

Préparation et réponse aux épidémies d'arbovirus Exemple d'une émergence de Fièvre jaune en Martinique

Le travail présenté dans ce document a été réalisé de manière indépendante à l'initiative d'Arbo-France au sein d'un groupe d'experts pluridisciplinaire. Les propositions issues de ce travail ont pour objectif de contribuer à l'amélioration de la préparation et de la réponse de la recherche française à une émergence arbovirale. Le scénario choisi, l'émergence de la Fièvre jaune en Martinique, est suffisamment grave pour qu'il puisse servir de base à d'autres émergences arbovirales.

1. Contexte et objectifs

La préparation, l'anticipation et la réponse aux émergences et aux épidémies/épizooties d'agents infectieux, constituent un enjeu majeur de santé publique et de recherche pour les prochaines années. Dans ce cadre, Arbo-France a fixé, parmi ces principaux objectifs, celui de **contribuer à la préparation d'un plan de réponse français en arbovirologie, incluant tout particulièrement la dimension recherche.**

Ce plan de réponse est basé sur des scénarios d'émergence et d'un état des lieux devant permettre d'identifier les manques et les besoins **en termes opérationnels et logistiques** (diagnostic, soins, lutte antivectorielle, vaccination, etc.) **et en termes de recherche.** Tous ces éléments ont une implication directe dans la réponse aux émergences infectieuses des pouvoirs publics et des acteurs de la recherche à la fois lors **de la préparation en "temps de paix"** et lors de **la réponse à une épidémie.**

Le premier scénario d'émergence choisi est celui d'une épidémie de Fièvre jaune aux Antilles. Il s'agit du scénario d'une émergence sévère avec une létalité pouvant aller jusqu'à 60%, nécessitant une réponse rapide de tous les acteurs afin de limiter l'expansion épidémique et d'apporter une prise en charge rapide et efficace des patients infectés.

En termes d'évaluation du risque il convient de considérer 2 paramètres : 1) **la probabilité de survenue** d'une telle épidémie et 2) **sa gravité.** Si le premier paramètre a été jugé de probabilité faible au cours des dernières décennies, la globalisation des échanges, notamment entre Amérique latine et l'Afrique et la présence de vecteurs compétents **rendent ce scénario plausible au cours de la prochaine décennie et au-delà** (cf. encadré). Par ailleurs la gravité d'une épidémie de Fièvre jaune aux Antilles **serait potentiellement majeure** pour la population touchée car majoritairement non vaccinée, pour le système de soins ainsi que d'un point de vue social.

Risque d'émergence de la Fièvre jaune en Martinique

La 1^{ère} épidémie de Fièvre jaune en Martinique date de 1682 et la dernière de 1908. Depuis cette date aucun cas de Fièvre jaune urbaine n'a été observé. Cependant, un travail récent réalisé avec 9 populations d'*Ae. aegypti* infectées expérimentalement avec 5 génotypes différents de Fièvre jaune (4 d'Afrique et 1 d'Amérique) a montré que ces populations transmettent très bien les virus "Ouganda" et beaucoup moins bien, le virus "Ghana". Notons que le virus "Bolivie", est transmis par toutes les populations d'*Ae. aegypti* de Martinique, ce qui suggère que ce virus est particulièrement bien adapté au système vectoriel de Martinique.

L'introduction des virus "Ouganda ou "Bolivie" en Martinique serait associée à un risque de transmission élevé dans cette collectivité (thèse de Gaëlle Gabiane, financée par la Collectivité Territoriale de Martinique et l'ARS Martinique).

Nous disposons d'un **vaccin vivant atténué**, utilisé depuis plus d'un demi-siècle, ayant **prouvé son efficacité** avec cependant **quelques rares effets secondaires graves**. La vaccination **est obligatoire dans certaines régions ; en France c'est le cas en Guyane**, mais pas **en Martinique ni en Guadeloupe**. La détection précoce et l'application d'une stratégie vaccinale mise en place avec les ressources nécessaires planifiées et organisées en amont, sont des éléments clés pour le contrôle de la diffusion de la maladie et de la mitigation des conséquences sanitaires.

2. Mise en place d'un groupe de travail

Un groupe de travail (GT) a été constitué avec des experts des domaines scientifiques couvrant ce potentiel risque d'émergence, ainsi qu'avec des représentants des agences de santé publique locale et nationale (liste en PJ). Ce groupe s'est réuni depuis fin 2020 plus d'une douzaine de fois, en visioconférence et/ou présentiel, pour définir une méthodologie de travail permettant de faire un état des lieux de l'existant et proposer des recommandations.

Plus concrètement, le GT a d'abord identifié différents thèmes clés à documenter :

Diagnostic - Prise en charge médicale – Vaccination – Lutte antivectorielle (LAV) – Répulsifs - Suivi de l'épidémie.

Pour chacun de ces thèmes **une liste de questions a été élaborée ; e.g.** pour le diagnostic, les différentes questions ont porté sur les tests à utiliser, les laboratoires de diagnostic, les personnes à diagnostiquer, le génotypage, etc. **Un état des lieux** de l'existant (moyens logistiques, état des connaissances) a alors été dressé qui a ensuite permis de proposer **des priorités d'action et de recherche à court et moyen terme**.

Une première synthèse de ces travaux a été rédigée et validée par le groupe de travail et a fait l'objet d'une présentation au colloque Arbo-France (Paris, 24-25 octobre 2024) suivi de deux tables rondes réunissant des professionnels de santé et représentants institutionnels pour recueillir leurs points de vue et remarques. La première réunissait les acteurs locaux de Martinique et de Guadeloupe ainsi qu'un représentant de la PAHO (contexte régional) et la 2^{ème} les acteurs nationaux et un représentant de l'OMS Genève¹. Lors de ces deux tables rondes les participants, à qui la première version de la synthèse écrite du groupe de travail avait été adressée en amont du colloque ont été invités à commenter l'apport de ce scénario

¹ <https://evenium-site.com/site/colloque-arbofrance2024/programme;jsessionid=7QsFLZ0QeEGyBhorUyobRkpV.gl1?pg=programme>

pour la préparation à la réponse et à la recherche, ses points forts et les éventuels manques qu'il conviendrait de compléter. Après discussion au sein du groupe de travail, la synthèse du document a été complétée et amendée avec les propositions des participants aux deux tables rondes.

3. Analyse des résultats

Globalement, de nombreuses ressources sont déjà présentes pour répondre à une telle émergence ou peuvent être rapidement activées. Cependant une réponse plus rapide et plus efficace nécessite de mettre en place un certain nombre d'actions principalement en amont mais aussi durant l'épidémie, tant sur le plan opérationnel que sur celui de la recherche.

3.1. Diagnostic : Les laboratoires de 1^{ère} ligne (hôpitaux) sont identifiés, des tests in-house seront fournis par le CNR des arbovirus à Marseille qui fera également des recommandations sur le ou les kits commerciaux à utiliser et fournira un protocole pour l'isolement des souches virales. Un pré-positionnement de réactifs stables (e.g., lyophilisés) certifiés par le CNR permettrait une réactivité optimale. Si nécessaire, le diagnostic sera confirmé par le CNR avant d'informer l'OMS. Si l'importance de disposer d'une capacité diagnostique hospitalière opérationnelle est essentielle, il importera aussi, pour faire face à l'afflux de la demande diagnostique, de sécuriser le processus de commande et d'approvisionnement en réactifs.

Concernant les laboratoires de ville (2^{ème} ligne), la capacité et la stabilité diagnostique de ces laboratoires varient dans le temps et dépendent essentiellement des arbovirus ayant circulé les années précédentes. Leur capacité en réaction à l'émergence de la Fièvre jaune est extrêmement difficile à anticiper.

Un état des lieux des laboratoires capables de faire le diagnostic, **notamment moléculaire de la dengue est réalisé chaque année par l'ARS** mais il faudrait également faire un suivi régulier des tests que ces laboratoires utilisent **et de leur capacité à s'adapter à une émergence**. Il est aussi nécessaire et important d'évaluer et d'assurer la continuité, dans la capacité de diagnostic **en cas d'épidémie, entre laboratoires de villes et laboratoires hospitaliers**

Le diagnostic sera effectué chez tous les patients présentant **un syndrome dengue-like ou une symptomatologie évocatrice de Fièvre jaune**. Un algorithme reposant sur des critères cliniques et biologiques sera développé afin de faciliter la détection précoce des patients infectés.

Le pourcentage de personnes infectées mais asymptomatiques sera important à évaluer, car ces personnes sont susceptibles de contribuer à la transmission du virus de la Fièvre jaune. Pour ce faire, **un protocole générique** d'investigation clinico-virologique des personnes vivant sous le même toit que les patients symptomatiques infectés par des arbovirus, sera mis en place sous la forme d'une sous-étude ancillaire à la cohorte CARBO, en collaboration avec Santé publique France et l'ARS. Cette sous-étude pouvant facilement être activée en cas d'épidémie de Fièvre jaune.

Le diagnostic sera également réalisé **chez tous les individus qui seront vaccinés**. Pour ces derniers, un test PCR sera réalisé sur un **prélèvement le jour de la vaccination**, laquelle sera réalisée sans attendre le résultat de la PCR chez les individus asymptomatiques **uniquement**. En revanche en cas de suspicion d'infection nous recommandons **d'attendre le résultat du test PCR**.

Dans certaines circonstances, il peut être important de différencier l'infection de la vaccination, notamment chez des individus fébriles vaccinés depuis moins d'une semaine ou chez des patients symptomatiques qui ne connaissent pas leur statut vaccinal, d'où le besoin de disposer d'un protocole de diagnostic différentiel entre la souche épidémique et la souche vaccinale. **A ce jour, il n'existe cependant pas de test PCR permettant de différencier l'infection par le virus de la Fièvre jaune du vaccin vivant atténué de la vaccination. Cette question fait actuellement l'objet d'un projet de recherche porté par le CNR des arbovirus.**

A la fin de l'épidémie (éventuellement en cours d'épidémie si celle-ci dure) **la prévalence de l'infection dans la population touchée sera évaluée, via une étude de séroprévalence par séroneutralisation** (selon le cas, sur un échantillon de donneurs de sang ou un échantillon en population).

Don du sang : l'Établissement Français du Sang s'est doté d'une capacité de détection des virus émergents par diagnostic génomique viral chez les donneurs de sang déployable dans les territoires ultra-marins. Il convient de faire le bilan, en temps de paix, du déploiement de ce dispositif en cas d'épidémie de Fièvre jaune afin d'éviter les ruptures d'approvisionnement de produits sanguins labiles.

3.2. Prise en charge médicale

En cas d'épidémie, la proportion attendue des formes sévères de Fièvre jaune mettra très fortement en tension le système de soins hospitaliers, en particulier le secteur des soins critiques dont la capacité est limitée. En comparaison des épidémies de dengue, il faut s'attendre à ce que la durée d'hospitalisation des formes sévères de Fièvre jaune en soins critiques soit bien plus longue que pour la dengue grave (qui dans l'expérience du CHU de la Martinique est au environ de 4 jours). L'allongement de la durée d'hospitalisation en soins critiques sera un facteur majeur d'engorgement qu'il faudra prendre en compte. Par ailleurs, le recours à une greffe hépatique, question qui pourra se poser, n'est pas possible en Martinique.

Sachant la sévérité de la maladie avec pour conséquence la forte surcharge hospitalière et une létalité élevée (40 voire 60%), la charge mentale pour les soignants, en particulier des secteurs de soins critiques et réanimation sera très fortement impactée, dans un contexte de surcharge chronique et déficit de personnel et de ressources. Il conviendra, à la lumière de l'expérience du COVID-19, d'anticiper cette difficulté. Par ailleurs, il faut intégrer l'hypothèse de la survenue concomitante d'une épidémie de Fièvre jaune et de dengue (ou d'une autre arbovirose transmise par *Ae aegypti*).

Au début de la circulation virale, les premiers cas suspects et confirmés seront systématiquement adressés au CHU pour évaluation clinico-biologique et orientation au sein

d'une filière dédiée. Les patients infectés se verront proposer une inclusion dans la cohorte CARBO² ce qui permettra de **définir des critères de gravité et le risque de décès.** Pour ceux qui ne souhaitent pas participer à cette cohorte, un **formulaire générique adaptatif « Arbovirus »** sera inclus dans le dossier des patients consultant dans la filière dédiée afin de permettre une étude rétrospective des critères clinico-biologiques, définis par un groupe de travail composés de cliniciens et de biologistes.

En cas de circulation virale établie et afin d'éviter des déprogrammations et la saturation de l'hôpital, une orientation préhospitalière des patients selon des critères pertinents de gravité clinico-biologiques, **permettra de prioriser les patients à orienter vers l'hôpital.** Pour les autres patients ou en cas de refus d'orientation vers l'hôpital, une prise en charge avec un suivi en ambulatoire quotidien par les médecins de ville et les infirmières libérales dans le cadre de la CPTS (Communauté Professionnelle Territoriale de Santé) pourra être proposée, associée à des recommandations de prévention de la transmission. En cas d'aggravation, l'hospitalisation sera recommandée. Cette procédure nécessite **d'avoir un suivi de la capacité et des modalités de prise en charge hospitalière et ambulatoire** par l'ARS, ainsi qu'une évaluation en amont par les modélisateurs du nombre de lits hospitaliers nécessaires en réanimation et dans les autres services en fonction de l'importance, de la dynamique et de la distribution géographique de l'épidémie. Une attention particulière devra être portée à la durée d'hospitalisation dans le secteur des soins critiques des cas de Fièvre jaune. Ce dispositif pourra s'appuyer sur les acquis obtenus dans une démarche similaire organisée pour d'autres arboviroses dont la dengue. L'impact sur la charge mentale, la santé et la sécurité des soignants (risque de transmission nosocomiale cf. ci-dessous) nécessite une attention particulière avec une préparation et une prévention anticipée.

Concernant **le risque de transmission nosocomiale**, le président du CLIN et les équipes d'hygiène opérationnelles devront mettre en œuvre un programme de réduction des risques au niveau de l'établissement. Ils seront les interlocuteurs des autres acteurs (opérateur public de démoustication, services de l'État), en particulier lors de la mise en place de traitements de lutte antivectorielle (LAV).

Il est fortement recommandé que l'ensemble du **personnel soignant ainsi que le personnel des laboratoires soit vacciné.** Le service de santé au travail devra faire un recensement du personnel de 1^{ère} ligne déjà vacciné. L'évaluation **de la perception et de l'intention de se faire vacciner du personnel soignant** en situation d'épidémie devra être envisagée (Il convient de la préparer en amont de la survenue d'une épidémie)

Il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique évalué de la Fièvre jaune ; une revue des molécules (antiviraux, anticorps monoclonaux) au minimum en stade pré-clinique de leur développement, sera mise à disposition.

3.3. Vaccination

La stratégie vaccinale sera basée **sur les recommandations du HCSP réalisées en 2017**

² Cohorte multicentrique clinique française pour l'étude des arboviroses (cohorte prospective et multicentrique (Martinique, Réunion, Guyane, Guadeloupe, métropole) dont l'objectif principal est de déterminer les facteurs prédictifs ou associés aux formes graves des arboviroses chez les enfants et adultes hospitalisés et suspects d'arbovirose aiguë.

Afin de mieux se préparer à une telle émergence dans ces territoires où circulent d'autres arbovirus, il est important en période de paix, que les acteurs locaux (ARS, préfecture, collectivités, associations de patients, etc.) **élaborent une campagne d'information et de communication déployable en cas de crise sanitaire**, sur le modèle de ce qui a été réalisé lors des épidémies de Zika et de dengue et portant à la fois sur ce qu'est la Fièvre jaune et sur les méthodes préventives, incluant la vaccination. Il est également important durant cette période de « paix » de réaliser, **une enquête quantitative sur la perception et l'acceptabilité par la population antillaise, de la vaccination contre la Fièvre jaune et plus généralement des vaccins contre les arbovirus**. Elle sera complétée par une approche qualitative par entretiens.

La vaccination, effectuée sur une base volontaire, **devra d'abord se concentrer autour des cas** de Fièvre jaune confirmés pour limiter le risque de transmission urbaine.

La proportion de la population à vacciner sera évaluée régulièrement à partir de l'analyse et de la modélisation des données de surveillance.

S'agissant d'un vaccin vivant atténué, le vaccin antiamarile est contre-indiqué chez les immunodéprimés sévères. Il conviendra donc d'identifier ces personnes parmi celles exposées à la transmission lors du déploiement de la vaccination autour des cas sur la base d'un protocole préparé en amont. Se posera par ailleurs la question et l'anticipation de la protection des personnes immunodéprimées sévères exposées et de la place et de la disponibilité des anticorps monoclonaux qui ont montré leur intérêt dans cette indication.

La capacité et la disponibilité vaccinale, suffisantes en début d'épidémie, **devront être suivies et réexaminées régulièrement en fonction de l'analyse des données de surveillance**. Si la capacité et/ou la disponibilité devaient être dépassées il faudra envisager le fractionnement des doses, après saisine de l'ANSM et de l'HAS.

Les procédures d'approvisionnement relèvent des missions de l'ANSM qui s'occupera des démarches auprès des producteurs. Il faudra cependant vérifier le plan de vaccination et d'approvisionnement de l'ARS ainsi que le délai d'approvisionnement en fonction du nombre de doses requises. Vu la dimension internationale régionale d'une épidémie, la coordination avec le bureau régional de l'OMS (PAHO) sera assurée par l'ARS (par la DGS avec le siège de Genève l'OMS). L'*International Coordinating Group* sur l'approvisionnement en vaccin de l'OMS a développé des guidelines pour l'utilisation et l'approvisionnement en vaccin contre la Fièvre jaune³

Dès la mise en place de la campagne de vaccination, un **système de suivi des vaccinations** devra être activé (sur le modèle du système d'information Vaccin-Covid administré par l'Assurance Maladie) et alimenté par les professionnels de santé réalisant les vaccinations. Les effets indésirables liés à cette vaccination pourront être déclarés par les patients ou les professionnels de santé, via le portail des signalements (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>), mais également au travers de la boîte alerte de l'ARS ; les informations seront accessibles au CRPV (Centre régional de pharmacovigilance) pour vérification/validation et à

³ <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/international-coordinating-group-icg-on-vaccine-provision/guidelines-icg-yf-request-fr.pdf>

l'ANSM. L'ensemble des informations collectées seront intégrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

Une fiche d'information, destinée aux professionnels de santé et au public mentionnant le portail des signalements pour la déclaration des effets indésirables devra être développée.

3.4. Lutte antivectorielle

La LAV est à considérer en deux temps :

a) En anticipation de l'émergence

En absence de circulation virale, les opérations de LAV sont les mêmes que celles recommandées par le Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de Dengue (PSAGE Dengue) en Martinique. Elles reposent sur la surveillance entomologique, l'élimination physique des gîtes larvaires et le traitement des gîtes non suppressibles avec des larvicides autorisés, comme le *Bacillus thuringiensis israelensis*.

Afin d'anticiper la transmission du virus de la Fièvre jaune, il est nécessaire de renforcer les actions de prévention primaire contre *Ae. aegypti* ; il est aussi nécessaire **de préparer un cahier des charges permettant de répondre aux questions suivantes** :

- quelles molécules utiliser
- comment les utiliser, selon quel protocole
- quelles sont les procédures d'obtention de ces molécules
- quelle est l'acceptabilité de ces molécules par les populations
- comment assurer la formation technique des équipes en charge du contrôle

vectériel

Les adulticides comme les pyréthrinoides sont très peu efficaces car les moustiques sont localement résistants, **mais ce sont les seuls autorisés en Europe**. D'autres adulticides comme le malathion, sont potentiellement plus efficaces mais non autorisés en Europe. Une **revue des produits disponibles** contenant les substances actives approuvées selon le règlement biocide ainsi que les produits disponibles pour la LAV en dehors du cadre réglementaire européen, a été **publiée par l'Anses en octobre 2023** (saisine n° 2020-SA-0029). Les produits de LAV hors cadre européen ont été sélectionnés à partir des produits déjà pré-qualifiés par le PQT/VCP⁴ de l'OMS pour des traitements spatiaux et larvicides. Il est important de savoir que l'utilisation de produits **non autorisés en Europe nécessite une dérogation**. Le règlement biocide prévoit cette possibilité pour une période de 180 jours (prolongeable jusqu'à 18 mois) en cas de danger menaçant la santé publique, la santé animale ou l'environnement et ne pouvant être maîtrisé par d'autres moyens. L'État membre qui demande cette dérogation doit avertir les autres États membres et la Commission européenne. En France, cette dérogation est délivrée via un arrêté du ministre chargé de l'environnement qui s'appuie sur l'expertise préalable de l'Anses ou du Haut Conseil de la Santé publique. **Ce circuit est complexe et peut prendre plusieurs semaines ou plusieurs mois, comme ce fut le cas en 2014 pour l'usage du malathion en Guyane.**

⁴ Prequalification Team/Vector Control Product Assessment

Un tel délai risque d'être incompatible avec un contrôle précoce et efficace de la transmission virale en cas de survenue imprévisible d'une épidémie de Fièvre jaune. **Il est donc nécessaire de mener des opérations de recherche opérationnelle par anticipation :**

- Évaluer en phase II, l'efficacité des traitements actuels sur la survie des femelles *Ae. aegypti* âgées (10 à 20 jours) sachant que l'expression phénotypique de la résistance peut diminuer avec l'âge et que l'incubation extrinsèque du virus est en moyenne de 7-10 jours à 30-25°C

- Évaluer au laboratoire la résistance des populations locales de la Martinique aux molécules adulticides non-autorisées à ce stade mais identifiées dans la saisine Anses comme candidats alternatifs pour *Ae. aegypti*: malathion, associations flupyradifurone/transfluthrine et imidaclopride/pralléthrine

-Évaluer en phase II, l'efficacité des produits identifiées dans la saisine Anses: malathion, associations flupyradifurone/transfluthrine et imidaclopride/pralléthrine

- Dans une perspective d'efficacité, sur la base des 3 produits identifiées dans la saisine Anses déterminer les aspects réglementaires, le protocole d'utilisation, les procédures d'obtention et l'acceptabilité.

En anticipation de la demande de dérogation et pour éclairer la décision du ministre chargé de l'environnement, il serait nécessaire que les produits adulticides identifiés pour la Martinique (malathion, associations flupyradifurone/transfluthrine et imidaclopride/pralléthrine) **fassent l'objet d'une expertise** pour évaluer les aspects réglementaires, les risques environnementaux ainsi que pour les utilisateurs de l'usage de ces produits (Anses, HCSP, etc.). **Cette première étape permettrait d'envisager dans quelle mesure il est possible de disposer d'une autorisation spécifique à cette indication en cas d'épidémie et de constituer un "stock stratégique" mobilisable dès l'apparition des premiers cas.** Un autre groupe de travail coordonné par l'ANSES, va être mis en place pour déterminer les aspects réglementaires et environnementaux de ces molécules.

Du fait de l'historique d'utilisation de pesticides aux Antilles (chlordecone), **une enquête portant sur l'acceptabilité par la population et les soignants, des insecticides recommandés en cas d'épidémie, sera indispensable avant toute utilisation et doit donc être programmée en temps de paix.**

Il existe de nouvelles méthodes préventives de contrôle des arboviroses mais qui nécessitent une mise en place très en amont car le temps nécessaire pour qu'elles soient efficaces se compte en mois voire en années.

Certaines sont déjà implémentées sur certains territoires, c'est le cas de ***Wolbachia* en Nouvelle Calédonie et en Polynésie française et de la technique de l'insecte stérile (TIS) à la Réunion.** Les résultats de l'utilisation de ces méthodes sur ces territoires ne sont pas encore tous connus mais on devrait s'attendre à une baisse de la transmission notamment de la dengue.

Ces études permettront d'avoir des éléments de coût/utilité et coût/bénéfice de ces méthodes de la perception et de l'acceptabilité des populations, qui seront nécessaires avant d'éventuellement envisager de les implémenter aux Antilles. Se posera alors la question du statut réglementaire de l'utilisation de ces méthodes sur ce territoire.

b) En période épidémique

En période épidémique, les mesures de LAV sont celles **prévues par le PSAGE en cas d'épidémie de dengue avérée avec la mise en place de traitements autour des cas ou des foyers de transmission par des adulticides** (traitement spatial du périmètre et traitement péri-domestique) et si possible avec 3 traitements successifs espacés de 3 jours.

En l'absence de "stock stratégique" des produits et association identifiés par l'Anses, les premières pulvérisations pourront être réalisées avec la deltaméthrine, mais devront être remplacées dès que possible par les molécules alternatives.

Compte tenu de la gravité de la Fièvre jaune et compte tenu des limites des traitements insecticides, la mobilisation sociale et la participation communautaire devront être maximales. Un **renforcement des messages sur la protection personnelle** devra être mis en place avec l'utilisation exclusive des produits répulsifs à base des 4 molécules recommandées par le ministère de la santé et l'Anses⁵ (DEET, IR3535, KBR3023, huile d'Eucalyptus citriodora, hydratée, cyclisée ou son équivalent de synthèse le para-menthane-3,8 diol). Une réflexion sur la prise en charge financière par l'État des produits répulsifs efficaces dans le contexte d'une épidémie de Fièvre jaune devrait être engagée par anticipation.

3.5. Surveillance et suivi de l'épidémie :

La survenue d'une épidémie de Fièvre jaune correspond à une urgence de santé publique, telle que définie par le Règlement Sanitaire international (RSI)⁶ ce qui implique une notification à l'OMS, une articulation avec celle-ci (DGS) et la PAHO (ARS) et de mise en place d'éventuelles mesures de contrôle sanitaires aux frontières (entrée et sorties via les navires et aéronefs) en particulier du statut vaccinal...). Dans une perspective de préparation l'OMS a développé le programme PRET (Preparedness and Resilience for Emerging Threats)⁷ qui est une ressource centrée sur les émergences infectieuses respiratoires et qui inclura aussi le risque d'épidémie d'arbovirose.

La préparation de protocoles d'investigation, de recherche active de cas et des contacts (et de vaccination des personnes vivant sous le même toit) sera préparé en temps de paix (définition de cas, des contacts des sujets exposés, aspects opérationnels, éthiques...) en lien avec la stratégie de vaccination.

Suivi de l'émergence : Le PSAGE Dengue⁸ devra être adapté, comme ce fut le cas lors des émergences du Chikungunya et de Zika dans les Antilles. Il s'agira entre autres de :

- Élaborer une définition de cas spécifique
- Intégrer la stratégie diagnostique comme définie précédemment
- Définir les niveaux d'alerte en fonction de l'intensité de la circulation et de son impact sur l'offre de soins hospitalière et libérale

Suivi de l'épidémie se basera sur les indicateurs suivants :

- Nombre de cas biologiquement confirmés / taux de positivité des tests

⁵ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1314>

⁶ Organisation Internationale de la Santé. Règlement Sanitaire international. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/246187/9789242580495-fre.pdf?sequence=1>

⁷ <https://www.who.int/initiatives/preparedness-and-resilience-for-emerging-threats>

⁸ Intervention porte à porte autour des cas détectés en début d'épidémie : coupler la recherche active de cas, la vaccination et la mise en place des mesures de contrôle vectoriel

- Nombre de passages aux urgences / nombre d'hospitalisations après passage aux urgences (adultes et pédiatriques)
- Nombre de patients hospitalisés plus de 24 heures (les services concernés devront être identifiés avec les cliniciens hospitaliers) / durée des hospitalisations
- Nombre de décès hospitaliers.

En cas de débordement (circulation très importante avec impact sur la médecine de ville), le suivi de l'épidémie pourra également se baser sur :

- Le nombre de cas cliniquement évocateurs vus par les médecins du réseau de médecins sentinelles
- Surveillance des certificats de décès issus de la médecine de ville et portant la mention : Fièvre jaune

Une rétro-information hebdomadaire sera réalisée par Santé publique France via un point épidémiologique spécifique. Dans les premières semaines de l'émergence, des bilans plus réguliers (quotidiens) pourraient être envisagés.

Suivi du pourcentage de la population infectée : une enquête chez les donneurs de sang sera menée par l'EFS sur la base de ce qui a été fait précédemment lors des épidémies de Chikungunya et de Zika.

Suivi de la gravité : suivi sur 18 mois des patients inclus dans la cohorte Carbo qui permettra d'étudier l'impact de l'infection sur la population infectée. Il est donc essentiel de soutenir dans la durée la cohorte Carbo qui a pu démontrer tout son intérêt lors des épidémies précédentes, y compris dans le suivi des syndromes post-infectieux.

Suivi de l'efficacité des traitements insecticides et de la résistance aux insecticides employés : au cours des opérations de lutte antivectorielle un suivi de l'efficacité des traitements devrait être entrepris sur quelques sites sentinelles, pour évaluer les densités d'*Ae. aegypti* (pièges à adultes et pondoirs pièges) avant et après les pulvérisations. Un suivi de la résistance des moustiques aux molécules utilisées doit être entrepris en parallèle pour s'assurer de l'efficacité optimale des campagnes de démoustication.

3.6 Projet de recherche

Un projet de recherche dont les grandes lignes seront définies en amont, sera implémenté au début de l'épidémie. Ce projet comportera 4 composantes :

Volet médical :

- Facteurs de risque et gravité de l'infection

Les déterminants des formes graves de Fièvre jaune seront étudiés dans le cadre de la cohorte CARBO. L'inclusion des patients dans cette cohorte permettra de décrire les formes graves de Fièvre jaune dont les décès, les facteurs associés à la mortalité et les déterminants des formes graves liés au virus (charge virale, génomique virale, rôle des infections antérieures par des flavivirus...) et liés à l'hôte (réponse immunitaire, caractéristiques génétiques...).

- Réponse vaccinale

Mise en place de cohortes de personnes vaccinées pour évaluer la tolérance et l'immunogénicité de la vaccination dans différentes populations : professionnels de santé,

personnels en charge de la lutte antivectorielle, personnes âgées de plus de 60 ans, diabétiques. Pour tous les patients, les analyses tiendront compte des antécédents d'infection par un flavivirus.

- Essai thérapeutique

En cas de disponibilité de traitement antiviral ou d'anticorps monoclonaux, une cohorte de suivi des personnes traitées sera mise en place avec un suivi clinico-virologique. Cela permettra d'évaluer la tolérance et l'efficacité virologique

Volet entomologique :

- Évaluer la compétence vectorielle des espèces de moustiques autres que *Ae. aegypti*, notamment d'*Ae. albopictus* si et quand cette espèce est identifiée en Martinique.
- Mesurer le niveau de blocage de la réplication virale par les bactéries symbiotiques et notamment *Wolbachia*, et le virome (virus spécifique d'insectes)
- Mesurer les effets de facteurs abiotiques (telle que la température, l'utilisation d'insecticides) dans la transmission vectorielle
- Évaluer l'impact des co-infections (autres arbovirus, bactéries) sur la transmission vectorielle
- Évaluer en phase II, l'efficacité des traitements insecticides actuels sur la survie des femelles *Ae. aegypti* âgées non-nullipares.
- Évaluer au laboratoire la résistance des populations locales de la Martinique aux molécules adulticides non-autorisées à ce stade mais identifiées dans la saisine Anses
- Evaluer si les traitements insecticides affectent l'efficacité de transmission virale (thèse Arbo-France en cours, financée par l'Anrs-MIE)
- Évaluer en phase II, l'efficacité des produits identifiées dans la saisine Anses
- Évaluer l'efficacité des traitements au cours de l'épidémie

Volet virologique :

Il reposera sur la caractérisation des paramètres biologiques de l'histoire naturelle de la maladie (virémie, réponse immunitaire humorale et cellulaire), la valeur prédictive des stratégies diagnostiques, la différenciation des infections par le vaccin et la souche sauvage circulante et la recherche de biomarqueurs prédictifs.

Deux points cruciaux seront :

- le suivi génomique viral chez l'homme et le moustique, permettant d'apprécier l'évolution virale et de reconstituer l'histoire de la diffusion virale (phylo-épidémiologie internationale et locale).
- la constitution d'une bio banque utilisable pour la recherche ultérieure et gérée de manière transparente par une instance de gouvernance ad hoc.

Volet organisation des soins et Sciences humaines et sociales

- Organisation des soins :

Évaluation de la capacité de prise en charge hospitalière et ambulatoire selon divers scénarios d'intensité et gravité de l'épidémie, notamment par modélisation de la dynamique de l'épidémie. Ce travail qui doit inclure épidémiologistes, modélisateurs, cliniciens et spécialistes en système de soins, devra pouvoir éclairer les décideurs sur notamment l'évaluation de la capacité ambulatoire et hospitalière, le calibrage de la « filière dédiée » mentionnée ci-dessus. Ce travail permettra également de contribuer à la définition

de critères de priorisation de prise en charge des malades selon le niveau de gravité et de pression sur le système de soins en cas d'afflux important de malades, et des indicateurs de suivis de la capacité de prise en charge aux différents niveaux (ambulatoire, filière dédiée, hospitalisation, soins critiques...).

- Sciences humaines et sociales

Le projet de recherche portera sur la perception et la représentation par les populations et chez le personnel soignant du risque de Fièvre jaune, de son anticipation et des scénarios de réponse incluant la vaccination et de l'adhésion à celle-ci et des facteurs y contribuant. Il s'agira d'une recherche participative, notamment en matière de préparation et de co-construction avec les parties prenantes et les représentants de la population de la Martinique.

Volet Epidémiologie et modélisation

Sur la base des données épidémiologiques collectées durant l'émergence et l'épidémie (cas biologiquement confirmés avec géolocalisation, cas cliniquement évocateurs par communes/quartiers...), des travaux de recherche pourront être mis en œuvre pour modéliser la dynamique de diffusion du virus, notamment la dynamique des premiers foyers. Il s'agira de caractériser le poids des différents facteurs humains, typologie et densité des gîtes larvaires, météo, typologie de l'habitat...) susceptibles de favoriser la diffusion du virus.

3.7. RETEX

A distance de l'épidémie, un groupe de travail multidisciplinaire incluant des professionnels de la santé, des chercheurs, des patients et des représentants des opérateurs et des agences de santé sera mis en place sous la coordination d'un expert en retour d'expérience indépendant pour élaborer un document de retour d'expérience (RETEX). Les enseignements, les forces de la réponse et les améliorations à apporter ainsi que les conclusions et recommandations seront transmises aux décideurs locaux et nationaux.

Groupe de travail par ordre alphabétique :

André Cabié – CHU Martinique

Fabrice Chandre – Institut de Recherche pour le Développement

Simon Cauchemez – Institut Pasteur Paris

Xavier de Lamballerie – Université Aix-Marseille

Jean Claude Desenclos – Santé Publique France

Anna Bella Failloux - Institut Pasteur Paris

Harold Noël - Santé Publique France

Bernadette Murgue – Inserm

Jacques Rosine – Santé Publique France

Relecture du document :

André Yébakima – ex- Directeur CEDRE-LAV, Martinique, consultant

Alain Bateau – ex-Directeur de la Santé publique de l'ARS Martinique, consultant

Contributions des participants aux tables rondes du colloque ArboFrance, 24 Octobre 2024.

Point de vue des acteurs locaux

Raymond Césaire, CHU de la Guadeloupe

Mehdaoui Hossein, Centre Hospitalier Universitaire de Martinique (Fort-de-France)

André Yébakima, consultant, ex Centre de démostication et de recherche entomologique (CEDRE), la Martinique

Anubis Vega-Rúa, Laboratoire des infections vectorielles, Institut Pasteur de la Guadeloupe.

Lionel Gresh. Infectious Hazard Management Unit. PAHO, Whashington

Point de vue des acteurs nationaux

Eric D'Ortenzio. ANRS-MIE

Gilles Salvat, ANSES

Brigitte Autran, COVARIS

Alexis Pernin, DGS

Marie-Eve Raguenaud, OMS Genève

Bruno Coignard, Santé publique France