



CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DES ARBOVIRUS ET VIRUS *INFLUENZA*, REGION ANTILLES - GUYANE

Laboratoire de virologie
Institut Pasteur de la Guyane
23 avenue Pasteur
BP 6010 - 97306 CAYENNE Cedex - Guyane

Téléphone du CNR : 05.94.29.58.16
Télécopie du CNR : 05.94.29.58.09
Adresse électronique : cnrarbo@pasteur-cayenne.fr

Responsable : Philippe Dussart
Tél. : 05.94.29.26.09
pdussart@pasteur-cayenne.fr

Responsable adjointe : Séverine Matheus
Tél. : 05.94.29.58.12
smatheus@pasteur-cayenne.fr

Techniciens supérieurs : Mme Bhéty Labeau
Mr David Moua
Mlle Laetitia Bremand

Secrétaire : Mlle Norma-Jean Thomas

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	4
1.1. Rappel des missions et des objectifs.....	4
1.2. Résumé des activités 2009.....	4
RAPPORT ARBOVIRUS 2009	6
2. ACTIVITES D'EXPERTISE DES ARBOVIRUS.....	6
2.1. Martinique	7
2.2. Guadeloupe	7
2.3. Saint-Martin et Saint-Barthélemy.....	7
2.4. Trinidad & Tobago : Caribbean Epidemiology Centre (CAREC)	8
3. ACTIVITES DE SURVEILLANCE DES ARBOVIRUS.....	8
3.1. Nature et nombre d'échantillons biologiques	8
3.2. Répartition géographique	9
3.3. Surveillance des arbovirus en Guyane.....	9
3.4. Surveillance de la dengue en Guadeloupe.....	18
3.5. Détection et investigation de cas groupés et de phénomènes anormaux.....	18
3.6. Etudes ponctuelles concourant à a surveillance.....	18
3.7. Contribution aux réseaux de surveillance internationaux.....	20
4. INFORMATION, FORMATION ET CONSEIL (ARBOVIRUS)	21
4.1. Enseignements, formations.....	21
4.2. Rétro-information	22
5. ACTIVITES DE RECHERCHE	23
5.1. CHRONOVAC : Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile.....	23
5.2. YELLOWDIAG : Evaluation d'outils de diagnostic sérologique discriminant une infection naturelle par le virus amaril d'une vaccination anti-amarile	24
5.3. Caractérisation de l'évolution génétique virale : Etude de la variation spatio-temporelle du génotype DENV-1 circulant dans les DFA 1994 à 2008.....	26
5.4. Evaluation des cinétiques de détection de la protéine NS1, du génome viral et des anticorps IgM à partir de sang capillaire de patients infectés par le virus de la dengue.....	27
6. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....	28
6.1. Publications nationales	28
6.2. Publications internationales.....	28
6.3. Communications nationales.....	29
6.4. Conférence sur invitation	29
7. PERSPECTIVES ARBOVIRUS – 2010-2011	29

RAPPORT INFLUENZA 2009	30
8. ACTIVITES D'EXPERTISE INFLUENZA.....	30
8.1. <i>Maintien, détention et diffusion de réactifs</i>	30
9. SURVEILLANCE DE LA GRIPPE HUMAINE	30
9.1. <i>Nombre de prélèvements reçus</i>	30
9.2. <i>Résultats</i>	33
9.3. <i>Conclusion</i>	39
9.4. <i>Contribution aux réseaux de surveillance internationaux</i>	40
10. SURVEILLANCE DE L'INFLUENZAVIRUS A/H5	40
10.1. <i>Procédure interrégionale</i>	40
10.2. <i>Essai inter-laboratoire de l'OMS</i>	41
11. FORMATION ET CONSEIL (GRIPPE)	41
12. PERSPECTIVES INFLUENZA – 2010-2011	42

1. INTRODUCTION

1.1. Rappel des missions et des objectifs

Les missions du Centre National de Référence (CNR) des Arbovirus et virus *Influenza* pour la région Antilles Guyane sont de participer à la surveillance épidémiologique des arboviroses, notamment de la dengue et de la fièvre jaune, et de la grippe dans les trois Départements Français d'Amérique (Guyane, Martinique et Guadeloupe), de proposer une expertise et de transmettre, à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), à la Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie Antilles Guyane (Cire) et aux Cellules de Veille Sanitaire (CVS) des Directions de la Santé et du Développement Social (DSDS) des trois départements les données de cette surveillance.

Le CNR n'a, pour le moment, pas d'équivalent régional (Antilles et Guyane) aux niveaux hospitaliers comme universitaire, bien que la situation soit différente dans chaque département français d'Amérique (DFA). Aux Antilles, les laboratoires de ville réalisent leurs propres sérologies dengue à l'aide de kits commerciaux ou bien sous-traitent avec des laboratoires de biologie spécialisée de métropole. Actuellement seul le laboratoire de Virologie-Immunologie du CHU de Fort de France réalise des RT-PCR dengue à visée diagnostique et est devenu un acteur clé dans la surveillance de la dengue au niveau hospitalier en Martinique. Il s'est pleinement intégré dans le système de surveillance de la dengue mis en place en Martinique en collaboration avec la Cire et le CNR.

L'intégration du CHU de Fort de France dans le système de surveillance de la dengue en Martinique a permis d'initier des collaborations scientifiques sur la dengue entre le laboratoire de Virologie-Immunologie et le CNR. La création d'un Centre d'Investigation Clinique et Epidémiologie Clinique (CIC-EC) régional (Antilles Guyane) auquel sont associées différentes équipes de l'Institut Pasteur de la Guyane (dont le CNR) permet de renforcer les collaborations en terme de recherche et de surveillance au niveau des trois DFA.

Enfin, le CNR, de part ses activités de surveillance au niveau régional, est à ce jour clairement identifié par les organismes régionaux, notamment l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

1.2. Résumé des activités 2009

Suite à l'alerte pandémique grippe du 25 avril 2009 lancée par l'OMS, l'activité du CNR a en grande majorité été consacrée entre mai et mi-novembre, à l'analyse d'échantillons biologiques humains suspects d'infection par le virus grippal A(H1N1) 2009, perturbant profondément l'ensemble des activités du laboratoire de virologie. Par chance, la circulation du virus de la dengue a été moins intense au cours du second semestre 2009 permettant au CNR de gérer au mieux la surcharge d'activité liée à la pandémie grippale.

1.2.1 Activités liées à la dengue

L'absence de circulation récente et intense de DENV-1 et DENV-4 en Guyane a conduit à l'apparition de petits foyers de dengue qui se sont intensifiés fin 2008. **Début**

2009, une épidémie a été déclarée sur l'ensemble de la Guyane et à la mi-août, 14 600 cas suspects ont été répertoriés. Cette épidémie a conduit à l'hospitalisation de 247 patients, dont près de 50% ont présenté une forme de dengue sévère. Deux décès ont également été rapportés. Le sérotype DENV-1 (71%) est majoritairement en cause par rapport à DENV-4 (22%) tandis que DENV-2 (6%) a été détecté de façon sporadique. Ce n'est que début octobre que le Comité de Suivi des Maladies Humaines Transmises par les Insectes, a acté la fin de l'épidémie ainsi que le retour en phase 1 du Psage-Dengue de Guyane¹: "cas sporadiques". Cependant, mi-décembre la situation épidémiologique changeait à nouveau et le passage en phase 2 du Psage-Dengue correspondant à "la survenue de foyers épidémiques isolés" était acté (DENV-1 et DENV-4). Enfin, la mise en place du recueil d'échantillons biologiques sur papier buvard en collaboration avec le département des Centres de Santé du Centre hospitalier de Cayenne dans certains centres de santé difficiles d'accès, a permis d'objectiver la circulation de DENV-1 à Grand-Santi au cours du premier semestre 2009.

La situation épidémiologique de la dengue en Martinique a été calme en 2009, marquée par une transmission sporadique de DENV-1, DENV-2 et DENV-4. **En Guadeloupe, l'année 2009 a été marquée par une circulation sporadique et exclusive de DENV-1.** L'augmentation significative du nombre de cas cliniques suspects en décembre 2009 a conduit le Comité d'Experts des Maladies Infectieuses et Emergentes (CEMIE) de Guadeloupe à recommander le passage en phase 3 du Psage-Dengue : "Risque épidémique". Le CNR a été sollicité par la Guadeloupe tout au long de l'année, (+62% par rapport à 2008, année inter-épidémique). La Martinique n'a sollicité le CNR que dans le cadre d'une suspicion d'infection humaine par le virus Chikungunya, qui s'est révélée négative.

Suite à la mise en place par le CNR, en collaboration avec la CVS-DSDS de Guadeloupe, la Cire Antilles Guyane et les laboratoires d'analyses de biologie médicale de Saint-Martin et Saint-Barthélemy, d'un dispositif de recueil d'échantillons biologiques positifs pour la détection de l'antigène NS1 sur papier buvard dans ces deux îles fin 2008, la circulation des sérotypes de DENV a pu y être suivie tout au long de l'année 2009.

La saison 2008-2009 à Saint-Barthélemy a été marquée par une épidémie de DENV-1 qui s'est achevée en février 2009. Suite à une nouvelle circulation active de DENV-1 en novembre, le comité d'experts de Saint-Barthélemy a recommandé en décembre 2009 le passage en phase 3 du Psage-Dengue des îles du Nord : "Phase épidémique".

A Saint-Martin, une épidémie marquée par la co-circulation de DENV-1 et DENV-2 a été observée au cours de la saison 2008-2009, prenant fin en février 2009. Selon la même saisonnalité qu'à Saint-Barthélemy, la dengue a de nouveau circulé activement au dernier trimestre 2009 (DENV-2 et DENV-4), conduisant le comité d'experts de Saint-Martin à recommander en décembre 2009 le passage en phase 3 du Psage-Dengue des îles du Nord : "Phase épidémique". Au total, les sérotypes DENV-2 (68%), DENV-1 (26%) et DENV-4 (6%) ont pu être mis en évidence par le CNR à Saint-Martin au cours de l'année 2009.

1.2.2 Activités liées à la grippe

La surveillance de la grippe dans les DFA a été marquée en 2009 par l'alerte pandémique suite à l'émergence fin avril du nouveau virus grippal A(H1N1) 2009. Ce virus a

¹ Psage-Dengue : Programmes de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue.

été détecté dans l'ensemble des trois DFA entre mi-juin et début août pour engendrer une épidémie s'étalant entre août et novembre aux Antilles et en Guyane.

Le CNR a vu son activité liée à la grippe multipliée par 10 par rapport aux années précédentes. Ainsi, au cours de l'année 2009, 2021 prélèvements d'origine humaine ont été adressés au CNR en provenance de Guyane, Martinique, Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy : 131 prélèvements ont été adressés au cours entre janvier et avril. A compter de l'alerte pandémique survenue le 25 avril 2009, le CNR a réceptionné 1890 prélèvements.

Au total, 916 virus grippaux ont été isolés/détectés soit un taux de positivité de 45,3%. La répartition des échantillons positifs pour l'*Influenzavirus* par type et par sous-type est la suivante : 78,1% (n=715) d'*Influenzavirus* A(H1N1) 2009, 10,7% (n=98) d'*Influenzavirus* A(H3), 5,3% (n=49) d'*Influenzavirus* A non sous-typé, 2,9% (n=27) d'*Influenzavirus* A(H1) et 2,9% (n=27) d'*Influenzavirus* B.

RAPPORT ARBOVIRUS 2009

2. ACTIVITES D'EXPERTISE DES ARBOVIRUS

Le plan de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue (Psage-Dengue) spécifique à chaque département (Guyane, Martinique, Guadeloupe, Saint Martin et Saint Barthélemy) permet de définir clairement le rôle de chacun. Concernant les aspects de diagnostic biologique et d'identification des sérotypes de dengue, les schémas de circulation et d'expédition des prélèvements sont maintenant bien définis entre les Antilles et le CNR basé en Guyane. Ce dernier assure le ramassage et le transport des échantillons biologiques entre les Antilles et la Guyane, *via* un transporteur agréé, permettant ainsi la surveillance des sérotypes de dengue circulant aux Antilles.

En l'absence d'un laboratoire qui réalise les RT-PCR dengue en Guadeloupe, des échantillons précoces en provenance de ce département sont régulièrement adressés vers le CNR de Cayenne pour y effectuer un diagnostic de première intention par biologie moléculaire. En Martinique, le laboratoire de virologie du CHU de Fort de France est autonome pour la réalisation des RT-PCR dengue depuis de nombreuses années. Cependant, depuis l'épidémie de dengue survenue entre juillet 2005 et janvier 2006, il a été convenu, en accord avec le CHU et la Cire Antilles Guyane, d'adresser au CNR les prélèvements issus des laboratoires de ville afin d'identifier les sérotypes circulants par RT-PCR.

La situation épidémiologique de la dengue en Martinique a été calme en 2009, marquée par une transmission sporadique de DENV-1, DENV-2 et DENV-4. En Guadeloupe, l'année 2009 a été marquée par une circulation sporadique et exclusive de DENV-1. En décembre l'ensemble des indicateurs mettaient en avant un risque d'épidémie de dengue (phase 3 du Psage-Dengue : "Risque épidémique"). Le CNR a été sollicité par la Guadeloupe tout au long de l'année (+64% par rapport à 2008, année inter-épidémique). La Martinique n'a pas été amenée à solliciter le CNR dans le cadre de ses activités d'expertise dengue.

Suite à la mise en place par le CNR, en collaboration avec la CVS-DSDS de Guadeloupe, la Cire Antilles Guyane et les laboratoires d'analyses de biologie médicale de Saint-Martin et Saint-Barthélemy, d'un dispositif de recueil d'échantillons biologiques positifs pour la détection de l'antigène NS1 sur papier buvard dans ces deux îles fin 2008, la circulation des sérotypes de DENV a pu y être suivie tout au long de l'année 2009. Ce système de recueil de prélèvement permet également de s'affranchir des contraintes liées au transport d'échantillons biologiques congelés.

Toutes ces améliorations apportées chaque année au système de surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique ne seraient possible sans une coopération étroite entre les différents partenaires au niveau régional – DSDS-CVS de Martinique et de Guadeloupe, Cire Antilles Guyane, laboratoires hospitaliers et libéraux – acteurs clés de ce système de surveillance.

2.1. Martinique

Au cours de l'année 2009, le laboratoire de Virologie Immunologie du CHU de Fort-de-France n'a sollicité le CNR que dans le cadre d'une suspicion d'infection par le virus Chikungunya, et d'une suspicion d'infection par un hantavirus. Ces deux investigations se sont révélées négatives.

2.2. Guadeloupe

Les activités du CNR liées à la Guadeloupe étant du diagnostic de première intention, ces dernières sont détaillées dans le paragraphe consacré à la surveillance des arbovirus.

2.3. Saint-Martin et Saint-Barthélemy

Afin de renforcer le dispositif de surveillance des sérotypes de dengue circulants dans les îles du Nord, le CNR a mis en place, en partenariat avec les laboratoires, la CVS-DSDS de Guadeloupe, la Cire Antilles Guyane, une nouvelle méthode de recueil de prélèvements. Cette dernière a pour principe de déposer sur papier buvard deux gouttes de sang total de patients présentant un diagnostic d'infection positif par le test NS1. Une fois les gouttes de sang total séchées (10 minutes), la bandelette de papier buvard est stockée à +4°C jusqu'à expédition. Une fiche de renseignements standardisée, dûment remplie et propre à chaque patient accompagne cette bandelette de papier buvard. Les laboratoires participant à ce dispositif envoient, de façon hebdomadaire ou moins régulière en fonction du contexte épidémiologique, les échantillons biologiques à température ambiante au CNR des arbovirus. Dès réception les échantillons sont analysés par RT-PCR afin de mettre en évidence le sérotype viral impliqué. Les résultats des typages moléculaires, effectués à visée épidémiologique, sont transmis aux laboratoires préleveurs, à la Cire Antilles-Guyane et à la CVS-DSDS de Guadeloupe. Ce dispositif permet de s'affranchir des contraintes de transport et de coût liées à l'envoi d'échantillons veineux.

Au cours de l'année 2009, 266 échantillons de sang total sur papier buvard ont été reçus par le CNR pour sérotypage, dont 194 en provenance de Saint-Barthélemy et 72 de

Saint-Martin. Parmi les 194 échantillons biologiques adressés par les laboratoires de Saint-Barthélémy, 193 ont été analysés par RT-PCR permettant de mettre en évidence une circulation très majoritaire de DENV-1 (n=167 ; 97,1%) et sporadique de DENV-2 (n=5 ; 2,9%). Concernant l'île de Saint-Martin, on note une co-circulation de DENV-1 (n=14 ; 26%) et DENV-2 (n=36 ; 67,9%), soit une prédominance de DENV-2 et une détection sporadique de DENV-4 (n=4 ; 5,7%).

Ce dispositif de surveillance épidémiologique a permis d'identifier les sérotypes impliqués dans l'infection chez 77,9% (53/68) et 89,1% (172/193) des échantillons provenant respectivement de Saint-Martin et Saint-Barthélémy au cours de l'année 2009 (Tableau 2).

Echantillons	Saint-Martin (n=72)		Saint-Barthélémy (n=194)	
Analysés (%)	68	(94,4)	193	(99,5)
Négatif (%)	15	(22,1)	21	(10,9)
Positif (%)	53	(77,9)	172	(89,1)
Sérotipe DEN-1 (%)	14	(26,4)	167	(97,1)
Sérotipe DEN-2 (%)	36	(67,9)	5	(2,9)
Sérotipe DEN-3 (%)	0	-	0	-
Sérotipe DEN-4 (%)	3	(5,7)	0	-

Tableau 1 – Identification des sérotypes circulants à Saint-Martin et Saint-Barthélémy en 2009 par la méthode de recueil d'échantillons biologiques sur papier buvard.

2.4. *Trinidad & Tobago : Caribbean Epidemiology Centre (CAREC)*

En février 2009, suite à une suspicion de cas humain de fièvre jaune, le laboratoire du Caribbean Epidemiology Centre (CAREC) basé à Port of Spain, Trinidad, a sollicité le CNR pour analyser le sérum suspect, en raison de problèmes de locaux ne leur permettant pas de mettre en culture l'échantillon à tester. Le CNR a pu dans un premier temps écarter une infection par le virus de la fièvre jaune, puis confirmer par biologie moléculaire, culture cellulaire et séquençage la présence d'un virus DENV-2 appartenant au génotype "Asie-Amérique" largement répandu dans la zone Caraïbe et Amérique.

3. ACTIVITES DE SURVEILLANCE DES ARBOVIRUS

3.1. *Nature et nombre d'échantillons biologiques*

Au cours de l'année 2009, le CNR a reçu 4168 prélèvements soit une diminution de 32,8% par rapport à l'année 2008. Cette diminution s'explique par la généralisation du diagnostic de la dengue au niveau des laboratoires de biologie médicale privés et hospitaliers, suite au développement de trousse commerciales fiables facilitant le

diagnostic précoce et sérologique de la dengue. En conséquence, le CNR est moins sollicité pour effectuer un diagnostic de première intention ce qui lui permet de se recentrer sur ses activités d'expertise. Tous les échantillons reçus étaient d'origine humaine, pour la plupart du sérum ou sang total (3606 dont 166 échantillons recueillis sur papier buvard), 10 échantillons étaient du liquide céphalo-rachidien. De plus, pour un patient décédé, des biopsies *post mortem* d'organes ont été analysées par le CNR.

3.2. Répartition géographique

Origine des prélèvements adressés au CNR	N	%
Guyane	3615	86,7
Guadeloupe	283	6,8
Saint-Martin	72	1,7
Saint-Barthélemy	194	4,7
Martinique	2	0,05
Trinidad & Tobago (CAREC)	2	0,05
Total	4168	100,0

Tableau 2 – Répartition géographique des prélèvements adressés au CNR en 2009 (n=4168).

3.3. Surveillance des arbovirus en Guyane

	IgM	Isolement/RT-PCR
Flavivirus		
Dengue 1, 2, 3 et 4	189	718 DENV-1 62 DENV-2 229 DENV-4
Fièvre Jaune	1	-
Groupe de l'Encéphalite Japonaise : Encéphalite de Saint-Louis, West Nile	6	-
Alphavirus		
Tonate (complexe VEE)	24	-
Mayaro	1	-

Tableau 3 – Résultats de la surveillance des arbovirus en Guyane en 2009 (n=3387).

3.3.1 Nature des correspondants

Pour la Guyane, les 3615 échantillons reçus correspondaient à 3387 cas suspects d'infection par un arbovirus : 1222 (36,1%) provenaient du secteur public (centres hospitaliers dont 59% du service d'accueil des Urgences du C.H. de Cayenne) et 2165 (63,9%) provenaient du secteur privé (laboratoires d'analyses de biologie médicale dont celui de l'IPG). Pour la première fois, plus d'échantillons ont été adressés par le secteur privé en

2009. Ceci s'explique par l'utilisation de tests commerciaux pour le diagnostic de la dengue dans l'ensemble des laboratoires privés et publics de la Guyane qui adressent dans un second temps les prélèvements positifs pour la détection de l'antigène NS1 pour typage moléculaire de la souche. Ceci confirme la réorientation de l'activité de surveillance du CNR vers de l'expertise virale en Guyane, contrairement aux autres années où le CNR était majoritairement sollicité pour un diagnostic de première intention. Enfin, le nombre conséquent de prélèvements adressés par les laboratoires privés au CNR montre leur bonne adhésion au système de surveillance de la dengue mis en place en Guyane par l'ensemble des acteurs de santé publique et décrit dans le Psage-Dengue de Guyane.

3.3.2 Cas cliniques suspects adressés au CNR

Parmi les 3387 cas suspects adressés au CNR, 2030 étaient accompagnés d'une fiche de renseignements cliniques comportant au minimum les dates de début de maladie et de prélèvement, soit un taux de réponse de 60% contre 75% en 2008. Cette diminution s'explique par la réception d'un plus grand nombre de prélèvements détectés NS1 positifs par les laboratoires pour typage moléculaire, ces derniers n'étant pas forcément accompagnés d'une fiche de renseignements cliniques. Les principaux signes cliniques mentionnés sont répertoriés ci-dessous (Figure 2). Parmi les prélèvements pour lesquels la date de début de maladie était renseignée, 76,2% ont été effectués de façon précoce, c'est-à-dire entre le premier (J0) et le cinquième jour (J4) de maladie (contre 75,1% en 2008).

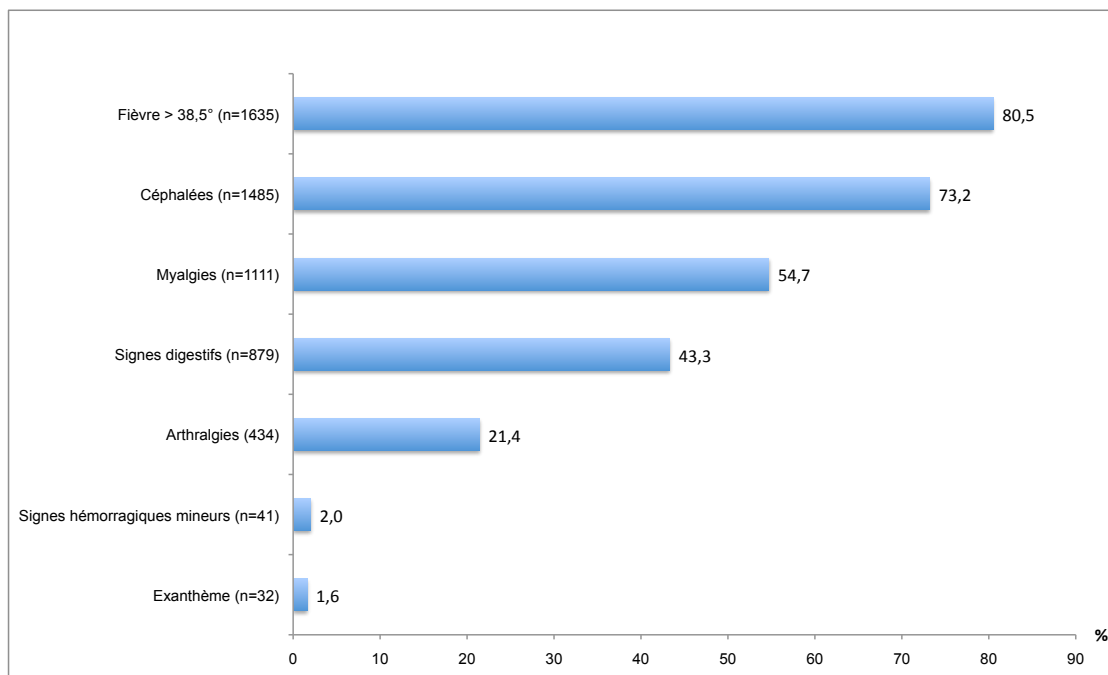


Figure 1 – Principaux signes cliniques mentionnés parmi les cas suspects pour lesquels un prélèvement accompagné d'une fiche de renseignements était transmise au CNR (n=2030).

3.3.3 Surveillance de la fièvre jaune

La surveillance sérologique de la fièvre jaune (recherche d'anticorps de type IgM par technique MAC-ELISA) est systématique devant tout syndrome fébrile. La présence

d'anticorps de type IgM anti-amarile a été mise en évidence dans un seul sérum, en rapport avec une vaccination anti-amarile récente datant de moins de six mois.

Cependant, la circulation de plusieurs *flavivirus* en Guyane présentant entre eux des réactions sérologiques croisées, associée à l'absence d'information suffisamment complète sur la notion de vaccination fièvre jaune posent de façon récurrente des problèmes d'interprétation des résultats. Ainsi, 111 sérums ont montré la présence d'anticorps anti-amarile vraisemblablement en rapport avec une vaccination récente. Néanmoins, l'absence de renseignements cliniques suffisants et d'un prélèvement de contrôle n'a pas permis de conclure avec certitude sur le statut sérologique des patients.

Dans le but d'améliorer le diagnostic sérologique de la fièvre jaune, le CNR a initié fin 2008 un projet de recherche en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris (H. Bedouelle, unité de Prévention et Thérapie Moléculaires des Maladies Humaines) et l'Institut Pasteur de Dakar (A. Sall, unité des Arbovirus et Fièvre Hémorragiques, R. Michel unité d'Epidémiologie des Maladies Infectieuses) dans le cadre des programmes transversaux de recherche de l'Institut Pasteur. Ce projet a pour principal objectif d'évaluer la capacité de protéines recombinantes à distinguer une réponse immune post vaccinale d'une réponse immune acquise suite à une infection naturelle par un virus amaril. Devant la récurrence de cas de fièvre jaune selvatique observée au cours des deux dernières années en Amérique du Sud, une telle approche serait d'une grande utilité en cas de suspicion d'infection par le virus amaril. L'avancement de ce projet est détaillé dans le paragraphe consacré aux activités de recherche du CNR.

3.3.4 Surveillance de la dengue

a. Données cliniques

Au cours de l'année 2009, 3615 échantillons en provenance de Guyane ont été adressés au CNR pour diagnostic de la dengue, correspondant à 3387 cas suspects. Le sexe ratio H/F est égal à 1,07 (1741/1626). La répartition des cas suspects et des cas confirmés de dengue en en Guyane, tout au long de l'année 2009, est présentée figure 3.

b. Résultats biologiques

Analyses sérologiques : détection des IgM

Au cours de l'année 2009 la situation épidémiologique de la dengue a été marquée par une épidémie en janvier (phase 3 du Psage-Dengue de Guyane). Ainsi, 3387 cas suspects ont été testés par le CNR, parmi lesquels 5,6% (189/3387) présentaient des anticorps de type IgM anti-dengue (plus ou moins associés à la présence d'anticorps de type IgA anti-dengue), permettant de conclure à une infection récente par un *flavivirus*, probablement par l'un des virus de la dengue. Deux séroconversions IgM ont également pu être mises en évidence.

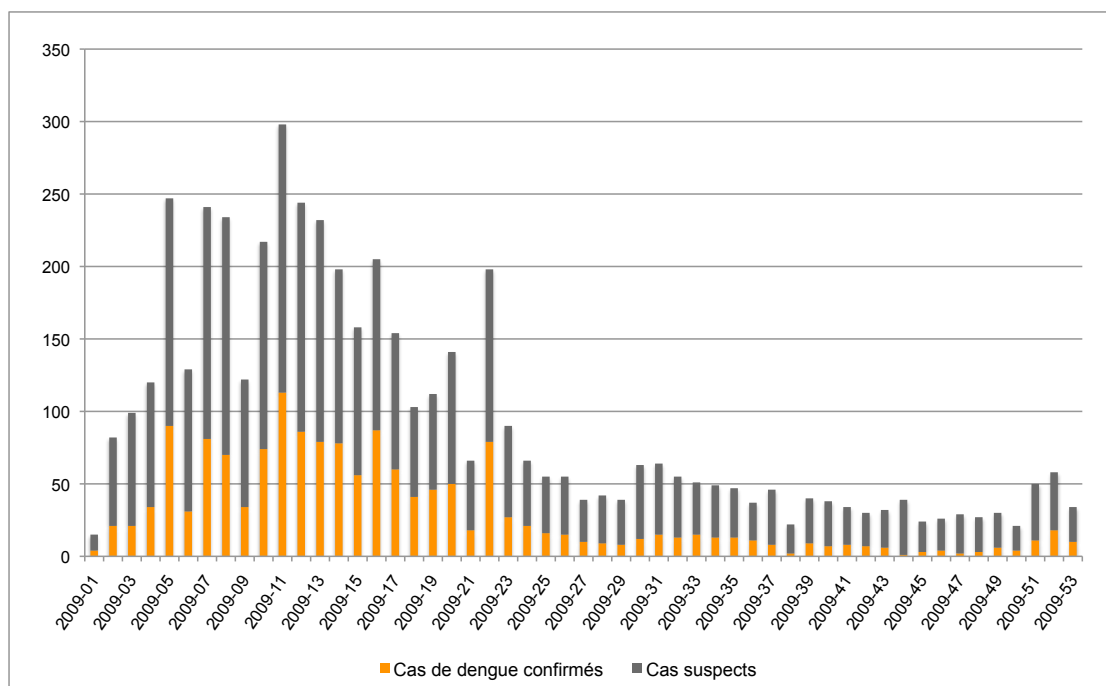


Figure 2 - Répartition des cas suspects et des cas confirmés de dengue en 2009 en Guyane. Les cas suspects présentés regroupent les patients cliniquement suspects de dengue pour lesquels un prélèvement biologique a été adressé au CNR pour diagnostic et les prélèvements NS1 positifs adressés pour expertise par les laboratoires suivants : laboratoire de biologie du C.H. de Cayenne, laboratoire Biolab (Rémire-Montjoly et Matoury), laboratoire Carage (Kourou), laboratoire de biologie du CH de l'ouest Guyanais et laboratoire Ouest Bio Santé (Saint Laurent du Maroni). Les cas confirmés correspondent aux prélèvements positifs en RT-PCR et/ou culture cellulaire, NS1 positifs et IgM dengue positifs.

Analyses anti-géniques : détection de l'antigène NS1

Au cours de l'année 2009, 1221 tests NS1 ont été effectués par le CNR et 97,4% ont été réalisés sur des prélèvements précoces (J0 à J4). Le taux de positivité de test NS1 s'élevait à 24,9% (contre 5,6% en 2008 année épidémique, 4,1% en 2007 année inter-épidémique et 13,8% en 2006 année épidémique). Une RT-PCR dengue est systématiquement réalisée pour les tests NS1 positifs afin d'identifier le sérotype de DENV en cause de l'infection. De même, les échantillons sanguins présentant un test NS1 équivoques ont tous été testés par RT-PCR (n=25) : 44% (11/25) échantillons étaient positifs (9 pour DENV-1, 1 pour DENV-2 et 1 pour DENV-4). Enfin, 29 échantillons ont présenté un test NS1 positif et une RT-PCR négative. Au vu de la bonne spécificité du test NS1, ces échantillons ont été considérés comme des cas confirmés. De plus parmi ces échantillons douteux 15 présentaient des IgM anti-dengue.

Résultats des tentatives d'isolement et des RT-PCR

L'actualisation courant 2008 de la procédure destinée aux laboratoires qui effectuent le diagnostic précoce de la dengue, qui incite ces laboratoires à adresser leurs prélèvements NS1 positifs au CNR, et la stimulation permanente de ces derniers par le CNR et la Cire Antilles Guyane, a permis de voir augmenter le nombre de prélèvements adressés au CNR pour identification du sérotype circulant par RT-PCR. Ainsi, 1160 prélèvements NS1 positifs ont été adressés au CNR en provenance de Cayenne (Laboratoire de Biologie du C.H. de Cayenne), Rémire-Montjoly et Matoury (laboratoire Biolab), de Kourou (laboratoire Carage)

et de Saint Laurent du Maroni (C.H. de l'Ouest Guyanais et laboratoire Ouest Bio Santé) principalement au cours du premier semestre. Compte tenu de l'alerte pandémique due au virus grippal A(H1N1) 2009 survenue fin avril 2009 et de la surcharge d'activité liée à cette dernière, le CNR n'a pas été en mesure d'analyser la totalité des échantillons reçus : 71,4% (n=828) des prélèvements adressés ont pu être typé sur le plan moléculaire, dont 84,7% (n=701) étaient positifs pour DENV-1 (n=489), DENV-2 (n=36) ou DENV-4 (n=176).

Au total, au cours de l'année 2009, si l'on considère les prélèvements adressés au CNR pour un diagnostic de dengue en première intention ou pour typage moléculaire, 1009 souches de virus de la dengue ont été détectées et/ou isolées :

- **718 souches de virus DENV-1 (71,2%)** détectées majoritairement au cours du premier semestre, puis en fin d'année,
- **62 souches de virus DENV-2 (6,1%)** détectées de façon sporadique entre janvier et septembre,
- **229 souches de DENV-4 (22,7%)** détectées majoritairement au cours du premier semestre, puis en fin d'année.

L'utilisation de kits commerciaux pour le diagnostic précoce de la dengue par l'ensemble des laboratoires privés et hospitaliers, accompagnée d'une nouvelle sensibilisation à l'intérêt de la surveillance de la dengue dans ce département a donc permis de caractériser la circulation majoritaire de DENV-1 associée à DENV-4 au cours l'épidémie survenue au premier semestre 2009.

c. Fonctionnement du réseau de surveillance biologique

Depuis fin 2008, l'ensemble des laboratoires hospitaliers et privés du département (n=6) ont opté pour l'utilisation de test diagnostic précoce de la dengue basé sur la détection de l'antigène NS1 associé à l'utilisation d'un test sérologique pour la détection des IgM anti-dengue. C'est dans ce contexte que le CNR et la CVS-DSDS de Guyane ont porté l'accent sur l'intérêt des biologistes à transmettre les échantillons sanguins NS1 positifs pour identification des sérotypes de dengue circulants dans le département. Ce changement dans la répartition des activités de diagnostic de la dengue a permis au CNR de recentrer ses activités sur de l'expertise virologique en 2009. De plus, la plupart des laboratoires privés et hospitaliers ont adhéré au système de surveillance mis en place en adressant régulièrement leurs échantillons biologiques NS1 positifs au CNR tout au long de l'année passée.

Le système de "surveillance épidémiologique des cas confirmés de dengue en Guyane", développé par les unités d'Epidémiologie et d'Informatique de l'IPG pour le compte de la CVS-DSDS de Guyane, s'est vu délivrer son autorisation d'exploitation en mars 2008 (déclaration CNIL enregistrée sous le n°1213498, acceptée en date du 11 mars 2008). Depuis mai 2008, les laboratoires privés et hospitaliers saisissent de façon plus ou moins régulière leurs données relatives aux cas de dengue confirmés dans cette base. Depuis décembre 2008, les données du CNR relatives aux cas de dengue confirmés sont transmises de façon automatique selon une fréquence journalière vers cette même base de données. Cette automatisation permet une mise à disposition des données en temps réel aux autorités sanitaires compétentes : CVS-DSDS de Guyane et Service Départemental de Démoustication (SDD) du Conseil Général de la Guyane pour une planification des actions de démoustication dans les meilleurs délais. La CVS se charge de renseigner les adresses manquantes pour le SDD.

Les informations enregistrées dans cette base sont directement recueillies sur un serveur installé au sein de l'IPG et connecté en permanence. Les données sont intégrées dans un système de gestion de bases de données relationnelles MySQL®, lui-même relié à PostgreSQL® et à Arcgis® pour l'intégration en temps réel des données dans le système d'information géographique (SIG) des cas confirmés de dengue en Guyane.

En parallèle de ce système de surveillance des cas de dengue biologiquement confirmés, subsiste le système de surveillance syndromique basé sur la déclaration des cas suspects de dengue par les médecins. Ce réseau de médecins sentinelles implique les praticiens libéraux, hospitaliers et militaires.

Ces différents types de recueils de données épidémiologiques font régulièrement l'objet de "Points Epidémiologiques Périodiques", mensuels ou hebdomadaires en fonction du contexte épidémiologique. Ces bulletins de rétro-information sont édités par la Cire Antilles Guyane et la CVS-DSDS de Guyane en collaboration avec les différents partenaires impliqués. Ils sont disponibles sur le site internet de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/dengue/peh.html>) et permettent d'assurer une rétro-information auprès des différents professionnels de santé du département, des DFA, de l'InVS et de la DGS, tout en faisant le point sur la situation épidémiologique du moment en se référant aux différentes phases définies dans le Psage-Dengue de Guyane. Des points épidémiologiques sur la situation de la dengue en Martinique, Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy sont également régulièrement publiés en fonction du contexte local de la dengue.

d. Conclusion

L'absence de circulation récente et intense de DENV-1 et DENV-4 en Guyane a conduit à l'apparition de petits foyers de dengue qui se sont intensifiés fin 2008. Début 2009, une épidémie a été déclarée sur l'ensemble de la Guyane et à la mi-août, 14 600 cas suspects ont été répertoriés. Cette épidémie, bien que considérée de moyenne importance en terme de sévérité, a tout de même conduit à l'hospitalisation de 247 patients, dont près de 50% des cas ont présenté une forme de dengue sévère. Deux décès ont également été rapportés². Le sérotype DENV-1 (71%) est majoritairement en cause par rapport à DENV-4 (22%) tandis que DENV-2 (6%) a été détecté de façon sporadique. Ce n'est que début octobre que le Comité de Suivi des Maladies Humaines Transmises par les Insectes (CSMHTI), a acté la fin de l'épidémie ainsi que le retour en phase 1 du Psage-Dengue : "cas sporadiques". Cependant mi-décembre, la situation épidémiologique changeait à nouveau et le passage en phase 2 du Psage-Dengue correspondant à "la survenue de foyers épidémiques isolés" était acté (DENV-1 et DENV-4).

Il est à noter que l'épidémie de DENV-1 déclarée début 2009 l'a été fin janvier suite au franchissement des seuils par les différents indicateurs définis par la Cire Antilles Guyane dans l'ensemble du département. En fait, dès la fin 2008, la dengue circulait activement dans l'ouest du département (Saint Laurent du Maroni puis Kourou) et l'île de Cayenne ne fut touchée qu'à compter du mois de janvier. Suite à ces observations, il a été décidé par le CSMHTI de régionaliser les différentes phases décrites dans le Psage-Dengue de Guyane afin de mieux appréhender les phénomènes épidémiques débutant dans l'ouest guyanais. Ce Psage-Dengue devrait donc en conséquence être actualisé en 2010.

² [Surveillance épidémiologique de la dengue: le point au 24 août 2009.](#)

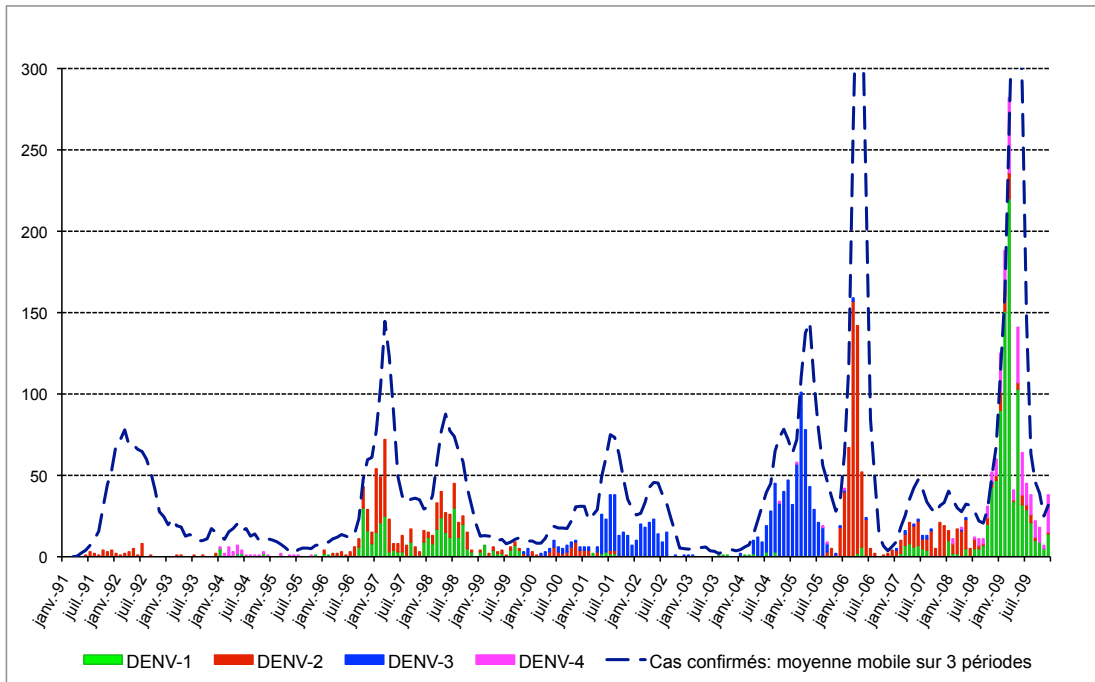


Figure 3 – Nombre de cas de dengue confirmés (IgM, NS1, RT-PCR et isoléments positifs) et sérotypes détectés en Guyane par le CNR arbovirus entre 1991 et 2009 – données mensuelles. Les cas confirmés mentionnés sur ce graphe regroupent, en plus des prélèvements adressés directement au CNR, les prélèvements NS1 positifs du C.H. de Cayenne, laboratoire Biolab (Rémire-Montjoly et Matoury), Laboratoire Carage (Kourou), CH de l’ouest Guyanais et Ouest Bio Santé (Saint Laurent du Maroni) adressés au CNR pour typage moléculaire.

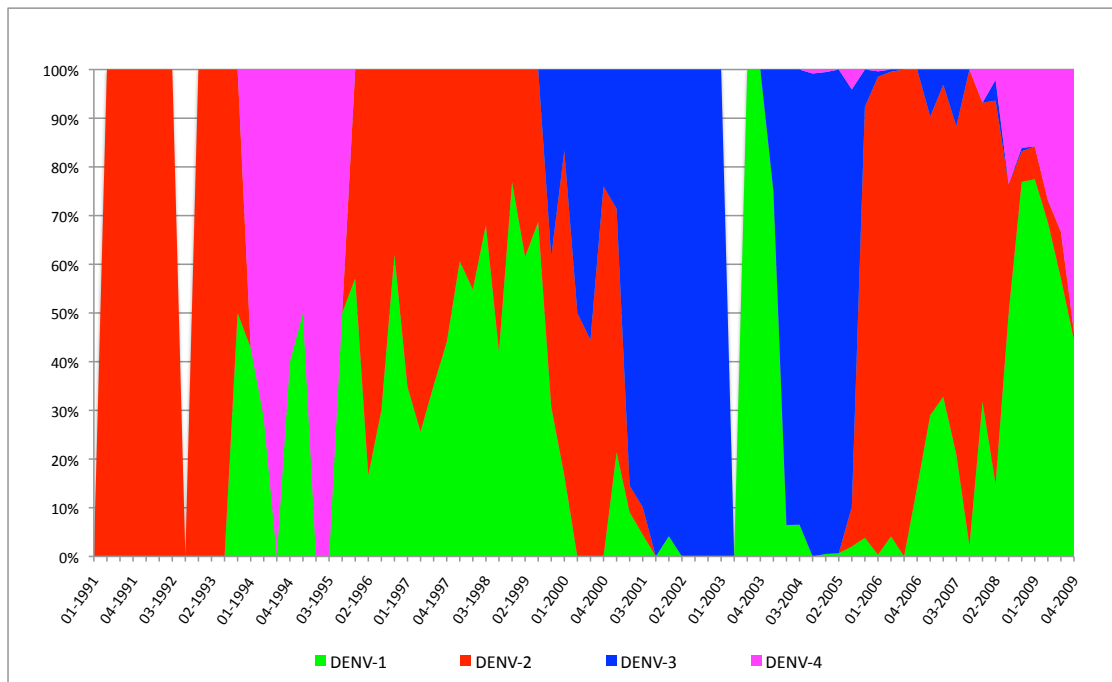


Figure 4 – Proportion des différents sérotypes de DENV détectés par le CNR arbovirus entre 1991 et 2009 – données trimestrielles.

3.3.5 Surveillance des encéphalites dues au virus West Nile

a. Surveillance humaine

Au cours de l'année 2009, six sérums de patients présentant un syndrome dengue-like (sans signes neurologiques) ont montré une réactivité vis-à-vis de l'antigène ESL au cours d'une sérologie arbovirus de routine. Dans un second temps, la sérologie IgM WN *versus* ESL a orienté le diagnostic vers une infection par le virus de l'ESL. Cependant l'interprétation des résultats reste délicate du fait de l'existence de réactions sérologiques croisées entre les virus ESL et WN et de la circulation du virus de l'ESL dans la région.

b. Surveillance animale

Depuis septembre 2003, une mise sous surveillance vétérinaire du département à l'égard des méningo-encéphalites équine a été décidée par arrêté préfectoral. De plus, un plan d'action a été élaboré en concertation avec la Direction des Services Vétérinaires (DSV) afin que toute mort suspecte de cheval dans le département soit investiguée sur le plan virologique et sérologique, dans le but de confirmer ou infirmer une infection récente par le virus West Nile. Au cours de l'année 2009, aucun cas suspect équin n'a été répertorié par la DSV.

3.3.6 Surveillance des alphavirus

a. Infections par les virus du complexe VEE

Vingt-six cas d'infections par le virus Tonate (complexe VEE), ont été diagnostiqués au cours de l'année avec présence d'anticorps de type IgM anti-Tonate (Figure 6).

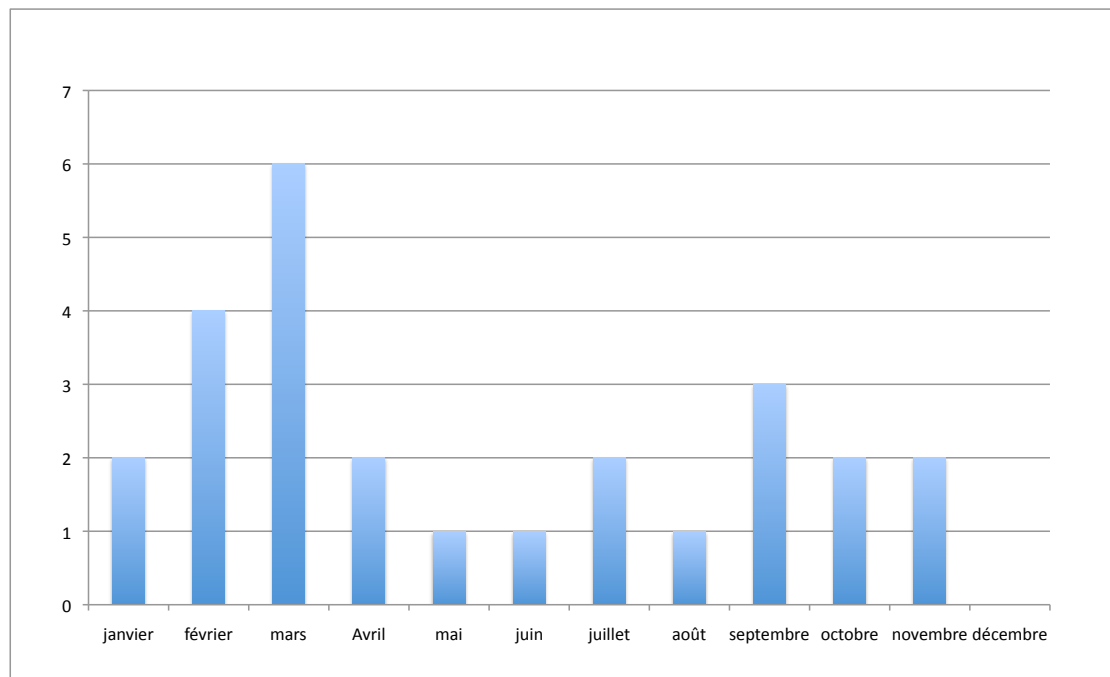


Figure 5 – Nombre d'infections récentes par le virus Tonate (n=26) en Guyane au cours de l'année 2009.

b. Infections par le virus Chikungunya

Le système de surveillance mis en place par les autorités sanitaires locales suite à l'épidémie de Chikungunya qui a sévi en 2005-2006 dans l'Océan Indien recommande aux personnes présentant un syndrome fébrile en provenance de l'Océan Indien de se signaler auprès des autorités sanitaires. Le but est de détecter les cas d'importation de virus Chikungunya et de prévenir la survenue de cas secondaires le cas échéant.

Sept demandes de sérologie Chikungunya ont été adressées au CNR et toutes étaient négatives. Pour l'ensemble de ces demandes, aucune notion de voyage en zone d'endémie du virus Chikungunya n'avait été renseignée ou transmise.

c. Infections par le virus Mayaro

Deux cas d'infections par le virus Mayaro, ont été diagnostiqués au cours de l'année avec présence d'anticorps de type IgM anti-Mayaro.

3.3.7 Surveillance des hantavirus

L'émergence possible des hantavirus en Guyane a conduit le laboratoire de virologie à évaluer la séroprévalence à partir de patients présentant des signes cliniques évocateurs sans étiologie déterminée. Ces premiers travaux ont permis de mettre en évidence une prévalence en anticorps anti-hantavirus de 1,42% (Matheus *et al.*, 2006).

Suite à cette première étude, afin d'objectiver la circulation de ces virus en Guyane, la détection d'anticorps IgM et IgG dirigés contre le virus *Sin Nombre* – agent responsable du syndrome pulmonaire à Hantavirus – a été poursuivie en 2007 et 2008 au sein d'échantillons biologiques de patients pour lesquels un diagnostic d'infection par *Coxiella burnetti* avait été écarté. C'est dans ce contexte qu'à la fin de l'année 2008, le laboratoire a mis en évidence la présence d'IgM dirigées contre le virus *Sin Nombre* chez un patient, suivi de la détection d'IgG spécifiques sur un second échantillon collecté au cours de la phase de convalescence. Ces résultats sérologiques, en faveur d'une infection récente par un hantavirus, ont été suivis d'investigations moléculaires et épidémiologiques permettant de confirmer l'identification du premier cas humain d'infection par un hantavirus autochtone en Guyane. Les analyses réalisées sur l'échantillon biologique précoce ont permis de caractériser partiellement ce virus et de comparer son génome à celui d'autres Hantavirus connus du Nouveau Monde. Les divergences nucléotidiques observées nous ont amené à conclure qu'il s'agit d'un nouvel Hantavirus que nous avons nommé "Virus Maripa" (Matheus *et al.*, 2010).

Un second cas d'infection par un hantavirus a été confirmé par le laboratoire de virologie chez un patient décédé d'une pneumopathie sévère en décembre 2009. Les analyses moléculaires ont confirmé qu'il s'agissait du virus Maripa. Le séquençage complet du génome viral est actuellement en cours afin de comparer les séquences obtenues des 3 segments S, M et L aux séquences complètes et connues des autres hantavirus.

Cette surveillance a donc permis d'objectiver la circulation des hantavirus en Guyane sans pouvoir pour le moment définir de façon précise le rongeur réservoir au sein de la faune sauvage. Des travaux coordonnés par le laboratoire des Interactions Virus-Hôtes de l'IPG sont actuellement en cours sur ce sujet.

3.4. Surveillance de la dengue en Guadeloupe

Au cours de l'année 2009, 283 prélèvements ont été adressés au CNR en provenance de Guadeloupe (CHU de Pointe à Pitre, C.H. de Basse Terre et laboratoires d'analyses de biologie médicale privés), ce qui représente une augmentation d'activité de 62% par rapport à 2008 qui était une année inter-épidémique. Sept échantillons ont été adressés dans le cadre de la surveillance du virus West Nile et tous étaient négatifs.

Sur l'ensemble des prélèvements analysés, le CNR a détecté 68 souches de DENV-1, et 1 DENV-3. De plus, 4 prélèvements étaient positifs pour la détection d'IgM anti-dengue, soit un taux de positivité de 28,9% (73/252) contre 15,6% en 2008.

3.5. Détection et investigation de cas groupés et de phénomènes anormaux

Dans Le cadre de ses activités de surveillance de la dengue dans le département, le CNR peut être amené à alerter les autorités sanitaires locales (CVS-DSDS de Guyane et Cire Antilles Guyane) afin qu'elles puissent mettre en place des investigations épidémiologiques spécifiques. Au cours de l'année 2009, aucun cas groupé ou foyer de dengue n'a fait l'objet d'investigation spécifique en dehors de celles menées dans le cadre des activités habituelles de la CVS.

3.6. Etudes ponctuelles concourant à a surveillance

3.6.1 Recueil de sang capillaire sur papier buvard pour le diagnostic de la dengue dans les centres et postes de santé enclavés de la Guyane

Depuis septembre 2008, le diagnostic de la dengue au sein des populations résidant dans les zones enclavées du département est réalisé par le biais de recueil d'échantillons sanguins capillaires sur papier buvard. Cette méthode mise en place en collaboration avec le département des centres de Santé du C.H. de Cayenne permet de pallier les contraintes de transport et de conservation des échantillons biologiques veineux et ainsi d'assurer un suivi des patients. Les données recueillies nous permettent aussi d'acquérir une meilleure visibilité sur la surveillance épidémiologique dans ces zones isolées du département.

Au cours de l'année 2009, 124 échantillons biologiques sur papier buvard ont été adressés au CNR, parmi lesquels, 33 en provenance d'Antecume Pata, 12 de Camopi et 79 de Grand-Santi. Les analyses ont permis d'identifier 30 patients infectés par DENV-1, principalement dans la région de Grand-Santi (Tableau 5).

La bonne adhésion à ce protocole nous amène à envisager son élargissement à d'autres centres de santé de Guyane présentant les mêmes problématiques de logistique en concertation avec la coordination médicale des Centres de Santé du C.H. de Cayenne.

Centre ou Poste de santé	Echantillons reçus	Détection du génome viral (%)	Détection de la protéine NS1 (%)	Détection d'IgM (%)	Nombre total de positif
Antécume Pata	33	1 DENV-1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3
Camopi*	12	1 DENV-1 (12,5%)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	8
Grand-Santi	79	28 DENV-1 (82,4%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	34
Total	124	30 DENV-1 (66,7%)	10 (22,2%)	5 (11,1%)	45

Tableau 4 – Résultats des prélèvements capillaires recueillis sur papier des buvards en provenance des centres de santé en 2009 (n=125). *Après enquête de la DSDS, le cas de DENV-1 diagnostiqué à partir d'un échantillon prélevé à Camopi est attribué à une infection survenue à Saint-Georges de l'Oyapock. A ce jour aucune transmission autochtone de la dengue n'a été observée dans la commune de Camopi.

3.6.2 Echantillons biologiques reçus dans le cadre de la mission Harpie

Depuis mai 2009, une collaboration a été mise en place entre l'Institut Pasteur de la Guyane et le Service de Santé des Armées de Guyane afin de mener une étude sur les fièvres rencontrées chez les personnels impliqués dans la mission Harpie. En effet, depuis le 14 février 2008, les forces armées en Guyane sont renforcées par des militaires projetés depuis la métropole et les Antilles, dans le cadre de la mission Harpie qui lutte contre l'orpaillage illégal. Dans ce cadre, plus de 650 militaires déployés sur plusieurs bases opérationnelles avancées, soutiennent et appuient les forces de gendarmerie et de police, dans le cadre de cette opération.

Coordonnée par l'unité d'épidémiologie de l'IPG, cette étude a pour objectifs :

- d'étudier la chimiosensibilité des *Plasmodium* circulants autour des sites d'orpaillage ;
- de réaliser un diagnostic d'arboviroses susceptibles d'être contractées sur ces même sites.

Un recueil de prélèvement (sang veineux ou sang capillaire) a été mis en place sur les lieux de mission. Si un diagnostic préalable de paludisme a été posé à l'aide des tests de diagnostic rapide, le prélèvement est adressé au CNR Chimiorésistance du Paludisme de l'IPG pour le suivi des résistances, sinon, il est directement adressé au CNR Arbovirus.

Après avoir écarté une infection par un *Plasmodium* à l'aide de tests diagnostiques rapides, 59 échantillons biologiques ont été adressés au CNR : 39% (n=23) prélèvements veineux, 61% (n=36) de prélèvement capillaire sur papier buvard. Au total, 8 infections par le virus de la dengue ont été diagnostiquées : 5 RT-PCR positives à DENV-1 (62,5%), 2 NS1 positifs (25%) et 1 sérologie IgM anti-dengue positive (25%). De plus un patient a présenté une sérologie IgM anti-Tonate positive.

3.7. Contribution aux réseaux de surveillance internationaux

3.7.1 Integrated management strategy for Dengue prevention and control in the Caribbean subregion – Fort de France, Martinique – 8-12 juin 2009

L'épidémiologie de la dengue dans la sous-région de la Caraïbe évolue vers une situation d'hyperendémicité et il est peu probable, au moins à court terme, que cette tendance soit réversible. En l'absence de technologies nouvelles pour le contrôle des moustiques et/ou d'un vaccin encore en développement, les autorités de santé publique ont basé la prévention de la maladie en mettant l'accent sur la réduction des gîtes larvaires *via* l'action des services de démoustication. Bien que cette approche soit probablement efficace à long terme, il est peu vraisemblable qu'elle ait, dans un avenir proche, un impact sur l'évolution de la maladie. C'est pourquoi, l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS/OMS) recommande des politiques multisectorielles et interdisciplinaires pour la prévention et le contrôle de la dengue. Cela comprend l'élaboration, la mise en œuvre, le suivi et l'évaluation de programmes nationaux reposant sur une stratégie intégrée (*Integrated Management Strategy for Dengue Prevention and Control - IMS-Dengue*).

L'IMS-Dengue a pour objectif de promouvoir l'intégration fonctionnelle des six principales composantes du contrôle de la dengue : la communication sociale, la lutte vectorielle intégrée, l'épidémiologie, le diagnostic biologique, la gestion des cas cliniques et l'environnement. C'est dans ce contexte que l'OPS a sollicité la DSDS de Martinique et la Cire Antilles Guyane pour accueillir le premier séminaire pour l'élaboration d'une IMS-dengue dans la sous-région de la Caraïbe. En effet, l'expérience acquise ces dernières années par les DFA à travers les PSAGE-Dengue dont la démarche est très proche de l'IMS-Dengue, constitue un atout pour le succès d'une telle entreprise. Ce séminaire s'est tenu à Fort-de-France du 8 au 12 juin 2009 et a rassemblé des participants de la quasi-totalité des pays et territoires de la Caraïbe, dont le CNR arbovirus de l'IPG.

Cette réunion a également permis d'initier une approche sous-régionale visant à rationaliser la surveillance transfrontalière de la dengue afin d'améliorer les capacités d'alerte rapide dans la Caraïbe. Elle a également permis de renforcer les liens transnationaux afin, notamment, de fluidifier les échanges d'informations dans le domaine de la veille sanitaire.

3.7.2 10th meeting of national epidemiologist and laboratory directors – Port of Spain, Trinidad and Tobago – October 12-16, 2009

Dans le cadre de ses efforts pour renforcer les capacités épidémiologiques de la région, le Caribbean Epidemiology Centre (CAREC) a organisé en octobre 2009 à Port of Spain, Trinidad, la 10^{ème} réunion des épidémiologistes nationaux de la Caraïbe et des directeurs de laboratoire. Le CNR arbovirus a été invité par l'Organisation Panaméricaine de la Santé à cette réunion.

3.7.3 Réseau des Laboratoires de la Dengue en Amérique (RELDA)

L'OPS considère comme prioritaire le renforcement des laboratoires de référence de la dengue pour soutenir la mise en place des programmes de gestion intégrée de prévention et de contrôle de cette maladie. A cet effet, l'OPS a organisé plusieurs réunions des

laboratoires nationaux de référence en 2006 en Argentine, en 2007 à Cuba, en 2008 à Panama (à laquelle le CNR Arbovirus a participé) et en 2009 à Cuba. Ces réunions ont abouti à la création du Réseau des laboratoires de la dengue en Amérique (RELDA).

Le RELDA a pour objectif principal le renforcement des capacités scientifiques et techniques de la Région afin de donner une réponse adaptée et de qualité aux programmes de gestion intégrée de prévention et contrôle de la dengue. Le RELDA souhaite aussi promouvoir un système de gestion de la qualité commun, le développement de la recherche interdisciplinaire, de l'innovation et des transferts de technologie. Le but final est de garantir une surveillance sérologique, virologique et moléculaire adaptée de la dengue et d'assurer la standardisation des critères de notification.

L'OPS a officialisé la création du RELDA fin 2009. Le laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de la Guyane, en tant que Centre National de Référence des arbovirus pour la région Antilles Guyane assure la représentation des départements français d'Amérique. Le laboratoire de Virologie-Immunologie du C.H.U. de Fort de France en Martinique est également membre de ce réseau.

3.7.4 Intégration de la Guyane au programme d'élimination de la rougeole dans les Amériques

En 1990, les pays de la Caraïbe et des Amériques ont adhéré au programme d'élimination de la rougeole de l'OPS. L'un des éléments principaux de ce programme était, entre autres, d'établir un système de surveillance hebdomadaire de la rougeole et de la rubéole, avec investigation des cas suspects et confirmation sérologique.

Afin d'objectiver une circulation du virus de la rougeole et de la rubéole, une recherche d'IgM spécifiques des virus de la rougeole et de la rubéole est systématique sur tout sérum de patient présentant un syndrome dengue-like associé à un exanthème pour lesquels la sérologie arbovirus est négative. Les résultats des ces sérologies sont rapportés de façon hebdomadaire à la DSDS qui, en cas d'alerte, a la charge d'organiser la recherche active des cas suspects et la vaccination des sujets non vaccinés dans l'entourage du cas confirmé. Les résultats de la surveillance sont également adressés chaque semaine au CAREC et à l'unité des vaccinations de l'OPS à Washington, avant d'être intégrés au bulletin hebdomadaire de la rougeole dans les Amériques publié par l'OPS.

Au cours de l'année 2009, 6 sérums de patients répondant aux critères mentionnés ont été testés, et aucun échantillon n'a montré la présence d'IgM anti-rubéole ni d'IgM anti-rougeole.

4. INFORMATION, FORMATION ET CONSEIL (ARBOVIRUS)

4.1. Enseignements, formations

- Capacité de Médecine Tropicale & Diplôme Universitaire de Pathologies Tropicales. UFR de Médecine, Université Antilles – Guyane. *Physiopathologie de la dengue ; Arbovirus et fièvres hémorragiques virales.*

- Enseignement destiné au personnel du Laboratoire de National de Santé Publique, Haïti, Port Au Prince. *La dengue, une arbovirose d'intérêt médical*. Enseignement dispensé au cours d'une mission effectuée à la demande du GOARN de l'OMS pour la mise en place du diagnostic de l'*Influenzavirus A(H1N1)* 2009.

4.2. Rétro-information

4.2.1 Rapport quotidien

- Cellule de Veille Sanitaire, Direction de la Santé et du Développement Social de la Guyane
- Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie Antilles-Guyane

Depuis décembre 2008, la rétro-information relative aux cas de dengue biologiquement confirmés par le CNR, est désormais automatisée et journalière. Ces données sont transmises de façon sécurisée vers le serveur du système de "surveillance épidémiologique des cas confirmés de dengue en Guyane" de la CVS-DSDS de Guyane.

4.2.2 Rapport annuel

Les rapports annuels du CNR sont disponibles sur les pages Web de l'Institut Pasteur dédiées aux CNR (<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cnractiv/liscnr.html>) et sur le site de l'Institut Pasteur de la Guyane fonctionnel depuis septembre 2008 (www.pasteur-cayenne.fr/cnrarbo). Les rapports 2006 à 2008 sont actuellement en ligne.

4.2.3 Activités d'expertise

Il existe une convention entre le Ministère de la Santé et de la Solidarité, représenté par le Préfet de la Région Guyane, et l'Institut Pasteur de la Guyane en matière de lutte contre les maladies transmises par les vecteurs. Le CNR participe au Comité de suivi des maladies humaines transmises par les insectes (CSMHTI) en tant qu'expert.

Philippe Dussart est membre du groupe de travail de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) sur le "risque de transmission des arbovirus par les produits sanguins et les greffons". Ce groupe comprend d'autres virologues ainsi que des experts de l'AFSSAPS, l'ABM, la DGS, l'EFS et de l'InVS.

5. ACTIVITES DE RECHERCHE

5.1. CHRONOVAC : Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile (ACIP A-07 2008, Institut Pasteur, Paris)

Contexte

Les vaccins vivants atténués (V-VA) sont utilisés pour protéger contre certaines maladies virales dont la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la poliomyélite (formulation orale du vaccin), la varicelle et peut-être prochainement contre la dengue. Leur administration induit une réponse stimulant tout le registre de la réponse immunitaire spécifique. Selon les recommandations du Programme Élargi de Vaccination (PEV) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les autorités de santé de chaque pays adaptent leur calendrier vaccinal selon leurs besoins et leurs ressources économiques. Les pays du Sud débutent la vaccination contre la rougeole à 9 mois. La primo-vaccination est gratuite la première année de vie et les vaccinations de rappels soit sont prises en charge par les systèmes de santé, soit sont à la charge des familles. Les vaccinations de rappels ne sont souvent pas faites dans les pays du Sud alors que la plupart des pays du Nord les prennent en charge avant l'entrée dans le système scolaire. Alors que l'utilisation des vaccins comme celui contre la rougeole (V-R) est ubiquitaire (l'objectif actuel de l'OMS est son élimination), d'autres vaccins sont utilisés seulement dans les pays où le contact avec l'agent pathogène est possible comme c'est le cas du vaccin contre la fièvre jaune (V-FJ), obligatoire en zone d'endémie (dont la Guyane). En revanche, une personne se rendant dans un pays d'endémie amarile doit effectuer une vaccination dans le cadre de l'application du Règlement Sanitaire International (RSI) à l'occasion de ce déplacement. Un certificat international, signé par un centre de vaccination accrédité et valable 10 ans, est demandé pour l'entrée dans le pays de la zone d'endémie amarile.

Ce projet est proposé dans le cadre d'une approche pragmatique qui vise à étudier une recommandation des pratiques de vaccination liée à l'utilisation des vaccins vivants atténués (V-VA) qui est la suivante : soit utiliser les vaccins de façon concomitante, soit respecter un délai d'au moins quatre semaines entre les deux vaccinations. Le postulat qui soutient cette recommandation serait que la réponse interféron (IFN) suite à l'injection d'un premier V-VA pourrait interférer sur la réponse immune à un second V-VA administré quelques jours suivant le premier. Cette recommandation est le plus souvent bien suivie, néanmoins il existe des circonstances où elle n'est pas respectée : rupture de stock d'un vaccin, parcours de soin particulier, départ en voyage, etc. Peu de données cliniques concernant la réponse IFN sont disponibles.

Il nous a donc semblé intéressant de documenter la réponse immune à 2 V-VA et d'étudier les modalités de leur utilisation dans la pratique de soins courante. Pour ce projet, nous avons réuni deux instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), chacun apportant ses compétences complémentaires spécifiques. Deux vaccins seront étudiés: le vaccin contre la fièvre jaune (V-FJ) et celui contre la rougeole (V-R). Il s'agit d'analyser la réponse humorale d'enfants âgés de 9 à 15 mois, vivants en zone d'endémie amarile (Guyane et Sénégal) et vaccinés contre la fièvre jaune et la rougeole. Les enfants identifiés comme ayant reçu les vaccins concomitants selon la recommandation constitueront le

groupe de référence, ceux ayant reçu les vaccins de façon différée à moins de 28 jours d'intervalle constitueront le groupe testé.

L'étude Chronovac concerne l'enfant vivant en zone d'endémie amarile (Guyane et Sénégal) qui reçoit normalement les deux vaccins entre 9 et 15 mois de façon simultanée ou de façon décalée. Enfin, le CNR Arbovirus de l'IPG a évalué les performances de l'utilisation de papier buvard dans le diagnostic de la dengue et a montré que cette technique pouvait être une bonne alternative aux prélèvements veineux réalisés habituellement, en particulier chez l'enfant en milieu tropical. Il nous semble donc intéressant d'évaluer l'intérêt du recueil de sang veineux sur papier buvard dans l'étude de la réponse immune aux V-FJ et V-R.

Objectif

Comparer la réponse humorale aux vaccins contre la fièvre jaune (V-FJ) et contre la rougeole (V-R), chez les enfants âgés de 9 à 15 mois, vaccinés en pratique courante contre ces deux maladies, soit de façon simultanée soit dans un délai de 1 à 28 jours.

Avancement du projet

L'ensemble des démarches réglementaires relatives au volet de cette étude réalisée en Guyane a été effectué au cours du premier semestre 2009 (autorisation de l'AFSSAPS, avis favorable du Comité de Protection des Personnes "Sud-Ouest Outre-Mer III") et le recrutement des sujet à débiter en novembre 2009 et devrait se dérouler jusqu'en juin 2010.

Collaborations : F. Berger (Institut Pasteur de la Guyane), M. Nacher, S. Rogier, F. Tarasse (CIC-EC, C.H. de Cayenne), P. Bruncher, C. Venturin, D. Guillot, S. Baillargeaux (Centres de PMI, Conseil Général de Guyane), A. Sall, L. Baril, R. Michel (Institut Pasteur de Dakar).

5.2. YELLOWDIAG : Evaluation d'outils de diagnostic sérologique discriminant une infection naturelle par le virus amaril d'une vaccination anti-amarile (Programme Transversal de Recherche 297 – Institut Pasteur, Paris)

Contexte

La fièvre jaune (FJ) est une anthrozoonose virale due à un flavivirus, le virus amaril. Le nombre de cas est estimé à environ 200 000 cas par an (30 000 décès) dont seule une minorité est notifiée à l'OMS. Plus de 90% de ces cas touchent l'Afrique où plus de 500 millions de personnes vivent dans une zone à risque de circulation du virus de la FJ, qui est située entre 15° de latitude nord et 10° de latitude sud. La FJ constitue également un risque important pour plus de 3 millions de voyageurs qui se rendent chaque année en zone d'endémie. Un vaccin vivant atténué contre la FJ (V-FJ, souche 17-D) est disponible et, pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie amarile, cette vaccination est obligatoire et contrôlée dans le cadre de l'application du règlement sanitaire international (RSI). Le risque encouru actuellement en Afrique comme en Amérique Latine est de voir apparaître un cycle de transmission en milieu urbain pouvant générer des épidémies importantes. Il paraît donc indispensable de pouvoir disposer d'outils diagnostiques sérologiques fiables et rapides permettant de différencier une infection naturelle d'une réponse au vaccin contre la FJ.

L'unité de Prévention et Thérapie Moléculaires des Maladies Humaines (CNRS URA-

3012) de l'Institut Pasteur a récemment développé un nouveau type de test sérologique pour des infections à flavivirus, en collaboration avec le CNR arbovirus de l'IP Guyane. Des protéines hybrides (H6-ED3-PhoA)₂ entre une hexahistidine, un domaine ED3 de flavivirus, et la phosphatase alcaline d'*E. coli* ont été construites au niveau génétique, pour une production dans cette bactérie. La dimérisation du domaine ED3 par l'intermédiaire de PhoA permet de détecter des anticorps de faible affinité mais multivalents, comme les IgM dans le sérum de patients, par un phénomène d'avidité qui n'existe pas lorsque l'un ou l'autre des partenaires de l'interaction est monovalent. Dans le cadre du programme européen DENFRAME (INCO-DEV2, contrat n° 517711), plusieurs hybrides H6-ED3-PhoA, correspondant aux quatre sérotypes du virus de la dengue (DENV) et à la souche vaccinale 17-D du virus de la fièvre jaune (YFV), ont déjà été évalués par l'IP Guyane, à l'aide de tests de type MAC-ELISA (IgM antibody capture ELISA) montrant que ces hybrides étaient capables de distinguer une infection par DENV d'une infection par YFV. Il a également été montré que les hybrides permettaient de discriminer une infection spécifique par chacun des sérotypes DENV-1, -2 et -3. Lors d'une étude préliminaire, l'IP Guyane a observé que l'hybride H6-ED3.YF(17D)-PhoA, correspondant à la souche vaccinale 17-D, reconnaissait mieux les sérums de patients vaccinés contre la FJ que ceux de patients infectés naturellement par le virus.

Devant le risque d'émergence ou de ré-émergence du virus de la FJ en Afrique comme en Amérique Latine, l'objectif de ce programme est de pouvoir valider, à partir de différentes populations cibles, l'utilisation d'outils diagnostiques sérologiques fiables et rapides permettant d'évaluer le statut immunitaire (post-infection ou post-vaccinal) des individus exposés au virus de la FJ. Hors, il n'existe à ce jour aucun test vraiment fiable pour distinguer les infections naturelles des réponses vaccinales. Ceci pose le problème d'une classification des individus lors des flambées épidémiques ou de survenue de cas sporadiques, une information fiable concernant une vaccination antérieure n'étant pas toujours disponible. Ces outils pourront également être utilisés afin d'évaluer l'impact réel des programmes de vaccination sur la survenue des épidémies. Par conséquent, la disponibilité de ces tests permettrait : (i) d'identifier correctement les épidémies de FJ et donc de rationaliser les ressources utilisées pour les activités de riposte (vaccination et lutte anti-vectorielle), (ii) d'évaluer l'impact des programmes de vaccination et d'estimer les couvertures vaccinales, et (iii) de mieux caractériser les cas de manifestations post vaccination indésirables (MAPI).

Ce projet repose sur les résultats et observations précédentes, et sur l'hypothèse que certaines protéines recombinantes (couples de domaines isolés ED3.YF-H6 ou couples d'hybrides H6-ED3.YF-PhoA) construites soit à partir de la souche vaccinale 17-D de YFV, soit à partir d'une souche sauvage comme la souche Asibi dont dérive 17-D, pourraient distinguer des sérums de patients infectés et de patients vaccinés, à l'aide de tests MAC-ELISA, et de tests ELISA indirect. De plus, le CNR Arbovirus de l'IPG a évalué les performances de l'utilisation de prélèvements capillaires sur papier buvard dans le diagnostic de la dengue et a montré que cette technique pouvait être une bonne alternative aux prélèvements veineux réalisés habituellement. Il nous semble donc intéressant d'évaluer l'intérêt du recueil de sang capillaire sur papier buvard dans l'étude de la réponse immune au vaccin fièvre jaune.

Objectifs

Cette recherche consiste à étudier la sensibilité et la spécificité des protéines recombinantes permettant la détection d'anticorps anti-FJ chez de jeunes adultes récemment vaccinés par le V-FJ et n'ayant jamais été au contact d'un flavivirus. Le recrutement de ces jeunes adultes va se dérouler en France métropolitaine au sein d'un centre de recrutement de l'armée française (BRCM de Brest). L'objectif secondaire est de tester l'utilisation de papier buvard à partir du compartiment capillaire pour la sérologie fièvre jaune.

Avancement du projet

L'ensemble des démarches réglementaires effectuées entre fin 2009 et début 2010, en collaboration avec le Pôle Intégré de Recherche Clinique de l'IP à Paris (soumission au Comité de Protection des Personnes "Ile de France IV" et à l'AFSSAPS) devraient permettre l'inclusion des sujets entre mars et mai 2010, et l'analyse des échantillons au cours du second semestre 2010.

Collaborations: H. Bedouelle, N. Zidane, C. Delval, O. Chény (Institut Pasteur, Paris), J.B. Meynard, A. Mayet (Ecole du Val-de-Grâce, Service de Santé des Armées), F. Berger (Institut Pasteur de la Guyane).

5.3. Caractérisation de l'évolution génétique virale : Etude de la variation spatio-temporelle du génotype DENV-1 circulant dans les DFA 1994 à 2008

Le sérotype DENV-1 a été à l'origine d'une épidémie en Guyane entre 1997 et 1998 puis il a circulé selon un mode sporadique en Guyane. L'absence de circulation récente et intense de DENV-1 en Guyane a conduit à l'apparition de petits foyers de dengue qui se sont intensifiés fin 2008. Début 2009, une épidémie a été déclarée sur l'ensemble de la Guyane et à la mi-août, 14 600 cas suspects ont été répertoriés. Un programme de séquençage des souches de DENV-1 isolées chez l'homme entre 1994 et 2008 en Guyane est actuellement en cours de réalisation, en collaboration avec la plate-forme Génotypage des Pathogènes et Santé publique de l'Institut Pasteur à Paris (PF8). Les séquences complètes devraient permettre d'analyser comment la variabilité génétique du sérotype DENV-1 évolue en périodes pré-épidémique, épidémique et post-épidémique. Compte tenu de la surcharge de travail liée à l'alerte pandémique due à l'*Influenzavirus* A(H1N1) 2009, le CNR Arbovirus de l'IPG n'a pas pu achever la totalité des amplifications comme initialement prévu en 2009. De plus, du fait de l'épidémie de DENV-1 en 2009 en Guyane, des souches de 2009 détectées aux Antilles et en Guyane pourraient être incluses.

Collaborations: V. Caro, S. Brisse (PF8, Institut Pasteur de Paris); R. Césaire, F. Najioullah (Laboratoire de Virologie-immunologie, CHU de Fort de France – Martinique).

5.4. Evaluation des cinétiques de détection de la protéine NS1, du génome viral et des anticorps IgM à partir de sang capillaire de patients infectés par le virus de la dengue (Conseil Régional de la Guyane N°60/2007/CR).

La collecte de sang capillaire et absorbé sur papier buvard a montré qu'elle peut être une alternative pertinente pour le diagnostic de la dengue et pour les études épidémiologiques. Cette approche permet de circonscrire les contraintes liées à la collecte, le stockage et le transport d'échantillons veineux tout en permettant la réalisation des techniques de diagnostic de routine (RT-PCR, détection antigénique et sérologie). Toutefois, les performances de ces approches diagnostiques au cours de la maladie à partir de sang capillaire n'ont jamais été étudiées. Ainsi, les objectifs de ce travail étaient :

- Evaluer la sensibilité et la spécificité du test NS1 (*Dengue NS1 Ag Platelia™*) dans le compartiment capillaire de patients infectés par le virus de la dengue.
- Etudier la cinétique de détection des IgM, de la protéine NS1 et de l'ARN viral dans le compartiment capillaire au cours d'une infection par le virus de dengue.

Méthode

Pour la mise en œuvre de ces travaux, deux études longitudinales prospectives ont été réalisées en 2007 et 2008 à l'hôpital populaire 115, Ho Chi Minh Ville, Vietnam. Les patients recrutés présentaient une infection confirmée par le virus de la dengue par RT-PCR sur sang veineux. Après obtention de leur consentement, trois gouttes de sang capillaire ont été prélevées quotidiennement du jour 2 au jour 7 de leur maladie (le jour 0 étant considéré comme le premier jour de maladie) afin de rechercher la présence de la protéine NS1, les anticorps IgM, et les ARN viraux. Pour évaluer la spécificité du test NS1, des patients pour lesquels une infection par le virus de la dengue a été écartée ont été recrutés et prélevés quotidiennement selon la même procédure.

Résultats préliminaires

Globalement, la sensibilité et la spécificité du test NS1 (*Dengue NS1 Ag Platelia™*) à partir de sang capillaire de patients infectés par le virus de la dengue étaient respectivement de 96% (124/129; [IC95%, 93-99%]) et de 93% (67/72 [IC95%, 87-99%]). Au cours de la phase aiguë de la maladie (entre J0 à J4), la sensibilité du test était de 98,7% (76/77; [IC95%, 96-100%]) pour atteindre 92,3% (48/52; [IC95%, 85-100%]) au cours de la phase de convalescence (entre J5 à J7). Plus intéressant encore, à J5 de la maladie, définie généralement comme une fenêtre aveugle de détection du fait des sensibilités faibles des tests de routine sur sang veineux, la sensibilité du test atteint 96% (24/25; [IC95%, 88-100%]).

Le deuxième objectif de ce travail était d'étudier les cinétiques de détection de la protéine NS1, des anticorps IgM et des ARN viraux de dengue dans le compartiment capillaire entre le jour 2 et le jour 7 de la maladie. Cette deuxième partie de l'étude a été mise en œuvre à partir des patients recrutés en 2008 et les résultats de ces investigations sont actuellement en cours d'analyses.

Collaborations : P.T. Binh, V. Maréchal (Institut Cordeliers - Paris) ; X. Deparis (Institut de médecine tropicale du service de santé des armées - Marseille) ; V.T.Q. Huong (Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville, Vietnam).

6. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

6.1. Publications nationales

- Lavergne A, Lacoste V, Germain A, Matheus S, Dussart P, Deparis X, de Thoisy B. Infection par le virus de la dengue de mammifères sauvages en région néotropicale : hôtes accidentels ou réservoirs potentiels? *Med Trop.* 2009 ; 69 : 345-350.
- Deparis X, Maréchal V, Matheus S. Mécanismes physiopathologiques de la dengue : revue critique des hypothèses. *Med Trop.* 2009 ; 69 : 351-7.
- Meynard JB, Dussart P, Cardoso T, Langevin S, Joly N, Ardillon V, Lamy M, Gaquière D, Matheus S, Renner J, Flamand C, Ravachol F, Quénel P, Spiegel A, Quatresous I. Étude de séroprévalence de la dengue chez les femmes enceintes en Guyane, 2006. *BEH.* 8 septembre 2009; 33: 357-361.
- Chappert JL, Ledrans M, Cassadou S, Dussart P, Matheus S, Ginhoux L, de Saint-Alary F, Mérault J. Surveillance de la grippe en Guadeloupe continentale dans le contexte de l'alerte pandémique au virus A (H1N1), juin 2009. *Bulletin de Veille Sanitaire.* 2009 ; 7 : 2-4.
- Matheus S, Lacoste V, Labeau B, Moua D, Bremand L, Binh P, Maréchal V, Dussart P, Deparis X. Techniques de routine et approches innovantes pour le diagnostic biologique de la dengue. *RFL.* 2009 ; 417: 49-57.
- Rosine J, Dussart P, Quénel P. Surveillance de la grippe dans les Antilles-Guyane françaises : bilan de la saison 2007-2008. *Bulletin de Veille Sanitaire.* 2009 ; 9 : 2-3.
- Bateau A, Rosine J, Matheus S, Dussart P, Quénel P. Les épidémies de grippe saisonnière aux Antilles de 2004 à 2009. *Bulletin de Veille Sanitaire.* 2009 ; 10 : 6-13.

6.2. Publications internationales

- de Thoisy B, Lacoste V, Germain A, Muñoz-Jordán J, Colón C, Mauffrey JF, Delaval M, Catzeflis F, Kazanji M, Matheus S, Dussart P, Morvan J, Deparis X, Lavergne A. Dengue infection in neotropical forest mammals. *Vector-Borne and Zoonotic Dis.* 2009; 9 (2): 157-70.
- Meynard JB, Ardillon V, Venturin C, Ravachol F, Basurko C, Matheus S, Gaborit P, Grenier C, Dussart P, Quénel P. First description of a dengue fever outbreak in the interior of French Guiana, February 2006. *Eur J Public Health.* 2009; 19 (2): 183-8. Epub 2009 Feb 12.
- Atias D, Liebes Y, Chalifa-Caspi V, Bremand L, Lobel L, Marks RS, Dussart P. Chemiluminescent optical fiber immunosensor for the detection of IgM antibody to Dengue virus in humans. *Sensors & Actuators: B. Chemical.* 2009; 140 (1) : 206-215. <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2009.03.044>.
- Binh PT, Matheus S, Huong VT, Deparis X, Marechal V. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J. Clin. Virol.* 2009 ; 45 (4) : 276-80.
- Carme B, Matheus S, Donutil G, Raulin O, Nacher M, Morvan J. Concurrent dengue and malaria in Cayenne Hospital, French Guiana. *Emerg. Infect. Dis.* 2009 ; 15 (4) : 668-71.

6.3. Communications nationales

- Dussart P, Lavergne A, Matheus S, Caro V, Lacoste V, Brisse S, Césaire R, Chevillon C. Migration des génotypes des virus de la dengue de sérotype 2 (DENV-2) et sérotype 4 (DENV-4) dans les Départements français d'Amérique. *VI^e journée du Comité Antilles-Guyane de la Société de Pathologie Exotique* – Cayenne, Guyane – 27 novembre 2009.

6.4. Conférence sur invitation

- Dussart P. La dengue et autres arboviroses d'intérêt médical: principaux marqueurs biologiques. *XXV^e journées pharmaceutiques Antilles-Guyane* – Cayenne, Guyane. 23-25 avril 2009.

7. PERSPECTIVES ARBOVIRUS – 2010-2011

Le programme de travail annoncé l'an passé a fortement été perturbé du fait de l'alerte pandémique *Influenzavirus A(H1N1)* 2009 survenue fin avril 2009, mobilisant quasi exclusivement l'ensemble du personnel du laboratoire sur cette thématique jusqu'à la mi-novembre 2009. Les perspectives du CNR sont donc de mettre en œuvre en 2010 ce qui n'a pu être entrepris en 2009 : finaliser l'automatisation des différents tests ELISA permettant la détection d'IgM et d'IgG actuellement utilisés par le CNR, et développer des techniques de RT-PCR en temps réel pour la détection du génome du virus de la dengue et d'élargir dans un second temps aux autres arbovirus d'intérêt pour la région (fièvre jaune, West Nile) en collaboration avec le CNR Arbovirus de l'Institut Pasteur à Paris.

Il est prévu de renforcer les interactions existantes avec la plate-forme Génotypage des Pathogènes et Santé publique de l'Institut Pasteur à Paris (PF8) par la mise en place en 2010 d'un programme de séquençage des différents génotypes de DENV circulant en Guyane, Martinique, Guadeloupe ainsi que les îles de Saint-Martin et Saint-Barthélemy.

En terme de surveillance épidémiologique, il est envisagé de pérenniser la mise en place du recueil d'échantillons biologiques sur papier buvard dans d'autres Centres de Santé de Guyane en concertation avec la Coordination Médicale des Centres de Santé du CH de Cayenne. Il est également envisagé de focaliser la surveillance des hantavirus au sein du département sur un protocole axé sur les patients hospitalisés. Ce dernier point est d'autant plus important que deux cas humains d'infection à hantavirus du Nouveau Monde ont été diagnostiqués en 2009.

En terme de recherche, le CNR souhaite également finaliser les différents projets en cours : études Chronovac et YellowDiag, étude de la variation spatio-temporelle du génotype DENV-1 circulant en Guyane entre 1994 et 2008. Le CNR souhaite renforcer ses interactions avec d'autres laboratoires de la région Amérique impliqués dans la surveillance de la dengue, en collaboration avec l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS).

RAPPORT INFLUENZA 2009

8. ACTIVITES D'EXPERTISE INFLUENZA

8.1. *Maintien, détention et diffusion de réactifs*

Le CNR dispose des techniques de typage et sous-typage des souches après culture qu'il peut mettre à disposition des laboratoires demandeurs. Il détient les antigènes et antisérums fournis par le centre collaborateur OMS pour la surveillance de la grippe d'Atlanta (CDC Atlanta - USA). Le CNR a fourni les milieux de transport Copan® aux médecins des réseaux sentinelles de Martinique, Guadeloupe et Guyane pour la saison 2008-2009.

Le CNR collabore avec le CNR Grippe France Nord de l'Institut Pasteur à Paris et avec le CDC à Atlanta en leur adressant les souches de virus grippaux isolées/détectées aux Antilles et en Guyane pour confirmation du sous-type, analyse et étude génétique des variants.

9. SURVEILLANCE DE LA GRIPPE HUMAINE

9.1. *Nombre de prélèvements reçus*

Au cours de l'année 2009, 2021 prélèvements d'origine humaine ont été adressés au CNR : 131 prélèvements ont été adressés entre janvier et avril. A compter de l'alerte pandémique survenue le 25 avril 2009, le CNR a réceptionné 1890 prélèvements³. Les prélèvements nasaux ou pharyngés pour la recherche des virus grippaux ont été effectués par écouvillonnage sur des patients présentant un syndrome grippal depuis moins de 72h, puis acheminés, conservés dans un milieu de transport viral (kit Copan®). Au laboratoire, les prélèvements sont conservés à +4°C avant d'être testés. Les prélèvements en provenance des Antilles sont expédiés par voie aérienne, *via* un transporteur agréé, en conformité avec les normes IATA. En Guyane, l'acheminement des prélèvements en provenance des différentes communes vers le CNR est également assuré par un transporteur agréé.

9.1.1 **Contraintes liées à l'alerte pandémique**

Suite à l'alerte pandémique du 25 avril 2009, le CNR a fait un bilan rapide des capacités techniques et des moyens humains existant au CNR mais aussi parmi l'ensemble du personnel de l'Institut Pasteur de la Guyane. En prévision d'une alerte s'inscrivant dans la durée et afin de répondre aux attentes des différents DFA et étant le seul laboratoire détenteur d'un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3, il a été décidé de mettre en place une astreinte dès le mois de mai, composée d'un biologiste et d'un technicien, permettant au CNR de travailler 7 jours sur 7. Cette astreinte est restée opérationnelle

³ Pour un bassin de population estimé à 1 million d'habitant dans l'ensemble des DAF, à savoir Guyane, Martinique, Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy.

jusqu'à la fin du mois d'octobre 2009. L'objectif était d'être capable de rendre un diagnostic biologique dans un délai maximum de 24 heures suite à la réception d'un échantillon biologique suspect.

Sur le plan logistique, la principale difficulté du CNR, en dehors de toute considération virologique, était d'assurer la réception de ces échantillons 7 jours sur 7, en provenance des Antilles (Martinique, Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy) et de l'ouest de la Guyane (centres hospitaliers de Kourou et de Saint-Laurent du Maroni).

Tout au long de l'évolution de la pandémie le CNR a suivi les procédures et recommandations émanant de l'InVS et de la DGS. Cependant, même si les procédures ont évolué en fonction du contexte épidémiologique national, ces dernières n'étaient pas forcément immédiatement applicables dans les DFA où les premiers cas n'ont été détectés qu'à la mi-juin en Martinique. Enfin, si ces adaptations de procédures ont permis d'alléger le rôle de certains partenaires, le CNR, au centre du système de surveillance, a dû gérer continuellement l'afflux et le traitement des échantillons en un minimum de temps ainsi que le rendu des résultats aux cliniciens, tout en s'adaptant aux contraintes liées à l'évolution des procédures, la déclaration des cas à la Cire, à l'InVS, aux DSDES et à l'OMS.

9.1.2 Nature des correspondants

Pour la surveillance de la grippe saisonnière, le réseau sentinelle grippe de Guyane, est constitué de 12 médecins généralistes. Pour des raisons techniques de transport des échantillons, ces médecins ont été choisis parmi ceux résidant dans les communes du littoral (seules accessibles par la route et où réside environ 80% de la population) : Cayenne, Rémire-Montjoly, Matoury, Kourou, Sinnamary, Iracoubo, Mana et St Laurent du Maroni. Cependant en cas d'épidémie ou d'afflux de patients présentant des syndromes grippaux, des milieux de transport peuvent être fournis aux médecins qui le souhaitent. En Guadeloupe et en Martinique, les réseaux de médecins sentinelles comprennent également chacun 10 médecins généralistes.

Suite à l'alerte pandémique, les différentes procédures mises en place pour l'acheminement des prélèvements suspects d'infection par le virus A(H1N1) 2009 ont été régulièrement mises en jour en fonction des recommandations nationales et du contexte épidémiologique des DFA. Pour faciliter l'accès à ces procédures aux différents partenaires impliqués, ces dernières ont été mises en ligne sur le site internet de l'IPG (<http://www.pasteur-cayenne.fr>) et régulièrement actualisées. Malgré la complexité du trajet et des délais d'acheminement vers la Guyane, cette pandémie a permis d'organiser l'expédition d'échantillons biologiques en provenance de Saint-Martin et Saint-Barthélemy vers le CNR de Guyane. Le CNR a également été sollicité deux fois (juin et août) par le ministère de la Santé du Suriname. Enfin, le laboratoire de Virologie-Immunologie du CHU de Fort de France a été opérationnel pour le diagnostic de la grippe A(H1N1) 2009 à partir du 7 septembre 2009 ce qui a permis de ne pas saturer par la suite le CNR.

9.1.3 Répartition temporelle et géographique

Compte tenu de l'alerte pandémique la surveillance de la grippe a été active toute l'année 2009 dans les DFA. La répartition des prélèvements par origine géographique est présentée figure 7. La répartition temporelle des prélèvements reçus est présentée figure 8.

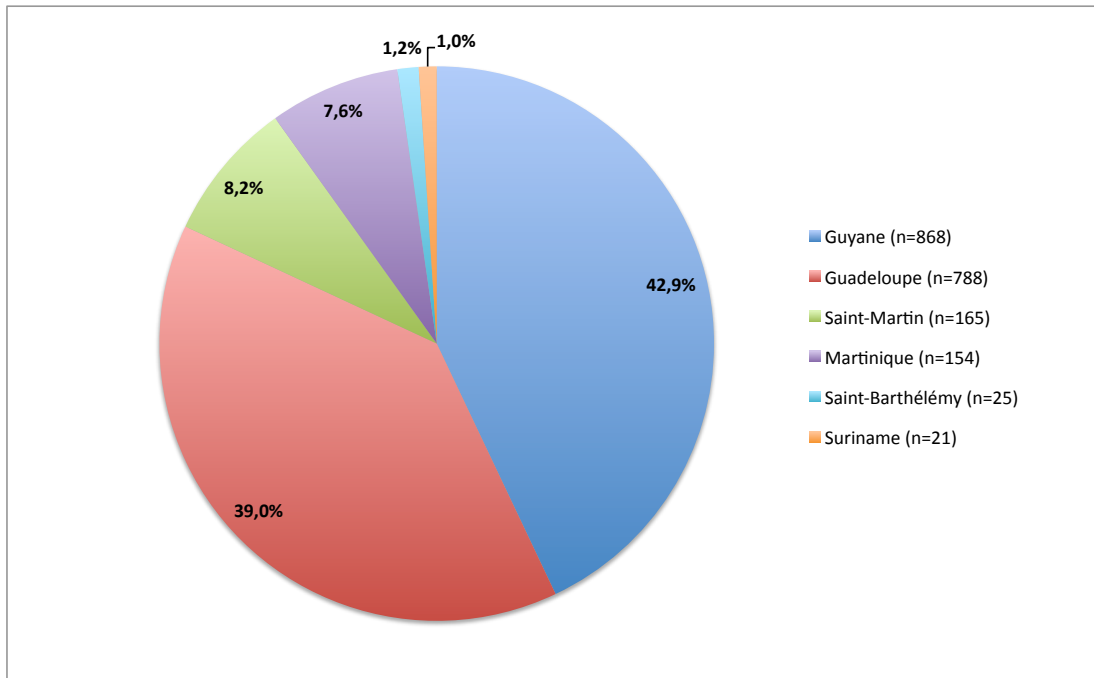


Figure 6 – Répartition des prélèvements rhino-pharyngés adressés au CNR par origine géographique au cours de l'année 2009 (n=2021).

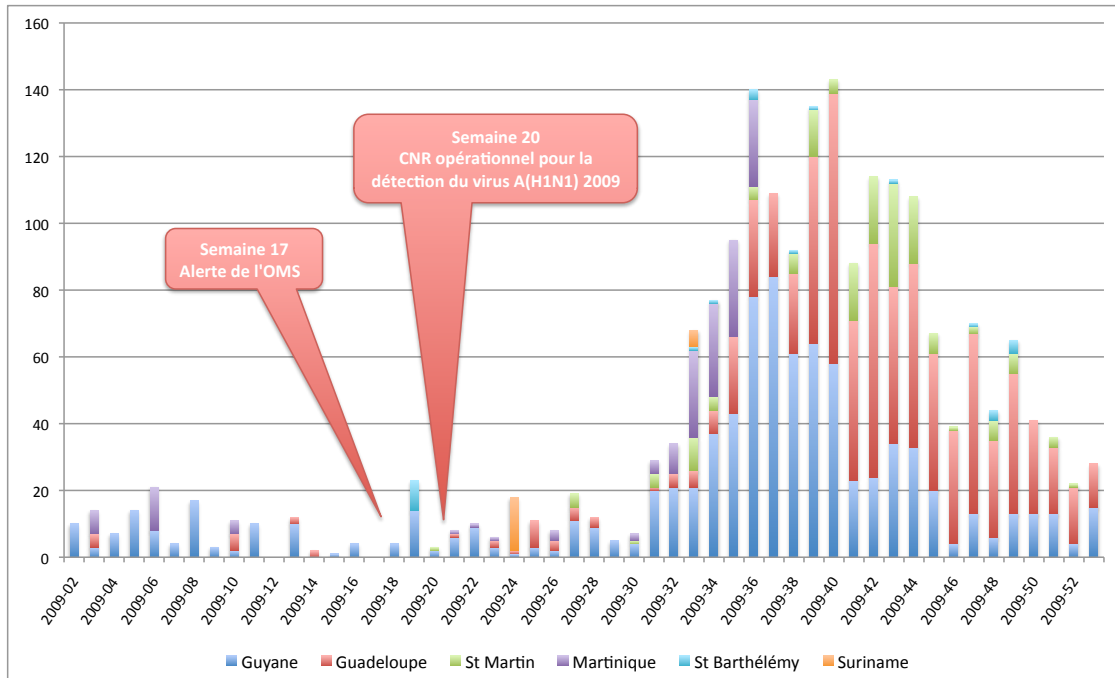


Figure 7 – Répartition des prélèvements rhino-pharyngés adressés au CNR par origine géographique et par semaine au cours de l'année 2009 (n=2021).

9.1.4 Fonctionnement du réseau de surveillance

Le CNR fournit des kits Copan® (écouvillons avec milieu de transport pour virus) aux médecins sentinelles des trois DFA. Aux Antilles, les CVS assurent la distribution des kits en octobre et rappellent la procédure à suivre aux médecins préleveurs. Chaque semaine, les CVS des trois DFA contactent les médecins sentinelles afin de faire le point sur le nombre de prélèvements effectués. Un transporteur agréé assure le ramassage des kits puis leur expédition vers le CNR de Guyane. Tous les frais de transport – routier en Guyane et aérien pour les Antilles – demeurent à la charge du CNR.

Suite à l’alerte pandémique, le CNR a continué de fournir des kits de prélèvements aux médecins sentinelles. Par contre, il a été demandé aux centres 15 des trois DFA dans un premier temps puis aux différents centres hospitaliers hébergeant des consultations dédiées grippe de s’approvisionner en kits de prélèvements.

Dans le cadre de la surveillance de la grippe saisonnière, les résultats biologiques sont adressés selon une périodicité hebdomadaire ou bimensuelle aux CVS-DSDS et à la Cire Antilles Guyane. Un résultat nominatif est également adressé au médecin préleveur. Pendant toute la période pandémique, les résultats ont été adressés quotidiennement aux CVS-DSDS et à la Cire Antilles Guyane mais aussi au centre de crise sanitaire mis en place par le ministère de la santé en métropole.

La Cire Antilles Guyane pilote également un système de surveillance syndromique basé sur les syndromes respiratoires dans les DFA. Comme cela existe pour la dengue, ces recueils de données épidémiologiques associés aux données virologiques du CNR, font régulièrement l’objet de “Points Epidémiologiques Périodiques”, mensuels ou hebdomadaires en fonction du contexte épidémiologique, selon les mêmes modalités de publication précédemment décrits (cf. § “Fonctionnement du réseau de surveillance biologique” page 15).

9.2. Résultats

En 2009, 916 virus grippaux ont été isolés/détectés soit un taux de positivité de 45,3%. La répartition des échantillons positifs pour l’*Influenzavirus* par type et par sous-type est la suivante : 78,1% (n=715) d’*Influenzavirus* A(H1N1) 2009, 10,7% (n=98) d’*Influenzavirus* A(H3), 5,3% (n=49) d’*Influenzavirus* A non sous-typé, 2,9% (n=27) d’*Influenzavirus* A(H1) et 2,9% (n=27) d’*Influenzavirus* B (Figure 9). Cette répartition est également présentée figure 10 par origine géographique.

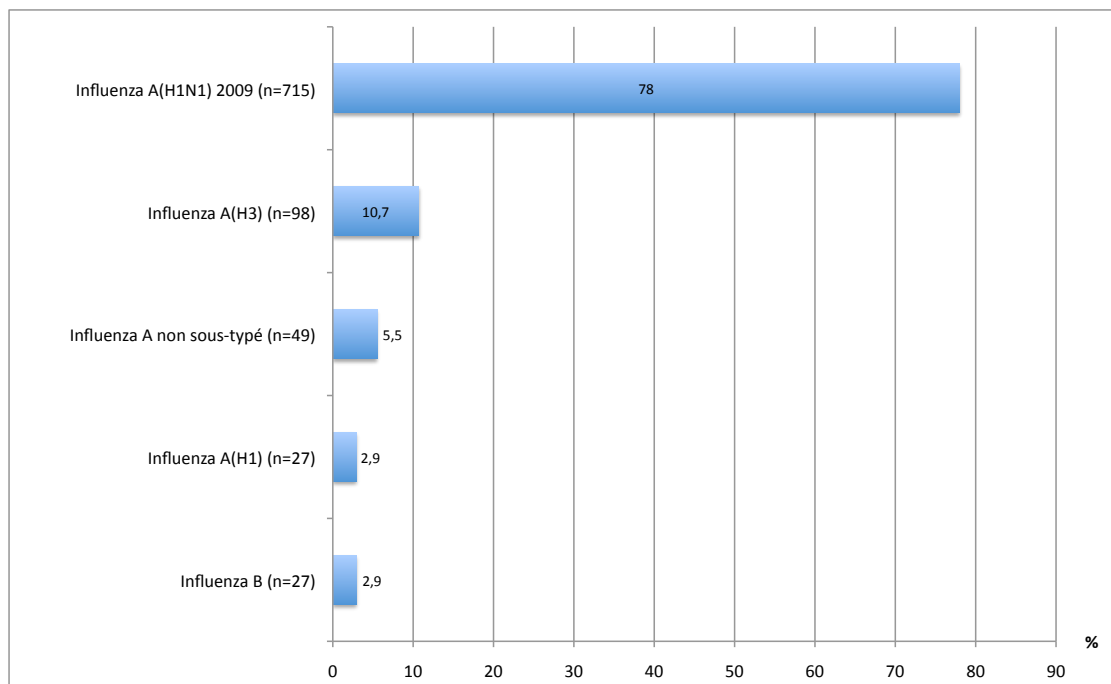


Figure 8 – Nombre de prélèvements rhino-pharyngés détectés positifs pour l'Influenzavirus (n=916) par le CNR en 2009 et répartition par type et sous-type viral.

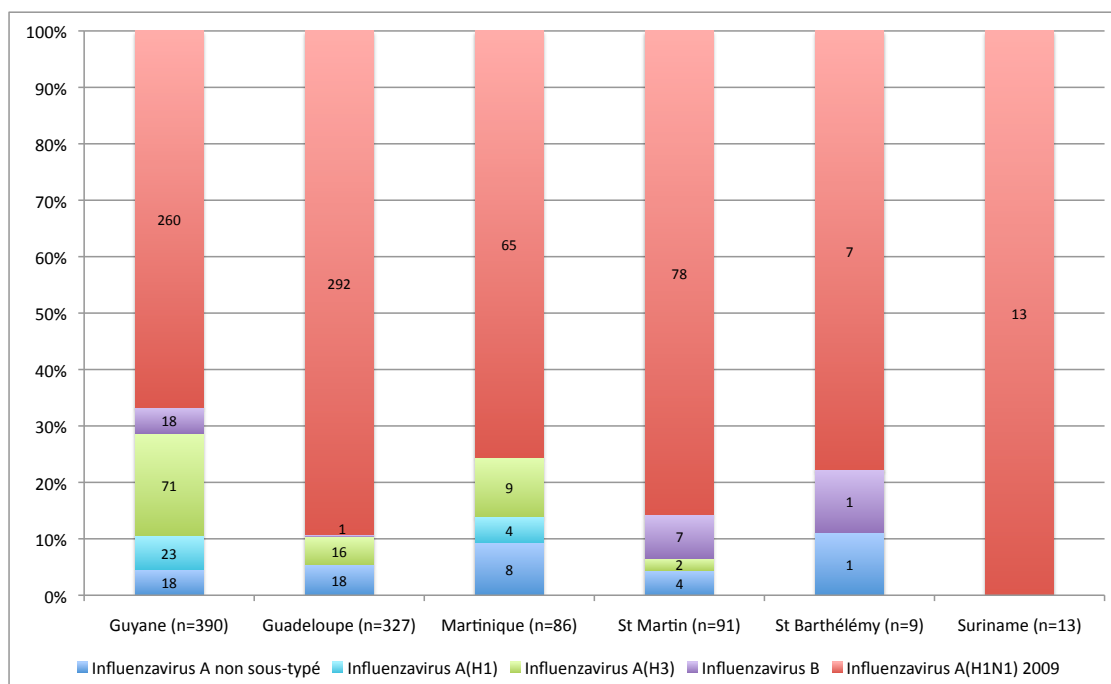


Figure 9 – Répartition des échantillons positifs pour l'Influenzavirus par type et sous-type viral, par origine géographique (n=916).

9.2.1 Guyane

Au cours de l'année 2009, 868 prélèvements ont été adressés au CNR et 390 souches de grippe ont été détectées, soit un taux de positivité de 44,9%. Le CNR a identifié 66,7% d'*Influenzavirus A(H1N1) 2009*, 5,9% d'*Influenzavirus A(H1)*, 18,2% d'*Influenzavirus A(H3)*, 4,6% d'*Influenzavirus B*, cependant 4,6% de souches *Influenzavirus A* n'ont pu être sous-typées (Figure 10).

Au cours du premier semestre 2009, les virus grippaux A(H3) ont majoritairement circulé. Suite à l'alerte pandémique mondiale du 25 avril lancée par l'OMS, la détection des premiers cas d'infections liées au virus A(H1N1) 2009 a été rendue difficile du fait d'une circulation permanente des virus A(H3) saisonniers. Ainsi, les premiers cas d'infection par le virus pandémique n'ont été détectés que début août en Guyane. Au total, entre 5100 et 7300 cas cliniques suspects de grippe ont été estimés par le système de surveillance syndromique piloté par la Cire Antilles Guyane⁴. Le pic épidémique est survenu en semaine 2009-37 (début septembre) et la fin de l'épidémie a été déclarée en semaine 2009-47 (mi-novembre) (Figure 11).

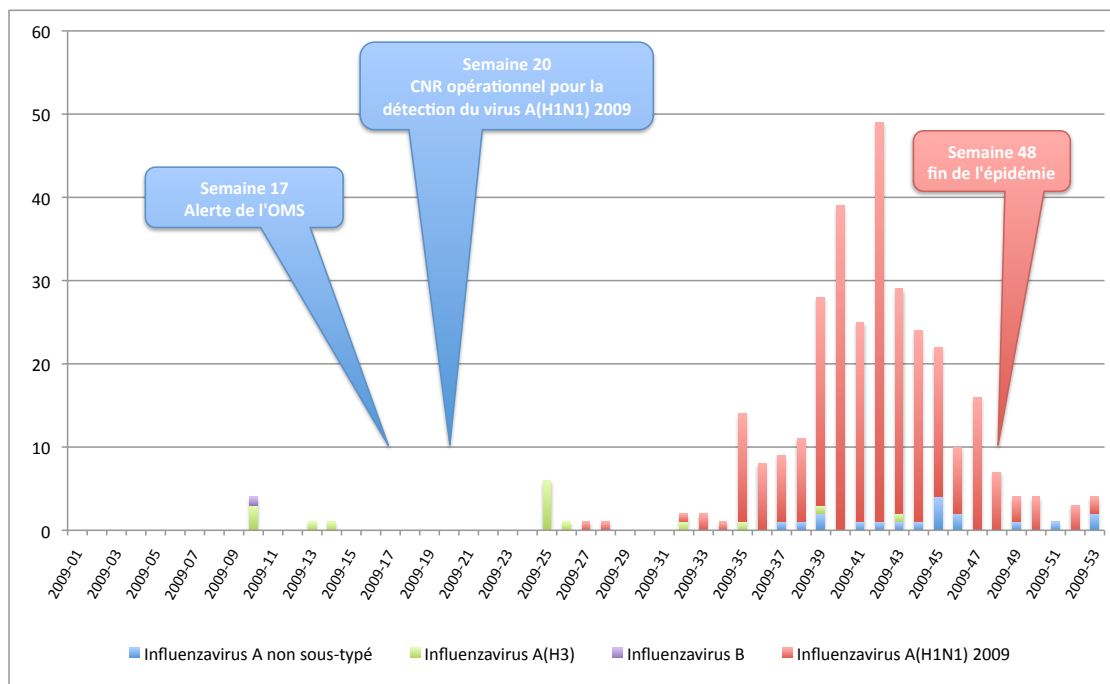


Figure 10 – Distribution hebdomadaire des prélèvements de grippe positifs en Guyane au cours de l'année 2009 (n=868).

⁴ [Bulletin épidémiologique grippe A \(H1N1\) 2009 en Guyane. Point au 14 janvier 2010.](#)

9.2.2 Martinique

En 2009, le CNR a reçu 154 échantillons en provenance de Martinique jusqu'à début septembre. Le taux de positivité observé est de 55,8% (86/154). Le CNR a ainsi pu identifier 75,6% d'*Influenzavirus A(H1N1)* 2009, 4,7% d'*Influenzavirus A(H1)*, 10,5% d'*Influenzavirus A(H3)*, 4,7% d'*Influenzavirus B* et 9,3% de souches *Influenzavirus A* qui n'ont pu être sous-typées (Figure 10).

A compter du 7 septembre, le laboratoire de Virologie-Immunologie du CHU de Fort de France a pu assurer le diagnostic de l'*Influenzavirus A(H1N1)* 2009, évitant ainsi la saturation du CNR. Ainsi, 223 analyses ont été réalisées par le laboratoire de Fort de France avec un taux de positivité de 98,2% (219/223) pour le virus pandémique.

En Martinique, le nombre de cas cliniques évocateurs de grippe a été estimé entre 22300 et 28000 par le système de surveillance syndromique⁵. Les premiers prélèvements positifs pour le virus A(H1N1) 2009 ont été détectés par le CNR début juin en Martinique, cependant la circulation active du virus dans l'île n'a été avérée que fin juillet. Le pic a été franchi en semaine 2009-38 (mi-septembre) et la fin de l'épidémie a été déclarée en semaine 2009-45 (fin octobre) (Figure 12). Au total, parmi l'ensemble des prélèvements naso-pharyngés analysés par les deux laboratoires, 75,3% étaient positifs pour l'*Influenzavirus A(H1N1)* 2009.

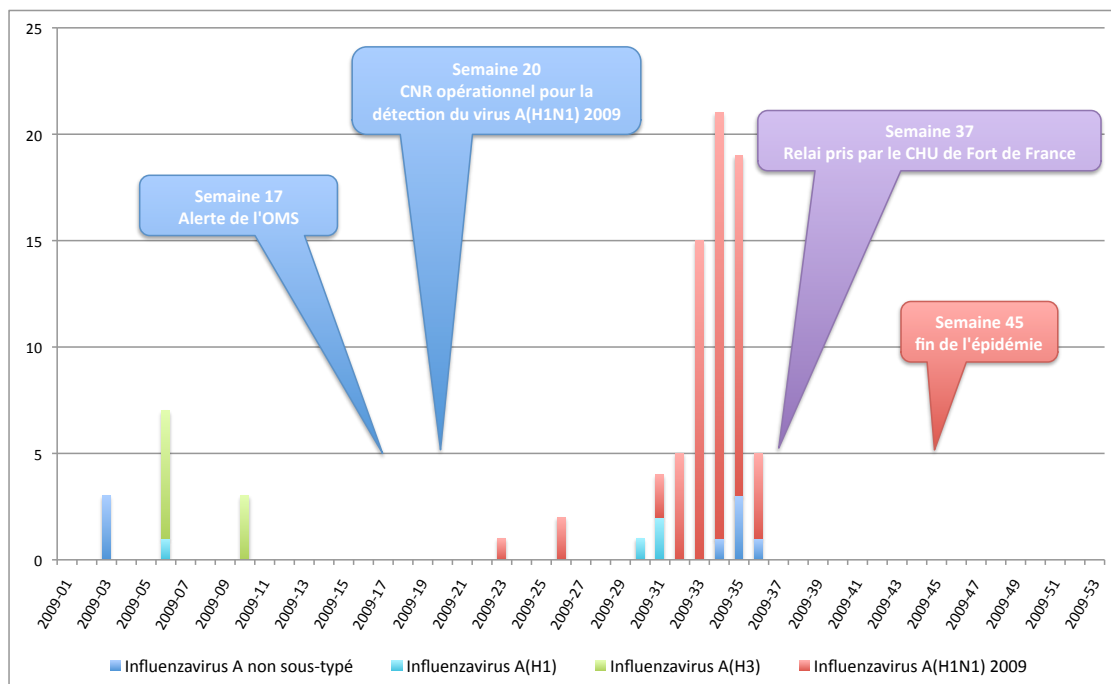


Figure 11 – Distribution hebdomadaire des prélèvements de grippe positifs en Martinique, analysés par le CNR au cours de l'année 2009 (n=154).

⁵ [Bulletin épidémiologique grippe A \(H1N1\) 2009 en Martinique. Point au 17 décembre 2009.](#)

9.2.3 Guadeloupe

Parmi les 788 prélèvements adressés au CNR en provenance de Guadeloupe, et 327 souches de grippe ont été détectées, soit un taux de positivité de 41,5%. Au total, le CNR a détecté 89,3% d'*Influenzavirus A(H1N1) 2009*, 4,9% d'*Influenzavirus A(H3)* et une souche *Influenzavirus B*. De plus, 5,5% de souches d'*Influenzavirus A* n'ont pu être sous-typées par biologie moléculaire (Figure 10).

Les premiers cas d'infection par l'*Influenzavirus A(H1N1) 2009* ont été détectés début août, suivis comme en Guyane par une montée en puissance du nombre de cas confirmés. Le nombre de cas cliniquement suspects d'infection par le virus pandémique A(H1N1) 2009 est compris entre 20000 et 23000⁶. Le pic épidémique a été atteint la semaine 2009-39 (fin septembre) et la fin de l'épidémie a été déclarée semaine 2009-48 (mi-novembre). Le décalage entre le pic épidémique observé par le système de surveillance syndromique et le pic de prélèvements positifs observé figure 13 provient du décalage entre la date de prélèvement (quand cette dernière est renseignée) et la date de réception des prélèvements par le CNR (Figure 13).

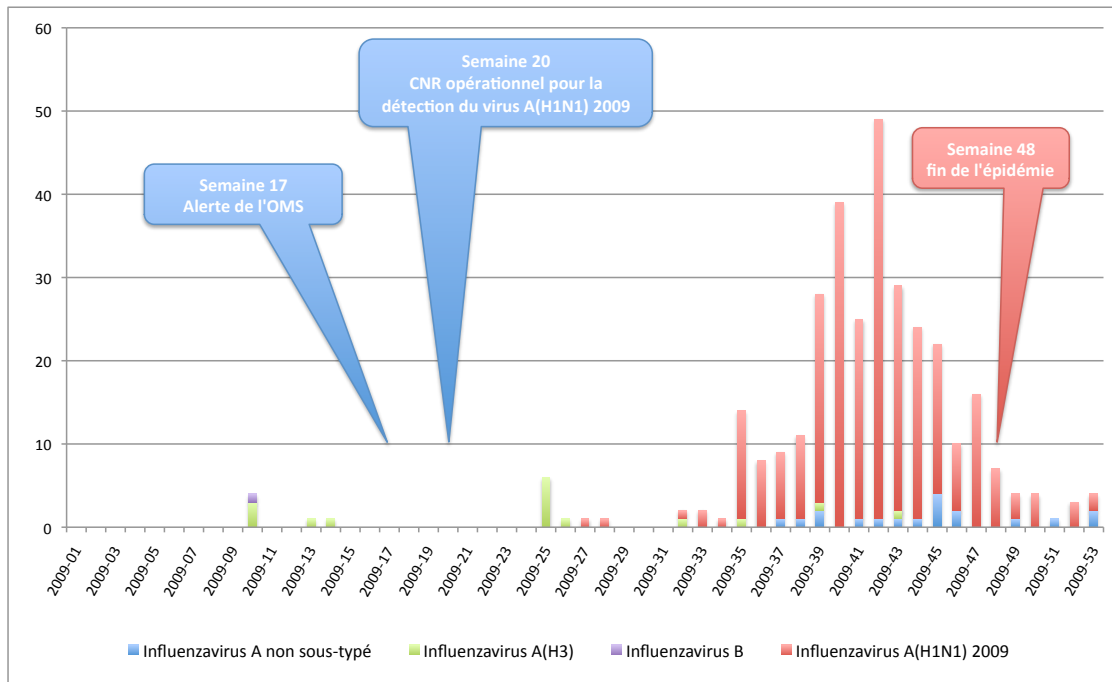


Figure 12 – Distribution hebdomadaire des prélèvements de grippe positifs en Guadeloupe au cours de l'année 2009 (n=788).

⁶ [Bulletin épidémiologique grippe A \(H1N1\) 2009 en Guadeloupe continentale. Point au 25 janvier 2010.](#)

9.2.4 Saint-Martin

A Saint-Martin, 1200 à 2100 cas suspects de grippe ont été rapportés. Le pic épidémique a été atteint en semaine 2009-42 (mi-octobre), plus tardivement par rapport aux autres DFA, et la fin de l'épidémie a été déclarée semaine 2009-47 (mi-novembre)⁷.

Parmi les 165 échantillons biologiques adressés au CNR, 55,2% étaient positifs pour l'un des virus de la grippe : 85,7% d'*Influenzavirus A(H1N1) 2009*, 2,2% d'*Influenzavirus A(H3)*, 7,7% d'*Influenzavirus B* et 4,4% de virus A non sous-typés (Figures 10 & 14).

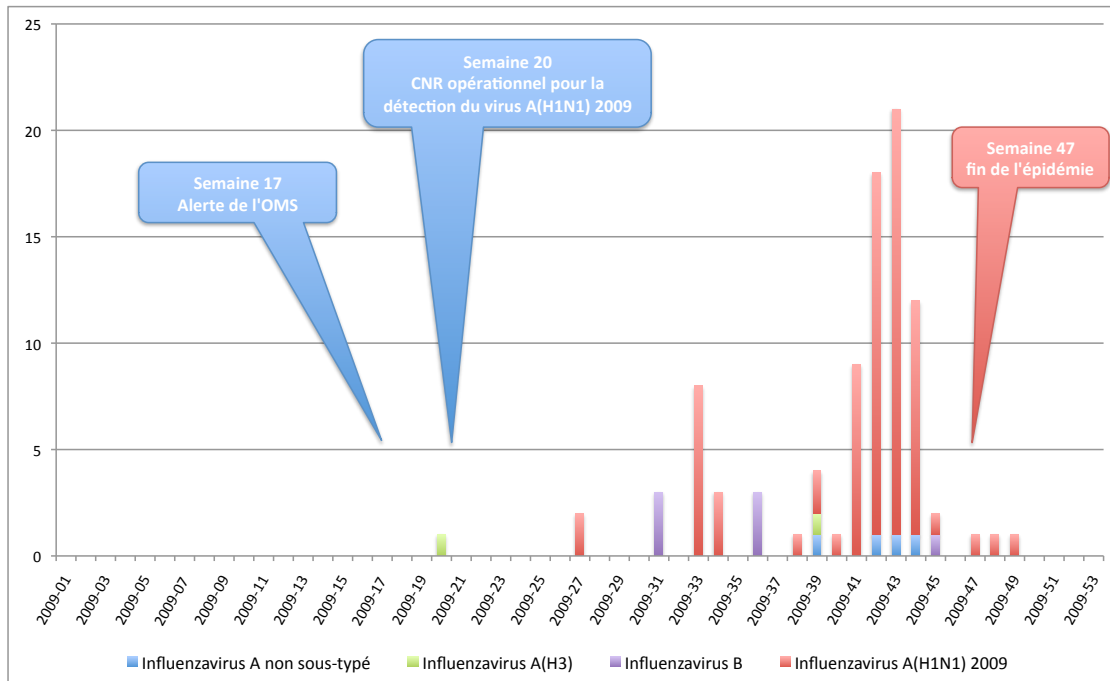


Figure 13 – Distribution hebdomadaire des prélèvements de grippe positifs à Saint-Martin au cours de l'année 2009 (n=165).

9.2.5 Saint-Barthélemy

A Saint-Barthélemy, une circulation sporadique de l'*Influenzavirus A(H1N1) 2009* a été observée. Parmi les 25 échantillons biologiques adressés au CNR, 7 étaient positifs pour le virus pandémique, 1 pour l'*Influenzavirus B* et 1 pour un *Influenzavirus A* non sous-typé (Figure 10).

9.2.6 Suriname

Le CNR a été sollicité par deux fois par le laboratoire central du Suriname situé à Paramaribo : 16 prélèvements naso-pharyngés effectués chez des joueurs d'une équipe de volley-ball de retour de Trinidad et Tobago ont été adressés mi-juin au CNR, 11 étaient positifs pour de l'*Influenzavirus A(H1N1) 2009*. Mi-août, 5 échantillons étaient à nouveau adressés et 3 étaient positifs pour de l'*Influenzavirus A(H1N1) 2009*.

⁷ [Bulletin épidémiologique grippe A \(H1N1\) 2009 à Saint-Martin. Point au 27 janvier 2010.](#)

9.2.7 Répartition des cas de grippe par tranche d'âge

Parmi les 881 prélèvements positifs pour *Influenzavirus* A ou B pour lesquels l'âge du patient était renseigné, la répartition des infections par classe d'âge est rapporté ci-dessous (Figure 15). On observe, une tendance majoritaire d'infections par le virus pandémique chez les individus de moins de 35 ans, tandis que la proportion d'individus infectés par l'*Influenzavirus* A(H3) saisonniers semble augmenter avec l'âge.

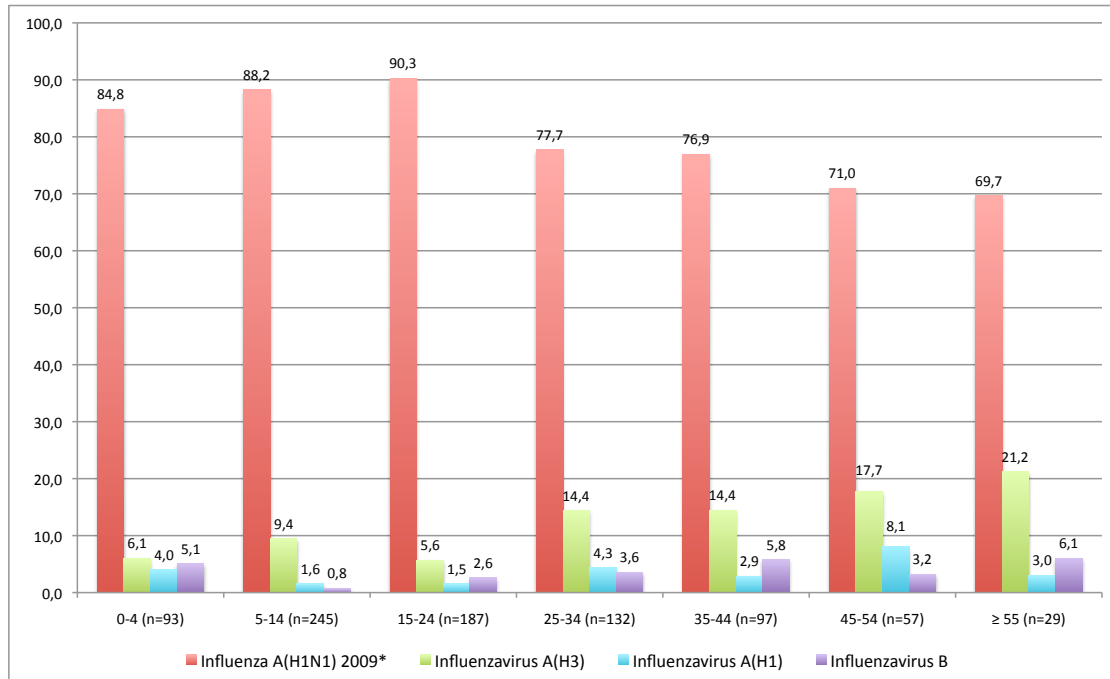


Figure 14 – Répartition des *Influenzavirus* par type et sous-type par classe d'âge. *Les *Influenzavirus* A non sous-typés (n=49) ont été inclus dans le groupe des *Influenzavirus* A(H1N1) 2009.

9.3. Conclusion

La surveillance de la grippe dans les DFA a été marquée par l'alerte pandémique suite à l'émergence fin avril du nouveau virus grippal A(H1N1) 2009. Ce virus a été détecté dans l'ensemble des trois DFA entre mi-juin et début août pour engendrer une épidémie s'étalant entre août et novembre aux Antilles et en Guyane. Si la détection des premiers cas d'infections par le virus pandémique A(H1N1) 2009 a été plus tardive dans les DFA par rapport à l'hexagone, les pics épidémiques observés dans ces mêmes DFA ont été antérieurs à celui observé en France métropolitaine (début décembre). Suite à la campagne nationale de vaccination débutée mi-novembre en Guyane, plus de 24000 personnes ont été vaccinées dans ce département, soit plus de 10% de la population guyanaise.

Un échantillonnage de souches virales pandémiques détectées par biologie moléculaire par le CNR a été adressé au CDC d'Atlanta pour caractérisation antigénique : toutes les souches envoyées étaient apparentées au virus A/California/07/2009-like (H1N1)v. De même, un échantillonnage de souches A(H1N1) 2009 a été adressé au CNR France-Nord pour expertise ; ce-dernier a confirmé les résultats du CNR de Cayenne.

Suite à cette alerte pandémique de l'OMS, l'activité du CNR a en grande majorité été consacrée entre mai et mi-novembre, à l'analyse d'échantillons biologiques humains

suspects d'infection par le virus grippal A(H1N1) 2009, perturbant profondément l'ensemble des activités du laboratoire de virologie. Les difficultés rencontrées en interne, notamment en terme de moyens humains, ont pu être surmontées grâce à l'aide apportée par d'autres personnels de l'IPG (en particulier du Laboratoire de Parasitologie/CNR Chimiorésistance du Paludisme, du Laboratoire de Biologie Médicale et du Laboratoire des Interactions Virus-Hôte).

Au total, entre septembre 2009 et janvier 2010, une activité grippale a été signalée partout dans le monde: en Afrique, dans les Amériques, en Asie, en Europe et en Océanie. Le virus circulant qui a prédominé a été le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009. Dans de nombreuses régions, une activité étendue a été signalée en dehors de la saison habituelle de la grippe et de ce fait, l'activité grippale a été bien plus élevée que l'année précédente à la même période. Entre avril 2009 et janvier 2010, plus de 211 pays et territoires d'outre-mer ont notifié des cas de grippe pandémique A (H1N1) 2009 confirmés au laboratoire. Les caractérisations moléculaires et antigéniques effectuées sur les souches de grippe A et B qui ont circulées dans l'hémisphère Nord au dernier quadrimestre 2009 ont conduit les experts à recommander l'utilisation des virus suivants pour les vaccins au cours de la saison grippale 2010-2011 (hiver de l'hémisphère Nord)⁸ : un virus de type A/California/7/2009 (H1N1), un virus de type A/Perth/16/2009 (H3N2) et un virus de type B/Brisbane/60/2008, soit le remplacement du virus de la grippe A(H1N1) saisonnière par le virus pandémique A (H1N1) 2009 détecté majoritairement.

9.4. Contribution aux réseaux de surveillance internationaux

Depuis 2007, le CNR est reconnu par le "Global Influenza Programme - Department of Epidemic and Pandemic Alert and Response" de l'OMS comme "National Influenza Center".

10. SURVEILLANCE DE L'INFLUENZAVIRUS A/H5

10.1. Procédure interrégionale

Devant la menace d'une pandémie de grippe aviaire due au virus *influenza A/H5*, une procédure a été rédigée en 2005 en collaboration avec la Cire visant à mettre en place une surveillance virologique adaptée dans les trois Départements Français d'Amérique. Elle reprend la définition des cas suspects d'après les dernières recommandations de l'OMS ainsi que le rôle de chaque partenaire de santé publique impliqué (centre 15, hôpitaux, médecins libéraux, Cellules de Veille Sanitaire des trois DFA, Cire et CNR). Elle définit, en plus de la prise en charge des cas suspects, (i) la réalisation des prélèvements rhino-pharyngés, (ii) le ramassage des prélèvements aux Antilles et en Guyane ainsi que leur expédition vers le CNR guyanais en charge du diagnostic virologique, (iii) le rôle des CVS-DSDS et de la Cire. Cette procédure a été régulièrement réactualisée avec les différents partenaires en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique dans le monde. Depuis sa mise en place, aucun cas suspect humain d'infection par l'*Influenzavirus A/H5* n'a été signalé.

⁸ [Weekly Epidemiological Record – Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. 2010. 85 \(10\) ; 81-92.](#)

10.2. Essai inter-laboratoire de l'OMS

En 2009, L'OMS a organisé les cinquième et sixième "WHO External Quality Assessment Programme for the Detection of Influenza A Virus Type A by PCR" (EQAP) s'adressant aux laboratoires qui effectuent un diagnostic de l'*Influenzavirus A/H5*. Suite à l'alerte pandémique due au virus A(H1N1) 2009 survenue en avril 2009, l'OMS a inclus des souches du virus pandémique dans l'EQAP programmé au mois de juillet afin de tester les capacités diagnostiques des différents laboratoires impliqués. Le CNR a été sollicité pour participer à ces deux EQAP organisés en janvier et juillet et a répondu correctement aux exigences de l'OMS lors de ces deux essais. L'OMS devrait organiser le septième EQAP en février 2010. Une bonne réponse à ces EQAP conditionne la reconnaissance du laboratoire participant par l'OMS comme étant capable de poser un diagnostic d'infection par un virus *influenza A/H5*.

11. FORMATION ET CONSEIL (GRIPPE)

En juin, l'IPG via l'Institut Pasteur à Paris a été sollicité par le "Global Outbreak Alert and Response Network" (GOARN) de l'OMS à Genève pour envoyer une mission en République d'Haïti afin de mettre en place le diagnostic de l'*Influenzavirus A(H1N1) 2009* au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP) de Port au Prince dans le cadre de la pandémie grippale. Le CNR de l'IPG a répondu favorablement à cette mission organisée en accord avec Jean-Claude Manuguerra (Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence, Institut Pasteur, Paris).

La mission s'est déroulée du 29 juin au 17 juillet 2009 en accord avec le bureau OPS/OMS d'Haïti et le LNSP. A l'issue de cette mission, le laboratoire de virologie représenté par un scientifique et un technicien a permis au laboratoire de biologie moléculaire du LNSP d'acquérir les compétences techniques pour la détection de l'*Influenzavirus A(H1N1) 2009* par RT-PCR en temps réel à l'aide du protocole fourni par le CDC d'Atlanta. Conformément à la demande du bureau OPS/OMS d'Haïti, une nouvelle mission a été organisée en novembre 2009 au LNSP afin (i) d'évaluer le fonctionnement du laboratoire depuis la mise en place technique opérée en juillet et (ii) de proposer un protocole de surveillance de la dengue.

Ces missions à Haïti ont permis au LNSP de disposer de toutes les compétences et de tous les outils requis pour assurer la surveillance de la grippe. Elles ont permis en outre d'initier des discussions pour la mise en place d'une surveillance virologique de la dengue. Cependant, suite au séisme survenu en janvier 2010, bien que les locaux du LNSP aient peu été touchés, la poursuite de cette collaboration a été temporairement suspendue.

12. PERSPECTIVES INFLUENZA – 2010-2011

Le CNR n'ayant pu mettre en place comme prévu une base de données "grippe" sur le modèle de ce qui a été développé pour les arbovirus, projette son développement au cours des deux prochaines années.

Tout comme pour la dengue, le CNR souhaite mettre en place, en collaboration avec la PF8 et le CNR Grippe France-Nord, un programme de séquençage des virus grippaux circulant dans les DFA. Des discussions sur les modalités techniques ont déjà été initiées avec les équipes concernées de l'Institut Pasteur.

Enfin, le CNR envisage d'élargir à moyen terme son panel de techniques de détection des virus respiratoires à d'autres virus que les *influenzavirus*. Ceci pourrait permettre à terme (i) de caractériser les autres virus respiratoires circulants dans les départements français d'Amérique et (ii) d'établir des relations étroites avec les états voisins notamment le Brésil avec l'Instituto Evandro Chagas de Belém (état du Para) pour exercer une surveillance régionale de la grippe et des viroses respiratoires dans cette région du nord-est de l'Amérique du Sud.