bangkok, Thailand. *Am J Trop Med Hyg*, 57 (1): 100-8.
- DOBLER G., TREIB J., KIESSIG S. T., BLOHN W. V., FROSNER G., HAASS A., 1996 - Diagnosis of tick-borne encephalitis: evaluation of sera with borderline titers with the TBE-ELISA. *Infection*, 24 (5): 405-6.
- THAM V. D., HIEN H. H., LONG H. D., 1996 - [Value of the tourniquet sign in the diagnosis of hemorrhagic dengue]. *Med Trop (Mars)*, 56 (1): 99.
- ZAVALA-VELAZQUEZ J. E., YU X. J., WALKER D. H., 1996 - Unrecognized spotted fever group rickettsiosis masquerading as dengue fever in Mexico. *Am J Trop Med Hyg*, 55 (2): 157-9.
- HOKENBERG I., VENE S., 1994 - [Dengue fever. Important differential diagnosis from malaria and typhoid fever]. *Lakartidningen*, 91 (41): 3692-4.
- BUSTOS J., HAMDAN A., LORONO M. A., MONTERO M. T., GOMEZ B., 1990 - Serologically proven acute rubella infection in patients with clinical diagnosis of dengue. *Epidemiol Infect*, 104 (2): 297-302.
- MALINOSKI F. J., HASTY S. E., USSERY M. A., DALRYMPLE J. M., 1990 - Prophylactic ribavirin treatment of dengue type 1 infection in rhesus monkeys. *Antiviral Res*, 13 (3): 139-49.
- SILARUG N., FOY H. M., KUPRADINON S., ROJANASUPHOT S., NISALAK A., PONGSUWANT Y., 1990 - Epidemic of fever of unknown origin in rural Thailand, caused by influenza A (H1N1) and dengue fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 21 (1): 61-7.
- RODHAIN F., GONZALEZ J. P., MERCIER E., HELYNCK B., LAROUZE B., HANNOUN C., 1989 - Arbovirus infections and viral haemorrhagic fevers in Uganda: a serological survey in Karamoja district, 1984. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 83 (6): 851-4.
- KLIKS S. C., NIMMANITYA S., NISALAK A., BURKE D. S., 1988 - Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg*, 38 (2): 411-9.
- GONZALEZ J. P., DU SAUSSAY C., GAUTUN J. C., MCCORMICK J. B., MOUCHET J., 1985 - [Dengue in Burkina Faso (ex-Upper Volta): seasonal epidemics in the urban area of Ouagadougou]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, 78 (1): 7-14.
- NATH P., AGRAWAL D. K., MEHROTRA R. M., 1982 - Ultrastructural changes in skeletal muscles in dengue virus-infected mice. *J Pathol*, 136 (4): 301-5.
- RUANGJIRACHUPORN W., BOONPUCKNAVIG S., NIMMANITYA S., 1979 - Circulating immune complexes in serum from patients with dengue haemorrhagic fever. *Clin Exp Immunol*, 36 (1): 46-53.
- BOONPUCKNAVIG V., BHAMARAPRAVATI N., BOONPUCKNAVIG S., FUTRAKUL P., TANPAICHTR P., 1976 - Glomerular changes in dengue hemorrhagic fever. *Arch Pathol Lab Med*, 100 (4): 206-12.
- VENTURA A. K., EHRENKRANZ N. J., ROSENTHAL D., 1975 - Placental passage of antibodies to Dengue virus in persons living in a region of hyperendemic Dengue virus infection. *J Infect Dis*, 131 (Suppl): S62-8.

Aedes

- FOUQUE F., VAZEILLE M., MOUSSON L., GABORIT P., CARINCI R., ISSALY J., RODHAIN F., FAILLOUX A. B., 2001 - Aedes aegypti in French Guiana: susceptibility to a dengue virus. *Trop Med Int Health*, 6 (1): 76-82.
- GOKHALE M. D., JACOB P. G., MOURYA D. T., 2000 - Dengue virus and insecticide susceptibility status of Aedes aegypti mosquitoes from Belagola village, Mandya District, Karnataka state: during and post-epidemic investigations. *J Commun Dis*, 32 (4): 247-53.
- THENMOZHI V., TEWARI S. C., MANAVALAN R., BALASUBRAMANIAN A., GAJANANA A., 2000 - Natural vertical transmission of dengue viruses in Aedes aegypti in southern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 94 (5): 507.
- PANDEY B., ICHINOSE A., IGARASHI A., 1998 - Electron microscopic examination of Aedes albopictus clone C6/36 cells infected with dengue virus 2 at elevated incubation temperature. *Acta Virol*, 42 (1): 35-9.
- RAHMAN S., MATSUMURA T., MASUDA K., KANEMURA K., FUKUNAGA T., 1998 - Maturation site of dengue type 2 virus in cultured mosquito C6/36 cells and Vero cells. *Kobe J Med Sci*, 44 (2): 65-79.
- RAWLINS S. C., 1998 - Spatial distribution of insecticide resistance in Caribbean populations of Aedes aegypti and its significance. *Rev Panam Salud Publica*, 4 (4): 243-51.
- THU H. M., AYE K. M., THEIN S., 1998 - The effect of temperature and humidity on dengue virus propagation in Aedes aegypti mosquitoes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 29 (2): 280-4.
- AHMAD R., ISMAIL A., SAAT Z., LIM L. H., 1997 - Detection of dengue virus from field Aedes aegypti and Aedes albopictus adults and larvae. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 28 (1): 138-42.
- JIRAKANJANAKIT N., SANOHOMNEING T., YOKSAN S., BHAMARAPRAVATI N., 1997 - The micro-focus reduction neutralization test for determining dengue and Japanese encephalitis neutralizing antibodies in volunteers vaccinated against dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 91 (5): 614-7.
- LEE H. L., MUSTAFAKAMAL I., ROHANI A., 1997 - Does transovarial transmission of dengue virus occur in Malaysian Aedes aegypti and Aedes albopictus? *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 28 (1): 230-2.
- JOSHI V., SINGHI M., CHAUDHARY R. C., 1996 - Transovarial transmission of dengue 3 virus by Aedes aegypti. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 90 (6): 643-4.
- LINTHICUM K. J., PLATT K., MYINT K. S., LERDTHUSNEE K., INNIS B. L., VAUGHN D. W., 1996 - Dengue 3 virus distribution in the mosquito Aedes aegypti: an immunocytochemical study. *Med Vet Entomol*, 10 (1): 87-92.
- LUO Q., 1993 - [A study on transmission of dengue virus by Culex fatigans]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 14 (2): 67-9.
- OLSON K., BLAIR C., PADMANABHAN R., BEATY B., 1988 - Detection of dengue virus type 2 in Aedes albopictus by nucleic acid hybridization with strand-specific RNA probes. *J Clin Microbiol*, 26 (3): 579-81.
- LAM S. K., CHEW C. B., POON G. K., RAMALINGAM S., SEOW S. C., PANG T., 1986 - Isolation of dengue viruses by intracerebral inoculation of mosquito larvae. *J Virol Methods*, 14 (2): 133-40.
- SOEKIMAN S., MATSUMURA T., YAMANISHI H., 1986 - Multiplication of chikungunya virus in salivary glands of Aedes albopictus (Oahu strain) mosquitoes: an electron microscopic study. *Jpn J Med Sci Biol*, 39 (5-6): 207-11.
- BEATY B. J., KLOTER K. O., 1979 - Nonspecific immunofluorescent staining of mosquito salivary gland. *J Med Entomol*, 15 (5-6): 571-2.
- MCLEAN D. M., CLARKE A. M., COLEMAN J. C., MONTALBETTI C. A., SKIDMORE A. G., WALTERS T. E., WISE R., 1974 - Vector capability of Aedes aegypti mosquitoes for California encephalitis and dengue viruses at various temperatures. *Can J Microbiol*, 20 (2): 255-62.

Animal modèle

- ANGSUBHAKORN S., YOKSAN S., HENCHAL E. A., NISALAK A., HOKE C. H., PRADERMWONG A., SAHAPHONG S., BHAMARAPRAVATI N., 1986 - Blood value changes in flavivirus-inoculated *Macaca fascicularis* monkeys. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 17 (1): 1-7.
- SALUZZO J. F., CORNET M., ADAM C., EYRAUD M., DIGOUTTE J. P., 1986 - [Dengue 2 in eastern Senegal: serologic survey in simian and human populations. 1974-85]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, 79 (3): 313-22.
- PRICE W. H., THIND I. S., 1972 - The mechanism of cross-protection afforded by dengue virus against West Nile virus in hamsters. *J Hyg (Lond)*, 70 (4): 611-7.
- WHITEHEAD R. H., CHAICUMPA V., OLSON L. C., RUSSELL P. K., 1970 - Sequential dengue virus infections in the white-handed gibbon (*Hylobates lar*). *Am J Trop Med Hyg*, 19 (1): 94-102.

Adds

- MARKOFF L., PANG X., HOUNG HS H. S., FALGOUT B., OLSEN R., JONES E., POLO S., 2002 - Derivation and characterization of a dengue type 1 host range-restricted mutant virus that is attenuated and highly immunogenic in monkeys. *J Virol*, 76 (7): 3318-28.
- DEPARIS X., BOUTIN J. P., MICHEL R., GALOISY-GUIBAL L., MEYNARD J. B., PAGES F., MATTON T., SPIEGEL A., BAUDON D., 2001 - [Disease vector control strategy in the French army]. *Med Trop (Mars)*, 61 (1): 87-90.
- SIMMONS M., MURPHY G. S., KOCHER T., RAVIPRAKASH K., HAYES C. G., 2001 - Characterization of antibody responses to combinations of a dengue-2 DNA and dengue-2 recombinant subunit vaccine. *Am J Trop Med Hyg*, 65 (5): 420-6.
- BHAMARAPRAVATI N., SUTEE Y., 2000 - Live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*, 18 (Suppl 2): 44-7.
- MEN R., WYATT L., TOKIMATSU I., ARAKAKI S., SHAMEEM G., ELKINS R., CHANOCK R., MOSS B., LAI C. J., 2000 - Immunization of rhesus monkeys with a recombinant of modified vaccinia virus Ankara expressing a truncated envelope glycoprotein of dengue type 2 virus induced resistance to dengue type 2 virus challenge. *Vaccine*, 18 (27): 3113-22.
- NAM V. S., YEN N. T., HOLYNSKA M., REID J. W., KAY B. H., 2000 - National progress in dengue vector control in Vietnam: survey for *Mesocyclops* (Copepoda), *Micronecta* (Corixidae), and fish as biological control agents. *Am J Trop Med Hyg*, 62 (1): 5-10.
- SCHMUNIS G. A., DIAS J. C., 2000 - [Health care reform, decentralization, prevention and control of vector-borne diseases]. *Cad Saude Publica*, 16 (Suppl 2): 117-23.
- SHARMA S. N., RAINA V. K., KUMAR A., 2000 - Dengue/DHF: an emerging disease in India. *J Commun Dis*, 32 (3): 175-9.
- KENYON G., 1999 - Scientists try new strategy to eradicate dengue fever. *Bmj*, 318 (7183): 555.
- DEPARIS X., CHUNGUE E., PAUCK S., ROCHE C., MURGUE B., GLEIZE L., 1998 - [The specific epidemiological surveillance of dengue: the method and its importance since the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996]. *Trop Med Int Health*, 3 (7): 566-70.
- JASINSKIENE N., COATES C. J., BENEDICT M. Q., CORNEL A. J., RAFFERTY C. S., JAMES A. A., COLLINS F. H., 1998 - Stable transformation of the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*, with the Hermes element from the housefly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (7): 3743-7.
- PLETNEV A. G., MEN R., 1998 - Attenuation of the Langkat tick-borne flavivirus by chimerization with mosquito-borne flavivirus dengue type 4. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (4): 1746-51.
- STEPHENSON J., 1998 - Defective adenoviruses as novel vaccines for the Flaviviridae. *Clin Diagn Virol*, 10 (2-3): 187-94.
- CHEN Y., MAGUIRE T., HILEMAN R. E., FROMM J. R., ESKO J. D., LINHARDT R. J., MARKS R. M., 1997 - Dengue virus infectivity depends on envelope protein binding to target cell heparan sulfate. *Nat Med*, 3 (8): 866-71.
- BRAY M., MEN R., LAI C. J., 1996 - Monkeys immunized with intertypic chimeric dengue viruses are protected against wild-type virus challenge. *J Virol*, 70 (6): 4162-6.

- PHILLPOTTS R. J., VENUGOPAL K., BROOKS T., 1996 - Immunisation with DNA polynucleotides protects mice against lethal challenge with St. Louis encephalitis virus. *Arch Virol*, 141 (3-4): 743-9.
- CHEN W., KAWANO H., MEN R., CLARK D., LAI C. J., 1995 - Construction of intertypic chimeric dengue viruses exhibiting type 3 antigenicity and neurovirulence for mice. *J Virol*, 69 (8): 5186-90.
- GOMEZ-DANTES H., RAMOS-BONIFAZ B., TAPIA-CONYER R., 1995 - [The risk of dengue transmission: a space for stratification]. *Salud Publica Mex*, 37 (Suppl): S88-97.
- AULT S. K., 1994 - Environmental management: a re-emerging vector control strategy. *Am J Trop Med Hyg*, 50 (6 Suppl): 35-49.
- WANG N. C., 1994 - Control of dengue vectors in Singapore. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 10 (Suppl): S33-8.
- CHOW V. T., SEAH C. L., CHAN Y. C., 1993 - Use of NS3 consensus primers for the polymerase chain reaction amplification and sequencing of dengue viruses and other flaviviruses. *Arch Virol*, 133 (1-2): 157-70.
- CURRIE B., 1993 - Medicine in tropical Australia. *Med J Aust*, 158 (9): 609, 612-5.
- PLETNEV A. G., BRAY M., HUGGINS J., LAI C. J., 1992 - Construction and characterization of chimeric tick-borne encephalitis/dengue type 4 viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89 (21): 10532-6.
- MOHAN P. M., PADMANABHAN R., 1991 - Detection of stable secondary structure at the 3' terminus of dengue virus type 2 RNA. *Gene*, 108 (2): 185-91.
- HALSTEAD S. B., 1984 - Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XI. Dengue. *Rev Infect Dis*, 6 (2): 251-64.