

Session 3

LE CYCLE DE TRANSMISSION DES VIRUS DE LA DENGUE ET LES POINTS OBSCURS DE CETTE TRANSMISSION

PRÉVISION ET PRÉVENTION DES ÉPIDÉMIES DE DENGUE

Par P. FAURAN (1) (2)

Prediction and Prevention of Dengue Epidemics

Summary: Prediction and prevention of dengue epidemics are based on informations gathered about the mosquito vector species, the dengue types transmitted, the vertebrate hosts and their environment. Although *Aedes aegypti* is the most important vector, other *Aedes* may also propagate the dengue viruses. The populations of vector mosquitoes are evaluated through several indices: Breteau and/or positive house index, number of indoor resting *Aedes* females, etc.... The four dengue types can replicate in vertebrate hosts beside humans and in other mosquito species than *Ae. aegypti*. The incidence of dengue on a population is largely variable according to the immunity status, the vector competence and the virus strains. Concomitant infections by two types of dengue virus or by another pathogen (Alphavirus) have been observed. The environmental factors influencing the dengue ecosystem are mostly climatic (temperature, rainfall, wind) but also anthropic (transportation means, public buildings). Prevention of dengue epidemics must be based on public health education in schools, community participation, epidemiological surveillance linked with good vector control teams. Nevertheless intensive research on dengue and the actions undertaken for the last forty years, dengue remains the first cause of viral morbidity worldwide.

Résumé : La prévision et la prévention des épidémies de dengue nécessitent des informations sur les moustiques vecteurs, les virus, leurs hôtes et l'environnement. *Aedes aegypti* est le principal vecteur des épidémies de dengue, mais d'autres espèces d'*Aedes* peuvent être occasionnellement responsables d'épidémies de dengue. Les densités de moustiques vecteurs sont classiquement évaluées par l'indice de Breteau, l'indice des maisons avec des gîtes d'*Aedes aegypti* et l'indice de femelles au repos dans 100 maisons. Les quatre sérotypes de la dengue peuvent se répliquer chez des hôtes vertébrés (homme, singe, souris) et des hôtes invertébrés (moustiques). Le niveau d'infection des populations par la dengue est très variable selon les hôtes humains, les moustiques vecteurs et les souches de virus. Des infections mixtes avec un virus de dengue et un autre pathogène (virus et/ou parasite) ont été observées. Les éléments de l'environnement qui agissent sur l'écosystème dengue sont principalement le climat (température, pluie, vent) et les facteurs anthropiques (moyens de transport, bâtiments publics). La prévention de la dengue passe par une éducation sanitaire de haut niveau, une surveillance active et une lutte efficace contre les moustiques vecteurs. Cependant, malgré les actions entreprises et les progrès réalisés par la recherche sur cette maladie pendant les 40 dernières années, la dengue reste la première cause de morbidité virale au monde.

INTRODUCTION

La prévention des épidémies de dengue est basée sur la connaissance de données relatives aux vecteurs, aux virus transmissibles, aux hôtes vertébrés et à l'environnement.

LES VECTEURS

Depuis BANCROFT (1), il est admis qu'*Aedes aegypti* est le principal vecteur des virus de dengue au cours d'épidémies urbaines. Plus récemment, d'autres *Aedes* se sont révélés capables de causer des épidémies de dengue dans des localités d'où *Ae. aegypti* est absent (ou non) : *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis*, *Ae. rotumae*, notamment.

Enfin, il semble bien établi que les virus de dengue

(1) « Le Chantilly », 40, boulevard de Cimiez, 06000 Nice.

Fax : (33) 93 53 10 08.

(2) Atelier, Institut Pasteur de Guyane, 23-24 mai 1995 Session 3.

sont transmis de singe à singe par des *Aedes* selvatiques, *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. cummingsi* en Afrique occidentale (2); *Ae. niveus* en Malaisie (5) dans un cycle forestier, comparable à celui de la fièvre jaune.

Un inventaire des moustiques vecteurs est donc nécessaire afin de déterminer les mesures préventives visant l'hôte invertébré des virus. Cet inventaire doit aussi évaluer la densité de population des vecteurs en déterminant trois indices :

- l'indice des maisons positives : c'est le pourcentage des bâtiments où se trouvent des gîtes larvaires,
- l'indice de Breteau : nombre de gîtes larvaires pour 100 bâtiments,
- l'indice des *Aedes* femelles au repos dans 100 maisons.

Le risque épidémique est élevé quand les indices de population larvaire dépassent 10 %. Si ces indices sont plus faibles ou nuls, le risque d'épidémie est lié au nombre d'*Aedes* femelles au repos dans les maisons ou à la moyenne journalière du nombre d'*Aedes* piquant chaque individu. On peut citer en exemple les épidémies de 1969-1970 à Cayenne et de 1975-1976 à Nouméa.

Le risque peut, aussi, provenir de l'introduction d'un nouveau vecteur, en particulier *Ae. albopictus*. Aux Iles Salomon, son apparition en 1978 fut suivie d'une épidémie en 1980 alors que la dengue paraissait inconnue dans l'archipel. Il en fut de même, aux Iles Fidji, en 1990.

LES VIRUS ET LEURS HÔTES

Quatre immunotypes de virus de dengue ont été différenciés depuis 1944. Ils peuvent se répliquer chez différents hôtes vertébrés : homme, singes, souris, cobayes et chez des hôtes invertébrés : *Aedes* et *Toxorhynchites*, notamment.

Au sein d'une population humaine non-immune, la dengue peut affecter environ 60 % des individus. En Nouvelle-Calédonie, en 1943-1944, l'incidence du type 1 au sein des troupes américaines fut de 637 pour 1 000. Les enquêtes sérologiques font apparaître 1 à 2 pour 1 000 infections asymptomatiques et l'absence d'anticorps dans environ 20 % de la population exposée.

Chez *Ae. aegypti*, il est beaucoup plus difficile de déterminer la proportion d'individus naturellement infectés. Expérimentalement, la proportion de moustiques infectés peut varier considérablement suivant leur origine géographique (3).

D'après SILER *et al.* (7), le sang des malades peut infecter *Ae. aegypti* 6 à 18 heures avant l'apparition des signes cliniques, et ensuite, pendant 3 jours. Par inoculation intra-thoracique, il a été possible d'infecter des *Aedes* avec du plasma prélevé au 12^e jour de la maladie et de passer ensuite le virus sur des souriceaux

par voie cérébrale malgré un titre élevé d'anticorps inhibant l'hémagglutination (1/1280) chez le malade. Il semble donc possible que, chez l'hôte humain, l'infectivité du sang capillaire dure beaucoup plus de 3 jours.

Au cours des épidémies de Cuba (1981) et du sud Pacifique (1989-1990), deux immunotypes viraux ont pu être isolés du sang d'un même malade. En Nouvelle-Calédonie, un *Alphavirus* (Ross River) et un virus de dengue ont été mis en évidence dans un cas clinique. Cette infection mixte a pu être reproduite chez *Toxorhynchites amboinensis* par inoculation intra-thoracique. En Guyane, un *Flavivirus* (Ilheus) a été identifié à partir du sérum d'un patient, au cours d'un accès paludéen (4).

D'autre part, des travaux récents ont montré qu'au sein d'un même type de virus de dengue, on peut trouver des différences suivant l'origine géographique du virus, grâce au typage du génome viral. Ainsi, en octobre-novembre 1994, des souches de DEN-3 ont été isolées au Nicaragua et à Panama chez des enfants présentant des formes hémorragiques mineures. Les dernières manifestations du type DEN-3 dans l'hémisphère américain remontaient à la période 1963-1977. Le typage génétique montra que ces souches DEN-3 appartenaient au génotype Sri-Lanka/India identifié lors des épidémies de dengue hémorragique qui ont touché ces pays en 1989-1992.

Dans le cas de la dengue, les relations entre le virus parasite et ses hôtes vertébrés et invertébrés sont donc particulièrement complexes et difficiles à préciser. En 1987, C. E. G. SMITH (8) a proposé à propos du virus WEE une formule (fig. 1) permettant de calculer le taux R de reproduction de l'infection, à partir de 8 paramètres relatifs aux « hôtes de maintien » (moustiques vecteurs et hôtes vertébrés). Si R qui représente le nombre moyen d'hôtes vertébrés contaminés à partir d'un seul malade virémique, est plus grand que 1, le risque épidémique est certain; si R est inférieur à 1, l'infection ne se maintiendra pas dans l'écosystème décrit. Cette intéressante formule comprend des paramètres qui peuvent être fixés arbitrairement tels que la période d'incubation extrinsèque du virus (11-12 jours) ou la moyenne du nombre de repas de sang par jour (0,25). Les autres paramètres doivent être déterminés avec le plus de précision possible, ce qui n'est pas toujours facile. Enfin, si le calcul montre que R est plus grand que 1, il est certainement trop tard pour prendre des mesures préventives.

L'ENVIRONNEMENT

Dans l'écosystème de la dengue, le climat joue évidemment un rôle prépondérant, en particulier la température atmosphérique. Les limites de la distribution géographique d'*Ae. aegypti* sont fixées par les isothermes + 10° C Nord (juillet) et + 10° C Sud (janvier). C'est aussi la température atmosphérique moyenne qui

$$R = \frac{m b h S_m v S_v p^i}{- \ln p}$$

- R** = taux de reproduction de l'infection
= nombre moyen de vertébrés "hôtes de maintien", contaminés par des moustiques infectés sur un seul hôte vertébré "de maintien".
- m** = moyenne journalière du nombre de moustiques "hôtes de maintien", piquant chaque hôte vertébré "de maintien".
- b** = nombre moyen de repas de sang pris, chaque jour, par l'hôte invertébré "de maintien" (pris à la valeur de 0,25)
- h** = proportion moyenne de moustiques infectés piquant les vertébrés "hôtes de maintien"
- S_m** = proportion de moustiques "hôtes de maintien" réceptifs à l'infection.
- v** = durée moyenne, en jours, de virémie infectante, chez l'hôte vertébré "de maintien".
- S_v** = proportion d'hôtes vertébrés "de maintien" réceptifs à l'infection.
- p** = moyenne journalière du taux de survie des moustiques "hôtes de maintien".
- i** = période d'incubation extrinsèque du virus dans le moustique "hôte de maintien".
- ln** = logarithme népérien (de p).

Si $R > 1$: épidémie ou épizootie

Si $R = 1$: endémie ou enzootie stable

Si $R < 1$: pas de maintien de l'épidémie

Fig. 1. — Formule de C. E. G. Smith (1987, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 37, 3, suppl. 33-39).

conditionne, chez les vecteurs, la durée du cycle biologique, l'alimentation et l'oviposition (fig. 2). En Nouvelle-Calédonie, les épidémies explosives éclatent en mars-avril, au cœur de la saison chaude et humide. De ce fait, les mesures antivectorielles doivent être prises dès la fin décembre.

Le régime des pluies joue un rôle tout aussi important dans la genèse des épidémies. Paradoxalement, des pluies trop abondantes peuvent faire disparaître des gîtes larvaires en activité, par débordement ou par lessivage. A l'opposé, une sécheresse prolongée incite la population à constituer des réserves d'eau qui sont autant de gîtes potentiels. Ce fut le cas à Cayenne à la fin de 1969 quand se produisit la première épidémie documentée (6).

Des vents violents peuvent entraîner les vecteurs bien au-delà des limites habituelles de leur vol et contaminer des localités qui étaient indemnes auparavant. Plus généralement, c'est le développement des transports internationaux, aériens, terrestres et maritimes qui a favorisé la dispersion géographique de certains vecteurs.

En 1959, *Ae. aegypti* éradiqué de la Guyane depuis

1950, réapparut d'abord à Saint-Laurent-du-Maroni. En dépit de la lutte antivectorielle, les localités traversées par la route furent successivement ré-infestées, Cayenne en dernier lieu, en un peu plus d'un mois. Le cas le plus remarquable est celui d'*Ae. albopictus* qui, originaire du sud-est asiatique, s'est répandu dans le monde entier à la faveur de la récupération des pneus usés. Arrivé en Italie, à Gènes, en 1989, *Ae. albopictus* s'y est maintenu malgré des températures hivernales basses (-10°C) et s'est largement répandu en Italie qui est désormais exposée à des épidémies estivales, comme la Grèce en 1927-1928. Aux États-Unis où la dernière épidémie remontait à 1922, des cas ont été signalés à partir de 1980 et une endémisation due à la prolifération d'*Ae. albopictus* dans les dépôts de pneus usés à été confirmée en 1986.

Les épidémies explosives éclatent surtout en milieu urbain à forte densité de population mais pas forcément dans les quartiers défavorisés. A Nouméa, en 1980, les premiers cas dus au type 4 furent découverts dans un quartier résidentiel où il ne semblait pas y avoir de gîtes d'*Ae. aegypti*. Dans les îles océaniques où l'habitat est peu dense et dispersé, les contaminations se produisent dans les bâtiments publics, écoles, églises, etc.

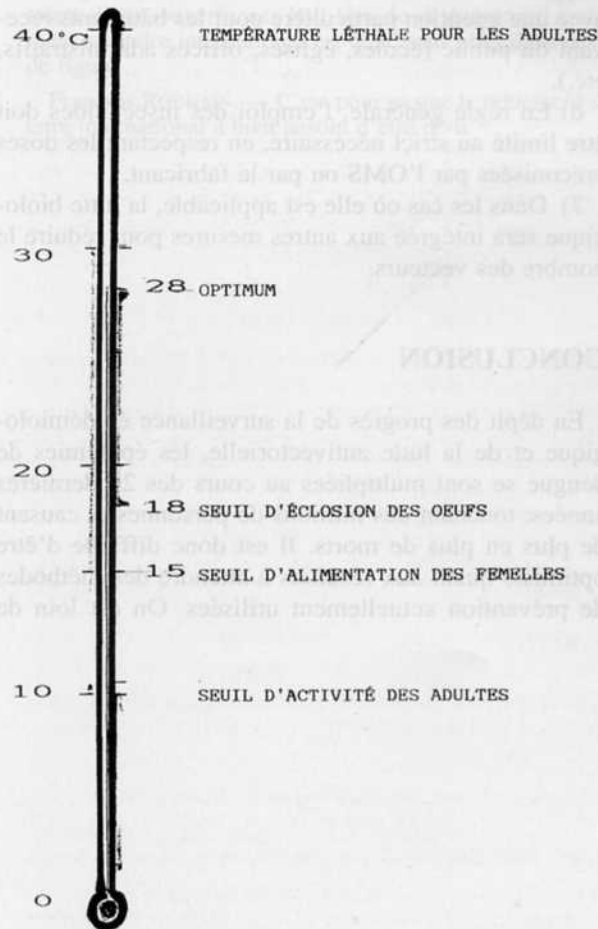


Fig. 2. — Effet de la température sur *Aedes aegypti*.

LA PRÉVENTION DES ÉPIDÉMIES

La stratégie de la lutte contre la dengue doit être adaptée à chaque cas particulier.

1) Avant tout, il faut instaurer ou développer l'éducation sanitaire en milieu scolaire et susciter l'adhésion des populations exposées, aux mesures de lutte antivectorielle qui sont décidées.

2) Un système de surveillance des vecteurs et des cas de dengue, importés ou autochtones doit être établi ou renforcé, en veillant à ce que les informations parviennent rapidement au service chargé de la lutte antivectorielle. Une attention particulière doit être accordée aux aéroports internationaux.

3) La lutte antilarvaire doit être basée sur la réduction des sources d'infestation par élimination des gîtes « réductibles » et par la protection des gîtes « irréductibles » (citernes, réservoirs, etc.), en déterminant la période de l'année la plus favorable pour les opérations.

4) Déclencher la lutte imagocide la mieux appropriée dès qu'un cas de dengue clinique survient dans une localité, en limitant les opérations à la distance de vol du vecteur.

5) Si au moins 5 cas de dengue sont observés au cours d'une semaine, dans une localité, les opérations imagocides doivent être étendues à toute la localité avec une attention particulière pour les bâtiments recevant du public (écoles, églises, offices administratifs, etc.).

6) En règle générale, l'emploi des insecticides doit être limité au strict nécessaire, en respectant les doses préconisées par l'OMS ou par le fabricant.

7) Dans les cas où elle est applicable, la lutte biologique sera intégrée aux autres mesures pour réduire le nombre des vecteurs.

CONCLUSION

En dépit des progrès de la surveillance épidémiologique et de la lutte antivectorielle, les épidémies de dengue se sont multipliées au cours des 20 dernières années, touchant des millions de personnes et causant de plus en plus de morts. Il est donc difficile d'être optimiste quant aux résultats à attendre des méthodes de prévention actuellement utilisées. On est loin de

l'enthousiasme suscité par les premiers succès des campagnes d'éradication d'*Ae. aegypti*, entreprises il y a plus de 40 ans dans l'hémisphère américain.

Dans les pays développés où la dengue n'est pas endémique, la surveillance épidémiologique étroitement coordonnée à la lutte antivectorielle peut limiter la transmission de la dengue. Par exemple, en Nouvelle-Calédonie, en 1975, l'introduction du type 1 par des voyageurs venus des Nouvelles-Hébrides ne provoqua que des cas sporadiques. Deux épandages aériens de malathion, à une semaine d'intervalle, furent faits après la découverte de 5 cas autochtones au cours de la même semaine. Faute d'autres mesures, en 1976, une épidémie se déclara en dépit d'épandage ULV de malathion à partir du sol.

Dans les pays où la dengue est endémique, l'efficacité des mesures préventives est le plus souvent limitée par les dépenses occasionnées. Il faudra donc y privilégier l'éducation sanitaire en milieu scolaire et favoriser les adductions d'eau pour réduire autant que possible le nombre des gîtes.

BIBLIOGRAPHIE

1. BANCROFT (T. L.). — *The Australasian Med. Gaz.*, 1906, **256**, 17-18.
2. CORNET (M.), SALUZZO (J. F.), HERVY (J. P.), DIGOUTTE (J.-P.), GERMAIN (M.), CHAUVANCY (M. F.), EYRAUD (M.), FERRARA (L.), HEME (G.) & LEGROS (F.). — Dengue 2 au Sénégal : une poussée épizootique en milieu selvatique ; isolements du virus à partir de moustiques et d'un singe et considérations épidémiologiques. *Cahiers ORSTOM Ser. Ent. Méd. Parasitol.*, 1984, **22**, 313-323.
3. GUBLER (D. J.) & ROSEN (L.). — Variation among geographic strains of *Aedes albopictus* in susceptibility to infection with dengue virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1975, **25**, 315-325.
4. PANON (G.), DIGOUTTE (J.-P.) & FAURAN (P.). — Isolement du virus Ilheus en Guyane française. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1979, **72**, 315-319.
5. RUDNICK (A.). — Ecology of dengue virus. *Asian J. Infect. Dis.*, 1978, **2**, 156-160.
6. SÉRIÉ (Ch.), FAURAN (P.) & JACOBI (J. C.). — La dengue en Guyane française. *Bol. Oficina San. Panam.*, 1972, **72**, 229-235.
7. SILER (J. F.), HALL (M. W.) & HITCHENS (A. P.). — *JAMA*, 1924, **84**, 1163-1172.
8. SMITH (C. E. G.). — Factors influencing the transmission of Western Equine Encephalomyelitis virus between its vertebrate maintenance hosts and from them to humans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1987, **37**, 33s-39s.

