

COMPTE-RENDUS DE SÉANCES

Neuvième réunion du comité local de la SPE à la Réunion, 28 novembre 2006.

Organisateur : B.-A. Gaüzère

CHD, 97405 Saint-Denis de la Réunion. Tél / fax : 0262 90 56 97, e-mail : ba-gauzere@chd-fguyon.fr; site Internet : <http://www.medicinetropicale.com>

Présidence : P. Aubry

Nouveautés thérapeutiques dans les helminthiases.

P. Aubry

Université Victor-Segalen, Bordeaux-II, France. E-mail : aubry.pierre@wanadoo.fr.
Faculté de médecine d'Antananarivo, Madagascar.

De nombreux médicaments antihelminthiques sont à notre disposition : benzimidazoles, praziquantel...), ils sont efficaces et leur spectre d'activité est large. Pourquoi alors rechercher des nouveaux médicaments ? Parce que l'activité des antihelminthiques est limitée dans certaines parasitoses (strongyloïdose, fascioloses), et que des résistances émergent (ankylostomoses).

En excluant de cette étude les impasses parasitaires et en se limitant aux parasitoses présentes dans l'océan Indien, les helminthiases comprennent :

- les nématodoses intestinales (oxyurose, ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomoses, strongyloïdose, trichinellose en phase intestinale);
- les cestodoses (ténioses dues à *Taenia saginata* et à *T. solium*, hyménolépiose);
- les trématodoses (schistosomoses, fascioloses);
- la filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*.

De nombreux médicaments étaient déjà à notre disposition avant 1990 : niclosamide (Tredemine®), pyrvinium (Povanyl®), pyrantel (Combantrin®), diéthylcarbazine (Notezine®), flubendazole (Fluvermal®), praziquantel (Biltricide®), albendazole (Zentel®). Ne figurent pas dans cette liste : le lévamisole (Solaskil®), le thiabendazole (Mintezol®) qui ne sont plus commercialisés, et le mébendazole (Vermox®) qui n'a pas été commercialisé en France.

Trois nouveaux médicaments antihelminthiques sont à notre disposition : l'ivermectine (Stromectol® [1999], le triclabendazole (Egalen® [2002] et le nitazoxanide (Cryptaz®) actuellement délivré par ATU-Étranger.

L'efficacité de l'ivermectine est connue depuis les années 1980 dans l'onchocercose (Mectizan®), depuis 1999 dans la strongyloïdose et la gale (Stromectol®), puis dans d'autres filarioses, d'autres nématodoses intestinales, les larva migrans cutanées et viscérales, les ectoparasitoses. Elle se présente en comprimés de 3 mg, la posologie journalière varie de 200 à 400 µg/kg (posologie adulte), les effets secondaires sont rares et bénins (sauf chez les filariens). Il y a une contre-indication relative chez la femme enceinte ou allaitant.

Le triclabendazole (Egalen®) est le médicaments de choix des fascioloses dues à *F. hepatica* ou à *F. gigantica*. Il se présente en

comprimés sécables à 250 mg. La posologie est de 10 mg/kg/j, une prise, un jour. Les effets indésirables sont fréquents (en particulier, douleurs abdominales dues aux parasites morts, nécessitant la prescription d'un antispasmodique pendant 5 à 7 jours après le traitement anti-parasitaire).

Le nitazoxanide (Cryptaz® est un dérivé nitroimidazolé, proche du métronidazole (Flagyl®). Il est actif contre les cestodes (*Taenia saginata*, *T. solium*, *Hymenolepis nana*) (1984), les protozoaires (*Cryptosporidium parvum*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*) (1994), les helminthes (oxyure, ascaris, trichine, ankylostome – *Ankylostoma duodenale* –, anguillule) (2002). Il se présente en comprimés à 500 mg. La posologie habituelle est de 500 mg, 2 fois par jour, pendant 3 jours. Les effets secondaires sont digestifs (épigastralgies, diarrhée, vomissements). Il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitant.

En pratique, le traitement « classique » des helminthiases fait appel au Zentel® ou au Fluvermal® (oxyurose, ascaridiose, ankylostomose, trichocéphalose), au Zentel® (strongyloïdose, trichinellose), au Biltricide® (schistosomoses, ténioses, hyménolépiose, fascioloses), à la Notezine® (filariose lymphatique).

Le traitement « moderne » fait appel :

- pour la strongyloïdose, au Stromectol®, à la posologie de 200 µg/kg, une prise, un jour;
- pour les fascioloses à L'Egalen®, 10 mg/kg, une prise, un jour;

- pour la filariose lymphatique au Stromectol® à la posologie de 200 µg/kg en une prise tous les 6 mois ou de 400 µg/kg tous les 12 mois, associé ou non au Zentel® ou à la Notezine®; la prise de doxycycline, à la dose de 200 mg/j pendant 6 semaines, a pour but de traiter une bactérie endosymbiotique *Wolbachia* nécessaire au développement des filaires.

Les alternatives thérapeutiques dans les helminthiases en situation d'échec concernent :

- l'ankylostomose (associer Zentel® 400 mg [AMM] et Stromectol® 200 µg/kg [hors AMM]);
- la strongyloïdose (traiter par Zentel®, 400 mg/j/3 j [AMM] ou Cryptaz®, 1 000 mg/j/7 j [ATU-étranger]);
- les schistosomoses (associer Biltricide 40 à 60 mg/kg, 2 cures à 2 ou 3 semaines d'intervalle [AMM] et artéméthér [Artemnam®], cp. à 50 mg, 6 mg/kg, 4 cures à 1 ou 3 semaines d'intervalle [ATU-étranger]);
- les fascioloses (traiter par FLAGYL, cp à 250 et 500 mg, 1,5 g/j/21 j [hors AMM] ou Cryptaz®, 500 mg/j/7j [ATU-Étranger]);

- les ténioses (*T. solium*, *T. saginata*) (traiter par Zentel[®], 400 mg/j/3 j [AMM] ou Cryptaz[®], 2 à 3 g en une prise [ATU-Étranger]);
- l'hyménolépise due à *H. nana* (traiter par Cryptaz[®], 2 à 3 g en une prise).

En conclusion, des progrès considérables ont été faits dans la pharmacopée antiparasitaire depuis 25 ans (albendazole, praziquantel, ivermectine). Avec ces médicaments, il y a peu de situation d'échec. Les alternatives thérapeutiques en cas d'échec sont basées sur des médicaments « anciens » prescrits dans de nouvelles indications, employés seuls ou en association, ou sur un nouveau médicament, le Cryptaz[®], disponible par ATU-étranger, dans la strongyloïdose, les fascioloses, les ténioses et l'hyménolépise..

Références

1. BOHAND X & AUPÉE O – Nouveautés thérapeutiques dans les traitements antihelminthiques. *Méd Trop*, 2006, **66**, 329-330.
2. GILLES HM & HOFFMAN PS – Treatment of intestinal parasitic infections : a review of nitazoxanide. *Trends in Parasitology*, 2002, **18**, 95-97.
3. Rey P & Debonne JM – Alternatives thérapeutiques en cas d'échec d'un premier traitement dans les helminthiases digestives de l'adulte. *Méd Trop*, 2006, **66**, 3243-328.

Méningite à éosinophiles et angiostrongylose aux Comores, une réalité à ne pas sous-estimer. À propos de six nouveaux cas.

S. Souvignet

Centre hospitalier départemental Félix-Guyon, Saint-Denis, la Réunion, France.

Observation

Nous rapportons 6 cas de méningites à éosinophiles diagnostiqués de décembre 2000 à janvier 2005 à Mayotte. Il s'agit de 3 adultes (2 femmes et un homme de 18 à 45 ans) et 3 enfants (2 garçons et une fille de 9 à 11 mois) porteurs d'angiostrongyloses nerveuses, ou maladie d'Alicata. Le diagnostic a été porté sur l'examen clinique, la notion d'endémicité et par les sérologies positives pour *Angiostrongylus cantonensis*. À l'admission les températures oscillaient entre 38 °C et 39,2 °C. On notait des signes digestifs dans 66 % des cas (diarrhée ou douleur abdominale) et des signes neurologiques. Les adultes présentaient des céphalées (2 cas), une confusion avec incapacité à marcher avec inversion du nyctémère et paralysie faciale, un strabisme ainsi qu'une hyperesthésie avec paresthésies. Les enfants présentaient des signes d'entrée plus importants avec des absences, des pertes de tonus et des parésies diffuses suivies de coma. La raideur nucale n'a été retrouvée que chez la moitié des patients.

Au plan biologique, la moitié des patients présentait une hyponatrémie. Tous les LCR présentaient une hyperprotéinorachie avec une éosinophilie dans 66,6 % des cas. Les LCR étaient troubles dans 2/3 des cas. L'éosinophilie sanguine était maximale entre le 10^e et le 14^e jour et concomitante des signes neurologiques les plus riches. 5 LCR contenaient plus de 200 éléments avec 20 à 74 % d'éosinophiles. Chez les enfants, l'éosinophilie sanguine était supérieure à l'éosinophilie rachidienne. Quant aux fonds d'œil réalisés, 4 étaient normaux.

Les sérologies par immunofluorescence pour *Angiostrongylose Cantonensis* sanguines et céphalo-rachidiennes ont été positives sauf pour une détection rachidienne réalisée à 48h des manifestations. Les titrages ont été plus élevés chez les enfants. Les recherches de paludisme, cysticercose, paragonimose, tuberculose, filariose, trichinose, Lyme, toxocarose, VIH, herpès, syphilis et autres bactéries étaient négatives.

Différents anti-helminthiques ont été utilisés à des doses et des fréquences variées, en association ou seuls : ivermectine, mébendazole, albendazole (associé à la corticothérapie chez 2 enfants).

La normalité des TDM adultes contraste avec les 3 hydrocéphalies communicantes mises en évidence chez les enfants (2 ont bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale). L'évolution a été favorable, en 2 mois chez les adultes alors que les enfants présentent tous de lourdes séquelles : cécité corticale, spasticité, épilepsie, troubles moteurs et retard d'acquisition sont présents à 6 mois et à 4 ans et demi chez les 2 mahorais. L'enfant comorienne a été perdue de vue.

Depuis 70 ans et avec plus de 3000 cas recensés (4), *Angiostrongylus cantonensis* est la première cause de méningite à éosinophiles dans le monde. Le cycle du parasite nécessite 2 hôtes : les hôtes définitifs ou naturels représentés par les rongeurs (principalement *Rattus norvegicus*) et les hôtes intermédiaires, les gastéropodes, souvent représentés par l'escargot géant d'Afrique : *Achatina fulica*, et les planaires (plathelminthes). Les nématodes adultes vivent dans les artères pulmonaires du rat qui excrète dans ses selles, via la trachée, des larves qui pourront infester un hôte intermédiaire durant 2 semaines. L'homme et de nombreux vertébrés sont des impasses parasitaires. Les voies de contamination sont la consommation des hôtes intermédiaires et paraténiques crus ou mal cuits, leur manipulation ou l'absorption de salades, fruits, légumes et même eau de boisson souillés par les hôtes intermédiaires. Les larves migrent dans le système nerveux central, les muscles, le cœur et les poumons et meurent sans atteindre leur maturité, occasionnant les différents symptômes.

L'incubation de la maladie est de 1 à 45 jours (médianes à 13 jours pour les enfants et 16 jours pour les adultes), puis apparaissent les signes cliniques : fièvre (33 % à 100 % des cas), signes cutanés (éruption, prurit) ou digestifs (diarrhées, vomissements, constipation, douleurs abdominales)(1, 2), broncho-pneumopathies à éosinophiles (4). Les principaux symptômes sont regroupés en 5 classes (1, 2) :

- méningé (photophobie, raideur de nuque inconstante, céphalée);
- méningo-encéphalite (trouble de l'humeur, de la vigilance, épilepsie, troubles cognitifs, syndrome pyramidal, rétention urinaire);
- radiculomyélite (paresthésies/ hyperesthésie du tronc, de la face, des membres);
- atteinte des paires crâniennes (II, III, VI, VII);
- atteinte oculaire (localisation de larves dans la chambre antérieure, œdème papillaire au fond d'œil [principalement chez l'enfant], décollement ou hémorragie rétinienne, flou visuel et baisse de l'acuité).

Les symptômes s'amendent avant 8 semaines (3). Toutefois des formes avec séquelles existent dans les 2 catégories d'âges, des décès sont même rapportés. Les enfants ont une évolution souvent plus grave due à leur taille, à l'immaturation de leur système immunitaire et au mode d'infestation (forte concentration de larves dans le manteau des mollusques portés à la bouche.

Au plan des examens complémentaires, une hyperéosinophilie sanguine est présente dans 2/3 des cas qui disparaît en 3 mois. Une lymphocytose existe dans le liquide céphalorachidien (LCR) avec au moins 10 éosinophiles par mm³ ou une éosinophilie supérieure à 10 % (4). Elle apparaît de façon retardée entre le 25^e et le 30^e jour ou reste absente dans une moyenne de 30 % à 40 % des cas (1, 2, 3). Le LCR est souvent trouble, hypertendu et la protéinorachie est élevée dans 60 % à 100 % des cas (1, 3, 4). La glycorachie reste normale ou diminue légèrement. Une élévation des IgE est courante, jusqu'à atteindre 100 % des cas. Des hyponatrémies attribuées à un

syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH sont décrites. Les électroencéphalogrammes pratiqués n'objectivent pas de tracés de focalisation.

La radiographie pulmonaire standard peut montrer des opacités denses à bords flous et des images segmentaires des champs inférieurs (4,97 %). Des pneumopathies à éosinophiles sont confirmées par des tomodensitométries (TDM) thoraciques (33 % à 78 %) (4). Les TDM cérébrales réalisées précocement sont normales ou non spécifiques (1), mais, répétées, peuvent objectiver des hydrocéphalies tri ou tétraventriculaires. L'imagerie par résonance magnétique, chez 5 patients atteints de méningo-encéphalites, encéphalite et myéломéningite, met en évidence des images nodulaires cérébrales, cérébelleuses cerclées d'œdème et des images en bâtonnet dans les leptoméniges rehaussées à l'injection (3). Ces images sont également situées dans la substance grise : noyaux gris, corps calleux. Cependant d'autres manifestations sont signalées : images sous corticales, périventriculaires, micro cavités (méningo-encéphalites) et ventriculomégalie (40 %). Les résultats seraient corrélés avec l'intensité des céphalées, la pléiocytose du LCR et l'hyperéosinophilie sanguine mais ne sont pas spécifiques de cette parasitose.

Le diagnostic différentiel doit éliminer les autres causes de méningites à éosinophiles : de type malin (maladie de Hodgkin, lymphome non-Hodgkinien, leucémie à éosinophiles), médicamenteux (ciprofloxacine, ibuprofène, vancomycine et gentamicine intra-ventriculaire) ou iatrogènes (dérivation ventriculo-péritonéale), infectieuse (tuberculose, syphilis, maladie de Lyme, coxsackie B4, arénavirus, parasites).

À Mayotte, d'autres affections neurologiques doivent être éliminées : neuropaludisme (2 000 cas de paludisme en 2002), filaire lymphatique due à *W. bancrofti* (cause rare) et toxoplasmose. Rappelons que 2 autres larva migrans peuvent se manifester par des méningo-encéphalites : la gnathostomose (surtout connue en Asie du Sud-Est et présente en Afrique) et la toxocarose. D'autres comme la paragonimose et l'amibiase cérébrale peuvent être recherchées. La forte prévalence de l'islam sur l'île n'est pas propice à la neurocysticercose.

Au plan sérologique, plusieurs techniques sont utilisées. L'immunofluorescence indirecte ou IFI a des réactions croisées avec de nombreux parasites. La sélection des antigènes pour des techniques comme le Western Blot (31kDa) et ELISA (204kDa) (1.4) permet de les supprimer. La précocité des sérologies n'est pas un bon facteur de sensibilité et les titres sanguins sont plus élevés que ceux du LCR auxquels ils sont corrélés. La technique ELISA peut être améliorée en utilisant un procédé mixte appelé « dot-blot ELISA » car elle permet de déterminer les réactions positives non seulement par réaction colorée mais également par détection d'antigène 31kDa. Cette méthode est spécifique et sensible à 100 % et est la plus pratique et la moins coûteuse. L'immuno-PCR au cours de laquelle les antigènes circulants sont capturés par les anticorps monoclonaux puis détectés par PCR, est aussi une technique d'avenir avec 98 % de sensibilité et 100 % de spécificité. Malgré ces progrès, la sérologie, surtout si l'on se contente de l'IFI, constitue un simple argument de présomption et ses résultats doivent impérativement être interprétés en association avec les données cliniques et celles de l'imagerie. Au plan thérapeutique, il n'existe pas de consensus hormis les prélèvements répétés de LCR couramment utilisés pour soulager les céphalées (3). La corticothérapie pendant 1 à 2 semaines ne prévient pas les rechutes mais diminue en intensité et en durée les signes d'hypertension intra crânienne et les réactions allergiques dues à la présence de larves migrantes ou mortes. Les éosinophiles sont impliqués dans la lutte contre l'avancée

des jeunes larves mais aussi dans la dégradation des tissus, via les cytokines et la réaction inflammatoire. Ainsi des essais thérapeutiques ont été menés avec des molécules (GM6001) inhibant des enzymes de dégradation (MMP-9) ou ayant une action sur le ver (VD99 11, PF 1022A). Le thiabendazole, l'albendazole, le mébendazole, l'ivermectine, le lévamisole sont efficaces chez le rat mais sont incriminés dans l'aggravation des symptômes chez l'homme via la toxicité des larves tuées.

Le pyrantel et le flubendazole peuvent être utilisés chez l'homme. Certains auteurs proposent un traitement par interleukine-12 (10 ng/j de 6 à 10 jours) associée à une dose unique de mébendazole (20 mg/kg) entre le 4 et 5^e jour post infection. Il en résulte une diminution de la charge en vers, une chute de l'activité inflammatoire des éosinophiles et un changement de la réponse immunitaire de type Th2 en Th1. D'autres utilisent l'albendazole (10 mg/kg durant 7 ou 14 jours dès le 5^e jour de l'infestation) pour son activité larvicide et pour son action contre la peptidase MMP-9. Les auteurs recommandent une durée de 3 semaines chez l'homme. Enfin d'autres encore associent l'inhibiteur spécifique de MMP-9, le GM6001, à l'albendazole et confirment les résultats précédents en précisant la moindre perméabilité de la barrière hémato-méningée aux protéines de l'inflammation.

Ce travail souligne la différence entre la bénignité des 3 premiers cas adultes recensés à Mayotte et la gravité des séquelles chez les 3 enfants (1^{er} cas décrit en Grande Comore). Leur symptomatologie est le résultat de radiculo-myélo-encéphalites complétées de 3 hydrocéphalies tétraventriculaires dont 2 ont fait l'objet de dérivations. *Angiostrongylus cantonensis* est l'agent hautement probable de cette pathologie dans l'archipel. Au vu du faible nombre de cas, l'angiostrongylose nerveuse ne représente pas une priorité de santé publique sur cette île aux lourds handicaps sanitaires. Bien qu'il n'existe pas de données concernant les hôtes intermédiaires potentiels, la lutte contre le vecteur naturel, le rat, permettrait de prévenir l'angiostrongylose mais également la leptospirose.

Bibliographie

1. HWANG KP & CHEN ER – Clinical studies on angiostrongyliasis cantonensis among children in Taiwan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1991, **22**, 194-199.
2. PUNYAGUPTA S, JUTTIJUDATA P & BUNNAG T – Eosinophilic meningitis in Thailand. Clinical studies of 484 typical cases probably caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Am J Trop Med Hyg*, 1975, **24**, 921-931.
3. SLOM TJ, CORTESE MM, GERBER SI *et al.* – An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 668-675
4. WANG X, HUANG H, DONG Q, LIN Y, WANG Z *et al.* – A clinical study of eosinophilic meningoencephalitis caused by angiostrongyliasis. *Chin Med J*, 2002, **115**, 1312-1315.

Chikungunya aux urgences de Saint-Paul : épidémiologie et clinique.

L. Lavielle, M. Cartoux, C. Labit & P. Morbidelli

Centre hospitalier Gabriel-Martin, Saint-Paul, la Réunion, France.

L'épidémie de chikungunya a mobilisé d'importantes ressources humaines et matérielles dès le début de l'année 2006. Quel a été l'impact réel de l'afflux des patients atteints

de chikungunya sur la montée en charge de l'activité des urgences de Saint-Paul, tant d'un point de vue quantitatif que d'un point de vue morbidité ?

Les objectifs de cette étude étaient de quantifier l'impact de l'épidémie sur l'activité du service des urgences et de décrire les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients diagnostiqués atteints de chikungunya (CHIK+).

Une enquête rétrospective a été réalisée en février 2006 sur les dossiers des patients diagnostiqués CHIK+ en fonction de leur tableau clinique à l'arrivée aux urgences ou d'un diagnostic clinique établi lors d'une consultation précédente. L'analyse a été réalisée par le logiciel Epi Info.

Le test du χ^2 de Mantel-Haenszel a été utilisé pour l'analyse de certains facteurs de confusion.

En février 2006, le nombre de passages (3 669) et d'hospitalisations (962) étaient bien supérieurs aux résultats observés en 2005 (respectivement 2 480 et 604) et le restaient, même en ajoutant aux résultats 2005, les passages et hospitalisations liées aux patients CHIK+ en 2006.

646 patients ont été diagnostiqués atteints de chikungunya (17,6 %). Les patients CHIK+ comparés au reste des consultants étaient, plus âgés (moyenne : 53 ans *versus* 43 ans, $p < 0,001$) et en majorité des femmes (60 % *versus* 45 %, $p < 0,001$). Les patients CHIK+ ont été plus souvent hospitalisés suite à leur consultation (33,6 % *versus* 24,6 %, $p < 0,0001$).

Parmi 646 consultants, 79 % présentaient un tableau clinique classique, 6,5 % un tableau clinique sévère, 8,5 % une décompensation d'un antécédent (soit 15 % de formes dites « graves »), 3,5 % des signes de rechute et 2,5 % des effets secondaires liés au traitement du chikungunya. Les patients CHIK+ (17,6 %) provenaient principalement :

– des « bas » (La Saline, 22 % et Saint-Paul, 20 %), Le Port (12 %) et Saint-Gilles-les-Bains (15,5 %) étant relativement épargnés ;

– des zones situées à mi-hauteur (Bois de Nèfles, 21 %, la Possession, 20 %, Saint-Gilles-les-Hauts, 19 %) excepté Trois Bassins (11,5 %) ;

– le Guillaume plus en hauteur ne présentait que 8 % de CHIK+ ; les tableaux cliniques les plus sévères étaient plus souvent rencontrés par les patients les plus âgés, présentant des antécédents, et chez les patients diabétiques ; la présence d'antécédents et le diabète sont apparus des facteurs liés à la gravité clinique indépendamment de l'âge (χ^2 MH).

L'augmentation d'activité des urgences en 2006, non totalement expliquée par les CHIK+, pourrait s'expliquer par un recensement peu exhaustif des CHIK+ (hypothèse 1), une sous-estimation de formes atypiques du chikungunya (hypothèse 2), la concomitance d'une morbidité, voire d'une épidémie associée ne répondant pas aux critères diagnostic du chikungunya (hypothèse 3), un effet médiatique entretenant une certaine panique dans la population (hypothèse 4). L'hypothèse 1 nous apparaît peu probable dans le cadre de la surveillance attentive des tutelles sur le nombre de cas. Le fort taux d'hospitalisation limite la crédibilité de l'hypothèse 4, bien que les hospitalisations aient pu elles-mêmes être plus élevées dans le contexte d'épidémie répondant à un principe de précaution.

On a observé une sur-fréquentation des urgences pendant l'épidémie non totalement expliquée par les CHIK+. Nous n'avons pas d'explications précises à la sur-représentation des femmes parmi les consultants CHIK+ en février 2006. Une

attention particulière est à prêter aux diabétiques, aux patients présentant des antécédents et aux personnes âgées infectées par le chikungunya.

Infection due au Chikungunya chez l'enfant : épidémie réunionnaise 2005-2006 à Saint-Denis.

H. Smedts Walters (1), S. Ernould (1) & M.C. Jaffar Bandjee (2)

(1) Service de pédiatrie, Centre hospitalier Félix-Guyon, Saint-Denis, France.

(2) Laboratoire de microbiologie, Centre hospitalier Félix-Guyon, Saint-Denis, France.

L'île de la Réunion a été touchée en mars 2005 par une épidémie sans précédent d'infections due au virus Chikungunya, *arbovirus* du genre *alphavirus* de la famille des *Togaviridae*, transmis par un moustique, l'*Aedes albopictus* à la Réunion. Au pic de l'épidémie en février 2006, en plein été austral chaud et humide, les services sanitaires régionaux estimaient le nombre de contaminations hebdomadaires à 46 000. Actuellement, les cas sont sporadiques, inférieurs à 10 par semaine. On estime à environ 300 000 habitants (soit 38,25 % de la population réunionnaise) le nombre de personnes ayant contracté la maladie depuis son apparition sur l'île selon l'enquête de séroprévalence dirigée par le CIC-EC menée du 16 août au 20 octobre 2006 sur un échantillon représentatif de la population réunionnaise. Ces résultats corroborent l'estimation hebdomadaire faite par la cellule inter-régionale d'épidémiologie (CIRE) à partir des différents modes de déclarations de cas suspects et confirment en particulier le faible nombre de formes asymptomatiques (1 à 6 %).

Les cas suspects ont été définis par l'association d'une fièvre brutale $> 38,5$ °C associée à des arthralgies et/ou des céphalées, une éruption, des myalgies et l'absence de toute autre étiologie.

Ceux-ci ont été dits confirmés, soit par la détection de particules virales par RT-PCR sur liquide biologique la première semaine des symptômes, soit par la réponse immunitaire de l'hôte à partir de la 2^e semaine (anticorps anti-chikungunya de type IgM).

Les pédiatres réunionnais ont rapidement constaté des formes particulières de cette maladie jusque là peu ou pas décrites. Les pédiatres néonatalogues avec les gynécologues-obstétriciens ont mis en évidence des cas de transmission materno-foetale du virus. Des formes atypiques parfois sévères et parfois associées ont été observées chez les enfants contaminés par piqûre de moustique.

Au centre hospitalier Félix-Guyon de Saint-Denis, 86 cas confirmés, dont 65 hospitalisés, ont été rétrospectivement étudiés chez des enfants âgés de 10 jours à 17 ans révolus, du 1^{er} janvier au 30 avril 2006, période couvrant le pic épidémique.

Contrairement à l'adulte, le sex ratio est > 1 , et un tiers des cas, dont la quasi-totalité étaient hospitalisés, avaient moins de 6 mois.

Il a été dénombré, parmi les formes atypiques d'infection à Chikungunya, 15 formes cutanées bulleuses sévères chez des petits nourrissons, 25 formes neurologiques, 24 formes digestives, 8 formes cardiaques, 7 formes graves et 2 décès d'enfants présumés antérieurement sains.

En dehors de l'âge, en particulier pour les formes cutanées, il n'a pas été mis en évidence de terrain favorisant particulier et aucune forme chronique n'est dénombrée dans cette étude.

L'infection à Chikungunya atteint moins les enfants que les adultes. Rôle d'une comorbidité moindre, d'une protection individuelle plus attentive, d'une immunité croisée vaccinale ?

Les formes atypiques sont rares mais nécessitent des soins en milieu spécialisé et ont un bon pronostic dans la majorité des cas.

Le traitement est encore à ce jour purement symptomatique et repose principalement sur la prévention individuelle et collective contre les moustiques et l'éducation à la santé.

Des études épidémiologiques, immunologiques, virologiques, vectorielles, thérapeutiques, toxicologiques mais aussi sociologiques sont en cours et permettront de mieux comprendre cette épidémie et partant de mieux appréhender le futur : reprise épidémique voire nouvelle maladie émergente...

Transmission périnatale du virus Chikungunya : à propos de 47 cas à l'île de la Réunion.

D. Ramful (1), M. Carbonnier (2), J. Ghazouani (3), T. Noormahomed (4) & G. Beullier (5)

(1) Service de réanimation néonatale et pédiatrique, CHD Félix-Guyon. Saint-Denis, la Réunion, France.

(2) Service de réanimation néonatale et pédiatrique, Groupe hospitalier Sud-Réunion, France.

(3) Centre hospitalier intercommunal Saint-Benoît, la Réunion, France.

(4) Clinique Sainte-Clotilde, la Réunion, France.

(5) Centre hospitalier Gabriel-Martin, Saint-Paul, la Réunion, France.

Les îles du sud-ouest de l'océan Indien, dont la Réunion, sont exposées depuis 2005 à une épidémie de Chikungunya (CHIK), un *alphavirus* (arbovirose) transmis par un moustique du genre *Aedes Albopictus*. Des cas néonataux d'infection due au CHIK précoces évoquant une transmission mère-enfant, ont été observés.

Une étude descriptive rétrospective portant sur 47 cas sur 6 centres de médecine néonatale de l'île de la Réunion, avec description des données maternelles issues des grossesses, symptômes cliniques chez le nouveau-né, données biologiques et d'imagerie néonatales, a été menée d'avril 2005 à avril 2006. Le diagnostic virologique était confirmé chez la mère et chez son nouveau-né dans tous les cas par RT-PCR ou IgM anti-CHIK.

Le terme moyen de naissance était de 38 SA [32-41] et le poids moyen de naissance de 3 kgs [1,9-4]. Une césarienne a été réalisée dans 40 % des cas. Toutes les mères ont présenté des symptômes de J₋₄ à J₊₁ de l'accouchement (2 mères asymptomatiques). Le délai d'apparition des signes par rapport à la naissance chez le nouveau-né était de 4 jours [2-10]. Le délai entre le début des symptômes maternels et le début de la symptomatologie chez son nouveau-né était de 5,3 jours [3-10]. Les signes les plus fréquents chez les bébés étaient : un syndrome algique important (100 %) avec nécessité des antalgiques de palier 2 ou 3 dans 32 cas, une fièvre > 38 °C (77 %), une éruption à type d'érythrodermie avec desquamation secondaire des extrémités (79 %), des difficultés alimentaires avec nécessité de gavage gastrique (87 %), un œdème des extrémités (55 %) et une diarrhée (32 %). Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient : une thrombopénie (72 %), une lymphopénie (47 %), une chute du TP (18/29) et une augmentation des ASAT (25/36). 16 nouveau-nés ont présenté des complications : neurologiques avec 8 cas de convulsions (24/27 RT-PCR+ dans le LCR), hémorragiques

dans 9 cas et des troubles hémodynamiques dans 10 cas. Les examens complémentaires d'imagerie ont montré à l'IRM cérébrale (17 cas / 30) des hyper signaux de la substance blanche et/ou des hémorragies intracérébrales, à l'échographie cardiaque (6 cas / 16) une dysfonction ventriculaire gauche avec hypertrophie (3), une péricardite (2) et un épaississement des coronaires (6). Le traitement était symptomatique. 25 % des nouveau-nés ont nécessité une ventilation assistée. La durée moyenne d'hospitalisation était de 18 jours [2-80]. Un nouveau-né est décédé à J₆ de vie d'une entérocolite ulcéro nécrosante foudroyante dans un contexte de septicémie à klebsielle.

Ces observations évoquent une transmission périnatale du virus CHIK jamais décrite avant l'épidémie réunionnaise. Le mécanisme en est inconnu. La gravité des formes néonatales rappelle les formes rares et compliquées de la maladie et la nécessité d'avancées au niveau physiopathologique et thérapeutique.

Infection due au Chikungunya à la Réunion : formes graves « émergentes » de l'adulte en service de réanimation du centre hospitalier départemental de Saint-Denis, de mai 2005 à mai 2006.

B.-A. Gaüzère (1), O. Martinet (1), A. H. Reboux (1), G. Lebrun (1), M. C. Jaffar-Bandjee (2)

(1) Service de réanimation polyvalente, CHD, Saint-Denis, la Réunion, France.

(2) Laboratoire de virologie, CHD, Saint-Denis, la Réunion, France.

Le CHIK, dont la symptomatologie classique est dominée par un syndrome fébrile, des arthro-myalgies et une éruption cutanée, était considérée comme bénigne selon les données d'une littérature ancienne, hormis quelques cas anecdotiques d'encéphalites rapportés en Asie chez des enfants. Dans la majorité des cas, l'infection par le virus CHIK guérit en effet spontanément au bout de quelques jours. À la Réunion, à la mi-novembre 2006, le nombre de cas estimé par une enquête de séroprévalence est de 300 000, soit 38,5 % de la population, avec mention du CHIK comme cause de décès dans 250 certificats de décès, sans confirmation biologique dans plus de la moitié des déclarations (F. FAVIER, non publié).

L'émergence de formes graves.

Ont été considérés comme présentant une forme grave de CHIK, les patients admis dans le service de réanimation du centre hospitalier de Saint-Denis de mai 2005 à mai 2006, dont le diagnostic de CHIK était confirmé soit par RT-PCR, soit par le dosage des IgM spécifiques, et qui ont nécessité le maintien d'au moins une fonction vitale.

37 patients en phase virémique ou au décours immédiat d'une infection à CHK, 16 hommes et 21 femmes (d'âge moyen 57,2 ans), ont répondu à cette définition et 31 patients (86,1 %) présentaient de lourds antécédents pathologiques. La forte létalité (40,5 %) des patients présentant des formes graves du CHIK est supérieure à la létalité moyenne du service de réanimation (23 %).

Les formes neurologiques.

5 cas de méningo-encéphalites ont été observés ; 2 hommes et 3 femmes, âge médian 62,8 ans avec des extrêmes allant de 25 à 78 ans, admis pour des troubles de la conscience, des

convulsions ou des paralysies, avec positivité des IgM dans le LCR chez les 2 premiers patients en raison du caractère tardif de l'évocation du diagnostic (deuxième prélèvement de LCR) et de la RT-PCR dans le LCR chez les 3 derniers patients. Les diagnostics d'autres encéphalites virales ont été exclus. Ces tableaux neurologiques avaient été précédés de signes cliniques typiques d'infection à CHIK : fièvre brutale et élevée, arthralgies et éruption cutanée.

Au plan des examens complémentaires, le LCR était clair avec RT-PCR ou IgM spécifiques positives, TDM normale, IRM normale (T1, T2 et Flair dans quelques cas). L'EEG était normal ou microvolté avec des ondes thêta et delta. Le traitement initial a consisté en aciclovir (30 mg/kg/j) dans l'attente de la confirmation biologique du diagnostic chez les deux premiers patients admis en 2005, en traitement empirique d'une éventuelle encéphalite herpétique. Tous les patients ont eu recours à la ventilation mécanique, la durée moyenne de séjour en réanimation a été de 15,8 jours. 2 patients étaient indemnes de toute pathologie antérieure. Un patient est décédé, les 4 autres ont présenté des récupérations de bonne qualité après quelques semaines d'évolution.

2 patientes atteintes de polyradiculonévrites (syndrome de Guillain Barré) ont été admises respectivement en décembre 2005 et en mai 2006. Une femme 51 ans, hypertendue et diabétique a présenté 3 semaines après une forme typique CHIK, une diplégie faciale avec tétraparésie ascendante, LCR : protéines 1,44 g/l, GB 1/mm³. L'évolution a été favorable sans séquelles après 12 jours de ventilation mécanique. Une femme 49 ans, sans antécédents, a présenté une diplégie faciale et paralysie ascendante : LCR 1,28 g/l, GB 7/mm³. ventilation mécanique pendant 9 jours et récupération complète en 3 semaines. Chez les 2 patientes, l'EMG était caractéristique et les IgM ont été retrouvées dans le sérum et le LCR. Les deux patientes ont reçu un traitement par Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse, traitement habituel des polyradiculonévrites.

Les atteintes hépatiques graves.

5 patients ont été admis pour hépatite aiguë grave : 2 hommes et 3 femmes, d'âge moyen de 47,6 ans (extrêmes 40-59 ans), durée moyenne 4,6 jours, extrêmes de moins de 24 heures à 14 jours. La notion d'éthylisme chronique a été retrouvée chez 4 patients, le cinquième était porteur d'une drépanocytose homozygote, avec atrophie hépatique et éthylisme occasionnel. La plupart des patients avaient reçu du paracétamol ou du dextropropoxyphène sans précisions sur les doses ingérées. Les paracétamolémies étaient inférieures aux doses admises comme étant toxiques. L'ictère était constant et les 3 femmes ont présenté des défaillances multiviscérales profondes nécessitant des moyens lourds de réanimation, suivies du décès. Les deux hommes ont survécu.

Au plan biologique ont été notées : une cytolyse hépatique avec prédominance des ASAT sur les ALAT : (268 +/- 184 N) Vs (75 +/- 70 N), TP inférieur à 50 % avec nadir : 32 +/- 15 %, facteur V : 28 +/- 15 %. Les autres causes d'hépatites aiguës ont été éliminées.

Les examens de tissu hépatiques réalisés chez trois patients (dont deux en *post-mortem*) ont montré un aspect d'hépatite aiguë dans deux cas. Au plan anatomopathologique, deux types d'atteinte sont rencontrés : une hépatite nécrosante sub massive proche de celles décrites dans les viroses hémorragiques et des nécroses limitées péricentrolobulaires associées à une hépatite modérée à cellules rondes. En immuno-histochimie, ont été retrouvées des inclusions dans les cellules de Kupfer et à un degré moindre dans les hépatocytes.

Décompensations d'états pathologiques antérieurs.

6 patients ont été admis dans des tableaux de cardiopathie décompensées (1 homme et 5 femmes, d'âge moyen : 76 ans, extrêmes de 62 à 89 ans), durée moyenne 2,3 jours (extrêmes de moins de 24 heures à 5 jours). 5 patients ont été admis en phase virémique, et quatre étaient porteurs d'une cardiopathie connue, un était hypertendu et diabétique sans cardiopathie connue, le dernier était éthylique chronique. 4 patients sont décédés.

20 patients ont été admis pour d'autres types de décompensation : 12 hommes et 8 femmes, d'âge moyen de 52,3 ans (extrêmes, 37-82 ans). Durée moyenne de séjour : 9,9 jours (extrêmes, de 1 à 32 jours). 9 patients ont été admis en phase de virémie et 11 après la virémie. Troubles de conscience (3), choc septique avec insuffisance rénale (4), défaillance multiviscérale (3), insuffisance respiratoire (3), chute (1), infarctus du myocarde (1), insuffisance rénale isolée (1), accident vasculaire (1), arrêt cardiaque (1)... 8 patients sont décédés.

Bien que la littérature fasse état de plusieurs cas anciens d'atteinte neurologique grave chez des enfants asiatiques, avec un décès et deux séquelles, les manifestations neurologiques graves chez l'adulte n'avaient jamais été décrites au cours de l'infection à CHIK. La normalité de l'imagerie cérébrale dans les formes sévères de méningo-encéphalites, y compris en IRM contraste avec ce qui est observé au cours d'autres atteintes virales, en particulier les infections par l'herpes virus et au cours des encéphalites par transmission materno-néonatale (lésions cérébrales ont été observées en IRM de diffusion). Le pronostic favorable des atteintes neurologiques justifie une prise en charge symptomatique optimale en milieu de réanimation.

À la différence de la dengue, les manifestations hépatiques graves n'avaient jamais été décrites au cours de l'infection à CHIK. La positivité de la RT-PCR Chik chez les 5 patients suggère des complications hépatiques en phase de virémie. L'hépatotoxicité virale propre est évoquée, mais il existe des cofacteurs systématiques : alcoolisation et/ou prise de paracétamol, recours à la pharmacopée locale. L'étiologie de ces hépatites aiguës fulminantes apparaît donc multifactorielle. Conséquence des pathologies de transition et de superposition, les Réunionnais sont poly-pathologiques beaucoup plus tôt que les métropolitains. La prévalence de l'hypertension artérielle, du diabète et donc des pathologies dégénératives (insuffisance rénale, coronaropathies), sur fond de forte alcoolisation est plus élevée qu'en métropole. La nature de la relation entre ces personnes âgées et fragiles et le CHIK reste à préciser, mais rappelle la morbidité et la mortalité liées à la grippe banale pendant les hivers de l'hémisphère nord. Peuvent être suggérés les facteurs aggravant de la déshydratation majorée par les fortes chaleurs de l'été austral, de la tachycardie et la toxicité des drogues (AINS, paracétamol, corticoïdes...) et de la pharmacopée locale (herbages et décoctions à visée immunostimulantes...).

À la Réunion, pendant la même période, le nombre de formes graves biologiquement confirmées chez des patients âgés de plus de 10 jours et nécessitant le maintien d'au moins une fonction vitale en réanimation s'est élevé à 178 cas, avec 55 décès. Des facteurs de co-morbidité ont été retrouvés chez 87 patients (61 %). L'âge médian des décès est de 79 ans (0-102), avec un sex ratio équilibré. 47 cas de transmission materno-fœtale ont également rapportés pour la première fois, lors des accouchements en phase virémique du CHIK, avec séquelles neurologiques chez une dizaine de nouveau-nés.

La nosologie de ces formes émergentes qui occasionnent une forte létalité reste à préciser. L'éventuelle traduction clinique

des mutations du virus observées en cours d'épidémie n'est pas établie.

Chikungunya : données anatomo-pathologiques.

M. Huerre (1), L. Michot (2), G. Barbara (2), J. Wechler (3), A. Gessain (4), P. E. Ceccaldi (3) & J. P. Riviere (2)

(1) Service d'anatomie pathologique, Institut Pasteur, Paris, France.

(2) Service d'anatomie pathologique, CHD Félix-Guyon, Saint-Denis, la Réunion, France.

(3) Service d'anatomie pathologique du CHU Henri-Mondor, Créteil, France.

(4) Laboratoire de virologie, Institut Pasteur, Paris, France.

Ce travail décrit les lésions anatomo-pathologiques standard et en immunohistochimie (IHC). Elles sont argumentées par les données cliniques et biologiques. L'objectif de l'étude est de démontrer l'insuffisance des prélèvements destinés à l'anatomie pathologique, malgré la qualité des résultats que l'on peut en attendre, et les questions qu'elle permet de poser.

Nous avons reçu des prélèvements de sites divers : cutanés (30 cas); rénaux (6 cas); hépatiques (5 cas); musculaires (3 cas); synoviaux (1 cas); ganglionnaire (1 cas). Des prélèvements autopsiques multiples lors de trois nécropsies ont été analysés. Plus de 500 placentas ont été vus; un mort né en période périnatale et un fœtus de deuxième trimestre ont été autopsiés. L'histologie standard après coloration par HES a été réalisée au CHD et l'IHC après application d'un anticorps anti-chikungunya à l'Institut Pasteur.

Biopsies cutanées

Deux sous groupes, l'un adulte, l'autre en période périnatale.

Adulte : 21 biopsies. À côté de dermatites aspécifiques (9 cas), de réactivation d'une pathologie pré-existante psoriasique (2 cas), les lésions attribuables à la virose les plus fréquentes sont des aspects de « pseudo bulles », par œdème et décollement dermo épidermique (5 cas), d'hypodermite nécrosante (3 cas). Des images de réaction épithélioïde gigantomégaclaire (2 cas) et de nécrose dermique boréliose like (1 cas) ont été décrites. L'immunofluorescence n'apporte aucun argument en dehors de dépôts banals d'IgM et de complément sur la membrane basale ou les vaisseaux dermiques. Aucune image de cytopathie virale n'est objectivée dans les cellules malpighiennes. L'IHC n'individualise jamais le virus, alors que la RT-PCR était parfois positive dans le liquide de la bulle.

Période péri-natale : 9 biopsies. Les lésions sont de façon constante de type toxidermiques bulleuses, suivies de surinfection sur des biopsies itératives. L'IHC n'a pas non plus montré de signes directs de présence du virus, décelé en RT-PCR sur le liquide bulleux. Une étude en microscopie électronique est en cours de réalisation.

Biopsies rénales

À côté de lésions en rapport avec le contexte de greffe, de diabète, il existe des images communes de néphropathie tubulo interstitielle aiguë d'intensité variable, avec pour 1 cas des lésions immuno-allergiques. Des signes de cytopathie virale sont décelés : cellules géantes tubulaires, et sur une cytologie urinaire une « Decoy cell ».

Des dépôts intratubulaires de myoglobine sont présents.

Dans un cas le tube contourné distal montre des inclusions cytoplasmiques en IHC.

Biopsies hépatiques

Deux types d'atteinte sont rencontrés. Soit une hépatite nécrosante sub massive, proche de celles décrites dans les viroses hémorragiques, soit des nécroses limitées péricentrolobulaires, associées à une hépatite modérée à cellules rondes. En IHC, un cas a montré des inclusions dans les cellules de Kupfer et, à un degré moindre, dans les hépatocytes.

Placentas et fœtus

Aucun des placentas vus dans le cadre du protocole « Chimère », n'objective de lésion inflammatoire à type villite mononucléée. Les IHC sont restées négatives. Le cas de décès périnatal n'a pas permis de trouver de lésion viscérale inflammatoire sur les tissus prélevés (cerveau, muscle, rein, poumon, cœur, rate, foie). Le placenta n'avait pas été transmis. Le cas de mort fœtale du deuxième trimestre, montre des lésions inflammatoires intenses lymphoplasmocytaires de certains des organes prélevés (cerveau, méninges, muscle, cœur) et une villite mononucléée du placenta. L'IHC est constamment négative. Ce cas n'est documenté que par une sérologie maternelle Chik positive, sans recherche d'autres infections.

Biopsies musculaires

Trois biopsies musculaires ont été examinées. Pour 2 d'entre elles, il existe un syndrome myositique marqué ou sévère. Le dernier n'objective que de minimes lésions dystrophiques. L'IHC montre une positivité dans 2 des cas, le dernier est en cours d'étude. L'existence de prélèvements congelés, a permis de faire un travail de recherche sur la cible du virus au niveau du muscle (article en cours de publication).

Biopsie synoviale

Le seul prélèvement montre des lésions de synovite lymphocytaire non spécifique, où il faut noter l'absence de nécrose et de prolifération synoviocytaire. L'IHC est négative.

Biopsie ganglionnaire

Le ganglion prélevé est de type réactionnel banal. La recherche en IHC est positive.

Autopsies des adultes

Les autopsies réalisées soit dans un cadre médico légal (2 cas), soit à visée scientifique (1 cas), permettent d'étudier la plupart des organes. Dans un cas l'IHC montre une positivité dans le revêtement bronchique, celui des canaux biliaires, du tube contourné distal rénal et des inclusions para nucléaires des myocytes cardiaques, sans inflammation remarquable. Un autre cas confirme la présence de larges inclusions cytoplasmiques dans les cardiomyocytes. Dans le dernier l'IHC est positive au niveau des cellules gliales cérébrales.

Cette étude un peu catalogue, pêche par l'insuffisance du nombre des prélèvements effectués pour analyse anatomo-pathologique standard et en IHC, excepté en ce qui concerne les placentas et les biopsies cutanées. De plus, les données cliniques et biologiques de chronologie sont souvent mal documentées. Cependant, on peut se penser que l'IHC positive en période de virémie (cas autopsiques de décès en début d'infection), peut le rester dans certains tissus : cellule musculaire, cellule épithéliale du tube rénal mais aussi dans les cellules macrophagiques : foie, cerveau et ganglion. La discussion de la nature de la positivité en IHC n'est pas encore tranchée : virus ou complexes immuns. La constante absence de lésions du placenta et la négativité en IHC, va dans le sens de la non persistance du virus à ce niveau, alors que le passage transplacentaire au fœtus lors du premier trimestre paraît très vraisemblable.

Le cas des biopsies cutanées, assez bien documenté, pose le problème de la cytotoxicité directe du virus, malgré l'absence d'inclusions virales « classiques ». Il existe deux arguments allant dans ce sens : d'une part, les lésions épithéliales rénales et la cytologie urinaire et, d'autre part, les lésions nécrosantes épidermiques du nourrisson, où le rôle du traitement a été écarté cliniquement. La microscopie électronique pourra peut être apporter des données pour ces dernières.

L'existence de réactions épithélioïde gigantocellulaires cutanées et immuno-allergiques rénales irait dans le sens de mécanismes immuns, eux aussi à explorer.

Il existe de nombreuses questions posées par l'évolution de la maladie Chikungunya, du fait de sa particularité de présenter des « rechutes » musculaires, articulaires, cutanées, etc. Celle de la réinvasion, de la persistance du virus, ou de mécanismes immuns à l'origine de ces rechutes en est une. L'anatomie pathologique ne doit pas être négligée comme moyen de recherche, grâce à l'immunomarquage et autres études d'aval, mais aussi par la description des lésions très variables rencontrées en histologie standard.

Bilan intermédiaire du protocole « vigilance renforcée » juin 2006 – novembre 2006.

J. Thiria & J.-S. Dehecq

Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (DRASS), la Réunion, France.

Les actions de la lutte anti vectorielle sont appliquées selon le protocole de « vigilance renforcée », débuté en juin 2006, dans la continuité des mesures de lutte menées durant l'été 2005-2006. 1 250 personnes participent chaque semaine sur le terrain à l'application de ces mesures (communes, collectivités territoriales, État, associations). La coordination du protocole, qui relève de l'État, a été confiée au PC de crise en préfecture et à la DRASS. La programmation est relayé localement par des postes de commandement avancés (1 dans chaque sous-préfecture) pour faciliter le lien entre la mise en place de la stratégie et les acteurs de terrain (communes, CR et CG). Le protocole de « vigilance renforcée » s'articule autour de quatre mesures : systématiser la lutte anti-larvaire dans les zones urbaines, renforcer les outils d'orientation de la lutte : surveillance entomologique et épidémiologique, prévenir la transmission de la maladie, par l'application d'une intervention ciblée et graduelle autour des cas, renforcer la mobilisation sociale.

Systematisation de la lutte anti-larvaire dans les gîtes urbains productifs

Les gîtes urbains productifs sont les lieux où le vecteur rencontre des conditions favorables à sa reproduction. Ces gîtes sont constitués d'une multitude de petites collections d'eau stagnantes naturelles (trou de rocher, bambou coupés) ou artificielles (vases et pots de fleurs dans les cimetières, canaux et caniveaux, déchets, dépôts sauvages, friches...). Ce niveau d'intervention consiste à démultiplier et systématiser les actions de lutte anti-larvaire pour :

- impacter plus efficacement la population des moustiques, qui colonise un nombre de gîtes larvaires plus limité en raison des conditions météorologiques de l'hiver austral (température, pluies, hygrométrie);
- éviter que les gîtes de reproduction des moustiques ne réinfestent les quartiers qui ont été démoustiqués.

220 portions de ravines en milieu urbain, 74 cimetières et environ 200 dépôts sauvages ou friches (parmi les plus à risque et dans l'attente d'une élimination) sont traités chaque semaine avec du Bti (*Bacillus thurengiensis israeliensis*), larvicide biologique. Les dépôts sauvages et friches sont recensés lors des interventions (1 500 à ce jour) dans les différents quartiers. Les listes réactualisées sont transmises aux communes, compétentes en matière de salubrité générale et de collecte et d'élimination des déchets. Les espaces et lieux publics (écoles, complexes sportifs, jardins publics...) sont régulièrement surveillés pour éliminer les points d'eaux stagnantes et effectuer au besoin les traitements larvicides sur les gîtes résiduels.

Renforcement des outils d'orientation de la lutte : surveillance entomologique et épidémiologique

Surveillance entomologique

Les indices de densités de vecteurs sont calculés une fois par mois dans 42 quartiers à risque choisis sur la base d'observations entomologiques et épidémiologiques. Le suivi de ces indices permet de suivre l'évolution temporelle des densités, et d'activer des interventions ciblées dans les quartiers, où auront été mesurés des indices entomologiques élevés (indice de Breteau > 25), selon le même protocole de lutte anti-vectorielle (adulticide et larvicide) que celui des cas groupés (voir III-2).

Les indices relevés durant les mois d'hiver sur ces 42 quartiers sont relativement faibles (indice de Breteau < 10). Les plus grandes valeurs ont surtout été observées dans l'Est et le Nord, après des pluies d'intensité moyennes.

Afin de mieux connaître le vecteur *Aedes albopictus*, l'Institut Pasteur, l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et la DRASS mènent des études dans les domaines divers de la biologie et de l'environnement du moustique : dispersion géographique, bio-écologie, capacité vectorielle, transmission verticale. Les premiers résultats ont montré que le vecteur est présent sur tout le pourtour de la Réunion, jusqu'à 900 mètres d'altitude environ durant l'hiver austral, et 1 200 environ pendant l'été. La transmission verticale (transmission du virus du moustique femelle à ses œufs), déjà démontrée par l'analyse d'échantillons in natura, à été confirmée en laboratoire sur des lots de moustiques femelles. La proportion d'œufs contaminés est cependant relativement faible (entre 1/1 000 et 1/10 000). Une étude sur l'âge du moustique a montré que les moustiques présents dans les ravines sont plus jeunes que ceux présents autour des habitations. Ce résultat laisse suggérer que les ravines constituent des gîtes de reproduction préférentiels, et que les moustiques colonisent ensuite progressivement les zones habitées.

Surveillance épidémiologique

La surveillance épidémiologique est coordonnée par la cellule inter-régionale d'épidémiologie (CIRE) de la Réunion-Mayotte. Elle consiste à suivre l'évolution de la courbe épidémique grâce au recueil et à l'analyse de tous les nouveaux cas signalés par des réseaux de signalement. Le système existant de signalement des cas (laboratoires, réseau des médecins sentinelles, ensemble des médecins généralistes, réseau de médecins Réunion-Télécom, SAMU, hôpitaux, appel au n° vert, pharmacies...) a été complété en juillet 2006 d'un dispositif de dépistage actif (recherche lors des interventions de traitement dans les quartiers par les agents de lutte, de nouveaux cas de Chikungunya). Ce dispositif permet notamment de détecter les petits foyers émergents (zones géographiques limitées à quelques centaines de mètres, où apparaissent des cas groupés dans le temps, avec transmission locale).

Intervention autour des cas

Chaque semaine, l'ensemble des cas recensés et des quartiers où ont été mesurés des indices entomologiques élevés (indice de Breteau > 25) sont cartographiés. La programmation des interventions est réalisée selon 2 protocoles.

Cas isolés

Chaque cas isolé, identifié par le système de surveillance épidémiologique, fait l'objet d'une intervention ciblée : éducation sanitaire et traitements adulticide et larvicide dans l'entourage (10 maisons), intervention dans les 5 jours après signalement, recherche active de cas et traitement larvicide dans la zone (environ 100 maisons), intervention dans les 10 jours après le signalement.

Si d'autres cas récents sont retrouvés dans l'entourage du cas index, on applique alors le protocole « cas groupés ».

Cas groupés et indices larvaires élevés

Si des cas de Chikungunya récents et groupés sont repérés par le système de surveillance épidémiologique, ou si des indices larvaires élevés ont été relevés par le dispositif de surveillance entomologique, des mesures de lutte anti-vectorielle sont menées sur un secteur géographique élargi au quartier, comprenant le foyer émergent : J₋₄, information de la population par les communes; J₀, pulvérisation spatiale ULV d'adulticide (deltaméthrine) par nébulisateur monté sur véhicule 4x4 et intervention de brigades terrestres : éducation sanitaire, destruction physique des gîtes et/ou traitement larvicide, repérage actif des cas sur l'ensemble du quartier; J₊₄, pulvérisation spatiale ULV d'adulticide (deltaméthrine) par nébulisateur sur véhicule.

Chaque semaine, 15 quartiers font l'objet d'un traitement suivant ce protocole. Depuis octobre 2006, environ 3/4 des quartiers sont programmés sur la base d'indices entomologiques élevés. Depuis la mise en place de ce protocole (23 mai 2006) et jusqu'à mi-novembre, le suivi des actions fait apparaître le bilan suivant : 204 112 de maisons visitées, dont 128 053 de maisons traitées, dont 75 117 de maisons avec occupants absents et 942 de refus (absents 36,8 % et refus 0,46 %).

Renforcement de la mobilisation sociale

Suite à l'atelier COMBI organisé par l'OMS, la DRASS a élaboré un plan de mobilisation sociale décliné sur les 5 champs de la mobilisation institutionnelle, communautaire, des campagnes publiques d'information, de la communication interpersonnelle et de la promotion des points d'information. Les objectifs poursuivis portent sur l'amélioration conséquente de trois comportements individuels, venant en complément de la lutte anti-vectorielle, de la veille épidémiologique et de l'offre de soins : l'inspection hebdomadaire par chaque foyer des alentours directs de son habitation afin d'éliminer tous les gîtes larvaires potentiels, l'auto signalement au numéro vert de toutes les personnes atteintes par le chikungunya afin de permettre l'intervention des équipes de démoustication dans le périmètre de l'habitation et l'utilisation de moyens de protection individuelle y compris, dans le cas d'une infection, en période de virémie.

Mobilisation institutionnelle

Une mallette pédagogique a été réalisée (DRASS, rectorat) à destination des élèves du primaire et a été diffusée en décembre 2006. Les communes bénéficient de formations de formateurs-relais assurées par la DRASS; toutes les initiatives communales font l'objet, sur demande, d'un soutien matériel

ou technique de la part de la DRASS (animations de quartier, formation d'agents...).

Mobilisation communautaire

Les principales associations (éducation populaire, services d'aide à domicile, Croix Rouge...) bénéficient, de journées de formation d'informateurs relais, assurées par la DRASS. Ces actions sont en cours de démultiplication avec le comité régional d'éducation pour la santé et avec l'association réunionnaise d'éducation populaire pour assurer la formation de formateurs relais; 420 personnes relais ont ainsi été formées en 2006. Les initiatives des associations de lutte contre le chikungunya sont centralisées par la DRASS, afin d'aider à leur réalisation et à leur amplification. Des subventions leur ont été allouées. Quatre soirées délocalisées d'information à destination des personnels de santé ont eu lieu en septembre et octobre 2006, et ont permis, grâce aux contributions des médecins hospitaliers, et des ingénieurs et médecins de la DRASS et de la CIRE, d'apporter une information scientifique à jour et de répondre aux interrogations.

Campagnes d'information et la communication

Une première campagne de communication visant à une nouvelle mobilisation de la population et à une remise à niveau de l'information sur le chikungunya, sa transmission, et les moyens de lutte, a été lancée depuis le 15 septembre 2006 : encarts presses, affichage dans les lieux de passage, spots radio et TV. Une seconde campagne ciblée sur les trois modifications comportementales prioritairement retenues avec l'OMS, ainsi que sur l'accompagnement de la population en cas de reprise épidémique, a pris le relais à compter du 15 novembre 2006, et pour la durée de l'été austral jusqu'en avril 2007. Chaque campagne fait l'objet d'un post-test, afin d'en mesurer la notoriété et la compréhension. L'adhésion et la mise en œuvre des modifications de comportement seront analysées au travers d'un questionnaire. Trois dessins animés destinés aux enfants de 6 à 12 ans, ont été produits sur le cycle du moustique, les modes de prévention, et l'infection par le chikungunya. Une bande dessinée en été tirée, distribuée à tous les enfants du cycle primaire et de 6^e. Une émission de télévision, en prime time sur les deux réseaux locaux, a permis de clarifier les connaissances et d'attirer l'attention sur les enjeux du chikungunya. Un point presse hebdomadaire est organisé à la DRASS pour publier les derniers chiffres de l'épidémie, et informer des actions de la DRASS.

La communication interpersonnelle et la promotion des points d'information

Une appropriation individuelle des messages et une traduction effective dans les comportements de chacun sont recherchées par la communication interpersonnelle et la promotion des points de contact entre la population et des sources d'information. La DRASS est présente, au moyen d'un stand d'information, sur les principaux événements (salons, manifestations sportives, grands concerts et festivals) pour délivrer une information personnalisée et actualisée.

– Week-end « Kass'Moustik » les 28 et 29 octobre 2006 de sensibilisation de la population au repérage et à l'élimination des gîtes larvaires, initiée par des associations et des membres de la cellule nationale de coordination des recherches Dengue et Chikungunya;

– opération Fleurs des sables, promouvant l'utilisation de sable humide dans les vases, plutôt que d'eau, à l'occasion de la Toussaint dans les cimetières;

– numéro vert (0800 110 000) : sa fréquentation a doublé entre août et septembre (+ 119 %). Les personnes infectées se signa-

lent au numéro vert, depuis fin septembre, désormais dans les 48 heures après l'apparition des symptômes ;
 – site Internet (chikungunya.gouv.fr), piloté par la DRASS qui reprend l'ensemble des informations validées mises à disposition par les services de l'État pour le grand public, les professionnels santé/social, les entreprises, la presse...
 Les dépenses engagées au titre de la mobilisation sociale s'élèvent à environ 1 200 000 € au titre du deuxième semestre 2006.

Bilan et perspectives

Le protocole de « vigilance renforcée » est un protocole qui a été résolument axé sur la lutte anti larvaire préventive, avec des interventions ciblées permettant de limiter les traitements adulticides. Il développe également toutes les actions s'appuyant sur la mobilisation sociale, qui était quasiment inexistante jusqu'en juin 2006.

L'implication de la population dans les actions de démos-tication évolue favorablement au cours du temps mais bénéficie encore d'une marge de manœuvre importante (20 % de la population ne croit pas que le moustique est le vecteur du Chikungunya). La présence récurrente de friches, dépôts sauvages et déchets sur le domaine public tend à montrer que les actions de communication visant à réduire les proliférations de moustiques au niveau des gîtes de « négligence » devront encore être menées plusieurs années, voire plusieurs décennies, avant d'être complètement intégrées par la société réunionnaise.

Le traitement systématique des ravines, cimetières et autres lieux de reproduction importants des moustiques avaient constitué, au cours des années 50 et 60, la clé de réussite de l'éradication du paludisme à la Réunion. Ces actions avaient du être abandonnées du fait d'une baisse progressive des moyens humains du service de prophylaxie dans les années 80. Le retour à cette mesure ne pourra que contribuer à faire baisser sensiblement les densités vectorielles, et éviter le ré-ensemencement des quartiers urbains traités. Les interventions sur les gîtes productifs devront cependant être ré-évaluées et optimisées dans l'avenir pour permettre de réduire

les effectifs assignés à cette tâche : des petites équipes de 2 ou 3 personnes, autonomes, mobiles et réactives permettraient d'atteindre cet objectif.

Le point fort de ce protocole réside dans la coordination, à la tête de l'État, de l'ensemble des acteurs qui œuvrent directement ou indirectement dans la lutte anti vectorielle. Cette coordination qui s'est concrétisée à travers la surveillance entomo-épidémiologique, le renforcement de la mobilisation sociale et le retour aux traitements anti larvaire systématiques, a très certainement contribué, concomitamment aux conditions météorologiques favorables et à l'absence d'épidémie importante dans la zone océan Indien, à infléchir la courbe épidémique et à maintenir durant l'hiver austral un niveau bas de transmission du Chikungunya.

Parmi les principales voies d'amélioration de la lutte anti vectorielle, le renforcement des connaissances sur *Aedes albopictus* apparaît comme l'une des plus prometteuses. Le projet EntomoChik, qui coordonne toutes les études sur le vecteur à la Réunion, a été élaboré dans l'objectif d'une meilleure connaissance de la biologie du vecteur, des relations vecteur-virus et du rôle des facteurs entomologiques de survenue de cette épidémie, en vue de modéliser et spatialiser le risque entomologique en fonction de données environnementales ou météorologiques. Les résultats obtenus auront un intérêt bien au-delà de la Réunion ou de la sous région océan Indien, *Ae. albopictus* étant en expansion dans le monde, y compris en métropole et dans d'autres DOM-TOM. L'agence nationale de la recherche a accordé un financement de 300 000 € au projet EntomoChik.

Les objectifs de la lutte anti vectorielle à court terme visent à poursuivre notamment la mobilisation sociale et les traitements systématiques des gîtes larvaires. Du fait du retour des conditions météorologiques favorables au développement du vecteur avec l'été austral, le protocole sera renforcé par des actions de démos-tication préventives ciblées dans les quartiers urbains, et une coordination accrue avec tous les partenaires chargés de la lutte contre les épidémies, conformément aux directives édictées dans le plan de lutte contre le Chikungunya.