

EPI-DENGUE, l'émergence de la dengue dans des environnements en mutation: Point sur l'acquisition des connaissances.

Paupy Christophe ⁽¹⁾, Dubois Marc ⁽²⁾, Handschumacher Pascal⁽³⁾, Rogier Christophe ⁽⁴⁾, Souris Marc ⁽⁵⁾, Walter Annie ⁽⁶⁾, Hervé Jean-Pierre ⁽⁷⁾

(1) Chargé de Recherche à l'IRD, UR016 (CCPV)
Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF) BP 769, Franceville, Gabon
Courriel : christophe.paupy@ird.fr

(2) Directeur du GDR 489 « ECOFIT »
CEA Saclay, 91191 Gif sur Yvette
Courriel : mad@cea.fr

(3) Chargé de Recherche à l'IRD,
Faculté de géographie 3 rue de l'Argonne 67083 Strasbourg
Courriel : p.handschumacher@unistra.fr

(4) Médecin Chef, URBP, IMTSSA
Parc du Pharo, Bd Charles Livon, Marseille
Courriel : christophe.rogier@wanadoo.fr

(5) Directeur de Recherche de Recherche à l'IRD, UMR190,
Unité des Virus Emergents, Faculté de Médecine de Marseille
27, Bd Jean Moulin 13005 Marseille cedex 05
Courriel : marc.souris@ird.fr

(6) Chargé de Recherche à l'IRD, UR016 (CCPV)
IRD, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France
Courriel : annie.walter@ird.fr

(7) Directeur de Recherche à l'IRD, UR016 (CCPV)
IRD, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France
Courriel : jean-pierre.herve@ird.fr

Résumé :

Les maladies virales émergentes vectorisées sont identifiées comme des problèmes majeurs de santé publique pour les prochaines années à cause, entre autre, de la capacité adaptative des virus à des situations nouvelles. La dengue, dont l'incidence annuelle avoisine les 80 millions de cas, constitue le modèle le plus abouti en matière de mondialisation d'arbovirus. Les 4 sérotypes de ce virus comportent chacun plusieurs topotypes et sont transmis par des moustiques (essentiellement *Ae. aegypti*, et dans une moindre mesure, *Ae. albopictus*) qui, dans la réalité, comprennent de nombreuses formes géographiques dont la capacité vectorielle est variable.

En Bolivie, trois sérotypes (DEN-1, DEN-2 et DEN-3) sont responsables des épidémies présentes dans le pays depuis 1998. Au Cameroun, les virus DEN-1 et DEN-2 ont été mis en évidence grâce à la séroneutralisation.

Le projet EPIDENGUE s'est fixé comme objectif de modéliser les risques d'émergence et d'épidémisation de la dengue grâce à l'étude comparative de deux situations épidémiologiques différentes, respectivement en Afrique et en Amérique du Sud (Cameroun et Bolivie). L'approche pluridisciplinaire, qui constitue une des originalités du programme, a permis de mettre en relation les facteurs impliqués dans la transmission des virus.

INTRODUCTION

Autrefois limitée au Sud-Est asiatique, la dengue n'a cessé, depuis un demi-siècle, d'étendre son aire répartition géographique. Elle sévit actuellement dans l'ensemble de la zone intertropicale où elle est endémique dans plus de 100 pays et représente un risque pour les 2/5^e de la population mondiale [1,2]. Son incidence avoisine les 80 millions de cas annuels, et près de 30 000 décès et 500 000 cas de syndromes hémorragiques sont enregistrés chaque année [3]. En 2007 et 2008 les flambées épidémiques ont concernées (i) une vingtaine de pays ou territoires de la zone Pacifique ainsi que du Sud Est asiatique, (ii) la plupart des pays d'Amérique latine et, (iii) pour la première fois, plusieurs pays d'Afrique Centrale (données OMS, 2009). A la suite de son extension récente et rapide à de nouvelles zones géographiques, y compris aux milieux ruraux, la dengue est aujourd'hui considérée comme un des problèmes internationaux majeurs de santé publique. Les conséquences économiques et sociales constituent un véritable frein au développement à la fois à cause du poids de la charge croissante de la morbidité et à cause du nombre de plus en plus élevé de cas de dengue hémorragique [4].

A l'origine transmis de singe à singe, en Asie et en Afrique par des moustiques du genre *Aedes* [5], les virus de la dengue sont des *Flaviviridae*, appartenant à quatre sérotypes (DEN-1 à -4). La transmission à l'homme est le fait de moustiques du sous-genre *Stegomyia*, principalement *Ae. aegypti*, et secondairement d'autres espèces comme *Ae. albopictus*. En milieu urbain, l'homme est l'unique hôte vertébré d'un cycle de transmission totalement déconnecté, à de très rares exceptions près, de son milieu forestier original. Les génotypes viraux responsables des épidémies sont effectivement différents de ceux qui circulent chez les singes en milieu sylvatique [6]. En fait chacun des quatre sérotypes comporte plusieurs topotypes et chaque espèce vectrice comprend de nombreuses formes géographiques dont la compétence pour transmettre la dengue est variable. Autrement dit à chaque couple « virus –vecteur » correspond un système vectoriel unique dont la capacité du vecteur à transmettre la dengue dépend étroitement de sa compétence, ainsi que de l'environnement physique, climatique mais aussi socio-économique du fait des relations très étroites qu'entretiennent les populations de vecteur avec l'homme. A chaque système vectoriel correspond une situation épidémiologique différente.

Les premières épidémies urbaines importantes de dengue apparaissent en Asie du Sud-est. Elles succèdent à l'introduction, à la fin du 19^{ème} siècle, d'*Ae. aegypti*, moustique originaire du continent africain. Elles sont la conséquence de l'explosion démographique et de l'urbanisation anarchique qui ont été particulièrement favorables (i) à la prolifération du vecteur (absence d'adduction d'eau et de

gestion des déchets), (ii) à l'introduction et à la circulation des virus en milieu urbain (migrations urbaines, forte densités de population humaines réceptives) (iii) à leur dispersion à travers le monde grâce aux moyens de communication rapides et modernes (iv) puis finalement à l'émergence de premières formes hémorragiques dans les années 1950 [7].

Dans le cadre de la lutte contre la fièvre jaune, *Ae. aegypti* avait été officiellement éradiqué de la grande majorité des pays du continent américain durant les décennies 1950-1960 [8]. Sa réintroduction, sans doute à partir de populations d'origine asiatique, a très vite succédé à l'arrêt des opérations de contrôle et a été suivi par l'émergence de la dengue dans les années 1980 avec l'apparition en 1981 de syndromes hémorragiques [9]. La maladie ne cesse d'y gagner du terrain [10], avec une évolution vers une situation d'endémicité proche de celle observée en Asie [11]. L'Afrique paraît par contre encore relativement épargnée, puisque les épidémies significatives de dengue, sans syndromes hémorragiques, n'ont été observées qu'à l'Est [12,13]. Hors d'Afrique Orientale, malgré la circulation de plusieurs sérotypes et la présence du vecteur majeur *Ae. aegypti*, les épidémies sont encore rares et de moindre importance quand elles surviennent [14,15].

En Amérique du Sud comme en Afrique, les épidémies de dengue sont d'autant plus redoutées que la croissance des villes est rapide et souvent mal contrôlée. Les conditions de vies et les comportements modulent fortement la nature et l'intensité du contact homme-vecteur, avec pour conséquence de profonds changements dans la transmission de la maladie. Par son action sur l'environnement, l'homme crée des conditions favorables à une pullulation du vecteur à proximité de populations humaines denses, souvent jeunes et réceptives au virus. La dengue, dépendante des environnements bio-physiques autant que socio-économiques, pose donc un problème de santé publique majeur et global, tant le risque d'une évolution vers une endémisation au niveau de l'ensemble de l'espace intertropical semble élevé. C'est dans ce contexte que s'est inscrit le projet EPI-DENGUE qui, à partir de l'analyse transdisciplinaire de deux situations épidémiologiques observées en Amérique du Sud (Bolivie) et en Afrique (Cameroun), visait à mieux cerner les déterminants de la transmission de la dengue, les relations entre les modifications environnementales et les mutations épidémiologiques. Plus spécifiquement, les objectifs principaux du projet étaient : (i) d'identifier les déterminants biologiques et sociétaux de l'extension de la dengue et (ii) de caractériser, en fonction de l'évolution des conditions anthropiques, biologiques, écologiques et climatiques, les facteurs qui agissent sur sa propagation à différentes échelles de temps et d'espace, afin de modéliser les risques d'émergence, de transmission et d'épidémisation, en vue d'une application concrète au contrôle.

Description des sites d'étude et contexte épidémiologique

La Bolivie figure parmi l'un des pays les plus pauvres d'Amérique latine. Il s'étend depuis les zones basses des Pampas et d'Amazonie (200 – 300 m d'altitude) jusqu'à l'Altiplano dont le niveau moyen se situe autour de 4000 m d'altitude mais encadré par deux cordillères pouvant dépasser 6000 m. En théorie, la dengue ne peut sévir au-delà de 2000 m d'altitude en raison des exigences écologiques du vecteur et concerne donc ces zones basses, les moins densément peuplées. La ville de Santa Cruz de la Sierra représente selon les données du dernier recensement disponible 2001, une agglomération d'environ 1 200 000 soit 75 % du total de la population urbaine de ce département. Elle est caractérisée par un fort taux d'accroissement démographique annuel (supérieur à 5 %) alimenté par une immigration rurale en provenance tant des hauts plateaux que des terres basses. Ville carrefour, en liens avec les pays environnants (en particulier Brésil et Paraguay), Santa Cruz de la Sierra doit avant tout son formidable essor aux ressources en gaz naturel et pétrole du sous-sol de son département. La Bolivie fut, en 1943, le premier pays d'Amérique du Sud à déclarer officiellement le vecteur *Ae. aegypti* éradiqué [16]. Comme dans tous les pays de la région, la lutte anti-vectorielle fut abandonnée en raison de la mise au point d'un vaccin efficace, permettant la ré-introduction du vecteur. Ainsi des spécimens d'*Ae. aegypti* étaient signalés en 1980 à Santa Cruz [17]. Bien qu'*Ae. albopictus* soit aussi présent sur le continent, notamment au Brésil [18], sa présence en Bolivie n'est pas signalée, ce qui amène à considérer que seul *Ae. aegypti* intervient comme vecteur. Sa rapide extension spatiale, apparemment conditionnée par les axes routiers articulés sur le nœud que constitue Santa Cruz, s'accompagne d'une propagation de la maladie, qui devient épidémique, mettant en cause 3 des 4 sérotypes du virus [19].

Le Cameroun est souvent surnommé « résumé de l'Afrique ». S'étendant de la côte atlantique (équatoriale et donc très humide), au nord jusqu'aux limites des tropiques secs voire arides ce pays présente une multitude de bio-climats. Les trois villes étudiées (Yaoundé, Douala et Garoua qui sont aussi dans cet ordre les trois plus grandes villes du Cameroun) sont le reflet de cette diversité qui ne se limite pas aux grands ensembles naturels. Ville industrialo-portuaire située de part et d'autre de l'estuaire du Wouri, Douala est la capitale économique du pays aux confins de sa partie anglophone. Ville proche du niveau de base marin et sans pentes marquées, elle est confrontée à de gros problèmes d'engorgement des eaux, problèmes d'autant plus importants que l'étalement urbain et l'absence de maîtrise de l'urbanisation ne lui permettent pas de gérer correctement son extension. Yaoundé, capitale politique, est également située dans la partie tropicale humide du pays, mais son climat est tempéré par l'altitude supérieure à 1000 m. Cette situation montagnaise divise la ville en quartiers selon les collines. L'accroissement urbain non maîtrisé entraîne une colonisation de zones impropres à une urbanisation durable, en particulier par l'occupation des versants fragiles et des bas-fonds

insalubres. Garoua au contraire est située dans le nord sec du pays, au cœur des zones cotonnières. Ville sans grand relief, elle est confrontée à un problème d'étalement urbain peu ou mal maîtrisé. En résumé, ces 4 villes, que ce soit en Bolivie ou au Cameroun, ont dépassé où sont proches du million d'habitants en raison d'un fort taux d'accroissement démographique lié à leur potentiel attractif sur des migrants majoritairement ruraux. Les difficultés des pouvoirs publics à gérer cet accroissement conduit à la construction de mosaïques urbaines où les centres historiques côtoient les quartiers populaires lotis et les espaces irréguliers. Les fronts d'urbanisation grandissent conduisant à un étalement urbain mêlant sur les marges, espaces urbains et ruraux. Au Cameroun, *Ae. aegypti* est bien représenté dans tous les milieux urbains, tandis qu'*Ae. albopictus*, récemment introduit [20], probablement via le commerce intercontinental de pneumatiques, est plus présent au Sud, où il a tendance à le supplanter [21]. Bien qu'aucune épidémie de dengue n'aie été signalée dans ce pays, le virus y circule [22, 23]. Le silence apparent de la maladie, dont l'expression clinique est proche de celle du paludisme, pourrait résulter d'un biais de détection. Il est néanmoins admis que la transmission de la dengue est limitée par la biologie et la capacité vectorielle locale des populations de vecteur *Ae. aegypti*. Dans ce contexte, l'installation d'*Ae. albopictus*, pourrait modifier l'épidémiologie de la dengue au Cameroun (situation d'émergence).

Une approche multidisciplinaire

Le programme EPI-DENGUE a fédéré des équipes issues de disciplines différentes (virologie, épidémiologie, entomologie, géographie de la santé, ethnographie et modélisation) au travers d'opérations de recherche conjointement réalisées à différentes échelles spatiales : une échelle dite macro-géographique (correspondant à l'échelle des pays étudiés, Bolivie et Cameroun) et une deuxième dite micro-géographique (correspondant respectivement à la ville de Santa Cruz et aux villes de Garoua, Douala et Yaoundé).

A l'échelle macro-géographique, ces opérations ont concerné la distribution spatiale et écologique des vecteurs en Bolivie et au Cameroun, couplée à une évaluation de leur variabilité génétique (Bolivie et Cameroun) et de leur compétence vectorielle (Cameroun). Des études sur les flux migratoires (internationaux et nationaux) ont été réalisées au Cameroun et en Bolivie. Enfin une étude d'épidémiologie moléculaire des virus de la dengue a concerné les souches isolées en Bolivie de 1998 à 2008.

A l'échelle micro-géographique, des enquêtes multidisciplinaires transversales basées sur des échantillonnages réalisés selon un plan de sondage aléatoire en grappe, ont été mises en œuvre dans chacune des villes identifiées. Pour chacune des grappes, le statut sérologique des habitants et l'infestation entomologique ont été estimés conjointement à l'étude des caractéristiques

environnementales, sociogéographiques et ethnographiques, afin d'investiguer les corrélations avec le risque entomologique et la transmission de la dengue. Dans la mesure du possible, et en tenant compte des spécificités de chaque ville et pays, les enquêtes ont été, conduites dans un souci de standardisation maximum, notamment en ce qui concerne les questionnaires et les méthodes d'analyses statistiques. En Bolivie, deux enquêtes ont eu lieu à Santa Cruz durant le premier semestre des années 2007 et 2008. Elles ont concerné plus de 1000 individus prélevés à deux reprises au sein des 100 grappes échantillonnées (étude d'incidence). Au Cameroun les enquêtes sérologiques (prévalence) ont été réalisées fin 2006, respectivement dans les villes de Douala et de Garoua (790 et 730 échantillons). Une enquête, non programmée initialement dans le projet, a concerné la ville de Yaoundé et a fait suite à une épidémie de syndromes Dengue-like (700 échantillons). La totalité des sérums collectés a fait l'objet d'une recherche d'anticorps (IgG et IgM) dirigés contre les virus de la dengue par des techniques MAC ELISA et ELISA. Afin de confirmer la positivité des sérums et de déterminer le ou les sérotypes à l'origine de l'infection, des techniques de séroneutralisation ont été mises en oeuvre à partir d'un sous-échantillonnage des sérums positifs (IgM et/ou IgG). Des études, strictement disciplinaires, ont concernées différents aspects du comportement de l'homme et des vecteurs (bio-écologie, résistance aux insecticides...).

RESULATS

La dengue en Bolivie et au Cameroun

Pendant la période 2006-2008, les sérotypes DEN-1, 2 et 3 ont circulé dans l'ensemble des villes de l'orient bolivien [24] tandis que les virus DEN-1 et 2 ont été mis en évidence au Cameroun (séroneutralisation). La ville de Santa Cruz de la Sierra, a quant à elle, été frappée par deux épidémies successives au cours des saisons des pluies 2006-07 et 07-08 [24; 25]. Le taux de prévalence des IgM anti-dengue observé en 2008 (6,7%), a diminué significativement par rapport à 2007 (11,2%) alors que celui des IgG a augmenté (respectivement 61,1% et 52,7%). Le taux d'incidence annuel des séroconversions contre la dengue, mesuré sur la période 2007-2008, a été de 20,9%. Ainsi un cinquième de la population de la ville serait annuellement infecté par un virus de la dengue. Au moins deux sérotypes ont circulé simultanément au cours de chacune de ces épidémies : DEN-2 et 3, dans des proportions similaires, en 2007 (séroneutralisation et isolements); DEN-1 et 3 en 2008 (isolements). Le sérotype DEN-4 a été reconnu en séroneutralisation dans 0,5% des cas (articles en préparation). Les variants identifiés au cours de la décade 1998-2008 pour chaque sérotype, ont circulé pendant plusieurs années consécutives (5, 6 et 6 ans pour DEN-1, DEN2 et DEN-3 respectivement), alors que la co-circulation de deux ou même trois sérotypes était observée [24]. L'émergence de

nouveaux variants a été mise en évidence dans le cas des virus DEN-1 (épidémie de 2007) et DEN-2 (épidémie de 2001).

Au Cameroun les études de séroprévalence ont montré des traces de circulation des virus de la dengue dans les trois villes enquêtées, avec des prévalences en IgG de 60.8, 23 et 9% pour les villes de Douala, Garoua et Yaoundé respectivement [26, et article en préparation]. Les techniques de séroneutralisation ont permis de déterminer que deux sérotypes, DEN-1 et DEN-2, avaient été à l'origine des infections. Les très faibles taux d'IgM détectés (< 1%) militent en faveur d'une faible circulation des virus au moment de la réalisation des enquêtes. Ces résultats confirment donc la circulation des virus de la dengue au Cameroun à des niveaux beaucoup élevés que ce qu'il était antérieurement admis.

Le taux de prévalence des IgG dengue augmente avec l'âge pour atteindre un plateau vers l'âge de 45 ans à Garoua et vers l'âge de 25 ans à Douala et à Santa-Cruz.

Le rôle des moustiques dans la transmission et la circulation de la dengue

Pour les populations d'*Ae. aegypti* de Bolivie [27, et article en préparation], comme pour celles du Cameroun, [28, et article en préparation] les analyses de génétique des populations, menées à l'aide marqueurs microsatellite et de marqueurs mitochondriaux ont fait apparaître d'importants niveaux de structuration génétique à l'échelle des pays. Bien que celle-ci soit en partie due à l'isolement par la distance géographique, deux populations au Cameroun (Yaoundé et Buéa) et une en Bolivie (sud du pays) se sont révélées particulièrement différenciées suggérant une appartenance à des lignées génétiques différentes. Ce résultat démontre bien qu'en Amérique du Sud comme en Afrique Centrale, les patrons de colonisation/d'extinction/recolonisation sont probablement bien plus complexes et la diversité génétique plus importante que ce qu'il est généralement admis. En revanche, aucune structuration génotypique, n'été observée dans la ville de Santa Cruz, tant au niveau spatial qu'à celui de la typologie larvaire.

Concernant *Ae. albopictus*, les faibles niveaux de variabilité et de différenciation génétique (en comparaison avec ceux mesurés pour les populations locales d'*Ae. aegypti*) enregistrés pour les populations du Cameroun sont en adéquation avec l'invasion récente de l'espèce en Afrique Centrale accompagnée de phénomènes d'effet de fondation [29, et article en préparation]. Les études menées ont également suggéré que les populations du vecteur au Cameroun pouvaient être issues de plusieurs épisodes d'introduction à partir de zones de la région inter-tropicale. Au Cameroun, une étude du niveau de réceptivité de orale de l'espèce vis-à-vis du virus de la dengue-2, a permis de démontrer que les populations du vecteur invasif étaient réceptives au virus avec des niveaux globalement comparables à ceux observés pour l'espèce indigène *Ae. aegypti* [30]. La compétence vectorielle des

populations d'*Ae. aegypti* s'est quant à elle avérée plus faible que celle des populations originaires d'Asie ou d'Amérique du Sud. Des investigations menées lors d'une épidémie conjointe de dengue et de chikungunya survenue à Libreville (Gabon) en 2007 et basées sur la détection moléculaire des virus sur des lots de moustiques collectés dans les foyers épidémiques, suggèrent le rôle prépondérant d'*Ae. albopictus* dans la transmission. Il est néanmoins admis que la transmission de la dengue est limitée par la biologie et la capacité vectorielle locale des populations de vecteur *Ae. aegypti*. Dans ce contexte, l'installation d'*Ae. albopictus*, dont les performances pour transmettre les virus pourraient être supérieures à celles d'*Ae. aegypti*, est inquiétante car elle pourrait modifier l'épidémiologie de la dengue au Cameroun (situation d'émergence).

Le niveau d'infestation des deux vecteurs cibles a été estimé au moyen d'indices pré-imaginaux. Huit villes, réparties sur l'ensemble de la zone tropicale, ont été enquêtées en Bolivie. Les indices de Breteau (*Ae. aegypti* seul) y sont compris entre 200 à 400 en saison des pluies et restent à peine inférieures à 50 en saison sèche, valeurs hautement compatibles avec une transmission de la dengue tout au long de l'année. Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par les isolements de dengue obtenus à Santa Cruz pendant la saison sèche [24]. Des gîtes positifs ont toujours été rencontrés en abondance dans les espaces extra-domiciliaires : hôpitaux, centres de santé, hôtels [31] ainsi que dans les écoles et, classiquement, dans les cimetières [32]. Au Cameroun, les indices de Breteau calculés pour les villes de Garoua, Douala et Yaoundé étaient respectivement de 49, 32 et 19 [33, et article soumis]. Alors qu'à Garoua cette valeur traduit l'infestation par *Ae. aegypti* uniquement (la seule espèce présente à cette latitude), à Douala et Yaoundé elle représente l'infestation par *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. Pour ces deux dernières villes, les études ont montré qu'*Ae. aegypti* constituait l'espèce dominante à Douala, alors qu'à Yaoundé, c'est *Ae. albopictus* qui constituait l'espèce majoritaire. Dans les trois villes, les gîtes larvaires se sont largement révélés être des gîtes péri-domestiques (déchets divers), suggérant le rôle prépondérant du manque de gestion des déchets dans l'infestation par les deux vecteurs. En Bolivie, les gîtes potentiels sont également, dans leur grande majorité, péri-domiciliaires. A l'exception des vases à fleurs, des fûts destinés au stockage de l'eau et de divers ustensiles à usages domestiques, la plupart d'entre eux est constitué de pneus abandonnés et de divers déchets de petite taille [article en préparation] dont l'activité est étroitement liée aux précipitations. La durée du développement pré imaginal d'*Ae. aegypti* peut atteindre deux mois dans les conditions naturelles [article en préparation]. Le mode de fonctionnement des gîtes dépend donc de leur capacité à se maintenir en eau, leur production pouvant s'étaler dans ces conditions sur plusieurs mois, même en l'absence de pluie. Le taux de pique, évalué par ailleurs au moyen des anticorps IgG anti salive d'*Ae. aegypti*, est corrélé à l'abondance des gîtes dont le mode de fonctionnement présente un caractère semi-permanent [35, et article en préparation]).

Les données de la biologie des adultes d'*Ae. aegypti* obtenues en Bolivie suggèrent que ce moustique possède un comportement pour le moins opportuniste (article en préparation). Les femelles, quasi exclusivement anthropophiles (de l'ordre de 99%), sont à la fois exophiles et endophiles. Leur agressivité est nocturne et diurne. Leur longévité est moyenne et semble fonction de la nature des gîtes larvaires dont sont issues les

adultes. A Santa Cruz la densité est toujours très élevée en saison des pluies et pendant une grande partie de la saison sèche.

La transmission verticale chez *Ae. aegypti* a été mise en évidence en 2007 à Santa Cruz à des taux identiques (de l'ordre de 1%) à ceux observés en Asie. [article soumis].

Les risques d'apparition, de transmission et de circulation de la dengue

L'homme intervient d'une part dans la rapide extension spatiale, le long des axes routiers, des populations de vecteurs nouvellement introduites, d'autre part dans leur installation à cause de comportements liés aux modes de gestion des déchets et de l'eau qui favorisent la multiplication des gîtes larvaires. La mobilité est également le facteur essentiel dans la propagation de la maladie à l'échelle des deux pays. En Bolivie, les variants génotypiques semblent, dans tous les cas, provenir des pays voisins [24]. Leur diffusion a été mise en évidence en mettant en relation la hiérarchie des systèmes de villes, la variabilité des flux de personnes et de marchandises et l'extension des cas de dengue en fonction des écosystèmes favorables aux populations d'*Ae. aegypti* récemment réintroduites (Fig. 1) [article en préparation]. La transmission verticale observée chez *Ae. aegypti*, la sérologie ainsi que le maintien de plusieurs sérotypes dans une même localité, confirment par ailleurs l'endémisation de la dengue. Au Cameroun, l'introduction de la dengue depuis l'extérieur est avérée, tout au moins pour DENV-1, sérotype pour lequel il n'existe pas de cycle selvatique. L'installation d'*Ae. albopictus*, dont les performances pour transmettre les virus pourraient être supérieures à celles des populations camerounaises d'*Ae. aegypti*, est inquiétante car susceptible de modifier l'épidémiologie de la dengue (passage à une situation d'émergence puis à une situation d'endémisation).

L'approche géographique de la dengue à Santa Cruz en mettant en relation les systèmes éco-géographiques et la variabilité de l'expression de la maladie, montre qu'il existe une disparité spatiale du risque dengue (Fig. 2). Ces résultats sont confirmés par la sérologie qui révèle que, malgré une couverture immunitaire globale plus élevée, les taux d'attaque de l'épidémie de 2007 sont plus forts dans les quartiers centraux que dans la périphérie. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer cette hétérogénéité spatiale : (i) La différence de structuration de l'espace ne favorise pas, en périphérie, la dispersion du vecteur et donc du virus (habitat dispersé, végétation plus dense, densité de la population) ; (ii) Les différences au niveau des comportements individuels et collectifs (gestion de l'eau et des déchets) favorisent, dans le centre, les catégories de gîtes qui sont les plus productives en femelles adultes (la densité des femelles agressives, estimée mensuellement sur une année, est en effet plus élevée dans les quartiers périphériques).

L'activité de modélisation a mis en évidence l'importance des centres "vides" c'est-à-dire des lieux de rassemblement (marchés, écoles, gares...) dans la dispersion interurbaine du virus et donc dans la

propagation de l'épidémie [article en préparation]. La prise en compte des mobilités a, quant à elle, permis d'identifier les espaces parcourus en fonction du potentiel épidémique de la population [articles en préparation]. L'habitat proprement dit est, quant à lui, le site d'amplification de l'épidémie. Le comportement du vecteur est en effet particulièrement favorable au contact avec l'homme à la fois dans le domicile et le péri-domicile quelque soit le moment de la journée. L'homme assure la dissémination du virus d'un quartier à l'autre, le "dispatching" du virus se produisant essentiellement dans les lieux publics ou les lieux de travail.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Corriveau et al., 2003. La dengue dans les départements français d'Amérique : comment optimiser la lutte contre cette maladie. Paris, IRD Editions: 208 pp.
- [2] World Health Organisation, 1999. WHO Regional publication, SEARO, No 29.
- [3] Halstead SB, 1999. Lancet 353: 1100-1.
- [4] Almond et al., 2002. Vaccine 20: 3043-6.
- [5] Gubler, 1988, p 223-60, In Epidemiology of Arthropod-Borne Viral Disease Vol. 2, Ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 272 pp.
- [6] Wang et al., 2000. J. Virol., 74(7): 3227-34.
- [7] Hammon et al., 1960. Trans Assoc Am Phys 73: 140-15.
- [8] Soper , 1965. Am J Trop Med Hyg 14(6): 887-91
- [9] Guzman et al., 1990. Am J Trop Med Hyg 42(2): 179-84.
- [10] Guzman et al., 2003. J Clin Virol 27: 1-13.
- [11] Siqueira et al., 2005. Emer Inf Dis 11(1): 48-53.
- [12] Rodier et al., 1996. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 90: 237-40.
- [13] Gubler et al., 1986. Am J Trop Med Hyg 35: 1280-84.
- [14] Gonzalez et al., 1985. Bull Soc Path Exo 78(1): 7-14.
- [15] Saluzzo et al., 1986. Bull Soc Path Exo 79: 313-22.
- [16] Severo, 1956. Boll Offic Sanit Panam 6 : 485-98.
- [17] Mutebi et al., 2004. Emerg Infect Dis. 10(9): 1657-60.
- [18] Forattini, 1986. Rev Sau Pub Sau publ, San Paulo 20: 244-5.
- [19] Van Der Stuyft et al., 1999. Lancet 353:1558-62.
- [20] Fontenille & Toto, 2001. Emer Infect Dis 7: 1066-7.
- [21] Simard F et al. ,2005. J. Med. Entomol. 42
- [22] Krippner, 2002. J Travel Med 9(5): 273-4.
- [23] Ndip, et al., 2004. Emerg Infect Dis 10(3): 432-7.
- [24] Roca et al., 2008. Vector Borne Zoo Dis: 9(3):337-44
- [25] Roca et al., 2009. Rev. Enf. Infec. Trop. Cenotrop 1(1): 6-11
- [26] Demanou et al., 2009, Communication Orale (COA04). XV^e Actualités du Pharo : « Arboviroses tropicales », Marseille, 17-19 septembre 2009.
- [27] Paupy et al., 2009. Communication Orale (COA05). XV^e Actualités du Pharo : « Arboviroses tropicales », Marseille, 17-19 septembre 2009.
- [28] Kamgang et al., 2009. Communication Affichée (957), ASTMH 58th Annual Meeting, Washington, 18-22 Novembre 2009.
- [29] Kamgang et al., 2009. Communication orale (719), ASTMH 58th Annual Meeting, Washington, 18-22 Novembre 2009.
- [30] Paupy et al., 2009 Sep 2 (in press).
- [31] Callata et al., Rev. Enf Infec Trop Cenotrop (in press).

- [32] Barja Simon et al., 2009. Rev Enf Infecc Trop Cenetrop. 1(1): 29-36.
- [33] Kamgang et al., 2009. Communication Affichée (CAE02). XV^e Actualités du Pharo : « Arboviroses tropicales », Marseille, 17-19 septembre 2009.
- [34] Mouchet et al., 2009. Communication Orale (COA06). XV^e Actualités du Pharo : « Arboviroses tropicales », Marseille, 17-19 septembre 2009.

Figure 1 : Total des cas de dengue recensés pour la période 2003 - 2007

