

Rapport de mission n°5 (02-06 mai 2006)

Mission de recherche sur la dengue en Guyane française

Membres de la mission :

Antoine Flahault, Vincent Lotteau, François Favier, cellule de coordination des recherches sur le chikungunya et la dengue ; Jean-Hugues Trouvin, Afssaps, Saint-Denis ; Jean-Marc Hougard, entomologiste médical, IRD.

Pilotage local de la mission

Jacques Cartiaux, Directeur de la santé départementale et de la solidarité
Paul Leconte, Délégué régional de la recherche et des technologies

Objectifs de la mission

La mission avait pour but d'une part de contribuer par une expertise collective multidisciplinaire réalisée sur le terrain à l'analyse de la situation épidémique de la dengue en Guyane, et d'autre part d'apporter des éléments de réflexion sur les recherches en cours et à mettre en œuvre, en particulier les recherches susceptibles de mieux contrôler et anticiper l'épidémie et son évolution, et de fournir des possibilités de traitement ou de prévention.

Introduction et contexte

Durant la première moitié du 20^e siècle, la répartition géographique de la dengue était relativement limitée. L'activité épidémique était basse et les cas de dengue hémorragique très inhabituels. Depuis la seconde guerre mondiale la distribution géographique de la dengue et les cas de dengue hémorragique n'ont cessé d'augmenter progressivement. Aujourd'hui 2.5 milliards d'individus vivent dans les zones à risque de dengue avec plus de 50 millions d'infections chaque année dans le monde. Dans les régions intertropicales la dengue devient un problème majeur de santé publique. Si on estime que 2 infections sur 3 sont asymptomatiques, 3% des infections évoluent vers des formes hémorragiques (soit plus de 100 000 cas de dengue hémorragique en Thaïlande).

Depuis 1977, l'introduction successive et la propagation des 4 sérotypes du virus de la dengue ont eu lieu sur le continent américain. La dengue a été rapportée au Texas en 1980, 1986, 1995 et 1997. D'après les données de la fin des années 1990, au moins deux types viraux de la dengue sont endémiques ou périodiquement épidémiques dans la quasi-totalité des Caraïbes et de l'Amérique Latine, incluant le Brésil, la Bolivie, la Colombie, l'Equateur, les Guyanes, le Mexique, le Paraguay, le Pérou, le Surinam, le Venezuela et l'Amérique Centrale. La dengue a été introduite sur l'île de Pâques, au Chili, en 2002 et réintroduite en Argentine à la frontière Nord avec le Brésil. Des épidémies peuvent survenir dès lors que les vecteurs sont présents et que le virus est introduit, que ce soit dans les zones rurales ou urbaines. Les épidémies peuvent être très importantes et affecter un pourcentage élevé de la population. La dengue hémorragique et la dengue avec syndrome de choc sont des formes cliniques sévères de la maladie. Les 4 sérotypes viraux peuvent provoquer une dengue hémorragique et une dengue avec syndrome de choc, L'ordre de fréquence décroissant des 4 sérotypes pour ce type de manifestations est : DEN-2 ; DEN-3 ; DEN-4; DEN-1. La dengue hémorragique est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, une hypovolémie et une anomalie de la coagulation. Elle affecte essentiellement l'enfant mais peut également survenir chez l'adulte. Au cours de la pandémie de dengue sans précédent de 1998, 56 pays ont rapporté 1,2 millions de cas de dengue et de dengue hémorragique. En Asie tropicale, la

dengue hémorragique et la dengue avec syndrome de choc sont surtout observées chez les enfants de moins de 15 ans parmi la population locale. Au cours des épidémies survenant dans les Amériques, la maladie est observée dans toutes les classes d'âge bien que les deux tiers des décès touchent les enfants. L'incidence est augmentée au cours de la saison des pluies et dans les régions où la prévalence d'*Ae. aegypti* est élevée. Le facteur de risque de dengue hémorragique le mieux documenté est la présence d'anticorps anti-dengue hétérologues dans le sang, acquis passivement par le nourrisson ou activement par une infection précédente à un sérotype différent du sérotype circulant (théorie des anticorps facilitants). Ce type d'anticorps pourrait favoriser la réaction inflammatoire à phagocytes mononuclées par la formation de complexe immuns infectieux (source : *Control of Communicable Diseases Manual 18th Edition, 2005*). La Guyane a connu une épidémie de dengue en 1996-97 (DEN-1 et DEN-2) et les 4 sérotypes du virus ont probablement circulé de façon endémo-épidémique les années suivantes jusqu'à cette épidémie liée au sérotype DEN-2 qui a démarré en novembre 2005 (source : Institut Pasteur de Guyane). Une épidémie de sérotype DEN-3 l'avait immédiatement précédée entre mai 2004 et octobre 2005. Le virus DEN-2 a été également isolé en Martinique durant la dernière épidémie (juin 2005- mars 2006) où il a été à l'origine de la majorité des formes sévères hospitalisées (source : *InVS, CIRE Antilles-Guyane, avril 2006*).

Rappelons quelques données de cadrage sur la Guyane : 83 534 km², 180 000 habitants (dont la moitié a moins de 25 ans, avec une grande incertitude sur la démographie en raison du nombre important d'étrangers en situation irrégulière), soit 2 habitants au km² en moyenne, 20% d'entre eux sont disséminés dans les communes de l'intérieur du pays, particulièrement enclavées : les seules voies d'accès sont la pirogue (jusqu'à trois jours de navigation pour atteindre un centre hospitalier) ou l'avion. Pour les 80% de Guyanais peuplant le littoral, l'absence de transport public, l'état des routes et le climat ne facilitent pas l'accès aux structures sanitaires. Plus handicapantes encore sont la précarité et la pauvreté de la population, la proportion importante d'enfants peu ou non scolarisés et le faible nombre de diplômés ; on estime à 40% le pourcentage d'illettrés. La coexistence de diverses communautés (créoles, noirs marrons, amérindiens, monges, chinois, haïtiens, brésiliens...) multiplie les idiomes et les cultures et croyances diverses, ce qui augmente les difficultés de l'information pour la santé.

L'espérance de vie à la naissance est 71,8 ans pour les hommes (75,8 en métropole) et 80,2 ans pour les femmes (82,9 en métropole). La mortalité standardisée montre une surmortalité de près de 40% par rapport à la métropole. Le taux de mortalité infantile est de 12,5 pour 1000 en Guyane contre 4,6 pour 1000 en métropole. Au niveau des causes médicales de décès il y a une grande incertitude, les causes mal définies représentant 30% des décès contre 9% en métropole ; la première cause de décès est représentée par les causes extérieures de traumatisme, et ce sont essentiellement les accidents de la route qui en sont responsables. Les maladies infectieuses représentent 11% des décès chez les hommes (1,4% en métropole) et 7% chez les femmes (1,5% en métropole), dont la moitié est due au Sida. Le paludisme provoque chaque année entre 4500 et 5000 cas, et avec un total de 60 à 80 cas annuels la tuberculose se maintient à un niveau important (sources : *Statiss 2005*).

La Guyane est le département français qui a le taux d'incidence de cas de Sida le plus élevé (480 par million d'habitant) et un programme spécifique a été mis en place ; les associations Entr'aides-Guyane et le GRID (Groupement de Recherche et d'Innovation pour le Développement), les Emips (Equipe mobile d'information pour la prévention sida), la DSOS (Direction de la santé et du développement social) déploient sans cesse leurs efforts d'information pour la prévention.

Rapport de mission et recommandations

1. Analyse de la situation épidémique de dengue (sérotypage 2) en Guyane

La rencontre des autorités sanitaires locales (services de la DSDS, CIRE), les différents contacts établis avec l'Institut Pasteur de Guyane, les centres hospitaliers de Cayenne et de Saint-Laurent de Maroni, et la communication de la documentation transmise par l'InVS ont permis de rassembler rapidement, dans un climat serein et coopératif l'ensemble des données de veille sanitaire rapportées sur la dengue en Guyane. Il est apparu aux membres de la mission que **la situation épidémique de la dengue de type 2 en Guyane est actuellement problématique**. En effet, comme l'annonce en préambule la CIRE Antilles-Guyane dans son bulletin du 5 mai 2006 « **le dispositif de surveillance actuel ne permet pas de mesurer l'ampleur réelle de l'épidémie, ni de l'estimer** ». D'après le même bulletin, les notifications faites par les 19 médecins généralistes libéraux sentinelles (sur les 70 installés en Guyane) permettaient d'extrapoler à 2200 cas le nombre de consultants pour dengue en Guyane entre les semaines 14 et 17 de 2006 ; 6338 demandes de confirmations biologiques de dengue avaient été effectuées depuis la semaine 48 de l'année 2005 (début présumé de l'épidémie de dengue en Guyane), dont 1647 confirmations sérologiques et/ou virologiques ; 208 hospitalisations (dont 112 cas confirmés), dont 83 cas de dengues sévères, 19 cas de dengues hémorragiques, et 4 décès. Malgré le suivi régulier de ces données par la veille sanitaire, il ne semble pas possible d'évaluer de façon précise l'ampleur du phénomène en raison de la saturation du système de soins (due à une situation sanitaire difficile et à une offre de soins limitée et engorgée) ; il y a probablement une forte sous-estimation du nombre réel de cas (sujets infectés par le virus de la dengue), à tel point qu'il n'est pas possible de savoir si l'épidémie touche 1% (cas confirmés actuels), 5%, 10% ou même 30% de la population en sachant d'une part que les malades ne consultent pas systématiquement, notamment les formes classiques spontanément résolutives et d'autre part qu'un ratio de l'ordre de 2 sujets asymptomatiques par cas symptomatique n'est pas inhabituel pour la dengue. La mortalité elle-même n'est peut-être pas évaluée avec exhaustivité, certains décès ayant pu survenir avant qu'un diagnostic de dengue ne soit porté, une surmortalité des personnes à risque ayant été évoquée par certains hospitaliers rencontrés à Saint-Laurent de Maroni, bien qu'en raison des faibles effectifs, une telle tendance soit très difficile à mettre en évidence. 238 isolements de virus ont été effectués, dans 233 cas il s'agissait de dengue de type 2, et à notre connaissance aucune séquence complète du génome n'avait encore été réalisée à ce jour. Bien qu'en marge de notre mission, d'autres aspects relatifs à la santé publique ont évidemment attiré notre attention : incidence de l'infection par le VIH 18 fois plus élevée qu'en métropole, 5000 nouveaux cas par an de paludisme (et certaines zones du département impaludées à près de 100%, leishmanioses cutanées, maladie de Chagas, avec simultanément l'émergence de pathologies liées à la transition vers le développement (diabète, accidents de la voie publique, maladies cardio-vasculaires).

2. Quelles pistes pour la recherche en Guyane ?

La mission s'est rendue à l'Institut Pasteur de Guyane, à l'IRD, à l'antenne de l'Université Antilles-Guyane, et dans les deux centres hospitaliers de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni.

- **Recherches entomologiques : mieux concevoir et mieux encadrer la lutte anti-vectorielle**

Préambule : Pour rappel, les conclusions de l'expertise « Dengue » de l'IRD en matière de lutte antivectorielle (LAV) dans les Départements Français d'Amérique¹ restent d'actualité en Guyane, à savoir :

- Traitement des gîtes larvaires en période inter-épidémique : i) traitement des gîtes larvaires les plus productifs, ii) intensification des collaborations intersectorielles, notamment pour l'élimination des déchets domestiques et des objets encombrants, iii) intensification des efforts d'information et de motivation des communautés pour éliminer les gîtes larvaires, voire éviter leur création, iv) conception, planification et évaluation de la lutte contre le vecteur dans un concept de démoustication généralisée (OMS, 2000 : déclaration de Fort de France), de manière à apporter aux populations une solution aux problèmes de nuisance (facteur d'acceptabilité des mesures de lutte).
- Intensification des mesures précédentes en période épidémique et traitements adulticides par pulvérisations spatiales (généralement en Ultra Low Volume : ULV). Leur efficacité n'est pas prouvée (problèmes de logistique, de fréquence des traitements, de résistance aux insecticides, de pénétration dans les maisons, etc.) mais ils constituent une réponse sociale et politique face à un risque de santé publique majeur.

L'auteur de ce chapitre (P. Guillet) rappelle en introduction de son document que la lutte contre les vecteurs de la dengue « reste la seule solution pour lutter contre la dengue » (idem pour la lutte contre d'autres épidémies auxquelles la France a été récemment confrontée comme le Chickungunya ou le West Nile).

Constat : il ressort des visites que nous avons réalisées auprès du Service Départemental de Désinfection (SDD) de Cayenne (responsable Cathy Venturin) et de l'équipe de traitement du SDD de Saint Laurent du Maroni (dirigée par Roland Joseph), les points suivants :

- Un manque de cadres entomologistes : jusqu'à la veille de notre visite, il n'y avait aucun entomologiste médical au SDD (Patrick Rabarison, médecin-entomologiste, a pris fonction le jour de notre arrivée).
- Des moyens humains et matériels encore insuffisants : l'équipe du SDD de Saint Laurent du Maroni, par exemple, ne comporte que 4 agents de démoustication (y compris le technicien entomologiste responsable de l'équipe).
- L'absence de recherches opérationnelles, alors qu'elles pourraient répondre à des préoccupations majeures comme la résistance aux insecticides, l'absence de nouveaux insecticides de remplacement ou l'absence de réseau d'évaluation de l'efficacité des traitements.
- Le manque de coordination entre les différents services travaillant sur la dengue (nous l'avons particulièrement constaté à Saint Laurent du Maroni lors de notre visite sur le terrain).
- Le manque de formation des techniciens en démoustication pour ce qui concerne les aspects Information, Education et Communication (IEC) des communautés face au problème de la dengue (perception de la maladie, lien avec le moustique, compréhension des messages diffusés par les media, etc.).

Recommandations : Le constat général est qu'il faut **réorganiser dans les meilleurs délais le SDD de la Guyane**, avant même la fin de l'épidémie en cours. L'Etat, la Région ou le

¹ Corriveau R., Philipon B. et Yébakima A., 2003. La dengue dans les départements français d'Amérique : comment optimiser la lutte contre cette maladie ? Seconde partie, chapitres analytiques. IRD Editions, Collection Expertise Collégiale.

Département doivent trouver rapidement les voies et moyens pour palier les insuffisances structurelles, organisationnelles et humaines du service de démoustication.

Le SDD doit en particulier **se doter au plus vite d'un véritable système d'évaluation entomologique et d'une composante de recherche opérationnelle** susceptibles d'avoir des répercussions immédiates sur les opérations de lutte (suivi et gestion de la résistance, évaluation d'insecticides de remplacement, recherche de nouvelles stratégies de lutte et de prévention, etc.). Il doit réaliser également des recherches plus en amont mais susceptibles, à terme, d'avoir des retombées importantes en matière d'optimisation de la lutte (détermination de la prévalence de l'infection des moustiques par le virus de la dengue, structuration génétique des populations de moustiques, perception de la maladie par les populations, etc.).

- **Renforcer et pérenniser les recherches sur la veille sanitaire**

Constat : La présence forte d'équipes du domaine spatial a eu pour conséquence des interactions profitables dans le domaine de la recherche en systèmes d'information reposant sur les nouvelles technologies de l'information. Ainsi l'IRD en collaboration avec l'Institut Pasteur de Guyane a piloté une thèse soutenue en 2004 (Annelise Tran) associée à une production scientifique de premier plan. Ce travail a porté sur une étude pilote associant la télédétection, les systèmes d'information géographique, visant à localiser avec précision les gîtes larvaires identifiés par les entomologistes sur le terrain, mais aussi les cas cliniques de dengue durant l'épidémie de 2001 en Guyane. Un autre projet (EREMIBA), soutenu par l'ANR en 2005 associant des équipes métropolitaines (JF Guégan), traite de la dengue, mais aussi du paludisme et de l'ulcère de Buruli en Guyane.

Recommandations : Les équipes guyanaises se situent donc, malgré la rotation importante des chercheurs, dans une position compétitive et innovante sur une thématique aux retombées opérationnelles qu'il convient de **soutenir** et de **renforcer**. Il conviendra aussi de **mieux associer ces équipes et ces travaux de recherche avec les services chargés de la veille sanitaire** localement, pour que les retombées de ces travaux profitent directement à l'amélioration du système en Guyane.

Par ailleurs, il est nécessaire de réaliser **une étude de séroprévalence**, selon le même type d'approche que celles qui ont été préconisées et réalisées à la Réunion et à Mayotte pour déterminer la séroprévalence de l'infection par le virus du chikungunya : le dosage des anticorps dirigés contre la dengue sur un millier de sérums de femme enceintes conservés congelés pour la surveillance de la toxoplasmose. Il sera intéressant de répartir ces sérums entre Cayenne et Saint Laurent du Maroni pour évaluer d'éventuelles différences d'exposition selon la zone littorale et le fleuve. Cette étude nous permettra d'apprécier le degré d'immunisation de la population (plutôt 10% ou 80% ?) mais, concernant une frange étroite, elle ne nous donnera pas une image représentative de la population. Seule une enquête réalisée en fin d'épidémie dans un échantillon aléatoire représentatif de la population nous donnera des estimations fiables de la séroprévalence. Cependant, en raison des réactions d'immunisation croisée entre la dengue et la fièvre jaune (la vaccination anti-amarile est en principe généralisée à l'ensemble de la population), des mises au point sont nécessaires pour améliorer le séro-diagnostic de la dengue (voir détails paragraphe suivant). Il serait intéressant que ces travaux s'accompagnent de l'évaluation du dosage des anticorps sur simple goutte de sang prélevée au bout du doigt et déposée sur papier buvard. Cela faciliterait grandement l'enquête en population et permettrait d'y associer une étude de la glycémie capillaire pour une enquête sur le diabète. Enfin un questionnaire sur la connaissance de la maladie, les croyances sur la santé, la perception du risque lié au moustique, la compréhension des

messages d'information, l'acceptation des mesures de prévention...donnera des éléments pour la réduction des risques de transmission de la maladie.

- **Recherches en immunologie et en virologie**

Il est probable que la gravité de l'infection soit liée à la fois à des facteurs spécifiques de l'hôte et du virus. Les informations sur ces facteurs sont encore très limitées et ne permettent pas de définir de caractéristiques prédictives de l'évolution de l'infection vers une forme grave. Il existe 4 sérotypes de dengue. L'infection par l'un des sérotypes se traduit par une immunité protectrice contre ce sérotype mais pas contre les trois autres sérotypes.

L'hypothèse des anticorps facilitants l'infection comme étant un facteur déterminant de l'apparition des formes graves de la maladie est assez largement soutenue par la communauté scientifique malgré l'absence de démonstration formelle. Dans cette hypothèse, des anticorps spécifiques d'un sérotype développés au cours d'une première infection pourraient augmenter le pouvoir infectieux d'un virus d'un autre sérotype. Ainsi, une seconde infection avec un sérotype différent de la première infection, serait plus à risque d'évoluer vers une forme grave. Outre les facteurs de virulence propres au virus et à l'hôte, les défenses immunitaires mises en place lors de l'infection pourraient donc être paradoxalement protectrices et facilitantes à la fois.

Il est donc primordial de pouvoir documenter l'épidémie actuelle de dengue en Guyane au moins sur les trois points suivants :

- 1- Nature de l'épidémie. Définir le taux d'attaque de la population. Définir le nombre de primo-infections et de formes asymptomatiques.
- 2- Nature de l'immunité contre les différents sérotypes de dengue. Caractériser les réponses immunitaires naturelles, au moins humorales, comme support au développement de la vaccination.
- 3- Nature de virus. Isoler et séquencer en grand nombre et en entier les souches virales circulant actuellement en Guyane.

- **A) Disposer de meilleurs outils diagnostiques de la dengue**

Les points 1 et 2 doivent pouvoir s'appuyer sur des outils diagnostiques performants qui restent à développer. Actuellement, la PCR diagnostique de la dengue est laborieuse et longue à effectuer. Elle est réalisée dans les laboratoires du CNR de l'Institut Pasteur de Cayenne. Un test rapide de biologie moléculaire permettant de mesurer la virémie serait d'une grande utilité.

Constat : La détection d'antigène et d'anticorps spécifiques de la dengue est également problématique. Depuis peu, un kit diagnostique mesurant la présence de la protéine NS1 dans le sang est en cours d'utilisation à l'hôpital et à l'institut Pasteur de Guyane. L'énorme intérêt de ce kit tient à sa rapidité (4 heures) et à sa grande spécificité. Cependant, ce kit n'est fiable que lors des 4 premiers jours suivant l'apparition des symptômes. Il existe donc de nombreux faux négatifs qui imposent une confirmation des résultats négatifs par PCR ou par sérologie et un monitoring précis de la survenue des symptômes qui n'est pas aisé contrairement à l'infection par le virus chikungunya. Bien que d'une aide précieuse, ce kit diagnostique n'est pas suffisant et des outils complémentaires doivent être développés.

Recommandations : La sérologie permettrait de faire les études de séroprévalence de la population pour dresser un état des lieux des épidémies actuelles et passées dans les régions

françaises concernées. Une sérologie performante permettrait également de mesurer le taux de protection de la population contre les différents sérotypes et offrirait éventuellement un nouvel outil épidémiologique d'analyse de la survenue des formes graves.

Une étude de séroprévalence des différents sérotypes doit être réalisée dans la population guyanaise. Elle est envisageable dans des conditions particulières mais sera lourde à réaliser et manquera de précision. **Le développement d'outils sérologiques plus performants est indispensable et devra être engagé parallèlement.**

- **Susciter les isolements et séquençages des virus**

Constat : La présence de l'Institut Pasteur de Guyane et de son laboratoire de sécurité L3 donne la possibilité de conduire des recherches de qualité sur ce territoire qui constitue par sa situation géographique (zone équatoriale amazonienne), politique (avec les problèmes d'immigration clandestine), et sanitaire une porte d'entrée des émergences de maladies transmissibles. Nous avons déploré la fermeture récente de l'animalerie de singe qui était un motif d'attractivité élevé de ce centre pour les chercheurs et les industriels développant de nouveaux outils de diagnostic et de prophylaxie notamment. Nous avons appris l'acquisition récente d'un séquenceur par l'Institut Pasteur de Guyane. Cela complètera le dispositif de ce plateau technique pour la recherche, s'il ne renforce pas son isolement par un sentiment d'autonomie plus fort. Par exemple, il est extrêmement important de réaliser la culture et le séquençage rapide et massif des nombreux isolats de dengue recueillis durant l'épidémie actuelle. Le séquenceur local ne permettra pas de réaliser ce travail qui nécessite une plateforme de haut débit. Il faut aussi souligner la forte activité d'appui scientifique et technique que réalise la fonction de centres national de référence à l'Institut Pasteur de Guyane. Il est à noter que la mise à disposition du nouveau test NS1 de diagnostic rapide et précoce de dengue évoqué ci-dessus et disponible depuis deux semaines dans les différents hôpitaux de Guyane aura pour conséquence un tarissement des demandes de confirmation virologique envoyée au CNR de l'Institut Pasteur de Guyane. Il faudra en tenir compte dans la lecture des prochains bulletins de veille sanitaire.

Recommandations : Outre la mise au point d'outils diagnostiques adaptés, les souches virales doivent être séquencées complètement et en nombre suffisant (plusieurs centaines de séquences complètes seraient extrêmement utiles à réaliser, comme pour le virus du chikungunya) pour donner une idée précise de la variabilité des virus circulants et faire, le cas échéant, un parallèle avec les différentes formes cliniques de l'infection. Le séquençage systématique n'est plus un obstacle technologique ; il permettra la création d'un orfèbre exhaustif ouvert à la communauté scientifique. Cette étape permettra également de donner naissance à d'autres projets systématiques comme les cartographies d'interactions protéiques (interactome) pour définir les facteurs de susceptibilité ou de résistances de l'hôte aux formes graves de l'infection.

Il serait souhaitable de ré-ouvrir, s'il en est encore temps, l'animalerie de singes et d'en financer son fonctionnement.

- **Recherche et épidémiologie cliniques : créer un centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique (CIC-EC)**

Constat : La Guyane, de par sa position territoriale et de par sa population exposée à différents facteurs de risque spécifiques, et notamment des risques infectieux, reste, à plus d'un titre un terrain d'observation clinique spécifique, pour l'étude et la recherche sur des pathologies qui ne se rencontrent quasiment nulle part ailleurs en France.

A ce titre, la Guyane doit disposer d'une structure capable

- i) d'assurer un véritable suivi épidémiologique clinique sur de nombreux paramètres d'intérêt pour les études populationnelles de santé publique.
- ii) de permettre la réalisation d'études cliniques sur la prise en charge thérapeutique (prévention ou traitement) de ces populations spécifiques,

A titre d'illustration, dans le contexte actuel de l'épidémie de dengue sur le territoire Guyanais, la population vivant en Guyane est naturellement exposée à ce risque d'infection. Le développement de médicaments dédiés à lutter contre ces épidémies, que ce soient des médicaments symptomatiques, des antiviraux curatifs ou préventifs, ou encore un vaccin, supposent de vérifier à la fois l'efficacité de la démarche thérapeutique proposée, ainsi que le profil de tolérance, sur cette population spécifique de sujets exposés.

Ces démonstrations d'efficacité et de sécurité passent par la mise en place d'essais cliniques qui ne peuvent se réaliser que dans des zones géographiques où l'incidence est significative et permet de valider, dans des délais d'étude compatibles avec la recherche-développement, les différentes approches thérapeutiques sur une population pertinente.

Ainsi, actuellement différents vaccins contre la dengue sont en cours de développement et des essais cliniques de phase III sont envisagés par plusieurs sociétés pharmaceutiques. Toutefois, à ce jour, et faute d'une infrastructure dûment identifiée, validée et pérenne, ces essais n'ont pas prévu d'inclure, à notre connaissance, la France parmi les sites de recherche biomédicale. La réalisation d'au moins une partie de ces essais cliniques sur les vaccins dengue notamment en Guyane, représente une véritable opportunité qui devrait être exploitée pour la mise en place de ce centre de ressources et de compétences que nous appelons de nos vœux.

De même, dans le domaine des médicaments antiviraux, un criblage pharmacologique est en cours pour identifier des molécules candidates. Dans l'hypothèse où ce criblage permette d'identifier de telles molécules, il conviendra de procéder à des essais préventifs et/ou curatifs (sur le modèle de l'essai actuellement en cours de mise en place pour tester l'efficacité de la chloroquine sur le chikungunya à la Réunion). Ces essais, comme pour le vaccin, ne peuvent valablement se dérouler que sur place, et donc actuellement en Guyane qui présente la capacité d'inclure rapidement une population de patients "à risque" et pour laquelle ces médicaments représenteront un espoir et un éventuel bénéfice réel.

Cependant, pour que les résultats de ces différents essais cliniques soient exploitables, ils devront avoir été réalisés dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC). La mise en place de la structure d'un essai clinique incluant de nombreux sujets/patients, l'attribution des traitements et le suivi des sujets inclus, dans le respect des normes réglementaires en vigueur et notamment des bonnes pratiques cliniques, supposent une structure pérenne et organisée à cette fin. Cette structure doit apporter :

- i) la logistique d'un réseau avec du personnel technicien de recherche clinique
- ii) l'encadrement médical et technico-réglementaire pour assurer le portage des projets et préparer les éléments constitutifs des dossiers à soumettre aux différentes autorités impliquées dans les procédures d'autorisation (CPP, Afssaps, appels d'offre, etc.)

Sur un autre plan que la recherche biomédicale stricto sensu, mais toujours orientée dans le contexte de l'amélioration de la connaissance épidémiologique d'une population et de ses facteurs de risque spécifiques, la Guyane a besoin de mener de telles études sur des facteurs de risque spécifiques. En lien avec les équipes chargées de la veille sanitaire, des suivis de cohortes doivent en particulier être mis en place, ainsi que des études cas témoin ou toute autre exploitation spécifiques des données épidémiologiques qui peuvent déterminer et orienter des actions préventives ou curatives de santé publique.

A l'antenne guyanaise de l'Université Antilles-Guyane, la mission a rencontré l'équipe du Professeur Carme : « Equipe de Recherche de Parasitologie et Mycologie » EA 3593 – MENRS, composée de 8 personnes, 1 PUPH, 5 PH (dont 2 HDR), une AHU et une CCA. Les thématiques sont les approches cliniques et biologiques du paludisme, leishmaniose, toxoplasmose, maladie de chagas, histoplasmoses, mycobactéries atypiques, VIH et Sida. La présentation par le Professeur Carme a été convaincante, les résultats publiés montrent, malgré la diversité des sujets traités et le faible effectif de l'équipe, un dynamisme et une sensibilité à la démarche (cf. quelques références extraites des listes de publications remises par l'équipe et jointes en annexe). L'éventualité d'une demande de création d'un CIC-EC a été envisagée, que nous avons encouragée, en la ciblant sur la dengue, le paludisme, la maladie de chagas et l'infection par le VIH.

A l'hôpital de Cayenne justement, nous avons été reçus par le Directeur, le Président de la CME, cinq PH. Le Dr Djossou, infectiologue (qui fait également partie de l'équipe du Pr Carme) a fait une très bonne présentation de l'épidémie de dengue. Il doit prendre la direction de l'UMTI (service de maladies infectieuses en création). Il nous a semblé qu'il pouvait être une personne ressource pour le développement de la recherche clinique et épidémiologique. Nous avons exposé l'éventualité d'une demande de création d'un CIC-EC en insistant sur les points suivants : il ne peut s'agir que d'une création dans le cadre d'un appel d'offre (au mieux en 2007) ; cela repose sur la volonté forte d'un porteur du projet de CIC-EC, qui en sera le médecin responsable (question : dans la situation très tendue des effectifs médicaux, l'hôpital sera-t-il en mesure de mettre un poste à disposition ?) appuyé par un certain nombre de PH ayant des projets de recherches dans le cadre du PHRC, une expérience en recherche, des publications. Ils se sont montrés très intéressés ; étant donné les délais d'un côté, l'urgence liée à la dengue de l'autre, il a été évoqué la possibilité d'un financement extraordinaire par la DHOS (type des 300 k€ débloqués pour la Réunion) permettant le financement de postes de TRC ou ARC pour le recueil des données et le prélèvement de matériel biologique à congeler. Concernant les thématiques de recherche, outre celles envisagées avec l'équipe du Pr Carme (dengue, paludisme, Chagas et VIH), les recherches sur les « fièvres inexplicables », le diabète, l'hypertension artérielle (250 nouveaux cas par an pour chacune de ces pathologies) et les AVC, les accidents de la route et le suicide des adolescents (troisième cause de mortalité entre 15 et 44 ans), qui sont des priorités de santé publique, sont apparues comme essentielles et susceptibles d'être menées.

A l'hôpital de Saint Laurent du Maroni, la mission a rencontré les Dr Valéry Nasser et Randrianjoahany, infectiologues, et Jean Loup Daigre, interniste et diabétologue. L'impression des cliniciens était que l'activité épidémique de dengue était très sous-estimée à Saint Laurent. Une autre impression (non documentée) est celle d'une possible augmentation de la mortalité globale. Le Dr Nasser qui a une expérience de recherche à Luminy (DEA, thèse de science inachevée, participation à 18 publications référencées dans Medline dont 2 récentes avec l'équipe du Pr Carme) regrette les délais très longs pour obtenir les résultats des examens biologiques envoyés à Pasteur à Cayenne et souhaiterait pouvoir faire les PCR à

Saint Laurent. C'est une possibilité qui devrait être envisagée, d'autant que la visite de l'hôpital effectuée avec Jean Loup Daigre nous a donné une impression très favorable sur le niveau d'équipement. Par contre le problème des effectifs de personnel médical et paramédical est crucial en raison d'un fort taux de « rotation ». En Guyane on compte un peu moins de deux médecins pour 1000 habitants.

La perspective de création d'un CIC-EC (qui pourrait, à l'exemple de celui de la Réunion, être bipolaire Cayenne-Saint Laurent du Maroni, ou plus largement Antilles-Guyane) les a vivement intéressés. Les problématiques de santé et recherche évoquées étaient sensiblement identiques à celles évoquées lors de la visite à l'hôpital de Cayenne.

Recommandations : La création d'un CIC-EC, pourrait à son début s'articuler autour de l'équipe hospitalo-universitaire identifiée comme ayant les potentialités de démarrage d'un tel projet, et apporterait une labellisation et un signal fort pour l'implication de l'université de Guyane et de ses centres hospitaliers dans ce montage. Dans le cadre de ce CIC-EC, la plateforme d'études cliniques ou épidémiologiques pourrait voir aborder d'autres thèmes (en plus de la dengue) dans les domaines de pathologies ayant des spécificités épidémiologiques Guyanaises, comme le VIH (dont l'épidémiologie est plus proche de celle retrouvée en Afrique qu'en métropole et l'incidence très supérieure à celle de métropole), la maladie de Chagas, le paludisme et la leishmaniose cutanée. La structure CIC-EC doit permettre la fédération des différentes équipes (médicales, biologiques, épidémiologiques) localisées dans les différents hôpitaux ou structures de soins répartis sur le territoire Guyanais, en réseau avec d'autres équipes et réseaux organisés sur les autres territoires des Antilles.

- **Recherche en sciences humaines et sociales**

La participation de la population est essentielle au contrôle des gîtes larvaires. Sans modifications des comportements de la population quant aux eaux stagnantes, rien d'efficace et durable ne se pourra se faire. La lutte contre les gîtes péri-domestiques est compliquée par la présence, en habitat souvent précaire de bâches en plastiques, bidons destinés à recueillir l'eau de pluie et non recouverts de moustiquaire, carcasses de voiture, tas d'ordures, (voir les quelques photos ci-dessous). La première recommandation à faire, d'évidence est que tous les quartiers soient équipés en adduction d'eau courante gratuite (pour éviter les citernes récupérant l'eau de pluie) et l'évacuation des eaux usées. La deuxième, que les municipalités se préoccupent plus efficacement de l'enlèvement des ordures ménagères et des épaves. Concomitamment il est nécessaire d'apporter des informations à la population sur la prévention. Ceci doit reposer sur un travail d'enquête préalable pour la connaissance des comportements de la population et les raisons de ces comportements sur lesquelles il sera possible d'agir pour les modifier. Ce travail doit être confié à des « pairs » s'exprimant dans la langue des personnes concernées et ayant leur confiance. C'est à ces mêmes personnes que sera confié le travail de proximité, dans la durée, d'explication des mesures de prévention et d'accompagnement des personnes pour modifier leurs habitudes. Selon certains, les « démoustiqueurs » qui ont une bonne connaissance du terrain, pourraient être formés pour ce travail d'information, de persuasion et d'accompagnement. Pour d'autres, il serait préférable de dissocier les interventions éradicatrices rapides et plutôt « musclées » des « démoustiqueurs », des actions de responsabilisation de la population. Des expérimentations pourraient être menées autour de ces approches. La mission a rencontré à Saint Laurent du Maroni Yohanna Massemin, responsable de l'Atelier Santé Ville dans le cadre du contrat ville à qui il est apparu tout à fait possible et intéressant que les médiateurs santé de ce dispositif

soient mobilisés pour enquêter auprès de la population (en rajoutant par exemple des questions à l'enquête qui doit être réalisée prochainement sur les besoins de santé de la population) et mettre en place des interventions pour favoriser la prévention. De la même façon Michelle Gaspard, adulte relais et coordinatrice du programme Parlons et des actions contre le Sida au GRID, que l'un des membres de la mission a rencontrée à Kourou, a estimé également envisageable que le GRID soit chargé, avec le relais d'autres associations, de ce travail d'information et d'accompagnement de la population. Tout ceci devant se faire en lien avec la DSDS. Une évaluation des actions des collectivités sera nécessaire à intervalles réguliers, de même que les interventions dans la population et la participation des habitants à la prévention.

3. Formation : l'importance et l'urgence de susciter des compétences locales

La création d'un Master international en entomologie médicale et vétérinaire (M2) dès la rentrée universitaire 2006-2007 (www.mie.bj.refer.org) pourrait être l'occasion de former un étudiant Guyanais (et de façon plus pérenne, au moins un étudiant originaire de France d'outre-mer chaque année). Cet étudiant pourrait réaliser son stage de recherche à l'Institut Pasteur de Guyane dont l'unité d'entomologie médicale va être réactivée dans les prochaines semaines à l'occasion de l'arrivée d'un entomologiste médicale (Romain Giraud). Il pourrait intégrer dès Juillet 2007 (fin de l'année universitaire) le service de démoustication en vue de constituer au plus vite une petite équipe de recherche opérationnelle en entomologie médicale (P. Rabarison + étudiant Guyanais), en collaboration avec l'unité d'entomologie de l'Institut Pasteur de Cayenne (R. Giraud + stagiaire M2 de la promotion 2007-2008).

Une démarche analogue devrait être favorisée vis-à-vis des master2 de santé publique et d'épidémiologie existants, mais aussi de virologie et d'immunologie, ainsi que de façon plus ponctuelle avec les unités présentes, la création de bourses pour les doctorants et post-doctorants.

Conclusions

Sur le plan entomologique, il apparaît crucial de mieux coordonner et mieux penser les efforts actuellement entrepris de lutte anti-vectorielle, d'une part en associant étroitement à l'organisation de cette lutte, une recherche en entomologie médicale, et d'autre part en mettant en place un véritable plan de formation de haut niveau des personnels guyanais dans ce domaine en particulier.

Les outils diagnostiques actuels permettent d'effectuer un suivi à minima de l'épidémie mais n'autorisent que difficilement les études à grande échelle de la population. Le développement de nouveaux outils de diagnostic est donc une étape primordiale qui est fortement recommandée. Dans le cas de la dengue, la production d'antigènes recombinants et d'anticorps spécifiques des différents sérotypes pour la mise au point des nouveaux outils diagnostiques serviront également aux programmes de recherche fondamentale de prendre de l'ampleur et de s'orienter vers les applications thérapeutiques. En particulier, les programmes visant à étudier la réponse immunitaire protectrice contre chaque sérotype bénéficieront grandement de ces développements technologiques et pourront s'adosser ainsi aux programmes industriels de développement d'un vaccin qui doit impérativement couvrir les différents sérotypes.

Sur le plan de la virologie, en vue d'une recherche réactive et rapide de molécules ayant une activité antivirale, il est devenu urgent aujourd'hui de renforcer et développer des collaborations avec la métropole (ou des laboratoires étrangers) pour réaliser des travaux séquençage à haut débit : culture et mise à disposition de la communauté internationale de nombreuses souches de dengue circulant en Guyane, mise à disposition libre de droit des séquences de ces virus isolés, mise à disposition d'orféomes, etc..., et maintenir une forte capacité d'identification et d'isolement de virus localement que de chercher à conduire l'ensemble des recherches sur place.

Sur le plan de la recherche clinique, les spécificités et les atouts de la Guyane permettent d'envisager la création rapide d'un Centre d'Investigation Clinique et d'Epidémiologie Clinique (**CIC-EC**), certainement dans un cadre associé avec la faculté de médecine Antilles-Guyane, afin de mettre en place l'une des rares plateformes permettant la réalisation d'essais cliniques internationaux sur des pathologies tropicales, dans un contexte d'infrastructures sanitaires très développées. Ce centre permettra à la Guyane et donc à la France de garder une place dans la compétition scientifique qui est très vive sur la dengue, mais aussi le paludisme, la maladie de Chagas, la leishmaniose cutanée et l'infection à VIH pour citer des exemples d'une véritable expertise et expérience acquises localement, et d'augmenter son attractivité auprès des industriels d'une part et dans le domaine des recherches épidémiologiques plus académiques d'autre part.

La recherche en sciences sociales doit avoir une place importante dans le dispositif de recherche-action dans le domaine des arboviroses, tant la préemption communautaire est prépondérante dans la lutte contre ces maladies ; elle doit être encouragée, développée et soutenue. La formation de personnels locaux, parlant notamment les langues traditionnelles de cette région française est particulièrement urgente.

Le volet des sciences humaines, notamment les systèmes d'information géographique en lien avec l'épidémiologie de la dengue (et des autres pathologies endémo-épidémiques de la région) est parmi les plus développés de France, en grande partie en raison de la proximité du Centre Spatial de Guyane à Kourou et de ses liens avec l'IRD et l'Institut Pasteur de Guyane. L'effort doit être poursuivi, la formation de personnels locaux et les liens avec la veille sanitaire renforcés.

Bibliographie

Corriveau R., Philipon B. et Yébakima A., 2003. La dengue dans les départements français d'Amérique : comment optimiser la lutte contre cette maladie ? Seconde partie, chapitres analytiques. *IRD Editions, Collection Expertise Collégiale*

Halstead SB and EJ O'Rourke 1977. *Nature*: 739-741. Antibody-enhanced dengue virus infection in primate leukocytes

AL Rothman. *J. Clin. Investigation*. 2004. 113; 946-951. Dengue: defining protective versus pathologic immunity.

Halstead SB. 1980. Immunological parameters of togavirus disease syndromes. In *The togaviruses, biology, structure, replication*. R.W Schlesinger, editor. *Academic press. New York, New York, USA*.107-173.

Control of Communicable Diseases Manual, 18th Edition, 2005

- **Quelques publications de l'équipe de B. Carme (2004-2006) :**

Veron V., Carme B.,
Recovery and use of Plasmodium DNA for malaria rapid diagnostic test,
Am. J. Trop. Med. Hyg., 2006, *in press*

Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, Vaz T, Alvarez F, Nasser V, Randrianjohany A, Aznar C, Carme B, Couppie P.
Increased Incidence of Disseminated Histoplasmosis Following Highly Active Antiretroviral Therapy Initiation.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Apr 1;41(4):468-470

Nacher M, Aznar C, Blanchet D, Demar M, El Guedj M, Vaz T, Clyti E, Carme B, Couppie P
AIDS-related disseminated histoplasmosis in the greater Caribbean: how frequent is it?
AIDS. 2006 Apr 4;20(6):951-2

Couppie P, Sarazin F, Clyti E, Guedj ME, Vaz T, Sainte-Marie D, Marty C, Nacher M.
Increased incidence of genital herpes after HAART initiation: a frequent presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients.
AIDS Patient Care STDS. 2006 Mar;20(3):143-5

Rotureau B, Ravel C, Nacher M, Couppie P, Curtet I, Dedet JP, Carme B.
Molecular epidemiology of *Leishmania (Viannia) guyanensis* in French Guiana.
J Clin Microbiol. 2006 Feb;44(2):468-73

Rotureau B, Ravel C, Couppie P, Pratlong F, Nacher M, Dedet JP, Carme B.
Use of PCR-restriction fragment length polymorphism analysis to identify the main new world *Leishmania* species and analyze their taxonomic properties and polymorphism by application of the assay to clinical samples.
J Clin Microbiol. 2006 Feb;44(2):459-67

Nacher M, Singhasivanon P, Krudsood S, Phumratanaprapin W, Vanaphan S, Tangpukdee N, Carne B, Looareesuwan S.

Inverse relationship between the number of fertilized *Ascaris* eggs excreted and fever, in patients co-infected with *Plasmodium vivax* and *Ascaris lumbricoides*.

Ann Trop Med Parasitol. 2005 Sep;99(6):623-5

Nacher M, El Guedj M, Vaz T, Nasser V, Randrianjohany A, Alvarez F, Sobesky M, Magnien C, Couppie P.

Risk factors for late HIV diagnosis in French Guiana.

AIDS. 2005 Apr 29;19(7):727-9

Carne B, Lecat J, Lefebvre P.

Malaria in an outbreak zone in Oyapock (French Guiana): incidence of malaria attacks in the American Indian population of Camopi]

Med Trop (Mars). 2005;65(2):149-54

Couppie P, Roussel M, Rabarison P, Sockeel MJ, Sainte-Marie D, Marty C, Carne B.

Nosocomial nasal myiasis owing to *Cochliomyia hominivorax*: a case in French Guiana.

Int J Dermatol. 2005 Apr;44(4):302-3

Couppie P, Clyti E, Sobesky M, Bissuel F, Del Giudice P, Sainte-Marie D, Dedet JP, Carne B, Pradinaud R.

Comparative study of cutaneous leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients and non-HIV-infected patients in French Guiana.

Br J Dermatol. 2004 Dec;151(6):1165-71

Aznar C, La Ruche G, Laventure S, Carne B, Liegeard P, Hontebeyrie M.

Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in French Guiana.

Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004 Dec;99(8):805-8