

## **2. Les infections humaines**

# La dengue

---

## 1. Vers une hyperendémie ?

La dengue est une maladie virale due à quatre sérotypes viraux de la famille des Flaviviridae, genre *Flavivirus* (DENV-1 à DENV-4), ne conférant qu'une immunité croisée partielle et transitoire entre eux. La maladie est généralement d'évolution bénigne dans sa forme commune, dite fièvre dengue classique, mais peut revêtir un caractère sévère avec mise en jeu du pronostic vital : c'est la fièvre dengue hémorragique avec ou sans choc liée, en partie, aux infections secondaires. D'autres formes sévères, non hémorragiques, dites aussi « atypiques » sont également décrites. Transmis par *Aedes aegypti* et *albopictus* le réservoir du virus est constitué par l'homme et le vecteur infectés.

La dengue est l'arbovirose actuellement la plus répandue dans le monde et qui connaît l'expansion la plus rapide. Près de 40 % de la population mondiale, soit plus de 2,5 milliards de personnes, sont désormais exposées au risque de contracter la maladie. 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 (*Dengue haemorrhagic fever*). L'OMS estime que, chaque année, entre 50 et 100 millions de personnes sont infectées (*Dengue haemorrhagic fever*) ; qu'environ 500 000 personnes sont hospitalisées annuellement pour une dengue sévère dont une large proportion d'enfants (*Dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome*) ; et que 20 000 serait le nombre de cas de dengue conduisant chaque année au décès, mais le taux de létalité réel pourrait être deux fois plus élevé (*Dengue haemorrhagic fever*).

## 2. La dengue dans la zone Caraïbe et les DFA

### 2.1. Situation épidémiologique dans la zone Caraïbe

Dans les Amériques et la zone Caraïbe, l'épidémiologie de la dengue a connu d'importantes évolutions au cours des 70 dernières années. On peut schématiquement distinguer trois périodes :

– les années 1940-1980 : période au cours de laquelle ont été observées des épidémies espacées dans le temps, d'ampleur modérée, touchant toutes les classes d'âge, sans ou avec peu de formes graves, notamment d'expression hémorragique. Tout au long de ces années, un seul sérotype était habituellement à l'origine des épidémies (successivement le DENV-2, DENV-3 DENV-1 et DENV-4) ;

– les années 1981-1995 : l'année 1981 a constitué un tournant avec la survenue, à Cuba, de la première épidémie de formes hémorragiques dans cette région du monde. Au cours de cette épidémie, due au virus DENV-2 (génotype III d'origine asiatique), plus de 300 000 cas ont été enregistrés dont environ 24 000 formes hémorragiques. Entre 1981 et 1995, le phénomène de co-circulation virale (en général deux sérotypes) est apparu et la région a dès lors connu des épidémies d'ampleur plus marquée, accompagnées d'une fréquence plus élevée de formes sévères et/ou hémorragiques. Entre 1968 et 1980, 60 cas de dengue hémorragique avaient été notifiés à l'OMS pour la région des Amériques ; entre 1981 et 2001, ce sont 93 000 cas qui ont été notifiés par 28 pays de la zone (*Dengue haemorrhagic fever*) ;

– les années 1996 à 2005 ont été caractérisées par la survenue de phénomènes de co-circulation associant trois sérotypes et en 2005, la co-circulation des quatre sérotypes a été mise en évidence dans plusieurs îles de la zone Caraïbe. Pour la première fois en 2002, le nombre de cas de dengue a dépassé le million dont plus de 17 000 cas de dengue hémorragique (*Dengue haemorrhagic fever*) ;

– d'une situation de type endémo-épidémique engendrée initialement par la circulation d'un seul sérotype (à la fois), le continent sud-américain a donc évolué progressivement vers une situation « hyper-endémique » dans laquelle les différents sérotypes co-circulent (Pinheiro, Corber, 1997). Ainsi, pour la première fois en 2002, le nombre de cas de dengue dans les Amériques, a dépassé le million dont plus de 15 000 cas de dengue hémorragique (*Dengue haemorrhagic fever*). Dans les années à venir, on peut s'attendre à une situation comparable à celle observée aujourd'hui en Asie du Sud-Est. La dengue pourrait ainsi devenir l'une des principales causes d'hospitalisation en Amérique du Sud, notamment, des enfants (Les dossiers thématiques de l'IRD).

## **2.2. Le dispositif de surveillance épidémiologique aux Antilles-Guyane**

Le dispositif de surveillance épidémiologique de la dengue repose sur quatre axes.

### *2.2.1. La surveillance des cas cliniquement évocateurs*

La surveillance des cas cliniquement évocateurs de dengue est basée sur le dénombrement des patients qui consultent chaque semaine un médecin de ville pour un syndrome évocateur de dengue<sup>1</sup>. Dans chaque département, un recueil actif par téléphone est effectué auprès d'un réseau de médecins sentinelles. Chaque médecin déclare ainsi pour la semaine passée, le nombre de cas cliniques évocateurs de dengue vus en consultation.

Ces réseaux existent depuis 1983 aux Antilles. Ainsi, en Martinique, le réseau est constitué de 57 médecins (52 cabinets) dont l'activité représente environ 22 % de l'activité des médecins de ville de toute l'île (estimation réalisée à partir des données fournies par la Caisse générale de la Sécurité sociale en 2006). Toutes les communes qui disposent d'un médecin sont représentées sauf une. En Guadeloupe, le réseau est constitué de 44 médecins dont l'activité représente environ 20 % de l'activité des médecins de ville de toute l'île (données CGSS, 2006). Toutes les communes qui disposent d'un médecin sont représentées, sauf trois.

En Guyane, le réseau a été mis en place en 2006 lors de la dernière épidémie de dengue et compte actuellement 15 médecins. Ces médecins sont répartis sur les 8 communes du littoral ayant au moins un médecin généraliste.

### *2.2.2. La surveillance des cas biologiquement confirmés*

La surveillance des cas biologiquement confirmés repose sur le suivi hebdomadaire des résultats de sérologies, transmis par tous les laboratoires d'analyse de biologie médicale, hospitaliers et de ville qui effectuent les examens de sérologies sur place. Pour les analyses envoyées et effectuées en métropole (par deux laboratoires privés), ceux-ci retournent hebdomadairement leurs résultats.

Cette surveillance est complétée par une identification des sérotypes circulants par réalisation de RT-PCR. La prise en charge financière de la

---

<sup>1</sup> Un cas suspect est défini comme un patient présentant une fièvre d'apparition brutal ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), sans point d'appel infectieux et avec au moins un des signes suivants évoluant depuis moins de 7 jours : céphalées, douleurs rétro-orbitaires, myalgies, arthralgies, lombalgies.

PCR dans le cadre de ce dispositif de surveillance est « réservée » aux réseaux de médecins sentinelles et aux médecins hospitaliers.

### 2.2.3. *La surveillance des cas sévères*

L'identification des cas de dengue hospitalisés se fait à partir des résultats des examens biologiques qui sont transmis systématiquement par les laboratoires hospitaliers, pour tout cas suspect de dengue hospitalisé. Lorsqu'un cas hospitalisé est biologiquement confirmé, une fiche de renseignement synthétisant les données cliniques et biologiques est complétée à partir de l'analyse du dossier médical, permettant ainsi le classement des formes selon leur gravité.

Cette surveillance est récente et a été mise en place à partir de 2005. Elle permet de prendre en compte non seulement les critères de définitions OMS pour permettre les comparaisons internationales, mais également des critères déterminés par les cliniciens des DFA à partir de l'expérience acquise depuis plus d'une dizaine d'années d'endémo-épidémie de dengue (fièvre dengue commune, hémorragique avec ou sans syndrome de choc, autres formes sévères : formes viscérales) (Retex dengue Antilles-Guyane).

### 2.2.4. *Les enquêtes entomo-épidémiologiques*

En période de transmission sporadique, de février à juillet aux Antilles, la circulation du virus de la dengue est basse. L'expérience accumulée au cours des dernières années par les services de démoustication, les Cellules de veille sanitaire des DSDS et la Cire Antilles-Guyane montre que des foyers de syndromes *dengue like*, localisés à une commune voire à un quartier, peuvent survenir, même en période de faible transmission virale. Il est donc important que ces événements puissent être détectés précocement et investigués, afin que l'agent responsable puisse être identifié, notamment l'arrivée d'un nouveau sérotype, et que des actions rapides de démoustication soient mises en place afin d'en limiter l'extension.

Pour chaque cas de dengue biologiquement confirmé, et pour tous les cas groupés cliniquement suspects identifiés par le système de surveillance, une investigation est menée sur le lieu de résidence de ces cas et dans les maisons avoisinantes. Ces investigations comportent un volet entomologique et un volet épidémiologique. Elles sont réalisées en période interépidémique, en période de pré-alerte et de début d'épidémie. Elles sont interrompues lors du passage en phase d'épidémie avérée.

Ces enquêtes permettent de rechercher de façon active des cas de dengue autour des cas « index » et, pour chaque maison enquêtée, d'identifier des gîtes et d'effectuer des relevés entomologiques. Ceux-ci

permettent d'apprécier la typologie des gîtes et le niveau des indices entomologiques (indice habitation, indice gîte, indice de productivité).

### **2.3. Situation épidémiologique dans les DFA**

Aux Antilles, la dengue circule tout au long de l'année selon un mode de transmission endémo-épidémique avec une intensité saisonnière variable selon les années. Les données hebdomadaires relatives à la surveillance épidémiologique de la dengue en Martinique, disponibles depuis 1995 et les données de la littérature permettent d'établir deux principales périodes de transmission de cette maladie dans la population antillaise (Programme de surveillance en Martinique, Programme de surveillance en Guadeloupe, 2007).

#### *2.3.1. Les périodes endémiques ou interépidémiques*

La transmission durant les périodes d'endémie (ou interépidémique) connaît un rythme annuel saisonnier, faible ou sporadique durant la saison sèche, plus élevé durant la saison humide. Ces périodes peuvent être ainsi subdivisées en trois niveaux de transmission croissants :

– *transmission sporadique*, en général de février à juin-juillet, durant laquelle les cas de dengue restent isolés, sans propagation de la maladie du fait de conditions défavorables (taux élevé d'immunité dans la population, absence de vecteur compétent...);

– *survenue de foyers épidémiques* isolés, plus ou moins importants et plus ou moins étendus ;

– *recrudescence saisonnière* correspondant à une augmentation du nombre de foyers épidémiques. Ces derniers apparaissent de manière concomitante et/ou successive, mais demeurent limités dans l'espace, en général pendant la saison cyclonique ou « d'hivernage », entre juillet et janvier.

#### *2.3.2. Les périodes épidémiques*

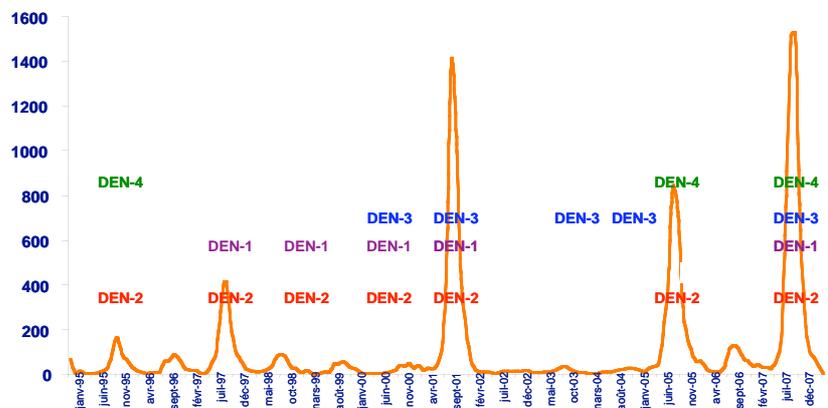
Certaines années, le niveau de recrudescence saisonnière habituellement observé est dépassé du fait d'une généralisation rapide de la transmission de la maladie à de nombreuses communes, voire à la totalité du territoire, provoquant l'apparition d'une épidémie.

Au cours des dix dernières années, les Antilles ont ainsi connu quatre épidémies importantes liées chacune à la circulation d'un ou deux sérotypes prédominants, respectivement DENV-2 et DENV-1 en 1997, DENV-3 en 2001 et DENV-4, DENV-2 en 2005 et DENV-2 en 2007.

L'émergence ou la réémergence d'un sérotype n'ayant pas circulé depuis plusieurs années en est le plus souvent à l'origine.

Ces phénomènes épidémiques surviennent sur un rythme souvent pluriannuel : tous les 4 ans pour les 3 dernières épidémies survenues en 1997, 2001 et 2005 en Martinique (figure 6). Ils durent en général 4 à 6 mois et apparaissent habituellement au début de la période d' « hivernage », entre juin et septembre aux Antilles.

**Figure 6 : Surveillance épidémiologique des cas de dengue biologiquement confirmés, Martinique, 1995-2008**



En Martinique, l'ampleur des épidémies a été évaluée à environ 6 000 cas en 1995, 16 500 cas en 1997, 26 500 cas en 2001, 13 500 en 2005 et à près de 18 000 cas en 2007 (Bilan des épidémies, 2008). Ces épidémies ont été à l'origine de la survenue de formes graves nécessitant une adaptation des pratiques médicales et de la réponse hospitalière. En 2007, l'épidémie s'est ainsi accompagnée de plus de 350 hospitalisations avec un taux de sévérité (défini comme le nombre de cas de dengue présentant une forme sévère – hémorragique ou viscérale – rapporté au nombre total estimé de cas cliniques) estimé à 1,2 % (ce taux était de 0,3 % en 2005). Deux décès ont été imputés à une infection par ce sérotype pendant la période épidémique (tableau 1). Deux autres décès dus au même sérotype avaient été enregistrés dans le mois précédant le début de l'épidémie (Bilan des épidémies, 2008).

En mars 2006, pour la première fois, la circulation simultanée des quatre sérotypes a été mise en évidence en Martinique. Cette situation renforce l'hypothèse d'une prochaine co-circulation permanente des quatre sérotypes pouvant entraîner une aggravation des épidémies de dengue.

**Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Martinique, 1998-2008**

Saisons	1995/1996	1997/1998	2001/2002	2005/2006	2007/2008
Nb estimé de cas cliniques	6 000	16 500	25 000	14 500	18 000
Nb hospitalisations	nd	nd	217	194	352
Nb formes sévères	nd	nd	77	40	219
Taux de sévérité	nd	nd	0,3%	0,3%	1,2%
Nb de décès	nd	nd	4	4	4
Sérotypes circulants	DENV2 DENV4	DENV1 DENV2	DENV3 > DENV2	DENV4 > DENV2	DENV2

En Guadeloupe, l'ampleur des épidémies a été évaluée à environ 11 500 en 2005 et à près de 19 000 cas en 2007 (Programme de surveillance en Guadeloupe, 2007). En 2005, l'épidémie s'est accompagnée d'un nombre d'hospitalisations relativement faible ; celui-ci ayant été multiplié par trois en 2007 (tableau 2). Ainsi, en 2007, l'épidémie s'est accompagnée de plus de 270 hospitalisations avec un taux de sévérité (défini comme le nombre de cas de dengue présentant une forme sévère – hémorragique ou viscérale – rapporté au nombre total estimé de cas cliniques) estimé à 0,8 % (ce taux était de 0,4 % en 2005). Trois décès ont été imputés à une infection par ce sérotype pendant la période épidémique (Bilan des épidémies, 2008).

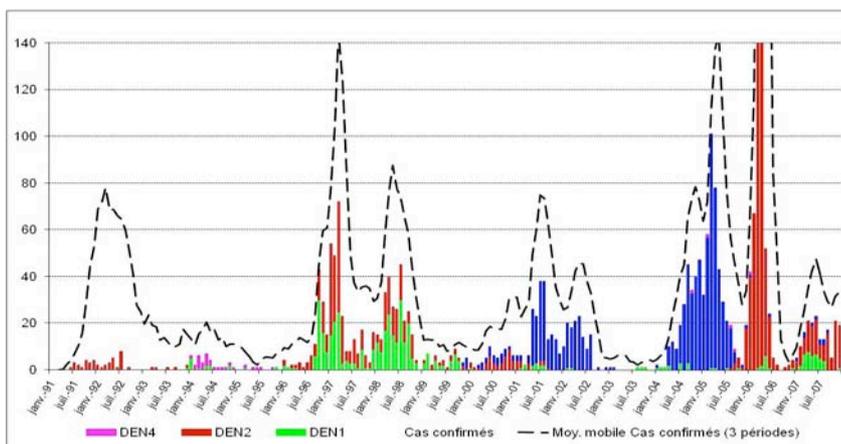
**Tableau 2 : Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Guadeloupe, 2002-2008**

Saisons	2005/06	2006/07	2007/08
Nb estimé cas de cliniques	11 500	4 525	19 000
Nb hospitalisations	82	145	272
Nb formes sévères	39	67	159
Taux de sévérité	0,4%	1,5%	0,8%
Nb de décès	1	3	3
Sérotypes circulants	DENV4 > DENV2	DENV2	DENV2 > DENV1

En Guyane, la saisonnalité de la dengue est beaucoup plus difficile à appréhender en raison de l'inversion des saisons observée entre les Antilles et la Guyane et d'une période de recrudescence saisonnière beaucoup moins marquée.

Entre 1960 et 1990, les épidémies de dengue survenaient tous les 4 à 6 ans (Dussart, Labeau *et al.*, 2006). En 1991-1992, ce département était touché par la première épidémie de dengue hémorragique avec 40 cas de DHF/DSS et 6 décès (Fouque, Reynes *et al.*, 1995). La DENV-4 a ensuite été isolée de façon sporadique entre 1993 et 1995 pour réapparaître fin 2004 sans pour autant engendrer d'épidémie. Une co-circulation des virus DENV-1 et 2 a été à l'origine d'une épidémie entre 1996 et 1998, suivie par deux épidémies consécutives en 2001-2002 et 2004-2005 liées au sérotype DENV-3 (figure 7). L'année 2006 a ensuite été marquée par une épidémie de DENV-2 de grande ampleur avec 16 200 cas suspects et 204 cas de dengue hospitalisés (tableau 3). La survenue d'un plus grand nombre de formes graves avait nécessité une adaptation des pratiques médicales hospitalières. Depuis cette dernière épidémie, la dengue circule de façon permanente en Guyane mais à un niveau relativement bas.

**Figure 7 : Surveillance des cas de dengue biologiquement confirmés et des sérotypes, Guyane, 1991 – 2007 (source CNR arboviroses IPG)**



**Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques des épidémies de dengue, Guyane, 1991-2008**

Anrées	199192	200102	200405	200506
Nbestiné de cas cliniques				16 200
Nbde cas confirmés	740	756	1232	2236
Nbhospitalisations				273
Nbformes graves	44		3	163
Taux de gravité				1%
Nbde décès	6			4 (3 enfants)
Sérotypescirculants	DENV2	DENV3 >> 1 > 2	DENV3 >> 1 > 2 > 4	DENV2 >> 1-3

## 2.4. Discussion

Les DFA, comme toute la zone Caraïbe, connaissent donc depuis un peu plus d'une décennie une évolution radicale de l'épidémiologie de la dengue qui tend vers une situation d'hyperendémicité. Cette situation nécessite de se préparer, dès à présent, pour faire face à cette menace sanitaire. Pour cela, trois axes nécessitent d'être renforcés de manière prioritaire :

- la surveillance ;
- la recherche ;
- les mesures de prévention et de contrôle.

### 2.4.1. *Mieux articuler la surveillance épidémiologique et la surveillance entomologique*

Les données de surveillance épidémiologique dans les Antilles ont été modélisées sur le plan fréquentiel (régression périodique de type Serfling) et sur le plan temporel (Box et Jenkins) permettant d'élaborer des seuils statistiques pour la série des cas cliniquement évocateurs et pour la série des cas biologiquement confirmés ; ces seuils permettent ainsi de détecter des dépassements inhabituels du bruit de fond endémique (Élaboration d'un critère, 2008). L'analyse de ces seuils en termes de sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive a permis d'élaborer, pour la Martinique et pour la Guadeloupe, des critères de pré-alerte et d'alerte épidémique correspondant chacun à la combinaison optimale des seuils statistiques des deux séries, à la fois en termes de niveaux (risque de première espèce alpha) et en termes de durée de dépassement. Ces critères ont, en situation réelle, fait la preuve de leur efficacité lors des épidémies de 2007-08 aux Antilles permettant de déclencher, de manière appropriée et en temps utile, les mesures de contrôle et de réponse.

Cette surveillance pourrait être améliorée par une meilleure articulation entre l'épidémiologie et l'entomologie, tout particulièrement pour les périodes de recrudescence saisonnière au cours desquelles on observe la survenue souvent concomitante de plusieurs foyers circonscrits. Cette articulation passe par une meilleure compréhension de la signification des indicateurs entomologiques en termes de risque de diffusion, afin de pouvoir les interpréter et les utiliser dans des modèles prédictifs.

Le renforcement de la surveillance épidémiologique à travers le développement et la validation d'indicateurs de risque, notamment entomologiques, et le recours aux technologies nouvelles de traitement de l'information est donc la piste à privilégier pour améliorer et renforcer les politiques de contrôle des épidémies de dengue.

#### 2.4.2. Renforcer la recherche

Si la détection précoce des épidémies de dengue peut être encore améliorée, le gain à attendre en termes de bénéfices pour la santé publique sera sans doute marginal. La priorité est donc à la prévision des épidémies, en étudiant les conditions favorables au déclenchement des précédentes épidémies ; les facteurs déclenchants pouvant être focalisés (d'un point de vue géographique) et/ou limités dans le temps (conditions climatiques...).

Ces recherches doivent s'intégrer dans un programme plus large intégrant les aspects cliniques, les questions plus fondamentales relatives aux aspects physiopathologiques, la recherche thérapeutique et vaccinale, sans oublier les sciences sociales et les questions relatives au contrôle et à la biologie du vecteur. Un tel programme de recherche doit également contribuer à un changement de paradigme où les connaissances régulièrement actualisées doivent être réellement intégrées dans les pratiques visant à réduire la morbidité et la mortalité liées à cette maladie et où les stratégies de lutte doivent être réellement évaluées. En effet, à ce jour, trop peu de travaux ont été menés, tant en ce qui concerne l'élaboration de stratégies véritablement intégrées de contrôle des épidémies de dengue, qu'en ce qui concerne l'évaluation des politiques de prévention et de contrôle.

#### 2.4.3. Renforcer les mesures de prévention et de contrôle

Une mobilisation efficace est indispensable pour faire face à cette maladie dont la fréquence des flambées épidémiques semble s'accélérer dans les départements français d'Amérique. Cela demande la participation coordonnée de multiples acteurs dans les domaines de l'épidémiologie, de l'entomologie, de la démoustication, de la clinique, de la biologie et de la communication sociale.

Dans les trois DFA, un Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue (Psage dengue) a pour cela été adopté en juillet 2006 en Martinique (Programme de surveillance en Martinique, 2007), en septembre 2007 en Guadeloupe (Programme de surveillance en Guadeloupe, 2007) et devrait être finalisé d'ici à la fin du premier semestre 2008 en Guyane. Il poursuit un double objectif : 1) celui de contractualiser le rôle et les missions de chacun des partenaires impliqués dans la lutte contre la dengue ; 2) celui de fournir les outils<sup>2</sup> nécessaires pour la conduite des différentes actions du programme dans les domaines de la surveillance épidémiologique et entomologique, de la démoustication, de la communication et de la prise en charge des malades. Il propose une

---

<sup>2</sup> Protocoles de surveillance épidémiologiques et entomologiques, fiches actions, plan de communication selon les phases, plans hospitaliers, supports de communication (dépliants, affiches, affichettes, communiqués de presse...).

graduation des stratégies de surveillance et de contrôle de la dengue aux Antilles, selon le risque épidémiologique.

Ce programme est animé par deux instances. La première instance, la « Cellule de gestion des phénomènes épidémiques » a un rôle décisionnel. Elle est composée des responsables administratifs et politiques en mesure d'engager directement les moyens de leurs administrations (conseil général, association des maires, direction de la santé et du développement social, agence régionale d'hospitalisation, centres hospitaliers, forces armées). Présidée par le Préfet, elle a pour missions principales de valider les stratégies d'actions et de veiller à leur mise en œuvre. La deuxième instance, le « Comité d'experts des maladies infectieuses et émergentes » a pour rôle d'apporter un fondement scientifique aux stratégies de lutte contre la dengue. Ce comité représente un lieu d'échanges entre techniciens de disciplines différentes. Il réunit des compétences dans les domaines de l'entomologie, de la démoustication, de la clinique, de la virologie, de la biologie et de l'épidémiologie.

Ces Psage menés dans les trois DFA ont, aux dires de toutes les parties prenantes, constitué une véritable avancée et un tournant dans la manière de faire face à la dengue. Ils ont constitué une véritable plateforme permettant de mobiliser et de coordonner de manière claire et efficiente toutes les expertises nécessaires à la lutte contre les épidémies de dengue. Ils ont également offert un cadre de collaboration entre les services de l'État et les collectivités territoriales, permettant à chacun de trouver sa place et de jouer son rôle. Chaque année, à l'aune des expériences engrangées, ces programmes sont enrichis et mis à jour. Nul doute qu'ils doivent être maintenus, renforcés voire déployés dans d'autres territoires, y compris métropolitains !

## Bibliographie

CIRE Antilles-Guyane, 2008 - Élaboration d'un critère d'alerte pour la détection précoce des épidémies de dengue dans les Antilles françaises. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles-Guyane 2008 ;4:5-8.

CIRE Antilles-Guyane, 2008 – Retex dengue Antilles-Guyane: surveillance épidémiologique des cas hospitalisés – clinique et diagnostic de la dengue. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane 2008 ; 1:1-10.

CIRE Antilles-Guyane, 2008 - Bilan des épidémies de dengue en Guadeloupe et en Martinique. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane 2008 ;4:9-10.

DUSSART P., LABEAU B. *et al.*, 2006 – Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. Clin Vaccine Immunol;13: 1185-1189.

FOUQUE F., REYNES J. M. *et al.*, 1995 –Dengue in French Guiana, 1969–1993. Bull Pan Am Health Organ;29:147–55.

Les dossiers thématiques de l'IRD. <http://www.mpl.ird.fr/suds-en-ligne/fr/virales/expansio/dengu01.htm> - suds

PINHEIRO F. P., CORBER S. J., 1997 – Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, an its emergence in the Americas. World Health Statistics Quartely;50:161-68.

Programme de surveillance d'alerte et de gestion des épidémies en Guadeloupe. Institut de veille sanitaire, Paris septembre 2007, 25 pages + annexes. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/dengue/default.htm>

Programme de surveillance d'alerte et de gestion des épidémies en Martinique. Institut de veille sanitaire, Paris juin 2007, 27 pages + annexes. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/dengue/default.htm>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue and dengue haemorrhagic fever <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue, dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in the context of integrated management of childhood illness. <http://www.who.int/mediacentre/>

### **3. Épidémiologie de la dengue à la Réunion et dans les îles de la zone sud-ouest de l'océan Indien**

#### **3.1. La Réunion**

##### *3.1.1. Historique des épidémies de dengue à la Réunion*

À la Réunion, la première épidémie de dengue documentée biologiquement a eu lieu en 1977-1978 et aurait touché environ 30 % de la population (Kles, Michault *et al.*, 1994). En l'absence de surveillance

épidémiologique à cette époque, les caractéristiques de cette épidémie restent très mal documentées. Le sérotype DEN-2 a été suspecté comme responsable de cette épidémie mais n'a été identifié que sur un unique prélèvement réalisé par l'institut Pasteur de Madagascar chez un touriste réunionnais en voyage à Madagascar (Coulanges, Clercy *et al.*, 1979). Quelques séroconversions avaient également été retrouvées (Coulanges, Clercy *et al.*, 1979). Aucune forme hémorragique ni aucune dengue avec syndrome de choc n'ont été décrites. Pour ce qui concerne les vecteurs, *Aedes aegypti* n'a pu être récolté à cette période et, de ce fait, seul *Aedes albopictus* avait été incriminé comme potentiel vecteur (Coulanges, Clercy *et al.*, 1979).

En 2004, une deuxième épidémie de plus faible intensité a sévit dans l'Ouest de l'île. Le système de surveillance épidémiologique a permis de détecter 228 cas cliniquement compatibles avec une dengue dont 52 % de cas confirmés par RT-PCR et/ou par la présence d'IgM dengue. Plus de 70 % des cas étaient âgés de plus de 30 ans et 56,6 % étaient des femmes. Aucune forme hémorragique et aucune dengue avec syndrome de choc n'ont été observées. Cette épidémie a sévi principalement dans l'Ouest de l'île, avec près de 80 % des cas recensés résidant dans 3 communes de cette partie de l'île (Le Port, la Possession, Saint-Paul). Le sérotype DEN-1 a été identifié par le Centre national de référence des arbovirus (CNR arbovirus) à partir de *pools* de moustiques *Aedes albopictus* capturés lors de cette épidémie. Le CNR arbovirus a également identifié du virus DEN-1 à partir de prélèvements réalisés chez certains cas (Pierre, Thiria *et al.*, 2006).

Il est également à noter que de 1996 à 2006, la dengue était surveillée à la Réunion par les médecins du réseau Sentinelles Grippe/Dengue coordonnés par l'Observatoire régional de la santé de la Réunion (ORS-R). Les résultats des sérologies de dengue réalisées dans le cadre de cette surveillance entre 1999 et 2003 ont montré que sur 196 sérologies, 86 prélèvements (29 %) présentaient des traces sérologiques de dengue ancienne (présence d'IgG sans IgM). Parmi ces 86 cas ayant des traces de dengue ancienne, 13 (16 %) étaient nés après 1978 et n'avaient donc pas connu l'épidémie de 1977-1978. On ne dispose pas toutefois d'information concernant un séjour de ces patients dans une zone à risque de transmission de dengue (ORS-R, données non publiées).

### *3.1.2. Le système de surveillance de la dengue à la Réunion en interépidémie*

#### 3.1.2.1. LA DECLARATION OBLIGATOIRE

La législation française impose depuis 2006 aux médecins et biologistes de la Réunion de signaler et notifier au médecin inspecteur de

santé publique de la Direction régionale des affaires sanitaire et sociale (Drass) les infections confirmées à virus dengue à l'aide de la fiche de notification. (décret n° 2006-473 du 24 avril 2006 et arrêté du 7 juillet 2006 relatifs à la notification obligatoire des cas de dengue).

### 3.1.2.2. LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

En parallèle, la Cellule interrégionale d'épidémiologie de la Réunion et Mayotte (Cire RM) et la Cellule de veille sanitaire (CVS) de la Drass ont mis en place une surveillance biologique renforcée de la dengue à la Réunion pendant la phase interépidémique. Pour cela, les médecins de l'île ont été incités, devant tout patient présentant un syndrome *dengue like*, à prescrire une RT-PCR dengue et une sérologie dengue si les symptômes évoluaient depuis moins de 5 jours ou bien une sérologie dengue seule si les symptômes évoluaient depuis plus de 5 jours (éventuellement renouvelée 15 jours plus tard). Ainsi, la surveillance de la dengue repose sur le signalement des IgM dengue limites ou positives, d'une RT-PCR dengue positive ou d'un isolement du virus de la dengue. Ces signalements sont transmis par les laboratoires métropolitains Cerba, Mérieux, CNR arbovirus qui réalisent des analyses pour les laboratoires d'analyse de biologie médicale de l'île et par les laboratoires hospitaliers de l'île qui réalisent eux-mêmes les examens.

Le seuil de positivité des IgM varie selon les techniques utilisées et les laboratoires qui les réalisent. Il est, de plus, considéré par le Centre national de référence (CNR) des Arbovirus comme bas pour la plupart des kits commerciaux utilisés. Par ailleurs, des résultats faussement positifs peuvent être observés par réaction croisée avec l'ensemble des Flavivirus (*West Nile*, fièvre jaune...) ou encore par stimulation d'immunoglobulines hétérophiles lors d'infections par d'autres agents infectieux. Ainsi un résultat faiblement positif ou limite en IgM dengue ne témoigne donc pas nécessairement d'une infection récente par ce virus. Cependant, tout résultat IgM limite ou positif fait, par précaution, l'objet d'une investigation afin de prendre en compte les éventuels cas de dengue débutante pour lesquels le délai entre la piqûre infectante et la prise de sang, serait trop court pour que le taux d'IgM soit nettement supérieur au seuil.

### 3.1.2.3. LA RECHERCHE ACTIVE

En complément des dispositifs précédents, les équipes de lutte antivectorielle procèdent sur le terrain à une recherche active des malades présentant des symptômes évocateurs de la dengue afin d'identifier d'éventuels foyers de transmission. Cette recherche est effectuée dans le voisinage de chacun des cas signalés par les laboratoires et dans les zones de prospection entomologique. Les situations suspectes éventuellement

repérées par ce dispositif ainsi sont investiguées par la Cire dans le cadre du Plan relatif à l'alerte et à la gestion des situations d'urgence sanitaire (Pragsus). Des confirmations biologiques sont demandées aux médecins traitants, le cas échéant, si l'investigation épidémiologique confirme l'existence d'un foyer suspect.

#### 3.1.2.4. LES DEFINITIONS DE CAS UTILISEES

##### ●●●●● Critères de notification obligatoire

La définition de cas de dengue pour la déclaration obligatoire est la suivante : tout cas de dengue (importé ou autochtone) défini par la mise en évidence d'une fièvre supérieure à 38,5 °C d'apparition brutale évoluant depuis moins de 7 jours, en l'absence de tout point d'appel infectieux, et au moins un signe algique (céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies, douleur rétro-orbitaire) et d'une confirmation biologique (IgM positives ou RT-PCR positive ou isolement viral).

##### ●●●●● Définitions de cas utilisées pour la surveillance à la Réunion

Les définitions utilisées pour la surveillance ont été validées par le groupe d'experts comprenant des cliniciens, biologistes, épidémiologistes, entomologistes, sociologues, vétérinaires qui composent le Comité des maladies infectieuses et émergentes de la Réunion créé par arrêté préfectoral n° 4005 du 22 novembre 2007 et rattaché au Groupement régional de santé publique (GRSP) de la Réunion. Les définitions suivantes ont été retenues :

##### ***Syndrome dengue like***

Tout patient présentant les symptômes suivants : fièvre d'apparition brutale ( $\geq 38,5$  °C) AVEC association de un ou plusieurs symptômes non spécifiques suivants : douleurs musculo-articulaires, manifestations hémorragiques, céphalées frontales, asthénie, signes digestifs, douleur rétro-orbitaire, éruption maculo-papuleuse ET en l'absence de tout autre point d'appel infectieux.

##### ***Cas probable***

Patient présentant un syndrome « *dengue like* » avec une date de début des signes (DDS) récente ( $\leq 2$  mois) ET des IgM dengue limites ou positives<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Les cas signalés avec présence d'IgM dengue positif ou limite qui ne présentent pas de syndrome « *dengue like* » ou pour lesquels il n'est pas retrouvé de DDS récente ne peuvent être considérés comme des cas probables et ne sont pas pris en compte dans l'analyse de la situation épidémiologique.

### ***Cas confirmé***

Présence d'un des critères virologiques ou sérologiques suivants :

- isolement viral ;
- mise en évidence du génome viral par RT-PCR ;
- séroconversion ou augmentation récente du titre des IgG dengue  $\geq 4$  fois sur 2 sérums prélevés à 2 semaines d'intervalle minimum.

### ***Cas importé***

Tout cas ayant voyagé dans une zone d'endémie de dengue connue et dont le délai entre la date de retour à la Réunion et la DDS est  $\leq 7$  jours est considéré comme un cas possiblement importé.

### ***Dengue hémorragique sans syndrome de choc (DHF) (critères OMS)***

Tout cas confirmé présentant les 4 critères suivants :

- fièvre ou épisodes fébriles dans les jours précédents ET
- manifestations hémorragiques. Au moins, signe du lacet positif et éventuellement les phénomènes suivants : pétéchies, purpura, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hématémèses et/ou méléna ET
- thrombopénie  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  ET
- fuite capillaire : hémocrite augmenté d'au moins 20% ou épanchements séreux ou hypoprotidémie  $< 50\text{g/l}$  ou hypoalbuminémie  $< 25\text{g/l}$ .

### ***Dengue hémorragique avec syndrome de choc (DSS) (critères OMS)***

Tout cas confirmé présentant une DHF ET un des critères suivants :

- pouls rapide et filant OU
- tension artérielle (TA) différentielle pincée OU
- hypo TA pour l'âge ou diminution de la TA de 30 mm Hg si Hyper TA habituelle OU
- autres signes de choc.

## **3.2.1.5. LES INVESTIGATIONS EPIDEMIOLOGIQUES**

Tout signalement biologique de dengue entraîne une enquête épidémiologique avec recueil de données, à l'aide d'une fiche standardisée, par les agents de la lutte antivectorielle de la Drass (LAV). Cette enquête permet de documenter la date d'apparition des premiers signes cliniques, la nature de ces signes et la localisation géographique du domicile des cas avec un pointage GPS. Ces renseignements permettent le classement des cas

suivant les définitions retenues. L'investigation inclut également un volet de recherche active dans le voisinage d'un cas signalé, afin de détecter d'éventuels cas groupés. Les données ainsi recueillies ont été enregistrées dans une base de données *Epidata Entry*<sup>®</sup> et analysées grâce au logiciel *Epidata Analysis*<sup>®</sup> par la Cire RM.

### 3.1.3. Résultats de la surveillance en 2007-2008

En 2007, le système de surveillance épidémiologique a permis de détecter 26 cas probables et 2 cas confirmés autochtones (DEN-1) de dengue à la Réunion. Aucune dengue hémorragique avec ou sans syndrome de choc ni aucun décès n'ont été signalés. Les cas étaient répartis sur 12 des 24 communes de l'île. Un seul regroupement temporo-spatial a eu lieu entre le 11/05/2007 et le 16/06/2007 et était localisé sur la commune de Saint-Louis. Il s'agissait de 3 cas probables et des 2 cas confirmés (DEN-1) (Cellule interrégionale d'épidémiologie Réunion-Mayotte).

En 2008, au 5 août, 24 cas probables, 3 cas confirmés (DEN-1 : n=2) autochtones et 4 cas confirmés importés (Thaïlande : n=3 dont 1 DEN-3 ; Cambodge : n=1) ont été enregistrés. Un regroupement temporo-spatial de cas a également été détecté en avril, toujours dans la commune de Saint-Louis. Le séquençage du génotype du virus DEN-1 isolé en 2008 a montré une homologie avec les virus isolés à la Réunion en 2004 et 2007 (Centre national de référence des arbovirus).

### 3.1.4. Discussion

L'historique de la dengue à la Réunion et les résultats de la surveillance épidémiologique depuis 2006 sont plutôt en faveur d'une transmission virale autochtone du sérotype DEN-1 sur le mode endémo-épidémique avec survenue de cas sporadique pendant les périodes interépidémiques.

Il est à noter toutefois la survenue, pendant 2 années consécutives (2007 et 2008), d'un cluster dans la commune de Saint-Louis, en fin de saison des pluies.

Ce mode de circulation endémo-épidémique avec survenue de cas sporadique en période interépidémique est une situation déjà décrite dans certaines îles comme à Porto-Rico (Rigau-Perez, Ayala-Lopez *et al.*, 2001) ou en Nouvelle-Calédonie (De Lamballerie, 2008). Les hypothèses qui pourraient expliquer ce type de transmission à la Réunion sont : une immunité acquise de la population notamment en raison de la présence de ce virus sur l'île peut-être même avant l'épidémie de 1977-78, une probable forte proportion de patients asymptomatiques non détectés qui participeraient au cycle de transmission, une relativement faible capacité

vectorielle d'*Aedes albopictus*, prédominant à la Réunion par rapport à *Aedes aegypti* vis-à-vis du virus de la dengue également peut être associée à une transmission transovarienne du virus chez les moustiques vecteurs. Aucune donnée n'est disponible sur un éventuel réservoir animal de la dengue à la Réunion, mais la pauvreté et la faible spécificité de la faune à la Réunion sont peu en faveur.

Le signalement biologique précoce des cas basé sur la seule biologie et l'investigation épidémiologique qui en découle permettent de localiser précisément les patients, d'appliquer des mesures de lutte antivectorielle ciblées et d'investiguer leur entourage à la recherche d'autres personnes présentant des symptômes compatibles qui seraient alors confirmés biologiquement. L'objectif de cette surveillance biologique est de détecter le plus précocement possible des cas groupés afin de prévenir une éventuelle reprise épidémique. Cette surveillance ne peut être réalisée sans la participation active des laboratoires réunionnais et métropolitains. En amont, il est important que l'ensemble des médecins soit sensibilisé aux bonnes pratiques de prescription de RT-PCR dengue et de sérologie dengue devant tout patient présentant un syndrome *dengue like*, conformément aux recommandations du CMIE.

Il reste cependant des domaines de recherche qui nécessiteraient des études appropriées pour compléter les connaissances, notamment sur le plan entomologique. Il pourrait s'agir de la question de la transmission transovarienne du virus de la dengue et de la capacité vectorielle d'*Aedes albopictus* pour DEN-1 voir des autres sérotypes en cas d'introduction d'un nouveau sérotype. Par ailleurs, en phase d'alerte, lors des suspicions de foyers de transmission localisée, peut se poser également la question de l'intérêt de détecter précocement l'ARN viral du virus de la dengue chez des moustiques capturés autour des cas probables pour confirmer précocement la transmission locale de la dengue.

## **3.2. Épidémiologie de la dengue dans les autres îles du sud-ouest de l'océan Indien**

### *3.2.1. Archipel des Comores*

Une épidémie de dengue a sévi en Grande Comore entre mars et mai 1993, sans toucher les autres îles de l'archipel. Le sous-type DEN-1 a été isolé et *Aedes aegypti* a été le vecteur suspecté. Aucune forme grave, en particulier hémorragique n'a été rapportée. Une enquête de séroprévalence conduite en avril 1993 a montré que 26 % (56 000 à 75 000 personnes) des personnes âgées de plus de 5 ans avaient des IgM dengue. L'épidémie a essentiellement touché les moins de 45 ans. Les résultats de l'étude ont

également permis de retrouver des traces sérologiques de 2 autres épidémies : la première en 1948 probablement due au sérotype DEN-1 et la deuxième en 1984 probablement due au sérotype DEN-2 (Boisier, Morvan *et al.*, 1994).

### 3.2.2. Mayotte

Bien que non rapportée par les autorités sanitaires, l'épidémie de dengue aux Comores de 1993 semble avoir également frappé Mayotte, comme en témoigne la présence d'anticorps antidengue chez les personnes âgées de plus de quinze ans, retrouvée lors de l'enquête de séroprévalence sur le chikungunya menée en 2006 (Sissoko, non publié). La prévalence des IgG dengue parmi les enfants âgés de 2-14 ans était de 2,6 %, de 25,1 % chez les 15-29 ans, de 34,4 % chez les 30-49 ans et de 32,6 % chez les plus de 50 ans ; le sexe-ratio H/F était de 0,8. Cette enquête a montré une fréquence importante de cicatrices immunitaires (23,1 %) mettant en évidence une circulation de la dengue au sein de la population. Aucune autre donnée n'est disponible dans la littérature concernant la dengue dans cette île.

### 3.2.3. Maurice et Rodrigues

Une épidémie en 1977-1978 aurait été contemporaine de celle de la Réunion, sans données chiffrées publiées. Les seules données disponibles sont le résultat d'une enquête sérologique humaine menée en 1994 qui a montré des anticorps anti-DEN chez 3,8 % des sérums prélevés à Maurice et 0,9 % à l'île Rodrigues (Schwarz, Dobler *et al.*, 1994).

### 3.2.4. Seychelles

Des épidémies de syndromes *dengue like* sont survenues aux Seychelles entre décembre 1976 et avril 1977 et de décembre 1978 à janvier 1979 (Calisher, Nuti *et al.*, 1981). Le virus DEN-2 avait alors été isolé chez des individus et sur des moustiques. De février à avril 1979, des sérums de patients ayant présenté un syndrome *dengue like* à Mahé ont été collectés. Les résultats des tests de neutralisations ont indiqué que le virus DEN-2 était l'agent le plus probable de l'épidémie. Aucun cas de dengue hémorragique ni de dengue avec syndrome de choc n'ont été rapportés à cette époque (Metselaar, Grainger *et al.*, 1980). D'août 2003 à juillet 2004, 410 cas cliniques de DEN-1 ont été déclarés, précédant l'épidémie survenue à la Réunion en 2004.

### 3.2.5. Madagascar

À Madagascar, au cours du premier semestre 2006, une épidémie de fièvre *dengue like* est survenue au nord-est de l'île, dans la région de

Toamasina. Pendant cette épidémie, les virus DEN-1 et chikungunya ont été mis en évidence. Une investigation épidémiologique a confirmé l'importance de l'épidémie avec un taux d'attaque variant de 57,3 % à 78,6 % selon les quartiers de Toamasina, quels que soient l'âge ou le sexe. L'existence dans la population de personnes ayant eu deux épisodes fébriles distincts a été notée. L'épidémie se répandit par la suite tout au long des côtes nord atteignant Antsirana (pointe nord) où plus de 75 % des syndromes fébriles étaient des syndromes *dengue like*, Mahajanga (ville portuaire au nord-ouest) (Ratsitorahina, Harisoa *et al.*, 2006).

### 3.3. Conclusion

À la Réunion, actuellement, le sérotype DEN-1 semble circuler sur le mode endémo-épidémique avec survenue de cas sporadiques pendant les périodes interépidémiques.

Depuis juillet 2004, l'île de la Réunion est considérée comme étant en situation interépidémique. Cependant, la récente épidémie de chikungunya qui a sévi sur l'île, l'augmentation du nombre de voyageurs en provenance d'une zone d'endémie arbovirale et la présence de vecteurs compétents sur l'ensemble de l'île imposent une surveillance épidémiologique et entomologique rigoureuse dans le but de localiser précocement les éventuels foyers de transmission d'arbovirus.

L'importation d'un nouveau sérotype de dengue est un des risques majeurs de survenue d'épidémie sur l'île. L'introduction d'un nouveau sérotype pourrait également entraîner la survenue de forme clinique nouvelle dont la forme hémorragique de dengue jusqu'alors non décrite à la Réunion.

## Bibliographie

BOISIER P., MORVAN J. M. *et al.*, 1994 - Dengue 1 epidemic in the Grand Comoro Island (Federal Islamic Republic of the Comores). March-May 1993. *Ann Soc Belg Med Trop* 1994; 74(3):217-229.

CALISHER C. H., NUTI M. *et al.*, 1981 - Dengue in the Seychelles. *Bull World Health Organ* 1981; 59(4):619-622.

Cellule interrégionale d'épidémiologie Réunion-Mayotte.  
Épidémiologie de la dengue à la Réunion - Bilan d'une année de surveillance en 2007. *Epirem* 2008; 3:7-13.

COULANGES P., CLERCY Y. *et al.*, 1979 - Dengue at Reunion: isolation of a strain at the Pasteur Institute of Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1979; 72(3):205-209.

DE LAMBALLERIE X., 2008 - Évolution du virus de la dengue : le cas remarquable du virus de la dengue (sérotypage 1) en Nouvelle-Calédonie. Ref Type: Personal Communication.

KLES V., MICHAULT A. *et al.*, 1994 - A serological survey regarding Flaviviridae infections on the island of Reunion (1971-1989). *Bull Soc Pathol Exot* 1994; 87(2):71-76.

METSELAAR D., GRAINGER C. R. *et al.*, 1980 - An outbreak of type 2 dengue fever in the Seychelles, probably transmitted by *Aedes albopictus* (Skuse). *Bull World Health Organ* 1980; 58(6):937-943.

PIERRE V., THIRIA J. *et al.*, 2006 - Dengue fever outbreak in La Réunion Island in 2004.

RATSITORAHINA M., HARISOA J. *et al.*, 2006 - Outbreak of dengue and chikungunya fevers, toamasina, madagascar. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(7):1135-1137.

RIGAU-PEREZ J. G., AYALA-LOPEZ A. *et al.*, 2001 - Dengue activity in Puerto Rico during an interepidemic period (1995-1997). *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64(1-2):75-83.

SCHWARZ T. F., DOBLER G. *et al.*, 1994 - Hepatitis C and arboviral antibodies in the island populations of Mauritius and Rodrigues. *J Med Virol* 1994; 44(4):379-383.

# Le chikungunya dans l'océan Indien, à La Réunion et à Mayotte

---

## 1. Introduction

Le virus chikungunya est un arbovirus transmissible à l'Homme par l'intermédiaire d'un moustique vecteur du genre *Aedes*. Le réservoir du virus est constitué par l'homme et le vecteur infectés. Depuis la première épidémie rapportée en 1953 dans l'actuelle Tanzanie, de nombreuses épidémies localisées ont été rapportées en Afrique et en Asie, où la réémergence du virus a parfois été observée après des années voire des décennies d'absence. Depuis 2004, la circulation du virus est en recrudescence et des épidémies massives de chikungunya ont été rapportées en Afrique, dans l'océan Indien et en Asie. Les études phylogéniques montrent une homologie de toutes les souches virales récemment isolées qui sont issues de lignées originaires d'Afrique centrale et de l'Est, confirmant ainsi le rôle des échanges internationaux dans la diffusion de l'agent pathogène. Des cas importés chez des voyageurs en provenance de zones épidémiques ont été rapportés dans plusieurs pays tempérés, et un foyer de transmission autochtone identifié en Italie a été associé au retour d'Inde d'un voyageur infecté.

L'infection par le virus chikungunya se traduit généralement par de la fièvre, des maux de tête et des douleurs articulaires et musculaires invalidantes. Bien qu'ils soient moins fréquents, d'autres symptômes peuvent apparaître, tels que des éruptions cutanées ou des signes hémorragiques sans gravité. Habituellement, la maladie évolue rapidement de manière favorable et les sujets atteints acquièrent une immunité durable, mais les formes chroniques caractérisées par des arthralgies persistantes sont fréquentes. Une faible proportion de formes graves et de décès ainsi que des cas de transmissions virales materno-néonatales ont été décrits pour la première fois lors de l'épidémie réunionnaise de 2005-2006.

## 2. Situation épidémiologique au Kenya

À partir de mai 2004, une épidémie de chikungunya a touché la côte kenyane, repérée d'abord sur l'île de Lamu où le pic épidémique a été atteint en juillet 2004. L'épidémie a ensuite gagné Mombasa entre les mois de novembre et décembre 2004. Une étude transversale de séroprévalence réalisée sur l'île de Lamu, 9 semaines après le pic épidémique, sur un échantillon représentatif de la population, a montré que 75 % de la population présentaient des IgM ou des IgG antichikungunya. Ce taux surestime vraisemblablement le taux d'attaque réel de cette épidémie. En effet, s'il s'agit de la première épidémie de chikungunya documentée sur la côte kenyane, la répartition des sérologies positives en IgM et IgG par tranche d'âge a montré qu'une circulation virale préexistait dans l'île. En 1987, une séroprévalence du chikungunya de 0,8 % avait été retrouvée hors période épidémique chez les patients des urgences de trois hôpitaux de la côte kenyane. Contrairement à ce qui est décrit habituellement, où les épidémies de chikungunya apparaissent liées à une pluviométrie exceptionnelle, l'épidémie kenyane de 2004 était associée à une sécheresse d'une sévérité inhabituelle. Chronologiquement, l'épidémie kenyane est la première à être identifiée dans la succession d'épidémies qui ont ensuite atteint respectivement les îles du sud-ouest de l'océan Indien en 2005-2006 et le sous-continent Indien en 2006. Aucune information n'a été publiée sur la situation épidémiologique du chikungunya au Kenya après 2004.

## 3. Situation épidémiologique dans les îles du sud-ouest de l'océan-Indien

### 3.1. Les Comores

L'épidémie a atteint les Comores en décembre 2004-janvier 2005 et le pic épidémique a été enregistré à la fin du mois de mars 2005 (communication de M. Mlindasse au colloque « Chikungunya et autres arboviroses émergentes en milieu tropical », 3-4 décembre 2007, Saint-Pierre). Des trois îles qui composent la République des Comores, la plus touchée a été la Grande Comore, Mohéli et Anjouan n'ayant été affectées que de manière anecdotique. Aucun décès n'a été rapporté. L'épidémie a été attribuée au vecteur *Aedes aegypti*. D'après une étude transversale de séroprévalence sur un échantillon représentatif de la population de Grande Comore entre le 18 et le 26 mars 2005, période du pic épidémique, 63 % des

échantillons contenaient des anticorps antichikungunya (IgM dans 60 % des échantillons). La séroprévalence était significativement plus élevée chez les femmes (68 %) que chez les hommes (55 %) (OR = 1,71 ; IC = 1,08 – 2,7 ;  $p = 0,029$ ). Il s'agit de la première émergence connue du chikungunya dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien. La répartition des séropositivités par tranche d'âge était en faveur de l'absence de circulation virale antérieure. La morbidité liée aux douleurs articulaires a eu un impact social substantiel puisque plus de la moitié des sujets infectés de l'échantillon a dû s'absenter de son travail. L'épidémie est officiellement terminée depuis mai 2005 mais aucune information sur la situation épidémiologique du chikungunya aux Comores n'est disponible depuis. L'essentiel de la lutte contre l'épidémie a reposé sur les actions communautaires de réduction des gîtes larvaires.

### 3.2. Maurice et Rodrigues

Les informations concernant l'épidémiologie du chikungunya dans les deux îles principales de la République de Maurice (îles Maurice et Rodrigues) sont rares et parcellaires. À Maurice, une première vague épidémique avec environ 3 500 cas suspects a été rapportée entre avril et juin 2005. Le foyer de transmission initial était localisé dans la capitale, Port-Louis, dans le voisinage de cas importés de Grande Comore. L'incidence a ensuite diminué pendant l'hiver austral avant de ré-augmenter en 2006 pour atteindre un pic épidémique de 5 084 cas pour le mois de mars. Au total, 11 134 cas ont été officiellement recensés entre février et mai 2006, soit moins de 1 % des 1,2 M d'habitants de l'île (cf. site Internet de l'ambassade de France à Maurice, consulté le 19/08/2008 : <http://www.ambafrance-mu.org/spip.php?article304>). Ce chiffre très faible contraste avec la surmortalité attribuable au chikungunya estimée à 743 décès pour les mois de mars, avril et mai 2006. En appliquant à la population Mauricienne le taux de létalité de 1 ‰ retrouvé à la Réunion, une telle surmortalité correspondrait à un taux d'attaque pour le chikungunya d'environ 60 %. À Rodrigues, le premier cas confirmé de chikungunya rapporté en février 2006 est suivi d'une courte épidémie de 530 cas officiellement confirmés, dont le pic se situe au mois d'avril 2006 (cf. *Oral answers to questions. Rodrigues-chikungunya cases* (No. B/582). 2006, consulté le 20 août 2008 sur le site internet : <http://www.gov.mu/portal/goc/assemblysite/file/orans23may06.pdf>). Bien que ce nombre de cas ne représente que 1,4 % des 38 000 Rodriguais, une surmortalité statistiquement significative a été mise en évidence pour le mois de mai 2006. Aucun cas de chikungunya n'a officiellement été rapporté en République de Maurice depuis août 2006.

### 3.3. Les Seychelles

L'archipel a été touché un peu plus tardivement que les Comores, Mayotte, Maurice et la Réunion puisque le premier cas suspect n'a été signalé qu'en juillet 2005 chez un voyageur en provenance de Maurice. Par la suite, des cas ont été signalés dans l'ensemble des districts des trois îles principales de l'archipel (Mahé, Praslin et La Digue) et un premier pic hebdomadaire de 11 cas a été rapporté à la mi-septembre 2005. La circulation virale a diminué ensuite, sans cesser complètement, avant de connaître une croissance exponentielle synchrone de celle de la Réunion et de Mayotte avec un second pic de 1 300 cas hebdomadaires survenu au cours de la première semaine de février 2006. Une confirmation sérologique IgM a été obtenue dans 43 % des cas. Les Seychelles se distinguent par la survenue d'une troisième vague épidémique en 2007 avec un pic à 117 cas hebdomadaires fin mai, début juin. Au total, un peu plus de 10 000 cas ont été rapportés par le dispositif de surveillance, soit environ 12 % des 85 000 habitants des Seychelles. Les données du dispositif de signalement des cas suspects étaient adressées sur une base hebdomadaire aux partenaires du réseau de veille épidémiologique de l'océan Indien animé par l'Observatoire régionale de la santé de la Réunion (Reve). Depuis la fin décembre 2007, seuls quelques cas suspects de chikungunya sont occasionnellement notifiés au Reve par les Seychelles. Il n'a pas été réalisé d'étude de séroprévalence aux Seychelles à l'issue de cette épidémie. Les actions de lutte ont combiné la suppression des gîtes larvaires, l'épandage insecticide et la mobilisation communautaire pour la collecte des ordures (communication de J. Gédéon au colloque « Chikungunya et autres arboviroses émergentes en milieu tropical », 3-4 décembre 2007, Saint-Pierre).

### 3.4. Madagascar

Les informations concernant l'épidémiologie du chikungunya à Madagascar permettent seulement de confirmer que l'île a également été concernée par l'épidémie. Ainsi, les investigations biologiques menées sur un foyer de syndromes *dengue like* survenu en janvier 2006 à Toamasina (ex Tamatave, ville portuaire de la côte orientale) ont confirmé la circulation d'une souche virale de chikungunya similaire aux souches épidémiques isolées dans les autres îles de l'océan Indien. Une étude épidémiologique rétrospective sur un échantillon représentatif de la population de la ville a montré que 67,5 % des résidents avaient présenté un épisode *dengue like* pendant cet épisode, sans qu'il soit possible de les attribuer en totalité au chikungunya en raison d'une cocirculation du virus de la dengue. En janvier 2007, la presse faisait état d'une épidémie de syndromes fébriles dans la région de Sambava, au nord-est de l'île, dont l'étiologie n'a pas été

formellement identifiée. L'implication du chikungunya est cependant fortement suspectée puisqu'un cas confirmé par RT-PCR était diagnostiqué à la Réunion deux jours après son retour de Madagascar à la fin du mois de janvier 2007, et une infection récente par le virus du chikungunya était sérologiquement confirmée début février 2007 chez un voyageur métropolitain à son retour d'un séjour dans la province de Sambava. Aucune information n'est disponible sur la circulation du virus dans l'île depuis janvier 2007.

## 4. L'épidémie à la Réunion et à Mayotte

En mars 2005, l'Institut de veille sanitaire transmettait aux autorités sanitaires nationales et locales, un message d'alerte de l'OMS signalant l'existence d'une épidémie de chikungunya aux Comores. Des dispositifs de vigilance sanitaire étaient alors mis en place à Mayotte et à la Réunion tandis que les pouvoirs publics prenaient les premières mesures de contrôle du risque sanitaire lié au virus : information des voyageurs arrivant de Grande Comore, renforcement de la lutte antivectorielle, information des médecins. Une conférence de presse sur le risque vectoriel était organisée à la Réunion pour l'information de la population.

Mi-avril, des cas suspects importés de Grande Comore étaient signalés à Mayotte. Un cas biologiquement confirmé importé de Grande Comore était rapporté à la Réunion le 29 avril. Le déroulement de l'épidémie massive de chikungunya qui a suivi ces premiers signalements et les différents dispositifs de surveillance mis en place à Mayotte et la Réunion sont présentés ci-après.

### 4.1. La Réunion

#### 4.1.1. *Les méthodes de surveillance*

##### 4.1.1.1. SURVEILLANCE COMMUNAUTAIRE

Entre avril et décembre 2005, le dispositif de surveillance proposé par la Cellule interrégionale d'épidémiologie Réunion-Mayotte (Cire-RM) était basé sur la recherche active et rétrospective des cas par les équipes de lutte antivectorielle (LAV), au domicile et en porte à porte dans les 10 maisons voisines des cas repérés ou signalés, puis de proche en proche jusqu'à complète identification des foyers de transmission. Parmi les

sources du signalement initial, le réseau de médecins sentinelles animé par l'Observatoire régional de la santé de la Réunion, les laboratoires de biologie médicale, les médiateurs communautaires (membres d'associations de quartiers, personnel communal) ainsi que les malades eux-mêmes avaient été directement incités au signalement.

Fin décembre 2005, le nombre hebdomadaire de cas passe brutalement de moins de 400 à plus de 2 000, dépassant les capacités de ce système de surveillance qui ne peut plus suivre les tendances de l'épidémie en raison des effectifs nécessaires pour réaliser les enquêtes.

La surveillance communautaire a alors été entièrement assurée par le réseau de médecins sentinelles. La validité de la tendance épidémique était vérifiée par comparaison avec un faisceau d'autres indicateurs : signalements des médecins hors réseau sentinelle, activité hospitalière, données de l'assurance maladie, auto-déclarations par la population à un numéro vert. Le nombre de cas était estimé par extrapolation des données des médecins sentinelles, en appliquant un coefficient calculé après étude de la corrélation entre le nombre de cas suspects de chikungunya déclarés par les médecins du réseau et le nombre de cas symptomatiques suspects identifiés par les équipes de LAV pendant les 40 premières semaines de l'épidémie. Il a été ainsi déterminé qu'un cas signalé par un médecin appartenant au réseau sentinelle correspondait à 67 cas symptomatiques de chikungunya sur l'île de la Réunion.

En juin 2006, l'extrapolation des données du réseau sentinelle a atteint ses limites en raison d'une baisse spectaculaire du nombre de nouveaux cas de chikungunya constatée avec l'arrivée de l'hiver austral. À partir du 12 juin 2006, le dispositif de recherche active a été rétabli, renforcé par rapport à celui de 2005 : grâce aux renforts des équipes de LAV sur le terrain, la zone de recherche active systématique autour d'un cas a été portée à 100 maisons. Les sources du signalement initial ont été diversifiées en ajoutant la totalité des médecins, pharmaciens, les urgences hospitalières, le Samu aux sources déjà sollicitées en 2005.

Des études réalisées indépendamment à différentes périodes de l'épidémie ont été utilisées comme contrôle externe de la validité des données produites par le dispositif de surveillance : étude de séroprévalence de l'Inserm sur les sérums de femmes enceintes, enquête téléphonique « Ipsos » (non publiée), étude de séroprévalence effectuée par l'Inserm au décours de l'épidémie.

#### 4.1.1.2. SURVEILLANCE DES DECES ET DES FORMES GRAVES

Une surveillance prospective de la mortalité à partir des certificats de décès mentionnant le chikungunya réceptionnés par la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (Drass) et une analyse comparative de la

mortalité observée par rapport à la mortalité attendue à partir des remontées des communes informatisées de l'île ont été mises en place.

La surveillance des formes graves reposait sur un système actif prospectif et rétrospectif conduit par la Cire-RM dans les différents établissements hospitaliers de la Réunion à partir des dossiers médicaux des patients identifiés.

#### 4.1.2. Résultats

##### 4.1.2.1. CINETIQUE EPIDEMIQUE ET TAUX D'ATTAQUE

Un premier pic épidémique a été observé en 2005 avec 450 cas rapportés au cours de la semaine du 9 au 15 mai. L'incidence a ensuite lentement diminué pour se stabiliser autour de 100 cas par semaine durant l'hiver austral. À partir du mois d'octobre, l'incidence a augmenté à nouveau, d'abord progressivement pour atteindre près de 400 cas au cours de la semaine du 12 au 18 décembre, puis brutalement jusqu'au second pic survenu pendant la semaine du 30 janvier au 5 février 2006 avec plus de 47 000 cas estimés. La décroissance de l'épidémie a ensuite été rapide dans un premier temps, puis plus lente. Contrairement à 2005, elle s'est poursuivie pendant l'hiver austral 2006 et l'été 2006-2007. Le dernier cas autochtone chez qui le virus a été détecté remonte à décembre 2006. Les pouvoirs publics ont déclaré l'épidémie officiellement terminée en avril 2007 et l'alerte a été levée.

Au total, le nombre d'infections symptomatiques estimé par le système de surveillance à la Réunion s'élève à 266 000 cas, soit un taux d'attaque de 34 %. La séroprévalence estimée par une étude transversale en fin d'épidémie s'élève à 38,2 %.

##### 4.1.2.2. FORMES GRAVES

Le dispositif de surveillance hospitalier a identifié chez les patients adultes 222 cas graves nécessitant le maintien d'au moins une fonction vitale, dont 65 (29 %) sont décédés et 25 cas graves dont 2 décès (8 %) chez les moins de 15 ans. Par ailleurs, 44 cas de transmission materno-néonatale ont été rapportés chez des nouveau-nés de moins de 10 jours.

##### 4.1.2.3. DECES

Sur l'ensemble de la période épidémique, 258 certificats de décès mentionnant le chikungunya sont parvenus à la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (Drass) : 0 en 2005, 255 en 2006 et 3 en 2007. La comparaison entre la mortalité attendue et la mortalité observée a identifié un excès de mortalité estimé à 267 décès pour l'ensemble de l'île

entre janvier et mai 2006, période correspondant au pic épidémique. Pour le reste de l'année 2006, la mortalité observée était inférieure à la mortalité attendue.

## 4.2. Mayotte

### 4.2.1. *Les méthodes de surveillance*

#### 4.2.1.1 SURVEILLANCE COMMUNAUTAIRE

La surveillance mise en place par la Direction des affaires sanitaires et sociales de Mayotte (Dass) a reposé tout au long de l'épidémie sur un dispositif passif de signalement par les médecins. Initialement limité aux cas suspects importés, le dispositif a été étendu ensuite aux cas confirmés biologiquement, puis aux cas autochtones. Le taux d'incidence étonnamment faible rapporté par ce dispositif a justifié la réalisation de deux enquêtes complémentaires pour apprécier l'impact sanitaire réel de l'épidémie :

- une enquête de séroprévalence à partir d'échantillons de sérums congelés de femmes enceintes collectés en octobre 2005 et en mars/avril 2006 ;
- une enquête communautaire clinique réalisée en mai 2006, destinée à mesurer l'incidence cumulée des cas présumés d'infection par le chikungunya (sur un échantillon représentatif de la population mahoraise de 2 235 personnes.

Enfin, une étude de séroprévalence post-épidémique été réalisée en novembre 2006 sur un échantillon représentatif de la population de Mayotte.

#### 4.2.1.2. SURVEILLANCE DES DECES ET DES FORMES GRAVES

Aucun dispositif particulier de surveillance des décès liés au chikungunya n'a été mis en place à Mayotte. Un recueil actif et prospectif des formes graves hospitalières a été réalisé à partir de janvier 2006 par la Cellule de veille épidémiologique du Centre hospitalier de Mayotte.

### 4.2.2 *Résultats*

#### 4.2.2.1. *CINETIQUE EPIDEMIQUE ET TAUX D'ATTAQUE*

En 2005, la surveillance mise en place par la Dass a identifié 63 cas entre le début du mois de février et la fin du mois de juin. Aucun cas n'a été rapporté entre le 26 juin et le mois de janvier 2006. Au 30 avril 2006, 6 443 cas avaient été rapportés, soit un taux d'attaque de 4 %. Le pic épidémique semble se situer entre la mi-février et la fin du mois de mars

2006, toutefois, la cinétique chaotique de l'épidémie semble davantage refléter les artefacts du dispositif de surveillance que l'évolution de l'incidence. Les enquêtes complémentaires ont permis d'estimer à 37,2 % la part de la population mahoraise porteuse de marqueurs sérologiques de l'infection par le chikungunya.

#### 4.2.2.2. FORMES GRAVES ET DECES

Le dispositif de surveillance a identifié 6 cas graves chez les patients âgés de plus de 10 jours (1 décès) et 9 cas de transmission materno-néonatale.

## 5. La surveillance interépidémique du chikungunya à la Réunion et à Mayotte

### 5.1. Méthodes

Contrairement à la dengue, le chikungunya ne fait pas partie de maladies à déclaration obligatoire à la Réunion ou à Mayotte : en effet, en raison de l'épidémie qui sévissait en 2006, les deux îles ont été exclues de la mise en place de la notification obligatoire des cas de chikungunya sur l'ensemble du territoire national.

Depuis le 19 avril 2007, date à laquelle les pouvoirs publics annonçaient le passage en interépidémie, la surveillance du chikungunya à la Réunion a été réorganisée en lien avec la surveillance de la dengue (voir « 3. Épidémiologie de la dengue à la Réunion et dans les îles de la zone sud-ouest de l'océan Indien » de E. D'Ortenzio) et basée sur le signalement par les laboratoires des cas ayant des résultats biologiques compatibles avec une infection récente : les médecins de l'île ont été incités, devant tout patient présentant un syndrome *dengue like*, à prescrire une RT-PCR et une sérologie chikungunya si les symptômes évoluaient depuis moins de 5 jours ou bien une sérologie chikungunya seule si les symptômes évoluaient depuis plus de 5 jours (éventuellement renouvelée 15 jours plus tard). Chaque signalement entraîne systématiquement une intervention des équipes de lutte antivectorielle au domicile du cas signalé afin de documenter la date d'apparition des premiers signes cliniques compatibles avec le chikungunya, la nature de ces signes et la localisation géographique des cas. En effet, la persistance prolongée des IgM antichikungunya après l'infection apparaît particulièrement fréquente, ce qui ne permet pas de conclure au caractère récent de l'infection sur une unique sérologie positive en IgM. Une

recherche active des cas supplémentaires éventuels est également effectuée dans le voisinage pour détecter d'éventuels foyers de transmission. Le classement des cas en cas confirmés ou probables et l'analyse des données recueillies sont ensuite réalisés par la Cire.

Les définitions suivantes ont été retenues.

### 5.1.1. *Syndrome dengue like*

Tout patient présentant les symptômes suivants : fièvre d'apparition brutale ( $\geq 38,5$  °C) AVEC association de un ou plusieurs symptômes non spécifiques suivants : douleurs musculo-articulaires, manifestations hémorragiques, céphalées frontales, asthénie, signes digestifs, douleur rétro-orbitaire, éruption maculo-papuleuse ET en l'absence de tout autre point d'appel infectieux.

### 5.1.2 *Cas probable*

Patient présentant un syndrome *dengue like* avec une date de début des signes (DDS) récente ( $\leq 2$  mois) ET des IgM antichikungunya limites ou positives<sup>4</sup>.

### 5.1.3. *Cas confirmé*

Présence d'un des critères virologiques ou sérologiques suivants :

- isolement viral ;
- mise en évidence du génome viral par RT-PCR ;
- séroconversion ou augmentation récente du titre des IgG antichikungunya  $\geq 4$  fois sur 2 sérums prélevés à 2 semaines d'intervalle minimum.

### 5.1.4. *Cas importé*

Tout cas ayant voyagé dans une zone d'endémie de chikungunya connue et dont le délai entre la date de retour à la Réunion et la DDS est  $\leq 7$  jours est considéré comme un cas possiblement importé.

À Mayotte, un dispositif similaire est en cours de mise en place à la demande de la Cire, incluant la surveillance de la fièvre de la vallée du Rift en sus de la dengue et du chikungunya.

---

<sup>4</sup> Les cas signalés avec présence d'IgM antichikungunya positive ou limite qui ne présentent pas de syndrome *dengue like* ou pour lesquels il n'a pas été retrouvé de DDS récente ne peuvent être considérés comme des cas probables et ne sont pas pris en compte dans l'analyse de la situation épidémiologique.

## 5.2. Résultats

À la Réunion, entre le 19 avril 2007 et le 19 avril 2008, 215 signalements de cas biologiquement compatibles avec un chikungunya récent ont été transmis par les laboratoires. Parmi eux, seuls 5 cas correspondaient, après enquête, à la définition de cas probable de chikungunya et aucun ne répondait à la définition de cas confirmé. Un des cas probables était possiblement importé de l'île Maurice. Entre le 19 avril et le 27 août 2008, 4 cas probables supplémentaires ont été rapportés.

## 6. Discussion

L'épidémie de chikungunya qui a frappé les îles du sud-ouest de l'océan Indien en 2005-2006 montre une nouvelle fois les relations d'interdépendance de ces îles en termes de maladies transmissibles, ainsi que les liens qui les unissent à des pays tiers, en l'occurrence avec l'Afrique de l'Est pour les Comores. Des liens similaires existent avec les pays d'Asie du Sud-Est, l'Inde et le sous-continent indien comme en témoigne la poursuite de l'épidémie dans cette partie du monde à partir de souches dont l'homologie avec celles de l'océan Indien a été confirmée en biologie moléculaire. La menace d'introduction de maladies vectorielles dans ces îles reste donc entière dès lors que leur vecteur y est présent. Ce fait justifierait la réalisation d'un inventaire des pays de provenance, des maladies qui y circulent et de leur adaptabilité aux vecteurs locaux ; notamment il serait souhaitable de s'assurer de l'immunité de la population côtière kenyane vis-à-vis du chikungunya, en particulier à Mombasa, par une étude de séroprévalence analogue à celle réalisée dans l'île de Lamu. Dans l'idéal, ces études devraient tenir compte des possibilités de mutation virale susceptible d'améliorer l'adaptation du virus au vecteur si les connaissances entomologiques antérieures montraient une faible compétence des vecteurs insulaires vis-à-vis d'un nouveau virus.

Selon toute vraisemblance, le virus a été introduit par des voyageurs virémiques dans les populations insulaires immunologiquement naïves à partir de la fin de l'année 2004 en Grande Comore puis dans les autres îles en 2005. À l'exception de la Grande Comore, l'introduction du virus s'est effectuée à la fin de la période chaude et humide favorable à l'activité vectorielle, trop tardivement pour entraîner une épidémie massive. Une circulation virale à bas bruit s'est alors mise en place et s'est maintenue jusqu'au retour de conditions météorologiques favorables, début 2006,

lorsque la flambée épidémique a été documentée dans toutes les îles du sud-ouest de l'océan Indien sauf aux Comores.

Une mutation virale s'est produite à la Réunion au dernier trimestre de 2005, favorisant l'adaptation du virus à *Aedes albopictus*, principal vecteur identifié à la Réunion. Le rôle de cette mutation dans la flambée épidémique de 2006 à la Réunion et dans les autres îles de l'océan Indien reste à évaluer. En particulier, il serait intéressant de vérifier si la recrudescence épidémique observée en dehors de la Réunion est liée ou non à l'importation de la souche mutée.

Plusieurs facteurs ont contribué à l'importance de l'épidémie de 2006 et à son impact sanitaire inattendu : l'absence d'immunité de la population a sûrement joué un rôle majeur sur le nombre de cas et sur leur répartition par tranche d'âge. Les classes d'âge élevées, habituellement immunisées dans les zones d'endémie, ont été très touchées à la Réunion. L'atteinte en grand nombre de personnes âgées (plus souvent porteuses de co-morbidités) peut expliquer la survenue d'une grande partie des formes graves et des décès pour cette maladie jusque-là réputée bénigne. Le fait que la Réunion, contrairement à Mayotte, ait déjà effectué sa transition épidémiologique et démographique pourrait aussi expliquer partiellement la proportion plus importante de formes graves à la Réunion qu'à Mayotte. Des études épidémiologiques analytiques sur les déterminants des formes graves à la Réunion et à Mayotte, notamment l'âge ou les comorbidités telles que l'alcoolisme, permettraient d'avancer sur ce point. Quelle qu'en soit la raison, la survenue de formes cliniques inédites est une éventualité à laquelle il faut désormais s'attendre en cas d'émergence d'arboviroses en dehors de leur zone habituelle de circulation.

Les données de surveillance du chikungunya à la Réunion recueillies depuis son passage en phase interépidémique en avril 2007 ne permettent pas d'écarter formellement un très faible niveau de transmission sporadique. Cependant l'absence de cas confirmé biologiquement, la très faible proportion de cas probables (2,3 %) sur l'ensemble des cas signalés, l'absence de cas secondaire dans l'entourage des cas signalés ne sont pas en faveur d'une persistance de la circulation virale dans l'île. De même, l'absence de cas importé, à l'exception d'un unique cas possiblement importé de Maurice, confirme l'absence actuelle de signal épidémique dans les îles voisines.

À la Réunion, le taux de reproduction du chikungunya a été estimé à 3,7 pendant les phases exponentielles de la courbe épidémique et dans les conditions de l'épidémie réunionnaise, c'est-à-dire, notamment, lorsque le virus est introduit dans une population immunologiquement naïve, que le vecteur est présent en abondance et compte tenu du niveau d'exposition et de protection individuelle de la population réunionnaise. Un tel taux de

reproduction aurait pu conduire à un taux d'attaque de plus de 50 % alors que celui-ci n'a finalement été que de 38,2 %. L'effet des mesures de lutte antivectorielle collective et individuelle est une des hypothèses avancées pour expliquer l'écart entre le taux d'attaque attendu et le taux d'attaque observé, ainsi que l'absence de reprise épidémique en 2007 et en 2008. Cependant, force est de constater que, quelles que soient les mesures de lutte antivectorielle et les moyens qui y ont été consacrés à Mayotte, à la Réunion, à Maurice ou à Rodrigues, l'évolution de l'épidémie a été partout la même, à part aux Seychelles où une petite reprise épidémique a été observée en 2007. Par ailleurs, dans cette hypothèse, les indicateurs entomologiques devraient avoir baissé de façon significative, ce qui reste à démontrer.

En effet, il n'y a pas eu de reprise épidémique pendant l'été austral 2007 alors que l'indice de Breteau est resté supérieur à 25 gîtes positifs pour 100 maisons pratiquement chaque semaine dans toutes les régions de l'île de la Réunion, voire supérieur à 100 dans le nord et dans l'est, (cf. Chikungunya à la Réunion, point mensuel au 31 mai 2007, consulté le 25 août 2008 sur le site internet de l'InVS : [http://www.invs.sante.fr/presse/2007/le\\_point\\_sur/chikungunya\\_reunion\\_310507/chikungunya\\_reunion\\_310507.pdf](http://www.invs.sante.fr/presse/2007/le_point_sur/chikungunya_reunion_310507/chikungunya_reunion_310507.pdf)).

L'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer l'absence de reprise épidémique dans les îles où l'épidémie est passée est donc plutôt que le taux d'attaque de la population la plus exposée (population résidant dans la partie basse de l'île, habitat dense, en rez-de-chaussée avec jardin, etc.) pourrait avoir été beaucoup plus élevé que le taux d'attaque moyen calculé sur l'ensemble de la population. Dans cette hypothèse, l'immunoprotection qui en résulte aurait été sous estimée dans les secteurs les plus exposés. On pourrait alors s'attendre à ce que la phase interépidémique actuelle dure le temps nécessaire à la reconstitution d'une part suffisante de population immunologiquement naïve dans les zones d'exposition au vecteur, ce qui pourrait prendre quelques années. Des études complémentaires sur des échantillons de population dans les différentes zones pourraient conforter cette hypothèse.

À Madagascar, l'épidémie semble n'avoir affecté que certaines zones de l'île, laissant des secteurs où l'absence d'immunité pourrait permettre l'apparition de nouveaux foyers en cas d'introduction virale. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la taille de l'île et les difficultés de transport qui limitent la circulation des personnes. Ce type d'évolution par foyers localisés successifs a déjà été décrit en Indonésie. On pourrait rapprocher la situation des îles d'Anjouan et de Mohéli aux Comores, qui ont apparemment été épargnées par l'épidémie de 2005 en Grande Comore, mais dont on ignore si elles ont été concernées ou non par l'épidémie de 2006. Des études transversales de séroprévalence sur des échantillons

représentatifs de la population de ces îles seraient nécessaires pour évaluer le risque d'apparition de nouveaux foyers épidémiques de chikungunya à court terme.

Progresser dans le recueil et l'exploitation des données entomologiques est une des voies souvent avancées pour mieux anticiper les risques de développement épidémique liés aux arboviroses. Les indicateurs entomologiques reposent actuellement sur des indices larvaires, dont l'indice de Breteau qui rapporte le nombre de gîtes positifs pour 100 maisons. Les seuils de risque pour cet indice ont été étudiés pour *Aedes aegypti* et la transmission épidémique de la fièvre jaune. Ainsi, le risque épidémique est considéré comme faible au-dessous du seuil de 5 gîtes positifs pour 100 maisons. Par extension, ce seuil a été utilisé pour évaluer le risque d'épidémie de dengue, mais il semble qu'un seuil à 4 gîtes positifs pour 100 maisons serait un meilleur prédicteur épidémique en termes de sensibilité et de spécificité, bien que des foyers épidémiques aient été rapportés alors que l'indice n'était que de 1 gîte positif pour 100 maisons. En Grande Comore, où le vecteur identifié comme responsable de l'épidémie de chikungunya était *Aedes aegypti*, les indices de Breteau relevés dépassaient très largement le seuil épidémique. Les indices de Breteau relevés à la Réunion pour *Aedes albopictus* après l'épidémie se situaient encore en permanence à un niveau plus de 4 fois supérieur au seuil de 5 gîtes positifs pour 100 maisons retenu par analogie avec *Aedes aegypti*. Des études complémentaires seraient nécessaires pour adapter ce seuil à *Aedes albopictus* et au risque épidémique lié aux autres arbovirus que la dengue ou la fièvre jaune, mais s'il s'avérait pertinent, cela signifierait que la Réunion est en permanence menacée d'une épidémie en cas d'introduction d'un virus transmis par ce vecteur si la population y est vulnérable. Or, il est vraisemblable qu'on ne trouve pas de lien entre l'incidence et la densité vectorielle tant que cette dernière dépasse à ce point le seuil épidémique. Cette absence de lien a été empiriquement observée pendant l'épidémie de chikungunya réunionnaise, mais n'a pas pu être démontrée faute de données entomologiques et de données d'incidence géographiquement fiables pendant le pic épidémique.

## 7. Conclusion

Avant 2005, la maladie n'avait jamais été rapportée dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien (Comores, Madagascar, Maurice, Mayotte, Réunion, Rodrigues et Seychelles). Une épidémie, dont l'origine probable se situe sur la côte kényane, a touché l'ensemble des îles en 2005 et surtout

en 2006 avant de s'éteindre progressivement. Depuis lors, ces îles sont en situation interépidémique et aucun nouveau cas biologiquement certain n'est actuellement signalé dans la zone. Selon toute vraisemblance, cette situation est due principalement à l'immunité acquise par la population la plus exposée. Cette crise a montré la vulnérabilité de ces îles face au risque d'introduction d'arbovirus lié au développement des échanges, en particulier avec l'Afrique continentale et l'Asie. Elles resteront soumises au risque d'émergence épidémique de nouvelles arboviroses ainsi qu'à la réémergence de la dengue ou du chikungunya tant que leur densité vectorielle restera largement supérieure au seuil nécessaire pour qu'une épidémie puisse se déclencher. Les actions préventives de lutte antivectorielle contre les vecteurs potentiels, en particulier *Aedes albopictus*, en dehors des périodes de transmission épidémique sont donc pleinement justifiées.

## **8. L'épidémie de chikungunya d'Emilia-Romagna, Italie, juin-septembre 2007**

Une épidémie de chikungunya est survenue lors de l'été 2007 dans la région Emilia-Romagna au nord-est de l'Italie. L'épidémie a touché principalement deux villages séparés par une rivière : Castiglione di Cervia et Castiglione di Ravenna. Détectée à la fin du mois d'août suite à une augmentation de syndromes grippaux avec douleurs articulaires, l'épidémie a débuté fin juin et s'est terminée à la fin du mois de septembre ; le pic de l'épidémie a eu lieu lors de la troisième semaine d'août. Sur les 334 cas suspectés cliniquement et répertoriés, 281 ont pu être testés par PCR ou sérologie et 204 ont été confirmés. Le nombre de cas confirmés est certainement sous-estimé car toutes les personnes qui ont présenté des signes cliniques compatibles avec un chikungunya n'ont pas toutes été testées.

Le cas index est une personne migrante qui venait de la province du Kérala en Inde où sévissait à cette époque une épidémie de chikungunya. Arrivée en Italie le 21 juin, elle a développé les premiers symptômes deux jours plus tard à Castiglione di Cervia. La plupart des cas sont survenus chez des personnes résidant dans ou ayant visité les villages de Castiglione di Cervia et Castiglione di Ravenna. Quatre autres foyers de transmission locale plus limités ont été détectés secondairement dans quatre autres villes de la région (Cervia, Cesena, Ravenna et Rimini) situés entre 9 et 49 km des deux villages touchés initialement. Pour au moins trois de ces foyers secondaires un mouvement de personnes au sein ou à partir des zones touchées initialement a pu être documenté.

L'épidémie est survenue dans une zone d'implantation et d'activité importante d'*Aedes albopictus*. Le virus du chikungunya a par ailleurs été détecté par PCR dans des *Aedes albopictus* captures dans la zone de transmission au moment de l'épidémie. Le virus isolé lors de cette épidémie était philogéniquement proche de ceux identifiés lors de l'épidémie Indienne et de la Réunion.

Un programme actif de surveillance des cas et de contrôle incluant l'utilisation d'insecticides (pyrethroids et produits antilarvaires) dans un rayon de 100 m autour de la résidence des cas confirmés et suspectés, la communication vers le public et l'éducation sanitaire pour la lutte contre les gîtes larvaires a été mis en place dès la reconnaissance de l'épidémie.

La survenue de cette épidémie dans une zone d'implantation importante d'*Aedes albopictus* n'est, rétrospectivement pas surprenante sachant le lien avec l'Inde où sévissait une épidémie de chikungunya. Le fait que cette épidémie soit survenue en été 2007 plutôt qu'auparavant tient probablement au fait que la transmission du chikungunya ayant atteint l'hémisphère nord en 2007 était alors en phase avec la période d'activité des vecteurs en Europe contrairement aux épidémies de l'océan Indien de 2005 et 2006 qui étaient maximales pendant la période d'absence ou de faible activité d'*Aedes albopictus* en Europe.

L'épidémie d'Italie résulte de l'effet combiné de la mondialisation des vecteurs et des déplacements humains avec deux stades : 1) l'introduction, l'adaptation et la diffusion du vecteur *Aedes albopictus* dans un nouvel environnement tempéré ; et 2) l'introduction du virus du chikungunya dans une région où la population était complètement susceptible. Cependant, l'épidémie y est restée limitée dans le temps et l'espace. Les mesures prises activement en réaction à l'épidémie ont pu jouer un rôle dans l'évolution favorable mais cela reste spéculatif de même que l'environnement tempéré qui est peut-être moins favorable à la transmission qu'en milieu tropical. Le déterminant majeur de la transmission du virus en Italie tient probablement à la densité vectorielle très élevée lors de l'importation du cas index virémique en provenance d'Inde. La capacité vectorielle d'*Aedes albopictus* implanté en Italie pour le chikungunya apparaît donc très efficace. Quelques heures passées par un sujet virémique dans un village où le vecteur était présent ont suffi pour faire démarrer une épidémie importante dans une population naïve. Dans la mesure où l'implantation d'*Aedes albopictus* est durable et qu'elle progresse en Europe et demeure pour le moment difficile voire impossible à éradiquer, d'autres épisodes de cette nature sont possibles en Europe et pourraient aussi affecter la dengue pour laquelle l'importation de sujets virémiques en Europe est plus importante et régulière.

## Bibliographie

ROBINSON M. C., 1955 - An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955; 49(1):28-32.

MCINTOSH B. M., HARWIN R. M. *et al.*, 1963 - An epidemic of chikungunya in south-eastern southern Rhodesia. *Cent Afr J Med* 1963; 43:351-9.:351-359.

ROCHE S., ROBIN Y., 1967 - Human infections by Chikungunya virus in Rufisque (Senegal), October-November, 1966. *Bull Soc Med Afr Noire Lang Fr* 1967; 12(3):490-496.

SALUZZO J. F., GONZALEZ J. P. *et al.*, 1980 - Epidemiological study of arboviruses in the Central African Republic: demonstration of Chikungunya virus during 1978 and 1979. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1980; 73(4):390-399.

SALUZZO J. F., CORNET M. *et al.*, 1983 - Outbreak of a Chikungunya virus epidemic in western Senegal in 1982. *Dakar Med* 1983; 28(3):497-500.

THONNON J., SPIEGEL A. *et al.*, 1999 - Chikungunya virus outbreak in Senegal in 1996 and 1997. *Bull Soc Pathol Exot* 1999; 92(2):79-82.

LAM S. K., CHUA K. B. *et al.*, 2001 - Chikungunya infection-an emerging disease in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32(3):447-451.

CHASTEL C., 1964 - Human infections in Cambodia by the chikungunya virus or a closely related agent. 3. Epidemiology. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1964; 57:65-82.

SHAH K. V., GIBBS C. J. Jr. *et al.*, 1964 - virological investigation of the epidemic of haemorrhagic fever in Calcutta: isolation of three strains of chikungunya virus. *Indian J Med Res* 1964; 52:676-68.

MYERS R. M., CAREY D. E. *et al.*, 1965 - The 1964 epidemic of dengue like fever in South India: isolation of chikungunya virus from human sera and from mosquitoes. *Indian J Med Res* 1965; 53(8):694-701.

HALSTEAD S. B., UDOMSAKDI S. *et al.*, 1969 - Dengue chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. 3. Clinical, epidemiologic, and virologic observations on disease in non-indigenous white persons. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18(6):984-996.

LARAS K., SUKRI N. C. *et al.*, 2005 - Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99(2):128-141.

MUYEMBE-TAMFUM J. J., PEYREFITTE C. N. *et al.*, 2003 - Epidemic of Chikungunya virus in 1999 and 2000 in the Democratic Republic of the Congo. *Med Trop (Mars)*; 63(6):637-638.

RENAULT P., SOLET J. L. *et al.*, 2007 - A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77(4):727-731.

SERGON K., YAHAYA A. A. *et al.*, 2007 - Seroprevalence of Chikungunya virus infection on Grande Comore Island, union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76(6):1189-1193.

BEESON S., FUNKHOUSER E. *et al.*, 2008 - Chikungunya Fever, mauritius, 2006 *Emerg Infect Dis*; 14(2):337-338.

SISSOKO D., MALVY D. *et al.*, 2008 - Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. *Trans R Soc Trop Med Hyg*.

RAVI V., 2006 - Re-emergence of chikungunya virus in India. *Indian J Med Microbiol*; 24(2):83-84.

SCHUFFENECKER I., ITEMAN I. *et al.*, 2006 - Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med*; 3(7):e263.

DASH P. K., PARIDA M. M. *et al.*, 2007 - East Central South African genotype as the causative agent in reemergence of Chikungunya outbreak in India. *Vector Borne Zoonotic Dis*; 7(4):519-527.

LANCIOTTI R. S., 2007 - Chikungunya Virus in US Travelers Returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(5):764-767.

HOCHEDÉZ P., JAUREGUIBERRY S. *et al.*, 2006 - Chikungunya infection in travelers. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(10):1565-1567.

REZZA G., NICOLETTI L. *et al.*, 2007 - Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet*; 370(9602):1840-1846.

JUPP P., MCINTOSH B. *et al.* 1988 - Chikungunya virus disease. In: Monah T, editor. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Boca Raton, FL: CRC Press: 137-157.

Arthropod-borne viral arthritis and rash. In: Chin J, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington DC: APHA, 2000: 37-39.

BRIGHTON S. W., Prozesky O. W. *et al.*, de la Harpe AL. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 1983; 63(9):313-315.

SISSOKO D., MOSCETTI F. *et al.*, 2007 - Chikungunya virus disease in Reunion Island: 18-month period evolution of rheumatic manifestations and associated factors. The Abstracts of the 5<sup>th</sup> European Congress on Tropical Medicine and International Health 24-28 May 2007, Amsterdam, The Netherlands . *Tropical Medicine and International Health* 12, Suppl 1, May 2007.

RAMFUL D., CARBONNIER M. *et al.*, 2007 - Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J*; 26(9):811-815.

ECONOMOPOULOU A., DOMINGUEZ M. *et al.*, 2008 - Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect*;1-8.

SERGON K., NJUGUNA C. *et al.*, 2008 - Kalani R, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS *et al.* Seroprevalence of Chikungunya Virus (CHIKV) Infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. *Am J Trop Med Hyg*; 78(2):333-337.

Morrill J. C., Johnson B. K. *et al.*, 1991 - Serological evidence of arboviral infections among humans of coastal Kenya. *J Trop Med Hyg*; 94(3):166-168.

CHRETIEN J. P., ANYAMBA A. *et al.*, 2007 - Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg*; 76(3):405-407.

RAMCHURN S. K., GOORAH S. S. D. *et al.*, 2008 - A study of the 2006 Chikungunya epidemic outbreak in Mauritius. *Internet Journal of Medical Update* 3[1], 11-21. Downloaded from <http://www.geocities.com/agnihotrimed>, Dr Arun Kumar Agnihotri.

JOSSERAN L., PAQUET C. *et al.*, 2006 - Chikungunya Disease Outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis*; 12:1994-1995.

RENAULT P., JOSSERAN L. *et al.*, 2008 - Chikungunya-related fatality rates, Mauritius, India, and Reunion Island. *Emerg Infect Dis*; 14(8):1327.

RATSITORAHINA M., HARISOA J. *et al.*, 2008 - Outbreak of dengue and Chikungunya fevers, Toamasina, Madagascar, 2006. *Emerg Infect Dis*; 14(7):1135-1137.

InVS, 2007 - Chikungunya dans l'océan Indien. Point de situation au 19 février 2007.

GERARDIN P., GUERNIER V. *et al.*, 2008 - Estimating Chikungunya prevalence in la Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis*; 8(1):99.

SISSOKO D., DELMAS G. *et al.*, 2007 - Épidémie massive de Fièvre chikungunya à Mayotte en 2005-2006 : description à partir des résultats de deux enquêtes épidémiologiques. *Bull Epidemiol Hebd*; 48-49:405-407.

SISSOKO D., MOENDANDZE A. *et al.*, 2007 - Enquête de séroprévalence du chikungunya et de la dengue à Mayotte en 2006: résultats préliminaires. *Bull Soc Pathol Exot*; 100(5):207.

BORGHERINI G., POUBEAU P. *et al.*, 2008 - Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis*; 47(4):469-475.

BOELLE P. Y., THOMAS G. *et al.*, 2008 - Investigating transmission in a two-wave epidemic of Chikungunya fever, Reunion Island. *Vector Borne Zoonotic Dis*; 8(2):207-217.

FLAHAULT A., AUMONT G. *et al.*, 2007 - Chikungunya, La Reunion and Mayotte, 2005-2006: an epidemic without a story? *Santé Publique*; 19 Suppl 3:S165-S195.

SANCHEZ L., VANLERBERGHE V. *et al.*, 2006 - *Aedes aegypti* larval indices and risk for dengue epidemics. *Emerg Infect Dis*; 12(5):800-806.

SANG R. C., AHMED O. *et al.*, 2008 - Entomologic investigations of a chikungunya virus epidemic in the Union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg*; 78(1):77-82.

ANGELINI R., FINARELLI A. C. *et al.* An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill* 2007; 12(9):E070906.1. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070906.asp#1>

ANGELINI R., FINARELLI A. C. *et al.*, 2007 - Chikungunya in north-eastern Italy: a summing up of the outbreak. *Euro Surveill*;12 <http://www.eurosurveillance.org/>

REZZA G., NICOLETTI L. *et al.*, 2007 - A Cassone Infection with Chikungunya virus in Italy : An outbreak a temperate region. *Lancet*, in press.

Joint ECDC/WHO European Risk Assessment on Chikungunya in Italy: a mission report. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/pdf/071030CHK\\_mission\\_ITA.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/pdf/071030CHK_mission_ITA.pdf)

VAZEILLE M., JEANNIN C. *et al.*, 2007 - Chikungunya: A risk for Mediterranean countries ? *Acta Trop.* 2007 Oct 12; Epub ahead of print.

# Infection à virus Toscana : principales données épidémiologiques, arbovirose autochtone du pourtour méditerranéen

---

Le virus Toscana (TOSV) a été isolé pour la première fois en Italie en 1971. C'est un virus enveloppé à ARN segmenté qui appartient à la famille des *Bunyaviridae*, genre *Phlebovirus*, transmis par des phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus* et *Phlebotomus perfiliewi* essentiellement). La zone d'endémie du TOSV se situe sur le pourtour du Bassin méditerranéen et plus particulièrement, en Italie, en France, en Espagne, au Portugal, en Slovénie, en Grèce, à Chypre, en Égypte et en Turquie. Des infections à TOSV ont été décrites chez des voyageurs lors de leur retour de ces pays méditerranéens.

Contrairement aux phlébovirus *Sandfly Naples* et *Sicilian*, responsables de simples fièvres aiguës estivales, le TOSV a un tropisme pour le système nerveux central et représente une cause de méningites et d'encéphalites saisonnières survenant en été (surtout en août) lors de la période d'activité des phlébotomes. Le TOSV a été isolé chez des patients présentant des tableaux d'infections neuro-invasives aiguës et également de phlébotomes (*P. perniciosus* et *P. perfiliewi*) retrouvés dans l'environnement de ces cas. Des recherches entomologiques complémentaires sont nécessaires pour identifier d'autres vecteurs potentiels. Un isolement de TOSV a également été signalé en Italie, sur une chauve-souris, en zone de circulation du virus. Les isolements et séquençages de TOSV suggèrent la présence d'au moins deux lignages de virus (Italie, Espagne), liés à des vecteurs *P. perniciosus* différents.

Le cycle de transmission du TOSV dans l'environnement n'est pas encore bien connu. Comme pour tous les phlébovirus, ceux-ci sont à la fois vecteur et réservoir naturel du virus. Pour le TOSV, les populations de phlébotomes chez lesquelles la transmission verticale (trans-ovarienne) du virus est démontrée s'ajoute pour *P. perniciosus* une transmission sexuelle par les phlébotomes mâles infectés aux femelles. Le rôle d'hôtes vertébrés

dans la persistance du cycle de transmission du TOSV (observé malgré les campagnes de traitements insecticides contre le paludisme des années 1943-45 ayant quasi éradiqué les autres phlébovirus *Sandfly Naples* et *Sicilian* en Italie) n'est pas bien connu. Si aucune transmission du TOSV par les dons de sang ou la transplantation d'organe n'a été publiée, les récentes données de circulation du TOSV autour du bassin méditerranéen laissent entrevoir un risque en saison estivale.

La période d'incubation des infections à TOSV varie de 3 à 7 jours (quelques jours à 2 semaines) après la piqûre d'un phlébotome infecté. Chez l'homme, la virémie et la viorachie sont brèves. Le virus peut être isolé dans le liquide céphalorachidien (LCR) les 2 à 4 premiers jours de la maladie. La proportion de formes cliniques asymptomatiques ou paucisymptomatiques d'infections à TOSV, dont la grande fréquence est attestée par les résultats des études de séroprévalences, n'est pas bien connue. La majorité des expressions cliniques de la maladie se limitent à un bref syndrome fébrile non spécifique. Les formes neuro-invasives sont principalement des méningites fébriles (céphalées, fièvre, nausées, vomissements, myalgies, altération de la conscience, raideur de la nuque, signe de Kernig) à LCR clair (5 à 500 cellules avec normo-glycorachie et protéinorachie < 2g/l), d'évolution favorable en moyenne en 7 jours sans séquelles mais avec parfois une convalescence prolongée et la persistance de céphalées quelques semaines. Un faible nombre de cas graves ont été publiés présentant un tableau d'encéphalite sévère, précédé pour l'un d'entre eux d'une symptomatologie infectieuse grave nécessitant une réanimation et la pose d'un shunt ventriculaire. En France, le CNR associé des arbovirus (Imtssa) et le CH d'Aubagne situé près de Marseille, ont signalé un cas de méningo-encéphalite sévère avec péricardite et myocardite associées, nécessitant un mois de réanimation. Ce cas sévère a récupéré complètement, sans séquelles.

Le diagnostic d'infection à TOSV repose sur l'isolement du virus par mise en culture du LCR sur les cellules de mammifères (Vero, BHK-21) ou la mise en évidence du génome viral par amplification de gènes. La probabilité d'isoler le TOSV ou de le détecter par RT-PCR est optimale dans les 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes. La recherche d'anticorps par méthode Elisa a été développée par quelques laboratoires spécialisés. En général les IgM sont détectables à partir du 3<sup>e</sup> jour et les IgG au-delà du 6<sup>e</sup> jour. Le manque de spécificité des réactions sérologique (réactions croisées avec les virus du complexe antigénique *Sandfly Naples*) nécessite le recours à un test de confirmation (séroneutralisation). Il n'existe pas de traitement ni de vaccin pour l'homme. L'utilisation périodique d'insecticides rémanents péri- et intradomiciliaire peut être recommandée pour contrôler les populations de phlébotomes si l'élimination des gîtes (tas d'ordures, terriers de rongeurs) s'avère insuffisante. En cas de persistance

des phlébotomes, la protection individuelle contre les piqûres par l'utilisation de répulsifs sur la peau et le port de vêtements imprégnés d'insecticide peuvent également être recommandés.

## 1. Épidémiologie en France et sur le pourtour méditerranéen

La distribution géographique des infections à TOSV est moins large que celles des phlébovirus *Sandfly Naples* et *Sicilian* dont le phlébotome vecteur est plus largement répandu (*Phlebotomus papatasi*). De nombreuses enquêtes séro-épidémiologiques ont permis de préciser la distribution géographique du TOSV dans de nombreux pays du pourtour méditerranéen. Selon les régions d'Italie étudiées, le TOSV serait responsable de 30 à 80 % des méningites à liquide clair de l'adulte répertoriées pendant la période estivale. La prévalence des IgG anti-TOSV dans la population générale serait de l'ordre de 16 %. En Espagne, la séroprévalence moyenne serait de 26 %. Une enquête de grande envergure a montré que la séroprévalence augmentait avec l'âge, passant de 9 % chez les sujets de moins de 15 ans à 60 % chez les personnes âgées de plus de 65 ans. La présence du TOSV à Chypre a été démontrée chez un militaire suédois de l'ONU en 1985. Une enquête en population générale a estimé la séroprévalence à 20 %. Au Portugal, la séroprévalence n'est pas connue, mais 6 % des cas de méningites d'enfants et de jeunes adultes reçues lors de la saison estivale de 2002 à 2005 dans un hôpital du nord du Portugal étaient PCR TOSV positive. Au Kosovo, la présence du virus TOSV a été déduite de la séroconversion de militaires français en opération en 2002. En Allemagne, deux études séro-épidémiologiques, l'une auprès de professionnels sanitaires et d'étudiants en médecine et l'autre auprès de patients hospitalisés ont montré respectivement 0,7 % et 0,8 % de séroprévalence, témoignant d'une faible circulation du TOSV en Allemagne.

Dans ces pays où le TOSV est endémique, celui-ci se manifeste par des épidémies de méningites estivales. Cette recrudescence des infections à TOSV coïncide avec l'accroissement d'activité et de densité des populations de phlébotomes lors de la saison chaude. Le pic maximum d'incidence de méningites étant observé en août.

En France, un premier isolement d'une souche de TOSV à partir du LCR d'un cas autochtone a confirmé la présence de ce virus dans le sud est en 2001. Par la suite, le séquençage de TOSV isolés chez 3 patients infectés vivant dans la région de Marseille a permis de retrouver les deux

génotypes ; « italien » et « espagnol ». Deux pools de *P. perniciosus* prélevés dans les environs de Marseille se sont également révélés positifs. La diversité des séquences de TOSV analysées dans les vecteurs et les prélèvements cliniques montre que les deux génotypes circulent dans le sud de la France. La séroprévalence chez 92 donneurs de sang de Marseille a été mesurée à 12 %. La surveillance des infections neuro-invasives, mise en œuvre de 2003 à 2007 dans les 9 départements du pourtour méditerranéen pour suivre les incursions du virus *West Nile*, a également permis la détection (sérologie et/ou PCR) de 29 méningites aiguës à TOSV en Provence-Côte d'Azur. Celles-ci concernaient surtout la Provence et la Côte d'Azur et très peu le Languedoc-Roussillon. Le pourcentage de ces infections neuro-invasives TOSV positives était de 7,3 %, soit 10 fois plus que pour le virus *West Nile*.

## 2. Discussion – Questions non résolues

La proportion d'infections à virus Toscana (TOSV) asymptomatiques, symptomatiques, légères, sévères et graves n'est pas bien connue, et il serait utile d'améliorer les connaissances sur ce sujet par des études séro-épidémiologiques.

Quelques formes graves (réanimation prolongée) ont été décrites, guérissant toutes sans séquelles, sauf une avec pose d'un shunt ventriculaire. Un travail de recherche épidémiologique permettant de repérer et investiguer les cas graves (neuro-invasifs et autres...) hospitalisés afin d'en expertiser la gravité, y compris à moyen et long termes serait à promouvoir. Sur le constat que le TOSV est responsable de forme neuro-méningée plus fréquentes que le virus *West Nile* dans le pourtour méditerranéen d'Europe, il est devenu nécessaire d'élargir la surveillance méditerranéenne des formes neuro-invasives du virus *West Nile*, au formes neuro-invasives du TOSV.

La saisonnalité estivale des infections neuro-invasives à TOSV est largement décrite, mais la répartition géographique de la circulation de ce virus n'est pas encore bien connue. Dans une perspective de pouvoir cibler les régions où promouvoir les mesures de LAV, il est nécessaire de préciser la distribution géographique et les populations à risque par des études séro-épidémiologiques et la surveillance des cas d'infection neuro-invasives à TOSV. Cette surveillance est à intégrer dans celle du *West Nile*.

Le cycle écologique du TOSV n'est pas bien connu. Si les phlébotomes jouent à la fois le rôle de vecteur et de réservoir du virus, d'autres vecteurs pourraient être en cause ainsi que des hôtes vertébrés qui

pourraient jouer un rôle dans la pérennisation de la circulation du virus et son maintien dans l'environnement. Des recherches entomologiques et écologiques pour améliorer les connaissances sur le cycle de transmission du TOSV sont à promouvoir.

Aucun vaccin ni aucun traitement ne sont disponibles. Les moyens de lutte contre les infections à TOSV font appel à la lutte contre les phlébotomes (utilisation d'insecticides péri- et intra-domiciliaire), la réduction des gîtes (terriers, ordures...) et la protection individuelle contre les piqûres (répulsifs cutanés, vêtements et moustiquaires imprégnés). La promotion des mesures de lutte antivectorielle et de protection individuelle est donc d'actualité.

## Bibliographie

VALASSINA M., CUPPONE A. M. *et al.*, 1998 - Evidence of Toscana virus variants circulating in Tuscany, Italy, during the summers of 1995 to 1997. *J Clin Microbiol.*;36:2103-4.

NICOLETI L., VERANI P. *et coll.*, 1991 - Central nervous system involvement during infection by phorbivirus Toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988). *Am.J.Top.Hyg.*;45(4), 429-34.

WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE 2004 - The vector-Borne human infections of Europe: their distribution and burden on public health. WHO 2004; p 25-26. <http://www.euro.who.int/document/e82481.pdf>

PILLET S., 2007 - Le virus Toscana circule dans le Sud-Est de la France. *Virologie* ;11(4) :329.

VILLENEUVE L., LEONNET C. *et al.*, 2008 - Méningites à Toscana virus en pays d'Aubagne. *Médecine et maladies infectieuses*. 2008;38,(S2):115. et diaporama JNI, COL5-04 disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI08/Com/toscanaV-maulin-2008.pdf>

CHARREL R. N., GALLIAN P. *et al.*, 2005 - Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg Infect Dis.*;11:1657-63. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no11/05-0869.htm>

VALASSINA M., CUSI M. *et al.*; 2003 - A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus. *J Neurovirol.*;9(6):577-83.

SANTOS L., SIMÕES J. *et al.*, 2007 - Toscana virus. meningitis in Portugal, 2002-2005. *Euro Surveill*;12(6). Available online: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n06/1206-222.asp>

DI NICUOLO G., PAGLIANO P. *et al.*, 2005 - Toscana virus central nervous system infections in southern Italy. *J Clin Microbiol*;43(12):6186-8.

DEFUENTES G., RAPP C. *et al.*, 2005 - Acute meningitis owing to Phlebotomus fever toscana virus imported to France. *J Travel Med.*;12:295-6.

SANBONMATSU-GAMEZ S., PEREZ-RUIZ M. *et al.*, 2005 - Toscana virus in Spain. *Emerg Infect Dis.*;11(11):1701-7. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no11/05-0851.htm>

PEYREFITTE C. N., DEVETAKOV I. *et al.*, 2005 - Toscana virus and acute meningitis, France. *Emerg Infect Dis.*;11(5):778-80. Available from : <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no05/04-1122.htm>

CHARREL R. N., IZRI A. *et al.*, 2007 - Cocirculation of 2 Genotypes of Toscana Virus, Southeastern France. *Emerg Infect Dis.*;13:1299-300. Available from : <http://www.cdc.gov/eid/content/13/3/465.htm>

DE LAMBALLERIE X., TOLOU H. *et al.*, 2007 - Prevalence of toscana Virus Antibodies in Volunteer Blood Donors and Patients with Central nervous System Infections in Southeastern France. *Vector-Borne and zoonotic diseases*;7(2), 275-77.

RODHAIN F., 2001 - Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses. *Encycl Med Chir, Maladies infectieuses*, 8-062-A-10, 18.

GRANDADAM M., 2007 - Surveillance et diagnostic des arboviroses en France métropolitaine. *RFL - Revue francophone des laboratoires*. Vol 37, N°396 - novembre 2007. 75-84.

Control of Communicable diseases manual 18<sup>th</sup> Edition David L. Heyman, MD, Editor, World health organisation, Geneva, Switzerland. Arthropod-born viral fever Phlebotomine-borne viral fevers, pages 50-51 & Method of control preventive measures phlebotomine vectors, 300-01.

HEMMERSBACH-MILLER M., PAROLA P. *et al.*, Sandfly fever due to Toscana virus : an emerging infection in southern France. *Eur J Intern Med*. 2004;15:316-7.

Document interne Cire sud Marseille. Bilan de la surveillance des infections à virus West Nile sur le pourtour méditerranéen 2000-07.

## Paludisme : Guyane, Mayotte et épisodes de transmission en métropole (aéroport...)

---

Le paludisme est une infection parasitaire due, principalement, à quatre espèces de *Plasmodium*, transmise par la piqûre de moustique du genre *Anophèles*. Le paludisme se déclare généralement dans les 8-30 jours suivant la contamination par piqûre de moustique. L'accès palustre simple est la manifestation classique de la maladie. Il se traduit le plus souvent par de la fièvre, un syndrome pseudo-grippal avec des frissons, céphalées, myalgies et fatigue, mais aussi une diarrhée, des vomissements voire une toux. Ce tableau peut se compliquer :

- d'un ictère ;
- d'une hypoglycémie ;
- d'une insuffisance rénale ;
- d'un œdème pulmonaire ou d'une défaillance circulatoire.

La gravité toute particulière des infections à *P. falciparum* s'explique par la capacité des globules rouges infectés par cette espèce à occlure les vaisseaux sanguins du cerveau. Ces troubles de la circulation sanguine cérébrale provoquent un neuropaludisme associant des crises comitiales et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'à un coma, voire la mort.

À la différence de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* peuvent être à l'origine des formes récurrentes de la maladie. Les rechutes peuvent survenir jusqu'à 20 ans après la primo infection surtout pour *P. malariae*.

Le paludisme a sévi à l'état endémique de façon limitée en France métropolitaine jusqu'en 1960. Le dernier foyer de transmission a été signalé en Corse en 1971-1972 (Surveillance du paludisme en Corse, 1999-2002-2003) et le risque de réimplantation est considéré comme minime. En métropole, de rares cas autochtones sont décrits de manière sporadique et l'immense majorité des cas diagnostiqués sont des cas importés de zone d'endémie (2 134 cas en 2007, données CNR Paludisme). Éradiqué aux Antilles dans les années 1960, le paludisme reste cependant endémique sur le territoire français : en Guyane et à Mayotte.

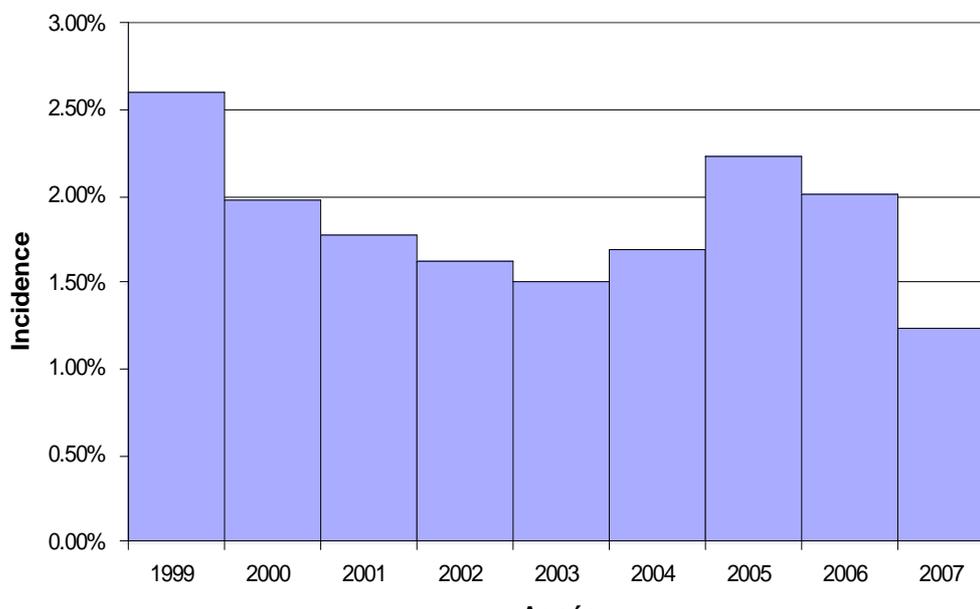
## 1. Paludisme aux Antilles et à la Réunion

Le paludisme a disparu de la Martinique, de la Guadeloupe et de la Réunion dans les années 1960. Néanmoins des vecteurs compétents existent sur ces îles et le risque de réémergence à partir de cas importés, bien que considéré comme limité, a conduit à maintenir une surveillance sous la forme de la déclaration obligatoire.

## 2. Paludisme en Guyane

La Guyane est le seul *département* français où il existe une transmission du paludisme. Le paludisme y circule sur un mode endémo-épidémique tout au long de l'année. La tendance globale des cas recensés est globalement à la baisse depuis quelques années, avec 2 603 cas en 2007 et environ 5 décès annuels pour une population d'environ 209 000 habitants, contre 3 281 cas en 2004 et 4 415 cas en 2005.

**Figure 8 : Incidence annuelle (nombre de cas pour 100 habitants) du paludisme en Guyane, 1999 et 2007**



La situation au sein du département est hétérogène, avec une prépondérance nette dans les régions fluviales du Haut Maroni, de l'Oyapock et l'arrière-pays ([http://www.guyane.pref.gouv.fr/sante/\\_pdf/risque\\_paludisme\\_26\\_06\\_08.pdf](http://www.guyane.pref.gouv.fr/sante/_pdf/risque_paludisme_26_06_08.pdf)). Entre 2000 et 2004, environ 75 % des cas ont été documentés dans le secteur du Maroni, 15 % dans le secteur de l'Oyapock, 10 % pour l'arrière-pays et 3 % en zone littorale (total supérieur à 100 % en raison de l'approximation). Dans la bande littorale où se situent les trois villes guyanaises et vit la grande majorité de la population, les cas signalés sont, le plus souvent, des cas importés mais qui peuvent être occasionnellement à l'origine d'une transmission (700-1 000 cas par an, dont seuls environ 10 % sont à considérer d'origine autochtone).

Les espèces *P. falciparum* et *P. vivax* se répartissent désormais à part égale, *P. malariae* ne représentant que moins de 3 % des cas. Mais la situation est hétérogène et a évolué ces dernières années. L'augmentation du nombre de cas, surtout à *P. vivax*, dans l'est du département (foyer de l'Oyapock et toute la région située entre Saint-Georges et Cayenne) ainsi que dans les deux villages de l'intérieur (Saint-Elie et Saül), contraste avec une diminution importante dans l'ouest guyanais, particulièrement pour *P. falciparum* dans les foyers du bas et du moyen Maroni.

La majorité des sites posant problème actuellement sont localisés à proximité des lieux de migration et particulièrement ceux en rapport avec l'orpaillage clandestin. Les personnes les plus affectées sont les hommes jeunes d'origine étrangère.

*Anopheles darlingi* est le vecteur majeur mais son rôle exclusif dans la transmission est moins évident dans l'est guyanais où l'hypothèse de la contribution d'autres espèces dans le maintien de l'endémie se trouve renforcée.

Les souches plasmodiales circulant en Guyane présentent un niveau de résistance élevée à la chloroquine, observée dès 1970 et devenue généralisée au cours des années 1980 (70,6 % de souches résistantes en 2006). Cela a conduit à recommander en première intention l'utilisation pour le traitement des accès simples la quinine + doxycycline en 1995 puis de dérivés de l'artémisinine en 2002. Des antipaludiques à base d'artémisinine (artéméther/luméfantine, Riamet®) sont disponibles en pharmacie hospitalière depuis 2007, mais seulement pour les cas hospitalisés. L'accès à l'hôpital peut être difficile en zone isolée, ce qui complique la prescription de ces médicaments efficaces. Par ailleurs, la primaquine, seul traitement disponible pour prévenir les rechutes de paludisme à *P. vivax*, n'est disponible que dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) alors que les formes à *P. vivax* sont de plus en plus fréquentes. Malgré tous les efforts, l'accès aux antipaludiques

efficaces reste donc difficile dans une partie du département français de la Guyane. Néanmoins, les moyens médicaux dans ce département français contribuent, malgré des caractéristiques épidémiologiques défavorables, à la relative rareté des formes sévères et des décès par paludisme.

Grâce à un important travail de la DSDS appuyé par le service de la PMI, un programme de mise à disposition de moustiquaires imprégnées d'insecticide a été mis en place sur tout le territoire. L'évaluation de l'acceptabilité des moustiquaires imprégnées est en cours. Par ailleurs, ce programme est complété par la vente à prix subventionné entre 10 et 15 euros par l'intermédiaire d'une centrale d'achat et des pharmacies, ainsi que par la vente sponsorisée par la DSDS, pour les populations isolées du Haut Maroni et du Haut Oyapock par l'intermédiaire de relais locaux mis en place par la Croix- Rouge.

### 3. Paludisme à Mayotte

Avec une incidence annuelle au cours des dernières années de l'ordre de 500 à 1 000 cas pour environ 180 000 habitants, le paludisme reste une priorité de santé publique de la collectivité départementale de Mayotte (Cire Réunion-Mayotte et Dit/InVS, Solet, Balleydier, 2007). La transmission du paludisme y est endémo-épidémique et particulièrement active au nord de la Grande Terre, zone qui concentre près de la moitié des cas diagnostiqués (plus de 50% des cas à Bandraboua). Là encore, la tendance est à la baisse du nombre de cas. La grande majorité (97,2 %) des 432 cas confirmés en 2007 à Mayotte était due à *P. falciparum*. Seulement 6 cas de *P. vivax* ont été diagnostiqués en 2007.

Les études de résistance *in vivo* et *in vitro* réalisées à Mayotte indiquent la présence d'une chloroquino-résistance identifiée depuis 2000 qui, depuis, est de plus en plus fréquente (Pettinelli, Pettinelli, 2004 ; Quatresous, Pettinelli, 2007). Depuis 2003-04, des combinaisons à base d'artémisinine ont fait l'objet d'une dérogation d'achat. Leur utilisation effective hors ATU de cohorte est cependant intervenue à partir de la mi-2007. Dans la pratique médicale ces combinaisons représentaient 80-90 % des prescriptions fin 2007.

## 4. Paludisme autochtone sur le territoire métropolitain

On recense 1 à 2 cas suspects autochtones chaque année en France métropolitaine qui font suite à une transmission congénitale, une transfusion ou parfois des cas de « paludisme d'aéroport ». En 2006, un cas de paludisme à *P. vivax* importé en Corse a vraisemblablement donné lieu à une transmission autochtone (Armengaud, Legros, 2008).

Des travaux ont été menés pour évaluer le risque de réémergence du paludisme en Camargue à partir de cas importés (Ponçon, 2008). Un vecteur potentiel – *Anopheles hyrcanus* – y a été identifié en raison de sa compétence, de son anthropophilie et de son abondance, fortement marquée par de profonds changements apportés à l'écologie de ce milieu par les activités humaines. Le risque a cependant été considéré comme minime en raison du faible nombre de cas importés dans la zone (Ponçon, 2008).

En Corse, des travaux ont montré la présence de vecteurs potentiellement compétents (*Anopheles maculipennis labranchiae*) à peu près partout en plaine, en particulier dans des zones anciennement paludogènes, à des densités qui peuvent être importantes par endroit (Barré, 2007). De plus, le risque théorique de circulation de paludisme, notamment à *P. vivax*, est considéré non négligeable et supérieur à celui identifié en Camargue (Barré, 2007). C'est, cependant, dans la commune d'Ota, dans la région de Porto (Corse-du-Sud), région qui n'était pas réputée à risque, qu'a eu lieu un épisode de transmission autochtone de *P. vivax* en 2006 (Armengaud, Legros, 2008).

Ces territoires sont identifiés comme les plus vulnérables en raison de l'élimination tardive des épidémies qui y sévissaient. Heureusement, peu de cas de paludisme d'importation y sont décrits annuellement. Cependant, les vecteurs compétents pour des espèces plasmodiales pouvant provoquer un paludisme chez l'homme ont été présents dans le passé en France sur la totalité du territoire métropolitain. De plus, des épidémies de paludisme sont décrites en Russie et historiquement en Finlande et à Arkhangelsk, ville russe proche du cercle polaire (températures moyennes maximales de 20 °C et minimales de 11 °C durant le mois de juillet). Ces quelques données parcellaires soulignent l'intérêt d'études entomologiques plus approfondies sur la présence de vecteurs compétents dans des zones où sont décrits des cas de paludisme d'importation afin de permettre une meilleure évaluation du risque.

## Bibliographie

ARMENGAUD A., LEGROS F., *et al.*, 2008 - A case of autochthonous *Plasmodium vivax* malaria, Corsica, August 2006. *Travel Med Infect Dis*; 6(1-2):36-40.

BARRE H., 2007 - Étude des risques de réintroduction du paludisme en Corse. Corte, université de Corse, 23/05/2007, 151 pages. Thèse d'Entomologie médicale / Parasitologie.

Cire réunion-Mayotte et Dit/InVS. Épidémiologie du paludisme à Mayotte - État des lieux 2003-2004 et propositions. 2005.

DSS de Corse et Corse-du-Sud DPACdeCS. Surveillance du paludisme en Corse, 1999 - 2002 - 2003.

[http://www.guyane.pref.gouv.fr/sante/\\_pdf/risque\\_paludisme\\_26\\_06\\_08.pdf](http://www.guyane.pref.gouv.fr/sante/_pdf/risque_paludisme_26_06_08.pdf)

InVS-DIT note sur Paludisme autochtone en Fédération de Russie, 2 août 2006, disponible sur [http://www.invs.sante.fr/international/notes/palu\\_russie\\_020806.pdf](http://www.invs.sante.fr/international/notes/palu_russie_020806.pdf)

PETTINELLI F., PETTINELLI M. E. *et al.*, 2004 - Short report: High prevalence of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in the French territory of Mayotte. *Am J Trop Med Hyg*; 70(6):635-637.

PONÇON N., 2008 - Étude des risques de ré-émergence du paludisme en Camargue. Montpellier (FRA) ; Montpellier : université Montpellier-II ; IRD, 2008, 357 p. multigr. Th. : Microbiol.-Parasitologie, université Montpellier-II. 2008/01/28.

QUATRESOUS I., PETINELLI F. *et al.*, 2007 - Que sait-on de la chimiorésistance du paludisme à Mayotte, France en 2007 ? *Bull Epidemiol Hebdo*; 48-49:409-412.

SOLET J. S., BALLEYDIER E. *et al.*, 2007 - Situation épidémiologique du paludisme à Mayotte, France en 2005 et 2006. *Bull Epidemiol Hebdo*; 48-49:407-409.

# Les filarioses humaines sur le territoire français

---

## 1. La filariose lymphatique

### 1.1. Cycle de la maladie

#### 1.1.1. Agent

Sur les territoires français, l'agent est le nématode *Wuchereria bancrofti*, Onchocercidae, Filarioidea. Mais deux autres espèces de filaires provoquent des filarioses lymphatiques similaires : *Brugia malayi*, dont l'aire d'extension va de l'Inde et du Sud-Est asiatique à la Corée, et *B. timori*, limité à quelques îles d'Indonésie.

Les filaires mâles de *W. bancrofti* sont longues de 40 mm et larges de 0,1 mm, les femelles de 80-100 mm/0,24-0,3. Ces filaires sont situées principalement en amont des ganglions lymphatiques, parfois dans les ganglions. Les deux sexes sont généralement enroulés ensemble et ont des mouvements ondulatoires. Les femelles pondent des œufs allongés et à coque mince déformable (la « gaine ») contenant chacun une larve de stade 1 ou microfilaire qui migre dans le sang. La taille des microfilaires est de l'ordre de 300 µm de long et 8 µm de large. La longévité d'un ver femelle est supposée être de quelques années.

Dans la plupart des régions tropicales, *W. bancrofti* a une « périodicité nocturne » : la densité des microfilaires dans le sang périphérique présente un pic nocturne. Il correspond à une rétention des microfilaires dans la circulation cardio-pulmonaire, probablement sous l'effet de modifications rythmiques de facteurs chimiques ou physiques non encore déterminés (Hawking *et al.*, 1981). En Océanie, la filaire est aperiodique : la population périphérique des microfilaires est stable durant un nyctémère. Cette forme biologique est appelée *W. bancrofti* var. *pacifica*. Il semble que les phénotypes des microfilaires soient sélectionnés par les périodicités trophiques des vecteurs.

### 1.1.2. Répartition géographique

La filaire de Bancroft a une répartition tropicale et équatoriale. Dans les territoires français de ces régions, elle est toujours présente en Polynésie (forme apériodique). À Mayotte (forme périodique), qui était encore considérée comme l'un des foyers les plus importants au monde il y a environ 40 ans avec 35,3 % de microfilariens en 1976, la filariose a considérablement régressé avec une prévalence de 1,9 % en 2003. Les enquêtes entomologiques effectuées en 2003 et 2004 n'ont pas révélé la présence de larves de filaires (communication du Dr N. Elissa). Mais la prévalence actuelle n'est pas précisément mesurée (Sissoko, 2005, <http://www.invs.sante.fr/publications/2005/mayotte/>). À la Réunion, les campagnes antipalustres et l'élévation du niveau de vie à partir des années 1950 ont sans doute largement contribué à une régression spectaculaire de la maladie. Dans les années 1970, la filariose n'était déjà plus que très localisée, et semble avoir disparu depuis (communication de J. Thiria, Dass, Mayotte). La filariose n'est pas actuellement signalée en Martinique, Guadeloupe et Guyane française.

### 1.1.3. Transmission

La transmission de *W. bancrofti* est effectuée par des moustiques. Les microfilaries sont ingérées et migrent dans les muscles thoraciques alaires. Elles finissent leur organogenèse durant le stade larvaire 1, muent et effectuent le stade larvaire 2, muent et, au début du stade 3, elles deviennent des larves infectantes amincies et mobiles qui sont libérées dans l'hémocèle. Ce développement larvaire s'effectue en 15 jours quand la température est de 25-27 °C. Lors d'un nouveau repas du moustique, les larves infectantes, très actives, sortent par effraction du labium lorsque celui-ci se coude pour faire pénétrer les autres pièces buccales ; elles se trouvent alors sur la peau de l'homme et y pénètrent ensuite activement.

Des moustiques divers, *Aedes*, *Anopheles* et *Culex*, peuvent transmettre *W. bancrofti*. À Mayotte, où la périodicité est nocturne, la transmission est effectuée par *Anopheles gambiae s. l.*, *A. funestus*, également vecteurs de paludisme, et *A. arabiensis*. En zone urbaine, un autre vecteur prend le relais, *Culex quinquefasciatus*, comme dans les îles voisines de la République fédérale islamique des Comores (Sabatinelli *et al.*, 1994). En Polynésie, où la filaire est apériodique, la transmission est effectuée par *Aedes polynesiensis*, également vecteur de dengue.

La capacité vectrice des moustiques varie selon les espèces. En particulier, il a été montré que des régulations peuvent s'effectuer au niveau du vecteur (Bain, 1971 *in* Bain, 1976) : dans le cas de la limitation, la proportion des microfilaries qui traverse la paroi stomacale pour se

développer diminue quand le nombre de microfilaries ingérées augmente. La facilitation est le phénomène inverse. Ces régulations ont un impact épidémiologique (Pichon, 2002).

La transmission de *W. bancrofti* par *Aedes gambiae* est du type « facilitation » (Bregues et Bain, 1972). Chez *C. quinquefasciatus*, elle suit le modèle de limitation (Subraniam *et al.*, 1998) et aussi très probablement chez *Aedes polynesiensis*, comme il a été démontré chez l'espèce proche *Aedes aegypti* avec plusieurs modèles filariens (Bain, 1976).

#### 1.1.4. Réservoir et espèces sensibles

Il n'y a pas de réservoir animal. Cependant, expérimentalement cette filaire est transmise chez des singes, *Macaca* spp. (Cross *et al.*, 1979). Il faut aussi signaler que, hors des territoires français, en Indonésie (Borneo), *W. kalimantani*, unique autre espèce du genre *Wuchereria*, est un parasite naturel de singes Cercopithecidae, *Presbytis cristatus* (Palmieri *et al.*, 1980). D'après les caractères morfo-anatomiques cette espèce serait dérivée du parasite humain.

#### 1.1.5. Clinique

La filaire de Bancroft crée une pathologie des lymphatiques et bloque le drainage des tissus mais l'évolution est très lente et la maladie reste longtemps asymptomatique. Les manifestations aiguës sont des fièvres et des douleurs au niveau des ganglions lymphatiques et des cordes spermatiques. Les manifestations chroniques sont les œdèmes, les lymphadénites et lymphangites, les hydrocèles et dilatations scrotales et des éléphantiasis des membres extrêmement handicapants.

Les dysfonctionnements du drainage entraînent l'accumulation de déchets protéiniques dans les espaces interstitiels de la peau qui deviennent un terrain propice à la colonisation par les bactéries. Cette pathologie surajoutée provoque une sclérose et un épaissement considérable du tissu sous-cutané (Dreyer et Dreyer, 2000).

Une pathologie respiratoire est associée à la filariose : des accès de toux et un syndrome appelé « poumon éosinophile », caractérisé par l'éosinophilie, des anticorps filariens circulants et, souvent, des IgE. Des kystes pulmonaires pseudo-tuberculeux ont été identifiés et ont pour origine des *W. bancrofti* mortes (Beaver et Cran, 1974). Anatomiquement les deux systèmes lymphatique et sanguin sont connectés, et les filaires peuvent arriver avec le flux lymphatique qui se déverse dans la veine cave, puis passer dans la circulation sanguine cardio-pulmonaire et être détruites dans les artères pulmonaires (Bain *et al.*, 1994).

### 1.1.6. Lutte et prévention

La phase préalable à la prévention est l'établissement d'une carte géographique des foyers, comprenant une estimation de la prévalence et de l'intensité de la parasitose. Ces documents sont basés sur des enquêtes parasitologiques classiques (identification des microfilaries sanguines), la détection des adultes par ultrasons (Dreyer *et al.*, 1999 ; Mand *et al.*, 2006), les examens cliniques, et les méthodes immunologiques, dosage des anticorps (TropBio Og4C3 serum Elisa) et/ou dosage des antigènes spécifiques chez l'homme, ainsi que chez les moustiques vecteurs (Langy *et al.*, 1998).

La lutte contre le parasite est essentiellement basée sur la chimiothérapie. Plusieurs molécules ont été essayées, dont les principales sont la diéthylcarbamazine (DEC), l'ivermectine et l'albendazole. Les deux premières molécules sont microfilaricides, la troisième est aussi macrofilaricide. De très nombreux protocoles d'administration ont été essayés durant 50 ans. Actuellement, le traitement de masse préconisé par l'Organisation mondiale de la santé est une administration annuelle de DEC+albendazole pendant au moins 5 ans dans les régions où la prévalence en antigènes filariens atteint le seuil de 1 % ; ce protocole vise à interrompre la transmission et à réduire les pathologies (<http://www.who.int/topics/filariasis/en/>). Notons que dans les régions où une autre filariose, l'onchocercose, co-existe avec la filariose lymphatique, l'ivermectine remplace la DEC ; mais cette situation n'existe pas dans les territoires français.

La part des infections bactériennes surajoutées dans cette filariose étant maintenant bien établie (Dreyer *et al.*, 1999), une amélioration des pathologies cutanées est apportée par des soins corporels (savonnages réguliers des parties atteintes).

La prévention est basée sur la chimiothérapie de masse (*Mass Administration Drug*), la protection contre les piqûres des moustiques (moustiquaires) et la lutte antivectorielle contre les moustiques adultes (aspersion d'insecticides dans les maisons) et en essayant de détruire les gîtes larvaires. Dans les zones urbaines, le vecteur *C. quinquefasciatus* vit dans les eaux usées et fosses d'aisance et sa population peut être efficacement diminuée par un bon assainissement. En Polynésie, des stratégies sont à l'étude pour tenter d'éliminer les populations sauvages d'*Aedes polynesiensis* (Brelsfoard *et al.*, 2008).

La vaccination contre la filaire de Bancroft reste actuellement du domaine théorique. Les essais réalisés avec des modèles expérimentaux de diverses filaires ne confèrent pas une protection totale (Allen *et al.*, 2008). Mais la vaccination pourrait être utile dans les foyers difficilement réductibles par la chimiothérapie et combinée avec elle.

## 1.2. Situation épidémiologique actuelle sur le territoire français

Les filarioses ne sont pas des maladies de pays tempérés. Dans les régions tropicales-subtropicales, les traitements de masse, s'ils sont bien menés, les font régresser. L'urbanisation cependant crée un nouveau type de transmission par les *Culex* qui pullulent si les conditions sanitaires ne sont pas bonnes. L'amélioration des conditions de vie et de l'habitat ainsi que les campagnes antivectorielles menées dans le cadre du paludisme contribuent grandement aussi à la tendance générale, la régression de la filariose de Bancroft. La surveillance de la parasitose est effectuée par les Instituts de veille sanitaire (InVS) de chaque région administrative.

### 1.2.1. En France métropolitaine

La parasitose est absente et la probabilité d'apparition d'un foyer est presque nulle puisque les saisons froides ne sont pas propices au développement larvaire chez les vecteurs. Cependant il faut se souvenir que *Culex pipiens autogenicus* capturé dans le métro parisien permet le développement de *W. bancrofti* jusqu'au stade infectant, à 25-27 °C (Callot *et al.*, 1967).

### 1.2.2. Dans les départements français d'outre-mer (DFO)

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la filariose à *W. bancrofti* était présente dans les territoires d'outre-mer. Les chiffres de prévalence rapportés par Brumpt en 1936 sont 5,47 % pour la Martinique et 15 % pour la Guadeloupe ; 27-37 % pour la Guyane ; 5 à 90 % pour les Comores. Pour Tahiti, les données de 1953 indiquent une prévalence de 31,9 % (Esterre *et al.*, 2005).

La filariose n'est plus signalée à la Réunion, en Martinique ni en Guadeloupe ; elle a régressé grâce à la lutte contre les vecteurs du paludisme et à l'amélioration de l'habitat. Les populations se protègent contre les piqûres nocturnes des anophèles. Il peut en résulter une modification de la répartition et des habitudes trophiques des vecteurs ; à la Réunion, par exemple, *Anopheles arabiensis* a reculé en région silvatique et il est devenu essentiellement zoophile.

La filariose est toujours présente à Mayotte, avec une faible prévalence qui reste à préciser ; elle n'a pas été identifiée récemment (communication de J. Thiria, Dass).

Par contre, elle se maintient en Polynésie française. L'Institut de recherches médicales Louis-Malardé a des programmes de recherche appliqués à l'étude de la transmission de la wuchereriose et de son traitement depuis les années 1950, actuellement intégrés dans le programme

*Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis* (GAEFL). Pourtant, dans l'ensemble des quatre archipels, la prévalence moyenne de la microfilarémie, qui a été réduite de moitié par rapport aux années 1950, reste élevée: 15 % (Esterre *et al.*, 2005).

### 1.3. Questionnement

Dans les DFO, le climat tropical humide crée un environnement favorable à la multiplication des moustiques et au développement des microfilaries de *W. bancrofti* en larves infectantes chez les vecteur.

À Mayotte, le traitement de masse (une dose annuelle de DEC plus albendazole pendant 5 ans) devrait interrompre la transmission là où la limitation par le vecteur n'existe pas (anophèles) et en zone urbaine en améliorant l'habitat (transmission par *Culex*). Une recrudescence ne serait due qu'à des négligences : pas de surveillance, pas de chimiothérapie dans les foyers qui persistent.

Le problème épidémiologique est plus difficile en Polynésie pour deux raisons. 1) le vecteur, *Aedes polynesiensis*, est difficile à contrôler puisqu'il vit à l'état larvaire dans les innombrables terriers des crabes, creusés dans le sable des plages. 2) La limitation donne une probabilité maximale à une microfilaire isolée de se développer ; la chimiothérapie n'interrompt pas forcément la transmission et les microfilarémies résiduelles, si elles passent inaperçues, peuvent être source de recrudescence de la filariose.

Un autre aspect est à considérer, les migrations humaines à partir de régions du Sud-Est asiatique et de l'Inde où les filarioses lymphatiques sont présentes. Elles peuvent engendrer théoriquement des foyers locaux. Une vérification de l'état sanitaire suivie d'un traitement en cas de diagnostic positif doit réussir à empêcher une telle extension. Ces observations s'appliquent non seulement à *W. bancrofti* mais aussi à *Brugia malayi*, dont les vecteurs variés, *anopheles* et *Mansonia*, montrent une forte plasticité pour s'adapter à de nouvelles conditions locales de transmission.

Cependant ces dangers devraient se raréfier car la situation générale des filarioses lymphatiques est en train de s'améliorer grâce à la volonté concertée de l'Organisation mondiale de la santé, des instances gouvernementales, des associations publiques et privées, comme le GAELF, ainsi que grâce aux donations de firmes pharmaceutiques (GlaxoSmithKline & Merck & Co, inc.). Les chiffres de l'OMS indiquent actuellement 1,2 billion de personnes à risque ; 120 millions d'individus parasités ; 40 millions de malades gravement handicapés. Mais les campagnes d'administration des drogues (*Mass Drug Administration* MDA)

s'appliquent à des populations de plus en plus larges : 25 millions dans 12 pays en 2000 ; 122 millions dans 36 pays en 2003 ; plus de 250 millions dans 39 pays en 2004 ; 381 millions en 2005. (<http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/lymphaticfilariasis/index.htm>; <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>).

Il faut toutefois que cette action mise en place sur d'immenses territoires réalise un maillage serré et soit réellement maintenue le temps suffisant, sous peine de ne pas atteindre l'objectif de l'élimination et, peut-être au contraire, d'induire des résistances, comme cela est suspecté pour l'onchocercose avec l'ivermectine (Osei *et al.*, 2007).

Dans les DFO, il est nécessaire que les responsables de santé publique continuent leurs actions locales – mesures d'hygiène, amélioration de l'habitat, lutte antivectorielle, chimiothérapie – intégrées dans les programmes directifs suivis à l'échelle mondiale (Molyneux, 2003).

En Polynésie, un programme particulier pour le Pacifique (PacELF) a été lancé en 1999, deux ans après le Programme global d'élimination des filarioses lymphatiques. L'objectif est l'élimination de ces maladies en 2020 (Addiss, 2005). En Polynésie, où le vecteur est très efficace et l'effet du traitement de masse moindre qu'ailleurs, il sera nécessaire d'effectuer une pression et une surveillance active prolongée pour éviter une réémergence, comme le soulignent Chanteau et Roux (2008). Dans ces territoires où *W. bancrofti* est encore présent, une mesure actualisée de la prévalence serait utile.

## 2. Filarioses à *Mansonella* spp.

### 2.1. Agents

*Mansonella ozzardi*, *M. perstans* et *M. streptocerca* sont des filaires humaines mais qui n'ont pas les graves conséquences de l'onchocercose et des filarioses lymphatiques sur la santé humaine. La plupart des patients sont asymptomatiques ; la pathologie est peu connue, mais ces dernières années ces filarioses font l'objet de quelques recherches médicales et sont traitées (Bregani *et al.*, 2006).

## 2.2. Répartition géographique

*M. ozzardi* est un parasite d'Amérique du Sud. *M. perstans* est un parasite africain, passé en Amérique du Sud les siècles derniers. Les données sur les prévalences indiquées ci-dessous sont anciennes (Hawking, 1975). *M. ozzardi* est signalé une fois en Guyane et en Guadeloupe ; en Martinique en 1950, la prévalence est de 9,4 % ; elle est de 0,5 % en 1961. Par contre dans une île proche, la Désirade, 33-66 % des habitants sont parasités. *M. perstans* n'est pas mentionné.

## 2.3. Vecteurs et réservoir

Les vecteurs sont des culicoides et des simulies (Tidwell et Tidwell, 1982 ; Raccurt, 1999).

Réservoir et espèces sensibles : pas de réservoir. Une espèce proche de *M. ozzardi* parasite un sciuridé sud-américain (Bain, 2002).

## 2.4. Questionnement

Actuellement ces parasitoses ne sont pas considérées comme des maladies de l'homme, mais aucune étude épidémiologique ne permet de les exclure. De plus, dans le cadre des infections multiples, toutes les helminthiases doivent être prises en compte.

## Bibliographie

ADDISS D. G. 2005 - Global elimination of lymphatic filariasis: origins, progress and challenges. *Indian Journal of Urology* 21: 12-17.

ALLEN J. E., ADJEI O. *et al.*, 2008 - Of mice, cattle, and humans: the immunology and treatment of river blindness. *PLoS Negl Trop Dis.* 2(4):e217.

BAIN O. 2002 - Evolutionary relationships among filarial nematodes. In *World Class Parasites. The filaria.* 5: 21-29. Eds Thomas R. Klei & TV Rajan, Kluwer Academic Publishers, Boston/Dordrecht/ILondon.

BAIN O, WANJI S. *et al.*, 1994 - Cardiopulmonary location of lymphatic filariae. *Lymphology* 27: 385-388.

BAIN O., 1976 - Passage des microfilaries à travers la paroi stomacale du vecteur : techniques d'étude et importance épidémiologique. Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé 54: 397-401.

BEAVER P. C., CRAN I. R. 1974 - Wuchereria-like filaria in an artery, associated with pulmonary infarction. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 23: 869-872.

BRELSFOARD C. L., SÉCHAN, Y. *et al.*, 2008 - Interspecific hybridization yields strategy for South pacific filariasis vector elimination. PLoS Neglected Tropical Diseases. 16: e129.

BREGANI E. R., ROVELLINI A. *et al.*, 2006 - Comparison of different anthelmintic drug regimens against Mansonella perstans filariasis. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 100: 458-463.

BRENGUES J., BAIN O. 1972 - Passage des microfilaries vers l'hémocèle du vecteur, dans les couples Wuchereria bancrofti-Anopheles gambiae, W. bancrofti-Aedes aegypti et Setaria labiatopapillosa. Cahiers Orstom, série Entomologie médicale et Parasitologie, 10: 235-249.

BRUMPT E. 1936 - Précis de parasitologie, 1, 1082. Éd. Masson et Cie, Paris, collections de Précis médicaux.

CALLOT J., RATIGNIER A. *et al.*, 1967 - Infection de Culex pipiens autogenicus Roubaud de France par une souche américaine de Wuchereria bancrofti. Bulletin de la Société de pathologie exotique 60: 184-187.

CHANTEAU S., ROUX J. F. 2008 - Summary: bancroftian lymphatic filariasis: toward its elimination from the Pacific? Bull Soc Pathol Exot. 101(3):254-60.

CROSS J. H., PARTONO F. *et al.*, 1979 - Experimental transmission of Wuchereria bancrofti to monkeys. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 28: 56-66.

DREYER G., DREYER P. 2000 - Rational for morbidity management in bancroftian filariasis endemic areas. Revista da Sociedade Brasileira da Medicina Tropical 3: 217-21.

DREYER G., Santos A. *et al.*, 1999 - Proposed panel of diagnostic criteria, including the use of ultrasound, to refine the concept of 'endemic normals' in lymphatic filariasis. Tropical Medicine and International Health 4:575-9.

ESTERRE P., VIGNERON E. *et al.*, 2005 - The history of lymphatic filariasis control programme in French Polynesia: lessons from a 50 years effort. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique 98: 41-50.

GIRALDO-CALDERÓN G. I., PÉREZ M. *et al.*, 2008 - Evaluation of the triflumuron and the mixture of *Bacillus thuringiensis* plus *Bacillus sphaericus* for control of the immature stages of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) in catch basins. *Biomedica*. 28: 224-33.

HAWKING F., JENNINGS T. *et al.*, 1981 - The mechanisms which affect the periodic cycle of Pacific *Wuchereria bancrofti* microfilariae. *Journal of Helminthology*. 55: 95-100.

HAWKING F. 1975 - The distribution of human filariasis throughout the World. Part IV. America. Document de l'Organisation mondiale de la santé, WHO/FIL/75.136. 1-20.

LANGY S., PLICHART C. *et al.*, 1998 - The immunodominant *Brugia malayi* paramyosin as a marker of current infection with *Wuchereria bancrofti* adult worms. *Infection et Immunity*. 66: 2854-8.

MAND S., SUPALI T. *et al.*, 2006 - Detection of adult *Brugia malayi* filariae by ultrasonography in humans in India and Indonesia. *Trop Med Int Health*. 11:1375-81.

MOLYNEUX D. 2003 - Lymphatic filariasis (Elephantiasis) Elimination: a public health success and development opportunity. *Filaria Journal*, 9:13.

OSEI-ATWENEBOANA M. Y., ENG J. K. *et al.*, 2007 - Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study. *Lancet* 16: 2021-2029.

PALMIERI J. R., PURNOMO *et al.*, 1980 - Filarid parasites of South Kalimantan (Borneo), Indonesia. *Wuchereria kalimantani* n.sp. (Nematoda: Filarioidea) from the silvered leaf monkey, *Presbytis cristatus* Eschscholtz, 1921. *Journal of Parasitology*, 1980, 66: 645-651.

PICHON G. 2002 - Limitation and facilitation in the vectors and other aspects of the dynamics of filarial transmission: the need for vector control against Anopheles-transmitted filariasis. *Annals of Tropical Medicine and Hygiene* 96 suppl: S143-152.

PICHON G., LEONARD J. F. *et al.*, 2000 - Assessment of ELF program consequences on malaria transmission in West Africa. International conference on "Vector-borne Diseases Control in the New Era: Science, Policy and Action" 19-21 July 2000, VCRC, Pondicherry (India).

RACCURT C. P. 1999 - Filariose à Haïti : un siècle d'histoire. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 92: 355-359.

SABATINELLI G., RANIERI E. *et al.*, 1994 - Role of *Culex quinquefasciatus* in the transmission of bancroftian filariasis in the Federal Islamic Republic of Comoros (Indian Ocean). *Parasite* 1: 71-6.

SISSOKO D. Maladies infectieuses et parasitaires à Mayotte. Proposition de dispositif d'alerte et de surveillance épidémiologique. Mayotte, rapport. Avec la collaboration de Renault P., Solet J. L., Quatresous I., Paquet C., Desenclos J.-C. [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/mayotte/rapport\\_mayotte.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/mayotte/rapport_mayotte.pdf)

SUBRAMANIAN S., KRISHNAMOORTHY K. *et al.*, 1998 - The relationship between microfilarial load in the human host and uptake and development of *Wuchereria bancrofti* microfilariae by *Culex quinquefasciatus*: a study under natural conditions. *Parasitology*.116: 243-255.

TIDWELL M. A., 1982 - Development of *Mansonella ozzardi* in *Simulium amazonicum*, *S. argentiscutum*, and *Culicoides insinuatus* from Amazonas, Colombia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 31: 1137-1141.

# Les infections humaines transmises par les poux

---

Trois espèces de poux peuvent parasiter l'homme : le pou de tête (*Pediculus humanus capitis*) responsable de la pédiculose du cuir chevelu ; le pou du pubis (ou « morpion ») responsable de la phtiriase humaine transmise sexuellement et le pou de corps (*Pediculus humanus corporis*) agent de la pédiculose humaine corporelle. Contrairement aux deux premiers, le pou de corps peut être vecteur d'infections septicémiques, du typhus, de la fièvre des tranchées et de la fièvre récurrente qui surviennent dans des populations en situation de grande précarité (guerres, camps de réfugiés, grande pauvreté, situations sanitaires dégradées...). Certaines populations défavorisées (personne en grande précarité, sans domicile fixe...) vivent dans des conditions favorables à la transmission de pédiculose à poux de corps avec des épidémies de pédiculose de corps et chez lesquels ces maladies infectieuses sont de nouveau décrites.

## 1. Le pou de corps

Le pou de corps est un parasite hématophage strictement humain. Il appartient à la famille *Pediculidae*. L'infestation par le pou de corps est cosmopolite mais n'est présente qu'au sein de populations défavorisées vivant dans des conditions sanitaires extrêmement précaires en particulier les sans domicile fixe (SDF) dans les pays occidentaux ou les grands complexes urbains.

Il réside et se multiplie au niveau des vêtements, chaque femelle pond quelques œufs par jour qui sont déposés dans les plis des vêtements. Les œufs éclosent 7 à 10 jours après la ponte. Dès l'éclosion, ils quittent les vêtements et se rendent sur la peau de leur hôte afin de se nourrir. Ils

retournent ensuite dans les vêtements jusqu'au prochain repas sanguin. Le pou s'alimente 5 fois par jour en moyenne. Il défèque sur la peau de son hôte. Ce sont les faeces qui contiennent les bactéries potentiellement pathogènes pour l'homme, qui sont infectieux. Le pou peut vivre entre 20 et 30 jours. Il est fragile et meurt quand la température excède 50 °C. Les températures physiologiquement idéales pour sa survie avoisinent les 30°. Le pou ne peut pas non plus survivre en deçà d'un taux de 40 % d'humidité, le taux idéal se situant pour lui entre 70 et 90 %.

La piqûre du pou peut provoquer une réaction allergique à distance (3-4 semaines environ) ; une papule prurigineuse peut se former à l'endroit de la piqûre et le patient peut s'infecter lorsqu'il se gratte. Une hyperpigmentation cutanée généralisée (« mélanodermie des vagabonds ») peut alors se voir chez les sujets infestés de façon chronique. Parfois, une symptomatologie plus importante se manifeste apparaissant plusieurs semaines à plusieurs mois après le début du parasitisme, associant de la fièvre, des céphalées, une éruption et des myalgies. Le diagnostic de pédiculose peut être évoqué après la découverte de poux ou d'œufs dans les vêtements, par l'interrogatoire ou par l'observation de lésions de grattage typiques.

## 2. Les infections transmises par les poux de corps

Les personnes vivant dans des conditions sanitaires précaires (guerres civiles, réfugiés) ou des conditions socio-économiques défavorisées (SDF, certaines populations d'Europe de l'Est) qui sont celles exposées au risque de pédiculose corporelle sont exposées à trois maladies bactériennes transmises par les poux.

### 2.1. Le typhus exanthématique (épidémique)

L'agent responsable est *Rickettsia prowazekii* dont le réservoir est humain. Le typhus persiste dans des régions associant froid, promiscuité, conditions sanitaires précaires (guerres civiles, camps de réfugiés). Les principales zones concernées restent l'Afrique de l'Est et l'Afrique centrale montagneuse (Rwanda, Burundi, Éthiopie), l'Amérique du Sud montagneuse (Bolivie, Pérou). En 1997, une importante épidémie a été décrite au Burundi ayant touché près de 100 000 personnes ; il s'agit de la plus grande épidémie depuis la Seconde Guerre mondiale. La même année, une épidémie de moindre importance a également été rapportée en Russie, puis au Pérou. Enfin, un cas importé a été rapporté en France : il s'agissait

d'un sujet revenant d'un séjour en Algérie, ayant présenté lors du retour en France une fièvre élevée. Dans une étude auprès de personnes en grande précarité de Marseille, la séroprévalence des anticorps vis-à-vis de *B. recurrentis*, *R. conorii* et *R. prowazekii* était supérieure à celle d'un groupe témoin (donneurs de sang), suggérant, dans cette population une exposition avérée à ces trois agents infectieux (deux transmis par les poux et l'autre, *R. Conorii*, par les tiques) ce qui attesterait d'un potentiel de transmission et peut-être d'épidémie pour *R. prowazekii*.

L'incubation de la maladie est d'une semaine. Le début est brutal associant une fièvre très élevée et une atteinte de l'état général. Vers le cinquième jour, une éruption cutanée maculopapuleuse peut apparaître dans la région axillaire puis sur le tronc, s'étendant de façon centrifuge sur l'ensemble du corps ; elle peut devenir très purpurique. Sur peau noire, elle manque souvent. Dans les formes non compliquées, la fièvre disparaît en deux semaines ; le décès peut survenir dans 10 % des cas et est d'autant plus fréquent que les conditions de vie sont précaires. La sérologie est la méthode de diagnostic la plus souvent utilisée. Il existe des réactions croisées avec *Rickettsia typhi*, agent du typhus murin. L'identification de la bactérie, par culture ou par PCR, est possible à partir du sang, de biopsies tissulaires ou des poux.

## 2.2. La fièvre récurrente à poux

L'agent responsable est un spirochète, *Borrelia recurrentis*. Le réservoir de la maladie est strictement humain. De nombreuses épidémies ont été décrites sur le continent africain durant tout le XX<sup>e</sup> siècle : en particulier en Éthiopie et au Soudan, notamment au sein des camps de réfugiés et de personnes déplacées secondaires à la famine du milieu des années 1990, mais également en Chine du Nord et en Amérique du Sud dans les zones montagneuses. L'étude auprès de personnes en grande précarité de Marseille, mentionnée ci-dessus, suggère une exposition avérée de cet agent infectieux en France avec un potentiel de transmission.

Cliniquement, la maladie se présente comme une fièvre d'apparition brutale, associée à des douleurs, une éruption cutanée et un ictère. Le diagnostic différentiel lors de cette période est le typhus exanthématique. Ce premier épisode dure en moyenne 6 jours. Des épisodes similaires peuvent réapparaître toutes les deux semaines environ (1 à 5 récurrences possibles). En l'absence de traitement, le décès survient dans 40 % des cas. Il n'y a pas de diagnostic sérologique fiable. Il est possible de mettre en évidence *B. recurrentis* à partir d'un frottis sanguin coloré par la méthode de Giemsa, à réaliser pendant la période fébrile ; un diagnostic par PCR est possible chez l'hôte et dans les poux.

### 2.3. Les infections à *Bartonella quintana*

*Bartonella quintana* a pour unique réservoir l'homme et cette espèce est transmise par les poux de corps ce qui explique que les infections sont principalement observées chez des individus obligés de vivre dans des conditions d'hygiène précaire. Les infections à *Bartonella quintana* ont été décrites au cours de la Première Guerre mondiale d'où le nom de fièvre des tranchées donné à ces infections. Des cas de fièvre des tranchées, ont également été décrits durant la Seconde Guerre mondiale. Lors des dernières décennies les infections à *B. quintana* sont décrites chez des populations urbaines économiquement défavorisées comme les personnes sans logis. Ces cas de fièvre des tranchées urbaines ont été décrits aux États-Unis, mais aussi en France.

La fièvre des tranchées est une septicémie pouvant être asymptomatique ou de gravité variable. Dans les formes cliniquement exprimées, les premiers symptômes sont une fièvre et des céphalées suivies de douleurs osseuses pré-tibiales (d'où le nom de fièvre tibiale parfois donné à l'infection) qui évoluent par récurrence tous les cinq jours (pour cette raison, la fièvre des tranchées est également appelée la fièvre quintane ou fièvre quinte ou fièvre des cinq jours). La durée des accès est variable, ils se répètent durant quatre à six semaines et chaque nouvelle crise est plus bénigne. Le pronostic est favorable mais la maladie peut être très invalidante.

Outre la fièvre des tranchées, *Bartonella quintana* est responsable d'endocardites et d'angiomatoses bacillaires et de pélioses. Les endocardites à *Bartonella quintana* ont été décrites chez des sujets infectés par le virus HIV et chez des patients immunocompétents mais sans domicile fixe. L'angiomatose bacillaire et les pélioses à *Bartonella quintana* sont associées à de mauvaises conditions socio-économiques et, sauf exception, elles ne sont observées que chez des patients immunodéprimés. L'angiomatose bacillaire est une prolifération vasculaire à point de départ cutané ou sous-cutané mais pouvant toucher d'autres organes. Elle se caractérise par des papules de couleur violacée ou par des nodules hémorragiques, d'une taille de quelques millimètres à plusieurs centimètres et dont le nombre, très variable, peut atteindre la centaine. Des signes généraux sont fréquemment présents et une lyse osseuse en regard des lésions cutanées est parfois observée. La péliose bacillaire ou parenchymateuse est une atteinte tissulaire profonde, vaso-proliférative, souvent localisée au foie. Elle se traduit par une hépatomégalie accompagnée de fièvre, de nausées ou de vomissements avec élévation des phosphatases alcalines. Des localisations spléniques, pulmonaires, cérébrales et médullaires sont également observées. Enfin, *B. quintana* détermine chez les SDF des endocardites à

« hémocultures négatives » dont le diagnostic repose sur la sérologie mais surtout sur les hémocultures incubées de façon prolongée, les techniques de PCR permettant l'identification de la bactérie chez l'homme. La détection de *B. quintana* dans les poux est également possible par PCR.

Ces maladies semblaient en voie de régression jusqu'au début des années 1990 et seulement quelques cas sporadiques étaient rapportés en Afrique, en Europe, en Chine, au Japon, le plus souvent dans des populations vivant dans des conditions très défavorisées. Depuis le milieu des années 1990 plusieurs publications ont à nouveau attiré l'attention sur les infections à *B. quintana* amenant certains des auteurs à parler de réémergence. En 1994 les premiers cas d'endocardites à *B. quintana* ont été rapportés chez des sujets SDF à Paris, à Lyon et à Marseille et en 1995 les premiers cas de fièvre des tranchées urbaine chez des sujets SDF et/ou alcooliques chroniques à Marseille, Baltimore et Seattle. En 1996 : une étude de séroprévalence menée à Marseille chez des sujets SDF hospitalisés montre que 17 % d'entre eux présentaient une sérologie positive pour *B. quintana*. Cette étude permet également d'établir le lien épidémiologique entre la présence du pou de corps et celle d'anticorps contre *B. quintana*. En 1997 une étude menée, sur une période d'un an, dans deux services d'urgence des hôpitaux de Marseille, auprès de 71 sujets SDF dont 10 (14 %) ont eu une hémoculture positive à *B. quintana*, dont 5 présentaient une bactériémie chronique ; 21 (30 %) avaient des anticorps contre *B. quintana*, dont 10 séroconversions. Les patients infectés étaient très peu symptomatiques et ne présentaient pas plus de fièvre que les patients sans infection à *B. quintana*. Une étude des poux de 15 SDF par PCR a identifié *B. quintana* dans trois cas, dont deux prélevés chez des sujets bactériémiques. Ces résultats ont été confirmés depuis et 15 % de la population marseillaise de SDF présente des hémocultures positives à *B. quintana*.

Une autre étude épidémiologique réalisée en région parisienne indique une prévalence élevée d'antécédent à l'infection à *B. quintana* (sérologie) chez les SDF : 54 %, (IC à 95 % : 41-68 %) contre 2 % dans un groupe de donneurs de sang apparié pour l'âge et le sexe ( $p < ,0001$ ). 14 % des SDF séropositifs avaient un profil d'infection évolutive. L'âge  $> 40$  ans et une durée d'errance  $> 3$  ans étaient des facteurs de risque indépendants de l'infection par *B. quintana*.

Une enquête médico-épidémiologique et biologique menée auprès des SDF de deux centres d'accueil de Marseille pendant 4 années consécutives permet de mesurer l'importance de cette infection et d'identifier quelques facteurs de risques. Sur les 930 personnes qui ont accepté de participer à l'enquête, 22 % étaient porteurs de pou de corps. *B. quintana* a été isolé par culture dans le sang de 50 sujets (5,3 %) dont 36 ont pu être traité par antibiotiques. La proportion de personnes infectées

chroniquement par *B. quintana* augmentait dans le temps de 3,4 % la première année à 8,4 %, la 4<sup>e</sup> ( $p = 0,02$ ). En comparaison d'un groupe témoin (donneurs de sang) la séroprévalence des anticorps vis-à-vis de *B. recurrentis*, *R. conorii* et *R. prowazekii* était supérieure, suggérant, dans cette population, une exposition avérée à ces 3 agents infectieux (deux transmis par les poux et l'autre, *R. conorii*, par les tiques). La documentation de ce niveau élevé d'infestation par les poux (22 %) et de la prévalence de l'infection par *B. quintana* qui semble augmenter dans le temps contraste avec les efforts faits pour tenter de contrôler l'infestation par les poux au sein de cette population, indiquant que ces efforts sont, dans les conditions de mise en œuvre actuelle, inefficients sur le terrain.

### 3. Stratégie de lutte

Dans les pays industrialisés, le nombre de sujets en situation de vie précaire a tendance à augmenter dans les zones urbaines et péri urbaines. Leurs conditions de vie, en particulier pour les personnes sans hébergement stable, peuvent favoriser l'infestation par les poux de corps et ainsi l'acquisition des maladies transmises par ces poux. Il est donc indispensable de sensibiliser ces populations, dont la prise en charge médicale et sociale est difficile, ainsi que les professionnels sociaux et sanitaires qu'ils rencontrent, aux moyens de prévenir, détecter et traiter la pédiculose et ses éventuelles conséquences morbides. Cette stratégie est cependant difficile à mettre en œuvre et peu efficace.

#### 3.1. Prise en charge médicale

Pour établir le diagnostic chez les sujets à risque, il est nécessaire de réaliser des hémocultures afin d'isoler *B. quintana*, mais le délai de réponse est long (1 à 2 mois) et apparaît donc peu pratique pour le dépistage. La sérologie est moins longue à obtenir et la technique sur buvard par prélèvement d'une goutte de sang sur un papier filtre est pratique et utile pour les investigations de terrain.

L'étude des poux reste primordiale pour comprendre l'ensemble de l'épidémiologie. Il est nécessaire de récolter les poux, par l'examen approfondi des vêtements des sujets. Une fois prélevés, il n'y a pas de précautions particulières pour leur transport ; une simple boîte en plastique suffit (pas d'impératif concernant les conditions de température et d'humidité). La détermination de la présence des bactéries dans le pou se

fait par détection puis amplification de l'ADN bactérien par PCR. L'identification des organismes est confirmée par détermination de la séquence des bases nucléotidiques. Les résultats sont obtenus en 48 heures et restent fiables même si le pou est mort. L'ADN bactérien reste intact et peut être extrait plusieurs semaines après si les échantillons sont gardés au sec.

Lorsqu'un sujet présente un tableau d'endocardite ou une symptomatologie clinique invalidante (fièvre, asthénie, douleurs des membres inférieurs, céphalées), la conduite à tenir est simple et le traitement associe doxycycline et gentamycine. Pour les sujets asymptomatiques ayant une hémoculture positive une étude randomisée a montré que le traitement antibiotique ci-dessus était efficace.

### **3.2. Actions de prévention chez les sujets « sans domicile fixe »**

L'adoption de mesures simples réduit la transmission du pou de corps : le simple fait de changer l'ensemble des vêtements est efficace, de même que le lavage systématique des vêtements à 60 °C. Des mesures telles que le changement des couvertures et le traitement des literies (du fait des coutures) se révèlent irréalisable en pratique. L'utilisation de poudre à 10 % de DDT, 1 % de malathion ou 1 % de perméthrine sur l'ensemble des vêtements est aussi efficace.

L'ivermectine, une lactone de macrocycline utilisée pour le traitement de l'onchocercose entraîne une paralysie chez de nombreux nématodes et arthropodes. Il est utilisé pour le traitement des porcs et bovins infectés par des poux. Il a aussi été testé avec succès dans cette indication chez l'homme. Son utilisation par voie orale au sein d'une cohorte de SDF à Marseille, à raison de 3 doses de 12 mg chacune à 7 jours d'intervalle, a entraîné une chute du portage de poux de corps de 84,9 % à 18,5 % en 2 semaines. Cependant, cet effet n'était pas maintenu 45 jours après le traitement. La même équipe a réalisé en 2006 un essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo de l'efficacité d'une dose d'ivermectine (24 mg) sur le prurit chez les SDF dont une part très importante est liée à l'infestation par la gale et les poux de corps. Quatorze jours après le traitement, le prurit était rapporté par plus de sujets sous placebo qu'ivermectine (analyse en intention de traiter : 92,5 versus 73,8 %,  $p = 0,04$ ). Cependant, l'effet du traitement n'était plus observé à 28 jours.

Des actions portant sur l'information des personnels encadrant devraient être systématisées sur l'impact sanitaire de l'infestation par les poux et les maladies transmises par les poux de corps et sur les moyens de lutte et leur efficacité. Au niveau individuel, la lutte la plus efficace est

basée sur le changement total des vêtements en une seule fois, le pou ne pouvant pas survivre à distance de la peau de son hôte. Le changement peut être définitif et, dans ce cas, de nouveaux vêtements sont attribués aux individus, mais il peut être également temporaire, les vêtements étant lavés à l'eau chaude pour pouvoir être remis après séchage. Ces mesures, simples en apparence, sont beaucoup plus délicates et complexes à mettre en œuvre auprès des personnes vivant en grande précarité. Leur mise en œuvre collective au niveau des centres d'accueil rencontre aussi de nombreuses difficultés d'application. L'utilisation de l'ivermectine par voie orale pourrait avoir un intérêt à la fois sur les poux de corps et les maladies transmises par ceux-ci, mais aussi sur les effets délétères de l'infestation par d'autres ectoparasitoses comme la gale. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires notamment de l'effet répété par ce traitement. Aussi l'intégration de programmes de lutte contre les poux et autres ectoparasitoses basés sur le changement des vêtements devraient être appliqués et évalués de manière plus systématique dans les centres d'accueil et d'hébergement des personnes vivant en grande précarité.

### **3.3. Protocoles, recommandations**

#### *3.3.1. Approche individuelle (à l'intention des professionnels)*

Pour toute personne vue dans un accueil de jour, ou un hébergement de nuit, ou rencontrée sur son lieu de vie dans la rue, qui présente un comportement de grattage intempestif ou des lésions de grattage visibles, ou un état d'incurie, les mesures suivantes doivent être mises en œuvre.

Une orientation ou un accompagnement vers une structure disposant d'un espace hygiène (lieu pour se laver, disponibilité de vestiaire, machines à laver le linge) qui mettra en œuvre une action d'hygiène telle que :

- douche bétadinée (si lésions) ou bien savonnée ;
- pyjama jetable pour la nuit, si hébergement de nuit ;
- confinement des vêtements, sac, sac de couchage ou autres effets possiblement contaminés dans un sac hermétique pour les jeter ou bien lavage à 60°C ;
- offre d'un change complet.

Si la personne présente des symptômes à type de fièvre, céphalées, asthénie ou douleurs des membres inférieurs ou toute autre manifestation clinique anormale une orientation vers une consultation médicale est fortement souhaitable.

### 3.3.2. Approche collective

#### 3.3.2.1. RECOMMANDATIONS A L'INTENTION DES CENTRES D'HEBERGEMENT DE NUIT

- Utiliser des matelas recouverts d'un plastique sans coutures, et nettoyés chaque jour.
- Abandonner les couvertures.
- Utiliser les draps sacs en toile non tissée jetables.
- Utiliser des serviettes et gans en toile non tissée jetables.
- Limiter les consignes d'effets, qui peuvent être contaminés propager l'infestation.

#### 3.3.2.2. FORMATION DES PROFESSIONNELS (SANITAIRES ET SOCIAUX)

- À la reconnaissance des personnes porteuse de poux ou lésions de grattage ; aux maladies transmises par les poux de corps ; au cycle de reproduction du pou.
- À l'importance de l'hygiène et du lavage de tous les vêtements et effets de la personne porteuse de poux, action la plus efficace comparée à l'utilisation d'insecticides.
- À l'importance de l'hygiène personnelle.
- Utiliser des vêtements de travail en coton.
- Laver ses vêtements de travail tous les jours à 60 °C (ou au moins avant 8 jours).
- Qu'il lavez quotidiennement.

## 4. Discussion

En l'absence d'enquête représentative le problème de la pédiculose corporelle et des infections à *B. quintana* est probablement sous-estimé en France.

Les populations à risque d'infestation par les poux de corps sont celles vivant en grande précarité, en particulier celles vivant sans hébergement stable. La lutte et la prévention doivent donc viser l'infestation par les poux de corps.

Parmi les personnes vivant en grande précarité, existe-t-il des facteurs associés à l'infestation par les poux de corps qui permettraient de mieux cibler les actions de lutte contre l'infestation par les poux de corps (personnes les plus désocialisées, fréquentant peu les hébergements d'urgence, en état d'incurie...) ?

Il semblerait, du moins dans la région de Marseille, que les infections à *B. quintana* soient en augmentation. Avec une prévalence d'infection chronique par *B. quintana* qui augmente dans le temps, ce que suggère cette étude, et à niveau persistant et élevé d'infestation par les poux, l'endémie de cette infection va se maintenir et même se développer. Ces constatations indiquent que la lutte contre les poux de corps, telle que mise en place actuellement, n'est pas efficace sur le terrain et doit conduire à envisager des stratégies alternatives qui soient socialement acceptables.

La mise en évidence d'anticorps contre *B. recurrentis* et *R. prowazekii* peut suggérer qu'il existe, en l'absence de mesure de contrôle efficace, un potentiel de développement de ces infections en particulier sur un mode épidémique. Si l'on dispose d'outils de diagnostic et des traitements efficaces, leur utilisation dans des stratégies adaptées au terrain est difficile. Mais le plus important est d'intégrer les mesures de lutte contre les poux de corps (déshabillage, lavage et changement des vêtements...) dans l'approche socio-médicale des populations en grande précarité, en particulier lorsque celles-ci sont hébergées dans les centres d'accueil. Les stratégies collectives basées sur le traitement par l'ivermectine nécessitent des évaluations complémentaires.

Les mesures de lutte collective présentées dans le chapitre précédent sont très difficiles à mettre en œuvre en pratique courante. Constatant que sur le terrain il est très difficile de faire quitter ses vêtements au pouilleux qui se gratte, les équipes Marseillaises suggèrent qu'en alternative au refus des personnes de quitter leur vêtement, il doit leur être donnée une dose de 24 mg d'ivermectine à répéter systématiquement en cas de nouveau refus de change et en présence de signes cliniques d'infestation par les poux (lésion de grattage ou présence de poux) (Brouqui, comm. pers., septembre 2008).

## 5. Recommandations

Intégration de la lutte contre les poux de corps dans la prise en charge médico-sociale au sein des structures d'hébergement des personnes vivant en grande précarité.

## Bibliographie

BADIAGA S., FOUCAULT C. *et al.*, 2008 - The effect of a single dose of oral ivermectin on pruritus in the homeless: *J Antimicrob Chemother.* 2008 Aug;62(2):404-9. Epub 2008 May 1.

BADIAGA S., RAOULT D. *et al.*, 2008 - Preventing and controlling emerging and reemerging transmissible diseases in the homeless. *EID*;14.

BARRAU K., BROUQUI P. *et al.*, 2000 - Poux de corps, patients sans domicile fixe : les risques infectieux actuels. *Bull Epidemiol Hebd.*

BELL T. A. 1998 - Treatment of *Pediculus humanus var. capitis* infestation in Cowlitz County, Washington, with ivermectin and the LiceMeister comb. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17: 923-924.

BROUQUI P., STEIN A. *et al.*, 2005 - Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseilles. *Medicine (Baltimore).* 2005 Jan;84(1):61-8.

BROUQUI P., LASCOLA B. *et al.*, 2006 - Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients, *N. Engl. J. Med.* 1999;340:184-9  
Brouqui P, Raoult D. Arthropod-borne diseases in homeless *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:223-35.

DRANCOURT M., MAINARDI J. L., *et al.*, 1995 - *Bartonella (Rochalimaea) quintana* endocarditis in three homeless men. *N England J Med*;332:419-23.

FOUCAULT C., BARRAU K. *et al.*, 2002 - *Bartonella quintana* Bacteremia among Homeless People. *Clin Infect Dis.* 2002 Sep 15;35(6):684-9. Epub 2002 Aug 20.

FOUCAULT C., RAOULT D. *et al.*, 2003 - Randomized open trial of gentamicin and doxycycline for eradication of *Bartonella quintana* from blood in patients with chronic bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.*;47:2204-7.

FOUCAULT C., RANQUE S. *et al.*, 2005 - Oral ivermectin in the treatment of body lice. *J Infect Dis.* 2006 Feb 1;193(3):474-6. Epub 2005 Dec 19.

FOUCAULT C., BROUQUI P. *et al.*, 2006 - *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. *Emerg Infect Dis.* 2006 Feb;12(2):217-23.

GUIBAL F., DE LA SALMONIÈRE P. *et al.*, 2001 - High seroprevalence to *Bartonella quintana* in homeless patients with cutaneous parasitic infestations in downtown Paris. *J Am Acad Dermatol.*;44:219-23.

NIANG M., BROUQUI P. *et al.*, 1999 - Epidemic typhus imported from Algeria. *Emerg Infect Dis.* 5: 716-8.

RAOULT, D., ROUX V. 1999 -The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin. Infect. Dis.* 29: 888-911.