

Chikungunya, La Réunion et Mayotte, 2005-2006 : une épidémie sans histoire ?

Chikungunya, La Réunion and Mayotte, 2005-2006: an epidemic without a story?

Antoine Flahault ⁽¹⁾, **Gilles Aumont** ⁽²⁾, **Véronique Boisson** ⁽³⁾,
Xavier de Lamballerie ⁽⁴⁾, **François Favier** ⁽⁵⁾, **Didier Fontenille** ⁽⁶⁾,
Bernard-Alex Gaüzère ⁽⁷⁾, **Sophie Journeaux** ⁽⁸⁾, **Vincent Lotteau** ⁽⁹⁾,
Christophe Paupy ⁽¹⁰⁾, **Marie-Anne Sanquer** ⁽¹¹⁾, **Michel Setbon** ⁽¹²⁾

Résumé : La mondialisation, la pression démographique, l'accroissement de la mobilité, des échanges commerciaux, de l'urbanisation, de la déforestation, les changements climatiques, l'érosion de la biodiversité, les conditions de vie extrêmes (pauvreté, famine, guerre) sont autant de facteurs qui favorisent l'éclosion d'épidémies de maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes, tout particulièrement les zoonoses. Les conséquences s'avèrent souvent imprévisibles et dévastatrices, sur les plans humain d'abord, mais aussi économique, politique et social. Ces épidémies peuvent en effet déstabiliser en l'espace de quelques mois les économies et le tissu industriel, commercial ou touristique de nations qui n'y sont pas préparées. Parallèlement à la dengue et à ses formes graves (hémorragique et choc) qui progressent de manière inexorable dans les zones intertropicales, émerge une autre arbovirose, le chikungunya, qui a été rapportée pour la première fois en 2005 et 2006 dans les îles de l'Océan Indien (entre 30 et 75 % de la population des îles ont été atteintes en 2005 et 2006) et gagne le continent Indien, Sri Lanka, l'Indonésie, la Malaisie, les Maldives avec plusieurs centaines de milliers, voire de millions de personnes atteintes. La souche virale responsable, originaire d'Afrique orientale, a gagné le continent Indien et semble supplanter actuellement les souches asiatiques qui y circulaient il y a plus de trente ans. Les personnes infectées par le virus chikungunya peuvent connaître des séquelles invalidantes, des arrêts de travail prolongés et des complications parfois graves récemment reconnues à La Réunion et à Mayotte. Si aucune nation n'est à l'abri de tels événements, les conséquences de l'émergence d'une épidémie infectieuse sont éthiquement d'autant plus inacceptables qu'elles frappent souvent les pays les plus pauvres du globe. Les virus, les bactéries, la faune sauvage et les moustiques vecteurs ne connaissent pas de frontières. Proposer la mise en place de véritables boucliers sanitaires n'est pas seulement un acte de nécessaire solidarité et d'urgence humanitaire, mais c'est aussi contribuer à un développement durable et équitable pour l'ensemble de la population mondiale. Ce document relate les différentes actions conduites durant l'année 2006 pour documenter l'épidémie et inciter et promouvoir des actions de recherche, missions assignées à la cellule nationale diligentée par le Premier Ministre le 20 mars 2006.

(1) Président de la cellule de coordination des recherches sur la Dengue et le Chikungunya, Inserm-UPMC, EHESP Paris.

(2) Santé animale Inra, Tours.

(3) Réanimation GHSR, Saint-Pierre, La Réunion.

(4) Virus émergent Université Aix-Marseille.

(5) CIC-EC Inserm-GHSR-CHD-URMLR, La Réunion.

(6) Entomologie IRD, Montpellier.

(7) Réanimation CHD, Saint-Denis, La Réunion.

(8) Médecine générale Sainte Marie, La Réunion.

(9) Immunologie Inserm, Lyon.

(10) Entomologie IRD, Yaoundé, Cameroun.

(11) Santé publique DASS, Mayotte.

(12) Sociologie CNRS, Aix-en-Provence.

Correspondance : A. Flahault Inserm-UPMC UMR-707 (pièce 807) 27, rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France.

Summary: Many triggering factors for onset of emerging infectious diseases are now recognised, such as: globalisation, demographic increase, population movements, international trade, urbanisation, forest destruction, climate changes, loss in biodiversity, and extreme life conditions such as poverty, famine and war. Epidemic burden is often leading to disasters, in terms of human losses, as well as economic, political or social consequences. These outbreaks may jeopardize within a few weeks or months, industry, trade, or tourism. While dengue and its most severe forms (hemorrhagic and shock syndrome) is spreading all over the tropical world, another arbovirolosis, chikungunya disease dramatically spread in Indian Ocean islands where 30 to 75% of population were infected in 2005 and 2006, and then extended its progression towards India, Sri Lanka, Indonesia, Malaysia, Maldives islands with more than a million people infected with the East-African strain, replacing the former Asian strain which was known to prevail more than 30 years ago in India. Patients experience sequelae with disability, work loss, and rarely severe outcome recently identified in La Réunion and Mayotte (French overseas territories). No country, no part of the world may consider itself as protected against such events. However, consequences of emerging or re-emerging diseases are more and more unacceptable when they impact the poorest countries of the world. Viruses, bacteria, as well as wild animals, birds, or arthropods are not stopped by borders. It is time now to promote barriers against infectious diseases, including prevention, anticipation, disease surveillance and research. This is not only for humanitarian reasons, but also for contributing to a sustainable development with equity for worldwide population. This report presents comprehensive actions taken in 2006 for tracing the epidemic and mobilise research, as requested to the task force set up by the Prime Minister by March 20, 2006.

Introduction

En février 2006, une épidémie de chikungunya d'une forte intensité est survenue à l'île de La Réunion, un département français d'outre-mer de 785 000 habitants avec une estimation de 47 000 cas hebdomadaires au moment du pic épidémique, et 266 000 cas moins de 18 mois après la détection du premier cas, soit près de 38 % de la population atteinte. Cette épidémie de chikungunya n'était pas nécessairement la plus forte jamais enregistrée dans le monde, mais certainement la première à survenir dans un pays très développé comme l'île de La Réunion, véritable porte de la France dans l'Océan Indien [3]. La découverte que cette maladie pouvait être associée – de façon exceptionnelle – à une morbidité sévère et une mortalité directe et indirecte ; son ampleur, mais aussi la crise sociale et politique qu'elle a générée dans une région fortement développée de la bande inter-tropicale, a conféré à cette épidémie une valeur de modèle pour l'étude des maladies émergentes et leur retentissement. Un cas d'une épidémie présentant de fortes similarités – mais d'une moindre ampleur – était celui de l'épidémie de maladie de Ross River survenue en Australie entre 1991 et 2000 [7].

Chikungunya : une maladie connue dans les pays en développement

Les taux d'attaque rapportés dans la littérature étaient souvent très élevés dans la maladie de chikungunya, mais proviennent d'études anciennes et fragmentaires, et de pays aux infrastructures sanitaires peu développées. Cependant une discussion bien documentée dans l'ouvrage de Fields ([5], chapitre « *alphaviruses* ») rapporte un taux de séroconversion de 31 % en un an à Bangkok en 1962 ; de 15 % (chez les moins de 30 ans) et 28 % (chez les plus de 30 ans) à Vellore, en Inde, en 1964 ; et une épidémie à Ibadan (Nigeria) en 1969, où la séroprévalence dépassait 70 % dans toutes les classes d'âge. Lors de cette dernière épidémie, si le taux de séropositivité

antérieur était inconnu, le taux d'attaque a probablement été très élevé, puisque la séropositivité avoisinait les 80 % chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Calisher dans son chapitre de *Encyclopedia of Virology* écrivait également que localement la quasi-totalité d'une population pouvait être touchée et séroconvertie lors d'une épidémie [1], mais sans apporter de références. Enfin, Laras K *et coll.* [8] mentionnent à partir de deux rapports – Haksohusodo S, 1990 et Slemons RD, 1984 – qu'en 1983, dans le centre de l'île de Java en Indonésie, était survenue une épidémie de chikungunya dont le taux d'attaque avait été de 70 à 90 %.

Emergence de la maladie en France d'outre-mer

Les premiers travaux publiés relatifs à l'épidémie actuelle de l'Océan Indien rapportent une forte sécheresse et de fortes chaleurs survenues au Kenya à partir de janvier 2004 [4], notamment sur les régions côtières. Six mois plus tard, une enquête de séroprévalence indiquait que 75 % de la population de Lamu et Mombasa avait été atteinte par le virus chikungunya à la suite d'une épidémie de forte ampleur. Les facteurs climatiques ont possiblement contribué au déclenchement général de l'épidémie dans l'ensemble de la région, mais la relation causale reste à démontrer. L'épidémiologie moléculaire de cette épidémie conduite par les différentes équipes [2, 9, 12, 13] confirme que la même souche a circulé dans l'ensemble de la région de l'Océan Indien à partir du début de l'année 2005 (avec un taux d'attaque supérieur à 63 % en Grande Comore), avant d'être détectée en Inde continentale à partir d'octobre 2005, après 32 ans d'absence de cette arbovirose [13]. Fin 2006, de nouveaux foyers étaient identifiés en Malaisie et en Indonésie (Figure 1).

Dimensions épidémiologiques de la maladie : dispositifs d'estimation des risques en temps réels

Profil épidémiologique de la maladie

De mars 2005 à la fin septembre 2006, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) estimait à 266 000 le nombre de cas de chikungunya à l'île de La Réunion (785 000 habitants). Parmi les cas âgés de plus de 10 ans, 273 personnes avaient été atteintes de formes sévères (avec mise en jeu du pronostic vital immédiat), dont 59 % étaient âgées de 65 ans et plus, et l'infection par le virus chikungunya avait été confirmée chez 246 d'entre elles. Cent un de ces cas sévères présentaient des co-morbidités et 27 % de ces cas confirmés sévères sont décédés. De plus, une transmission materno-fœtale a été rapportée 47 fois (confirmée pour 40 cas, dont un nouveau-né décédé). Fin septembre 2006, 248 certificats portant la mention « chikungunya » parmi les causes directes ou indirectes de décès avaient été transmis à l'Inserm. L'âge médian au moment du décès était de 79 ans (de 0 à 102 ans), et le sex-ratio (homme/femme) de 0,95. En date du 6 juin 2006, l'InVS et l'Inserm ont conduit une analyse évaluant la surmortalité (toutes causes de décès) entre décembre 2005 et avril 2006, simultanément à la seconde vague épidémique, atteignant un maximum de mortalité en excès de + 34,4 % en février 2006, au moment du pic d'incidence [6]. La mortalité directement due au virus du chikungunya a probablement été beaucoup plus rare (comme dans le cas de

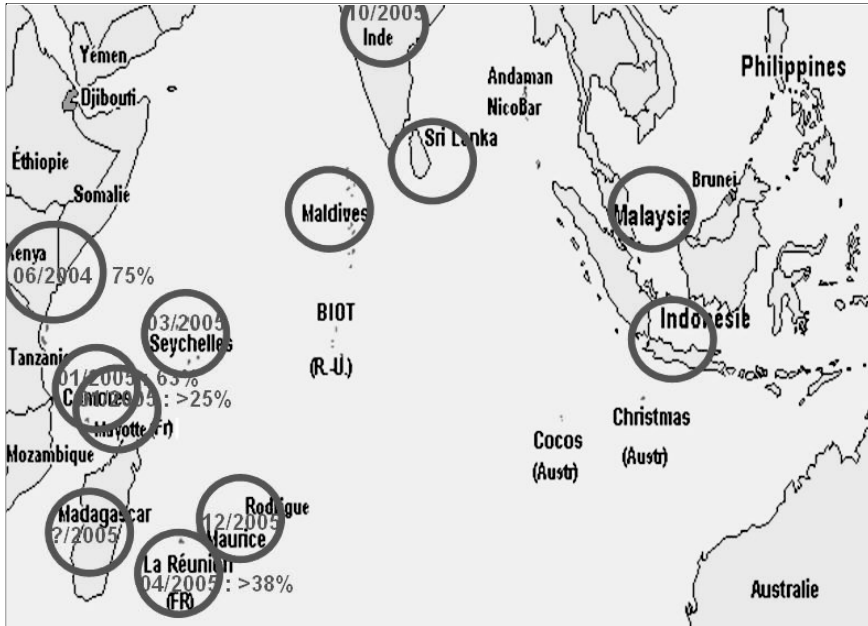


Figure 1 : Carte de la progression de l'épidémie de chikungunya d'origine est-africaine en 2004-2006 (arrêtée en février 2007 – sources OMS, ProMED, ICEID, Cellule Chik).

la grippe ou la canicule), que la surmortalité indirecte survenant chez des personnes souffrant par ailleurs d'autres affections sous-jacentes sévères. Par ailleurs, l'Europe enregistre de nombreux cas d'importation (807 cas rapportés en France, 117 au Royaume-Uni fin septembre 2006, source InVS et [10]), laissant craindre la survenue future de cas, voire de foyers autochtones, y compris dans des régions septentrionales du globe où *Aedes albopictus* poursuit sa progression inexorable.

Un modèle aux conséquences épidémiologiques proches de celles d'une pandémie de grippe à l'échelle d'une région

Au cours du premier trimestre 2006, la situation de La Réunion ressemblait au scénario que prévoient de nombreux experts dans le cas d'une pandémie grippale en métropole : un important taux d'attaque (30 à 40 % de la population générale) et un excès de mortalité de toutes causes supérieur ou égal à 10 % entre janvier et mars (34,4 % en février 2006), soit des niveaux voisins, voire supérieurs en proportion à ceux liés à la canicule d'août 2003 (excès de mortalité de 15 000 décès), et très supérieurs à ceux attribués chaque année à la grippe saisonnière (où l'on enregistre en moyenne 4 % d'excès de mortalité au cours des mois épidémiques, avec 6 000 décès en excès attribuables à la grippe, en France). La différence notable avec un processus épidémique grippal est l'absence de contagiosité directe des malades. En effet, la transmission du virus en cause étant vectorielle a réduit ainsi, en partie, les contraintes de la prise en charge sanitaire. Ajouté aux conséquences sanitaires, l'impact économique direct et indirect de l'épidémie de chikungunya

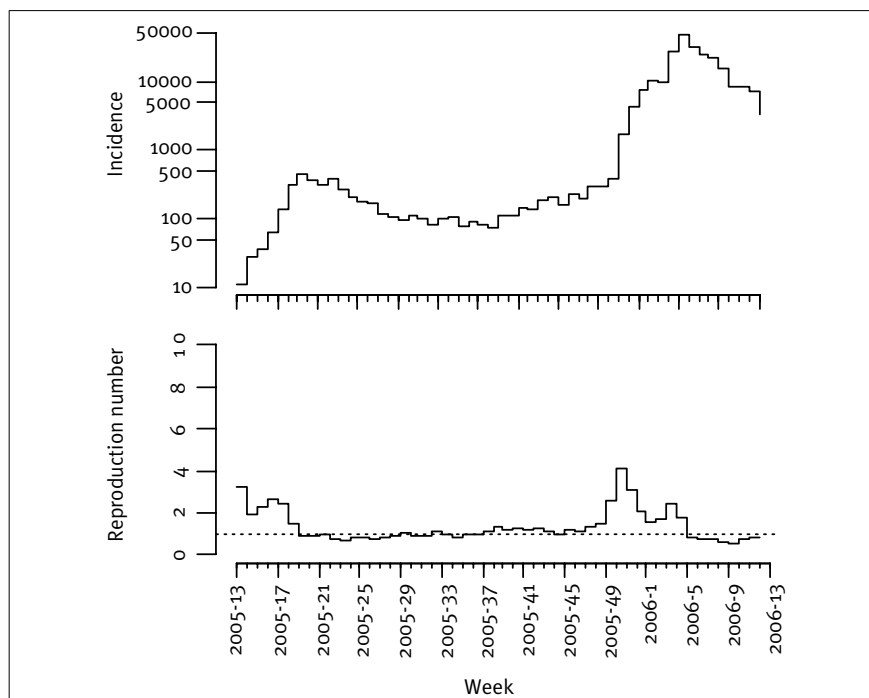


Figure 2 : Courbe de l'incidence (graphe du haut, l'axe des ordonnées est logarithmique) et taux de reproduction (graphe du bas) de l'épidémie de chikungunya, La Réunion 2005-2006, d'après les données publiées par l'InVS et la CIRE de La Réunion (d'après Pierre-Yves Boëlle et coll. *Investigating transmission in a two waves epidemic of Chikungunya fever, Réunion Island. Vector Control Diseases*, 2007, sous presse).

a été majeur sur l'île et pourrait constituer un « laboratoire » d'étude de l'impact d'une forte épidémie en pays développé. L'*Oxford Economic Forecasting Group* a estimé entre 1 % et 6 % la perte du PIB causée par une prochaine pandémie grippale dans le monde [11]. Par analogie et en rapportant – rapidement et grossièrement – ces chiffres à l'île de La Réunion dont le PIB était de l'ordre 100 à 600 millions d'euros, l'épidémie actuelle conduirait à des pertes de l'ordre 100 à 600 millions d'euros. Pour mémoire le tourisme qui a été particulièrement affecté et qui occupait avant la crise le tiers des parts de marché du secteur dans l'Océan Indien et le deuxième rang après l'île Maurice, représentait 360 millions d'euros avant la crise épidémique, et sa chute serait estimée en octobre 2006 d'environ 60 % à La Réunion.

Estimer l'ampleur du risque : deux approches méthodologiques pour estimer le taux d'attaque par la séroprévalence

Face à l'émergence du chikungunya à La Réunion et à Mayotte, en l'absence de données venant de l'Océan Indien en février 2006 (les données relatives aux forts taux d'attaque constatés au Kenya en juin 2004 et aux Comores en janvier 2005 ont été rendues publiques en mars 2006), en l'absence d'estimation de la proportion de formes asymptomatiques de l'infection, il

convenait de disposer rapidement d'une estimation de l'ampleur de l'épidémie, même non terminée. En effet, les conséquences pour les autorités sanitaires n'auraient pas été identiques si l'on découvrait que plus de 75 % de la population avait été contaminée et donc offrait une barrière contre tout risque de résurgence épidémique dans les années à venir, ou si – comme c'est actuellement le cas – une proportion moindre de la population devait être contaminée, ce dernier résultat nécessitant d'accroître la vigilance, d'augmenter les moyens de lutte et de prévention anti-vectorielle, et de développer et maintenir un haut niveau de mobilisation citoyenne. L'approche « académique » reposant sur un échantillonnage rigoureux et la mobilisation d'équipes formées se déplaçant en tous points de l'île étaient nécessaires à conduire, mais incompatibles avec la nécessité de disposer de résultats rapides, mêmes s'ils devaient être approchés. La cellule a donc recommandé la mise en œuvre d'une approche méthodologiquement moins précise et épidémiologiquement plus biaisée qui s'est avérée très utile, tant à La Réunion où elle est venue conforter les chiffres de la veille sanitaire, écarter l'existence d'une forte proportion d'asymptomatiques, et permettre de recommander de ne pas baisser la garde pendant tout l'hiver austral, qu'à Mayotte, où l'étude de séroprévalence est venue également pointer l'imprécision des données de veille sanitaire, et redresser les chiffres estimant l'ampleur de l'épidémie. Les deux enquêtes rapides ont vu la précision de leurs résultats confirmée par les études de séroprévalence plus académiques menées durant les périodes hivernales, et dont les résultats ont été rendus publics plusieurs mois après la fin de l'épidémie (novembre 2006). Ces dernières études, permettant un accès direct auprès des personnes prélevées, ont autorisé également la conduction d'enquêtes épidémiologiques et sociologiques combinées.

Méthode approchée rapide

Une enquête de séroprévalence a été réalisée dans un contexte d'urgence épidémique par le Centre d'Investigation Clinique-Épidémiologie Clinique de La Réunion auprès de 900 femmes enceintes ayant eu un prélèvement de sang à La Réunion entre le 15 janvier et le 15 février 2006. Les résultats ont été communiqués à la Préfecture de Saint-Denis de La Réunion le 8 mars 2006 par la cellule de coordination des recherches sur le chikungunya. Ils indiquaient que 18 % femmes avaient une sérologie positive pour le virus de chikungunya. Ces sérologies avaient été effectuées par le centre national de référence des arboviroses (H. Zeller, Institut Pasteur, Lyon). Ce taux de séroprévalence approchée (18 %), extrapolé à la population réunionnaise, quels que soient l'âge et le sexe, correspondait à une estimation de la population infectée de l'ordre de 140 000 personnes. Cette enquête ne portait pas sur une population parfaitement représentative de la population réunionnaise, mais a permis de fournir la première estimation du nombre de personnes infectées par le virus du chikungunya dans l'île. Concomitamment, l'Institut de Veille Sanitaire, dans son bulletin du 23 février 2006 estimait à 157 000 le nombre de personnes cliniquement atteintes de chikungunya. Les résultats de l'enquête de séroprévalence avaient permis d'envisager dès la phase précoce de l'épidémie que les formes asymptomatiques du chikungunya, si elles existaient, étaient probablement en faible proportion. Les résultats de cette enquête conduisaient aussi à souligner que plus de 80 % de la population

réunionnaise restait à risque de contracter le chikungunya. Sachant que la littérature médicale rapporte des épidémies de chikungunya dans le passé ayant pu atteindre jusqu'à 90 % de la population, le message délivré alors avait été de souligner la nécessité de maintenir une grande vigilance, tant concernant l'actuelle épidémie, que pour le risque de résurgence après l'hiver austral. Il fut aussi convenu de réitérer cette enquête durant l'hiver (juin-septembre 2006) pour affiner ces prévisions, selon une méthodologie plus « académique », c'est-à-dire à partir d'un échantillon représentatif de la population réunionnaise (des deux sexes, et de tous âges).

Une enquête sérologique rapide et approchée, similaire sur le plan méthodologique à celle conduite à La Réunion, a été diligentée par l'InVS à Mayotte quelques semaines plus tard, conduisant – à l'inverse de ce qui a été observé à La Réunion – à un redressement spectaculaire des chiffres fournis par la veille sanitaire à Mayotte, les chiffres de séroprévalence chez les femmes enceintes étant similaires à ceux observés à La Réunion, alors que la veille sanitaire n'avait rapporté à Mayotte que des incidences faibles de l'ordre de 5 % de la population. Une enquête de méthodologie « académique » faite en novembre 2006 devait confirmer ces résultats préliminaires, et montrer que de nombreuses infections étaient passées inaperçues à Mayotte (formes pauci-symptomatiques ou considérées comme asymptomatiques dans une proportion de plus de 25 %) par rapport à La Réunion (6 %).

Méthode « académique »

La collecte des données de l'enquête de séroprévalence de méthodologie « académique », reposant sur un échantillon représentatif de la population réunionnaise, avec enquête associée de chacune des personnes prélevées, s'est déroulée sur deux mois entre le 17 août et le 20 octobre 2006. Les résultats relatifs à cette enquête de séroprévalence ont été annoncés le 15 novembre 2006 lors d'une conférence de presse et après validation en comité de pilotage le jour même. Il s'agissait d'une enquête transversale réalisée au moyen d'un sondage probabiliste à deux degrés.

- Au premier degré, tirage au sort de 3 032 logements selon indications de l'INSEE après stratification sur la taille de la commune en nombre d'habitants (> ou < = à 10 000 habitants) et le type de logement (individuel, collectif de moins de 21 logements, collectif de plus de 21 logements).
- Au second degré, tirage au sort par l'enquêteur d'une personne (personne index) parmi celles vivant dans le logement (résidence principale). La méthode employée est la méthode de type Kish (lettre du jour confrontée à la liste des prénoms des personnes vivant dans le ménage). 2 513 personnes index ont ainsi été enquêtées. Le taux de participation à l'enquête a été de 2 513 / 3 032 soit 83 %.

L'enquête s'est déclinée en trois volets :

- recueil d'un échantillon sanguin de la personne sur buvard ;
- questionnaire individuel ;
- fiche d'observation de l'habitat de la personne enquêtée remplie par l'enquêteur.

Pour les besoins de l'enquête, 31 enquêteurs ont été déployés sur l'ensemble du territoire (25 le premier mois d'enquête et 23 le second). Pour

estimer par un sondage aléatoire simple, une prévalence attendue de 35 %, avec une précision de ± 2 %, un risque de première espèce de 5 %, il était nécessaire d'inclure 2 200 personnes. En tenant compte d'un éventuel effet grappe et d'un taux de refus de 20 %, il a été décidé de sélectionner 3 032 sujets. Un prélèvement sanguin a été réalisé par la personne enquêtée à l'aide d'un auto piqueur à usage unique. La goutte de sang prélevée déposée sur un buvard a été analysée par le service de bactériologie du GHSR (service du Dr Michault).

Parmi les 2 513 sujets enquêtés, 71 ont été exclus : 39 avaient un prélèvement sanguin insuffisant (et impossible à refaire) ; 22 avaient un résultat de sérologie ininterprétable ; enfin 10 présentaient une donnée manquante irrécupérable sur la date de naissance ou la composition familiale. Finalement, ce sont les données relatives à 2 442 personnes index qui ont permis une extrapolation des résultats à la population totale de La Réunion. La prévalence du chikungunya à l'île de La Réunion durant l'hiver austral 2006 était de 38,25 %. (IC 35,9-40,6). 6 % des déclarations spontanées d'un antécédent de chikungunya étaient rapportées chez des personnes séronégatives, et 6 % de déclarations spontanées d'absence d'antécédent étaient rapportées chez des personnes séropositives pour le virus du chikungunya. La séroprévalence était différente selon les zones d'habitation ($P < 0,0001$) : Nord 29,6 %, Sud 38,0 %, Ouest 41,4 %, Est 48,0 %, et selon le type de logement ($P < 0,0001$) : de type collectif 23,1 %, IC 95 % [19,4-27,3], de type individuel 42,9 %, IC95 % [40,1-45,7]. La séroprévalence était similaire selon le sexe (hommes 37,7 %, femmes 38,7 %), mais différente selon l'âge ($P < 0,0001$) :

0 - 9 ans : 26,8 % IC95 % [20,6-34,0]
 10-19 ans : 42,0 % IC95 % [36,0-48,1]
 20-29 ans : 33,7 % IC95 % [27,9-40,1]
 30-39 ans : 38,0 % IC95 % [32,0-44,0]
 40-49 ans : 38,9 % IC95 % [33,5-44,4]
 50-59 ans : 42,9 % IC95 % [36,8-49,2]
 60-69 ans : 49,9 % IC95 % [43,0-56,9]
 70-79 ans : 61,9 % IC95 % [52,5-70,4]
 80-89 ans : 45,5 % IC95 % [32,5-59,1]
 90 et plus : 54,2 % IC95 % [21,6-83,5]
 IC 95 % : *intervalle de confiance à 95 %.*

Aspects environnementaux de la maladie : vecteurs entomologiques, rôles des espèces animales et impacts de la lutte anti-vectorielle

Une situation entomologique préfiguratrice des futures émergences en zones urbaines et péri-urbaines

Des moustiques vecteurs hautement adaptés aux zones urbaines

La transmission à l'homme des virus responsables du Chikungunya et de la dengue (qui sévit désormais dans toutes les régions inter-tropicales) est assurée par des moustiques vecteurs (du genre *Aedes*) hautement adaptés aux milieux urbains et péri-urbains. Les gîtes larvaires de ces moustiques sont ubiquitaires domestiques, péri-domestiques voire naturels et diminuer leur densité nécessite une forte mobilisation conjointe des populations et des services publics. Par ailleurs, dans le cas de l'île de La Réunion, des populations du vecteur *Aedes albopictus* sont abondantes également dans les zones non habitées. L'ampleur de l'épidémie à virus Chikungunya, ainsi que la transmission du virus dengue 2 en 1977, et du virus dengue 1 en 2004 et 2005, militent en faveur d'une révision du statut vectoriel de cette espèce jusque-là considérée comme vecteur secondaire. Cette révision est d'autant plus urgente à conduire que ce vecteur est en expansion rapide dans le monde (Reiter *et coll.*, 2006).

Un déficit de connaissances concernant les vecteurs spécifiques

La crise du Chikungunya à La Réunion a mis en exergue un déficit massif des connaissances concernant la faune culicidienne de l'île et celle de la région du Sud-Ouest de l'Océan Indien. À La Réunion, des études entomologiques avaient été conduites dans les années 2000 sur les *Anopheles*, vecteurs du paludisme (Girod *et coll.*, 1999, Morlais *et coll.*, 2005) et les *Aedes*, vecteurs de dengue et de Chikungunya (Paupy *et coll.*, 2001). Mais depuis deux ans aucune recherche n'était plus conduite sur les 12 espèces de moustiques de l'île. Par ailleurs, le poste d'entomologiste de la DRASS était resté vacant pendant plusieurs mois. À Mayotte, où les environnements anthropiques et naturels subissent actuellement de profondes mutations, les données entomologiques paraissent encore plus parcellaires. À ce jour, 36 espèces de moustiques ont été signalées dont au moins trois espèces vecteurs potentiels des virus Chikungunya et dengue (*Aedes aegypti*, *Ae. albopictus* et *Ae. simpsoni* s.l.). Une recherche, réalisée par une étudiante en thèse, va permettre d'étudier la biologie, le rôle du vecteur, la distribution et la compétition entre ces espèces, etc. La très forte diversité culicidienne observée à Madagascar (plus de 200 espèces) impose d'intégrer cette « île continent » dans les réseaux de recherche et veille dans l'Océan Indien.

Le vecteur *Aedes albopictus* à La Réunion

Niches écologiques et biologie

La répartition d'*Aedes albopictus* à l'île de La Réunion a été précisée par des prospections très approfondies de la DRASS et de l'IRD. Le vecteur est présent dans toutes les zones habitées jusqu'à 1 250 mètres d'altitude en hiver et

au-delà en été. Il est malheureusement également présent dans les ravines reculées non habitées, qui constituent un habitat refuge pour l'espèce.

La nature et la productivité des gîtes larvaires ont été étudiées dans plusieurs régions de l'île. Les fûts, les pneus et les soucoupes de fleurs sont les gîtes larvaires les plus abondants et les plus productifs. Lors des enquêtes en 2006, un tiers des collections d'eau étudiées contenait des larves d'*Aedes albopictus*. Dans les environnements sauvages, les gîtes larvaires sont essentiellement les creux de rochers et les bambous coupés.

Le cycle nyctéméral d'agressivité d'*Aedes albopictus* a été étudié par l'IRD. Les deux pics d'agressivité se situent entre 8 h 00 et 10 h 00, puis entre 16 h 30 et 19 h 30. *Aedes albopictus* peut cependant piquer à toute heure de la journée et de la nuit. Une étude réalisée en janvier 2007 montre que près de 86 % des piqûres avaient lieu à l'extérieur, et 14 % dans les habitations. Des études sur le développement larvaire sont en cours montrant que la durée et la survie sont très dépendantes de la température, la durée de développement larvaire s'étalant de 8 à 35 jours selon la température. La durée de vie des adultes mâles et femelles en fonction de la température est en cours d'étude. Les résultats préliminaires montrent que plus de la moitié des femelles d'*Aedes albopictus* vit au-delà de 4 semaines aux températures habituelles de La Réunion. La fécondité est également fonction de la température et peut varier entre 50 et 100 œufs par ponte (Delatte *et coll.* Soumis).

Rôle vecteur d'Aedes albopictus

Des études conduites en 2006 par l'IMTSSA de Marseille, sur des échantillons de moustiques adultes et larves de La Réunion récoltés par la DRASS et IRD, avaient démontré par isolement et technique PCR de biologie moléculaire qu'*Aedes albopictus* était le vecteur du virus Chikungunya. Le virus avait été retrouvé de 24 lots d'adultes et de 2 lots de larves, confirmant ainsi que la transmission verticale, de la femelle moustique à sa descendance est possible.

Ces résultats ont été confirmés expérimentalement à l'Institut Pasteur de Paris. Huit populations de moustiques de La Réunion et trois de Mayotte ont été testées vis-à-vis de souches de Chikungunya isolées à La Réunion et comparées avec des populations africaines et asiatiques. Dans tous les cas, les taux d'infections observés en laboratoire sont supérieurs à 80 % démontrant qu'*Aedes albopictus* de l'Océan Indien est un très bon vecteur du virus Chikungunya (Vazeille *et coll.* Soumis).

Sensibilité aux insecticides

Des *Aedes albopictus* de 8 sites différents de l'île de La Réunion ont été testés selon les protocoles standards OMS à la DRASS de Saint-Denis, avec le soutien de l'IRD, vis-à-vis des deux insecticides utilisés en 2006 : Deltaméthrine et *Bacillus thuringiensis israelensis*. Toutes les populations de moustiques se sont révélées sensibles aux doses opérationnelles.

Impact entomologique des campagnes de sensibilisation à la destruction des gîtes larvaires

Les indices entomologiques de risques ont été mesurés par la DRASS dans sept quartiers de l'île de La Réunion avant, puis 2 jours, 15 jours et 30 jours

après l'opération Kass Moustik des 28 et 29 octobre 2006 afin d'évaluer l'impact entomologique à court et moyen termes des campagnes de sensibilisation.

Les grandes tendances, analysées par le CIRAD, l'IRD et la DRASS montrent une baisse importante des indices de risques (indice de Breteau : nombre de récipients contenant des larves d'*Aedes albopictus* pour 100 habitations) immédiatement après la campagne Kass Moustik. « Kass Moustik » signifie en créole : « casser » le moustique. Des différences importantes sont cependant observées selon les quartiers. Malheureusement dans la plupart des quartiers, à l'exception notable de Saint Benoît, les indices augmentent de nouveau un mois après la campagne, suite aux pluies, montrant que cette campagne n'a eu qu'un effet à court terme.

Les vecteurs à Mayotte

Une étude approfondie sur la distribution et la biologie des vecteurs est en cours à Mayotte associant la DASS, l'IRD et le CIRAD.

Au total 36 espèces de moustiques ont été signalées à Mayotte. Bien que le virus n'ait pas été mis en évidence chez les moustiques lors de l'épidémie de 2006, la transmission a très certainement été assurée par *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* tous deux présents sur l'île. Une troisième espèce, *Aedes simpsoni*, pourrait jouer un rôle secondaire. Une carte de la répartition et l'étude des gîtes larvaires de chacune de ces espèces sont en cours.

Aedes albopictus, qui s'est établi récemment à Mayotte, est majoritaire en site urbain, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* sont présents à égalité en sites plus ruraux, alors que *Aedes simpsoni* est surtout observé dans les zones naturelles.

Comme à l'Île de La Réunion, ces espèces colonisent des gîtes de développement larvaire très variés (pneus, bidons, boîtes de conserves, cassettes, bouteilles, feuilles engainantes, creux de bambous, creux de rochers).

Les projets de recherches en cours sur les vecteurs

Trois projets concernant les vecteurs ont été financés par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

- EntomoCHIK qui étudie la biologie, la distribution, la compétence vectorielle et la génétique d'*Aedes albopictus* (coordinateur : Didier Fontenille, IRD) ;
- CHIKVENDOM qui étudie les interactions entre *Aedes albopictus*, le virus Chikungunya et les bactéries portées par le vecteur (coordinateur : Patrick Mavigui, CNRS) ;
- ANTROPOMTV une étude à dominante anthropologique de la gestion des maladies transmissibles vectorielles et en particulier du Chikungunya par les populations qui vivent à La Réunion, incluant la « gestion des vecteurs » (coordinateur : Daniel Bley, CNRS).

Un autre projet concernant le vecteur a obtenu un financement de l'Afssset

- Perception et acceptabilité des risques liés à l'usage des pesticides contre les vecteurs (coordinatrice : Olga Odinetz, IRD).

Place des animaux dans l'épidémie de Chikungunya dans l'Océan Indien

L'origine animale du virus du chikungunya semble être les primates sans réelles études probantes. On sait que les primates font de fortes virémies, des

séroconversions nettes et persistantes, et qu'ils sont fortement soupçonnés d'être à l'origine de poussées épidémiques. Dans la littérature, sont ainsi cités *Cercopithecus aethiops*, singes verts (ou *vervet monkey*), qui vivent en lisière des zones boisées et dans les savanes africaines, du Sénégal à la Somalie, et jusqu'en Afrique du Sud (Kaschula *et coll.*, 1978) ; et *Papio ursinus* – Chacma baboon ou babouins, très répandus en Afrique, en Asie et dans de nombreux zoos. Des cycles viraux ont été décrits impliquant *Aedes africanus* et *Ae. fuscifer-taylori* qui seraient alors des vecteurs pouvant transmettre le virus à l'homme. Les primates pourraient aussi servir de réservoirs. On cite des babouins divers (*Papio drogueri*), Colobes à épaules blanches, abyssins (*Colobus abyssinicus*), macaques d'Asie (*Macaca fascicularis* ; Inoue *et coll.*, 2003 ; Marchette *et coll.*, 1978), (*Presbytis sp.s* Entelles d'Asie, très communs dans des zones où la proximité homme-animal est forte).

Les espèces animales : réservoir du virus ?

Dans le cas de l'épidémie de Chikungunya dans l'Océan Indien de 2005-2006, la transmission semble principalement limitée à un cycle homme-homme via *Ae. albopictus*. Toutefois, les alphavirus sont présents chez de très nombreuses espèces animales (vertébrés terrestres et aquatiques, des reptiles aux mammifères) et présentent une grande aptitude à s'adapter et à franchir les barrières spécifiques. La littérature rapporte assez fréquemment des séroconversions de reptiles, d'oiseaux, de mammifères domestiques, de rentes, et sauvages souvent familiers, et donc proches des sites des vecteurs anthropophiles (Sixl *et coll.*, 1988 ; Sidenko *et coll.*, 1974 ; Renaudet *et coll.*, 1978 ; Olaleye *et coll.*, 1989 ; Konstantinov, 1990). Pour autant, il n'y a pas d'éléments probants indiquant que ces animaux porteurs avaient été de véritables réservoirs du virus. La raison principale de cette méconnaissance tient au fait que les principales études menées sur le Chikungunya ont été réalisées en situation épidémique, et donc lorsque les hommes comme la faune domestique ou sauvage sont à haut risque d'infection. Il est donc apparu nécessaire d'engager des recherches prospectives plus approfondies (notamment durant des phases d'accalmie épidémique) sur l'implication éventuelle de la faune terrestre dans le pathosystème viral.

À ce jour, des missions de terrain ont permis d'organiser et de récolter des échantillons d'organes et de tissus (plus de 1 500) sur toutes les espèces domestiques et familières de La Réunion, Mayotte et Maurice, des oiseaux sauvages (4 espèces), des vertébrés sauvages (rongeurs, chiroptères, notamment) et des reptiles, des primates et lémuriens du zoo de St Denis de La Réunion. Les échantillons ont concerné des zones fortement infectées (cas humains), des cas de suspicion et des zones régulièrement réparties sur toute La Réunion. Le projet sera poursuivi par une exploration plus approfondie de la présence et/ou de contacts viraux chez les animaux de La Réunion et d'autres îles de la région. Ce projet sera appuyé par un projet accepté par l'ANR (ChikAni).

Projet ChikAni

L'objectif du projet ChikAni était de poser les bases de l'étude du rôle des vertébrés dans l'épidémiologie du Chikungunya à La Réunion. Pour ce faire, une campagne de prélèvement sur 19 espèces principales de vertébrés terrestres, domestiques et sauvages, a été menée de mai à juillet 2006. Des

prélèvements ont également été réalisés sur des lémurs bruns de Mayotte et des macaques crabiers de l'île Maurice. Au total, plus de 1 500 échantillons de sérums ont été récoltés, auxquels s'ajoutent des organes prélevés sur les rongeurs, musaraignes et geckos. 807 sérums ont été analysés par qRT-PCR pour détection du génome viral, mais aucun échantillon n'est apparu positif. À ce jour 492 sérums de 9 espèces domestiques de La Réunion ainsi que 51 lémurs bruns de Mayotte ont été analysés par séroneutralisation. Le pourcentage d'individus positifs par espèce est très élevé : 90 % pour les chiens, 53 % pour les chats, 69 % pour les équidés testés (chevaux et ânes). Chez les animaux de rente, le pourcentage de séropositifs dépasse 75 % chez les ovins et les porcins et est proche de 100 % pour les bovins et les caprins. Enfin, 47 % des poules sont positives. Les lémurs bruns ont le pourcentage le plus faible avec 23 % d'individus positifs.

Ces résultats doivent être confirmés par des essais inter laboratoires et d'autres méthodes avant d'en tirer des conclusions hâtives. Ils suggèrent sur un large panel d'espèces et de populations de La Réunion et de Mayotte en 2006, que des animaux domestiques, de rentes et les animaux de la faune sauvage, ont été en contact avec le virus du Chikungunya via des infestations par les vecteurs. Mais ils ne donnent pas d'information quant au devenir du virus chez l'Animal.

De tels niveaux d'attaque pour un spectre d'espèces aussi large n'ont jamais été observés par le passé. Le pourcentage très élevé de séropositifs sous réserve d'une validation en cours, ouvre la question du portage viral des animaux, de la préférence trophique du vecteur, de la diversité du virus du Chikungunya et des conséquences épidémiologiques et de santé publique sur le cycle de transmission du virus du Chikungunya à La Réunion.

C'est pourquoi, le projet sera poursuivi par une exploration plus approfondie de la présence et/ou de contacts viraux chez les animaux de La Réunion et d'autres îles de la région. Des infections expérimentales sont aussi envisagées pour explorer la piste d'une éventuelle répllication virale. Ce projet sera appuyé par un soutien de l'ANR. Mais sans les crédits d'urgence accordés par l'INRA, il n'aurait pas été possible d'apporter les éléments supportant le projet à l'ANR.

Le projet ChikAni a bénéficié d'une coordination avec les autres programmes mises en œuvre par les autres organismes, notamment EntomoChik. Les projets d'infections expérimentales bénéficieront de l'expérience acquise dans la reproduction de la maldie chez le macaque (projet PrimaChik, infections expérimentales de macaques pour l'évaluation de molécules et biothérapies).

Évaluation de l'impact environnemental de la lutte anti-vectorielle

Dans le contexte de la crise de Chikungunya à La Réunion, l'Afsset a été saisie par ses ministères de tutelles le 10 février 2006, d'un travail d'évaluation comparative de l'efficacité et du risque sanitaire et environnemental des produits à base de deltaméthrine et de fénitrothion utilisés pour la lutte anti-vectorielle adulticide. Il s'agit en particulier de réaliser d'une part une synthèse des informations disponibles sur la physico-chimie de ces substances et d'autre part une évaluation des risques sommaire pour le travailleur, le consommateur, et l'homme à travers

l'environnement. Dans ce contexte, deux projets ont été soumis par l'IRD, pour financement par l'Afsset :

- Évaluation de nouveaux candidats insecticides et de nouvelles stratégies pour la lutte contre les moustiques vecteurs d'arboviroses – Vincent Corbel / Martinique ;
- Perception et acceptabilité des risques liés à l'usage des pesticides utilisés contre les moustiques vecteurs du virus Chikungunya à La Réunion – Olga Odinetz / La Réunion.

En ce qui concerne le risque environnemental à proprement parler, l'évaluation des impacts à court terme des insecticides sur les vertébrés et invertébrés non-cibles a été réalisée par la DIREN de La Réunion, sous la conduite d'un groupe d'experts qui a rendu, en juin 2006, un rapport indiquant que les traitements anti-vectoriels n'ont pas eu de conséquences immédiates graves sur les milieux et la faune terrestres et aquatiques, mais que cela ne préjuge en rien des risques représentés par les effets à long terme. Ce rapport émet donc un certain nombre de recommandations relatives aux protocoles de lutte anti-vectorielle et à la mise en place d'un suivi à long terme des impacts environnementaux de la lutte anti-vectorielle.

Le projet EnviroChik

C'est précisément à ce niveau que l'Inra a proposé de mobiliser ses compétences acquises durant près de 10 ans de suivi de l'impact environnemental de la démoustication en métropole, ayant notamment conduit à la publication d'un arrêté préfectoral encadrant les pratiques de démoustication. Dans le cas spécifique de La Réunion, des partenaires métropolitains et réunionnais ont préparé un projet d'évaluation intégrée du risque environnemental des insecticides utilisés pour la lutte contre les moustiques vecteurs du virus de Chikungunya et d'autres arbovirus (projet EnviroChik, soumis à l'appel à projets SEST de l'ANR, sous la responsabilité de Laurent Lagadic (INRA, Rennes ; coordinateur principal), Serge Quilici (CIRAD, Saint-Pierre ; coordinateur du dispositif réunionnais) et Éric Thybaud (INERIS, Verneuil-en-Halatte ; coordinateur du dispositif métropolitain)).

Le projet EnviroChik avait pour objectif de définir et mettre en œuvre une démarche intégrée d'évaluation des risques environnementaux sur le long terme liés à l'utilisation d'insecticides pour la lutte contre les moustiques vecteurs d'arboviroses à La Réunion. Cette démarche devait inclure une analyse de la perception et de l'acceptabilité des risques par les différents acteurs concernés par la démoustication et devait conduire à des recommandations concernant l'usage des pesticides (insecticides déjà utilisés ou nouveaux produits dont l'usage pourrait être amené à se développer) dans la perspective de la mise en place, sur le long terme, de méthodes de lutte anti-vectorielle respectueuses de la qualité de l'environnement.

Le projet reposait sur des champs de recherche complémentaires qui s'inscrivent dans la définition d'objectifs spécifiques :

- le suivi du devenir des produits de démoustication dans l'environnement ;
- la recherche des impacts de l'exposition aux insecticides sur les populations et communautés d'animaux (vertébrés et invertébrés) ;
- l'identification des groupes animaux à risque au sein de la faune terrestre et aquatique ;

- l'analyse des dimensions sociales de la lutte anti-vectorielle, notamment la représentation, la perception et l'acceptabilité des risques.

Afin d'appréhender les phénomènes de manière systémique et de mieux comprendre leur pluridimensionnalité, le projet EnviroChik reposait sur un réseau d'interactions entre opérateurs réunionnais et structures d'appui en métropole. Dans la perspective inéluctable que se mette en place, sur le long terme, un programme de lutte anti-vectorielle à La Réunion, le projet EnviroChik devait donc fournir les bases scientifiques permettant de proposer (i) des stratégies d'utilisation d'outils d'évaluation de la qualité chimique et biologique des milieux présentant un risque de contamination par les produits de démoustication, (ii) un cadre législatif (sous la forme d'arrêtés préfectoraux, par exemple) aux pratiques de lutte anti-vectorielle, et (iii) des orientations en matière d'aménagement de nouveaux espaces de coopération entre les représentations institutionnelles et la société civile.

Malgré l'expertise des acteurs, les méthodologies éprouvées proposées et déjà évaluées par d'autres experts nationaux et européens, le projet n'a pas été retenu pour financement par l'ANR. L'investissement des partenaires scientifiques du projet EnviroChik n'a donc pas résolu les problèmes liés à l'impact environnemental de la démoustication. Dans une perspective de maîtrise de l'épidémie du chikungunya, l'évaluation des impacts de la lutte anti-vectorielle (LAV) chimique et biologique va devenir de plus en plus importante. L'analyse coût-bénéfice de cette LAV nécessitera des données objectives obtenues par des méthodes éprouvées, ce que se proposaient d'obtenir les acteurs de l'environnement et les spécialistes de l'impact écologique des pesticides.

Ainsi, il faut considérer que, malgré la mobilisation des chercheurs sur ce thème, ***il n'y a pas à l'heure actuelle d'étude programmée sur les impacts environnementaux de la lutte anti vectorielle*** qui va s'implanter de manière durable à La Réunion ni à Mayotte. Les modes de financements proposés par la communauté nationale ne se sont pas avérés adaptés (absence d'appels à projets spécifiques de l'écotoxicologie à l'ANR). Il faut espérer que la mise en place du Centre de Recherche et de Veille de l'Océan Indien permettra d'apporter des réponses aux questions environnementales posées par l'usage intensif et durable des pesticides dans le cadre de la lutte anti-vectorielle.

Aspects sociaux et culturels de la lutte contre l'épidémie : perceptions du risque de contamination et comportements préventifs des populations

Étude sur les appréhensions populaires de la maladie à La Réunion

Une recherche a été conduite par le CNRS dès le mois d'avril 2006 à La Réunion, visant à connaître et à quantifier les perceptions, les attitudes, les croyances et les comportements de la population réunionnaise face à la maladie et au risque de la contracter. L'urgence de sa réalisation correspondait à un double souci : le premier était de produire des connaissances sur ces questions centrales, par ailleurs inédites en situation épidémique, et le second était d'établir un point zéro de référence permettant d'identifier les

évolutions lors de futures enquêtes. L'objectif d'une telle enquête était également double : d'une part, identifier les facteurs déterminants des expositions et des comportements de protection en liaison avec les variables psycho-sociologiques des habitants de l'île afin d'éclairer les pouvoirs publics, d'autre part faire émerger un certain nombre de questions ou d'hypothèses à partir desquelles pourraient être lancées d'autres recherches ciblées plus approfondies. Après la décrue de l'épidémie au cours de l'hiver austral et alors que la plupart des experts prévoyait de nouvelles recrudescences (voir ci-dessous les travaux de modélisation mathématique), les résultats de ces recherches s'avéraient particulièrement précieux pour l'élaboration de stratégies et de programmes de prévention, ainsi que pour la préparation des campagnes d'information et de communication à venir sur le Chikungunya. Les principaux résultats indiquent que le fait d'être ouvrier avait multiplié le risque d'être contaminé par 1,97 et que le niveau d'études l'avait réduit de 25 % à chaque élévation d'un degré dans la grille des catégories socio-professionnelles utilisée (Odds-Ratio = 0,74). Enfin et surtout, le fait d'habiter une maison individuelle avec un jardin l'avait multiplié par 3,68. Le profil sociodémographique d'un réunionnais « à risque » en 2006 était donc celui classique des épidémies de maladies infectieuses transmissibles – catégories sociales les plus défavorisées – mais auquel s'ajoutait ici le fait de vivre dans une maison individuelle avec un jardin. De fait, la plupart des Réunionnais même d'origine modeste vit dans de petites cases créoles aux jardins très fournis qui hébergent d'excellents gîtes. Cette étude a permis de constater, que face à une exposition comparable, les groupes sociaux les plus favorisés s'étaient mieux protégés contre le virus. Les moyens de protection qui paraissaient nettement réduire la probabilité de contamination étaient les sprays et les crèmes répulsifs. Ainsi, si 36 % des répondants qui rapportaient utiliser souvent ce moyen de protection avaient été contaminés par le virus au moment de l'enquête, ils étaient 48 % chez ceux qui ne l'utilisaient jamais ($p = 0,002$). Cet effet protecteur persistait après ajustement sur le type d'habitat, c'est-à-dire en tenant compte indirectement de l'exposition des individus aux moustiques. Aucun des autres moyens de protection n'avait d'impact sensible sur la contamination. De plus, le degré d'ouverture à des croyances alternatives sur les origines ou les modes de transmission du Chikungunya, est significativement associé à la prévalence de la contamination et directement lié au défaut de protection. Ainsi, plus on croyait que le virus était susceptible de se transmettre par d'autres voies que le moustique, moins on avait tendance à se protéger contre ce dernier.

Prévalence et caractéristiques des personnes atteintes par le Chikungunya à Mayotte

À la suite, une seconde enquête concernant Mayotte a été préparée par le CNRS en collaboration avec l'InVS et la Cire Océan Indien et mise en œuvre entre le 1/12/06 et le 10/1/07 par des équipes comprenant un enquêteur et un préleveur. Ses objectifs plus larges et plus ambitieux étaient de plusieurs natures : (i) mesurer la prévalence des marqueurs sérologiques du Chikungunya au sein de la population générale à l'issue des deux vagues épidémiques 2005-2006, (ii) évaluer la proportion de formes asymptomatiques de Chikungunya ; (iii) décrire les caractéristiques de l'habitat et identifier les paramètres liés à la survenue du chikungunya ; (iv) estimer la

circulation du virus de la dengue dans l'île ; (v) évaluer les connaissances, les pratiques et les attitudes de la population vis-à-vis du risque « arboviroses » (Chikungunya et dengue).

Dans les 420 foyers qui ont participé à l'enquête, 888 personnes âgées de plus de 14 ans ont répondu aux questions et ont été testées pour la recherche d'anticorps chik et dengue :

- 38,6 % des enquêtés ont déclaré avoir contracté la maladie Chikungunya ;
- 81,4 % des « diagnostics » rapportés par les plus de 14 ans ont été confirmés par la sérologie ;
- 24,2 % des enquêtés qui pensaient avoir été contaminés ne l'étaient pas (faux positifs) ;
- 14,9 % des enquêtés qui ne pensaient pas avoir été contaminés se sont avérés positifs (asymptomatiques ?) ;
- 39,2 % avaient consulté un dispensaire, 10,8 % l'hôpital, 4,4 % un médecin libéral.

Une grande majorité connaissait les principales mesures pour réduire la présence des moustiques et des gîtes larvaires, ainsi que les mesures de protection individuelle préconisées. L'efficacité perçue des produits : en premier les moustiquaires, en dernier les produits répulsifs corporels ou ambiants. Une grande majorité déclarait se protéger, mais une faible protection a été confirmée au niveau des ménages. 77 % pensaient que la contamination se faisait par piqûre de moustique, 64 % par transfusion sanguine, 40 % par rapports sexuels, 30 % par les animaux et 21 % en serrant la main d'une personne contaminée. Les principales variables corrélées à la contamination déclarée sont l'âge (supérieur à 50 ans), la connaissance imparfaite des moyens de protection, le fait de ne posséder aucun diplôme, le mode d'habitat. La perception de l'efficacité de la protection personnelle est corrélée avec une probabilité moindre de contamination, tout comme considérer que cela ne sert à rien de se protéger pour éviter d'être contaminé.

Autres projets en sciences sociales

Par ailleurs, une troisième enquête, semblable à celle réalisée à La Réunion en mai 2006, est en cours de réalisation en Martinique (questionnaire passé par téléphone, sans prélèvement sanguin). Elle est le fruit d'une collaboration entre la Cire Antilles-Guyane et l'équipe de M. Setbon (CNRS). Les fichiers des réponses au questionnaire passé sur un échantillon de 1 100 personnes sont en cours d'analyse.

Un autre projet a obtenu un financement de l'ANR : Milieu de vie et santé : la gestion des maladies transmissibles vectorielles à La Réunion à partir de l'exemple du chikungunya. UMR 6012 – DESMID / Centre René Labusquière, Université de Bordeaux 2 / UMR 5185 ADES – SSD. Responsables du projet : Daniel Bley et Nicole Vernazza-Licht.

Mobilisation sociale

Les 28 et 29 octobre 2006 et les 17-18 février 2007, ont eu lieu les journées « Kass Moustik », sous l'impulsion de la Cellule nationale, et grâce au

concours et aux budgets de la DRASS Réunion et des associations de lutte contre le Chikungunya et de la Cellule régionale.

Les objectifs principaux étaient : la sensibilisation de la population au rôle du moustique dans la transmission de la maladie ; la destruction mécanique des gîtes domestiques et péri domestiques afin de détruire les larves d'*Aedes* et de rompre la transmission de la maladie. La promotion des 10 points-clés suivants : élimination des déchets ou objets accumulant de l'eau, élimination des pneumatiques usés, suppression des dessous de pots et les plantes en eau, des plantes accumulant les eaux de pluie, vérification des gouttières et du réseau fluvial et des fosses septiques, traitement des bassins et piscines hors d'usage, protection des réserves en eau, limitation des gîtes de repos des moustiques, contrôle de la prolifération des moustiques dans les cimetières.

Les objectifs secondaires étaient de relier sans équivoque la maladie Chikungunya à son moustique vecteur, d'améliorer la salubrité des parties habitées de l'île, d'évaluer l'impact de cette action en termes d'efficacité entomologique et épidémiologique et de promouvoir la protection individuelle par les répulsifs.

L'expérimentation clinique : vers la création d'outils pour la recherche, le diagnostic et les traitements

Apports de la biologie moléculaire

Clonage de l'ORFéome Chikungunya

Les connaissances de la biologie du virus sont d'autant plus difficiles à obtenir que les outils disponibles pour ce type d'étude sont quasiment inexistantes. Pour pallier cela, nous avons entrepris de cloner les séquences codant toutes les protéines du virus et de les introduire dans différents vecteurs d'expression. Ainsi, toutes les protéines virales entières ont été clonées dans le système *Gateway Proquest* : clonage dans un vecteur navette permettant le passage rapide par recombinaison homologue des séquences virales dans de nombreux vecteurs d'expression et clonage dans un vecteur d'appât double-hybride levure. Toutes les protéines ont, par ailleurs, été clonées en fusion pour leur ajouter une étiquette de quelques acides aminés reconnus par des anticorps monoclonaux. Ces protéines s'expriment dans les cellules de mammifères et peuvent maintenant être suivies par l'intermédiaire de leur étiquette moléculaire.

Les expériences de cartographie des interactions entre les protéines virales et les protéines cellulaires sont en cours. 36 interactants ont d'ores et déjà été identifiés (Vincent Lotteau, Inserm).

Clonage d'anticorps monoclonaux humains anti-chikungunya

L'objet du clonage d'anticorps monoclonaux humains spécifiques du virus Chikungunya est triple.

Il s'agit :

1- de produire des réactifs permettant d'étudier et de suivre le virus *in vitro* et *ex-vivo*, par exemple dans les tissus collectés par les programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) ou lors des expérimentations animales ;

- 2- de fournir des réactifs pour le diagnostic ;
- 3- de générer des anticorps médicaments neutralisant l'infection.

Pour cela, nous avons activé, transformé et cloné les lymphocytes B d'un donneur réunionnais, trois mois après sa guérison. Une trentaine d'anticorps monoclonaux ont été sélectionnés selon leur capacité à reconnaître les cellules infectées par les souches OPY-1, OPY-4 et OPY-6 fournies par X. de Lamballerie (Marseille). Parmi ces 30 anticorps, 7 ont une forte capacité à neutraliser l'infection de plusieurs types cellulaires humains par ces mêmes souches virales (un exemple de neutralisation est montré en Figure 3). Trois de ces anticorps neutralisants sont maintenant en phase de production intensive et leur pouvoir neutralisant *in vivo* sera prochainement évalué chez le macaque en collaboration avec le CEA (R. Legrand). Parallèlement, d'autres études sont en cours pour compléter le processus de sélection des anticorps monoclonaux humains qui seront utilisés pour la production des lots cliniques. Le LFB reclonera les séquences de ces anticorps pour les introduire dans des lignées cellulaires validées par l'Afssaps pour la production de molécules à usage thérapeutique humain.

Enfin, toutes les souches d'origine réunionnaise qui ont été testées sont neutralisées par ces anticorps. Les souches plus anciennes comme celle du candidat vaccin de l'armée américaine en cours d'évaluation par l'Inserm n'ont pas encore été testées. Cependant, la plupart des anticorps neutralisants que nous avons sélectionnés neutralise aussi le virus Ross River, un virus proche mais différent du virus Chikungunya, suggérant très fortement que ces anticorps neutraliseront les souches anciennes de Chikungunya.

Essais thérapeutiques

Le macaque cynomolgus (Macaca fascicularis) originaire de l'île Maurice, un modèle animal

Une équipe du CEA de Gif-sur-Yvette (Roger Legrand) en collaboration avec des collègues de l'Inserm, de l'INRA, des Hôpitaux de Paris et de Marseille, de l'ENV Nantes ont mis au point un modèle animal prometteur. Il a permis de caractériser l'évolution biologique et clinique de l'infection en relation avec les événements immunopathologiques précoces et tardifs (réponse immunitaire innée/inflammation, réponses humorales et cellulaires spécifiques), d'explorer les sites anatomiques et tissulaires de la réplication virale précoce et éventuellement tardive et d'identifier l'origine des arthralgies persistantes. L'infection expérimentale des macaques *fascicularis* originaires de l'île Maurice par le CHIKV est caractérisée par des signes cliniques et un profil d'évolution des paramètres virologiques et immunologiques proches de l'infection humaine. Ce modèle, dans lequel un effet dose semble mis en évidence, apparaît adapté à l'étude de la physiopathologie ainsi que des traitements et des stratégies préventives de l'infection. Des essais ont permis d'évaluer l'intérêt de la chloroquine comme molécule préventive. Ce modèle sera utilisé pour des essais d'immuno-thérapie et vaccinaux (Cf. *Supra*).

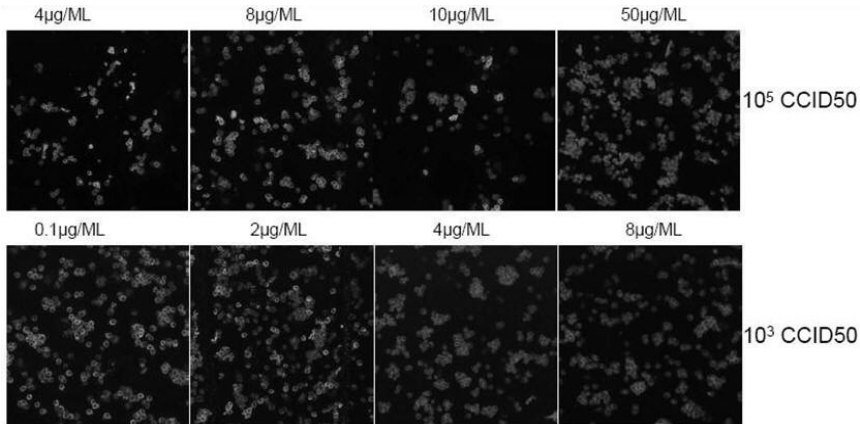


Figure 3 : Potentiel inhibiteur de la chloroquine sur le virus de Chikungunya par expérimentation « ex-vivo » (source Xavier de Lamballerie, Unité des Virus Émergents, Université de Marseille). Les plages vertes (à gauche) indiquent la présence de cellules infectées par le virus ; sous forte concentration de chloroquine (à droite) on note l'absence de points clairs.

Production d'immunoglobulines hyper immunes à visée thérapeutique

Les anticorps monoclonaux humains sont sans doute les meilleurs outils d'immunothérapie qui puissent être proposés mais la mise à disposition de ces produits est ralentie par les exigences réglementaires qui imposent le reclonage complet des anticorps dans des lignées particulières. C'est pourquoi nous avons étudié la possibilité de produire des lots cliniques d'immunoglobulines hyperimmunes à partir de donneurs de sang de La Réunion.

La recherche de médicaments aux propriétés anti-virales

Lors des épidémies de Chikungunya de 2005 et 2006, aucun traitement préventif ou curatif de l'infection virale n'était disponible. Le traitement des patients était essentiellement symptomatique, basé sur des molécules aux propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Confrontés à cette situation épidémiologique émergente dans l'Océan Indien, nous avons proposé d'adopter une stratégie de recherche de nouveaux moyens thérapeutiques adaptés à la situation d'urgence. Toute stratégie de développement « classique » de médicament aurait nécessité une dizaine d'années, sauf si l'on parvenait à éviter les étapes initiales du développement pré-clinique et clinique (phases I et II). Nous avons donc proposé de cribler les propriétés anti-virales de molécules déjà commercialisées pour d'autres indications, parmi le portefeuille d'antibiotiques, d'antipaludéens et d'antiviraux notamment. Vingt industriels ont été réunis par le ministre de la Santé et des Solidarités dès février 2006 et ont accepté d'apporter leur concours en confiant à l'Afssaps la gestion d'échantillons destinés aux laboratoires de virologie qui souhaiteraient pratiquer des tests de criblage *ex-vivo* (c'est-à-dire sur cellules infectées par le virus de Chikungunya).

Essais cliniques

La découverte des propriétés antivirales de la chloroquine *ex-vivo* (ou *in-cellulo*) (ECCMID, Nice, Avril 2006) a été réalisée à un moment où aucun modèle animal de l'infection par le virus Chikungunya n'était documenté. En conséquence, cette découverte a mené à la mise en place d'un essai clinique chez l'homme sur l'île de la Réunion, visant à évaluer l'efficacité de cette molécule dans la prévention et le traitement de l'infection par le virus chikungunya. L'étude, dirigée par le Pr. De Lamballerie, avait pour promoteur l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille et était menée par un réseau d'investigateurs constitué de médecins généralistes de l'île de la Réunion. Il s'agissait d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo qui a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes de Marseille II et a débuté à la fin du mois de mai 2006. L'industriel Sanofi-Aventis qui commercialise le produit a conditionné et fourni les produits actifs et le placebo, et a en partie soutenu l'essai, avec un co-financement d'Orphème.

Malgré une mise en place rapide, l'essai a débuté à la fin de l'épidémie de 2006, au moment du reflux de l'épidémie. Il n'a donc pas été possible d'inclure le nombre de patients initialement prévu (250 pour le protocole curatif, 500 pour le protocole préventif). Le protocole a été maintenu en 2007, mais en l'absence d'une nouvelle vague épidémique, le nombre d'inclusions n'a pas évolué de manière significative. Une analyse intermédiaire des données recueillies après inclusion de 75 patients dans le protocole curatif a montré une bonne tolérance du traitement et l'absence d'effets indésirables graves, mais n'a pas permis de mettre en évidence la supériorité du traitement par la chloroquine par rapport au placebo. Il n'a donc été réalisé aucune préconisation d'utilisation de la chloroquine pour le grand public.

À la fin de l'année 2006, les scientifiques du Commissariat à l'Énergie Atomique (Roger Legrand) ont proposé le premier modèle animal pour l'infection par le virus Chikungunya (*Macaca fascicularis*). Il a alors été décidé de tester chez le macaque l'efficacité du traitement préventif par la chloroquine. Plusieurs doses ont été testées et si un effet biologique a été observé (en particulier une diminution de la fièvre), il n'est pas apparu de bénéfice clair en termes d'activité antivirale. De plus, une variabilité des effets observés en fonction de la dose utilisée est un élément défavorable à une utilisation thérapeutique.

En conclusion sur ce sujet, les essais thérapeutiques menés à ce jour chez l'homme et sur un modèle expérimental simien n'ont pas mis en évidence de bénéfice significatif à un traitement curatif ou préventif du Chikungunya par la chloroquine. L'essai thérapeutique chez l'homme a été interrompu au vu de l'absence de cas et des résultats résumés ici. Cet épisode a mis en évidence la nécessité d'associer au criblage *ex vivo* des molécules, des essais animaux parallèlement ou de façon anticipative à des essais chez l'homme, y compris pour des produits déjà présents sur le marché dans d'autres indications.

Sur la voie d'un vaccin contre le Chikungunya ?

Avec le même impératif d'urgence, mais sans sacrifier l'éthique ou la sécurité, nous allons rapidement découvrir que le développement d'un vaccin contre le Chikungunya avait été initié par l'armée américaine dans les

années 1980 puis arrêté pour des raisons vraisemblablement budgétaires. Le vaccin était conservé en congélation sous une forme lyophilisée. Des essais pré cliniques et des essais de phase II cliniques avaient été réalisés auprès de volontaires sains de l'armée américaine, à partir d'une souche vivante atténuée de Chikungunya. Après avoir réglé les aspects réglementaires et administratifs, il fallait aussi requalifier le lot vaccinal qui ne répondait plus aux exigences de l'Agence Européenne du Médicament en 2006, pour permettre à la cellule de coordination des recherches de proposer de reprendre le développement de ce vaccin en établissant la « preuve de concept » de sa bonne tolérance et de son efficacité sur la souche de Chikungunya dont elle prédisait qu'il risquait à nouveau de circuler à La Réunion tant que les trois quarts de la population ne serait pas immunisée. Plusieurs controverses se discutaient encore au moment de la rédaction de ces lignes, certaines concernant la capacité de séroneutralisation croisée entre la souche vaccinale et la souche réunionnaise, le risque de survenue d'anticorps facilitants, notamment au moment de la rencontre de souches sauvages du virus du Chikungunya par les sujets vaccinés, d'autres concernant le risque de réversion de la souche vaccinale en une souche virulente. Ces aspects devaient être explorés méthodiquement, sans délai mais sans précipitation et confiés aux meilleurs spécialistes de ces questions. Les tests de requalification du vaccin américain étaient en cours, en France.

La souche vaccinale atténuée a été obtenue à partir d'une ancienne souche virale d'origine asiatique (Bangkok, 1962). Il est donc nécessaire de s'assurer, dans le modèle macaque, que la vaccination obtenue avec cette souche vaccinale entraîne bien une protection vis-à-vis des souches récentes d'origine africaine qui ont circulé à La Réunion. Après vérification des taux d'anticorps induits par le candidat vaccin, les animaux seront infectés avec les souches réunionnaises. La virémie, les anticorps et les signes cliniques seront évalués chez ces animaux pour mesurer le degré de protection croisée entre les deux types de souches virales. Les anticorps produits lors de la vaccination des macaques seront également testés *in vitro* pour leur capacité à neutraliser l'infection par les souches réunionnaises.

Ces essais sont le fruit de la collaboration entre les Ministères français de la santé et des solidarités et le Ministère délégué à l'enseignement supérieur et à la recherche d'une part et le gouvernement des États-Unis d'Amérique d'autre part (USAMRIID = United States Army Medical Research Institute for infectious diseases : www.usamriid.army.mil) qui fournit la préparation vaccinale. Le Ministère de la Santé et des Solidarités a demandé à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm www.inserm.fr). de se porter promoteur des essais vaccinaux réalisés en France.

Requalification d'une préparation vaccinale des années 80

Pour la partie française, l'ensemble des opérations de requalification de la préparation vaccinale utilisée par l'armée américaine sur environ 200 volontaires dans les années 80 a été confié à l'Inserm-Tranfert-SA (filiale de droit privé de l'Inserm).

Le séquençage du virus vaccinal atténué a été de nouveau réalisé par l'USAMRIID, fin 2006. Les tests de requalification actuellement menés,

consistent en une mise aux normes actuelles de la souche vaccinale, recherche de contaminants. Ils ont été confiés à la société TEXCELL qui opère selon les conditions BPL (bonnes pratiques de laboratoire, c'est-à-dire des normes de qualité, nécessaires pour un usage des produits chez l'homme), selon la pharmacopée européenne et un cahier des charges précis. Le flaconnage sera assuré par la société TRANSGENE. Les modalités de libération clinique des lots et leur utilisation en clinique humaine restent à définir. La société pharmaceutique SANOFI-PASTEUR est également partie prenante du projet. Conseillère dans un premier temps, SANOFI-PASTEUR pourrait prendre le relais pour des essais de phase IV.

Évaluation du projet VacciChik

En raison de la non reprise de l'épidémie à La Réunion en 2007, VacciChik s'oriente dans un premier temps vers des essais de tolérance sur l'homme, sans exposition au risque. Les essais de protection contre la maladie des personnes vaccinées exposées au virus lors d'une épidémie sont pour le moment reportés.

La stratégie de VacciChik a donc dû être modifiée au mois de février 2007. Il s'agit donc maintenant de proposer une préparation vaccinale contre le Chikungunya, prête à l'emploi, qui aura été requalifiée, contrôlée, flaconnée, dont l'efficacité contre une infection par le virus Chikungunya actuel aura été caractérisée chez l'animal (macaque) et enfin qui aura été testée chez l'homme quant à la tolérance et l'efficacité de l'induction d'une réponse immune.

L'étude immunologique visant à évaluer la capacité du vaccin atténué chikungunya à induire une immunité cellulaire spécifique T CD4 et CD8, sera réalisée chez le singe et chez les volontaires sains de l'essai conduit dans le centre d'investigation clinique de Cochin (spécialisé dans les développements vaccinaux), comme initialement prévu.

Les étapes suivantes sont prévues : analyses pré-cliniques, toxicologiques sur le modèle animal (singes macaques), réalisées en collaboration avec le CEA (Commissariat à l'énergie atomique). Ces essais sur l'animal ont pour but de valider l'innocuité de la préparation vaccinale, d'étudier la cinétique de la virémie, d'évaluer la réponse anticorps, la réponse cellulaire et la protection vis-à-vis d'un challenge avec une souche réunionnaise. Ils se dérouleront en deux temps : manipulation d'efficacité (induction d'une réponse immunitaire sur deux singes – septembre 2007), puis phase de challenge à 60 et 90 jours avec sacrifice à 160 jours et immunisation sur une cohorte plus importante. Les résultats sont attendus pour la fin 2007.

Début 2008, un essai sera réalisé au centre d'investigation clinique de l'hôpital Cochin de Paris auprès de volontaires sains au moyen de la préparation vaccinale développée par USAMRIID. Cet essai aura pour objectif de tester la tolérance et l'immunogénicité de la souche virale atténuée. Il débutera au cours du premier trimestre 2008, à l'issue des opérations de flaconnage et de contrôle du vaccin et des premiers résultats obtenus chez le singe. Ce projet a été redessiné pour apporter un maximum d'informations sur les plans clinique et biologique.

Par contre, en raison de l'évolution du contexte épidémique à La Réunion, l'essai d'efficacité initialement prévu dans l'île semble impossible à réaliser et est pour le moment différé. Il pourra avoir lieu dans un second temps à La Réunion ou dans toute zone de circulation du virus à un état endémique ou épidémique. En cas de redémarrage de l'épidémie à La Réunion, à Mayotte ou dans un autre territoire français d'outre-mer, ces phases préliminaires rendraient possible l'utilisation immédiate du vaccin dans le cadre d'un essai dit d'efficacité, c'est-à-dire de protection directe des populations exposées au virus Chikungunya.

D'autres équipes travaillent sur le développement d'un vaccin inactivé en Inde.

Les projets financés par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 2006)

Seuls deux comptes-rendus de l'avancée des projets financés par le PHRC nous sont parvenus au moment de la rédaction de ce document (sur les 4 projets financés). Le bilan sera complété dès que possible.

PHRC CHIMERE

Porteur du projet : Xavier Fritel, Gynécologie-Obstétrique, CHD, Saint-Denis.

Promoteur : GHSR Entre avril et décembre 2006 (date de fin des inclusions) 1511 numéros d'inclusion ont été attribués à des femmes enceintes sur les 6 maternités participant à l'étude (CHD : 388 ; St Benoît : 420 ; Ste Clotilde : 146 ; St Paul : 346 ; St Pierre : 169 ; St Louis : 42). Parmi ces numéros d'inclusions les auteurs ont identifié 9 doublons, 6 numéros nuls et 27 inclusions à tort. Le nombre total de femmes enceintes incluses dans CHIMERE est donc de 1 489.

Parmi ces dernières, 1 332 ont depuis accouché d'un ou plusieurs enfants. On compte 1 350 naissances d'un enfant vivant, 13 morts *in utero*, 7 fausses-couches, 1 interruption médicale de grossesse. 45 enfants nés infectés *in utero* par le CHIKV avant avril 2006 ont été également inclus et sont suivis selon le même protocole que les enfants exposés *in-utero* au CHIKV dont la mère a été incluse en cours de grossesse. Le nombre total de nouveaux-nés inclus est donc de 1 395. Treize enfants sont décédés en post-natal. Les raisons de ces décès sont en cours d'investigation. 306 enfants exposés au CHIKV *in-utero* ont bénéficié d'un contrôle de leur sérologie à 3 mois de vie. 234 enfants exposés au CHIKV *in-utero* ont été revus à 6 mois de vie en consultation de pédiatrie et ont bénéficié d'un contrôle de leur sérologie. 31 enfants sont sortis précocement de l'étude en raison d'un refus parental du suivi proposé. Le bilan sensoriel (audiométrie, bébé-vision) devait débiter à partir de février 2007 pour tous les enfants infectés *in-utero* et pour ceux exposés *in-utero* dont la sérologie à 6 mois de vie était encore positive. La saisie des cahiers d'observation des mères a débuté en février 2007. Les auteurs contactaient au moment d'écrire ce rapport les 157 femmes enceintes incluses non accouchées pour déterminer l'issue de leur grossesse. Ils avaient également prévu de contacter les parents des enfants perdus de vue.

PHRC « ARTHROCHIK » : « Essai randomisé de l'efficacité de l'addition d'hydroxychloroquine à un traitement antalgique et anti inflammatoire des arthrites chroniques survenant chez les patients infectés par le virus Chikungunya »

Porteur du projet : Eric Bouquillard

Promoteur : CHU de Bordeaux

En l'absence de reprise de l'épidémie, le projet n'a pas pu débiter. Bien que des patients souffrent encore de manifestations rhumatologiques, ils sont de moins en moins nombreux, et l'intensité des douleurs est moins importante heureusement ; sauf cas particuliers. Ainsi, peu d'entre eux sont susceptibles de satisfaire, aujourd'hui, les critères d'inclusion de cette étude. Ce projet reste donc en suspens dans l'hypothèse d'une reprise de l'épidémie. Les auteurs envisagent de voir s'il est possible de réaliser une étude observationnelle auprès des patients déjà traités par l'hydroxy-chloroquine.

Modélisations mathématiques et anticipations des évolutions épidémiques

Taux de reproduction de base (R0) et risques de résurgence épidémique

En épidémiologie, un théorème définit le seuil épidémique lorsque le taux de reproduction de base dépasse la valeur 1. Ce taux R0 correspond, si toute la population est susceptible, au nombre de cas secondaires générés par un cas index. Il est, pour les épidémiologistes, une sorte « d'échelle de Richter » des maladies transmissibles. Ainsi, la valeur du R0 la plus élevée connue en épidémiologie humaine est celle associée à la rougeole, de l'ordre de 20 en moyenne. Pour le SRAS, sa valeur moyenne est comprise entre 2 et 3. Pour la grippe, elle est un peu inférieure à 2. Pour le SRAS notamment, différentes valeurs de R0 ont pu être estimées à partir de plusieurs foyers épidémiques distincts, indiquant une variabilité parfois forte du taux de reproduction pour une même maladie, introduisant par exemple le concept de « superspreaders », individus à haut potentiel de contaminations. Un enseignement issu de l'épidémiologie théorique lie à ce taux de reproduction de base, la proportion (Pi) d'individus qui doivent être immunisés pour éviter tout risque de résurgence épidémique, $P_i = 1 - 1/R_0$. Le taux de reproduction de base dépend de l'agent infectieux en cause (sa probabilité de transmission), mais aussi de la densité de population (c'est-à-dire la distance sociale entre les individus), et la durée de la période contagieuse. Concernant une maladie à transmission vectorielle, comme le Chikungunya, ce taux dépend aussi de la densité de vecteurs et du cycle du virus chez le vecteur (*Aedes albopictus* dans le cas de La Réunion). Nous avons mis en œuvre une méthode d'estimation hebdomadaire du taux de reproduction à partir de la série chronologique des 12 premiers mois de l'épidémie de Chikungunya à La Réunion (de la semaine 13 de l'année 2005 à la semaine 13 de l'année 2006, Figure 2 p. 169). Elle indique que le taux de reproduction de base était de même ordre (entre 3 et 4) dans les épidémies réunionnaises de 2005 et 2006, ce qui suggère que tant que 75 % de la population n'aura pas été immunisée (infectée) par le virus du Chikungunya à La Réunion, le risque de résurgence épidémique restera majeur. Cette série chronologique indique aussi que le

taux de reproduction est resté très voisin de 1 pendant tout l'hiver austral 2005, suggérant *a posteriori* un risque très élevé de ré-émergence épidémique pendant l'été 2005-2006. En octobre 2006, en appliquant aux données hebdomadaires fournies par la veille sanitaire, un même taux de reproduction (de l'ordre de 4) que celui estimé lors des deux épidémies précédentes, le modèle prévoyait en l'absence de toute mesure supplémentaire de lutte anti-vectorielle une recrudescence épidémique probable (Boëlle PY et Flahault A, Vector Control Dis, 2007). Le 26 juillet 2007, aucune résurgence épidémique n'avait été enregistrée ni à Mayotte, ni à La Réunion, malgré la présence d'une circulation sporadique du virus de Chikungunya et d'indices de populations de vecteurs abondantes à certains endroits de ces îles. Il y a tout lieu d'interpréter l'absence de résurgence durant l'été 2006-2007 comme le fruit d'une politique active de lutte anti-vectorielle collective et individuelle, notamment l'utilisation efficace de répulsifs et la mobilisation des citoyens vis-à-vis de la lutte contre les gîtes larvaires domestiques et péri-domestiques. Il est possible aussi que le niveau de séroprévalence (de 38 %) masque un certain degré d'hétérogénéité, avec des niveaux de séroprévalence (et donc de séroprotection acquise) qui seraient désormais très élevés dans les lieux où les habitants étaient les plus vulnérables en 2005 et 2006 (en raison de leur absence de recours à une protection individuelle, à leur habitat associé à des indices entomologiques élevés, à une population au niveau de vie et d'éducation moins élevés, aux croyances alternatives sur les modes de contagion plus fréquentes, etc.). Il faut surtout recommander de poursuivre les campagnes de mobilisation citoyenne (opérations Kass-Moustik), les campagnes d'information, et la lutte anti-vectorielle collective, ainsi bien sûr qu'une surveillance épidémiologique particulièrement attentive, et spécifique (confirmation virologique ou sérologique des cas rapportés nécessaire, tant que les nombres rapportés sont faibles), et répéter que tant que 75 % de la population n'est pas immunisée, et que le virus circule, elle n'est pas à l'abri d'une résurgence épidémique.

L'émergence de la fièvre de la vallée du Rift : un risque actuellement préoccupant pour Mayotte

L'exercice de l'anticipation des crises, on l'a vu, doit être évidemment très prudent. Nous n'évoquons pas ici les risques permanents de ré-émergence de la dengue et même du Chikungunya évoqués ci-dessus, nous ne citerons pas nos plus récentes conclusions, faites à la suite de notre dernière mission à Mayotte et à La Réunion du 17 au 21 mars 2007. En effet, à la suite des fortes pluies survenues dans la corne d'Afrique à la fin 2006, plusieurs épidémies de choléra sont survenues dans la région, incluant Djibouti, et aux Comores, et si la survenue de cas sporadiques ou de petites épidémies rapidement circonscrites semblent possibles à Mayotte, elles nous paraissent exclues à La Réunion, en raison des infrastructures sanitaires. Par ailleurs, on dénombrait officiellement au 11 mars 2007 au Kenya 684 cas chez l'homme dont 155 décès survenus en quelques semaines à la suite d'une forte ré-émergence épizootique et épidémique de fièvre de la vallée du Rift, concernant aussi la Tanzanie et la Somalie. La fièvre de vallée du Rift est également présente sur un mode endémo-épidémique à Madagascar, mais elle est absente jusqu'à ce jour de La Réunion et de Mayotte. L'importation

illégal de bovins et de caprins à Mayotte notamment de Madagascar, *via* les Comores, pouvant transiter ou provenir de zones touchées et dont probablement plus de 80 % des flux ne semblent pas maîtrisés, conduit à redouter l'arrivée du virus dont les conséquences seraient autrement plus néfastes que celles de la crise du Chikungunya, tant sur le plan médical (fièvre hémorragique nécessitant des plateaux lourds de soins intensifs, avec une létalité de l'ordre de 10 % à 50 % attendue chez l'homme présentant un syndrome hémorragique, mais fréquence des asymptomatiques probablement très élevée) qu'économique (notamment sur le secteur de l'élevage et touristique), et ce d'autant que plusieurs espèces de moustiques de Mayotte sont des vecteurs potentiels enzootiques (*Aedes circumluteolus*), ou epizootiques (*Culex sp.*). L'efficacité des vaccins chez l'homme n'est pas avérée. Des plans de préparation vis-à-vis de ces nouveaux risques sont probablement souhaitables à mettre en place dans les délais les plus brefs, en s'appuyant sur l'expertise du CRVOI et bien sûr des services déconcentrés et décentralisés de l'État.

Le centre de recherche et de veille à La Réunion : un « télescope du vivant » pour observer les maladies infectieuses

Nous analyserons les différentes composantes de l'observatoire des maladies émergentes (CRVOI, que la cellule aurait souhaité appeler EmerVeille-OI) en cours de mise en place à La Réunion :

L'observation entomologique

Les conditions propres aux différents pays de l'Océan Indien nécessitent de penser la surveillance en termes de réseau. La région du Sud-Ouest de la zone constitue en effet un système insulaire comprenant de nombreuses îles interconnectées dont la taille est faible (Mascareignes, Comores...) ou importante (Madagascar). Ce réseau insulaire entretient d'importants échanges avec le proche continent africain mais aussi avec les autres continents. La diversité entomologique dépend notamment de la taille de l'île, de son environnement (incluant les phénomènes de dégradation environnementale), de son niveau de développement. Certains vecteurs sont communs à toutes les îles, d'autres sont endémiques d'une seule. Cependant cette diversité est soumise à de profonds bouleversements notamment en raison de l'intensité des échanges régionaux et intercontinentaux, principalement commerciaux, qui permettent l'introduction d'espèces exogènes.

La première fonction d'un réseau entomologique est d'éviter et/ou de détecter précocement l'importation et l'implantation d'espèces d'insectes potentiellement vecteurs (l'exemple de l'implantation récente d'*Ae. albopictus* à Mayotte et son apparente absence aux Comores, illustre parfaitement le risque lié à l'introduction de moustiques exogènes).

La deuxième fonction du réseau entomologique est de détecter et de suivre la circulation de pathogènes chez les vecteurs (par exemple, le virus West Nile).

La troisième fonction est de surveiller les densités vectorielles à l'aide d'indicateurs pertinents et d'élaborer des « densités seuils » associées à un risque épidémique permettant la mise en place d'un système d'alerte

précoce. Notons ici que l'épisode épidémique de Chikungunya est à mettre en relation avec la probable augmentation de l'indice de Breteau (caractérisant la densité des gîtes larvaires) pour *Ae. albopictus* à La Réunion depuis les années 2000. De la même manière, l'augmentation du nombre de piqûres d'*Anopheles funestus* à Madagascar en 1985, s'était traduite par la survenue d'une épidémie de paludisme particulièrement sévère sur les Hauts-Plateaux, habituellement indemnes.

La quatrième fonction est d'évaluer en temps réel la sensibilité aux insecticides des différents vecteurs et de détecter l'apparition éventuelle de phénomènes de résistance.

La cinquième fonction du réseau est de permettre d'adapter les méthodes de lutte aux modifications des contextes entomologiques, environnementaux et socio-économiques.

La veille épidémiologique

Sur le plan épidémiologique, doivent être discutés les principaux indicateurs à recueillir et les principales méthodes à disposition des épidémiologistes (santé humaine et animale) et des entomologistes, afin d'assurer une observation précise et rigoureuse de l'état de santé des populations, particulièrement en situation d'émergence. L'intérêt du recours aux nouvelles technologies de l'information dans certaines situations, de la télétransmission de données pour assurer en temps réel (par Internet) le traitement massif de données, a été souligné. Parmi les méthodes utiles pour la surveillance des émergences, l'importance de la constitution de réseaux sentinelles suivant des méthodologies harmonisées a été rappelée, tant en santé humaine (en reposant sur les soins de santé primaires), qu'animale ou entomologique. Le non recours aux soins d'une partie non négligeable de la population (qui est variable selon les milieux sociaux, les pays et les systèmes de santé, les pathologies...) demande que les déclarations de morbidité effectuées auprès des médecins sentinelles, dans les services d'urgence, etc. soient complétées et validées par le recueil de données auprès d'échantillons représentatifs de la population. À cette fin la réalisation d'enquêtes répétées sur le terrain, la constitution de panels permanents pour le suivi de cohorte est indispensable. Ces instruments permettent d'allier à une veille efficace au plus près de la population, une description des maladies et événements de santé et une analyse des déterminants et facteurs de risque, sur lesquels peuvent s'appuyer les recherches méthodologiques sur la veille, alimentant ainsi les recherches en modélisation. De même, la mise en place d'enquêtes de séroprévalence « rapide » sur des sérums congelés conservés à d'autres fins (par exemple sur la sérothèque constituée pour la sérologie de la toxoplasmose chez les femmes enceintes), y compris en cours d'épidémie, est de coût modique et a montré son utilité tant à La Réunion qu'à Mayotte notamment dans le cas du Chikungunya en 2006, où il a permis de redresser les connaissances en termes de veille sanitaire, mais également au Kenya ou à la Grande Comore fin 2004 et début 2005.

L'observatoire de la santé animale

En santé animale, un observatoire de l'infection virale des primates (*Cynomolgus*, *Macaca fascicularis*) et des lémuriens dans l'Océan Indien est

en cours de constitution et implique des collaborations avec Madagascar, Mayotte et l'île Maurice (en collaboration avec l'*University of Mauritius* et des fournisseurs-éleveurs d'animaux destinés à l'expérimentation). Les situations contrastées de développement entre les filières animales des différentes îles de la zone sont des facteurs de risque indubitables pouvant avoir des conséquences majeures en santé publique et sur le plan économique. La collaboration des services de santé animale de l'État ainsi que les acteurs des filières (producteur, transformateurs et distributeurs) avec la recherche finalisée et opérationnelle, est indispensable pour détecter rapidement des entités virales arthropo-vectorisées d'application et de santé publique comme la Fièvre de la Vallée du Rift qui constitue une réelle menace. D'autres zoonoses sont présentes dans la zone : tuberculose, brucellose, Fièvre Q, chlamydie, etc. Des émergences de maladies purement animales sont aussi en cours ou à craindre dans la région : Peste porcine Africaine à Madagascar, Theilériose bovine ⁽¹³⁾.

La recherche en microbiologie

En matière de microbiologie, s'il n'est pas possible d'installer à court terme des structures de diagnostic et d'identification très complètes dans chacun des sites de la sous-région, il est nécessaire d'analyser la possible mise en place de laboratoires produisant les tests biologiques adaptés aux besoins régionaux et celle d'un maillage de petites structures utilisant des procédures diagnostiques simples, mais de haute qualité et parfaitement standardisées. Leur contribution au suivi épidémiologique et à la détection d'événements nouveaux sera un élément-clef du dispositif final. L'épidémiologie à large échelle et rétrospective devra s'appuyer sur le développement d'outils de diagnostic moléculaire et sérologique sous la forme de kit de multi-détection robuste et peu onéreux. Les discussions avec les industriels du domaine devront être engagées précocement. À Antananarivo (Madagascar), le projet de création d'un laboratoire L3 par la Fondation Mérieux, en lien avec le futur centre CRVOI de La Réunion et l'Institut Pasteur de Madagascar semblait en bonne voie.

Recherche clinique et épidémiologique sur les diagnostics, la prévention et les traitements

L'un des attraits majeurs d'un centre de recherche localisé dans l'Océan Indien, est de disposer d'une plate-forme de haut niveau d'équipement et de ressources humaines pour la réalisation d'études cliniques et d'expérimentation avec les meilleurs standards éthiques, réglementaires et de qualité sur les pathologies tropicales. La compétition internationale, vive à ce niveau, représente un défi que seule une coopération régionale forte est en mesure de relever. L'un des enjeux est clairement d'attirer les grands groupes industriels pour venir développer leurs diagnostics, médicaments et vaccins visant les maladies tropicales. Actuellement la plupart de ces développements cliniques sont conduits à Puerto Rico (USA) et en Thaïlande, et ils bénéficient d'importantes infra-structures dans ce domaine. Les populations

(13) La theilériose est une maladie vectorisée par les tiques, due à un protozoaire Apicomplexa, entraînant chez les bovins des pertes majeures. Maladie présente dans le nord du Maghreb et de l'Afrique, l'Arabie et l'Asie. Peut entraîner à Madagascar un réel désastre en affectant une ressource culturelle et économique majeure que constitue l'élevage bovin.

bénéficieraient plus rapidement des molécules en cours de développement par les infrastructures qui pourraient être générées par le projet. Les premiers exemples présentés ont été ceux concernant les essais visant à évaluer l'effet curatif et préventif de la chloroquine contre le virus du Chikungunya cités précédemment. Ces essais doivent respecter, dans tous les pays participant au centre de recherche où ils seront menés, les impératifs réglementaires exigés par l'Agence européenne du médicament (EMA) qui ont pour objectif le respect de la protection des personnes et de l'éthique dans les recherches biomédicales.

La recherche en sciences humaines et sociales

Les sciences humaines et sociales représentent l'élément central de compréhension, tant des modalités de propagation des épidémies de maladies infectieuses vectorielles que d'adaptation des populations pour tenter d'en réduire la diffusion et les conséquences. D'un point de vue méthodologique, des enquêtes quantitatives et qualitatives devront être menées pour fournir un reflet aussi fidèle que possible des perceptions, comportements et attitudes des populations exposées en relation avec les facteurs qui les sous-tendent. La diversité des cultures locales et des niveaux socioéconomiques de développement impose de multiplier les recherches en les adaptant aux contextes locaux : les perceptions qu'ont les populations des vecteurs, du risque d'être contaminées, de la maladie et des moyens de se protéger étant variables selon les lieux et les cultures, leurs déterminants ont peu de chance d'être identiques. D'un point de vue stratégique et organisationnel, la création d'un réseau de chercheurs en sciences de l'homme et de la société rompus aux techniques éprouvées d'enquêtes en population exposée, apparaît comme une impérieuse nécessité. Enfin d'un point de vue opérationnel, il serait judicieux de pouvoir organiser ces recherches à la fois en période épidémique et hors des périodes de propagation intensive du virus. On pourra ainsi, disposer de données capables de rendre compte des changements de perceptions et de comportements et ainsi d'évaluer les effets des programmes d'action et de communication publique.

Conclusions : l'émergence d'un modèle de recherche interdisciplinaire intégré

En près d'un an, la cellule de coordination des recherches sur la dengue et le Chikungunya avait pour mission de mobiliser les chercheurs, les enseignants-chercheurs, les cliniciens de La Réunion et de métropole pour documenter, explorer et tracer une épidémie de Chikungunya ayant brutalement émergé dans l'Océan Indien. Le virus a été identifié à Mayotte et à La Réunion pour la première fois à la fin du premier trimestre 2005. Les recherches recommandées et entreprises avaient pour objectifs de mieux comprendre les mécanismes d'émergence du chikungunya, mais aussi la transmission vectorielle et virale, sa physiopathologie, son immunologie ; de mieux évaluer l'impact épidémiologique, social, et économique, et de mieux anticiper les tendances à venir, voire de contribuer à son contrôle et sa prévention. La composante interdisciplinaire de la cellule lui a permis de

traiter directement un certain nombre de questions, dans l'urgence que réclamait la crise épidémique et sociale et que lui autorisait la mission assignée. La cellule avait aussi à mobiliser les acteurs dans le cadre du financement traditionnel de la recherche française (ANR, PHRC notamment), malgré le rythme qu'imposent ces mécanismes traditionnels qui ne se situent pas habituellement dans le cadre du traitement des recherches en urgence.

Le bilan dressé ici est donc évidemment encore provisoire, puisqu'un grand nombre de programmes de recherche sont en cours et permettront à terme plus ou moins proche d'avancer dans la connaissance de cette maladie jusque-là peu explorée par les scientifiques et dont la diffusion dans la région de l'Océan Indien est restée très active durant ces derniers mois.

À plus long terme, adosser la recherche à la veille (centre CRVOI) pour explorer les conditions d'émergence des épidémies nécessitera l'élaboration d'un programme international ambitieux sur ces maladies infectieuses humaines et animales, associant la recherche et la formation appuyées par l'innovation technologique, diagnostique et thérapeutique. Ce programme devrait viser à doter les régions du monde les plus exposées, de moyens d'observation, d'anticipation, de prévention et de contrôle, les plus puissants et les plus modernes, encore trop souvent absents partout dans le monde. C'est en fondant ce type de programme sur la recherche pluridisciplinaire, et sur un partage des connaissances et des expériences, que les nations pourront progresser dans la connaissance des mécanismes des épidémies, qu'ils sauront mieux en prévoir la survenue, et qu'ils pourront apporter des solutions précoces pour les traiter.

BIBLIOGRAPHIE

1. Calisher CH. *Encyclopedia of Virology* (R.G. Webster & A. Granoff. London: Academic Press Edit), 1999.
2. Charrel R, de Lamballerie X. Chikungunya. Indian Ocean update (10). Réunion Sequence. ProMed-email, 20 mars 2006, Archive Number : 20060323.0896 (<http://www.promedmail.org>).
3. Chastel C. Chikungunya virus: its recent spread to the southern Indian Ocean and Reunion Island (2005-2006). *Bull Acad Natl Med* 2005;189:1827-35.
4. Chretien J, Bedno S, Anyamba A, et al. Eco-Climatic Precursors to Large Chikungunya Outbreaks in Kenya and Comoros, 2004-2005. ICEID, Atlanta, USA, Mars 2006, Presentation Number: 393.
5. Fields BN. *Virology* (DM Knipe & PM Howley, Lippincott Williams & Wilkins, Edit.), 2001.
6. Flahault A. Chikungunya. Indian Ocean update (32). ProMed-email, 14 octobre 2006, Archive Number: 20061014.2953 (<http://www.promedmail.org>).
7. Harley D, Sleight A, Ritchie S. Ross River Virus Transmission, Infection, and Disease: a Cross-Disciplinary Review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:909-32.
8. Laras K, Sukri NC, Larasati RP, et al. Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:128-41.
9. Njenga KM, Nderitu LM, Breiman R, Sang R. Molecular Analysis of Chikungunya Virus Strains From the Kenya and Comoros Island Outbreaks. ICEID, Atlanta, USA, Mars 2006, Presentation Number: 449/11.
10. Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, et al. Novel chikungunya virus variant in travellers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1493-9.
11. Rossi V, Walker J. Assessing the economic impact and costs of flu pandemics originating in Asia. Oxford Economic Forecasting Group. Mai 2005 (http://www.i20.org/publications/Phase%20III/Pandemics/geneva.rossi_walker.pdf).
12. Schuffenecker I, Itean I, Michault A, et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006;3:e263 (Epub 2006 May 23).
13. Yergolkar PN, Tandale BV, Arankalle VA, et al. Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1580-3.

