



HAL
open science

Déterminants individuels et collectifs de l'infection à virus Chikungunya dans la population réunionnaise

Akpéné Fred

► **To cite this version:**

Akpéné Fred. Déterminants individuels et collectifs de l'infection à virus Chikungunya dans la population réunionnaise. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00758329

HAL Id: dumas-00758329

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00758329>

Submitted on 28 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2012

N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Akpéné FRED
Née le 12 août 1980 à Lomé (Togo)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 22 OCTOBRE 2011

**DETERMINANTS INDIVIDUELS ET COLLECTIFS
DE L'INFECTION A VIRUS CHIKUNGUNYA DANS
LA POPULATION REUNIONNAISE**

**PRÉSIDENT DU JURY: Monsieur le professeur Pierre
CZERNICHOW**

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le docteur Patrick GERARDIN

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le professeur Pierre Czernichow

MEMBRES du jury de la thèse :

Monsieur le professeur Jacques Benichou

Monsieur le professeur Jean Christophe Plantier

Monsieur le professeur Denis Malvy

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le docteur Patrick Gérardin

ANNEE UNIVERSITAIRE 2010 - 2011
U.F.R. DE MÉDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph.
LAURET - HPIGUET - C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN J.ANDRIEU-GUITRANCOURT
-
M.BENOZIO-J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R.COLIN - E.
COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD J.P
FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.
HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R.
LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P.
LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B.
MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY -
P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.
PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme
SAMSONDOLLFUS– J.C. SCHRUB - R.SOYER -
B.TARDIF -TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ -
P.TRON -C.WINCKLER - L.M.WOLF

I – MÉDECINE

PROFESSEURS :

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)

M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de Communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET Gériatrie.	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne –
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-Gastro-Entérologie
M. Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie Orthopédique –
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation Chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Philippe HECKETSWEILER	HCN	Hépto - Gastro/Policlinique
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Patrick LE DOSSEUR	HCN	Radio pédiatrie

M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Jean-François LEMELAND	HCN	Bactériologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement Et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation Médicale, Médecine D'urgence
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie

M. Jacques THIEBOT	HCN	Radiologie et imagerie médicale
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation Chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS A MI-TEMPS :

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation Chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation Chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la Santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique

Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, Cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS AGRÉGÉS OU CERTIFIÉS :

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Michèle GUIGOT	UFR	Sciences humaines - Techniques D'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS :

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON	(PU-PH) Biophysique
M. Jean COSTENTIN	(PU-PH) Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	(PU-PH) Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Jean-Louis PONS	(PU-PH) Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE	(PU-PH) Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

Mme Dominique ANDRE	Chimie analytique
Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON (Délégation)	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA	(MCU-PH) Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN	(MCU-PH) Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIÉ :

M. Jean- Pierre GOULLE	Toxicologie
-------------------------------	-------------

MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ :

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGRÉGÉ OU CERTIFIÉ :

Mme Anne- Marie **ANZELLOTTI** Anglais

ATTACHÉES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

Mlle Virginie **SEGUIN** Botanique
Mlle Sophie **RABEAU** Chimie Générale et Minérale
Mlle Laetitia **LE GOFF** Parasitologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Économie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFÉRENCES :

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su **Ruan**

**Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les
Opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées
doivent**

**Être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.**

Remerciements

Au CHU de Rouen, à l'Université Victor Segalen ainsi qu'au CHU de Saint Pierre pour m'avoir permis de réaliser cette expérience professionnelle riche de sens.

Au CIC-EC et à toute son équipe pour leur accueil chaleureux, leur gaîté de cœur et m'avoir donné goût à la recherche en santé communautaire

Au Dr Favier et au Dr Gérardin pour leur confiance placée dans ce travail, leur écoute et les nombreuses émulations intellectuelles suscitées.

Merci à Brigitte, Sylvaine 1 et 2, Nadège, Corinne et Chantal pour m'avoir toujours mise à l'aise et encouragée.

Merci à Adrian Fianu pour sa patience et ses nombreux conseils statistiques.

Aux biostatisticiens, médecins, chargés de projets, data manager et stagiaires du CIC-EC qui travaillent avec détermination pour valoriser la recherche en Santé Communautaire sur l'île de La Réunion.

A toute la population de l'île de La Réunion pour sa générosité de cœur

A toute l'équipe de l'Association CALS Sud, ainsi que ses membres, pour m'avoir entraînée dans leur énergie positive et m'avoir transmis leur esprit sportif.

A Valérie, Marie-Thérèse, Claire et Klodi pour leur soutien de cœur.

Aux pratiquants rouennais.

Au Pr Pierre Czernichow pour la liberté qu'il laisse aux internes pendant leur internat, leur Permettant d'explorer toutes les voies

J'exprime toute ma reconnaissance au Pr Benichou, au Pr Plantier, au Pr Malvy pour avoir accepté de contribuer à l'amélioration de ce travail par leur participation au jury de thèse

Aux Dr Froment, Pr Merle, Dr Tivolacci, Dr Josset, Dr Ladner du DESP de Rouen qui ont été de bons conseils tout au long de mon internat.

Remerciements à l'ensemble des internes en Santé Publique rouennais et au Dr Marini.

A mes parents pour tout le courage et la détermination qu'ils m'ont transmis ainsi que les rêves qu'ils m'ont toujours encouragés à vivre

A mes frères et à ma sœur, Bobo, Diane et Enyacio pour leur inspiration perpétuelle et leurs nombreux encouragements

Merci d'être des modèles pour moi par votre professionnalisme et votre Coeur

A mon très cher et tendre conjoint, Florian pour sa présence continuelle et son soutien indéfectible

A la famille Pradines et Gibanel pour leur confiance.

A mon Maître Bouddhique Daisaku Ikeda,

“ To be never defeated is the glorious Path to Victory and Happiness in this Life”

INDEX

I. L'INFECTION A VIRUS CHIKUNGUNYA DANS LA LITTÉRATURE19
I.-1 LE VIRUS CHIKUNGUNYA (CHIKV)19
I.-1.1 Généralités sur le virus Chikungunya au sein des Alphavirus19
I.-1.2 Particularités virologiques des souches africaines et asiatiques23
I.-1.3 Généralités sur les méthodes de diagnostic virologique25
I.-1.4 Généralités sur les méthodes de diagnostic sérologique26
I.2 LES VECTEURS28
I.-2.1 Etude comparative des vecteurs <i>Aedes (Stegomyia) aegypti</i> et <i>Ae. Albopictus</i>28
I.-2.2 Cycle de reproduction virale chez <i>Aedes Albopictus</i>33
I.-2.3 Réservoirs de virus potentiels chez les primates de l'Océan indien34
I.-3 LA FIEVRE CHIKUNGUNYA (CHIKF) CHEZ L'HOMME35
I.-3.1 Généralités sur les modes de transmission de la maladie35
I.-3.2 Evolution naturelle de la maladie et acquisition de l'immunité36
I.-3.3 Morbidité de la CHIKF à la phase aiguë36
I.-3.4 Mortalité et morbidité à long terme de la CHIKF38
I.-4 L'EPIDEMIE DE CHIKF DANS L'OCEAN INDIEN41
I-4.1 Dynamique de transmission et système de surveillance41
I-4.2 Mesures de contrôle de la transmission communautaire/individuelle45
I-4.3 Impact de l'infection en population : les enquêtes de séroprévalence50
I-4.4 Déterminants de l'infection à CHIKV55
I.-5 GENERALITES SUR LES OUTILS UTILISES61
I-5.1 Généralités sur les enquêtes transversales et leurs modèles statistiques61
I-5.2 Généralités sur les scores prédictifs : discrimination et calibration64
I.-6 SYNTHÈSE67
I-6.1 Acquis et limites dans les connaissances des déterminants de l'infection67
I-6.2 Hypothèses de recherche69
I-6.3 Objectifs70

II L'ENQUETE SEROCHIK.....	71
II.-1 POPULATIONS ET METHODES	71
II.-1.1 Cadre de l'étude : l'enquête de séroprévalence SEROCHIK.....	71
II.-1.2 Création de l'échantillon SEROCHIK.....	71
II.-1.3 Recueil des données SEROCHIK.....	72
II.-1.4 Géolocalisation des participants séropositifs/négatifs.....	74
II.-1.5 Recueil des données géo climatiques.....	75
II.-1.6 Utilisation d'un indicateur du niveau socio-économique des communes.....	75
II.-1.7 Utilisation d'un score d'exposition au CHIKV.....	76
II.-2 CREATION DE LA BASE DE DONNEES ET STRATEGIES D'ANALYSE STATISTIQUE.....	78
II.-2.1 Constitution d'une nouvelle base de données.....	78
II.-2.2 Modalités d'échantillonnage de la population SEROCHIK	79
II.-2.3 Analyse bi variées des déterminants individuels et contextuels de l'infection.....	80
II.-2.4 Analyse multi variées des déterminants individuels et contextuels de l'infection.....	81
II.-2.5 Impact des déterminants et du modèle en termes de prédiction du risque infectieux.....	83
II.-2.6 Application de l'indicateur du niveau socio-économique des communes.....	84
II.-2.7 Application du score d'exposition.....	84
III.3 RESULTATS.....	85
II.-3.1 Description générale de la population analysée.....	85
II.-3.2 Analyse bi variées des déterminants individuels et contextuels de l'infection.....	91
II.-3.2.1 Analyses comparative des taux de séroprévalence.....	91
II.-3.2.2 Analyses bi variées des déterminants de l'infection.....	96
II.-3.3 Analyse multi variées des déterminants individuels et contextuels de l'infection.....	103
II.-3.3.1 Modèles distincts des déterminants individuels et contextuels.....	103
II.-3.3.2 Modèles combinant les déterminants individuels et contextuels.....	107
II.-3.4 Impact du modèle final des déterminants de l'infection.....	111
II.-3.5 Analyse des nouveaux scores d'exposition.....	113

II.-3.6 Description spatiale de l'hétérogénéité de la séroprévalence dans la population source.....	117
III.DISCUSSION.....	118
III.-1CRITIQUE DES METHODES.....	118
III.-1.1 Avantages et limites de l'échantillonnage par méthode KISH.....	118
III.-1.2 Avantages et limites du recueil des données déclaratives.....	119
III.-1.3 Choix du modèle de régression à une prévalence très supérieur à 10%.....	125
III.-1.4 Validité interne des modèles séparés des déterminants.....	130
III.-2 CRITIQUE DES RESULTATS.....	133
III.-2.1 Validité externe des modèles séparés des déterminants de l'infection.....	133
IV. CONCLUSION.....	140
V. PERSPECTIVES.....	142
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	143
VII. ABREVIATIONS.....	153
VIII ANNEXE	
a. Questionnaire SEROCHIK.....	156
b. Fiche d'observation de l'habitat.....	170
c. Affiche d'une campagne de prévention contre le Chikununya.....	172
IX RESUME.....	173

LISTE DES FIGURES et TABLEAUX

Figure 1 : Aspects microstructuraux du virus chikungunya.....	21
Figure 2 : Diffusion du CHIKV dans l’Océan indien.....	22
Figure 3 : Répartition mondiale du virus CHIKV en 2007.....	22
Figure 4 : Liaison phylogénétique entre les 99 différents variants du virus chikungunya obtenus à partir du séquençage de la protéine E1.....	23
Figure 5 : Modélisation 3D de la protéine d’enveloppe E1 du CHIKV.....	24
Figure 6 : Diagnostic biologique de l’infection à virus Chikungunya.....	25
Figure 7 : Caractères morphologiques des <i>Aedes (Stegomyia)</i> , vecteurs du CHIKV.....	28
Figure 8 : Répartition d’ <i>Aedes Aegypti</i> et <i>Ae. Albopictus</i> dans la zone du Sud-Ouest de l’Océan indien.....	29
Figure 9 : Distribution mondiale d’ <i>Aedes Albopictus</i>	30
Figure 10 : Distribution d’ <i>Aedes albopictus</i> en Europe en mars 2012	31
Figure 11 : Distribution d’ <i>Aedes albopictus</i> à l’île de La Réunion.....	32
Figure 12 : Cycle de reproduction d’ <i>Aedes albopictus</i>	33
Figure 13 : Atrophie sévère de la substance blanche chez un nourrisson de 4 mois après une encéphalite par infection materno-fœtale.....	40
Figure 14 : Courbe épidémique du Chikungunya à La Réunion en 2005, 2006 et 2007	42
Figure 15 : Schéma du dispositif de surveillance rapporté au Chikungunya	43
Figure 16 : Organisation du réseau des médecins sentinelles.....	43
Figure 17 : Taux d'attaques cumulés par commune entre décembre 2005 et avril 2006, calculés d'après les médecins du réseau sentinelle	44
Figure 18 : Exemple de gîte larvaire anthropique: un vase à fleur.....	45
Figure19 : Réseau d'entomosurveillance d' <i>Aedes albopictus</i> et quartiers soumis à la démoustication, La Réunion, 2005-2007.....	46
Figure 20 : Diagramme de sélection de la population d’analyse	79
Figure21 : Distribution par tranches d’âge de la population analysée.....	87

Figure 22 : Taux de séoprévalence en fonction de l'âge, île de La Réunion.....	91
Figure 23 : Taux de séoprévalence selon la microrégion, île de La Réunion.....	94
Figure24 : Distribution des sujets séropositifs par commune, île de La Réunion.....	94
Figure 25 : Taux de séoprévalence selon l'altitude, île de La Réunion... ..	95
Figure 26 : Distribution des valeurs du score M2.....	114
Figure 27 : Courbe ROC du score d'exposition M2.....	115
Figure 28 : Ecart entre probabilités attendues et observées par décile de probabilité du score M2.....	115
Figure 29 : Cartographie de la séoprévalence au niveau des IRIS	117
Figure 30 : Distribution d'une fonction de Poisson.....	127

TABLEAUX

Tableau 1 : Le virus du chikungunya au sein du genre des Alphavirus et du complexe antigénique des virus dits " arthritogéniques " Semliki Forest	20
Tableau 2 : Synopsis des informations acquises sur le Chikungunya par les enquêtes de séroprévalence post-épidémiques, 2004-2007	54
Tableau 3 : Séroprévalence, Odds Ratios (OR) et fractions attribuables ajustés en population (FAP) des déterminants de l'infection à Chikungunya chez 2106 personnes de 15 ans et plus, La Réunion, 2006.....	56
Tableau 4 : Synopsis des déterminants de l'infection à CHIKV retrouvés dans les enquêtes de séroprévalence, 2005-2007.....	58-59
Tableau 5 : Caractéristiques des scores socio-environnementaux d'exposition.....	77
Tableau 6 : Description de l'échantillon SEROCHIK comparativement à la population générale..	86
Tableau 7 : Description de l'échantillon SEROCHIK (≥ 15 ans), comparé à la population générale.	88
Tableau 8 : Déterminants individuels du CHIKV en analyse bivariée	97
Tableau 9 : Déterminants contextuels du CHIKV en analyse bivariée.....	98
Tableau 10 : Facteurs de confusion des scores de connaissance	100
Tableau 11 : Facteurs de confusion à l'application des insecticides.....	101
Tableau 12 : Modèles des déterminants individuels du CHIKV.....	104
Tableau 13 : Modèles des déterminants contextuels du CHIKV.....	106
Tableau 14 : Analyse comparée de trois types de modèles (log-binomial, Poisson, logistique) prédictifs des déterminants du risque infectieux à CHIKV	107
Tableau 15 : Fractions attribuables en population pour chaque « déterminant causal ».....	111
Tableau 16 : Caractéristiques des nouveaux scores d'exposition.....	114

INTRODUCTION

I. L'INFECTION A VIRUS CHIKUNGUNYA DANS LA LITTÉRATURE

I.-1 LE VIRUS CHIKUNGUNYA (CHIKV)

I.-1.1 Généralités sur le virus Chikungunya au sein des Alphavirus.

Les arbovirus, pour "arthropode borne virus" font partie des agents pathogènes responsables de maladies infectieuses transmises par des vecteurs de type arthropode tels que les moustiques, tiques et phlébotomes (Powers A.M & Logues C.H, 2007). Le terme de "maladie infectieuse émergente" (*Emerging Infectious Disease*) caractérise l'apparition de maladies non connues dans une zone géographique et une population déterminées. Il peut s'agir du retour d'une pathologie préalablement contrôlée ou éradiquée, d'un nouveau mode de transmission, ou d'une maladie nouvelle dont le germe n'avait pas été encore identifié (Flahault A & Zylberman P, 2008).

Les Arbovirus regroupent 5 familles de virus : les *Flaviviridae* (virus de la Fièvre Jaune, de la Dengue, West Nile, etc...), les *Bunyaviridae* (Fièvre de la Vallée du Rift, fièvre hémorragique de Crimée-Congo, etc..), les *Rhabdoviridae* (*virus de la rage, etc...*), les *Reoviridae* (peu ou pas pathogènes pour l'Homme, à l'exception du rotavirus, non transmis par un vecteur mais pourtant rattaché à ce groupe), enfin les *Togaviridae*, responsables de syndromes "Dengue-like" avec exanthème, ainsi que d'atteintes viscérales modérées à sévères. Le genre Alphavirus (**Tableau 1**) appartient à la famille *Togaviridae* qui comprend 29 espèces virales dont six pathogènes pour l'Homme (Weaver S.C et al., 2012), parmi lesquelles le virus Chikungunya (CHIKV). Le CHIKV n'a pas d'immunité croisée avec les autres arbovirus, tel que celui de la Dengue, par exemple, si bien qu'un individu peut être co-infecté par ces deux virus (Chahar H.S et al., 2009).

Le CHIKV a été isolé pour la première fois en 1953 en Tanzanie au décours d'une épidémie touchant plusieurs villages des hauts plateaux de la province Sud du pays (Lumsden W.H.R, 1955; Robinson M.C., 1955; Ross W.R, 1956).

Le CHIKV est proche sur le plan antigénique de deux alphavirus : les virus Mayaro et Semliki Forest (Schuffenecker I et al., 2006). Le CHIKV serait possiblement originaire d'Afrique centrale et de l'Est avec un cycle de transmission forestier entre primates et plusieurs espèces d'Aèdes. Quelques cas sporadiques en milieu urbain ont été rapportés. Une hypothèse avance un échappement au cycle selvatique en Afrique et en Asie du fait d'une urbanisation croissante ainsi qu'une adaptation du vecteur à l'Homme (Staples J.E et al., 2009). En 2004, le virus est réapparu sous forme épidémique au Kenya. En 2005, pour la première fois, d'importantes épidémies ont touché les îles de l'Océan indien,

rapportant un mode de propagation semblable à celui de la Dengue aux Antilles françaises, c'est-à-dire selon une transmission vecteur-humain-vecteur.

Tableau 1 : le virus du chikungunya au sein du genre des Alphavirus et du complexe antigénique des virus dits " arthritogéniques " Semliki Forest, d'après (Powers A.M & Logues C.H, 2007).

Complexe antigénique	Espèces * †
Barmah Forest	Barmah Forest virus (BFV)
Encéphalite équine de l'Est	Eastern equine encephalitis virus (EEEV)
Middelburg	Middelburg virus (MV)
Ndumu	Ndumu virus (NV)
Semliki	Bebavirus virus (BEBV), Chikungunya virus (CHIKV), Getah virus (GETV), Mayaro virus (MAYV), O'Nyong Nyong virus (ONNV), Ross River virus (RRV), Semliki Forest virus (SFV), Una virus (UNAV)
Encéphalite équine du Vénézuéla	Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV), Mosso das Pedras virus (MDPV), Everglades virus (EVEV), Mucambo virus (MUCV), Tonate virus (TONV), Pixuna virus (PIXV), Cabassou virus (CABV), Rio Negro virus (RNV)
Encéphalite équine de l'Ouest	Aura virus (AURAV), Sindbis virus (SINV), Whataroa virus (WHAV), Fort Morgan virus (FMV), Highland J virus (HJV), Western equine encephalitis virus (WEEV)
Non classifiés	Trocar virus (TROV), Salmon pancreas diseases virus (SPDV), Southern elephant seal virus (SESV)

* Classification des espèces conforme au plus récent rapport du comité international de taxonomie des virus (ICTV); complexes antigéniques tels que distingués par le sous comité des interrelations parmi les arbovirus catalogués.

† Abréviations. ICTV entre parenthèses

Communément aux autres Alphavirus, le CHIKV est composé d'un ARN simple brin thermosensible à polarité positive. Sa taille est de 70 nanomètres de diamètre et son poids approximatif est estimé à 119 kb. Il est constitué d'une capsid protéique et d'une enveloppe lipoprotéique empruntée à l'hôte (**Figure 1**). Cette enveloppe est composée de deux glycoprotéines de surface majeures, E1 et E2, ainsi que d'une protéine accessoire de taille moindre, E3 (Powers A.M & Logues C.H, 2007).

La réplication des virions est intra-cytoplasmique. Elle peut être très élevée jusqu'à plusieurs millions de copies par millilitre. Ainsi, reproduite ex vivo après amplification sur cellules de moustiques, plusieurs dizaines de millions de particules virales sont obtenues par millilitre de surnageant de culture. Autre caractéristique commune aux arbovirus, le CHIKV possède un fort pouvoir mutagène : les erreurs de réplication ne sont pas corrigées par sa polymérase, ce qui augmente le risque de mutation à chaque cycle répliatif et ses chances évolutives.

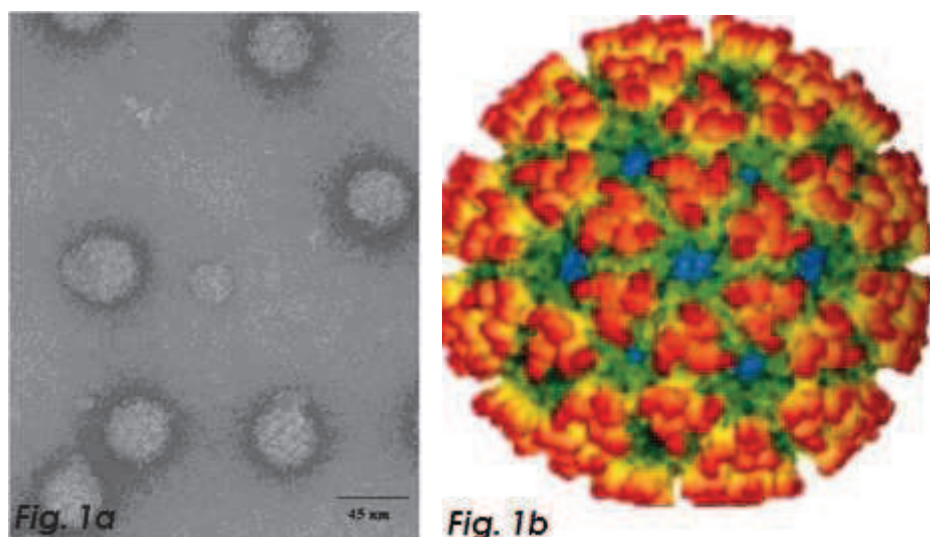


Figure 1. Aspects microstructurels du virus chikungunya. Micrographie électronique (ME) de virions de CHIKV purifiés (Fig. 1a. ◀), d'après *Simuzu M et al., 1984*, repris dans *Powers A.M & Logue C.H, 2007*. Reconstruction tridimensionnelle possible à partir d'une ME du SFV (Fig. 1b. ▶), d'après *Mancini EJ et al., 2000*.

L'histoire de la propagation du CHIKV pendant les vagues épidémiques 2005-2006 dans l'Océan indien est représentée à la **Figure 2**. La distribution géographique du virus en 2007, à l'issue de ces vagues épidémiques, recouvrant les zones endémiques (Afrique centrale, Afrique de l'Ouest et de l'Est, Asie du Sud-Est, sous continent Indien), épidémiques (Océan indien, Sri Lanka, Singapour), et les zones tempérées d'exportation (Europe, Australie, Japon), est représentée au niveau mondial. (**Fig 3**).



Figure 2. Diffusion du CHIKV dans l’Océan indien à partir du Kenya vers les Comores (→), puis à partir de La Réunion (→), d’après Schuffenecker *et al.*, 2006.

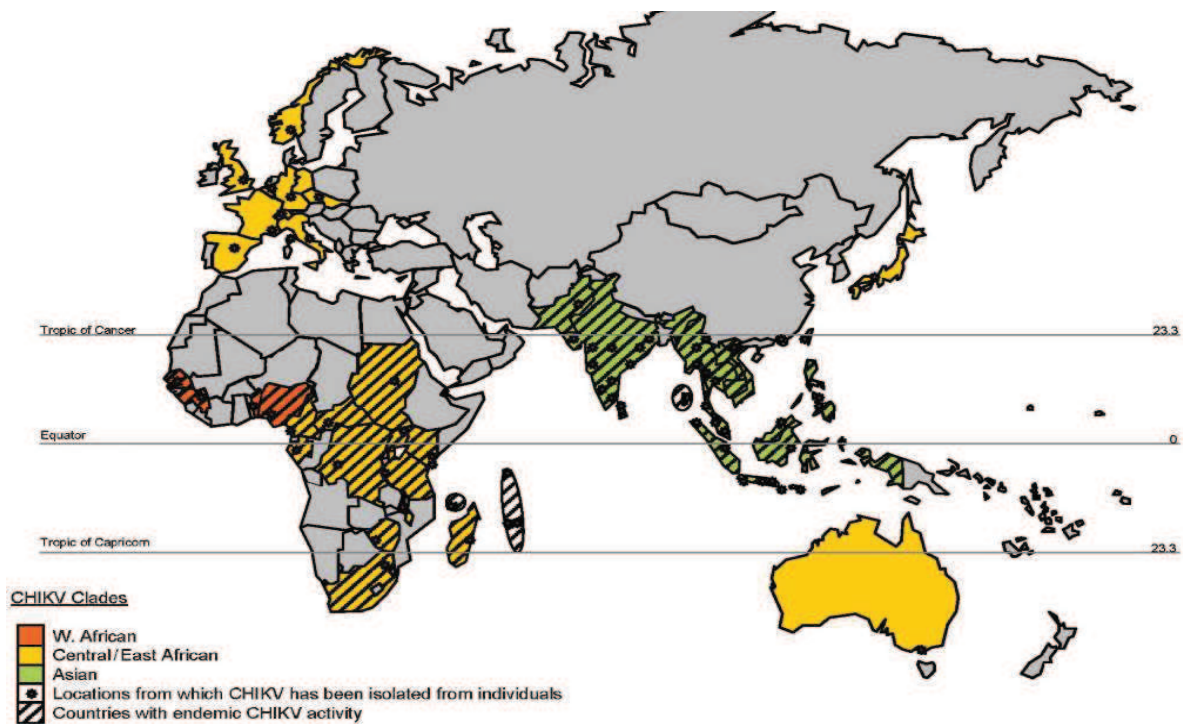


Figure 3. Repartition mondiale du virus CHIKV en 2007 d’après Powers A.M & Logue C.H, 2007. Mis à part l’épidémie d’environ 250 cas d’Emilie-Romagne en Italie en juillet-septembre 2007, en Europe, au Japon et en Australie, il s’agit de cas importés.

I.-2.1 Particularités virologiques des souches africaines et asiatiques

Les études d'épidémiologie moléculaire ont identifié à l'origine deux grands groupes de souches de CHIKV phylogénétiquement différents : un premier groupe homogène de génotypes viraux comprenant l'ensemble des isolats des patients natifs d'Afrique de l'Ouest, un second regroupant des souches virales issues d'un génotype unique, commun aux isolats des patients natifs d'Asie, d'Afrique centrale, de l'Est et du Sud (**Figure 4**). Au sein de ce second groupe, les souches asiatiques présentent un génotype différent de celui des souches africaines, ce qui permet actuellement d'individualiser trois groupes distincts: le génotype ouest Africain, le génotype asiatique historique (Indes 1960-1970, Malaisie), le génotype circulant actuellement (Océan indien 2005-2006, Indes 2006) (*Powers A.M & Logues C.H, 2007*).

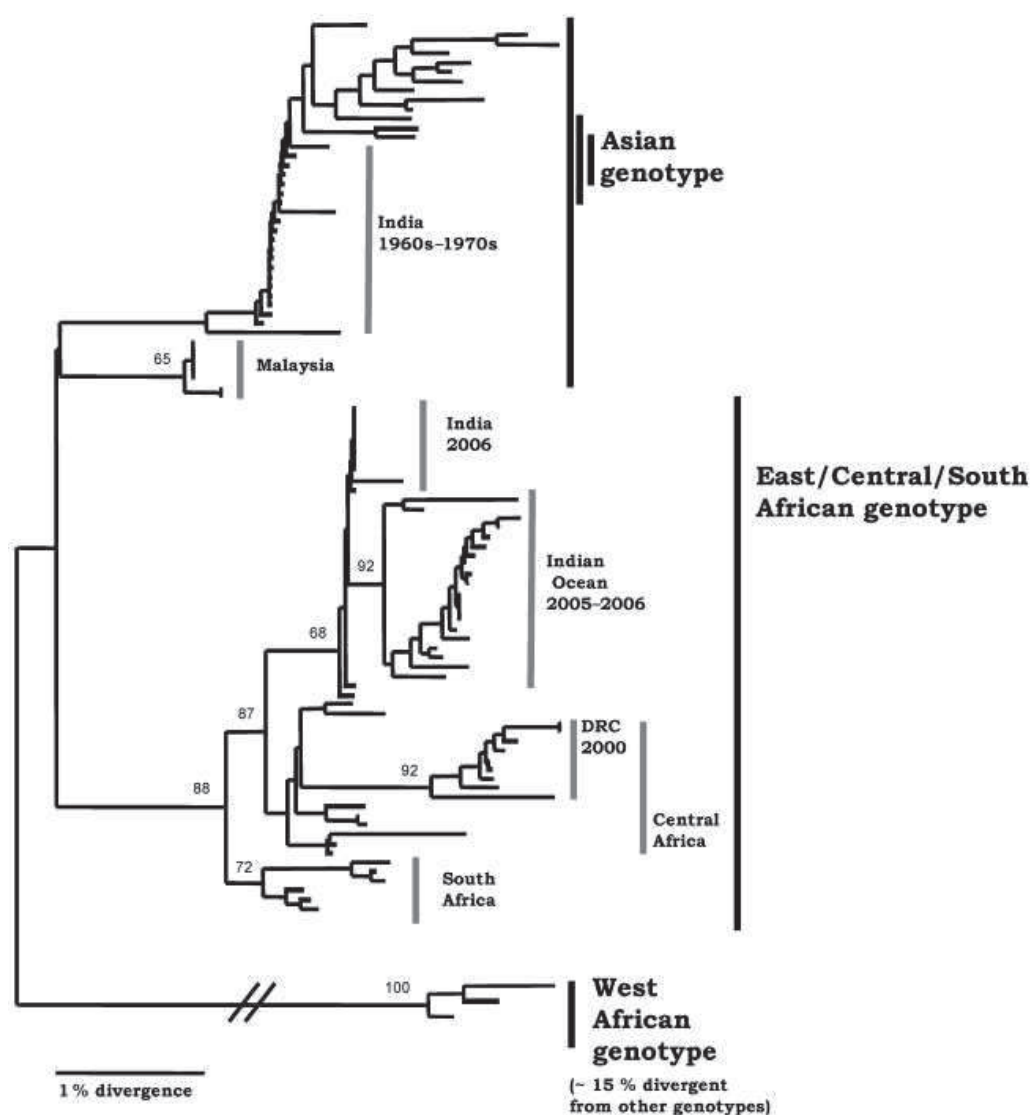


Figure 4. Liaison phylogénétique entre les 99 différents variants du virus chikungunya obtenus à partir du séquençage de la protéine E1, d'après Powers A.M & Logues C.H, 2007.

C'est l'étude initiée par la plateforme de génotypage des pathogènes du Centre National de Référence (CNR) des Arbovirus de l'Institut Pasteur qui a permis de retracer l'origine et l'évolution du

CHIKV dans l'Océan indien (*Schuffenecker I et al., 2006*). Ainsi, le séquençage total de six souches virales isolées chez des malades de Madagascar, ainsi que le séquençage partiel de la protéine d'enveloppe E1 du virus chez 127 patients de La Réunion et des îles voisines, a montré que les souches virales de l'Océan indien étaient proches entre elles et apparentées aux souches d'Afrique de l'Est, d'Afrique Centrale et d'Afrique Australe. Autrement dit, le virus à l'origine des épidémies dans les îles de l'Océan indien a été importé depuis le continent africain, puis a migré des Comores vers la Réunion (**Figure 2**) (*Schuffenecker I et al., 2006*). Cette première étude phylogénétique montre que la souche africaine a ensuite migré vers le continent asiatique, notamment le sous continent Indien [6], ce qui a été confirmé par une deuxième étude menée dans trois états Indiens (*Yergolkar P.N et al., 2006*).

Une mutation au niveau de la structure de la protéine d'enveloppe E1 du CHIKV a été observée dès le début de l'épidémie (*Schuffenecker I et al., 2006*). Il s'agit de la mutation E1-A226V (**Figure 5**). La protéine E1 est impliquée dans l'attachement du virus aux membranes cellulaires du moustique et dans la multiplication du virus chez ce vecteur. Cette mutation était inexistante un mois avant l'épidémie à La Réunion. Elle a été ensuite retrouvée dans plus de 90 % des isolats obtenus peu après Septembre 2005 (*Schuffenecker I et al., 2006; Pialoux G et al., 2007*). Il est actuellement admis que celle-ci a permis une meilleure adaptation du virus à son nouveau vecteur, l'*Aedes Albopictus*, favorisant ainsi la compétence vectorielle (*Tsetsarkin K.S et al., 2007; Vazeille M et al., 2007*), source de meilleure répllication et dissémination virale. Le virus s'est dès lors mieux transmis au sein d'une population naïve.



Figure 5. Modélisation 3D de la protéine d'enveloppe E1 du CHIKV, d'après Schuffenecker I et al., 2006. L'étoile montre la substitution A-V en position 226.

D'après certains auteurs, la mutation E1-A226V aurait pu être elle-même favorisée par la mutation E2-I211T qui confère une adaptabilité au genre *Aedes* (*Ng L.C & Hapuarachchi H.C., 2010*).

L'amplitude sans précédent de l'épidémie de 2005-2006 sur l'île de La Réunion (266.000 cas cliniques déclarés aux autorités) ainsi que la sévérité des cas observés (formes graves admises en réanimation, mortalité directe et indirecte, transmission materno-néonatale) a fait suspecter que la mutation E1-A226V avait également rendu le virus plus virulent (*Schuffenecker I et al., 2006; Pialoux G et al.,*

2007). L'outil moléculaire a en effet permis de retrouver un scénario évolutif susceptible d'argumenter cette hypothèse à partir de 14 variations nucléotidiques observées dans six séquences complètes de l'ancêtre commun isolé en mars 2005, révélant une évolution adaptative du virus en quatre phases. Ainsi, la mutation E1-A226V a été constamment retrouvée dans les isolats responsables d'encéphalopathie néonatale ou de méningoencéphalite chez le patient Réunionnais. Cependant, cette mutation a également été retrouvée dans les formes cliniques non compliquées de la maladie, si bien que son imputabilité pour expliquer la neurovirulence accrue de la souche circulante de CHIKV demeure qu'une hypothèse, le neurotropisme du virus ayant été suspecté dès l'épidémie dans la région de Madras en 1965 (*Thiruvengadam K.V et al., 1965; Jadhav V et al., 1965*).

I.-1.3 Généralités sur les méthodes de diagnostic virologique

Il existe deux méthodes de détection directe et indirecte de type qualitatif et quantitatif. L'infection par le CHIKV est confirmée par la mise en évidence de son ARN viral ou de ses anticorps spécifiques (*Grivard P et al., 2007*). Le choix de la méthode diagnostique est fonction du volume de l'échantillonnage et de la phase clinique rapportée au début des symptômes.



Figure 6. Diagnostic biologique de l'infection à virus Chikungunya, inspiré de *Pialoux G et al., 2007*.

La méthode directe par Reverse Transcriptase Polymerase Chain reaction (RT-PCR), à partir du sérum de patients en phase aigue virémique, est actuellement la méthode de choix pour confirmer le diagnostic d'infection à CHIKV pendant la première semaine de la maladie. Cette méthode, à la fois sensible et spécifique, est facile à appliquer et son résultat obtenu rapidement, en quelques heures.

In vitro, le seuil minimal de détection par RT-PCR pour le CHIKV a pu être abaissé, de près de 5.000 copies d'ARN viral à 40 copies, ce qui nécessite aujourd'hui une quantité faible d'échantillon (*Laurent P et al., 2007*).

La charge virale plasmatique produite à raison de 10^6 - 10^7 virions/ml peut persister jusqu'à 12 jours après le début des symptômes (*Schuffenecker I et al., 2006*). Actuellement, cette méthode permet aussi d'identifier simultanément également le virus de la Dengue et du West-Nile grâce aux kits "multiplex" (*Naze F et al., 2008*). Indispensable au diagnostic clinique et au traitement des malades, cette méthode est cependant peu appropriée d'un point de vue épidémiologique à l'identification rétrospective de cas prévalents, du fait d'une fenêtre de positivité relativement courte.

D'autres méthodes existent. A partir de sérums collectés dans les sept premiers jours de l'infection, le virus est injecté dans des cellules de moustiques, de mammifères ou de souris à partir desquelles la multiplication virale est possible. Cependant le délai d'obtention minimum du résultat est beaucoup plus long, de l'ordre de 48 heures, si bien qu'elles sont actuellement réservées à la recherche.

Des kits rapides de diagnostic " Focus Diagnostics " commercialisés à partir d'échantillons tests réalisés par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sont actuellement disponibles mais de sensibilité et de spécificité mauvaises, avec un risque fort de réaction croisée avec d'autres arboviroses (*Schuffenecker I et al., 2006*).

I.-1.4 Généralités sur les méthodes de diagnostic sérologique

La sérologie de type Elisa (Enzyme-linked immunosorbent assays) est la méthode diagnostique indirecte de l'infection à CHIKV. A partir du sérum des patients, cette méthode détecte les immunoglobulines de type M par immunocapture, et à partir du sérum ou de papiers buvards, les immunoglobulines de type G, dirigées spécifiquement contre l'antigène du CHIKV (*Grivard P et al., 2007*). Elle peut être utilisée en phase aigüe (IgM) et ultérieurement, en phase post- infectieuse (IgG) pour définir l'état clinique des malades (convalescents/guérés/chronique). Les IgM sont détectables en moyenne 5 à 7 jours après le début des symptômes cliniques et peuvent persister de plusieurs semaines à plus de deux ans après l'infection (*Malvy D et al., 2009*). Les IgG sont détectables en moyenne 15 jours après le début des signes cliniques et il est actuellement admis qu'elles peuvent persister à vie après l'épisode infectieux avec une activité neutralisante sur le CHIKV.

De fait, il s'agit d'une méthode facile d'utilisation en pratique et fiable pour une fenêtre diagnostique large. La sérologie sur papier buvard est particulièrement intéressante sur le terrain pour l'identification des patients exposés dans les enquêtes de séroprévalence (*Gérardin P et al., 2008; Desvars A et al., 2011*).

Des kits de méthodes rapides ELISA de type qualitatif existent : les résultats sont disponibles en quelques heures. Ils sont en pratique très peu utilisés du fait de leur manque de sensibilité et leur faible spécificité.

Une limite opposée à cette méthode était l'existence de possibles réactions croisées lors du diagnostic par test Elisa avec d'autres arboviroses telles que la Dengue et les virus appartenant au complexe antigénique Semliki Forest (**Tableau 1**), génétiquement proches. L'épidémie 2005-2006 a permis des avancées considérables concernant les méthodes diagnostiques, si bien que la sérologie est devenue aujourd'hui beaucoup plus fiable, générant beaucoup moins de faux positifs.

En résumé, le diagnostic d'infection à CHIKV, associe deux méthodes de détection. Elles sont à choisir en fonction de la phase clinique. Dans la pratique, la méthode ELISA sur papier buvard est plus commode d'utilisation, et la seule utilisable rétrospectivement dans le cas d'enquête de séroprévalence

I.2 LES VECTEURS

I.-2.1 Etude comparative des vecteurs *Aedes (Stegomyia) aegypti* et *Ae. Albopictus*

Leur morphologie extérieure de type mouchetée, très caractéristique, a valu pour le second, présumé unique vecteur du CHIKV à l'île de La Réunion, l'appellation de " moustique tigre " (« *Tiger mosquito* »). Très petits, ils mesurent entre 5 à 10 millimètres, c'est à dire qu'ils sont généralement plus petits qu'une pièce d'un centime d'euro (**Figure 7a**). Les adultes des espèces *Aegypti* et *Albopictus* se différencient par leur morphologie thoracique, avec un dessin en forme de lyre pour le premier, une bande longitudinale unique en position centrale pour le second (**Figures 7b et 7c**) (*Staples J.E et al., 2009*).



Fig 7a: *Aedes* mosquitoes (▲)



Fig. 7b. *Aedes aegypti* (▲)



Fig. 7c. *Aedes albopictus* (▲)

Figure 7. Caractères morphologiques des *Aedes (Stegomyia)*, vecteurs du CHIKV (▲) Dans la région de l'Océan indien, *Ae. Albopictus* et *Ae. Aegypti* sont les principaux vecteurs connus du Chikungunya (**Figure 8**) (*Delatte H. et al., 2008*).

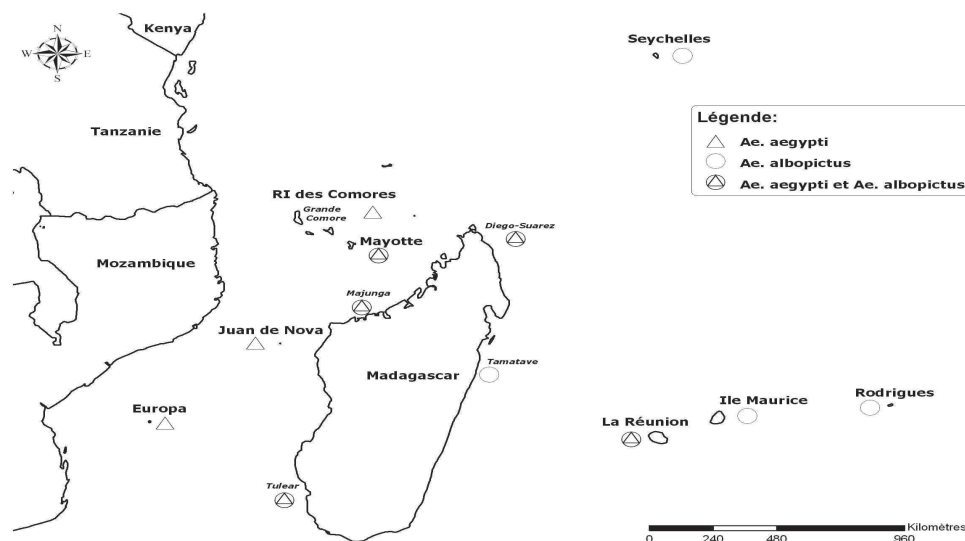


Figure 8. Répartition d'*Aedes Aegypti* et *Ae. Albopictus* dans la zone du Sud-Ouest de l'Océan indien, d'après Delatte H. et al., 2008.

En pathologie humaine, *Ae. Aegypti* n'était connu pour être impliqué dans la transmission d'autres arboviroses majeures telles que la Dengue et la Fièvre jaune. Dans la littérature, bien qu'*Ae. aegypti* ait été considéré pendant longtemps comme l'agent responsable de la transmission du CHIKV en Asie, on retrouve en réalité peu d'arguments en faveur d'une bonne réceptivité d'*Ae. Aegypti* au CHIKV, susceptible de favoriser sa compétence vectorielle (Turell M.J et al., 1992). En effet, bien que prédominant aux Indes, en Asie du Sud Est et dans la majorité des îles de l'Océan indien dont Mayotte, les Grandes Comores et la région ouest de Madagascar (Delatte H. et al., 2008; (Delatte H. et al., 2011)), sa population est en décroissance à l'île de La Réunion, si bien qu'il n'aurait été impliqué dans la transmission du CHIKV qu'au début de l'épidémie 2005-2006, de façon marginale comparée à *Ae. Albopictus* (Bagny L. et al., 2009). En effet, *Ae. Aegypti* n'y existe plus que sous forme de populations résiduelles, suite à une large campagne anti-anophèles dans les années 1950 pour éradiquer le paludisme (Reiter P. et al., 2006). Ainsi, lors des épidémies de Dengue de 1977 et de 2004, *Ae. Albopictus* se serait substitué à *Ae. Aegypti*. Actuellement, la distribution d'*Ae. Aegypti* est surtout localisée à quelques sites résiduels situés sur la côte Ouest de l'île, remontant jusqu'à 600 mètres d'altitude (Delatte H. et al., 2008).

En pathologie humaine, avant l'épidémie 2005-2006 dans l'Océan indien, *Ae albopictus* (Skuse, 1894) n'était connu que pour être un vecteur secondaire de la Dengue, de la fièvre West-Nile et de l'encéphalite japonaise, bien qu'il soit aussi réceptif six bunyavirus (dont celui de l'encéphalite de La Crosse aux Etats-Unis), et un alphavirus (le CHIKV) (Francy D.B et al., 1990; Global invasive species database).

Concernant la transmission du CHIKV, *Ae. Albopictus* a été longtemps considéré par les épidémiologistes, comme un vecteur secondaire du fait d'une faible spécificité à l'hôte (Delatte H. et

al., 2007). Originaire des milieux forestiers d'Asie, il se serait répandu sur tous les continents à la faveur du commerce de pneus usagers, exportés par voie maritime, ceux-ci étant connus pour être de bons gîtes larvaires (Reiter P et al., 1998; Reiter P et al., 2006). Considéré comme un vecteur hégémonique du fait d'une grande plasticité aux différents environnements naturels, *Ae. albopictus* est actuellement présent dans des régions aussi diverses que l'Asie du Sud, son berceau, la Papouasie-Nouvelle Guinée (1988), l'Australie (1997), Hawaï (1890), la moitié est des Etats-Unis (1985), Cuba et la République Dominicaine (1995), l'Amérique Centrale (entre 1988 et 1995), l'Amérique du Sud (Brésil 1986, Bolivie 1995, Colombie 1996), l'Europe du Sud (Albanie 1979, états de l'ex-Yougoslavie 1980, Italie 1990, Grèce, Espagne et France 2004, Pays Bas 2005) (Figures 9 et 10). Repéré pour la première fois, à l'île de La Réunion en 1914 (Edwards F.W, 1920), il a été incontestablement le vecteur dominant dans la transmission du CHIKV lors des épidémies 2005-2006. En effet, depuis l'émergence de la mutation E1-A226V, il possède une meilleure compétence vectorielle qui lui assure sur le terrain le développement et la transmission du CHIKV (Vazeille M et al., 2007). De nouvelles études expérimentales ont confirmé qu'*Ae. Albopictus* était en effet plus réceptif au CHIKV qu'*Ae. Aegypti*; cette réceptivité variant selon l'origine géographique des vecteurs (Tesh R.B et al., 1976; Turell M.J et al., 1992; Vazeille M et al., 2007; Pages F et al., 2009). A noter par ailleurs, que d'autres études avaient montré qu'*Ae. Albopictus* est capable de maintenir une forte croissance à haute densité pour une consommation faible de ressources, contrairement à *Ae. Aegypti* dont la croissance populationnelle nécessite des ressources importantes et est limitée en présence d'autres moustiques (Juliano S.A et al., 1998).

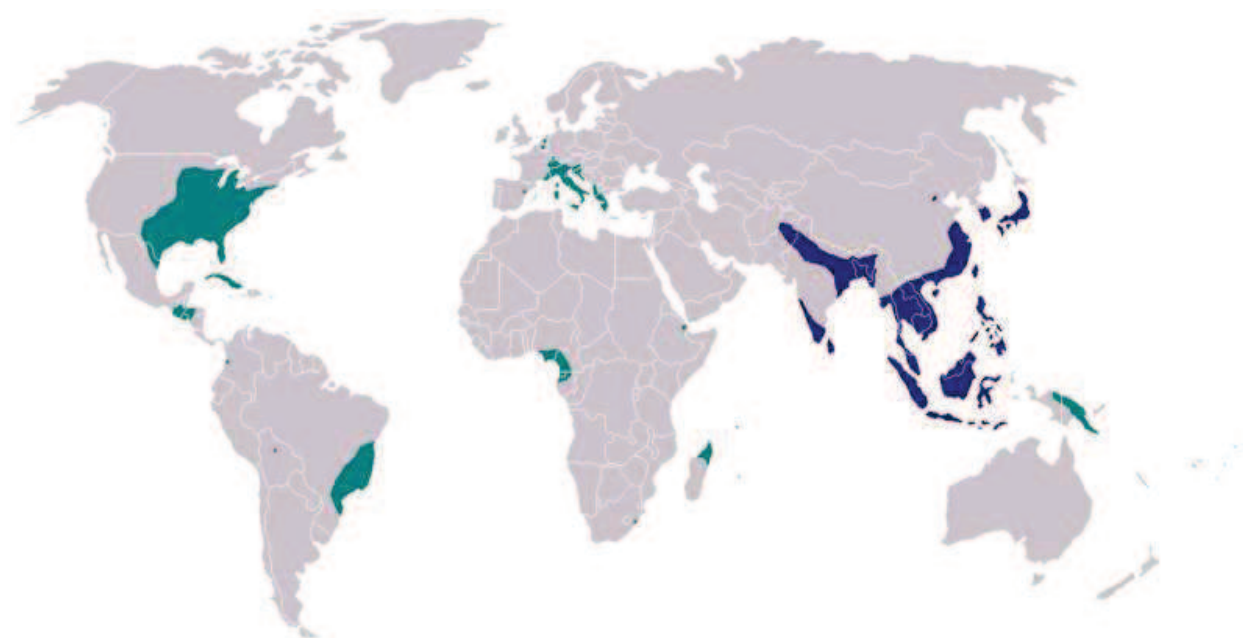


Figure 9. Distribution mondiale d'*Aedes albopictus*. Source *Global invasive species database, 2007*. en bleu: distribution d'origine; en vert: zones d'introduction de ces trente dernières années. N'inclut pas l'Australie où a été signalé depuis 1988, ni le Gabon où *Ae. albopictus* a été retenu comme responsable de l'épidémie en 2007 (Pages F et al., 2009).

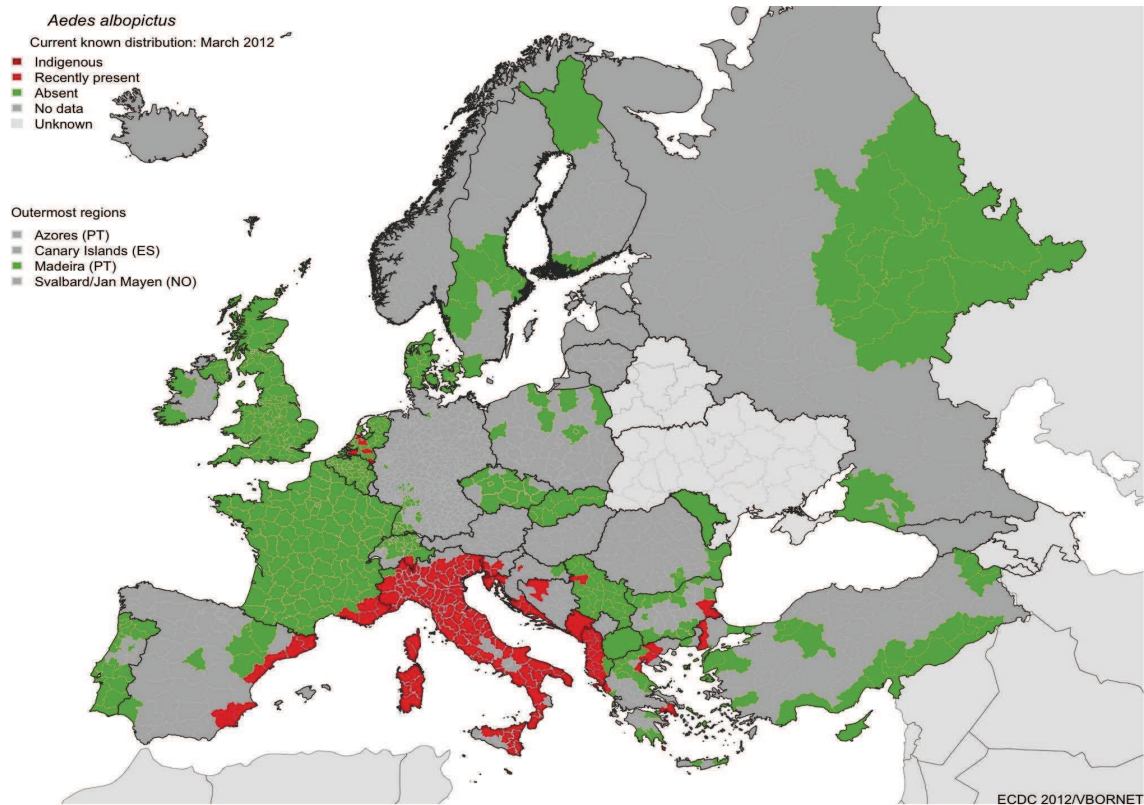


Figure 10. Distribution d'*Aedes albopictus* en Europe en mars 2012. D'après une carte extraite du site de l'ECDC (*European Center for Diseases Control, 2012*).

Il est actuellement supposé, qu'*Ae. Albopictus* aurait été introduit à la Réunion aux siècles derniers suite aux migrations multiples de populations humaines en provenance d'Asie du Sud Est (sous-continent indien notamment). Cependant cette hypothèse reste aujourd'hui controversée par le fait que les spécimens de la Réunion se sont avérés non génétiquement différenciables des spécimens originaires des Etats-Unis et de France métropolitaine, ce qui fait donc persister un doute sur l'origine première de l'*Ae Albopictus* "Réunionnais". A l'île de La Réunion, *Ae. Albopictus* est surtout retrouvé sur toute la zone côtière fortement anthropisée de l'île (**Figure 11**). En hiver, l'espèce est active jusqu'à 1200 mètres d'altitude et une température extérieure minimale de 13°C (*Delhatte H et al., 2009*).



Figure 11. Distribution d'*Aedes albopictus* à l'île de La Réunion, d'après Delatte H et al., 2007.

I.-2.2 Cycle de reproduction virale chez *Aedes Albopictus*

Seule la femelle est infectante avec deux pics d'agressivité diurne et nocturne, à raison de 30-48 piqûres par heure (Cancrini G et al., 2003). Le cycle de reproduction virale est répété tous les 7 à 12 jours et débute par un repas sanguin sur un sujet préalablement infecté en phase virémique. L'hôte infecté, servant de réservoir, peut être si exclusivement un primate humain, dans le cadre d'épidémies urbaines massives, classiquement décrites en Asie (cas de figure de transmission vecteur-humain-vecteur aussi observé dans l'Océan indien), mais il peut s'agir également de primates non humains, comme dans les cycles enzootiques décrits en Afrique ou en Asie forestière, pouvant faire intervenir un ou plusieurs singes réservoirs (Jupp P.G & Mac Intosh, 1988). Quel que soit l'origine du repas sanguin, la femelle *Aedes* reste infectée toute sa vie.

Une fois introduit chez *Aedes*, le CHIKV gagne en quelque jour les glandes salivaires des femelles, ce qui constitue le cycle de reproduction extrinsèque du virus, dont la durée a pour principal déterminant la température ambiante. Il faut compter en moyenne, sept à huit transmissions virales vers d'autres hôtes potentiels par femelle vivante pendant ce cycle.

Au cours du cycle de reproduction d'*Aedes* (Figure 12), on distingue une phase aérienne et une phase aquatique. Lors de la phase aérienne, les œufs portés par la femelle sont déposés au sein de petites collections d'eau naturelles telles que les creux de rocher, les trous d'arbres, les plantes engainantes, les broméliacées, les bambous, ou artificielles, telles que les sous pots, les vases à fleurs, les pneus usagés, et les boîtes de conserves (Delatte H et al., 2007), ouvrant la phase aquatique.

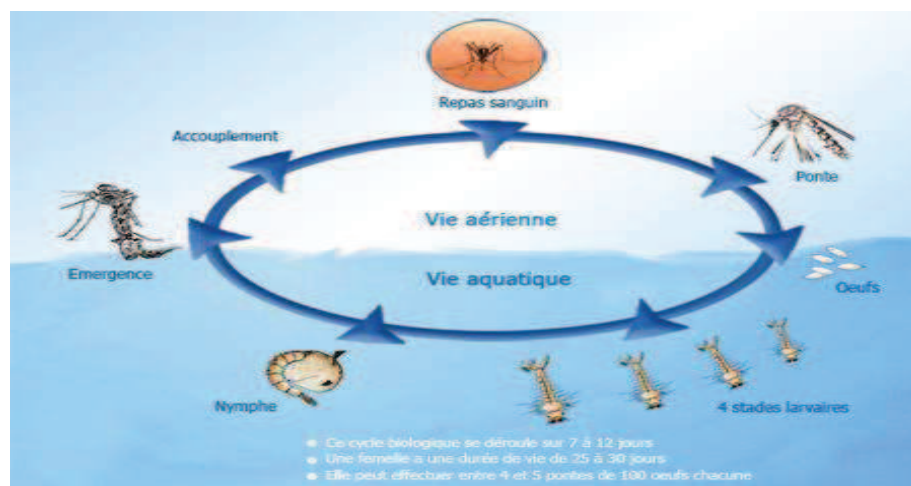


Figure 12. Cycle de reproduction d'*Aedes albopictus*. D'après l'Institut Louis Malardé.

Une enquête concernant la typologie des gîtes larvaires a montré une préférence pour les collections d'eau ombragées contenant une eau claire avec peu de matières organiques (Delatte H et al., 2007). La population d'*Ae. Albopictus* est ainsi fortement structurée par des facteurs environnementaux tels que la pluviométrie, permettant le développement des larves et de ce fait la dispersion des moustiques (Paupy C et al., 2001).

Les œufs peuvent résister plusieurs mois à la dessiccation et observer une diapause hivernale en zone tempérée. Ceci est l'explication actuellement retenue pour expliquer le maintien de transmission du virus en saison hivernale pendant l'hiver austral 2005 à l'île de La Réunion (Delatte H et al., 2008). En zone tropicale, les œufs d'*Ae Albopictus* sont largement résistants à la sécheresse et conservent une viabilité au moins jusqu'à la prochaine saison des pluies (Delatte H et al., 2007). Cette longue viabilité des œufs, liée au phénomène de diapause, a été également confirmée pour des *Aedes* retrouvés en Europe, ce qui depuis fait l'objet d'une veille cartographique attentive de l'E-CDC (Figure 10), et d'une préoccupation des autorités de santé publique. Différents scénarii d'implantation d'*Ae. albopictus* ont été élaborés selon le mois d'été (Tilston N et al., 2007).

Ses œufs ne sont cependant pas responsables d'une transmission verticale transovarienne, contrairement à ce qui avait été pensé initialement (Vazeille M et al., 2009). A noter, que cette hypothèse avait déjà été remise en question pour la Dengue, bien avant l'épidémie 2005-2006 (Delatte H et al., 2007).

1.-2.3 Réservoirs de virus potentiels chez les primates de l'Océan indien

De nombreux animaux sont susceptibles de produire une virémie détectable et servir de réservoir de virus (Pialoux G et al., 2007; Thiboutout M.M et al, 2010; Weaver S.C et al., 2012). En période épidémique, leur rôle a cependant été considéré comme négligeable. Hors contexte épidémique, le virus peut ainsi circuler entre différents mammifères, au premier rang desquels viennent les singes (macaques en premier lieu : *Macaca mulatta* ou singe Rhésus, *Macaca fascicularis*, *Macaca sinica* ; cercopithèques en second lieu), notamment dans les cycles selvatiques enzootiques, observés sur le continent africain (Labadie K et al., 2010). D'autres animaux, plus anecdotiques, ont été identifiés comme porteurs du CHIKV tels que certaines espèces de rongeurs, de chauve-souris ou d'oiseaux. Dans l'Océan indien, des cas cliniques ont été observés chez des animaux domestiques. D'autres vertébrés ont été étudiés tels les lémuriers et les chauves souris (Mayotte, Madagascar), sans que l'on parvienne à préciser leur rôle dans la propagation de l'épidémie.

I.-3 LA FIEVRE CHIKUNGUNYA (CHIKF) CHEZ L'HOMME

1.-3.1 Généralités sur les modes de transmission de la maladie

Ae Albopictus est à la fois zoophile et anthropophile, avec une nette préférence pour l'homme (Delatte H et al., 2010). Habituellement exophile, son pic d'activité se situe en début et en fin de journée, mais il peut de manière non exceptionnelle piquer à l'intérieur des habitations, ainsi que la nuit, s'il est dérangé dans ses sites de repos : feuillages et couverts végétaux, par exemple. Il est retrouvé autant en milieu rural qu'urbain et périurbain. Cependant, *Ae albopictus* n'a pas encore démontré une anthropophilie équivalente à celle d'*Ae. aegypti*, comme en témoigne le profil de transmission du CHIKV observé récemment au Kérala, où mis en compétition, *Ae aegypti* était responsable d'un cycle urbain massif et *Ae albopictus* d'un cycle rural plutôt parcimonieux (Sudeep A.B & Parashar D, 2008).

A l'exception des cycles de transmission selvatiques, caractéristiques d'un mode de transmission endémo-épidémique, impliquant de faibles populations de réservoirs animaux sauvages (Pialoux G et al., 2007; Thiboutout M.M et al, 2010; Weaver S.C et al., 2012), tels que certains singes en Afrique, le virus est habituellement maintenu dans la population humaine par un cycle de transmission vecteur-humain-vecteur. Ce fut le cas lors de l'épidémie Réunionnaise où le CHIKV a pu se propager dans la population rapidement par des vecteurs domestiques et péri domestiques (Delatte H et al., 2007; Delatte H et al., 2008; Delatte H et al., 2010).

D'autres modes de transmission horizontaux ont fait l'objet d'une prévention lors de l'épidémie 2005-2006, si bien qu'à notre connaissance, aucun cas de transmission accidentelle du CHIKV par don de sang ou don d'organe n'a été décrit sur le territoire Réunionnais. Ainsi, la participation au don de sang des sujets exposés au CHIKV a été systématiquement écartée, ce qui aurait permis d'éviter 47 infections par transfusion (Brouard C et al., 2008). Un tiers des cornées prélevées chez les sujets Réunionnais infectés par le CHIKV, étaient positives en RT-PCR (Couderc T et al., 2012).

A côté de cette transmission horizontale classique, l'épidémie 2005-2006 a permis de décrire pour la première fois la transmission verticale du CHIKV, de la mère au fœtus : celle-ci était anecdotique pendant la grossesse (trois avortements spontanés identifiés au début du deuxième trimestre sur plus de 7.500 grossesses dans le sud Réunion), et au contraire, fréquente (38 infections documentées; taux de transmission verticale: 50 %) quand la mère était virémique au moment de l'accouchement (Ramful D et al., 2007; Gérardin P et al., 2008a). L'explication actuellement retenue pour rendre compte de la transmission verticale au moment de l'accouchement serait celle d'un filtre placentaire déficient et de brèches vasculaires occasionnées par les contractions utérines, physiologiquement plus intenses en fin de grossesse et pendant le travail (Gérardin P et al., 2008a).

1.-3.2 Evolution naturelle de la maladie et acquisition de l'immunité

Le terme Chikungunya, "celui qui marche courbé" en langue *Makonde*, décrit la posture caractéristique des malades atteints d'arthralgies chroniques invalidantes liées au virus. Avant l'épidémie 2005-2006, la CHIKF était classiquement décrite comme une infection bénigne, d'évolution aiguë ou subaigüe, spontanément résolutive en quelques semaines à quelques mois (*Robinson M.C, 1955; Thiruvengadam K.V et al., 1965; Jadhav M et al., 1965; Pialoux G et al., 2007*).

Dans sa forme commune, après une incubation moyenne de 2 à 4 jours (étendue 1 à 11 jours), la CHIKF se manifeste par un début brutal associant généralement une forte fièvre (supérieure à 38,5°C) d'une durée moyenne de sept jours, correspondant à la phase virémique (**Figure 6**), à une symptomatologie riche et variée (*Borgherini G et al., 2007; Pialoux G et al., 2007; Staikowsky F et al., 2009*). Elle peut être asymptomatique ou paucisymptomatique dans 16% à 28 % des cas (*Gérardin P. et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008a; Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c*). L'intensité des symptômes et leur durée sont inversement corrélées à l'âge (*Sissoko D et al., 2010*).

L'immunité acquise apparaît de manière précoce et durable. Dans les sept jours suivant l'apparition de la fièvre, la production d'IgM anti-CHIKV est effective alors que les IgG spécifiques apparaissent dans la semaine qui suit la détection des IgM (*Grivard P et al., 2007*). Les IgM disparaissent généralement en trois mois mais peuvent persister exceptionnellement jusqu'à deux ans après l'infection (*Grivard P et al., 2007; Malvy D et al., 2009*). Les IgG persisteraient à vie et, appuyée par une réponse lymphocytaire efficace, protégeraient l'individu d'une seconde infection à CHIKV (*Grivard P et al., 2007*).

1.-3.3 Morbidité de la CHIKF à la phase aigüe

Forme commune

Habituellement, la CHIKF associe la triade fièvre, arthralgies, rash cutané. La fréquence des différents symptômes à la phase aiguë dépend à la fois du type de l'étude (enquête téléphonique, examens cliniques, caractère prospectif ou rétrospectif du recueil), et du recrutement des individus infectés (âge moyen des patients, étude téléphonique, au cabinet, aux urgences, en unité d'hospitalisation de court séjour, etc...). Aucune description n'est donc univoque et ne saurait capturer la totalité de symptômes attachés à la maladie.

Les polyarthralgies, fixes et symétriques, touchent principalement les articulations distales et constituent le maître symptôme, dont l'évolution prolongée est assez spécifique des virus arthritogéniques (*Powers A.M & Logues C.H, 2007*). Celles-ci peuvent toucher toutes les articulations avec une prédilection pour celles des orteils, des chevilles, des genoux, des doigts, des poignets, des

coudes, plus rarement celles des grosses articulations, ou du rachis. Là encore, la fréquence des localisations affectées peut varier d'une étude à l'autre, selon l'origine de la description.

Les douleurs classiquement qualifiées d'invalidantes ("*incapacitating*") sont parfois si intenses, que certains sujets les ont décrites comme "poussant au suicide" (*Robinson M.C et al., 1955*).

A l'instar des autres virus arthritogéniques (RRV, Sindbis, ONNV, Mayaro), les polyarthralgies du Chikungunya peuvent se compliquer d'authentiques arthrites et/ou d'atteintes neurologiques périphériques à type de paresthésies (*Powers A.M & Logue CH, 2007; Pialoux G et al., 2007*).

Formes atypiques

Des formes émergentes d'infections à CHIKV jusque là non décrites dans la littérature, ont été découvertes à l'occasion de l'épidémie 2005-2006 (*Economoupolou A et al., 2008; Rajakapse S et al., 2010*). A La Réunion, leur nombre a été estimé à 610 infections, soit un taux d'attaque à 0,07% (≈ 1 cas / 1.400 individus, ou 1 cas pour 430 infections à CHIKV) (*Economoupolou A et al., 2008*). L'hypothèse selon laquelle une mutation du virus aurait participé à la genèse de ces formes ne peut être ni incriminée ni éliminée (*Schuffenecker I et al., 2006*).

A La Réunion, ces formes atypiques ont été catégorisées par les spécialistes selon l'âge de l'individu infecté (*Gaüzère B-A, données personnelles*). Ainsi, chez l'adulte ont été recensées des hépatites (parfois fulminantes), des myéloméningoencéphalites et des polyradiculonévrites (syndrome de Guillain Barré). Chez la femme enceinte, des pertes fœtales (avortements au début du second trimestre, morts fœtales) ont été observées, dont trois avec infection de l'œuf (*Gérardin P et al., 2008a*). Chez l'enfant, seize infections neuroinvasives (méningite, encéphalopathie, encéphalite) ont été dénombrées (*Robin S et al., 2008*). Chez le nourrisson, 13 dermatoses bulleuses exfoliantes ont été recensées (*Robin S et al., 2009*). Chez le nouveau-né, 38 infections par transmission verticale materno-fœtale ont été recensées, dont 14 encéphalites et 24 prostrations douloureuses fébriles (*Ramful D et al., 2007; Gérardin P et al., 2008a*).

Aux Indes, pays touché par une épidémie de plus de 1,6 millions de cas, ces formes atypiques ont fait l'objet d'une abondante nosographie et, à l'exception des infections néonatales bien individualisées, ont été classées selon l'appareil ciblé par le CHIKV, en formes neurologiques, cardiovasculaires, rénales, cutanées, et ophtalmiques (*Rajakapse S et al., 2010*).

Pathogénie

Les mécanismes physiopathologiques de ces symptômes sont encore imparfaitement élucidés [61]. Après introduction dans l'organisme, la reconnaissance de l'antigène par les cellules dendritiques de la peau ferait intervenir des senseurs assez spécifiques de ce groupe de virus (voie de Cardiff, MyD88) (*Schilte C et al., 2011*). Le monocyte circulant et les chimiokines attractives des macrophages

(MCP-1/CCL2) jouent le rôle de pivot central dans la phase de dissémination virale au début de la maladie (*Her Z et al., 2010*). Une fois introduit dans la circulation sanguine, le virus gagne les organes lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques), les hépatocytes, et les cellules de Kupffer, sièges d'une intense réplication virale, avant de disséminer vers ses sites d'élection que sont les fibroblastes, les macrophages et les cellules endothéliales, dans la synoviale des articulations, le muscle et la peau, où il cause arthralgies, myalgies et un exanthème (*Labadie K et al., 2010*). L'intensité du tableau clinique initial est assez bien corrélée avec l'inoculum de la charge virale (*Ng L.F.P et al., 2009*). La réponse immunitaire est de type Th1, avec sécrétion d'interféron de type I (IFN- α), complétée dans les formes sévères d'interleukine-1 (IL-1 β), d'IL-6 et d'IFN- γ . Elle mobilise les lymphocytes T CD₈⁺ ainsi que les cellules NK. La résolution des symptômes est liée à l'engagement rapide d'une réponse Th2 mobilisant une coopération cellulaire efficace avec expansion de lymphocytes T CD₄⁺, de lymphocytes B, et production d'anticorps neutralisants de type IgG₃ (*Kam Y.W et al., 2012*).

1.-3.4 Mortalité et morbidité à long terme de la CHIKF.

La CHIKF n'est habituellement pas une maladie mortelle (*Pialoux G et al., 2007*). Une surveillance prospective de la mortalité, basée sur l'analyse des certificats de décès, comparant la mortalité observée par rapport à la mortalité attendue, a permis de détecter une surmortalité (excès de 260 décès) au pic de l'épidémie entre janvier et avril 2006 (*Josseran L et al., 2006*). La mortalité directement attribuable au CHIKV était difficile à estimer, la cause directe ou indirecte Chikungunya n'étant pas spécifiquement notifiée sur les certificats de décès. Rapportés aux 266.000 cas cliniques recensés, on peut cependant estimer la létalité de la CHIKF de l'ordre de un pour mille infections (*Josseran L et al., 2006*). Pendant l'épidémie, ce sont les personnes âgées et/ou débilitées par une fragilité morbide, ainsi que les sujets présentant des coïnfections ou un retard diagnostique, qui étaient le plus susceptibles de mourir des suites d'une décompensation déclenchée par la CHIKF (*Lemant J et al., 2008*).

Les arthralgies prolongées sont une complication classique de l'infection à CHIKV. Ainsi, les auteurs sud-africains avaient observé un syndrome rhumatoïde chez 18% des sujets infectés par le CHIKV, persistant à 20 mois chez 15% d'entre eux (*Fourie E.D & Morrisson J.D, 1979*). Cependant, les arthralgies ne semblaient excéder trois que dans 12% des cas (*Brighton S.W et al, 1983*). Les données issues de l'épidémie 2005-2006 dans l'Océan indien et des cas d'importation semblent associées à un fardeau rhumatologique beaucoup plus lourd. Ainsi, les premières données des cohortes populationnelles de sujet infectés à La Réunion font état d'arthralgies persistantes à 16 mois dans 57% des cas (*Sissoko D et al., 2009*), tandis que les cohortes de patients initialement hospitalisés, à La Réunion ou en métropole, font état de prévalences des sujets chroniquement arthropathiques à plus de 60% à 18 mois (*Borgherini G et al., 2008*), et à deux ans (*Couturier E et al., 2012*). De manière

plus exceptionnelle, l'infection à CHIKV a pu favoriser le déclenchement de rhumatismes inflammatoires chroniques (*Chopra A et al., 2008*). C'est ainsi qu'à La Réunion, 21 polyarthrites rhumatoïdes ont été diagnostiquées dans les suites d'un Chikungunya (*Bouquillard E et al., 2009*).

L'impact en population de l'infection à CHIKV en termes de qualité de vie et de morbidité perçue a été étudié par l'équipe du Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique (CIC-EC) de La Réunion. La qualité de vie, évaluée par le questionnaire SF-12, sur un échantillon cas - témoin de 398 sujets, n'était pas altérée dans sa composante mentale, et très peu altérée dans sa composante physique ($46,4 \pm 10,8$ chez les CHIK+ *versus* $49,1 \pm 9,3$ chez les CHIK-, $p = 0,04$) en moyenne 16 mois après l'infection (*Soumahoro M.K et al., 2009*). Ces données, qui avaient paru singulièrement optimistes à l'époque, ont été remises en question par une étude récente montrant une altération à la fois des composantes mentales et physiques du SF-36 et du GHQ-12, en moyenne 23 mois après l'infection (*Couturier E et al., 2012*). La morbidité perçue, évaluée en moyenne deux ans après l'infection aiguë chez les 1.094 participants de la cohorte TELECHIK, était significativement plus fréquente chez les CHIK+, 75,3% des sujets infectés présentant des troubles mineurs des fonctions supérieures, 53,6% une fatigue, 48,8% des troubles neurosensoriels, 42,8% des troubles musculosquelettiques (*Gérardin P et al., 2011*). L'impact en population de cette symptomatologie révélait qu'un tiers des symptômes rhumatismaux, 10% des troubles neurologiques et 7,5% des troubles neurosensoriels pouvaient être attribués au CHIKV. Les facteurs pronostiques des arthralgies chroniques comprenaient un âge supérieur ou égal à 45 ans et des symptômes rhumatismaux intenses au début de la maladie, ainsi qu'une forte réponse IgG pendant la convalescence.

Les conséquences d'une infection materno-néonatale à CHIKV ont été évaluées, en moyenne vers l'âge de deux ans, dans la cohorte CHIMERE (*Sampéris S et al., article soumis*). Elles semblent particulièrement inquiétantes puisque trois quart des enfants infectés à la naissance suivis présentent un retard des acquisitions psychomotrices (Quotient de Développement ≤ 85).

La physiopathologie des formes chroniques demeurent une énigme à ce jour, même si elle semble assez bien reproduire celle de l'infection par le RRV (*Lidbury B.A et al., 2008*). En accord avec celle-ci, aucun second épisode de virémie n'a jamais documenté les rechutes articulaires (*Hoarau JJ et al., 2010*); plusieurs éléments plaident en faveur d'une persistance prolongée du CHIKV dans l'organisme. Ainsi, chez le macaque, le génome du CHIKV est détecté dans les cellules mononuclées des ganglions lymphatiques et du foie jusqu'à au moins six mois après l'infection; parmi les cellules infectées, seul le macrophage est le siège d'une intense réplication et sert de réservoir (*Labadie K et al., 2010*). Ces données animales ont été corroborées chez un patient de l'île de La Réunion pour lequel l'ARN du CHIKV a été détecté dans les macrophages synoviaux (*Jaffar-Bandjee M.C et al., 2009*). Si la cellule ciblée est le macrophage, les tissus ciblés par les macrophages infectés, dans le but d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte, pourraient être nombreux. Cependant, à l'heure

actuelle, rien n'est venu confirmer cette hypothèse. En effet, le matériel biopsique manque pour conforter ces résultats. Par exemple, rien n'indique que la microglie cérébrale chez l'enfant présentant une atrophie séquellaire de la substance blanche secondaire à une encéphalite néonatale, soit le siège d'une inflammation chronique, contrairement à ce qui a été retrouvé une fois à l'autopsie d'un cerveau d'adulte décédé d'encéphalomyélite. Le mécanisme allégué de l'encéphalite néonatale à CHIKV et des séquelles neurologiques observées chez l'enfant correspondrait plutôt à une agression initiale des zones germinales impliquées dans la programmation dans la croissance et la réparation des neurones (*Sampériz S et al., article soumis*).

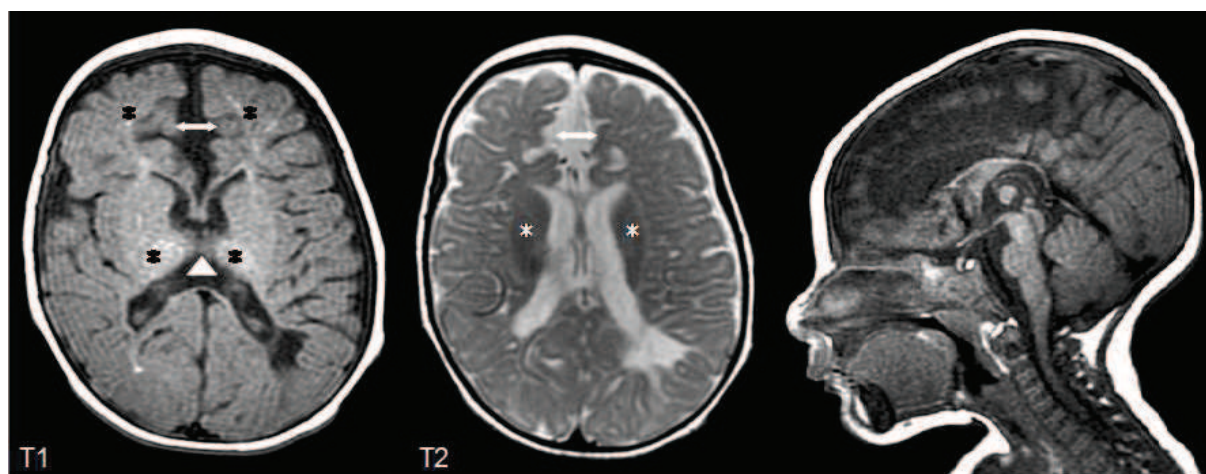


Figure 13. Atrophie sévère de la substance blanche chez un nourrisson de 4 mois après une encéphalite par infection materno-fœtale, d'après Gérardin P, *MT Pédiatr* 2012 .

Enfin, à l'instar d'autres virus à ARN (VIH, VHC), le CHIKV serait capable de déjouer la réponse Th2 (anti-inflammatoire) et différer l'expansion des cellules B et la production d'IgG₃ neutralisantes, au profit d'une faible réponse Th1 (pro-inflammatoire), comme en témoignent le rôle pivot de l'IL-6 dans les premiers mois, l'absence de sécrétion d'IL-4, d'IL-5 ou d'IL-10 au 6ème mois, les faibles sécrétions d'IL-1 β , d'IFN- γ et TNF- α , la persistance d'une sécrétion d'IL-12 au douzième mois, des IgM et le silence du CD40L chez un patient au dix huitième mois (*Malvy D et al., 2009; Hoarau J.J et al., 2010; Kam Y.W et al., 2012*), éléments en faveur d'une dérégulation de la réponse immunitaire.

I.-4 L'ÉPIDÉMIE DE CHIKF DANS L'OCEAN INDIEN

I-4.1 Dynamique de transmission et système de surveillance.

A l'île de La Réunion, l'introduction du CHIKV a pu être datée par les cliniciens au début du mois de mars 2005, au moment où l'épidémie a été déclarée aux Comores (*Paganin F et al., 2006*). En effet, le premier cas clinique probable observé était survenu chez un sujet d'origine Comorienne, domicilié à Saint-Louis, de retour de son archipel natal. Pour les autorités de santé publique, le premier cas clinique identifié par le système de surveillance est daté du 29 avril 2005 (*Renault P et al., 2007*).

La dynamique de l'épidémie a pu être appréhendée à partir d'une définition standardisée des cas de CHIKF, développée par la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie Réunion - Mayotte (CIRE-RM) (*Renault P et al., 2007; Renault P et al., 2008*). Un cas de CHIKF était retenu s'il satisfaisait la définition clinique suivante : tout individu était notifié comme cas suspect de CHIKF si celui-ci présentait une fièvre supérieure à 38,5°C accompagnée d'arthralgies invalidantes. Le cas était confirmé en présence d'une RT-PCR positive et/ou d'une sérologie positive IgM. A défaut de confirmation virologique ou sérologique, le cas suspect était comptabilisé comme cas probable.

Deux systèmes de surveillance communautaire se sont succédés au long de l'épidémie.

Entre avril et décembre 2005, le premier dispositif de surveillance proposé par CIRE-RM était basé sur la recherche active et rétrospective des cas. Des équipes de lutte anti-vectorielle (LAV) de la DRASS (Cellule de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire) se rendaient au domicile et en porte à porte dans les 10 maisons voisines des cas repérés ou signalés, puis de proche en proche, jusqu'à complète identification des foyers de transmission (*Renault P et al., 2008*). Le signalement des cas étaient réalisés par de multiples sources telles que le réseau de médecins sentinelles animé par l'Observatoire régional de santé (ORS) de La Réunion, les laboratoires de biologie médicale (LABM), les médiateurs communautaires (membres d'associations de quartiers, personnel communal), ainsi que les malades eux-mêmes via un numéro vert (*Brottet E et al., 2008*).

La courbe épidémique établie par la CIRE-RM est représentée à la **Figure 14**.

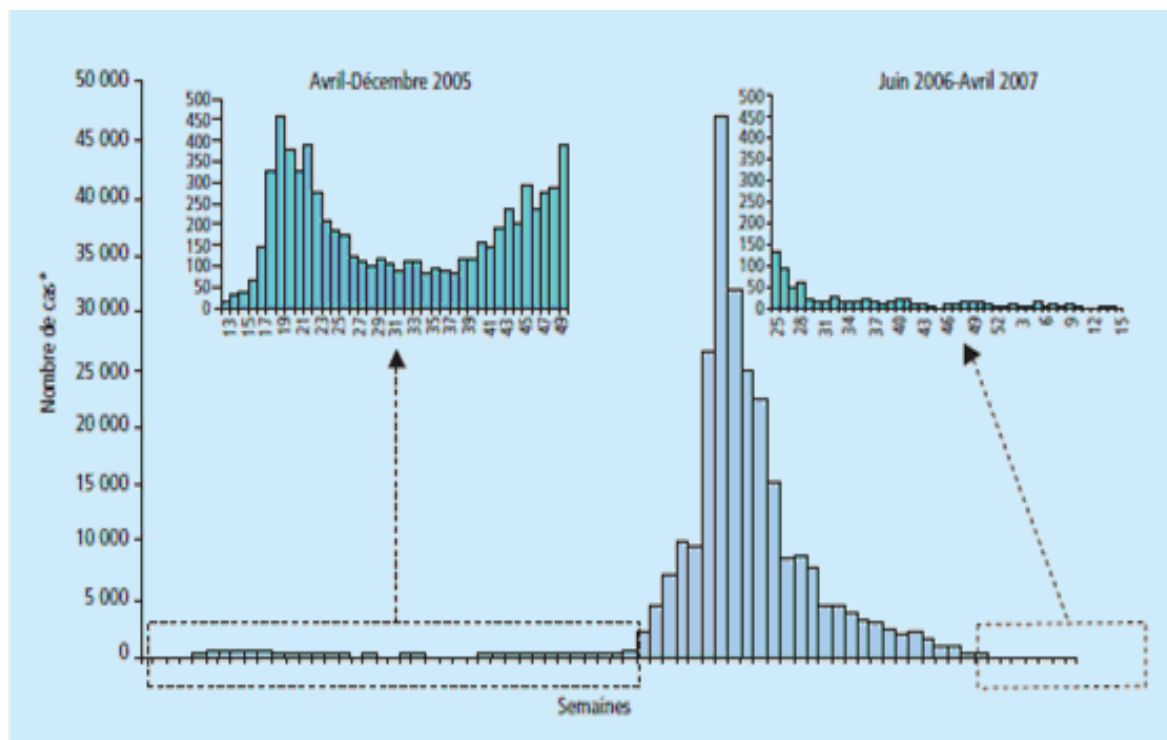


Figure 14. Courbe épidémique du Chikungunya à La Réunion en 2005, 2006 et 2007, d'après P. Renault et coll., 2008, basée sur une recherche tantôt active des cas (avril-décembre 2005 et juin 2006-avril 2007), tantôt passive (notification par le réseau sentinelle de janvier à mai 2006).

Ce premier dispositif de surveillance a permis d'identifier un premier pic épidémique en 2005 au cours de la semaine 18 (9 au 15 mai) avec un peu plus de 450 notifiés (**Figure 14**). L'incidence a par la suite lentement diminué pour se stabiliser autour de 100 cas / semaine jusqu'au mois de septembre 2005. C'est à cette période qu'ont été notifiés aux autorités les premières formes graves chez l'adulte et les quatre premiers cas d'encéphalopathie néonatale. A partir du mois d'octobre 2005, l'incidence a augmenté progressivement puis atteint près de 400 cas au cours de la semaine 49 (12 au 18 décembre 2005).

Le système de surveillance a été optimisé en cours d'épidémie, en mobilisant les principaux acteurs de santé publique, afin de permettre le recensement des cas le plus exhaustif possible par différentes sources, satisfaisant tous les niveaux de la population infectée. Sa typologie, inspirée de la pyramide utilisée pour la grippe est présentée à la **Figure 15** (Brottet E et al., 2008).

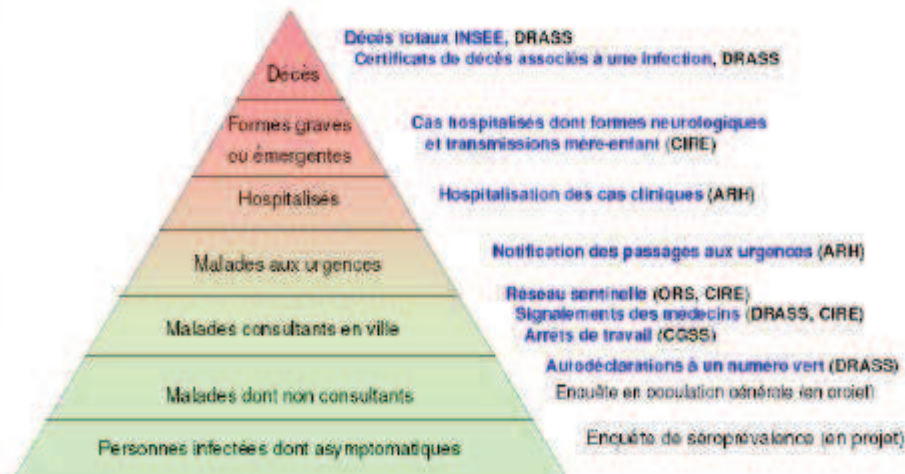


Figure 15. Schéma du dispositif de surveillance, d'après le point épidémiologie hebdomadaire de la CIRE-RM du 6 avril 2006 (semaine 13, du 27 mars au 2 avril 2006).

Cependant, fin décembre 2005 l'augmentation brutale du nombre hebdomadaire de cas a entraîné un dépassement des capacités du système de surveillance (Renault P et al., 2007; Renault P et al., 2008). Celle-ci a alors été entièrement assurée par le réseau de médecins sentinelles (Brottet E et al., 2008). Celui-ci comprenait initialement 28 médecins en avril 2005 pour atteindre 43 médecins en février 2006 répartis sur 23 des 24 communes de La Réunion. L'organisation du réseau des médecins sentinelles et leur répartition sur le territoire Réunionnais est représentée sur la carte **Figure 16**.

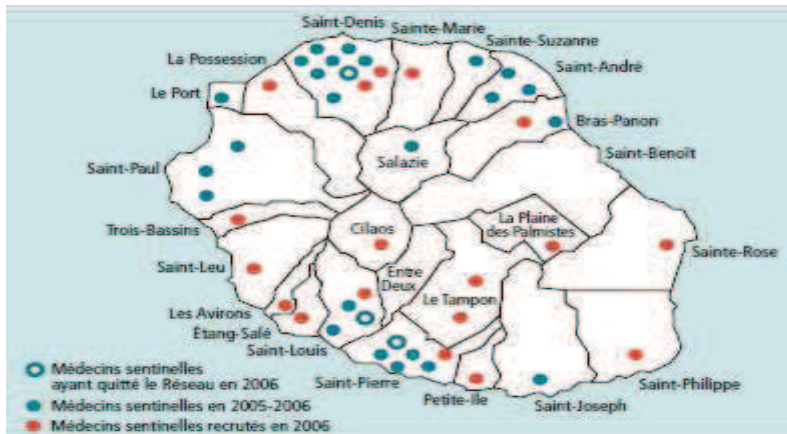


Figure 16. Organisation du réseau des médecins sentinelles, d'après E. Brottet et coll. 2008.

Le nombre total de cas hebdomadaires a alors été estimé par application d'un coefficient multiplicateur de 67, calculé à partir d'une étude de corrélation entre le nombre de cas suspects déclarés par les médecins du réseau et celui estimé par les équipes de LAV pendant les 40 premières semaines de l'épidémie (Renault P et al., 2008). La validité de la tendance épidémique avait été préalablement vérifiée par comparaison avec un faisceau d'autres indicateurs : signalements des médecins hors réseau sentinelle, activité hospitalière, données de l'assurance maladie, auto-déclarations par la population à un numéro vert.

Ce deuxième dispositif de surveillance a permis d'identifier un second pic épidémique pendant la semaine 5 de 2006 (30 janvier au 5 février) avec plus de 47.000 cas estimés (*Renault P et al., 2007; Renault P et al., 2008*).

La décroissance de l'épidémie a ensuite été rapide sur deux mois puis plus lente sur deux mois (**Figure 14**). En juin 2006, avec l'arrivée de l'hiver austral, l'extrapolation des données du réseau sentinelle a atteint ses limites, la baisse du nombre de cas notifiés remettant en cause sa fiabilité. Le dispositif de recherche active mis en place au début de l'épidémie a alors été rétabli ; la différence étant que la zone de recherche autour d'un cas a été élargie à 100 maisons. Les sources du signalement ont été diversifiées en ajoutant la totalité des médecins et pharmaciens, les urgences hospitalières et le Samu (*Brottet E et al., 2008*).

Peu de cas ont été virologiquement documentés entre juin et décembre 2006, mois où le dernier cas a été identifié par RT-PCR (semaine 51) (*Renault P et al., 2008*). Les pouvoirs publics ont déclaré l'épidémie officiellement terminée en avril 2007 après une période de sécurité sanitaire de quatre mois.

Au final, le nombre d'infections à CHIKV estimé par la CIRE-RM pour l'île de La Réunion était de 266.000 cas cliniques, ce qui correspond à un taux d'attaque de 34.3% (*Renault P et al., 2007; Renault P et al., 2008*). Ce taux était très supérieur à celui de 26% enregistré pour les formes cliniques à Mayotte, où *Ae. Albopictus* avait été également le principal vecteur incriminé (*Sissoko D et al. 2008a; Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c*).

L'analyse des taux d'attaque produits par la CIRE-RM révèle une hétérogénéité dans la population ciblée par le CHIKV, les femmes âgées de 55 ans et plus ayant payé un lourd tribut au début de l'épidémie. Enfin, il existe une grande hétérogénéité spatiale par microrégion et par commune (**Figure 17**). Ainsi, les plaines du littoral semblent avoir été les plus touchées.

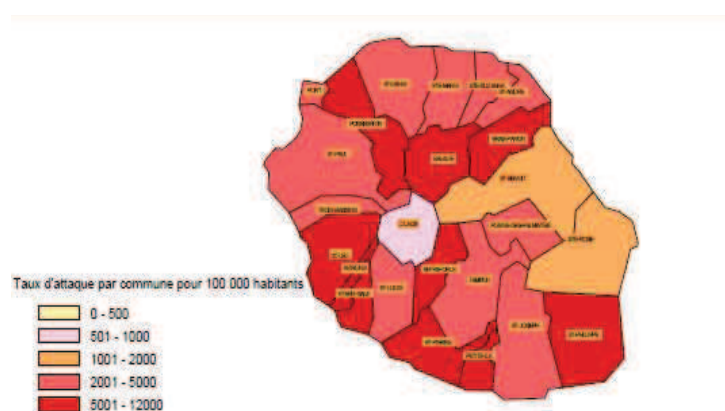


Figure 17. Taux d'attaques cumulés par commune entre décembre 2005 et avril 2006, calculés d'après les médecins du réseau sentinelle, d'après le point hebdomadaire du 6 avril 2006 pour la semaine 13 du 27 mars au 2 avril 2006 de la CIRE-RM.

I-4.2 Mesures de contrôle de la transmission communautaire/individuelle.

L'île de La Réunion, en zone intertropicale, dispose d'un environnement varié, propice au développement de plusieurs espèces de moustiques (12 décrites au total) qui se répartissent inégalement sur l'île selon les périodes de l'année, la variabilité climatique entre les microrégions (notamment entre l'est et l'ouest), la densité urbaine et l'accès à plus de 10.000 km de ravines étant favorables aux gîtes larvaires.

L'état fixe la stratégie de la LAV ; son organisation étant prévue par la Loi du 16 Décembre 1964 et son décret d'application paru en 1965. A La Réunion, un arrêté préfectoral annuel fixe les périodes pendant lesquelles les organismes chargés de la lutte contre les moustiques pourront pénétrer dans les propriétés publiques et privées pour des actions de prospection, traitement et contrôle. Il existe 4 secteurs opérationnels répartis sur le territoire de l'île : St-Benoît, St-Denis, St-Paul, St-Pierre, se superposant aux microrégions.

Depuis l'éradication du paludisme à La Réunion, déclarée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1979, le service de LAV de la Direction des Affaires sanitaires et sociales (DRASS) de La Réunion avait pour principal objectif la lutte contre la réintroduction de cette maladie. Néanmoins comme l'évoque la revue de Dehecq et Taglioni sur l'émergence du Chikungunya dans l'océan indien (**Taglioni F, Dehecq JS, 2009**), il est à noter que « l'avancement des progrès sanitaires¹ et sociaux à La Réunion a conduit au relâchement de la prévention en matière de lutte antivectorielle dont le service est passé de 160 personnes dans les années 80 à moins de 20 personnes au début de l'épidémie en 2005 ».

Les épidémies de Dengue (2004) et de Chikungunya (2005-2006) auront montré le rôle vectoriel d'*Ae albopictus* et son omniprésence sur l'île de La Réunion spécifiquement en zone côtière, réorientant ainsi LAV vers ce nouvel agent. Même si *Ae albopictus* est plus commun en Asie dans les milieux ruraux et suburbains, celui-ci a la particularité à La Réunion de se développer majoritairement en zone urbaine ou l'espèce colonise surtout les gîtes larvaires anthropiques tels que les sous pots, les vases à fleurs (**Figure 18**), les pneus usagés, et les boîtes de conserves (*Delatte H et al., 2007*).



Figure 18. Exemple de gîte larvaire anthropique: un vase à fleur.

¹ Baisse continue de la mortalité infantile depuis 50 ans pour se stabiliser en 1990 à 7 pour mille (moyenne métropole 3,5 pour mille), allongement de l'espérance de vie à la naissance, avec un gain d'une trentaine d'années depuis 50 ans (82,7 ans : femmes) et (74,9 ans : hommes)

La prévention du Chikungunya s'est ainsi appuyée sur une lutte intégrée. Un Plan de lutte regroupant trois composantes clés a été mis en place pendant l'épidémie: la surveillance entomologique, la LAV proprement dite et la mobilisation sociale. Le rôle des communes a été fondamental notamment dans la maîtrise des déchets, la police des eaux stagnantes ou l'entretien des lieux publics de même que la participation communautaire dans la LAV.

Surveillance entomologique

L'épidémie de Dengue de 2004 avait motivé la mise en place d'un système de surveillance entomologique, utilisé pour suivre la densité vectorielle d'*Ae Albopictus* et la typologie des gîtes larvaires (Dehecq J.S et al., 2008a). Ce système a été mis à profit dans l'épidémie de CHIKV. Ainsi, en aout 2006, la surveillance a encadré 16 puis 42 quartiers de la Réunion. Chaque quartier était divisé en trois ou six sous-zones, contrôlées dont une seule était prospectée mensuellement (**Figure 19**). La répartition et les densités d'*Ae Albopictus* dans l'île étaient des facteurs très favorables à l'extension rapide du CHIKV, l'absence d'immunité de la population.

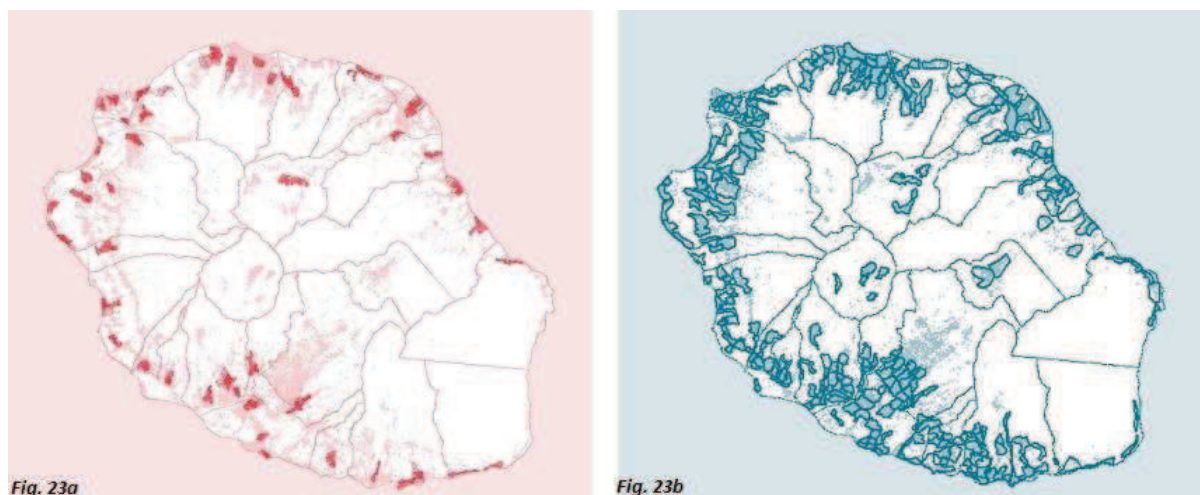


Figure 19. Réseau d'entomosurveillance d'*Aedes albopictus* et quartiers soumis à la démoustication, La Réunion, 2005-2007, d'après Dehecq JS et coll. 2008a. Fig. 23a en rose les bâtiments, en rose cerclé les zones surveillées en 2005, en rouge les zones surveillées en 2006-2007. Fig. 23b. en bleu les habitations, en cerclé les quartiers démoustiqués de février à mai 2006.

Le suivi spatio-temporel des densités d'*Ae Albopictus* et de la typologie des gîtes larvaires a permis de mesurer l'impact des mesures de LAV et des campagnes d'éducation sanitaire sur un an. Le choix des quartiers s'est opéré selon des critères relatifs à la typologie de l'habitat (type de construction, ancien, dense et non collectif), à l'environnement (forte couverture végétale des jardins privés), et des taux d'attaque préalablement enregistrés par la LAV au cours des épidémies de Dengue 2004 et au début de l'épidémie de CHIKV (Dehecq J.S et al., 2008a).

Des relevés mensuels permettant le calcul des indices d'infestation larvaire (**indice Maison**: pourcentage de maison avec des gîtes positifs, **indice de Breteau**: nombre de gîtes positifs pour 100 maisons) ont été mis en place. Ainsi, les indices de densité larvaires ont pu être mensualisés dans 60 jardins privatifs accompagnés du traitement ou de la destruction des gîtes. Dans les jardins inspectés, la typologie des gîtes positifs (type de gîte et nombre de gîtes comportant des larves *Ae Albopictus*) a été relevée (Dehecq J.S et al., 2008a).

Les principaux résultats de la surveillance entomologique ont révélé que :

- la typologie des gîtes larvaires observé en 2005 (1.732 gîtes positifs pour 17.579 gîtes en eau) et en 2006-2007 (9.347 gîtes pour 79.042 gîtes en eau) était restée constante avec 77% soucoupes de pots de fleurs et de petits récipients divers laissés dans les jardins. Les gîtes naturels que 3,5% des gîtes. Or la grande majorité des gîtes (soucoupes et petits récipients) sont donc des gîtes sur lesquels la population pourrait facilement agir.

- les densités larvaires observées étaient saisonnières avec un pic des indices de Breteau en février (IB moyen: 31; IC95%: 3-75) et des minima observés en juillet (IB moyen: 6 ; IC95%: 1-17) ; cependant il existait une variabilité importante à fois inter et intra quartier, ainsi qu'un taux de refus estimé à plus de 40%.

Lutte anti vectorielle proprement dite

Pour lutter efficacement contre *Ae Albopictus*, la lutte chimique n'a eu qu'une action limitée. La lutte mécanique et la mobilisation sociale ont semblé rapidement plus efficaces.

La LAV était dite LAV intégrée car en plus du traitement larvicide dans les gîtes permanents et dans 300 tronçons de ravines, du traitement adulticide de jour ou de nuit dans les zones à indices élevés et dans le périmètre des sujets infectés, s'ajoutaient de façon privilégiée la lutte mécanique (25.000 gîtes éliminés sans utilisation de produits biocides chaque année), ainsi que l'éducation sanitaire. La priorité d'action du service restait l'intervention précoce autour des sujets infectés pour éviter ou limiter le risque de foyers (clusters) susceptibles de favoriser un redémarrage épidémique. Ainsi pour chaque signalement à la CIRE par la DRASS puis l'ARH, l'équipe de la LAV se chargeait de réaliser l'enquête épidémiologique au domicile des sujets infectés, assurant en même temps une éducation sanitaire et celle de son quartier (prévention des piqûres, identification des symptômes, élimination des gîtes larvaires autour de la maison). Le traitement larvicide était complété, seulement dans les zones à forts indices, situés le plus souvent à proximité de ravines et de cimetières.

Cependant, il a été difficile de contrôler la prolifération d'*Ae Albopictus* dans des milieux tropicaux écologiquement modifiés par l'homme (constructions modernes sur terres cultivables transformées, fortement irriguées et productrices de déchets massifs).

Ces difficultés ont permis d'identifier quatre phases majeures dans l'évolution de la LAV contre *Ae albopictus* en fonction à l'évolution de l'épidémie :

- de 2004 à janvier 2006, le protocole de LAV consistait essentiellement en un traitement péri-focal à l'aide d'adulticides et de larvicides autour de chaque sujet infecté, et dans les jardins des 10 maisons voisines. La mobilisation des personnels des collectivités locales et des forces armées a permis d'augmenter le rythme de collecte des déchets et de nettoyer les gîtes productifs recensés, tels que carcasses de véhicules ou dépôts sauvages.

- de février à mai 2006, le traitement péri focal, jugé insuffisant face à la croissance de l'épidémie, a fait renforcer les moyens humains (3.000 personnes) pour une intervention généralisée à l'ensemble des 1.066 zones urbaines.

- de juin à novembre 2006, la diminution du nombre de sujets infectés pendant l'hiver austral a incité la mise en place d'un protocole dit de "vigilance renforcée". Il consistait en des interventions ciblées dans le périmètre des sujets infectés ainsi que des actions préventives dans les zones de surveillance entomologique à fortes densités larvaires. Par ailleurs, près de 200 ravines, situées en milieu urbain, ont reçu un traitement larvicide et l'élimination des gîtes péri-domestiques s'est poursuivie après l'épidémie.

- à partir de décembre 2006, l'arrêt de la transmission communautaire du CHIKV et le regroupement des acteurs départementaux (communes, conseil général et conseil régional) ont conduit à réorganiser les missions socles de la LAV. Ainsi les traitements préventifs larvicides ont été étendus, les interventions ciblées en fonctions des indices entomologiques et de l'existence de sujets suspects d'infection. Le programme de contrôle des gîtes très productifs a été renforcé ; 292 tronçons de ravines et canaux suivis chaque semaine. Des opérations spéciales de traitement ont été réalisées autour de sites touristiques, dans les cimetières (nombreux gîtes larvaires liés à la présence de vases à fleur) et dans les quartiers à forte production de moustiques.

Cette stratégie a cependant été contrée par différents facteurs. Premièrement des facteurs entomologiques liés à la plasticité écologique d'*Ae albopictus*, capable de se reproduire dans n'importe quel récipient d'eau, petit soit-il, témoignage de son adaptabilité au milieu urbain, ont entravé la LAV ; deuxièmement des facteurs humains : l'anticipation par la conscience collective de l'arrêt de l'épidémie à l'hiver austral 2006 avait réduit considérablement l'accès aux jardins privés ne permettant plus un traitement exhaustif des zones péri-domestiques.

La mobilisation sociale

Elle a consisté en une approche mixte intégrant à la fois une campagne collective d'éducation sanitaire contre le Chikungunya renforcée par des actions intensives " coup de poing " comme les week end "Kass' Moustik" (KM) (Dehecq J.S et al., 2008b). Des relais de proximité ont par la suite été mis en place par les acteurs du réseau associatif pour soutenir dans la durée ces opérations.

Les campagnes collectives d'information centralisaient le message autour de l'information sur la maladie et les moustiques. La diffusion du message ciblait l'ensemble des médias Réunionnais (écrits, radio, tv). Trois messages constituaient le corps de cette communication : nettoyer son environnement, se protéger des piqûres d'*Aedes* et se signaler en cas d'apparition de symptômes *Dengue-like*. Celle-ci était complétée par un numéro d'appel gratuit permettant d'obtenir des informations, de solliciter une intervention et de signaler les cas. Le but était de responsabiliser individuellement la population en faveur de la LAV et d'une prévention en générale des arboviroses.

Les opérations KM rassemblaient plus de 10 associations les derniers week end d'Octobre 2006 et 2007. La mobilisation du public se faisait soit en porte à porte soit via l'animation de quartier par des stands sur la voie publique. Au sein du réseau associatif des informateurs avaient été formés pour adapter et relayer les messages à la population selon des supports de communication consensuels édités par la DRASS. L'adaptation du mode de communication était sous la responsabilité des associations (Dehecq J.S et al., 2008b).

Ces actions communautaires ont eu un impact significatif mais relativement passager sur les comportements individuels puisque sur les sept quartiers urbains suivis en 2006 et 2007 après ces opérations, six ont réduit leurs densités larvaires les jours suivants l'opération. Cependant, pour six de ces quartiers, les densités larvaires ont remonté 15 jours après l'opération.

L'explication retenue pour rendre compte de cette impact limité dans le temps des opérations KM est que les catégories sociales Réunionnaises les plus défavorisées auraient moins bien intégré les messages de prévention du fait de connaissances biomédicales limitées et de croyances populaires surnaturelles (Setbon M & Raude J, 2008a; Setbon M & Raude J, 2008b). Ces éléments seront développés **au chapitre 1.4.4** consacré aux déterminants individuels de l'infection.

I-4.3 Impact de l'infection en population : les enquêtes de séroprévalence

La circulation du CHIKV dans l'Océan indien remonte à mai 2004, avec une première épidémie dans l'île kenyane de Lamu (pic atteint en juillet 2004, 13.500 cas présumés, séroprévalence 75%) (*Sergon K et al., 2008*). Le CHIKV a ensuite gagné la côte est de l'Afrique avec une épidémie dans la région de Mombasa au Kenya, entre novembre et décembre 2004. L'archipel des Comores a été touché entre janvier et mai 2005 (pic atteint en mars 2005, 215.000 cas présumés, séroprévalence 63%) (*Sergon K et al., 2007*). Ces trois premières épidémies avaient pour caractéristiques communes d'avoir surgi dans des populations naïves (sujets majoritairement porteurs d'IgM attestant une introduction récente du CHIKV en population) après une période de sécheresse (*Chrétien J.P et al., 2007*), et d'avoir pénétré préférentiellement le milieu urbain, à la faveur d'une transmission véhiculée par le très anthropophile *Ae aegypti* (*Ng L.C & Hapuarachchi H.C., 2010*).

Des enquêtes de séroprévalence ont eu lieu à l'île de La Réunion et à Mayotte, à deux moments critiques de l'épidémie 2005-2006. Leurs objectifs étaient d'abord de valider les estimations fournies par les systèmes de surveillance, les taux d'attaque réels, ensuite d'estimer l'ampleur du phénomène épidémique, d'appréhender l'immunité de groupe (*herd immunity*), le taux d'asymptomatique, la réserve de sujets naïfs susceptibles d'être infecté ultérieurement, enfin de rechercher les facteurs de risque de l'infection à CHIKV.

Enquêtes de séroprévalence per épidémique chez la femme enceinte

Ces enquêtes dites "opportunistes" (*opportunistic serosurveys*), réalisées au moment des pics épidémiques, avaient pour but de rechercher s'il existait une immunité préalable de la population et d'évaluer "grossièrement" la validité des taux d'attaque estimés par les systèmes de surveillance (déclaration passive et active à La Réunion, exclusivement passive à Mayotte). La première a eu lieu à La Réunion, entre les semaines 3 et 7 (15 janvier - 15 février) de l'année 2006 (*Gérardin P et al., 2008b*). Il s'agissait d'une enquête transversale de séroprévalence sur un échantillon non représentatif de 888 sérums stockés de femmes enceintes issus de 19 laboratoires, répartis à peu près sur toute l'île. Exposée au même risque vectoriel que la population générale, la femme enceinte était considérée comme une cible intéressante, d'accès facile et sensible à la prévention. Les IgM et les IgG étaient recherchées sur les sérums obtenus lors d'examen de routine pour la toxoplasmose. Parmi les 162 sérums positifs pour le CHIKV, des IgM étaient retrouvés 161 fois (99%), suggérant une absence d'immunité de groupe préalable pour la population Réunionnaise. Le taux de séroprévalence pour cet échantillon de femmes enceintes était de 18,2%, soit un taux compatible avec la prévalence enregistrée au même instant dans un registre périnatal (*Gérardin P et al., 2008a; Gérardin P et al., 2008b*). Ce taux était légèrement supérieur à celui de 16,5% (+9,3%) estimé par la CIRE-RM, la différence pouvant s'expliquer par une sous estimation des déclarations et les sujets

asymptomatiques. L'enquête chez la femme enceinte, réalisée à Mayotte en octobre 2005 et en mai 2006 selon les mêmes principes, retrouvait une séroprévalence de 1,5% en octobre 2005, incompatible avec immunité de groupe préalable pour la population Mahoraise. En mai 2006, le taux de séroprévalence obtenu sur 629 sérums de femme enceinte était de 25%, soit un taux six fois supérieur à celui de 4% enregistré par le système de surveillance (*Sissoko D et al., 2008a*). Cette disparité, bien plus grande que celle observée à La Réunion, pouvait s'expliquer essentiellement par la sous notification maximisée par un système de déclarations exclusivement passif.

Enquêtes de séroprévalence post-épidémiques en population

La seconde enquête transversale de séroprévalence (*Gérardin P et al., 2008b*), réalisée à La Réunion par le CIC-EC sur un échantillon aléatoire représentatif de la population Réunionnaise, s'est déroulée entre le 17 août et le 20 octobre 2006 (semaine 34 à 42), à un moment où la CIRE-RM consolidait le déclin de l'épidémie, notifiant moins de 20 cas hebdomadaires (*Renault P et al., 2007; Renault P et al., 2008*). Selon une approche systématique (*systematic serosurvey*), elle avait pour buts de définitivement préciser les estimations de la CIRE-RM, de connaître le taux d'asymptomatiques et l'immunité du groupe, afin de préciser la réserve de sujets naïfs, réceptifs à l'infection, et d'anticiper la fin de l'épidémie, enfin d'identifier les déterminants de l'infection à CHIKV en population.

Parmi les 2.442 sujets échantillonnés par une méthode de Kish (une personne par ménage), 967 (39.6%) sujets étaient positifs pour le CHIKV, soit un taux de séroprévalence corrigé par le plan de sondage de 38,2% (IC 95%: 35,9% - 40,6%). La proportion de sujets asymptomatiques ou inconscients de leur séropositivité en population était de 5,0% (IC 95%: 3,9% - 6,2%), enfin celle des faux positifs était de 4,5% (IC 95%: 3,9% - 6,2%). Parmi les 967 sujets séropositifs, 16,7% étaient asymptomatiques. Ces estimations ont conduit à une population réellement infectée calculée à environ 300.000 personnes (IC 95%: 283.000 - 320.000). Selon une hypothèse basse, après retrait de 6,2% de sujets asymptomatiques à un total de 283.000 personnes infectées (283.000 - [283.000 × 0,062] ≈ 265.000), le résultat de l'enquête de séroprévalence concorde donc avec celui de la CIRE-RM d'un taux d'attaque de 34,3% correspondant à 266.000 cas cliniques.

Selon une autre éventualité, le résultat de l'enquête de séroprévalence révèle une légère sous estimation du taux d'attaque réel par le système de surveillance, pouvant être mise sur le compte de méthodes de dénombrement suboptimales, vraisemblablement dépassées par cette crise sanitaire sans précédent. Ainsi la définition d'un cas de chikungunya élaborée par la CIRE était large et peu spécifique car intégrant les seuls critères cliniques pour identifier des cas suspects alors que l'enquête SEROCHIK définissait des critères clinico-biologiques confirmant les cas.

L'identification de Chikungunya a pu être également difficile du fait de la circulation concomitante d'autres viroses telles que la Dengue et le virus H1N1 proches cliniquement et présentes à certaines phases de l'épidémie.

D'après l'enquête téléphonique IPSOS non publiée, réalisée à La Réunion en février 2006, environ 3% des malades infectés auraient présenté des symptômes mineurs (fièvre < 38,5°C, arthralgies mineures) et n'auraient pas consulté en vue d'un traitement, préférant le recours à l'automédication. Enfin Il faut tenir compte des sujets n'ayant pas accès aux soins sur l'île du fait de la distance géographique ou d'un besoin non ressentie, et donc non comptabilisés.

L'enquête systématique de séroprévalence, réalisée à Mayotte de novembre à décembre 2006, auprès de 418 ménages et de 1.154 individus selon un échantillonnage complexe en grappe, a corroboré, dans un contexte socioculturel très différent, le taux d'attaque retrouvé à l'île de La Réunion. Ainsi, à Mayotte, le taux de séroprévalence était de 37,6% (IC 95%: 33,9% - 40,5%) malgré une population très différente à bien des aspects: pyramide d'âge différente (population plus jeune à Mayotte), précarité sociale plus forte et sédentarité masculine à Mayotte liée à l'immigration clandestine, etc... (Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c). En revanche, à Mayotte, la proportion d'asymptomatiques estimée à 27,8%, était bien plus importante qu'à La Réunion.

Cette différence peut s'expliquer d'une part par une population plus jeune, les enfants et les adultes présentant des symptômes moins marqués, le taux d'asymptomatiques étant inversement corrélé à l'âge (Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c; Sissoko D et al., 2010) ; d'autre part par un possible biais de sous déclaration lié à de multiples raisons : meilleure résistance à la douleur, recours important à l'automédication et à la médecine traditionnelle chez les Mahorais, crainte de dénonciation aux autorités en cas de situation irrégulière chez les Comoriens, etc... (Florence S et al., 2008; Florence S et al., 2010).

Il est un fait remarquable que l'épidémie n'aura pas atteint des taux d'attaque aussi importants que ceux observés sur l'île Kényane de Lamu (75%) (Sergon K et al., 2008) ou même aux Comores (63%) (Sergon K et al., 2007). Les hypothèses avancées pour expliquer ces disparités dans les taux d'attaque sont d'ordres écologiques et humaines : au Kenya et aux Comores, la transmission était assurée par le très anthropophile *Ae aegypti*, réputé pour vivre au contact des réservoirs humains du virus, tandis qu'à La Réunion et à Mayotte, elle était assurée par *Ae albopictus*, vecteur à l'anthropophilie plus "accidentelle" ; au Kenya et aux Comores, une moindre variabilité thermique a pu contribuer à une pullulation plus importante de vecteurs de manière plus constante en écourtant la durée du cycle de reproduction d'*Aedes* ; la densité humaine pouvait être également différente avec une promiscuité plus importante à Lamu, aux Comores (Chrétien JP et al., 2007), comme celle observée parmi la population défavorisée à Mayotte (Florence S et al., 2008), plus que dans l'environnement péri-domestique des jardins Réunionnais; enfin, en dépit des croyances surnaturelles d'une partie des

populations, l'appropriation des messages de prévention délivrés par la LAV et les autorités de santé publique par les individus, sans doute promue par un taux satisfaisant d'alphabétisation, ainsi que la mobilisation sociale, ont sans doute été plus efficaces à La Réunion et à Mayotte pour limiter la transmission dans les foyers épidémiques et éteindre l'épidémie plus rapidement (*Dehecq S et al., 2008b*). Il n'est cependant pas exclu qu'une certaine hétérogénéité spatio-temporelle des taux d'attaque ait pu éteindre progressivement l'épidémie en bloquant la transmission du CHIKV par un effet "vaccinal" protégeant la collectivité dans les foyers les plus actifs (*Gérardin P et al., 2008b*). Cette hétérogénéité, bien qu'à notre connaissance jamais rapportée dans la littérature médicale, a été bien documentée par Taglioni et Dehecq à La Réunion (*Taglioni F & Dehecq J.S, 2009*), et par Sissoko et coll. à Mayotte (*Sissoko D et al., 2008b*).

D'autres études de séroprévalence ont été conduites ultérieurement aux Indes, dans les états du Kanarnataka (*Manimunda SP et al., 2008b*), et surtout du Kerala (plus de la moitié des 1,6 million d'infections enregistrées dans le sous continent) (*Kumar NP et al., 2011*), en Malaisie (*Ayu SM et al., 2010*), ou au Cameroun (*Demanou M et al., 2010*), et par opposition, celle menée en Emilie-Romagne (*Moro ML et al., 2010*), après l'émergence du CHIKV en Italie. Toutes semblent corroborer la corrélation positive entre la densité de population et le taux d'attaque, retrouvées dans l'Océan Indien.

Les principales informations acquises par les études de séroprévalence post-épidémiques sont résumées dans le **Tableau 2** ci-après.

Tableau 2. Synopsis des informations acquises sur le Chikungunya par les enquêtes de séroprévalence post-épidémiques, 2004-2007

Etude [réf.]	Année	Lieu	n	Vecteur	Taux d'attaque (%)	Taux d'asymptomatiques (%)
<i>Sergon K et al., 2008</i>	2004	Lamu, Kenya	288	<i>Ae aegypti</i>	75,0 %	nsp
<i>Sergon K et al., 2007</i>	2005	Comores	331	<i>Ae aegypti</i>	63,0 %	14,3 %
<i>Gérardin P et al., 2008b</i>	2006	La Réunion	2.442	<i>Ae albopictus</i>	38, 2%	16,7 %
<i>Sissoko D et al., 2008b</i>	2006	Mayotte	1.154	<i>Ae albopictus</i>	37,4 %	27,8 %
<i>Demanou M et al., 2010</i>	2006	Ouest Kumbo, Cameroun	105	<i>Ae africanus</i>	51,4 %	9,5 %
<i>Ayu S et al., 2010</i>	2007	Bagan Panchor, Malaisie	72	nsp	55,6 %	17,5 %
<i>Moro M.L et al., 2010</i>	2008	Emilie-Romagne, Italie	325	<i>Ae albopictus</i>	10,8 %	18,0 %
<i>Manimunda S.P et al., 2010</i>	2008	Karnataka, Indes	360	nsp	62,2 %	6,3 %
<i>Kumar N.P et al., 2011</i>	2009	Kerala, Indes	381	<i>Ae. albopictus</i>	68,0 %	3,8 %

nsp: ne sait pas

L'analyse comparative des taux d'attaque consolidés en post-épidémie par les enquêtes de séroprévalence permet de dégager deux niveaux de " force épidémique ", inversement corrélés au degré de développement des zones infestées. Ainsi, le niveau faible, arbitrairement choisi pour correspondre à des taux d'attaque très inférieurs à 50%, est plutôt observé dans des régions économiquement favorisées (départements français, Italie) en association à *Ae. albopictus* pour seul vecteur, tandis que le niveau fort, arbitrairement choisi pour correspondre à des taux d'attaque supérieurs à 50%, est observé dans des régions plutôt économiquement défavorisées (Kenya, Comores, Indes) en lien avec *Ae. aegypti*, la seule exception à cette règle étant le Kerala où les deux vecteurs ont coexisté (Sudeep A.B & Parashar D, 2008), *Ae aegypti* ayant joué un rôle exclusivement en ville, dans une épidémie plutôt rurale (Kumar NP et al., 2011). Ceci est à nuancer avec l'étude de Dehecq et Taglioni, (Taglioni F, Dehecq JS, 2009) qui reportent bien que le niveau général de développement humain n'est pas hautement significatif pour expliquer l'émergence du chikungunya dans certaines régions de l'Océan Indien. Ainsi La Réunion appartenant à l'espace économique européen a connu un taux d'attaque supérieur à celui des Seychelles, globalement en dessous des standards de développement du département français.

I-4.4 Déterminants de l'infection à CHIKV

Les enquêtes de séroprévalence menées à La Réunion et à Mayotte (Gérardin P et al., 2008b; Gérardin P et al., 2008c; Sissoko D et al., 2008a; Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c), basées sur des techniques d'échantillonnage différentes (sondage stratifié et méthode de Kish pour l'une, sondage complexe pluri-étagé en grappe pour l'autre), se sont attachées à préciser les déterminants de l'infection à CHIKV sur des échantillons représentatifs. Toutefois, les stratégies d'analyse initialement présentées, basées sur la régression logistique, ont été quelque peu différentes, la première ayant privilégié une approche globale, la seconde ayant séparé les facteurs de risque individuels et des facteurs relatifs aux ménages (*household*), sans pour autant tenter de les mettre en balance selon une approche contextuelle (modèle multi-niveaux, modèle mixte). A côté de cela, les sociologues et les géographes de la santé, ont tenté d'appréhender le contexte socioculturel et environnemental de la maladie Chikungunya, en considérant les variables non plus de manière isolée, mais en cherchant à définir des groupes homogènes à l'aide de techniques d'analyse par correspondance multiples complétée de modèles de régression logistiques pour les premiers (Setbon M & Raude J, 2008a; Setbon M & Raude J, 2008b; Raude J & Setbon, 2009), à partir des méthodes d'analyse spatio-temporelle (statistiques de Külldorf) pour les seconds (Taglioni F & Dehecq J.S, 2009). Pour plus de clarté, nous présenterons l'analyse de la littérature sur les facteurs de risque d'acquisition du CHIKV en population en envisageant séparément les déterminants individuels et les déterminants contextuels (collectifs) de l'infection, confrontant les résultats des différentes études à nos résultats préliminaires (**Tableau 3**) (Gérardin P et al., 2008c).

L'analyse comparative de la littérature des déterminants de l'infection à CHIKV est résumée dans le **Tableau 3**, distinguant les caractéristiques individuelles (variables propres à chaque individu) des caractéristiques contextuelles (variables relatives à un groupe d'individus).

Tableau 3 Séroprévalence et FAP des déterminants de l'infection à Chikungunya chez 2106 personnes > 15 ans, La Réunion, 2006.

Tableau 3 Séroprévalence, Odds Ratios (OR) et fractions attribuables ajustés en population (FAP) des déterminants de l'infection à Chikungunya chez 2106 personnes de 15 ans et plus, La Réunion, 2006					
Table 3. Seroprevalence, adjusted Odds Ratios (OR) and population attributable fraction (PAF) for the determinants of Chikungunya infection among 2106 persons aged 15 or more, La Réunion, 2006					
Variable	Séroprévalence (%)	OR ajustés	IC 95 %	P	FAP ajustée (%)
Sexe				0,186	Non calculée
masculin	41,1	1,2	0,9 – 1,5		
féminin	40,5	1			
Age (années)				0,688	Non calculée
15 – 19	44,3	1,4	0,9 – 2,3		
20 – 29	34,0	1			
30 – 39	37,1	0,9	0,6 – 1,4		
40 – 49	39,0	0,9	0,6 – 1,4		
50 – 59	42,3	1,1	0,7 – 1,7		
60 – 69	49,4	0,9	0,6 – 1,6		
70 – 79	61,1	1,3	0,7 – 2,4		
≥ 80	47,8	0,9	0,4 – 2,2		
Indice de masse corporelle (kg/m²)				0,012	Non calculée
< 25	38,0	1			
25 – 29.9	43,8	1,3	1,1 – 1,6		
≥ 30	54,4	1,6	1,1 – 2,4		
Activité professionnelle, études en cours				< 0,001	41,5
Non	48,8	1,9	1,4 – 2,5		
Oui	32,8	1			
Maladie chronique †				0,217	Non calculée
Non	37,6	1			
Oui	48,2	1,1	0,9 – 1,5		
Ne sait pas	26,4	0,3	0,1 – 1,5		
Historie de Chikungunya chez les voisins				< 0,001	43,8
Non	20,6	1			
Oui	48,0	2,7	1,7 – 4,2		
Ne sait pas	32,0	1,8	1,1 – 2,9		
Logement				< 0,001	59,5
Individuel avec jardin	46,2	2,9	2,0 – 4,1		
Collectif	24,6	1			
Nombre de personnes par logement				0,215	Non calculée
1	43,8	1,2	0,9 – 1,6		
2 – 4	37,7	1	1		
? 5	45,9	1,3	0,9 – 1,7		
Altitude de l'habitat (mètres) ‡				< 0,001	22,2
< 250	42,9	4,9	2,1 –		
250 – 499	46,7	4,9	11,4		
500 – 749	38,4	2,0	2,0 –		
750 – 999	19,6	0,7	12,0		
> 1000	12,3	1	0,8 – 5,1 0,2 – 2,2		
Connaissance sur la transmission*				0,026	Non calculée
4 réponses justes	32,4	1			
3 réponses justes	37,7	1,1	1,0 – 1,2		
2 réponses justes	42,2	1,3	1,0 – 1,5		
1 réponse juste	48,5	1,4	1,0 – 1,9		
0 réponse juste	49,7	1,6	1,1 – 2,3		
Connaissance sur la prévention**				0,303	Non calculée
3 réponses justes	35,0	1			
2 réponses justes	40,4	1,1	0,9 – 1,2		
1 réponse juste	40,9	1,2	0,9 – 1,5		
0 réponse juste	47,6	1,2	0,8 – 1,9		

† Hypertension, diabète sucré, hypercholestérolémie, maladie ischémique coronarienne, asthme, rhumatisme. ‡ altitude du centroïde de l'îlot de logement. * Score sommant les quatre réponses aux questions: le Chikungunya est-il transmis par le moustique ? (oui/non/1 pt); le Chikungunya peut-il être transmis par toutes les espèces de moustiques ? (oui/non/ 1 pt); Est-ce que le moustique peut transmettre

Facteurs de risque individuels de l'infection à CHIKV

Nous définissons les facteurs de risque individuels comme l'ensemble des variables regroupant les caractéristiques proximales propres à un sujet et qui d'après la littérature et l'étude des caractéristiques de la population réunionnaise semblent être pertinentes au risque d'infection à Chikungunya.

Parmi les variables socio-démographiques étudiées, l'âge était corrélé au risque infectieux au Kenya et en Italie (*Sergon K et al., 2008, Moro M.L et al., 2010*), ainsi qu'aux Indes (*Manimunda S.P et al., 2010, Kumar N.P et al., 2011*), l'explication pouvant rendre compte de cette association étant le niveau d'activité, celui-ci pouvant exercer un rôle confondant sur l'âge, en sélectionnant les actifs, comme au Kerala (*Kumar N.P et al., 2011*), ou au contraire les inactifs, comme à La Réunion (*Gérardin P et al., 2008c*). Le sexe était inconstamment associé au risque infectieux avec des résultats contradictoires dans des populations relativement proches, le risque étant majoré chez les femmes aux Comores (*Sergon K et al., 2007*), ou au contraire chez les hommes à Mayotte (*Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c*), ou au Kerala, la disparité selon les régions pouvant s'expliquer par des différences d'habitudes, de coutumes ou de comportements (*Kumar N.P et al., 2011*). Enfin, l'origine géographique était significativement associée à l'infection à La Réunion à et Mayotte (*Setbon M & Raude J, 2008a; Setbon M & Raude J, 2008b; Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c; Raude J & Setbon M, 2009*). Ainsi à Mayotte, les sujets natifs des Comores ou de Madagascar étaient plus à risque indépendamment d'autres cofacteurs, sans qu'aucun lien avec la précarité sociale n'ait été formellement documenté. A La Réunion, le risque lié au fait d'être autochtone était confondu par un ajustement sur trois variables comportementales (**Tableau 4**).

Parmi les autres caractéristiques individuelles significativement liées à l'infection, l'indice de masse corporelle (IMC) était positivement corrélé au risque infectieux à l'île de La Réunion (**Tableau 3**), fortement touchée par l'obésité. Le niveau d'instruction, approché par le nombre d'années de scolarité à Mayotte ; par un score de connaissance (en termes de bonnes réponses) à La Réunion, était inversement corrélé au risque infectieux (*Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c; Gérardin P et al., 2008c*).

Tableau 4. Synopsis des déterminants de l'infection à CHIKV retrouvés dans les enquêtes de séroprévalence, 2005-2007

A. Facteurs de risque individuels d'infection à CHIKV						
Etude	Année	Lieu	n	Déterminants individuels	Analyse	
<i>Sergon K et al., 2008</i>	2004	Lamu, Kenya	288	Age \geq 15 ans (OR 2,87)	UV	
<i>Sergon K et al., 2007</i>	2005	Comores	331	Sexe féminin (OR 1,71)	UV	
<i>Gérardin P. et al., 2008c</i>	2006	La Réunion	2.442	IMC \geq 25 (OR 1,3), IMC \geq 30 (OR 1,6), absence d'activité professionnelle ou d'étude en cours (OR 1,9), score de connaissance transmission $<$ 4 (p $<$ 0,001)	RL	
<i>Sissoko D. et al., 2008b, 2008c</i>	2006	Mayotte	888	Sexe masculin (OR 1,45), natif Comorien (OR 2,62), scolarité $<$ 6 ans (OR 1,68)	RL	
<i>Setbon M & Raude J, 2008</i>	2006	Réunion	1.035	Profession agriculteur/ouvrier (OR 1,7), sentiment de contrôle (OR 0,8), utilisation de sprays/crèmes répulsifs (OR 0,7)	RL	
<i>Raude J & Setbon M, 2009</i>	2006	Mayotte	888	Natif Comorien/Malgache (OR 1,85), sentiment de contrôle (OR 0,59) et d'efficacité de la prévention (OR 0,62)	ACM + RL	
<i>Moro M.L et al., 2010</i>	2007	Emilie Romagne, Italie	325	Age (OR 1,02 par année d'âge au dessus de 19 ans)	RL	
<i>Manimunda S.P et al., 2010</i>	2008	Karnataka, Indes	360	Corrélation à l'âge (p $<$ 0,01)	UV	
<i>Kumar N.P et al., 2011</i>	2009	Kerala, Indes	381	Sexe masculin (p=0,002), âge compris entre 20 et 40 ans (p=0,01), en lien avec les travaux champêtres	UV	

B. Facteurs de risque contextuels d'infection à CHIKV						
Etude	Année	Lieu	n	Déterminants contextuels	Analyse	
<i>Sergon K et al., 2008</i>	2004	Lamu, Kenya	288	Zone urbaine (OR 2,87)*	UV	
<i>Gérardin P. et al., 2008c</i>	2006	La Réunion	2.442	Histoire de Chikungunya chez les voisins (OR 2,7) ou ne sait pas (OR 1,8), logement individuel avec jardin (OR 2,9), altitude d'habitat < 500 m (OR 4,9)	RL	
<i>Sissoko D. et al., 2008b, 2008c</i>	2006	Mayotte	888	Habitat de fortune (OR 3,08), Asset index en dessous de la médiane OR (1,65)	RL	
<i>Setbon M & Raude J, 2008</i>	2006	Réunion	1.035	Logement individuel (OR 3,33)	RL	
<i>Raude J & Setbon M, 2009</i>	2006	Mayotte	888	Cours clôturée (OR 0,59), plomberie intérieure (OR 0,59), gîtes larvaires dans la cour (OR 1,38)	ACM + RL	
<i>Moro M.L et al., 2010</i>	2007	Emilie Romagne, Italie	325	Absence d'écrans aux fenêtres (OR 2.13)	RL	
<i>Ayu S.M et al., 2011</i>	2007	Bagan Panchor, Malaisie	72	Zone résidentielle B à forte densité de population (OR 3,0)	RL	

OR: odds ratio ; IMC: indice de masse corporelle ; UV: univariée ; RL: régression logistique ; ACM: analyse en composantes multiples ; * tendance non significative(p=0,075)

Facteurs de risque contextuels de l'infection à CHIKV

Nous définissons les facteurs de risque contextuels (ou collectifs) comme l'ensemble des variables collectives regroupant l'ensemble des caractéristiques socio-environnementales allant des conditions d'habitat, à l'environnement proche péri-domestique (environnement jardinier, de quartier...), aux données géographiques (altitude, région d'habitat...) et à l'environnement social.

Les variables collectives associées à l'infection étaient essentiellement des caractéristiques liées au type de l'habitat, telles que le fait de résider dans une zone à forte densité humaine (*Sergon K et al., 2007, Ayu S.M et al., 2011*), un logement de fortune ou un logement sous équipé (Asset index au dessous de la médiane) (*Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c*), d'avoir au domicile une plomberie extérieure, un jardin ouvert, des gîtes larvaires naturels (*Raude J & Setbon M, 2009*), de ne pas avoir d'écrans aux fenêtres, favorisant l'introduction d'*Aedes* dans la maison (*Moro M.L et al., 2010*).

D'autres variables, plus étroitement liées au vecteur, étaient également associées à l'infection, telle que l'altitude de l'habitat (risque majoré < 500 mètres) (*Gérardin P et al., 2008c*), le fait d'habiter une maison avec jardin (*Gérardin P et al., 2008c; Setbon M & Raude J, 2008*), ou dans un foyer épidémique (cluster) (*Gérardin P et al., 2008c*), approché par une histoire de Chikungunya dans le voisinage. L'augmentation du risque à basse altitude indique que le programme de LAV pourrait être idéalement ciblé en zone côtière.

Ces déterminants seraient susceptibles d'être modifiés par une politique d'aménagement du territoire (politique urbaine) plus harmonieuse, limitant les densités de population aux contacts des vecteurs, en réalité difficile à mettre en œuvre en pratique, car contraire au mode de vie idéal ; ainsi que par une redéfinition des priorités de la LAV (traitements larvicides péri-domestiques), ciblant uniquement les populations situées dans les zones à haut risque (altitude < 500 mètres, logement individuel, cluster actif).

I.-5 GENERALITES SUR LES OUTILS UTILISÉS

I.5.1 Généralités sur les enquêtes transversales et leurs modèles statistiques

Une étude transversale porte sur une population définie dans laquelle des informations sont recueillies une seule fois pour chaque individu. Cette population peut être définie soit par tirage au sort d'un échantillon représentatif de la population ou basée sur une population de référence dénombrée à partir de statistiques sanitaires (registre des maladies à déclaration obligatoire par exemple).

Le principal objectif des études transversales est de mesurer la fréquence d'un phénomène morbide ou la valeur d'un indicateur bioclinique permettant de mesurer l'état de santé d'une population à un instant donné. Pour cela est calculée la prévalence de l'évènement, c'est-à-dire la mesure de la fréquence d'une maladie (nouveaux et anciens cas) dans une population définie au cours d'un intervalle de temps (prévalence de période).

Malgré le fait que ces études fournissent des informations plus limitées que les statistiques sanitaires qui réalisent une observation continue de l'état de santé de population, les études transversales permettent de mesurer la prévalence d'évènements évoluant lentement avec un plus grand détail² en supposant un taux de mortalité faible. Ainsi dans le cas de l'épidémie de Chikungunya ayant duré 17 mois, l'application d'une étude transversale est justifiée pour une pathologie peu létale (taux de létalité inférieur à un pour mille), dont les manifestations chroniques peuvent durer de quelques mois à plusieurs années.

Temporalité de la relation facteur de risque – maladie

L'exposition au facteur de risque et la maladie sont mesurées en même temps. Dans ce cas, la séquence allant de l'exposition au facteur de risque jusqu'à la survenue de l'évènement - maladie ne peut être appréciée et l'identification de facteurs de risque de type causal est délicate.

Ce genre d'études mesure en général des associations statistiques : l'exposition d'un groupe d'individus à un type de variable est associée de façon statistiquement significative à l'augmentation de la fréquence d'un évènement dans ce groupe en comparaison d'un groupe non exposé à la même variable. Pour permettre une interprétation causale, il est alors nécessaire de démontrer que la variable d'exposition précède bien la survenue de l'évènement et de valider les associations épidémiologiques à l'aide d'autres types d'enquêtes (cohorte ou cas-témoin). Ceci permettrait de passer d'une réflexion basée sur l'association statistique vers une réflexion introduisant la notion de causalité établie ou probable.

² Maladies infectieuses de longue durée (SIDA) ou pour l'épidémiologie des maladies chroniques

En général pour postuler le lien de cause à effet d'une variable d'exposition et d'un évènement, l'analyse épidémiologique doit se rapprocher des trois règles suivantes :

- l'antériorité du facteur sur l'effet
- l'association entre le facteur et l'effet doit être suffisamment forte
- l'absence d'autres facteurs explicatifs potentiels.

Modélisation statistique la plus appropriée des facteurs de risques

L'indicateur épidémiologique de choix pour une enquête transversale mesurant l'association statistique entre un facteur de risque et une maladie est le rapport de prévalence (RP). Il s'agit de la prévalence de l'évènement chez les exposés à un type de variables au moment de l'étude rapporté à la prévalence de ce même évènement chez les non exposés pour ce même type de variable.

Un autre indicateur peut également être utilisé : le rapport des côtes de prévalence³ ou odd ratio (OR). En cas de faible prévalence de l'évènement à étudier, l'OR est similaire au RP. A contrario lorsque la prévalence est importante, comme il a été constaté dans l'épidémie de chikungunya, le RP donnera de meilleures approximations statistiques (Skov T et al., 1998).

Ce RP n'est pas une fonction du temps comme pourrait être la mesure du risque instantané définie comme la probabilité de développer un état de santé sur une période de temps donnée. Néanmoins lorsque la maladie étudiée a une période d'incubation courte et qu'elle est responsable d'une faible létalité, le RP peut être un estimateur du risque relatif (RR) que l'on obtiendrait en comparant des incidences cumulées dans une enquête de cohorte (Dabis F, Drucker J et al, 2010).

Afin de modéliser au mieux les mesures d'association statistiques appliquées à chaque facteur potentiellement impliqués dans l'infection au Chikungunya ce qui conceptuellement nous importe, trois modèles statistiques applicables aux variables binaires ont été utilisées : la régression logistique, la régression de Poisson et le modèle log-binomial (Lee J et al, 2009).

Dans le modèle de régression logistique, le plus couramment utilisé dans la littérature, l'interprétation de l'estimateur OR est délicate (Barros AJ & Hirakata VN, 2003): dans une enquête transversale, l'OR permet de mesurer une modification de la prévalence d'une catégorie d'exposition à l'autre. Dans le cas d'une forte prévalence de la maladie en population, c'est-à-dire supérieure à 10%, il est montré que :

- l'OR est très différent du risque RR et s'avère un mauvais estimateur de celui-ci (Lee J, 1994; Zhang J & Yu K.F, 1998);

³ Le rapport des côtes de prévalence est généralement utilisé pour apprécier la corrélation entre deux caractéristiques plutôt qu'une relation épidémiologique entre un facteur de risque et une maladie.

- l'OR surestime généralement l'association facteurs d'exposition et maladie avec des intervalles de confiance larges (*Skov T et al, 1998*).

D'après de récents travaux, quelle que soit la prévalence de l'évènement d'intérêt, le modèle log-binomial est celui qui semble le mieux estimer le RP d'une enquête transversale, avec des intervalles de confiance précis. La limite à ce modèle serait un problème de convergence c'est-à-dire la difficulté d'estimer l'ensemble des valeurs de RP appliqué à chaque facteur en analyse multi variée. (*Skov T et al.,1998; Lee J et al., 2009*).

Ces considérations ont amené bon nombre d'auteurs à utiliser le modèle de Poisson qui mesure le ratio des taux d'incidence (IRR) et semble être un modèle tout à fait intéressant en cas d'évènements fréquents. De fait, il offrirait une alternative intéressante au modèle log-binomial, quand celui-ci est pris à défaut (problème de convergence). En effet, l'IRR est un bon proxy dans l'estimation du rapport d'incidences cumulées, ou taux d'attaque estimé dans notre étude par le rapport de prévalence en supposant l'exposition constante dans les enquêtes transversales.

Il faudrait enfin que les conditions suivantes soient envisagées en cas de modélisation du risque infectieux:

- que la méthodologie de l'enquête ait été constante au cours de la période d'étude dans le recueil de données.
- une homogénéité supposée de la souche virale ou la variation génétique et vérifier qu'une mutation ne modifie pas la transmission par le vecteur sur la période d'étude.
- une écologie constante du vecteur à niveau d'altitude équivalent (*Taglioni F & Dehecq J.S, 2009*).

I-5.2 Généralités sur les scores prédictifs : discrimination et calibration

Les scores prédictifs sont couramment utilisés en médecine et ont divers domaines d'application. Au niveau collectif, ils permettent, parmi quelques exemples, de quantifier la sévérité d'un groupe de malades (score de gravité prédictif de la mortalité, de dysfonction d'organe), de comparer des groupes de malades à gravité identique en termes de pronostic, d'activité ou de réponse thérapeutique. Au niveau individuel, ils permettent, parmi quelques exemples, de faire le tri de malades aux urgences, de sélectionner les malades dans des essais cliniques, de condenser l'information de plusieurs facteurs de confusion en une variable unique (scores de propension), ou enfin d'exprimer l'intensité d'une exposition pour prédire un évènement de morbi-mortalité.

Un score est généralement composé de différents items auxquels est respectivement attribuée une valeur. La valeur de chaque item participe à la constitution d'une « note » globale appelée « score » selon une pondération préalablement définie. Un algorithme mathématique intervient au niveau du calcul de la probabilité d'évènement dérivée du score. Des valeurs seuils sont généralement définies pour situer le niveau de risque de survenue d'un évènement d'intérêt. Par exemple, le score ASA (*American Society of Anesthesiologists*) permet de prédire le risque anesthésique per-opératoire à partir de cinq modalités définissant l'état de santé du patient. Compris entre 1 et 5, il est un bon indicateur de la mortalité globale ou du risque infectieux per-opératoire. Ainsi, un score ASA supérieur ou égal à 3, est considéré comme un facteur de risque anesthésique de mortalité et d'infections per-opératoire.

La mise en place d'un score suit deux processus distincts : l'élaboration et la validation.

Elaboration

Les scores peuvent être élaborés à partir de deux méthodes, l'une subjective à partir d'un consensus d'experts choisissant les paramètres, leurs intervalles de normalité et la pondération des valeurs pathologiques, l'autre à partir d'une régression logistique.

On souhaite prédire en population le risque de survenue d'un évènement donné (par exemple, une maladie) en fonction de différents paramètres. La prédiction est réalisée en population puis appliquée au niveau individuel. Ainsi, à partir d'une population donnée de patients, un panel de variables, retenues comme importantes pour capturer l'évènement, sont sélectionnées *a priori* du résultat attendu (fréquence de l'évènement observé chez un profil d'individus donné). Pour chaque variable, une analyse bi variée compare la fréquence des patients pour lesquels l'évènement est survenu et celle des patients qui en sont indemnes. Les paramètres les plus pertinents ($p < 0.025$ dans l'analyse bi variée) sont retenus dans l'analyse multi variée. Cette dernière étape permet d'élaborer

une équation finale via une technique de régression logistique multiple modélisant la probabilité de survenue de l'évènement étudié pour chaque individu.

La régression logistique multiple permet de réaliser de nombreuses simulations dont le but est de définir la meilleure équation qui attribuera aux variables sélectionnées les meilleures valeurs de coefficients permettant d'estimer le résultat de l'évènement observé en population. Pour chaque item est ainsi défini un poids respectif dans l'élaboration du score qui peut être de type additif ou multiplicatif.

Validation

La validation du score nécessite une population différente de celle utilisée pour son développement (validité externe). Des validations internes (Data Splitting ou Cross-validation)⁴ sont possibles, avec l'idée qu'une faible validité interne est souvent prédictive d'une validité externe limitée.

Dans la validité externe, deux critères sont généralement utilisés : la **discrimination** et la **calibration**.

La **discrimination** ou **pouvoir discriminant** d'un score est la capacité de distinguer les sujets pour lesquels l'évènement étudié est survenu à l'opposé d'individus indemnes de l'évènement. Elle est adéquatement exprimée par le calcul de l'aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Curve*). Celle-ci correspond à la valeur diagnostique du score : il s'agit de la probabilité que la valeur du score d'un sujet tiré au sort à partir de la population de malades soit plus élevée que celle d'un autre sujet tiré au sort à partir d'une population de non malades.

Cette courbe représente également la relation entre la sensibilité (prédiction correcte de l'évènement d'intérêt) et la spécificité (prédiction correcte de la non réalisation de l'évènement). Pour chaque seuil possible du score, on obtient une sensibilité et une spécificité : en effet on fait varier le « cut point » (limite arbitraire de la prédiction entre évènement survenu et non survenu) de 0 jusqu'à 1.

Plus l'aire sous la courbe (Indice Az) est proche de 1, plus le **pouvoir discriminant** du score est grand. En pratique l'aire sous la courbe doit être supérieure ou égale à 0,7-0,75 pour être valable. La discrimination est considérée comme généralement satisfaisante pour un score compris entre 0,8 et 0,9, très satisfaisante au-delà.

La calibration mesure l'adéquation entre l'évènement prédit par le score et l'évènement réellement observé. Elle est évaluée par le test du Goodness of Fit de Hosmer – Lemeshow (*Hosmer et al, 2000*). Cette adéquation est mesurée dans différents groupes d'individus, classés par déciles d'intervalle de probabilités de survenue de l'évènement considéré. Un tableau comparant les chiffres observés et

⁴ Evaluer le score sur une partie de la population d'étude qui servira à l'élaboration du score et de tester celui-ci sur la partie restante de la population. (Méthode du Data splitting)
Cross validation, méthode dérivée reproduisant plusieurs fois la première méthode sur des sous échantillons.

prédits chez les individus pour lesquels l'évènement s'est produit et ceux chez lesquels il ne s'est pas produit, est réalisé pour chaque décile de probabilité. On calcule un Chi 2 global avec une valeur de p correspondante ; un p global supérieur à 0.05 témoigne d'une bonne adéquation entre l'évènement prédit et l'évènement réellement observé (ou d'une absence de différence significative entre les groupes). La calibration du score est dite adéquate ou satisfaisante.

Ces deux dernières méthodes peuvent être complétées par une analyse de sensibilité permettant de tester la robustesse du score. Enfin la reproductibilité du score doit être évaluée dans des contextes différents (*external benchmarking*) afin de tester son extrapolation à des populations différentes de celle de sa population de construction. Enfin, un score devrait être continuellement réévalué afin de déterminer sa performance dans le temps (*internal benchmarking*).

I.-6 SYNTHÈSE

I-6.1 Acquis et limites dans les connaissances des déterminants de l'infection à CHIKV

En dehors des enquêtes de séroprévalence et des études sociologiques, réalisées successivement à l'île de La Réunion et à Mayotte puis en Italie, peu de travaux ont porté sur l'épidémiologie de l'infection à CHIKV. Les plus abondants sont les travaux entomologiques (cf. **chapitre 1.2**) qui se sont attachés à comprendre l'influence des conditions climatiques et de l'habitat sur la population de vecteurs, tout en surveillant les indices d'infestation (cf. **chapitre 1.4.2**).

De fait, peu d'études ont véritablement recherché à documenter la relation hôte – vecteur et à préciser le risque d'infection sur un échantillon représentatif de la population. Aucune, à notre connaissance, n'a recherché la valeur des mesures d'impact (risques attribuables) spécifiques des déterminants identifiés, ni à peser la part explicative des modèles logistiques retenus en mesurant leurs fractions attribuables en population (FAP).

Ainsi, Sissoko et coll., sur un échantillon représentatif de la population de Mayotte sélectionnant le ménage pour plus petite unité de sondage (PSU), se sont attachés à identifier dans deux modèles logistiques séparés, d'une part les déterminants individuels socio-démographiques, d'autre part les déterminants contextuels relatifs au ménage, sans pour autant préciser la fraction attribuable globale de chacun des deux modèles (Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c). Celles-ci donneraient pour le modèle des déterminants individuels, une FAP de 84,8 %, avec pour contributeurs significatifs (par ordre décroissant de risque attribuable) : le pays de naissance (51,4%), le niveau de scolarité (49,2 %), le sexe (38,3 %) ; pour le modèle des déterminants relatifs au ménage, une FAP de 39,3 %, avec pour contributeurs : le niveau d'équipement du ménage (31,3 %), le type d'habitation (11,3 %). Selon cette étude, dans le contexte fortement précarisé de Mayotte, nous serions tentés de prioriser les mesures visant à réduire l'influence des déterminants individuels sur le risque infectieux, avec pour limite à cette approche, le fait d'avoir forcé dans les modèles des variables dont les modalités étaient toutes non significatives (activité professionnelle dans le modèle individuel, taille du ménage dans le modèle contextuel). D'un autre côté, Setbon et Raude, sur un échantillon représentatif de la population réunionnaise ont cherché à identifier les déterminants objectifs (sociodémographiques, environnementaux) et subjectifs (variables psychosociales cognitives, comportements de prévention) du risque perçu d'infection, dans une approche sociologique (Setbon M & Raude J, 2008). Ces mêmes auteurs ont reproduit leur démarche à Mayotte, en utilisant l'échantillon de l'enquête de séroprévalence, pour identifier les déterminants de l'infection, à l'aide de l'ACM (Analyse des Correspondances multiples) et de modèles logistiques (Raude J & Setbon M, 2009).

Les résultats de ces deux études sociologiques sont relativement convergents, avec quelques petites nuances. Premier constat, ils placent les facteurs environnementaux liés à l'habitat aux premiers rangs des contributeurs du risque infectieux. Ainsi, à La Réunion, le type d'habitation (logement individuel souvent avec jardin) occupe le premier rang avec un risque attribuable calculé à 66,7 %, et à Mayotte, ces mêmes facteurs (plomberie extérieure, habitat traditionnel, jardin ouvert) expliquent la majeure partie de la variance d'une ACM expliquant 50% du risque. Second constat, le poids des déterminants sociodémographiques diminue ou disparaît au fur et à mesure que l'on ajuste sur d'autres déterminants: à La Réunion, l'ajustement sur les variables cognitives psychosociales, puis sur les comportements de prévention annule successivement l'effet de l'éducation, puis du lieu de naissance; à Mayotte, l'ajustement sur les variables environnementales puis sur les variables cognitives, annule successivement l'effet de l'éducation, puis du sexe et de la taille du ménage. Troisième constat, ce sont davantage les représentations mentales subjectives de la maladie que les comportements qui expliquent l'infection, ces derniers n'étant pas associés à l'infection, à l'exception de l'utilisation des crèmes et sprays répulsifs, protectrice à La Réunion (*Setbon M & Raude J, 2008*). La distribution sociale de l'infection à CHIKV semble donc déterminée par des facteurs environnementaux puis par des facteurs cognitifs puis enfin par des facteurs comportementaux.

Cette position ne semblait pas tout à fait confortée par la première analyse de l'enquête de séroprévalence (**Tableau 3**), qui tout en montrant des risques attribuables plus importants pour les facteurs contextuels par rapport aux facteurs individuels : logement individuel avec jardin (59,5 %), histoire de Chikungunya chez les voisins (43,8 %) (*versus* activité ou études en cours (41,5 %) ; ne parvient pas à conclure sur la part attribuée à chaque groupe de facteurs. Par ailleurs, certaines fractions attribuables n'ont pas pu être calculées, si bien que le modèle préliminaire retenu dans SEROCHIK, avec un FAP de 89,2%, laisse une part de risque inexplicée (*Gérardin P et al., 2008c*).

A l'issue de ces études, on peut donc aisément identifier trois groupes de facteurs de risque d'origine environnementale, cognitive et sociodémographique, à fort impact populationnel, parmi lesquels des déterminants modifiables à court terme par une meilleure information et l'éducation sanitaire, susceptibles de changer les représentations mentales et sociétales de la maladie.

Insatisfaits de la première modélisation de l'enquête de séroprévalence, et soucieux d'apporter une contribution originale à la recherche des déterminants de l'infection à CHIKV, nous avons cherché à mieux caractériser les déterminants de l'acquisition du CHIKV, dans une approche multifactorielle envisageant à la fois les facteurs de risques individuels (déterminant sociodémographiques, états de santé, connaissances et comportements) et les facteurs de risques contextuels (déterminants de l'habitat, niveau social des communes).

I-6.2 Hypothèses de recherche

Hypothèse générale

Les mesures d'impact (fractions attribuables en population), sur lesquelles baser les actions de santé publique à prioriser pour réduire le risque maladie en période épidémique, étant dépendantes de l'estimateur utilisé (OR, IRR, RP), nous émettons l'hypothèse que la modélisation retenue (régression multiple logistique, régression de Poisson, modèle log-binomial) aura une influence directe sur les résultats des risques calculées et des fractions attribuables, donc sur la hiérarchisation des poids des déterminants identifiés.

Hypothèses spécifiques

A la suite des nombreux travaux sur la dengue, des travaux de Sissoko, Setbon et Raude, et de résultats préliminaires publiés par le CIC-EC dans le B.E.H, nous souhaitons tester l'hypothèse selon laquelle les comportements individuels associés à l'infection auraient un poids différent des déterminants collectifs dits contextuels, et dans un environnement favorable au vecteur, testé si la part des déterminants contextuels géo-climatiques pourrait s'avérer aussi, voire plus prépondérante que ceux liés à l'habitat. Ainsi, dans le climat tropical humide de La Réunion, lors d'une épidémie longue de dix sept mois, les comportements individuels protecteurs ont pu se relâcher. Dans cette éventualité, la part des déterminants contextuels géo-climatiques aurait pu s'avérer aussi prépondérante que celle liée à l'habitat (risque attribuable $\approx 60\%$). C'est la raison pour laquelle, nous avons souhaité compléter les données acquises lors de l'enquête de séroprévalence, par des données météorologiques susceptibles de combler un peu plus la part d'inexpliqué laissé par notre premier modèle (FAP à 89,2%), en partant du principe que tout facteur climatologique favorable au vecteur serait par nature causal à augmenter le risque infectieux. Par ailleurs, à ce jour, l'influence des variables géoclimatiques autres que l'altitude n'avait pu être prise en compte dans des modèles de régression, c'est la raison pour laquelle, nous avons voulu tester l'influence de l'exposition thermique, de la pluviométrie ou des radiations solaires, comparativement à d'autres facteurs continus.

Cependant, pour ne pas faussement attribuer une valeur ajoutée trop importante aux facteurs climatologiques, nous avons d'une part résumé l'information des principaux déterminants contextuels environnementaux dans un score d'exposition, et d'autre part construit un indicateur du niveau socio-économique des communes afin de contrebalancer le poids des facteurs contextuels environnementaux par un facteur contextuel d'origine sociale. Nous avons également considéré que la connaissance du mode de transmission de la maladie influençait l'exposition au moustique dans le cadre d'une dynamique d'interaction comportementale et environnementale, ceci justifiant la prise en compte cette variable dans la construction du score.

I-6.3 Objectifs

Objectif Principal :

L'objectif principal de la thèse est de mesurer l'impact des déterminants individuels et contextuels de l'infection à CHIKV dans la population réunionnaise, à l'aide des fractions attribuables en population de variables définies dans l'enquête de séroprévalence.

Objectifs secondaires :

Les objectifs spécifiques de la thèse sont :

- de présenter les résultats d'un score prédictif du niveau d'exposition développé par le CIC-EC, susceptible d'être utilisé pour d'autres arboviroses partageant le même vecteur (risque important de Dengue pour l'île de La Réunion);
- de présenter les résultats de la géolocalisation réalisée par l'ARS à partir des données de l'enquête de séroprévalence fournies par le CIC-EC, pour essayer de mieux comprendre l'hétérogénéité de distribution des taux d'attaque préalablement observée par la CIRE-RM, dans la perspective de compléter ultérieurement ce travail par une analyse intégrant d'autres déterminants géo-référencés discriminant au niveau de l'IRIS.

II L'ENQUETE SEROCHIK

II.-1 POPULATIONS ET METHODES

II.-1.1 Cadre de l'étude : l'enquête de séroprévalence SEROCHIK

La magnitude sans précédent de l'épidémie de CHIKV à l'île de La Réunion a provoqué en janvier 2006 la création d'une cellule nationale de coordination des recherches sur le Chikungunya, placée sous l'égide de l'Inserm et de la Direction Générale de la Santé (DGS), ainsi que la création d'une cellule régionale, plus informelle. Après une première enquête transversale de séroprévalence opportuniste sur sérum stocké de femmes enceintes en février 2006, il avait été décidé à l'initiative du CIC-EC, la réalisation d'une vaste enquête transversale de séroprévalence sur un échantillon aléatoire représentatif de la population, en phase post-épidémique.

Pour mémoire, en janvier 2006, les autorités sanitaires étaient complètement désemparées face au nombre rapidement croissant de cas d'infection à CHIKV, si bien que des enquêtes à visée analytique (cohorte prospective/rétrospective ou cas - témoin) n'étaient pas envisageables du fait de moyens orientés prioritairement vers la gestion de l'épidémie. De plus la méconnaissance des variables d'exposition au Chikungunya, c'est-à-dire des paramètres potentialisant le risque d'être infecté par un vecteur contaminé, justifiait une enquête à visée exploratoire.

Afin d'évaluer l'importance et le contexte de développement de l'épidémie, le CIC-EC de La Réunion avec la collaboration de l'Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques (Insee), a donc mis en place une place l'enquête de séroprévalence sur le Chikungunya en population générale.

Cette enquête, rebaptisée secondairement SEROCHIK, a été réalisée à l'hiver austral 2006 en période de creux épidémique, c'est-à-dire entre le 17 Aout et le 20 Octobre 2006, selon le schéma d'une étude transversale à partir d'un échantillon aléatoire souhaité représentatif. Afin d'améliorer la participation de la population à l'enquête, une information sur l'enquête avait été relayée par différents médias (télévision, radio, presse, courrier...)

II.-1.2 Constitution de l'échantillon SEROCHIK

Calcul de la taille de l'échantillon

Le nombre de sujets nécessaires pour obtenir un échantillon représentatif de la population réunionnaise a été estimée à 2.640, sur l'hypothèse d'une prévalence attendue de 35 +/- 2% avec un risque alpha de 5%, d'un taux de refus ou d'absentéisme de 20%, en prenant en compte possibilité d'un effet grappe.

Construction et redressement de l'échantillon

Il a été construit selon un plan de sondage probabiliste à deux degrés.

Au niveau 1, un tirage au sort des logements recensés et considérés comme unité primaire d'échantillonnage (*primary sampling unit*) a été réalisé par l'Insee. Le tirage a été réalisé au sein de deux strates définies par le type de logement (individuel/collectif 2-20 logements/collectifs > 20 logements) et la taille de la commune en nombre d'habitants (≤ 10.000 / > 10.000 habitants). La fraction de sondage était de l'ordre de 1%. Au total, cinq strates ont été obtenues après retrait d'une strate vide (commune ≤ 10.000 habitants + logements collectifs > 20 logements).

Au niveau 2, un tirage au sort par l'enquêteur du CIC-EC de la personne index à interroger parmi les personnes vivant dans le logement sélectionné a été réalisé selon la méthode Kish et une fraction de sondage allant de 0,071 à 1.

Conformément aux habitudes pour ce type de méthode, afin de pouvoir généraliser les réponses obtenues à la population réunionnaise, l'échantillon a été redressé par l'insee sur l'âge, le sexe, le type de construction (privé/locatif), le type de logement (individuel/ collectif 2-20 logements/collectif > 20 logements), ainsi que sur la zone géographique de résidence (nord/ouest/sud/est) grâce à un jeu de pondérations permettant d'augmenter le poids des groupes sous-représentés ou de diminuer le poids des groupes sur-représentés dans l'échantillon sélectionné par rapport à la population source.

II.-1.3 Recueil de données SEROCHIK

Auto-prélèvement sanguin

Celle-ci a été réalisée sur papier buvard à l'aide d'un auto-piqueur à usage unique permettant de déterminer si la personne a été contaminée par le virus ou non. Au bout d'une quinzaine de jours après le prélèvement, le résultat sérologique était restitué par le laboratoire à la personne index ou au chef de famille par voie postale. Il avait été préalablement démontré qu'avec cette technique, la sensibilité de la sérologie IgG CHIKV-spécifique était de 97,9 % (IC95% : 88.7 %- 99.9 %) et sa spécificité de 100 % (*Fianu A et al., 2007 ; Gérardin P et al., 2008b*).

L'administration du questionnaire

Vingt-cinq enquêteurs ont été déployés sur l'ensemble du territoire pour renseigner les trois volets de l'enquête (questionnaire, prélèvement, observation de l'habitat). Un consentement écrit ainsi qu'un questionnaire structuré en six modules (données socio-démographiques, déclaration de la maladie, traitement de la maladie, connaissance de la maladie et du vecteur, comportement face au moustique vecteur, perception du risque) étaient administrés en face à face au domicile par l'enquêteur. En cas d'absence de la personne index, une personne bonus était interrogée. Seuls les sujets âgés d'au moins 15 ans étaient inclus afin d'obtenir des réponses fiables et personnelles aux questions (*Perrau J et al., 2007 ; Gérardin P et al., 2008a ; Gérardin P et al., 2008c*). Chaque personne interrogée était identifiée par un code à 13 chiffres.

Les informations en clair recueillies dans le questionnaire comportaient des informations démographiques relatives aux individus, sur leur état de santé passé et actuel, les traitements au long cours ou spécifiques au Chikungunya, les connaissances sur la transmission et la prévention de l'infection à CHIKV, les mesures de protection utilisées pour la prévenir. La fiche observation de l'habitat comportait des items relatifs au type et à l'environnement proche de l'habitat (questionnaire et fiche d'observation en annexe).

Au total, 46 questions fermées à choix multiples ont été exploitées dans l'analyse. Nous les détaillons ci-après et renvoyons en annexe les items qui n'ont pas été analysés.

Description succincte du questionnaire

Après identification de la personne index à interroger ainsi que les modalités de l'auto-prélèvement en vue de la recherche des IgG spécifiques du CHIKV, la première partie du questionnaire intitulée « Parlons du Chikungunya », s'intéressait à l'infection (manifestations cliniques, recours aux soins, complications chroniques, transmission inter-humaine avec la notion de Chikungunya dans l'entourage familial). Seul le dernier item a été exploité dans l'analyse des déterminants de l'infection.

La seconde partie intitulée « Quelques questions sur le traitement de la Maladie » s'intéressait à analyser le comportement médical du participant suspect d'infection ou infecté.

La troisième partie intitulée « Parlons de votre santé en général » recherchait les facteurs d'aggravation potentiels d'un Chikungunya telle une maladie chronique (hypertension artérielle, asthme, diabète, autre dyslipidémie, maladie du coeur), un surpoids, l'absence d'activité physique.

La quatrième partie intitulée « Connaissances sur la maladie et le moustique » détaillait de façon élargie les déterminants cognitifs de l'infection à CHIKV. Il était également précisé les connaissances du participant concernant les signes de la maladie, ses modes de transmission et l'ampleur de l'épidémie (nombre de personnes infectées à La Réunion).

La cinquième partie intitulée « Comportement face au moustique » cherchait à identifier les comportements individuels protecteurs de type vestimentaire, l'utilisation des sprays/lotions répulsifs, les moyens d'accès aux séances d'information favorisant la protection individuelle et la démoustication. Ainsi, les comportements individuels de destruction des gîtes larvaires dans l'environnement proche ont été recherchés. La perception de la responsabilité collective dans l'épidémie notamment par rapport à la gestion des déchets était également étudiée.

La sixième partie intitulée « perception du risque » cherchait à identifier la gravité perçue de l'épidémie, l'adhésion aux mesures collectives de démoustication.

La fiche d'observation de l'habitat

Elle était associée au questionnaire. L'enquêteur la renseignait *de visu* (avec ou en l'absence de la personne index) en précisant la situation et le type d'habitat, le type de construction (dur/mixte bois-

béton/bois/bois sous tôles/de fortune/autre), la présence de jardin/cour, ainsi que son environnement proche (ravine, décharge sauvage, commerce de pneus, cimetière, etc....).

II.-1.4 Géolocalisation des participants séropositifs/négatifs

Après avoir constaté l'arrêt de l'épidémie à une séroprévalence de 38,2%, ce qui était en contradiction avec le modèle mathématique développé par Pierre-Yves Boelle et coll. qui prévoyait son arrêt à un taux d'attaque de 73% (*Boelle P.Y et al., 2008*), nous avons émis, l'hypothèse qu'une hétérogénéité de distribution de la séroprévalence aurait pu favoriser l'extinction de l'épidémie par un « effet vaccinal » facilité par les actions répétées de la LAV dans les foyers les plus peuplés et le plus actifs diminuant à la fois la réceptivité au vecteur et sa population. A notre connaissance, cette hétérogénéité spatiale n'a pas été montrée à une échelle plus petite que la commune. C'est la raison pour laquelle, les données acquises lors de l'enquête de séroprévalence ont été complétées par des données de géolocalisation précisées au niveau de l'IRIS, afin de pouvoir montrer cartographiquement cette hétérogénéité.

Pour ce faire, les participants de l'enquête SEROCHIK avaient été géo-localisés à l'aide de leur adresse précise par contribution de l'ARS Océan-Indien. Ces données géo-référencées avaient été ainsi agrégées au niveau de l'îlot géographique puis au niveau de l'IRIS (Ilôts Regroupés pour Information Statistique) qui est la plus petite unité statistique infra-communale utilisée par l'Insee (*source Insee*). Pour chaque habitat, l'altitude du centroïde de l'îlot avait été retenue.

Ainsi, la thématique de ce travail a permis d'acquérir de nouvelles informations complétant la base de données SEROCHIK. Chaque participant positif ou négatif ayant été géoréférencé par son adresse postale, l'analyse géo-spatiale devrait permettre de spécifier dans un travail ultérieur le risque d'infection en fonction de la localisation géographique définie au niveau de l'IRIS. Cette analyse devrait par ailleurs permettre de corrélérer ce risque à d'autres caractéristiques environnementales de l'habitat telles que la surface bâtie, le type de construction, la densité de population, le couvert végétal, la localisation des cours d'eau, des ravines, disponibles au nouveau centre de télédétection par satellite. Un logiciel de géolocalisation STATSCAN© permet ainsi d'ajouter le risque infectieux à ces données spatiales en prenant en compte l'ajustement sur l'îlot d'habitat pour chaque individu proches.

II.-1.5 Recueil des données géo-climatiques

Les informations spatiales ont été complétées de données météorologiques (source Météo France), fournies par le CIRAD, couramment étudiées dans la Dengue (*Gharbi M et al., 2011*), arbovirose qui partage les mêmes vecteurs. Pour chaque individu, le choix de la station météorologique source s'est fait en fonction de la proximité géographique. Pour chaque sujet infecté, nous avons projeté d'étudier l'influence de la température, de la pluviométrie, des radiations solaires (minima, moyennes et maxima), mesurées les deux derniers mois précédant l'infection. Pour chaque sujet non infecté, nous avons considéré la moyenne de ces mêmes mesures (cumul pour la pluviométrie), sur une période s'étendant du premier sujet au dernier sujet infecté dans la commune. Cette analyse spatio-temporelle devrait permettre de préciser prochainement le risque associé à chaque composante climatique.

II.-1.6 Utilisation d'un indicateur du niveau socio-économique des communes

Dans le but de contrebalancer le poids des déterminants contextuels (score d'exposition, déterminants géo climatiques) à expliquer le risque d'infection, nous avons projeté d'utiliser un indicateur agrégé du niveau socio-économique des communes, préalablement développé par l'équipe du CIC-EC, (Gérardin, données non publiés) pour une meilleure compréhension des inégalités de santé en épidémiologie périnatale. La construction de cet indicateur avait été basée sur trois indices établis à partir des composantes classiquement réunies pour construire les outils développés en épidémiologie sociale :

- un indice de composition socio-économique (revenu fiscal par tranche, nb de foyers fiscaux imposables, % personnes RMI par commune: 0 à 2 pts)
- un indice de structure sociale (ségrégation d'une ou deux minorités: -2 à + 2 pts)
- un indice de cohésion sociale (0 CUCS= - 1 pt, CUCS niv. 4= 0 pt, niv. 1,2 ou 3=: 1 pt)

Les données permettant d'établir l'indice de composition socio-économique ont été extraites du site de l'insee (*source Insee*). L'indice de structure sociale avait été bati en confrontant pour chaque commune la proportion d'accouchées des diverses origines de naissance à la proportion moyenne des citoyens de la même origine au niveau régional. L'indice de cohésion sociale avait été construit à partir de la localisation des CUCS (quartiers défavorisés soumis à un contrat urbain de cohésion sociale). Ces indices ont été ensuite agrégés puis le niveau socio-économique des communes a été classé en trois modalités : défavorisée (+3 à +5 pts), intermédiaire (1 à +2 pts), favorisée (-3 à 0 pt).

II.-1.7 Utilisation d'un score d'exposition au CHIKV

Dans le but de résumer les facteurs d'exposition au CHIKV et de les ajuster sur des données géoclimatiques et socio-environnementales, plusieurs scores d'exposition ont été développés par le CIC-EC (Adrian Fianu, biostatisticien) en recherchant le meilleur compromis entre leur pouvoir discriminant, leur adéquation, et la perte d'observations par données manquantes.

Les scores dérivés de modèles différents sont une combinaison linéaire de plusieurs variables (plus l'intercept), chacune étant pondérée par le coefficient d'un modèle de régression logistique. La méthode de construction du score aura été réalisée selon une procédure hiérarchisée intégrant les variables significatives en analyse multi variée (cf annexe de développement du modèle).

Au total, huit variables explicatives ont été prises en compte pour prédire la probabilité d'infection à CHIKV dans le modèle retenu (cf. infra): la zone géographique de résidence ou « microrégion », le type de logement, la variable «déciles d'altitude », l'interaction type de logement * déciles d'altitude, la taille du ménage (Nb de personnes dans le ménage), une «histoire de Chikungunya dans le voisinage », l'interaction taille du ménage * histoire de Chikungunya dans le voisinage, enfin l'item du score de transmission « le CHIKV est-il un virus qui se transmet par le moustique ? ».

Les critères retenus pour la meilleure sélection du score étaient les suivants:

- une distribution des valeurs du score de type continue normale pour se rapprocher d'une distribution théorique proche du modèle de régression logistique;

- une capacité discriminante du score à distinguer les individus séropositifs des individus séronégatifs avec une aire sous la courbe au moins supérieure ou égale à 0,70 (une aire sous courbe pouvant être considérée comme satisfaisante à ce seuil, une aire excellente étant supérieure à 0,90);

- une adéquation satisfaisante entre les données prédites et les données réellement observées ou calibration (p du Chi2 du Goodness of Fit d'Hosmer-Lemeshow très supérieur à 0,05);

- un pourcentage de données manquantes si possible inférieur à 10%, selon une limite arbitrairement fixée, un pourcentage supérieur à 10% de l'ensemble des valeurs du score compromettant la capacité du score à représenter l'ensemble de l'échantillon étudié et de fait son extrapolation à la population générale.

Les caractéristiques des scores socio-environnementaux d'exposition sont présentées dans le **Tableau 5** ci-dessous.

Tableau 5 : Caractéristiques des scores d'exposition.

Score	Construction (nombre de catégories de la variable manifeste)	Echantillon de développement				Caractéristiques du Score		
		N	n	Nmiss	%miss	Distribution	G.O.F P value	A.U.C (IC95%)
M0	Modèle de base avec microrégion et interaction type de logement * déciles d'altitude	2.442	2.226	216	8,8	Discontinue	<0,13	0,66 (0,64 - 0,69)
M1	M0+ interaction Taille ménage*Chik voisinage	2.101	1.873	228	10,6	Continue multimodale	<1,00	0,69 (0,70-0,72)
M2	M1 + « le CHIKV est-il un virus qui se transmet par le moustique ? »	2.101	1.862	239	11,3	Continue multimodale	<0,84	0,70 (0,67-0,72)
M3	M2 + Activité professionnelle ou études en cours	2.101	1.787	314	14,9	Continue normale	<0,90	0,72 (0,69-0,74)

Le modèle M1 regroupait la microrégion, le type de logement, les déciles d'altitude, un terme d'interaction entre l'altitude et le type de logement, la taille du ménage, une histoire de Chikungunya, un terme d'interaction entre la taille du ménage et l'histoire de Chikungunya dans le voisinage. En défaveur de M1, nous avons jugé son pouvoir discriminant relativement faible.

M2 ajoutait aux variables comprises dans le M1 la question « le CHIKV est-il un virus qui se transmet par le moustique ? » et offrait le meilleur compromis entre la pouvoir discriminant et données manquantes.

M3 ajoutait la variable « activité professionnelle ou études en cours ». Toutefois, en défaveur de ce modèle, le gain de pouvoir discriminant n'était pas suffisant pour contrebalancer le pourcentage de données manquantes jugé trop important, si bien qu'au final, nous avons retenu le modèle M2.

II.-2 CREATION DE LA BASE DES DONNEES ET STRATEGIES d'ANALYSE STATISTIQUE

Notre travail a consisté en une ré-analyse des données issues de l'échantillon aléatoire de l'enquête de séroprévalence SEROCHIK, complétées d'un indicateur agrégé du niveau socio-économique des communes, d'une variable comportementale (l'application de crème insecticide) ainsi que du score prédictif d'exposition. Nous vous en présentons les différentes étapes.

II.-2.1 Constitution d'une nouvelle base de données

L'analyse de la nouvelle base de données s'est faite en quatre temps :

- data management des variables préalablement étudiés, à partir des variables collectées au moment de l'enquête SEROCHIK (17 août-20 octobre 2006)
- modélisation d'un nouveau score prédictif du niveau d'exposition
- Intégration de l'indicateur agrégé du niveau socio-économique des communes à la base SEROCHIK
- analyse de la base de données complète

A la première étape, notre travail a consisté à vérifier l'éligibilité exacte des 2.106 sujets de plus 15 ans, si bien que nous avons retrouvé cinq individus ne remplissant pas les critères d'inclusion.

Du fait du temps limité pour la nouvelle analyse, il nous était impossible de reprendre l'ensemble des différents items à choix multiples du questionnaire administré au 2.442 participants de l'enquête de séroprévalence et ainsi de recréer une deuxième base de données distincte de la première. Nous avons donc récupéré auprès du biostatisticien du CIC-EC ayant réalisé la première analyse de l'enquête, le fichier source de l'enquête SEROCHIK, remis à jour du score d'exposition et de l'indicateur socio-économique, appliqués à chaque individu.

Nous avons procédé à un nettoyage de la base sous STATA v11©, en s'attachant d'une part à identifier et à neutraliser les valeurs aberrantes, incohérentes ainsi que les doublons, d'autre part à identifier les observations comportant des données manquantes.

Nous en avons profité pour modifier le libellé des variables afin de le rendre plus accessible à une meilleure compréhension, ce fichier devant être communiqué aux différents partenaires associés à l'analyse géo climatique de la séroprévalence. Les variables continues tels que l'âge et l'altitude ont été catégorisées. Les variables identifiant les facteurs d'interaction pris en compte à l'analyse précédente ont bien entendu été reconsidérées.

La nouvelle base, ainsi créée était une compilation sélective regroupant 42 variables d'exposition. Les principales variables d'exposition d'intérêt comportaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'activité professionnelle, le fait d'avoir une ou plusieurs maladies chroniques (oui/non), le type de logement (individuel/collectif), la taille du ménage (1, 2-4, 5 personnes et plus), une histoire de Chikungunya dans l'entourage (oui/non/ne sait pas), l'altitude (< 250 mètres, 250-499 m, 500-749 m,

750-999 m, ≥ 1000 mètres), un score de connaissance de la transmission (0-4 bonnes réponses)⁵, un score cumulant les comportements prévention (0-3 bonnes réponses), le score d'exposition (320 valeurs différentes, distribution multimodale), l'indicateur socio-économique agrégé (trois niveaux: défavorisé/intermédiaire/favorisé). Tous les items du questionnaire n'ont pas été exploités, soient parce que certains items avaient trop de données manquantes ou redondantes, ou paraissaient peu pertinents pour l'analyse d'après la littérature.

A la seconde étape, nous avons utilisé un score prédictif du niveau d'exposition, construit principalement à partir de variables environnementales, ainsi qu'un indicateur socio-économique, que nous avons ajustés dans différents modèles multi variés. L'intérêt de cette nouvelle analyse a été ainsi de pouvoir résumer le poids de plusieurs déterminants à l'aide d'un score et de mesurer le poids du contexte socio-économique à l'aide d'une variable collective unique.

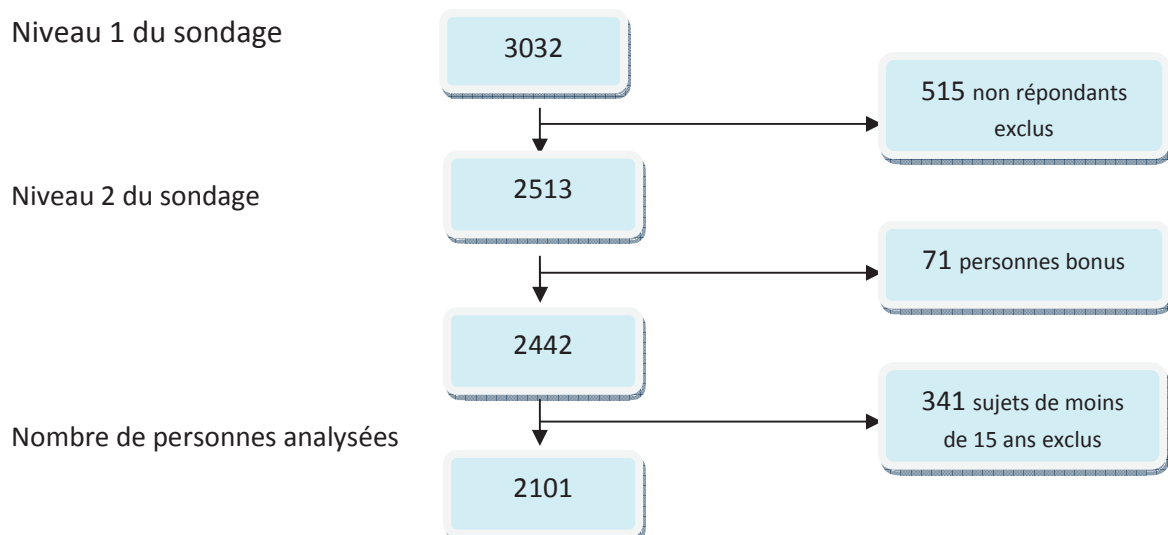
II.-2.2 Modalités d'échantillonnage de la population SEROCHIK

L'enquête de séroprévalence avait porté sur une population de sujets résidents permanents à La Réunion, et a fait le choix de ne pas considérer la population en transit de touristes ou d'immigrants (16,5 % d'après l'Insee), sans résidence fixe.

Le nouvel échantillon a d'abord été décrit en termes d'effectifs et de pourcentages.

Le taux de participation, de refus, les motifs de refus ont été précisés. Le diagramme détaillant la sélection de la population analysée est présenté à la **Figure 20**.

Figure 20. Diagramme de sélection de la population d'analyse



⁵ Score de transmission : Score sommant les quatre réponses aux questions : le Chikungunya est-il transmis par le moustique ?(oui/non/1pt) ; le chikungunya peut-il être transmis par toutes les espèces de moustique (oui/non/1pt) ; Est-ce que le moustique peut transmettre le Chikungunya à l'homme ?(oui/non/1pt) ; Est-ce que l'homme transmet le virus au moustique ? (oui/non/1pt).

Score de prévention : Score sommant les trois réponses aux questions : doit-on réduire l'eau stagnante autour de la maison (oui/non/1pt), faut-il encourager l'entretien des jardins ? (oui/non/1pt), doit-on utiliser des insecticides à l'intérieur et à l'extérieur de la maison ? (oui/non/1pt).

II.-2.3 Analyses bi variées des déterminants individuels et contextuels de l'infection

Pour chaque catégorie des variables d'exposition, l'identification des déterminants individuels et contextuels s'est faite à l'aide de tests du Chi² comparant les taux de séroprévalence pondérés par la fraction de sondage afin d'obtenir des résultats extrapolables à la population.

Comme fait classiquement, l'analyse bivariée a servi à sélectionner les variables candidates à une analyse multi-variée, en testant pour chacune les différents modèles de régression utilisables : régression logistique, régression de Poisson sans variance robuste (option incompatible avec la prise en charge du plan de sondage sous STATA 11©), régression log-binomiale.

Les variables significatives au seuil inférieur à 0,05 ont été préférentiellement retenues. Cependant, nous avons également retenu comme éligibles à l'analyse multi-variée, des variables dites forcées pour des valeurs de p supérieures à 0,25. Il s'agissait à notre connaissance de variables réputées pour être des facteurs de risque de maladie dans la littérature et de variables telles que l'âge et le sexe potentiellement associées à des facteurs de confusion non documentés et donc non ajustables.

Les facteurs de confusion et d'interaction ont été recherchés en testant deux à deux les facteurs d'exposition en relation avec la séropositivité, suivant des diagrammes de causalité, à l'aide de tests du Chi² d'homogénéité de Mantel-Haenszel stratifiant chaque modalité de la variable de confusion ou d'interaction. Un OR ou un RR d'un facteur d'exposition similaires pour chaque strate d'ajustement d'une troisième variable mais différant d'au moins 20% avec l'OR brut (mesuré avant ajustement sur cette troisième variable) et un test d'homogénéité non significatif étaient considérés comme un effet de confusion ; une modification de l'OR ou du RR d'au moins 20% entre chaque strate d'ajustement d'une troisième variable avec un test d'homogénéité significatif étaient considérés comme une interaction significative.

C'est ainsi que nous avons recherché particulièrement les facteurs de confusion susceptibles de moduler l'effet des scores de transmission ou de prévention sur la séropositivité. Nous avons ainsi cherché à savoir si ces deux scores étaient influencés par l'âge, le sexe, l'activité professionnelle (proxy du niveau d'éducation), ou encore par le contexte socioéconomique ; c'est-à-dire savoir si le niveau de réponse (reflété par le nombre de réponses justes au score) était influencé par ces tierces variables.

Une telle stratégie a été également appliquée à chaque item utilisé dans la construction des scores. Ceci a permis d'analyser séparément l'effet de confusion et les interactions potentielles dans chaque modalité des scores. Ainsi, nous avons étudié l'effet d'une action ou d'une connaissance prise isolément des autres composantes du score. Par exemple, pour l'item "vider régulièrement ses sous pots", il nous a paru intéressant de chercher si le fait d'être un homme ou une femme pouvait

moduler l'effet de cette action protectrice en maison individuelle. Cette recherche d'informations souhaitait cibler de façon plus appropriée les messages de prévention.

Nous avons également cherché à savoir si le fait d'être en surpoids ou une maladie chronique pouvait modifier le risque d'infection notamment chez les individus ne déclarant aucune activité ou aucune étude en cours. Ainsi, un IMC supérieur à 30 ou une maladie chronique, pourvoyeurs d'invalidité professionnelle à La Réunion, pouvait majorer sélectivement le risque d'infection chez les individus à domicile enquêtés déclarant ne pas avoir d'activité, faisant croire ainsi artificiellement que le fait d'être sans activité augmentait le risque d'infection à CHIKV.

La promiscuité déterminée par la taille du ménage (nombre de personnes vivant au domicile) pouvait avoir un effet synergique, cumulatif sur l'estimateur du risque d'infection, avec les cas de Chikungunya déclarés dans le voisinage de l'habitation. De même l'altitude pouvait interagir avec le type de logement, sachant que pour un certain niveau d'altitude, les types de construction pour des raisons de confort et de faisabilité diffèrent à La Réunion.

Cette réflexion avait été déjà menée lors de la première analyse, nous l'avons approfondie.

II.-2.4 Analyses multi variées des déterminants individuels et contextuels de l'infection

Les déterminants de l'infection à CHIKV ont été analysés selon que les variables candidates revêtaient un caractère individuel ou contextuel (cf. **chapitres I.4.4, II.2.3**). Ainsi, ont été d'abord construits pour chaque type de modèle statistique (logistique, Poisson, log-binomial), deux modèles génériques séparant les déterminants individuels et les déterminants contextuels. Ceci a permis une première estimation des déterminants les plus significatifs.

Dans la construction des modèles multivariés, nous n'avons pas utilisé en première intention les procédures automatisées basées sur un seuil d'entrée trop sélectif, préférant le choix raisonné pour la sélection des co-variables. En effet, une variable peut exercer un effet confondant, même si elle n'est pas significative, parce qu'elle change l'effet d'une exposition d'intérêt quand elle est incluse dans le modèle, ou bien parce qu'elle est un facteur de confusion seulement en présence de certaines covariables (*Sun W et al., 1996*).

Ainsi, pour le modèle logistique et le modèle de Poisson, nous avons construit nos modèles par une phase manuelle intégrant les variables forcées par choix raisonné et les variables associées à une significativité $p < 0,25$ en analyse bivariée. Nous avons ainsi appliqué une procédure descendante pas à pas manuelle excluant une à une les variables les moins significatives en nous guidant par l'analyse bivariée, ne conservant dans les modèles finaux que les variables significatives au seuil de $p < 0,05$. La pseudo-vraisemblance (ou pseudo log-vraisemblance) des modèles finaux a été évaluée à l'aide d'un test de Wald. L'application du plan de sondage et l'existence d'un clustering ne permettaient pas de

tester la vraisemblance (ou la log-vraisemblance) selon ses critères d'évaluation classiques (critère d'Aikaké ou critère BIC).

Pour le modèle log-binomial, confronté aux problèmes de convergence, après avoir éprouvé à maintes reprises la copie-méthode (*Deddens JA & Petersen MR, 2004*) et l'ayant jugé chronophage, à partir d'une sélection raisonnée d'un jeu de variables candidates vérifiant la loi binomiale, nous avons fait le choix d'intégrer graduellement les variables les plus significatives selon une méthode ascendante, puis les moins significatives. Dans le modèle final, là encore n'ont été conservées que les variables significatives au seuil de 5%. La pseudo log-vraisemblance a été évaluée par un test de Wald.

En deuxième intention, pour la régression logistique uniquement, nous avons conforté nos procédures manuelles par une procédure automatique pas-à-pas descendante et ascendante, afin de confronter les résultats des deux procédures et de ne pas passer à côté de variables significatives oubliées.

Un compromis a été ensuite recherché entre les différentes modélisations pour n'en retenir qu'une seule *in fine* permettant de rendre compte avec robustesse de tous les problèmes abordés.

Dans notre analyse contextuelle, nous n'avons pas pu tester une approche multi-niveaux ou par modèles mixtes, en l'impossibilité d'étudier tous les individus d'un même ménage avec l'échantillon par méthode Kish. Pour ce faire, il aurait fallu, par exemple, faire des hypothèses fortes sur le comportement individuel sous certaines conditions d'habitat, impossibles à vérifier. L'hypothèse selon laquelle les individus du même ménage partagent les mêmes connaissances et les mêmes comportements que la personne index nous paraît contestable et limite l'extrapolation des résultats aux individus du même ménage; de même, pour les individus habitant la même localité, la même microrégion, etc...

Ces approches multiniveaux auraient néanmoins été intéressantes car permettant d'ajuster sur l'hétérogénéité ou la similitude des individus d'un même groupe: ainsi de telles approches permettent d'aborder les comportements humains, en tenant compte non seulement des caractéristiques individuelles, mais également du fait que ces individus font partie d'unités plus larges telles que le groupe familial, la commune ou la région. Le modèle mixte aurait permis de mieux comprendre les relations qui existent entre les individus d'un même groupe, indépendamment des variables individuelles (effet de composition) et de prendre en compte la dimension contextuelle pour mieux cibler les actions de prévention.

II.-2.5 Impact des déterminants et du modèle en termes de prédiction du risque infectieux

Pour chaque déterminant, nous avons calculé les fractions attribuables en population de chacune des variables et une fraction attribuable globale explicative du modèle.

Mesurer l'impact d'un facteur de risque vise à estimer son "poids explicatif" en termes de santé publique pour rendre compte de l'imputabilité d'une exposition à un facteur de risque dans une maladie. Autrement dit, on cherche à évaluer la contribution d'un facteur de risque à la fréquence d'une maladie dans une population donnée. La fraction attribuable en population est donc la proportion de cas de maladie que l'on peut attribuer au facteur de risque dans l'ensemble de la population. Inversement, elle correspond également à la proportion de malades que l'on pourrait éviter après éviction de l'exposition à ce facteur de risque si celui-ci est modifiable.

Notre but était de comparer les fractions attribuables globales des déterminants afin de mieux définir le périmètre des actions de contrôle en santé publique, et de comparer les fractions attribuables de chaque facteur de risque afin d'identifier celui dont le poids explicatif est le plus important, à cibler en priorité pour des actions de prévention.

Les mesures de l'impact d'un facteur de risque ont des implications plus importantes que le simple concept d'association statistique car ils impliquent une relation de cause à effet entre la maladie et le facteur de risque. En conséquence nous avons orienté le calcul de ces indicateurs seulement pour des variables significatives. L'interprétation des données de ces indicateurs se fera en connaissance de l'ensemble des paramètres connus à l'épidémie dans notre étude et la littérature.

Nous avons utilisé la formule suivante (1) pour le calcul des risques attribuables en population, d'après (Bruzzi et coll., 1985 ; Benichou, 1991) :

$$RA = 1 - \left(\sum_{j=1}^J \sum_{i=0}^I \rho_{ij} * RR^{-1}_{ij} \right) \quad (1)$$

Où **RA** : risque attribuable en population

ρ_{ij} : proportion observée de sujets exposés chez les cas. Chaque terme **ρ_{ij}** représente la proportion d'individus malades (cas) ayant un niveau *i* d'exposition (*i*=0 pour le niveau de référence, *i*=1, ..., *I* pour les niveaux exposés) et un niveau *j* des facteurs d'ajustement (facteurs de confusion)

RR^{-1}_{ij} : inverse de l'estimateur épidémiologique estimé par l'analyse statistique (RP ou OR ou IRR)

De fait, afin de comparer les estimateurs et les mesures d'impact qui en découlent, nous avons appliqué la formule (1) ci-dessus à l'ensemble des modèles de régression.

II.-2.6 Application de l'indicateur du niveau socio-économique de communes

Nous avons utilisé cet indicateur, comme facteur d'ajustement dans les modèles relatifs à l'identification des déterminants contextuels, ainsi que dans la construction des scores d'exposition. Nous avons également projeté d'utiliser cet indicateur pour contrebalancer le poids des déterminants contextuels d'origine environnementale (score d'exposition, données géo climatiques). Ce travail a pris du retard en raison de la difficulté à superposer les données météorologiques géo-référencées, beaucoup plus longues à acquérir dans le groupe non infecté.

II.-2.7 Application du score d'exposition

Nous avons projeté d'utiliser le score d'exposition d'une part pour résumer les déterminants contextuels d'origine environnementale et peser l'apport de données géo climatiques nouvellement acquises dans un modèle prédictif du risque infection ; d'autre part pour expliquer la probabilité d'infection dérivée du score d'exposition par les données géo climatiques, primitivement des variables continues, dans un modèle de régression linéaire multiple. Ce dernier travail a pris du retard pour la raison citée au paragraphe précédent.

II.-3 RESULTATS

II.-3.1 Description générale de la population analysée

Dans ce chapitre, les données relatives à la population réunionnaise sont issues du dernier recensement Insee, daté du 1^{er} avril 2006, réalisé 4 à 6 mois avant l'enquête de séroprévalence.

La première analyse descriptive de la structure de l'échantillon initial de 2.442 participants retrouvait comme dans beaucoup d'études d'observation en population :

- une surreprésentation féminine (54,8% *versus* 50,7% dans la population générale), ce qui pouvait s'expliquer par une part moindre des actifs chez les femmes;
- une sous-représentation des moins de trente ans (33,7% *versus* 50% en population générale);
- une surreprésentation des plus de 50 ans (34,8% *versus* 20,4% en population générale), notamment dans les tranches d'âge supérieur (10,3% *versus* 5,7% dans la catégorie des 60-69 ans, 6,9% *versus* 3,3% pour les 70-79 ans).

Ce biais de représentativité mérite d'être souligné à ce stade car la population réunionnaise, sous l'effet d'une fécondité encore élevée, est une population jeune avec 35% d'individus de moins de vingt ans (contre 25% en métropole). Nous pouvons l'expliquer par le fait que pendant l'enquête, les horaires de visite à domicile, principalement en journée, correspondaient aux horaires d'activité professionnelle, scolaire ou universitaire, limitant ainsi le nombre de jeunes adultes, d'enfants, et d'adolescents invités à participer à l'enquête. Paradoxalement, le chômage chez les jeunes de moins de 30 ans est important, ce qui aurait pu faire augmenter la proportion de cette catégorie à l'échantillonnage. Cependant, il est très probable qu'une partie de cette catégorie n'a pu être mobilisée du fait d'un temps passé hors domicile (activité sociale autour de lieux communautaires ou travail informel). Enfin de manière générale, la catégorie des 20-40 ans était moins représentée du fait des migrations de jeunes, qui quittent l'île pour poursuivre leurs études ou démarrer leur vie professionnelle.

Nous avons analysé en détail le biais de représentativité dans le présent chapitre. Le **Tableau 6** présente la répartition par sexe, âge, zone de résidence de la population source échantillonnée dans SEROCHIK (n=2.442), comparativement à celle de la population générale réunionnaise.

Tableau 6. Description de l'échantillon SEROCHIK comparativement à la population générale.

	Echantillon SéroChik	Données INSEE
Effectif	2 442 Personnes Index	787 836 Population estimée au 1 ^{er} avril 2006
Répartition par sexe : - Hommes - Femmes	1 104 (45,2 %) 1 338 (54,8 %)	388 178 (49,3 %) 399 658 (50,7 %)
Répartition par grands groupes d'âge : - Moins de 10 ans - De 10 à 19 ans - De 20 à 29 ans - De 30 à 39 ans - De 40 à 49 ans - De 50 à 59 ans - De 60 à 69 ans - De 70 à 79 ans - De 80 à 89 ans - Plus de 90 ans	207 (8,5 %) 308 (12,6 %) 307 (12,6 %) 373 (15,3 %) 395 (16,2 %) 355 (14,5 %) 252 (10,3 %) 169 (6,9 %) 64 (2,6 %) 12 (0,5 %)	139 857 (17,5 %) 138 113 (17,5 %) 120 590 (15,3 %) 114 977 (14,6 %) 114 192 (14,6 %) 74 525 (9,5 %) 44 563 (5,7 %) 25 642 (3,3 %) 12 811 (1,6 %) 2 566 (0,3 %)
Population par bassin d'habitat ² : - Nord - Ouest - Sud - Est	600 (21,9 %) 620 (24,7 %) 928 (36,9 %) 365 (16,5 %)	185 926 (23,6 %) 205 755 (26,1 %) 290 111 (36,8 %) 106 044 (13,5 %)

Les données sont des effectifs et des pourcentages

Sur la base du rapport intermédiaire de l'enquête de séroprévalence (Perrau J et al., données personnelles), notre nouvel échantillon corrigé de 2.101 participants âgés de plus de 15 ans retrouvait la même répartition :

- une surreprésentation féminine (56,8% versus 50,7% en population générale) ;
- une surreprésentation des plus de 50 ans (40,5% versus 20,4% en population générale).

La moyenne d'âge de cet échantillon était de 40 ans avec près d'un tiers des moins de 30 ans.

La répartition par tranche d'âge de la population analysée est présentée à la **Figure 21**.

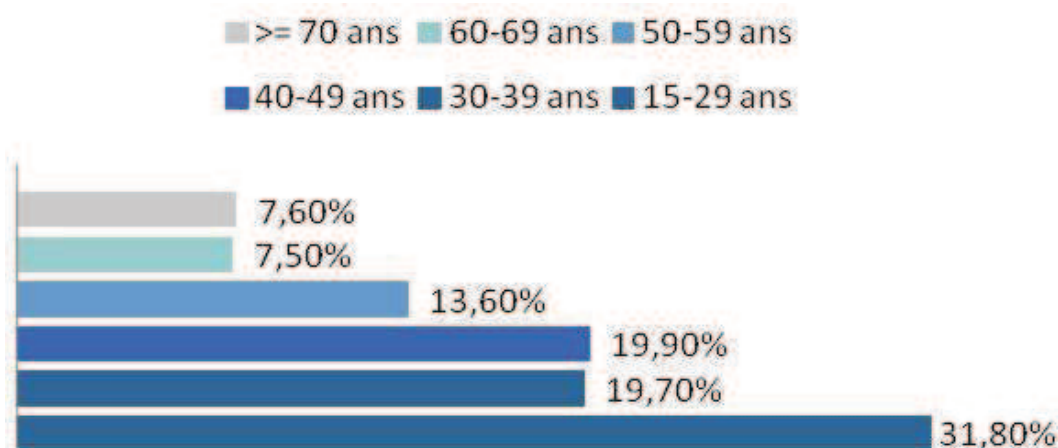


Figure 21. Distribution par tranches d'âge de la population analysée.

Après croisement des données, la distribution des catégories d'âge était similaire chez les hommes et chez les femmes ($p=0,30$), avec une moyenne d'âge chez les hommes de 45,2 ans et de 46 ans chez les femmes.

Le **Tableau 7** présente les principales caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon des sujets âgés de 15 ans et plus ($n=2.101$), comparativement à celles de la population générale réunionnaise, ainsi que la distribution de l'indice de masse corporelle et les antécédents de maladie chronique dans la population étudiée. Ces deux dernières données ont été comparées aux données de la littérature.

Tableau 7. Description de l'échantillon SEROCHIK (≥ 15 ans), comparé à la population générale.

Caractéristiques	Enquêtes SEROCHIK n=2.101 personnes Index	Données Insee 2006 N= 787.836 Population	Pourcentage de données manquantes
Sexe			0%
Homme	905 (43,2%)	388.178 (49,3%)	
Femme	1.193 (56,8%)	399.658 (50,7%)	
Age moyen (ans) (m+/- sd)	40,1 +/-0,43	NA	0%
Activité professionnelle ou études en cours			4,9%
Non	(1.006) 47,9%	NA	
Oui	(1.092) 52,1%		
Logement			8,9%
Individuel	(1.722) 81,0%	444.339 (56,4%)	
Collectif	(399) 19,0%	343.496 (43,6%)	
Nombre de personnes par ménage		NA	0%
1	(168) 8,0%		
2-4	(1.302) 62,0%		
>=5	(630) 30,0%		
Microrégion			0%
Nord	(504) 24,0%	185.926 (23 ,6%)	
Ouest	(559) 26,6%	205.755 (26,1%)	
Sud	(775) 36,9%	290.111(36,8%)	
Est	(263) 12,5%	106.044 (13,5%)	
Indice de Masse Corporelle (kg/m2)			2,5%
<25	(1.323) 63,0%	NA	
25-29,9	(588) 28,0%		
>30	(189) 9,0%		
Maladie chronique			
Non	(1.447) 69,8%	NA	1,3%
Oui	(621) 29,6%		
Ne sait pas	(1.050) 0,5%		

Les données sont des effectifs et des pourcentages ; NA : non attribuée

Dans la population finalement analysée (n=2.101), près de la moitié de l'échantillon reportait ne pas avoir d'activité professionnelle ou ne pas poursuivre d'étude. Ces chiffres étaient globalement proches des données INSEE⁶. Ainsi, si on s'intéresse aux données en population, moins de la moitié de la population en âge de travailler occupait effectivement un emploi. Le taux de chômage, au sens du Bureau international du travail (BIT) était en 2006 de 29,1 % sur l'île de La Réunion, alors qu'en métropole il était trois fois inférieur, de l'ordre de 9,3%. Ce chômage intéressait tout particulièrement les jeunes, les femmes et les seniors, qui comme en métropole avaient tendance à se retirer d'un marché du travail excédentaire. Ainsi, l'INSEE comptabilisait pour les femmes un taux de chômage de 30,4% (10,3% en métropole), 28,0% chez les hommes (9,0% en métropole). Le taux de chômage était de 48,7% chez les moins de 25 ans et 29,5% pour les 25-45 ans (source Insee)⁷. En 2006, 38,7% des foyers fiscaux étaient imposables à La Réunion (61,7% en métropole). Le revenu fiscal médian des ménages en 2004 s'élève à 7.800 euros par unité de consommation (15.800 euros en métropole). Enfin 41% de la population bénéficient de la CMU complémentaire contre 7% en métropole (source Insee).⁸

Concernant le logement, à la fin 2006, l'Insee recensait 266.685 résidences principales dont 156.272 logements individuels (58,6%) et 68.972 logements collectifs (25,8%), le reste correspondant aux résidences secondaires et aux habitats de fortune, cas particuliers de logements individuels, difficiles à dénombrer (source Insee)⁹. L'Insee entend par logement individuel une construction qui ne comprend qu'un logement (maison), par logement collectif, un appartement dans un immeuble collectif. Dans la population analysée, plus de la moitié des individus de l'échantillon ont déclaré vivre en maison individuelle (81%), contre 58,6% d'après l'enquête logement 2006. Ainsi, malgré une politique de l'habitat favorisant la construction dynamique de logements collectifs neufs et la réhabilitation de logement, il existait potentiellement dans l'échantillon analysé une surreprésentation du pourcentage d'individus vivant en maison individuelle à moins d'un report de 100% des sujets déclarant habiter en résidence secondaire ou en habitat de fortune dans la catégorie « logement individuel ». Par ailleurs, près d'un tiers de l'échantillon déclarait vivre en moyenne avec cinq individus par ménage quand la moyenne nationale du nombre de personnes par ménage était estimée à 2,3 par foyer en 2006.

Concernant la couverture de l'enquête, la répartition de la population étudiée par zone géographique d'habitat, à l'échelle de la microrégion, retrouvait une répartition conforme à celle de

⁶ <http://www.insee.fr/fr/regions/reunion/default.asp?page=faitsetchiffres/presentation/presentation.htm>

⁷ http://www.insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/dossiers/ter/archives/archives-2007-2008/ter2007_09_5_chomage.pdf

⁸ http://www.insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/dossiers/ter/ter-4-1-2_revenus_fiscaux.pdf. En 2006

⁹ http://www.insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/resultats/resultats34/resultats34_parc_logements.xls

la distribution observée en population générale. Fait remarquable, près de 90% des individus de l'échantillon finalement analysé résidaient en dessous de 750 mètres d'altitude. La zone habitable de l'île est comprise entre la plaine littorale et une altitude maximale de 1.600 mètres.

Concernant la distribution de l'indice de masse corporelle, 37% de l'échantillon étudié était en surpoids et 9% déclarait une obésité morbide. Ceci est corroboré par une étude de l'Observatoire Régional de La Santé (ORS) de la Réunion montrant parmi les plus de 18 ans, que près d'un réunionnais sur deux est en surcharge pondérale, c'est-à-dire en situation d'obésité ou de surpoids, contre 41% en métropole (15% de la population réunionnaise étant obèse *versus* 11% en métropole). Ces chiffres laissent à penser que le surpoids ou l'obésité étaient sous estimés dans l'échantillon étudié.

Enfin, un peu moins d'un tiers des personnes interrogées, ont déclaré souffrir d'une maladie chronique. Ces chiffres sont compatibles avec les données de morbidité déclarées dans les principales enquêtes menées à La Réunion. Par exemple, parmi les principales maladies importantes en population générale réunionnaise, l'enquête REDIA, menée en 1999-2001, a révélé en moyenne chez les individus 30-69 ans une prévalence de l'hypertension artérielle à 45% avec une légère prédominance masculine, une prévalence globale du diabète de type 2 à 17,5%, avec légère prédominance masculine (*Favier F et al., 2005*).

II.-3.2 Analyses bi variées des déterminants individuels et contextuels de l'infection

La seconde partie de l'analyse a consisté à comparer pour différentes catégories de variables les proportions d'individus séropositifs et d'individus séronégatifs. Ceci a permis d'identifier les déterminants potentiels de l'infection à Chikungunya. A partir de cette partie, tous les tests pratiqués ont été corrigés par l'application de la fraction de sondage.

II.-3.2.1 Analyses comparative des taux de séroprévalence.

L'enquête de séroprévalence en population avait rapporté un taux d'infection de 38,2% (IC 95%, 35,9% - 45,6 %), soit à peu près 300.000 personnes touchées (IC 95% 283.000 - 320.000) Nous rapportons chez les sujets âgés de 15 ans et plus (n= 2.141), une séroprévalence estimée à 40,78% IC95% (39,68 ; 41,88). Parmi celles-ci, à peu près 58% déclaraient avoir eu des arthralgies fébriles avec des signes de fatigue (Perrau J et al., données personnelles).

Dans notre nouvel échantillon, comme en population, le sexe n'était pas associé au taux de séroprévalence (40,4% de femmes versus 41,3% d'hommes séropositifs, test du Chi2 de Pearson, p=0,718).

La **Figure 22** présente les taux de séroprévalence en fonction de six tranches d'âge.

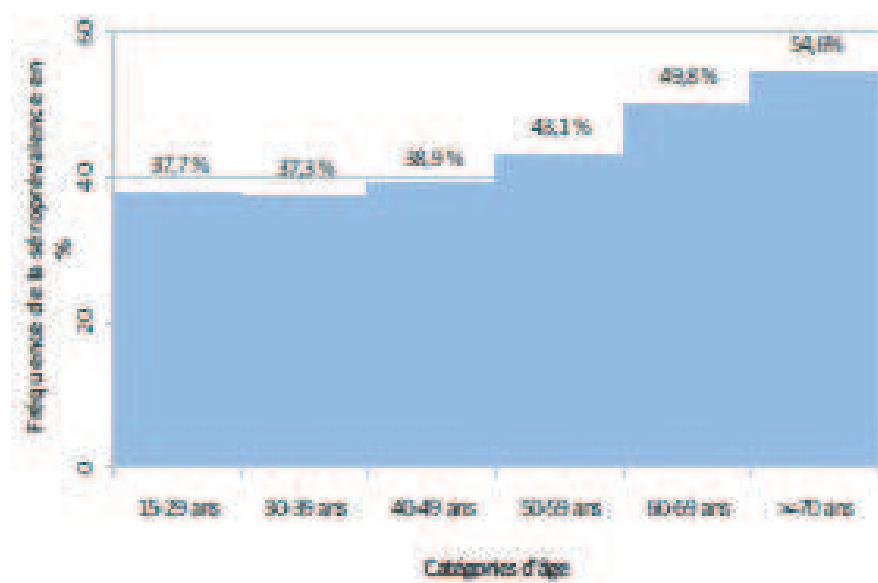


Figure 22. Taux de séroprévalence en fonction de l'âge, île de La Réunion, août-octobre 2006

Il est à noter une corrélation positive entre l'âge et le taux de séroprévalence (test du Chi2 de Pearson, p<0,001), les personnes âgées de soixante ans et plus étant les plus touchées, avec un peu plus de la moitié des individus séropositifs contre moins de quarante pourcent pour les personnes âgées de moins de cinquante ans.

Un peu moins de la moitié des personnes se déclarant sans activité ou non étudiante (48,8%) étaient séropositives (versus 32,9% des actifs ou des étudiants, Chi2 de Pearson, $p=0,000$). La première analyse sur 2442 individus retrouvait que 47% des personnes sans diplômes sont infectées contre 15% ayant un bac +3. Plus de la moitié des chômeurs et retraités sont infectés contre 33% des actifs avec emploi ou 20% des étudiants. Parmi la catégorie des actifs, plus de 50% des agriculteurs ont été retrouvés positifs, puis 43% des Ouvriers. (*Perrau J et al., données personnelles*)

Un peu plus de la moitié des personnes en surpoids (54,3%) étaient séropositives (versus 37,5% des personnes de corpulence normale, test du Chi2, $p=0.0005$). Ce résultat est en accord avec celui de la première analyse publiée dans le B.E.H (**Tableau 2**).

L'étude des variables portant sur la connaissance de la transmission retrouvait une bonne cohérence entre chaque item du score de transmission:

Ainsi, parmi les quatre questions constituant ce score :

- Le CHIKV est-il un virus qui se transmet par le moustique ? (codée d2b)
- Est-ce que d'après vous tous les moustiques peuvent transmettre le CHIKV ? (codée d5b)
- Est-ce que d'après vous le moustique transmet le virus à l'homme ? (codée d6b)
- Est-ce que d'après vous l'homme transmet le virus au moustique ? (codée d7b)

L'infection était plus prévalente chez les individus n'admettant pas le moustique comme vecteur de la maladie (43,7 % des individus versus 35,6% chez les individus adhérant à la possibilité d'une transmission par le moustique, $p=0.0022$) et le fait d'adhérer à cette connaissance était aussi associé à une meilleure protection vis-à-vis du vecteur; de même, avec une certaine redondance entre la question d2b et d6b, l'infection était plus prévalente chez les individus n'adhérant pas au fait que le chik puisse être transmis par un moustique (52,7% versus 37% chez ceux y adhérant, $p<0,001$); de même (question d5b), l'infection était plus prévalente chez les individus n'admettant pas que tous les moustiques pouvaient transmettre la maladie (45,1% versus 38,8%, $p=0.0283$); enfin (question d7b), la méconnaissance du cycle de transmission homme-moustique était également associée à l'infection, 44,7% des individus n'admettant pas une transmission homme-moustique étant séropositifs, contre 37,6% des individus informés sur la connaissance du cycle de transmission. ($p=0,0062$).

L'étude des variables portant sur les comportements préventifs avait initialement retenu quatre niveaux de prévention répartis en deux catégories de comportements individuels et collectifs (cf. liste complète des items présentée en **annexe Questionnaire SEROCHIK**) :

Comportements individuels

- un premier niveau de type proximal qui est représenté par l'application cutanée de crème répulsive insecticide. (Codée d1213b).
- un second niveau domestique consistant en l'utilisation de moustiquaire et d'une ventilation suffisante ainsi que la mise en place de diffuseurs, spirales anti moustique ou tout autre produit ayant le même effet.
- un dernier niveau péri domestique incluant l'environnement jardinier où étaient questionnées différentes mesures telles que le fait de supprimer les sous pots, vider régulièrement les récipients, supprimer les arbres et plantes à feuilles engainantes, nettoyer régulièrement le jardin et le balcon, vérifier le bon écoulement des gouttières.

Comportements collectifs

- faire intervenir les services de démoustication, supprimer les encombrants dans sa cour (carcasses de voiture, appareils hors d'usage)

Cependant, au vu d'une analyse intermédiaire non publiée (*Perrau J et al., données personnelles*), n'ont été retenus pour la construction du score de prévention, que les trois items suivants :

- vider régulièrement les récipients (soucoupes, vases, seaux)
- nettoyer régulièrement le jardin et le balcon.
- utiliser les diffuseurs spiralés.

A noter que l'item insecticide n'a pas été inclus dans le score et analysé séparément.

Ainsi, l'infection était plus prévalente chez les individus ne déclarant pas vider régulièrement les récipients en eau (44,1 % *versus* 37,4% des individus déclarant appliquer ce comportement, $p=0,0089$) et ce comportement lorsqu'il était appliqué au niveau individuel était associé à une moindre séroprévalence. De même, une déclaration d'utilisation des diffuseurs et des spirales étaient également associée à une moindre séroprévalence (37,4% *versus* 45,6%, $p=0.0016$). La deuxième mesure péri domestique produisait un résultat différent mais non significatifs : 42,25% des individus déclarant nettoyer régulièrement leur jardin ou leur balcon étaient séropositifs contre 39,5% ne déclarant ne pas le faire ($p=0,2904$).

La variable insecticide retrouvait un résultat intéressant, en apparence paradoxal, dans la mesure où 42,8% des individus déclarant avoir appliqué cette méthode étaient infectés, contre 37,5% des

individus déclarant ne pas l'avoir appliqué ($p=0,0430$). Ce résultat suggère une utilisation inadéquate de l'insecticide pour que ce comportement de prévention soit réellement efficace.

La **Figure 23** présente les taux de séroprévalence selon les quatre microrégions.

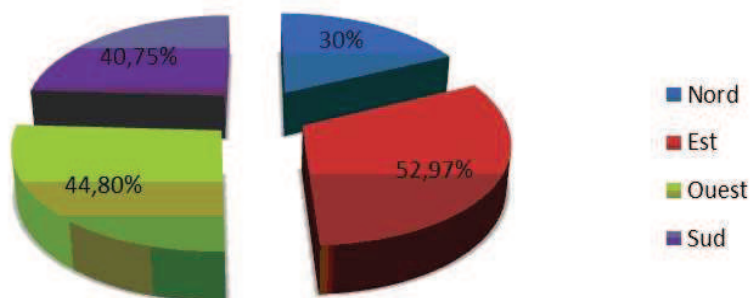


Figure 23. Taux de séroprévalence selon la microrégion, île de La Réunion, août-octobre 2006

L'épidémie s'est surtout répandue dans les régions Est, Ouest et Sud de l'île par rapport au Nord nettement moins touché ($p<0.001$). La distribution géographique des sujets séropositifs est présentée sur la **Figure 24**.

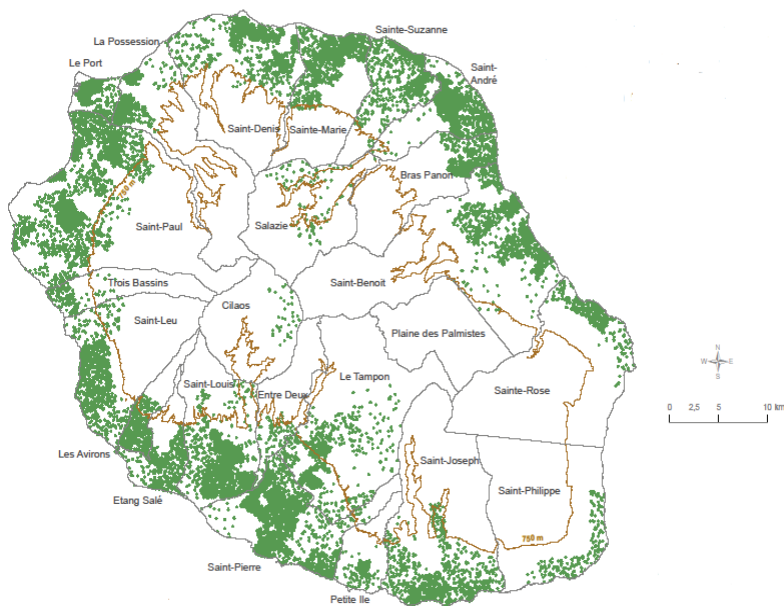


Figure 24. Distribution des sujets séropositifs par commune, île de La Réunion, août-octobre 2006. En vert : sujet positif, en brun : courbe de niveau 750 mètres, réalisée par l'ARS Océan Indien, données SEROCHIK

A ce stade de la présentation de nos résultats, cette carte suggère une hétérogénéité spatiale de la séroprévalence sur le territoire réunionnais avec une nette prédominance des sujets séropositifs dans les bas, matérialisée par la ligne brune (courbe de niveau 750 mètres). Nous vous présenterons plus loin la répartition des taux de séroprévalence par commune au niveau de l'IRIS.

Près de la moitié (47%) des individus séropositifs vivaient dans un habitat situé en dessous de 500 mètres d'altitude. La distribution précise de la séroprévalence par tranche d'altitude est représentée à la **Figure 25**.

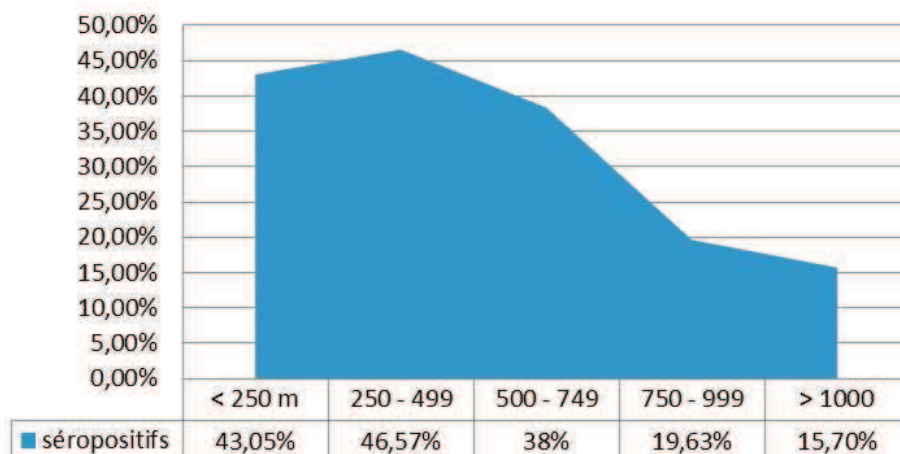


Figure 25. Taux de séroprévalence selon l'altitude, île de La Réunion, août-octobre 2006

Ainsi, le taux de séroprévalence était inversement corrélé à l'altitude ($p < 0,001$), et en catégorisant l'altitude par tranche de 250 mètres, nous avons déterminé un seuil de 750 mètres significativement associé à l'infection, la séroprévalence diminuant de moitié au dessus de cette altitude critique.

Par ailleurs, les participants vivant en logement individuel étaient plus fréquemment infectés que ceux domiciliés en logement collectif (46,2% versus 24,0% en logement collectif, ($p < 0,001$)).

De même, les participants déclarant une histoire de Chikungunya dans leur voisinage étaient plus fréquemment infectés (48,0% versus 20,6% en logement collectif, ($p < 0,001$)).

Par contre, la séroprévalence ne différait pas significativement selon la taille du ménage (42,6% chez personnes déclarant vivre seul, 46,0% chez les personnes déclarant un ménage d'au moins cinq personnes. In fine, la courbe de séroprévalence (résultat non montré) diminuait entre deux et quatre individus (38,0%) pour ré augmenter à partir de 7 individus (48,8%) avec un pic pour neuf individus (59,0%) par foyer.

II.-3.2.2 Analyses bi variées des déterminants de l'infection

Dans un premier temps, nous avons précisé le risque infectieux associé à chaque variable positivement liée à l'infection au chapitre précédent. Pour une meilleure lisibilité, les variables ont été distinguées dans deux tableaux distincts, l'un précisant les déterminants individuels, l'autre les déterminants contextuels, en termes de RP, IRR et d'OR. Les catégories de référence ont été choisies en fonction de la modalité ayant le plus petit effectif d'individus séropositifs pour le CHIKV. Le risque infectieux associé aux déterminants individuels du CHIKV est présenté dans le **Tableau 8**.

En analyse bi variée, les déterminants individuels associés à l'infection par le CHIKV étaient, par ordre de force du RP brut :

- être âgé de plus de 70 ans (RP 1,45)
- une absence d'activité professionnelle ou d'étude en cours (RP 1,42);
- Etre âgé de plus de 60 ans (RP 1,32)
- un score de connaissance sur la transmission nul (RP 1,32 pour 0 bonne réponse)
- un score de connaissance sur la transmission égal à 1 (RP 1,29 pour une bonne réponse);
- une obésité (RP 1,26);

A l'opposé, le fait de ne pas appliquer pour soi d'insecticide avait tendance à être paradoxalement associé à une protection vis à vis du risque infectieux (RP 0,89), ce qui pose, soit un problème de qualité des réponses pour cet item, soit des difficultés à maintenir ce comportement de prévention dans la durée au décours d'une épidémie particulièrement longue.

Tableau 8. Déterminants individuels du CHIKV en analyse bi variée (≥ 15 ans, Réunion, 2006)

Variables individuelles	Rapport de prévalence brut (1)		Ratio des taux d'incidence brut (2)		Odds Ratio brut (3)	
Sexe						
Féminin	1		1		1	
Masculin	1,06*	(0,94 -1,21)	1,07*	(0,94-1,25)	1,13*	(0,89-1,43)
Age (ans)						
15-29	1		1		1	
30-39	0,99*	(0,81 - 1,21)	0,99*	(0,81-1,21)	0,98*	(0,,71-1,36)
40-49	1,03	(0,85 -1,25)	1,03*	(0,85-1,25)	1,05*	(0,77-1,44)
50-59	1,14,*	(0,94 -1,39)	1,14*	(0,94 -1,39)	1,25*	(0,91-1,74)
60-69	1,32***	(1,08 -1,61)	1,32***	(1,09-1,61)	1,64***	(1,15-2,34)
>=70	1,45****	(1,20-1,75)	1,45****	(1,20-1,75)	1,99****	(1,38-2,86)
Activité professionnelle ou études en cours						
Oui	1		1		1	
Non	1,42****	(1,21-1,67)	1,43****	(1,22-1,68)	1,82****	(1,39-2,38)
I.M.C (kg/m2)						
<25	1		1		1	
25-29,9	1,07*	(0,93-1,27)	1,07*	(0,92-1,25)	1,12*	(0,86-1,47)
>=30	1,26***	(1,04-1,52)	1,28***	(1,04-1,56)	1,62**	(1,06-2,48)
Maladie Chronique						
Non	1		1		1	
Oui	1,12*	(0,94-1,31)	1,12*	(0,96 -1,31)	1,23*	(0,93-1,62)
Ne sait pas	0,46*	(0,14-1,58)	0,45*	(0,14-1,50)	0,31*	(0,07-1,36)
Connaissance transmission						
4 réponses justes	1		1		1	
3 réponses justes	1,12*	(0,91-1,36)	1,12*	(0,91-1,37)	1,18*	(0,86-1,63)
2 réponses justes	1,19*	(0,90-1,39)	1,11*	(0,92-1,38)	1,18*	(0,83-1,69)
1 réponse juste	1,29**	(1,02-1,61)	1,27**	(1,01-1,60)	1,51**	(1,01-2,25)
0 réponse juste	1,32***	(1,04-1,68)	1,35***	(1,07-1,71)	1,78***	(1,32-2,79)
Connaissance Prévention						
3 réponses justes	1		1		1	
2 réponses justes	1,13*	(0,93-1,37)	1,18*	(0,97-1,42)	1,21*	(0,87-1,67)
1 réponse juste	1,06*	(0,86-1,29)	1,16*	(0,96-1,41)	1,09*	(0,94-1,73)
0 réponse juste	1,11 *	(0,88-1,41)	1,36*	(1,09-1,68)	1,22*	(1,16-2,42)
Application d'insecticide						
Non	0,89*	(0,78- 1,03)	0,90*	(0,78-1,03)	0,83*	(0,65- 1,05)
Oui	1		1		1	

(1): modèle log-binomial, (2) : modèle de Poisson, (3) : Régression logistique.

Les seuils des

bornes entourant la valeur de p ont été définis arbitrairement pour faciliter la comparaison des estimateurs : p<0.005=**** ; p [0.005- 0.05]=*** ; p] 0.05- 0.5]=** ; p>0.5.

Le risque infectieux associé aux déterminants contextuels (collectifs) est présenté dans le **Tableau 9**

Tableau 9. Déterminants contextuels du CHIKV en analyse bi variée (≥ 15 ans, Réunion, 2006)

Variables collectives	Rapport de prévalence brut (1)	Ratio des taux d'incidence brut (2)	Odds Ratio brut (3)
Logement			
Collectif	1	1	1
Individuel	1,88 **** (1,53-2,32)	1,88**** (1,53-2,32)	2,64**** (1,98-3,53)
Nb de personnes par ménage			
1	1,12** (0,99 -1,27)	1,12** (0,99-1,27)	1,21** (0,98-1,50)
2-4	1	1	1
>=5	1,21*** (1,05 -1,40)	1,21*** (1,04-1,40)	1,39*** (1,06-1,81)
Chikungunya dans le voisinage			
Non	1	1	1
Oui	2,33**** (1,76-3,08)	2,33**** (1,77-3,08)	3,57**** (1,20-1,75)
Ne sait pas	1,56**** (1,14-2,11)	1,55**** (1,15-2,11)	1,82**** (1,20-1,75)
Altitude de l'habitat (mètres)			
<250	2,73**** (1,59-4,68)	2,74**** (1,59-4,68)	4,04**** (2,12-7,70)
250-499	2,96**** (1,70-5,14)	2,96**** (1,70-5,14)	4,67**** (2,35-9,29)
500-749	2,43**** (1,36-4,36)	2,43**** (1,36-4,36)	3,33**** (1,59-6,96)
750-999	1,24* (0,63-2,46)	1,25* (0,63 -2,46)	1,30* (0,57-2,98)
≥ 1000	1	1	1
Microrégion			
Nord	1	1	1
Est	1,74**** (1,41-2,15)	1,74**** (1,41-2,15)	2,58**** (1,79-3,69)
Sud	1,34**** (1,10-1,63)	1,34**** (1,10-1,63)	1,57**** (1,17-2,11)
Ouest	1,46**** (1,19-1,79)	1,46**** (1,19-1,79)	1,83**** (1,34-2,51)
Milieu socio-économique			
favorisé	1	1	1
intermédiaire	1,45**** (1,24-1,71)	1,46**** (1,24-1,70)	1,86**** (1,42-2,43)
défavorisé	1,57**** (1,36-1,81)	1,57**** (1,36-1,80)	2,14**** (1,68-2,73)

(1): modèle log-binomial, (2) : modèle de Poisson, (3) : Régression logistique.

Les seuils des

bornes entourant la valeur de p ont été définis arbitrairement pour faciliter la comparaison des estimateurs :

p<0.005=**** ; p [0.005- 0.05]=*** ; p] 0.05- 0.5]=** ; p>0.5.

En analyse bi variée, les déterminants contextuels associés à l'infection par le CHIKV étaient, par ordre de force du RP brut :

- vivre dans un habitat situé à une altitude comprise entre 250 et 499 mètres (RP 2,96);
- vivre dans un habitat situé à une altitude inférieure à 250 mètres (RP 2,73);
- vivre dans un habitat situé à une altitude comprise entre 500 et 749 mètres (RP 2,43);
- une histoire de Chikungunya dans le voisinage (RP 2,33);
- habiter en logement individuel (RP 1,88);
- résider dans la microrégion Est (RP 1,74);
- résider dans une commune socio-économiquement défavorisée (RP 1,57);
- une méconnaissance des cas de Chikungunya dans le voisinage (RP 1,56);
- résider dans la microrégion Ouest (RP 1,46);
- résider dans une commune socio-économiquement intermédiaire (RP 1,45);
- résider dans la microrégion Sud (RP 1,34);
- vivre dans un ménage composé d'au moins cinq personnes (RP 1,21).

A noter qu'aucune variable collective n'était associée à un effet protecteur sur le risque infectieux.

A noter que le fait de vivre seul avait tendance à être associé à l'infection sans que ce résultat soit significatif dans aucun modèle testé.

Premier constat, ces résultats laissent suggérer un rôle majeur de l'altitude de l'habitat pour expliquer la répartition de la séroprévalence, le risque infectieux étant doublé à partir d'une altitude seuil inférieure à 750 mètres.

Dans un second temps, nous avons recherché les facteurs de confusion et d'interaction à l'aide de diagramme de causalité pour chaque type de déterminant. Avant stratification, un score global de transmission était lié à un effet protecteur (OR brut : 0,80 ; IC 95% [0,73 ; 0,87]) de même pour le score global de prévention (OR brut : 0,87 ; IC 95% [0,78 ; 0,97]).

Après stratification, le niveau de connaissance sur la transmission et le niveau de connaissance sur la prévention de la maladie ne dépendent ni du sexe ni de l'âge, ni du fait d'exercer une activité professionnelle ou de suivre des études. Le niveau socio-économique de la commune de résidence n'est pas un facteur de confusion pour les deux scores, les OR brut et ajustés ne différant pas. (**Tableau 10**). In fine, l'effet du milieu socio-économique n'exerce pas une influence de manière globale sur la connaissance. Chaque item du score pris isolément des autres composantes n'est pas significativement modifié par le milieu socio-économique.

Tableau 10. Facteurs de confusion des scores de connaissance (≥ 15 ans, Réunion, 2006)

Variables	Facteurs de confusion	Odds Ratio	IC95%*	p**	Odds Ratio Ajusté***	IC95%
Score de transmission	Sexe					
	Homme	0,75	(0,68- 0,84)	0,435	0,78	(0,73- 0,84)
	Femme	0,79	(0,73- 0,88)			
	Age (ans)					
	15-29	0,81	(0,68- 0,97)	0,019	0,81	(0,76- 0,88)
	30-39	1,04	(0,86-1,24)			
	40-49	0,85	(0,71- 1,01)			
	50-59	0,66	(0,56- 0,78)			
	60-69	0,78	(0,65- 0,93)			
	>=70	0,84	(0,70- 1,02)			
Activité						
Oui	0,82	(0,73- 0,94)	0,967	0,83	(0,77- 0,90)	
Non	0,83	(0,76- 0,91)				
Milieu socio-économique						
favorisé	0,82	(0,74- 0,92)	0,423	0,79	(0,74- 0,86)	
intermédiaire	0,81	(0,70- 0,94)				
défavorisé	0,74	(0,65- 0,85)				
Score de prévention	Sexe					
	Homme	0,87	(0,76- 0,99)	0,763	0,88	(0,76- 0,99)
	Femme	0,89	(0,79- 1,01)			
	Age (ans)					
	15-29	0,99	(0,80- 1,23)	0,843	0,92	(0,84- 1,01)
	30-39	0,95	(0,75- 1,22)			
	40-49	0,83	(0,68- 1,03)			
	50-59	0,91	(0,73- 1,12)			
	60-69	0,85	(0,66- 1,10)			
	>=70	0,99	(0,77- 1,26)			
	Activité					
	Oui	0,90	(0,77- 1,04)	0,694	0,92	(0,83- 1,00)
	Non	0,93	(0,82-1,05)			
Milieu socio-économique						
favorisé	0,92	(0,80- 1,06)	0,905	0,91	(0,83- 0,99)	
intermédiaire	0,88	(0,72- 1,06)				
défavorisé	0,90	(0,77- 1,06)				

** : significativité d'après le test du khi deux d'homogénéité,

* : Intervalle de confiance calculé selon la méthode de Mantel-haenszel, les tests du Chi-2 de Mantel-Haenszel appliqués à chaque strate du facteur de confusion sont tous significatifs au regard des estimateurs,

*** : tous les OR présentés dans le tableau ci-dessous sont significatifs avec $p < 0,05$ sauf l'ajustement du score de prévention sur l'activité avec $p < 0,07$ et l'âge $p < 0,07$

Pour essayer de comprendre l'effet paradoxal sur le risque infectieux observé avec la variable application d'insecticide cutanée, nous avons recherché un effet de confusion du sexe, de l'âge, de l'activité professionnelle ou des études en cours, enfin du milieu socio-économique (**Tableau 11**). Ainsi, nous avons mesuré en fonction des variables de confusion, le risque d'infection pour une unité d'augmentation d'insecticide, c'est à dire le passage de l'absence d'utilisation d'insecticide à l'utilisation d'insecticide. Avant stratification, l'application d'insecticide était liée à un excès de risque infectieux paradoxal (OR brut : 1,26 ; IC 95% [1,01 ; 1,54]). Après stratification, l'application d'insecticide n'était pas influencée par le sexe, l'âge, l'activité socioprofessionnelle ou les études en cours ni par le milieu socio-économique de la commune de résidence.

Tableau 11. Facteurs de confusion à l'application des insecticides (≥ 15 ans, Réunion, 2006)

Insecticide	Facteurs de confusion	Odds Ratio Stratifié	IC95%*	Odds Ratio Ajusté	IC95%*	p**
	Sexe					
O/N	Homme	1,19	(0,91-1,56)	1,17	(0,98-1,40)	0,899
O/N	Femme	1,16	(0,91-1,56)			
	Age					
O/N	15-29	1,54	(0,99-2,38)	1,23	(1,02-1,47)	0,019
O/N	30-39	1,08	(0,69-1,71)			
O/N	40-49	0,97	(0,64-1,46)			
O/N	50-59	1,36	(0,91-1,56)			
O/N	60-69	1,44	(0,87-2,38)			
O/N	>=70	1,08	(0,66-1,78)			
	Activité ou étude					
O/N	Oui	1,24	(0,97-1,59)	1,15	(0,95-1,39)	0,355
O/N	Non	1,04	(0,78-1,38)			
	Milieu socioéconomique					
O/N	favorisé	1,20	(0,91-1,57)	1,18	(0,98-1,42)	0,902
O/N	intermédiaire	1,25	(0,85-1,82)			
O/N	défavorisé	1,12	(0,81-1,54)			

** : significativité d'après le test du khi deux d'homogénéité,

* : Intervalle de confiance calculé selon la méthode de Mantel-haenszel, les tests du chi-Carré de Mantel-haenszel appliqués à chaque strate du facteur de confusion sont tous significatifs au regard des estimateurs,

O/N : Oui / Non, ici est comparé le risque au chikungunya quand l'insecticide est appliqué versus quand celui-ci n'est pas appliqué en considérant un OR brut = 1,26 OR brut IC 95% [1,01 ; 1,54]. Ici, l'absence d'application est la référence contrairement au tableau 8.

Enfin, sur le même raisonnement, nous n'avons pas identifié les faits d'être obèse ou malade comme des facteurs de confusion sur le risque infectieux via l'absence d'activité générée. Autrement dit, les personnes obèses (moins de 10% de la population réunionnaise) ou souffrant d'une maladie chronique avec invalidité, en restant plus volontiers chez elles, n'avaient pas plus de risque d'être infectée qu'une personne évoluant hors du domicile.

La recherche des facteurs de confusion pour les déterminants contextuels s'est avérée infructueuse. En revanche, nous avons confirmé plusieurs interactions préalablement étudiées en population générale et utilisées dans la construction des scores d'exposition.

Ainsi, sur les 2101 participants âgés de 15 ans et plus, l'altitude interagit avec le type de logement : les estimateurs des strates sont significativement différents entre eux de plus de 20% et pour chaque tranche de 100 mètres au dessus du niveau de la mer, on trouve que la prévalence de l'infection est significativement maximal entre 200 et 600 mètres pour un individu habitant en logement individuel (avec jardin le plus souvent) comparé à un individu vivant en logement collectif (catégorie de référence). De même, il existait une interaction entre une histoire de Chikungunya dans le voisinage et la taille du ménage, plus délicate à interpréter. En population générale, à partir de cinq personnes par ménage, le risque infectieux augmentait en présence de cas connus dans l'entourage, même si ce résultat n'était pas reporté significativement dans l'échantillon des 15 ans et plus. In fine, cette augmentation franche n'était retrouvée que pour les individus isolés ou les très grands ménages.

II.-3.3 Analyse multi variée des déterminants individuels et contextuels de l'infection

II.-3.3.1 Modèles distincts des déterminants individuels et contextuels.

En plus de l'approche raisonnée par diagrammes de causalité, une autre manière d'identifier les facteurs de confusion est de confronter l'estimateur brut issu de l'analyse bi variée à l'estimateur ajusté issu de l'analyse multi variée. Si un effet significatif en analyse bi variée disparaît après ajustement sur un tiers facteur, il y a lieu de supposer un effet de confusion du tiers facteur. Dans le but de résumer l'information au maximum, nous avons donc construits deux modèles multi variés distincts pour les déterminants individuels et les déterminants contextuels. Pour être concis, nous n'avons présenté dans ce chapitre que les résultats de la régression de Poisson identifiant les principaux facteurs de risque. Les IRR (ratios des taux d'incidences cumulées) bruts et leur IC95% sont présentés à la colonne de gauche, les IRR ajustés et leur IC95% à la colonne de droite.

Globalement, les facteurs qui n'étaient pas significatifs (l'âge et le sexe, par exemples) en analyse bi variée le sont restés en analyse multi variée.

Dans le modèle multi varié (**Tableau 12**) n'incluant que les déterminants individuels, les variables associées de façon significative au risque de Chikungunya étaient, par ordre de force de l'IRR ajusté :

- l'absence d'activité professionnelle ou d'études en cours (IRR 1,43);
- un mauvais score de connaissance sur la transmission (IRR 1,38 pour 0 bonne réponse, IRR 1,29 pour une seule bonne réponse aux 4 questions posées);
- une obésité (IRR 1,29);

Fait remarquable, après ajustement, le niveau de réponse au score de prévention ou l'application d'insecticide ne ressortaient pas significatif.

Tableau 12. Modèles des déterminants individuels du CHIKV (sujets ≥ 15 ans, Réunion, 2006).

Variabes Individuelles	Ratio des taux d'incidence brut*	Intervalle de confiance à 95%	Ratio des taux d'incidence ajusté*	Intervalle de confiance à 95%	P*
Sexe					
Féminin	1		1		
Masculin	1,07	(0,94-1,25)	1,08	(0,94-1,24)	0,29
Age (ans)					
15-29	1		1		
30-39	0,99	(0,81- 1,21)	0,94	(0,76-1,16)	0,57
40-49	1,03	(0,85-1,25)	0,93	(0,76-1,16)	0,56
50-59	1,14	(0,94-1,39)	0,95	(0,77-1,18)	0,68
60-69	1,32	(1,09-1,61)	0,97	(0,77-1,22)	0,77
>=70	1,45	(1,20-1,75)	1,02	(0,81-1,29)	0,83
I.M.C (kg/m2)					
<25	1		1		
25-29,9	1,07	(0,92-1,25)	1,07	(0,92-1,24)	0,357
>= 30	1,28	(1,04-1,56)	1,28	(1,05-1,56)	0,017
Activité					
Oui	1		1		
Non	1,43	(1,22-1,68)	1,43	(1,22-1,68)	< 0,001
Maladie Chronique					
Non	1		1		
Oui	1,12	(0,96-1,31)	1,11	(0,96-1,30)	0,156
Ne sait pas	0,45	(0,14-1,50)	0,45	(0,14-1,52)	0,201
Connaissance Prévention					
3 réponses justes	1		1		
2 réponses justes	1,18	(0,97-1,42)	1,12	(0,92-1,38)	0,242
1 réponse juste	1,16	(0,96-1,41)	1,06	(0,87-1,30)	0,572
0 réponse juste	1,36	(1,09-1,68)	1,13	(0,88-1,45)	0,334
Connaissance sur la transmission					
4 réponses justes	1				
3 réponses justes	1,12	(0,91-1,37)	1,13	(0,92-1,38)	0,254
2 réponses justes	1,11	(0,92-1,38)	1,12	(0,90-1,39)	0,305
1 réponse juste	1,27	(1,01-1,60)	1,29	(1,03-1,62)	0,028
0 réponse juste	1,35	(1,07-1,71)	1,38	(1,09-1,75)	0,007
Insecticide					
Non	0,90	(0,78-1,03)	0,89	(0,77-1,02)	0,99
Oui	1				
p* des variables individuelles d'après le modèle de Poisson					

Dans le modèle de Poisson n'incluant que les déterminants contextuels (**Tableau 13**), les variables collectives associées de façon significative au risque de Chikungunya étaient, par ordre de force de l'IRR ajusté :

- vivre dans un habitat situé à une altitude comprise entre 250 et 499 mètres (IRR 2,65);
- vivre dans un habitat situé à une altitude inférieure à 250 mètres (IRR 2,45);
- vivre dans un habitat situé à une altitude comprise entre 500 et 749 mètres (IRR 2,40);
- une histoire de Chikungunya dans le voisinage (IRR 2,02);
- habiter en logement individuel (IRR 1,68);
- résider dans une commune socio-économiquement défavorisée (IRR 1,58);
- une méconnaissance des cas de Chikungunya dans le voisinage (IRR 1,55);
- résider dans une commune socio-économiquement intermédiaire (IRR 1,51);
- résider dans la microrégion Est (IRR 1,48);
- résider dans la microrégion Ouest (IRR 1,29);
- résider dans la microrégion Sud (IRR 1,25);
- vivre seul (IRR 1,16).

Faits remarquables, par rapport aux résultats bruts, l'ajustement dans ce modèle modifiait quel que peu la force des déterminants, en conférant un poids plus important aux niveaux socio-économiques des communes par rapport à celui des microrégions, enfin l'ajustement faisait disparaître l'effet de la taille du ménage, confondue par un tiers facteur contenu dans le modèle.

Autre fait remarquable, au vu de la force des IRR, en première approximation, nous pouvions supposer un poids des déterminants contextuels plus important à celui des déterminants individuels.

Tableau 13. Modèles des déterminants contextuels du CHIKV (sujets ≥ 15 ans, Réunion, 2006)

Variables collectives	Ratio des taux d'incidence brut*	Intervalle de confiance à 95%	Ratio des taux d'incidence ajusté*	Intervalle de confiance à 95%	p*
Logement					
Collectif	1				
Individuel	1,88	(1,53-2,32)	1,68	(1,35-2,09)	<0,001
Nb de personnes par ménage					
1	1,12	(0,99-1,27)	1,16	(1,02-1,32)	0,021
2-4	1		1		
>=5	1,21	(1,05-1,40)	1,12	(0,98-1,30)	0,104
Histoire de Chikungunya dans le voisinage					
Non	1		1		
Oui	2,33	(1,76-3,08)	2,02	(1,49-2,73)	<0,001
Ne sait pas	1,55	(1,14-2,11)	1,55	(1,12- 2,15)	0,009
Altitude de l'habitat (mètres)					
<250	2,73	(1,59-4,68)	2,45	(1,43- 4,19)	0,001
250-499	2,96	(1,70-5,14)	2,63	(1,52-4,54)	0,001
500-749	2,43	(1,36-4,36)	2,40	(1,37- 4,32)	0,003
750-999	1,24	(0,63-2,46)	1,07	(0,53-2,14)	0,849
≥ 1000	1		1		
Microrégion					
Nord	1	1			
Est	1,74	(1,41-2,15)	1,48	(1,18-1,85)	0,001
Sud	1,34	(1,10-1,63)	1,25	(1,01-1,54)	0,040
Ouest	1,46	(1,19-1,79)	1,29	(1,04-1,60)	0,019
Milieu socio-économique					
favorisé	1		1		
intermédiaire	1,45	(1,24-1,71)	1,51	(1,27- 1,80)	0,001
défavorisé	1,57	(1,36-1,81)	1,58	(1,35-1,85)	<0,001
p* des variables collectives d'après le modèle de Poisson					

II.-3.3.2 Modèles combinant les déterminants individuels et contextuels.

Après avoir présenté distinctement les déterminants individuels et contextuels du risque infectieux, nous les avons regroupés dans un tableau final permettant de mieux peser leur poids respectifs. Cette modélisation combinant les deux types de facteurs de risque est présentée pour chaque type de modèle (log-binomial, Poisson, logistique) dans le **Tableau 14**. Selon cette approche, la comparaison des valeurs propres de l'estimateur, de leur précision (IC95%), et de leur significativité devait permettre la sélection d'un « modèle final » prédictif du risque infectieux à CHIKV.

Tableau 14. Analyse comparée de trois types de modèles (log-binomial, Poisson, logistique) prédictifs des déterminants du risque infectieux à CHIKV (sujets ≥ 15 ans, Réunion, 2006)

Déterminants	Rapport de Prévalence	IC 95%	Ratio des taux d'incidence	IC 95%	Odds Ratio	IC 95%
Activité professionnelle ou études en cours						
Oui	1		1		1	
Non	1,42****	(1,23-1,63)	1,37****	(1,19-1,57)	1,83****	(1,41-2,37)
I.M.C (kg/m2)						
< 25	1		1		1	
25-29,9	1,11**	(0,97-1,26)	1,13**	(0,98-1,29)	1,25**	(0,94-1,65)
≥ 30	1,14**	(0,97-1,34)	1,29***	(1,06-1,57)	1,78***	(1,10-2,87)
Connaissance sur la transmission						
4 réponses justes	1		1		1	
3 réponses justes	1,06*	(0,87-1,29)	1,08*	(0,89-1,32)	1,15*	(0,81-1,62)
2 réponses justes	1,12*	(0,91-1,37)	1,12*	(0,91-1,37)	1,22*	(0,84-1,77)
1 réponse juste	1,28****	(1,04-1,57)	1,39****	(1,12-1,73)	1,96****	(1,27-3,04)
0 réponse juste	1,20*	(0,95-1,51)	1,27***	(1,00-1,60)	1,64***	(1,01-2,67)
Logement						
Collectif	1		1		1	
Individuel	1,82****	(1,46-2,26)	1,77****	(1,42-2,21)	2,69****	(1,91-3,79)
Histoire de Chikungunya dans le voisinage						
Non	1		1		1	
Oui	1,96****	(1,43-2,68)	1,97****	(1,43-2,70)	2,98****	(1,91-4,64)
Ne sait pas	1,63****	(1,16-2,28)	1,61****	(1,14-2,27)	2,06****	(1,26-3,38)
Altitude de l'habitat (m)						
<250	2,92****	(1,58-5,39)	2,83****	(1,52-5,28)	4,98****	(2,18-11,34)
250-499	2,44****	(1,28-4,63)	2,49****	(1,30-4,78)	3,79****	(1,50-9,60)
500-749	2,38****	(1,24-4,56)	2,34****	(1,21-4,55)	3,39****	(1,32-8,70)
750-999	1,27*	(0,57-2,81)	1,24*	(0,56-2,75)	1,46*	(0,52-4,15)
≥ 1000	1		1		1	
Milieu socio-économique						
Favorisé	1				1	
Intermédiaire	1,33****	(1,14-1,55)	1,36****	(1,17-1,59)	1,82****	(1,35-2,44)
Défavorisé	1,43****	(1,16-1,77)	1,37****	(1,10-1,70)	1,85****	(1,18 - 2,92)

P<0,005=**** ; p [0,005- 0,05]=*** ; p] 0,05- 0,5]=** ; p>0,5=* avec ** et * = Non significatif
Données manquantes appliquées à chaque model final : 21,8 %.

Cette approche, basée sur un modèle parcimonieux ne retenant que les variables prédictives du risque a permis d'éliminer plusieurs variables non significatives après contrôle des déterminants individuels et des déterminants contextuels. C'est ainsi que parmi les variables individuelles, à l'exception des deux dernières modalités du score, ont été exclues du modèle le sexe, l'âge, l'antécédent de maladie chronique, le score de connaissance des comportements de prévention, enfin l'application d'insecticide par voie cutanée. C'est ainsi que parmi les variables collectives, ont été exclues la taille du ménage (nb de personnes vivant dans le ménage) et la microrégion.

L'analyse comparée des trois types de modèles a permis de retenir le modèle de Poisson sans variance robuste comme le modèle le plus juste et le plus utile sur les arguments suivants : d'un point de vue statistique, nous avons observé une quasi équivalence au modèle log-binomial des estimateurs produits par le modèle de Poisson et de leur IC95% (**Tableaux 8 et 9**), avec un pourcentage de données manquantes appliqué à chaque modèle estimé à 21,8% ; d'un point de vue épidémiologique, le modèle de Poisson était beaucoup plus riche de sens concernant deux variables. Ainsi, le modèle log-binomial excluait la modalité « obésité » de la variable I.M.C (RP: 1,14, IC95% {0,97 – 1,34}) significative dans le modèle de Poisson (IRR: 1,29, IC95% {1,06 – 1,57}), ainsi que la modalité « 0 réponse juste » du score de connaissance sur la transmission (RP: 1,20, IC95% {0,95 – 1,51}) également significative dans le modèle de Poisson (IRR: 1,27, IC95% {1,00 – 1,60}, $p < 0,05$).

Selon le modèle de Poisson final, les déterminants associés de façon significative au risque de Chikungunya étaient, par ordre de force de l'IRR ajusté :

- vivre dans un habitat situé à une altitude inférieure à 250 mètres (IRR 2,83);
- vivre dans un habitat situé à une altitude comprise entre 250 et 499 mètres (IRR 2,49);
- vivre dans un habitat situé à une altitude comprise entre 500 et 749 mètres (IRR 2,34);
- une histoire de Chikungunya dans le voisinage (IRR 1,97);
- habiter en logement individuel (IRR 1,77);
- une méconnaissance des cas de Chikungunya dans le voisinage (IRR 1,61);
- score de connaissance sur la transmission égal à 1 (IRR 1,39);
- l'absence d'activité professionnelle ou d'études en cours (IRR 1,37);
- résider dans une commune socio-économiquement défavorisée (IRR 1,37);
- résider dans une commune socio-économiquement intermédiaire (IRR 1,36);
- une obésité (IRR 1,29) ;
- score de connaissance sur la transmission nul (IRR 1,27).

Premier constat, selon cette hiérarchie, les déterminants contextuels semblent prendre le pas sur les déterminants individuels, notamment l'altitude, variable dure, pour laquelle un fait remarquable est l'existence d'une relation dose-effet qui était masquée en analyse bivariée ou dans le modèle isolant les déterminants contextuels.

Second constat, l'absence d'activité professionnelle ou étudiante et le milieu socio-économiquement défavorisé ont le même niveau de risque infectieux, sans que nous n'ayons pu démontrer de colinéarité entre ces deux variables de déterminisme social, ce qui suggère une part négligeable de l'activité dans l'effet de composition (part des variables individuelles) susceptible de rendre compte de l'effet fixe du milieu social.

En conclusion, le modèle parcimonieux prédisant au mieux le risque d'infection par le CHIKV, chez les individus âgés de 15 ans et plus, peut s'écrire avec les sept covariables suivantes :

- X_1 : indice de masse corporelle, pour laquelle $\beta_1 = 0,007$
- X_2 : activité professionnelle ou étude en cours, pour laquelle $\beta_2 = 0,136$
- X_3 : score de connaissance de la transmission, pour laquelle $\beta_3 = 0,034$
- X_4 : logement individuel, pour laquelle $\beta_4 = 0,219$
- X_5 : histoire de Chikungunya dans le voisinage, pour laquelle $\beta_5 = 0,050$
- X_6 : milieu socio-économique, pour laquelle $\beta_6 = 0,0712$
- X_7 : altitude de l'habitat, pour laquelle $\beta_7 = -0,0002$

où le risque d'infection, pour chaque condition binaire X_i ($O=1/N=0$) et pour chaque condition à k modalités de risque croissant, X_i ($K-1/N=0$), s'écrit :

$$\text{Log } \lambda \text{ (risque d'infection par le CHIKV)} = \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_0$$

Pour arriver à une équation de régression de Poisson, nous avons testé chaque coefficient β des variables du modèle par la méthode du maximum de vraisemblance à l'aide d'un test de Wald ajusté. Les valeurs de p associés au test de post-estimation de chaque variable sont données ci-dessous :

- X_1 : indice de masse corporelle, pour laquelle : $p < 0,0256$
- X_2 : activité professionnelle ou étude en cours, pour laquelle : $p < 0,0001$
- X_3 : score de connaissance de la transmission, pour laquelle : $p < 0,0203$
- X_4 : logement individuel, pour laquelle : $p < 0,0001$
- X_5 : histoire de Chikungunya dans le voisinage, pour laquelle : $p < 0,0001$
- X_6 : milieu socio-économique, pour laquelle : $p < 0,0037$
- X_7 : altitude de l'habitat pour laquelle : $p < 0,0006$
- X_8 : interaction altitude logement : $p < 0,06$
- X_9 : interaction taille du ménage-histoire de Chikununya : $p < 0,0001$

La fonction de Poisson basée sur le test de maximum de vraisemblance et la fraction de sondage, obtenue sous un modèle GLM permet de dériver une probabilité individuelle d'infection Y en portant à l'exponentielle la fonction $\log \lambda$ selon la formule :

$$\text{Exp} (\log \lambda) = \text{Exp} (-0,007X_1 + 0,136X_2 + 0,034X_3 - 0,219 X_4 - 0,050 X_5 - 0,0712 X_6 + 0,0002X_7 - 1,009)$$

Celle-ci permet de donner une probabilité d'infection Y comprise entre 0 et 1 pour chaque individu.

Par ailleurs, comme démontré pour les deux modèles distincts, les différents modèles sont relativement cohérents entre eux, les valeurs de p étant situées pour la plupart dans les mêmes intervalles (* à ****), à l'exception des deux dernières modalités du score de transmission, ou de la modalité I.M.C, le modèle log-binomial s'écartant du modèle de Poisson, concordant avec le modèle logistique.

Fait remarquable, l'ajustement des déterminants contextuels sur les déterminants individuels (ou vice versa), plus que le gain de covariables dans le modèle final (puisque'il s'agit d'un modèle parcimonieux basé uniquement sur des variables significatives, conceptuellement différent des modèles distincts conservant un ajustement sur des variables non significatives), fait que cette fois le modèle de Poisson et le modèle log-binomial semblent légèrement différenciés en termes de magnitude de l'estimateur, comparativement aux deux modèles distincts de déterminants (pour lesquels l'estimateur et la précision ont tendance à se superposer d'un type de modèle à l'autre). Cependant au vu de ces résultats, nous pouvons tout de même considérer que les coefficients des variables dans le modèle de Poisson (sans variance robuste) tendent vers ceux du modèle log-binomial, dont il constitue une assez bonne approximation, tout en étant cohérents mais relativement éloignés des coefficients produits par le modèle logistique. Ainsi, les OR du modèle logistique semblent toujours surestimer le risque et manquent de précision pour le même ordre de significativité que les estimateurs générés par les modèles de Poisson et log-binomiale.

II.-3.4 Impact du modèle final des déterminants de l'infection

Les fractions attribuables en population (proportion de cas de maladie attribuable à une exposition) des déterminants retenus dans le modèle final ont été recherchées pour les variables qui ne souffraient d'aucune ambiguïté en termes de significativité entre l'exposition et la maladie. De la même manière, nous avons mesuré la fraction attribuable globale de chacun des modèles pour essayer d'estimer la confusion résiduelle (part de risque restant à expliquer) à partir des fractions étiologiques de chaque « déterminant causal ». Enfin, nous avons comparé ces valeurs globales entre elles pour évaluer l'impact du type de modélisation sur la part expliquée du risque infectieux. Ces mesures d'impact sont présentées dans le **Tableau 15**.

Tableau 15. Fractions attribuables en population pour chaque « déterminant causal »

Type de modèle final	Modèle binomial		Modèle de Poisson		Modèle logistique	
	p	FAP (%)	p	FAP (%)	p	FAP (%)
Activité professionnelle ou études						
Oui						
Non	<0,001	14,2	<0,001	13,0	<0,001	21,8
I.M.C (kg/m²)						
< 25						
25-29,9	0,106		0,158		0,226	NC
≥ 30	0,021	NC	0,007	NC	0,018	NC
Connaissance sur la transmission						
4 réponses justes						
3 réponses justes	0,358	NC	0,414	NC	0,398	NC
2 réponses justes	0,127	NC	0,290	NC	0,292	NC
1 réponse juste	0,005	NC	0,015	NC	0,012	NC
0 réponse juste	0,141	NC	0,047	NC	0,047	NC
Logement						
Collectif						
Individuel	<0,001	73,9	<0,001	73,2	<0,001	58,2
Histoire de Chikungunya dans le voisinage						
Non						
Oui	<0,001		<0,001		<0,001	
Ne sait pas	0,004	34,9	0,003	34,8	0,001	47,4
Altitude de l'habitat (m)						
<250						
250-499	0,001		0,001		0,000	
500-749	0,001		0,001		0,000	
750-999	0,002		0,001		0,001	
≥ 1000	0,917	40,2	0,765	39,1	0,719	42,0
Milieu socio-économique						
Favorisé						
Intermédiaire	0,001		0,005		0,007	
Défavorisé	0,000	12,9	0,000	12,7	0,000	21,7
Fraction attribuable globale (%)						
	92,4		91,9		92,2	

Selon le modèle de Poisson final, les déterminants à plus fort impact populationnel chez les sujets âgés de 15 ans et plus étaient, par ordre de force de FAP décroissante :

- habiter en logement individuel (FAP 73,2%);
- vivre dans un habitat situé à une altitude inférieure à 750 mètres (FAP 39,1%);
- une histoire de Chikungunya dans le voisinage (FAP 34,8%);
- l'absence d'activité professionnelle ou d'études en cours (FAP 13 %);
- un milieu socio-économiquement défavorisé ou intermédiaire (FAP 12,7%);

Deux déterminants n'avaient pas de FAP mesurable, l'IMC et le score de connaissance de la transmission.

Premier constat, les déterminants identifiés dans le modèle final expliquent à peu près 92% du risque infectieux chez les sujets âgés de 15 ans et plus. Ce résultat est reproduit à peu près à l'identique quelle que soit la modélisation utilisée.

Second constat, les mesures d'impact calculées à partir du modèle final confirment la prépondérance des déterminants contextuels sur les déterminants individuels. Ainsi, les déterminants ayant le plus grand impact populationnel sont directement liés aux conditions d'habitat (altitude et exploitation jardinière) et apparaissent comme des variables collectives à déterminisme vectoriel (favorisant la promiscuité hôte-vecteur). A l'opposé, les déterminants à plus faible impact populationnel correspondent à une variable individuelle (l'absence d'activité professionnelle ou étudiante) et à une variable collective (niveau socio-économique de la commune défavorisé ou intermédiaire), toutes deux à déterminisme social.

Troisième constat, les deux variables collectives à fort impact reflètent le mode de vie habituel sur l'île de La Réunion, c'est à dire concentré sur les côtes ainsi qu'un habitat traditionnel individuel systématiquement accompagné d'une exploitation jardinière. En termes de communication, l'identification de ces déterminants implique de cibler les actions de prévention sur ces facteurs de risque qui concernent près de 80% de la population réunionnaise. En pratique, cela veut dire que la sensibilisation au risque infectieux du CHIKV doit être maintenue de façon pérenne même en période inter-épidémique pour l'ensemble de la population. Ces mesures justifient le maintien d'effectifs de la LAV suffisants et des opérations Kass Moustik régulières sur le territoire.

En période épidémique, le fort impact populationnel d'une histoire de Chikungunya dans le voisinage illustre le fait d'une transmission en clusters (foyers épidémiques). Enfin, l'existence de déterminants d'origine sociale confirme l'intérêt de cibler les actions préventives à l'intention des plus défavorisés, même si le faible impact de ces déterminants sociaux laisse présager d'une réduction de risque assez faible si nous orientons les actions de prévention vers les inactifs ou vers les communes les plus défavorisées. Ainsi, il y a fort à penser qu'une action générale serait plus efficace.

II.-3.5 Analyse des nouveaux scores d'exposition

Nous avons reproduit les scores d'exposition développés par le CIC-EC (M1 à M3) et poursuivi cette démarche, faisant appel à une procédure hiérarchisée de régressions logistiques, en intégrant deux nouvelles variables supplémentaires au modèle de score M2: d'une part l'indicateur du niveau socio-économique des communes, d'autre part la variable «application d'insecticides par voie cutanée». Pour rappel, afin de sélectionner le modèle le plus pertinent, différents paramètres étaient pris en compte :

- premièrement la distribution des valeurs du score : il était important de prendre en compte un score pour lequel la distribution était de type continue normale ou multimodale, pour se rapprocher d'une distribution théorique proche du modèle de régression logistique;

- deuxièmement le pouvoir discriminant du score, permettant de distinguer les individus séropositifs des individus séronégatifs, matérialisé par l'aire sous la courbe d'une courbe ROC (*Receiver operating curve*) où l'on considère généralement la discrimination faible pour une aire inférieure à 0,70, une discrimination moyenne pour une aire comprise entre 0,70 et 0,90, et une discrimination bonne ou excellente pour une aire supérieure à 0,90;

- troisièmement, l'adéquation du modèle évalué par un test d'adéquation permettant de s'assurer que le modèle de régression ajuste mieux que ne le ferait le simple hasard où l'on requiert généralement une valeur de p value la plus élevée possible ($p \gg 0,05$);

- quatrièmement, le pourcentage de données manquantes qui devait être si possible inférieur à 10% selon une limite fixée pour ne point s'écarter trop de la population source de l'échantillon étudié et limiter son extrapolation à la population générale.

Comme décrit dans le **Tableau 16** ci-après et expliqué au **chapitre II.1.7**, notre modèle de départ, le modèle M2 était composé de huit variables explicatives : la zone géographique de résidence ou « microrégion », le type de logement, la variable «déciles d'altitude », l'interaction type de logement * déciles d'altitude, la taille du ménage (Nb de personnes dans le ménage), une «histoire de Chikungunya dans le voisinage », l'interaction taille du ménage * histoire de Chikungunya dans le voisinage, enfin l'item du score de transmission « le CHIKV est-il un virus qui se transmet par le moustique ? ».

Tableau 16 : Caractéristiques des nouveaux scores d'exposition.

Score	Construction (nombre de catégories de la variable manifeste)	Echantillon de développement				Caractéristiques du Score		
		N	N	Nmiss	%miss	Distribution	G.O.F P value	A.U.C (IC95%)
M2	M1 + « le CHIKV est-il un virus qui se transmet par le moustique ? »	2.101	1.862	239	11,3	Continue multimodale	<0,84	0,70 (0,67-0,72)
M3	M2 + Activité professionnelle ou études en cours	2.101	1.787	314	14,9	Continue normale	<0,90	0,72 (0,69-0,74)
M4	M3+ indicateur socio-économique à 2 catégories de réponses	2101	1787	314	14,9	Continue normale	<0,47	0,72 (0,69-0,74)
M5	M3+ indicateur socio-économique à 3 catégories de réponses	2101	1787	314	14,9	Continue normale	<0,64	0,72 (0,69-0,74)

A ce stade, nous ne reviendrons pas sur les caractéristiques intrinsèques des scores M2 à M5 présentées dans le **Tableau 16** ci-dessus. Nous vous présentons néanmoins la distribution, le pouvoir discriminant et l'adéquation du score M2 sélectionné dans les figures ci-dessous (**Figures 26, 27 et 28**).

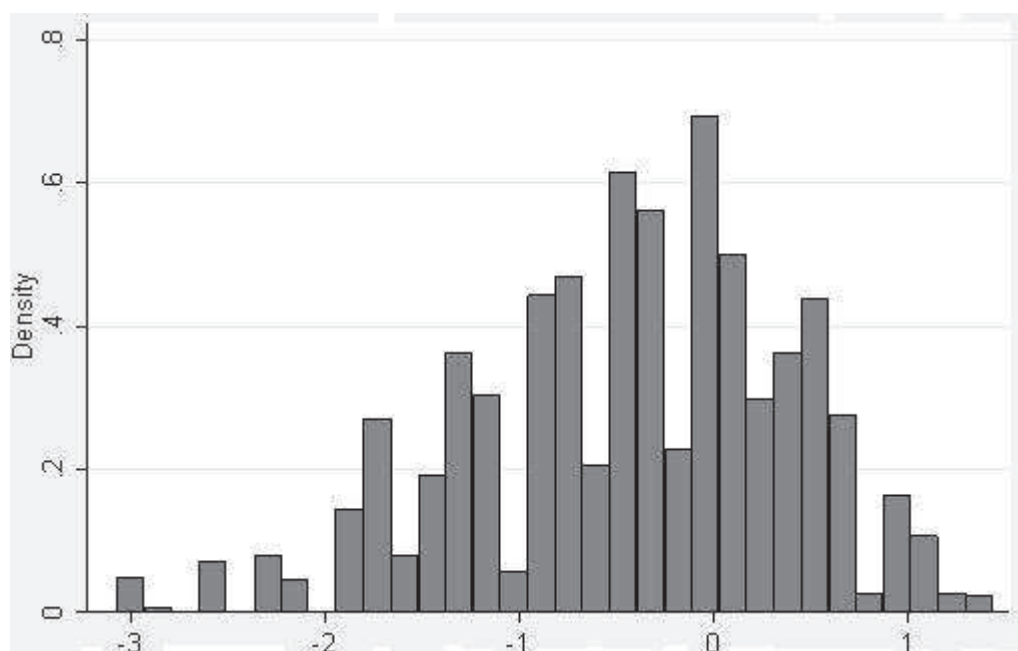


Figure 26. Distribution des valeurs du score M2.

Cette courbe présente en abscisse l'étendue des valeurs du score M2 et en ordonnée la probabilité (densité) d'infection. L'analyse de la distribution des valeurs du score M2 révèle une courbe d'allure multimodale déplacée vers les valeurs négatives, compatible avec le modèle logistique.

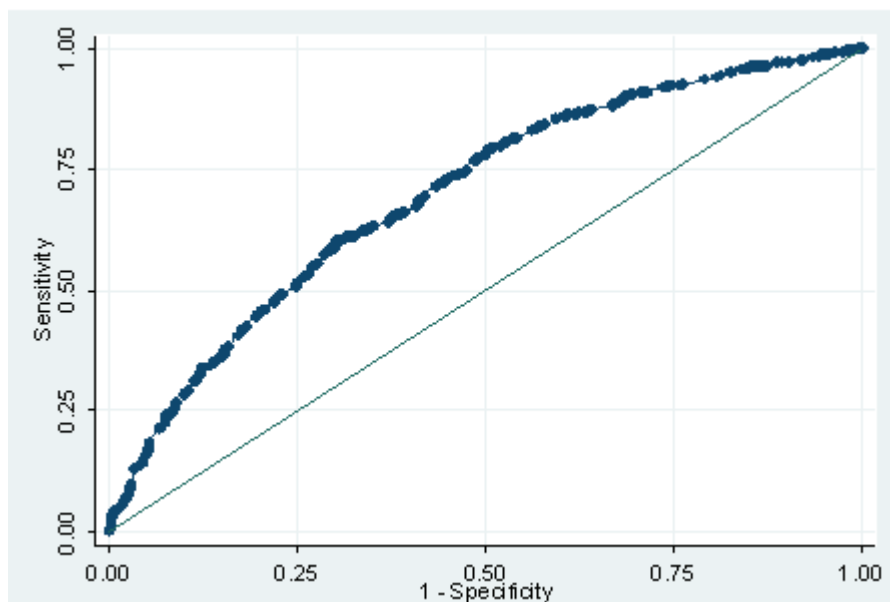


Figure 27. Courbe ROC (*Receiver operating curve*) du score d'exposition M2.

L'aire sous la courbe ROC ou indice Az donnait le résultat suivant pour M2 : AUC 0,70 (IC 95% 0,67 - 0,72), ce qui nous a paru le meilleur compromis au vu des autres caractéristiques de ce score (Tableau 16).

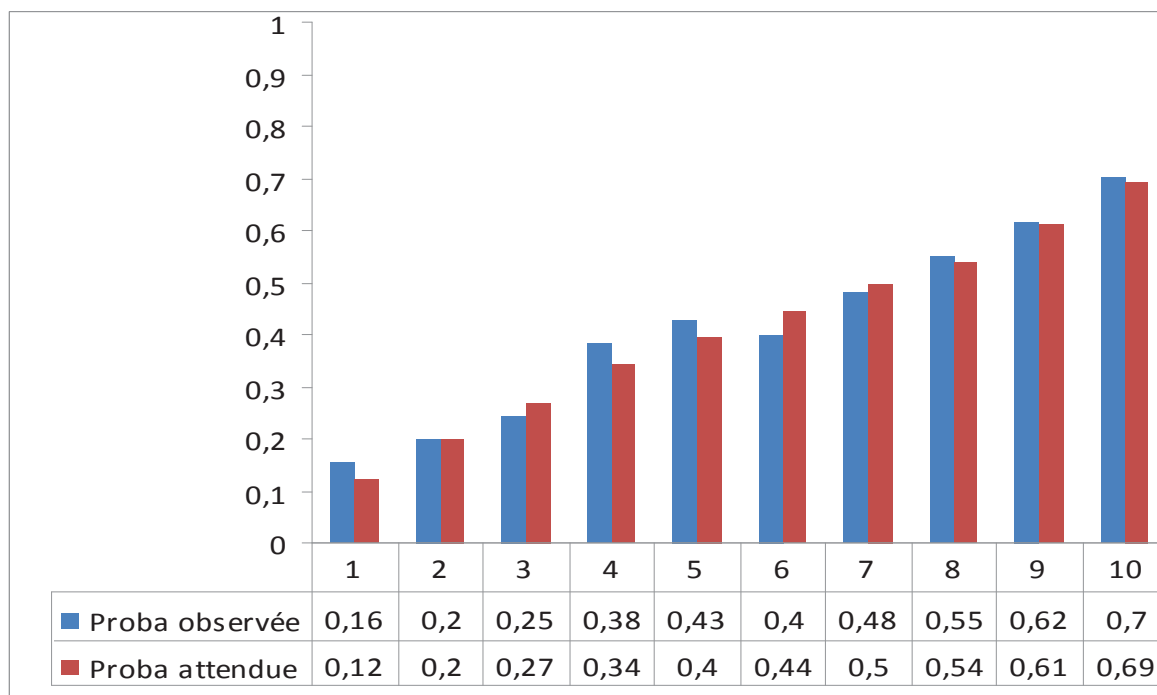


Figure 28. Ecarts entre probabilités attendues et observées par décile de probabilité du score M2.

L'analyse graphique du score M2 a consisté à comparer la probabilité attendue à la probabilité observée d'infection à CHIKV, par déciles de probabilité. Au total ont été définis dix déciles de probabilité, en fonction de la distribution de la variable, conformément au test d'adéquation habituellement utilisé pour ce type de score (chi2 du Goodness of Fit d'Hosmer-Lemeshow). Le résultat de ce test ne rejetait pas l'hypothèse nulle et la valeur de $p < 0,84$ a été jugée suffisamment élevée pour correspondre à une adéquation satisfaisante. Ainsi, pour la majorité des déciles d'observation, le nombre d'infections à CHIKV attendues (prédites par le score) était très proche du nombre d'infections observées (étendue du ratio comprise entre 0,90 et 1,33). Cependant, on notait que plus grande était la probabilité d'infection, meilleure semblait la calibration du score avec un test de calibration à $p = 0,907$ sur les deux déciles supérieures.

Enfin, l'application au score M2 de l'indicateur de niveau socio-économique des communes et de la variable «insecticides par voie topique cutanée», n'augmentait pas le nombre d'observations manquantes par rapport au score M3. Ainsi, la prise en compte de l'application d'insecticide par voie topique cutanée et de l'indicateur socio-économique (à deux ou trois modalités) n'améliorait pas les performances du score (AUC 0,70 {IC 95% 0,67 - 0,72}, avec une calibration correcte mais présentait une perte de 75 observations par rapport au score M2).

II.-3.6 Description spatiale de l'hétérogénéité de la séroprévalence dans la population source

La distribution de la séroprévalence à l'échelle infra-communale des IRIS est montrée à la **Figure 29**.

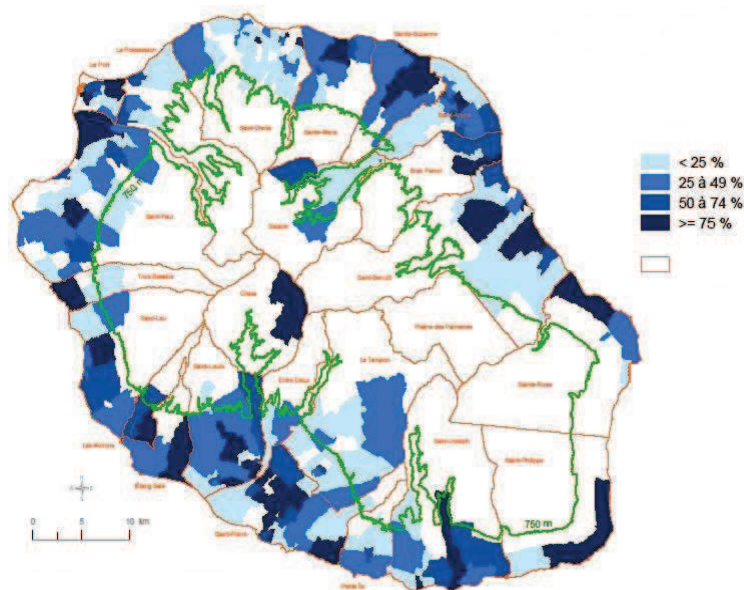


Figure 29. Cartographie de la séroprévalence au niveau des IRIS (SEROCHIK, île de La Réunion 2006)

Sous réserve de l'exclusion des zones non enquêtées comme Mafate, ou peu enquêtées, comme Cilaos ou Salazie, cette nouvelle carte confirme la prédominance des sujets infectés dans les basses îles de la Réunion. Elle tend également à montrer qu'au niveau des plaines littorales, la séroprévalence est inégalement répartie. Ainsi par exemple, l'Est, microrégion touchée à plus de 50%, comporte des IRIS de moindre séroprévalence (< 25%). Ainsi par exemple, le Nord, microrégion touchée à 30%, comporte des IRIS à forte séroprévalence ($\geq 75\%$). Ces données contrastent quelque peu les données issues de la LAV projetant des taux d'attaque au niveau communal (**Figure 17**). Nos prochaines analyses consisteront à les affiner en partenariat avec le CIRAD et l'Université de La Réunion pour savoir si l'hétérogénéité spatiale observée procède d'un biais d'information (insuffisance du recueil de données et des projections sur certains IRIS) ou s'avère bien réelle. Dans cette éventualité, il nous appartiendra de rechercher si cette hétérogénéité spatiale peut procéder de facteurs de risques socio-environnementaux et d'en préciser le déterminisme (géoclimatique, socio-économique ou autre). Ces aspects, ainsi que les principes méthodologiques pour y parvenir seront abordés dans les perspectives.

III DISCUSSION

III.-1 CRITIQUE DES METHODES

III.-1.1 Avantage et limites de l'échantillonnage par méthode KISH.

Nous avons utilisé la méthode de Kish (*Kish L, 1965*) pour sélectionner l'échantillon d'analyse lors de l'enquête SEROCHIK. Ceci a permis, à partir des ménages sélectionnés par l'INSEE, et catégorisés comme unités primaires, d'identifier des personnes index (individus sélectionnés à l'intérieur de chaque ménage). Le choix de cette méthode d'échantillonnage avait été motivé par le fait que tous les individus d'un ménage n'étaient pas forcément intéressants à interroger en fonction de l'objectif de l'enquête. Dans la semi-urgence post épidémique, le questionnaire n'avait pas été pré-testé.

Un avantage classiquement reconnu à cette méthode est qu'elle permet de sélectionner des individus de façon équiprobable ou tout au moins avec des probabilités inégales mais connues. De fait, elle permet d'obtenir au sein de l'échantillon des catégories d'individus différemment représentées.

Deux inconvénients incombent souvent à cette méthode. D'une part, elle favorise les phénomènes de sélection : si le sujet Kish ne peut être contacté et doit être remplacé par un autre disponible, les personnes plus présentes au domicile ont tendance à être surreprésentées (mères au foyer, personne âgées, chômeurs). Ainsi, il existe en général une déformation de la population des sujets Kish interrogés par rapport à celle des sujets Kish qui auraient dû l'être (*Berthier C et al., 1998*) et un biais de sélection est souvent retrouvé dans les populations possédant de nombreux ménages de taille supérieure à six.

Pour limiter cette source de biais, nous avons utilisé le redressement en post-stratification qui nous a permis d'obtenir le même niveau de représentativité des individus dans l'échantillon. En dépit de cette précaution, nous avons observé un phénomène de sélection en faveur d'une surreprésentation des femmes, des personnes âgées de plus de 60 ans, des jeunes de moins de trente ans (plus touchés par le chômage). De plus, comme décrit par certains enquêteurs du CIC-EC, les personnes index lors de l'enquête SEROCHIK n'étaient pas toujours disponibles ou présentes.

D'autre part, la méthode de Kish favorise un manque de précision des estimateurs. Ainsi, il est possible de perdre en précision dans le calcul d'un IC95% entourant un estimateur de la force d'association (RP, IRR, OR). En effet la précision des résultats risque de ne pas être identique selon que l'on décide de sélectionner peu d'unités primaires (ménages) et beaucoup d'individus dans chacune d'elle ou à l'inverse beaucoup d'unités primaires et peu d'individus dans chacune d'elles. Ainsi la variance intragroupe peut être faible et la variance intergroupe élevée, des individus peuvent être semblables au sein de chaque ménage mais très différents d'un ménage à l'autre. Ce

phénomène appelé « effet de grappe » retrouve que l'estimation diminue quand l'effet augmente. L'enquête SEROCHIK a donc recherché à ne pas inclure plus de deux personnes index au sein d'un même ménage et a pris en compte l'effet grappe au moment du calcul du nombre de sujets nécessaires. Par ailleurs la perte de précision des estimateurs a été compensée par le sondage à deux degrés, la fraction de sondage étant prise en compte dans toute l'analyse statistique.

III.-1.2 Avantages et limites du recueil des données déclaratives.

Une trentaine d'enquêteurs a été déployée sur l'ensemble du territoire réunionnais pour administrer un questionnaire majoritairement composé de questions fermées à choix multiples (incluant néanmoins quelques questions ouvertes), centré sur les déterminants de l'acquisition du CHIKV. Les principales informations objectives étaient la recherche d'une sérologie, l'observation de l'habitat autour du ménage. La majeure partie restante du questionnaire recherchait des informations de type déclaratif (**Annexe 1**), obtenue en face à face.

Le premier avantage de ce type de recueil de données, par rapport à une étude clinique basée sur une approche syndromique ou une enquête téléphonique 100% déclarative, est qu'il repose sur une certitude diagnostique. En effet, basée sur la sérologie sur papier buvard, la mesure de l'événement infection à CHIKV était toute à fait fiable (sensibilité 97,9%, spécificité 100%) et facile à obtenir, par auto prélèvement à l'aide d'une lancette ou d'un vaccinostyle (*Fianu A et al.,2007; Grivard P et al., 2007*). Deuxième avantage, le passage de l'enquêteur à domicile a permis d'obtenir le point de vue d'une partie de la population sur les risques liés au Chikungunya (morbidity perçue), l'état de santé au moment de l'enquête, tout en permettant une observation objective de l'habitat. De plus, l'interrogatoire effectué parallèlement à la recherche d'une séropositivité CHIKV, a permis d'échapper au cadre strictement transversal de l'enquête en fournissant des informations récentes sur des variables d'exposition. Cette enquête aura également permis d'être au plus près d'informations individualisées à un moindre coût pour un délai d'obtention intéressant (l'exploitation des premiers résultats s'est faite en Novembre 2006, soit un mois après la fin de l'enquête). Ainsi, ce mode de recueil de données était rapidement communicable aux autorités sanitaires en post-épidémie.

L'un des premiers inconvénients qui vient à l'esprit à propos des enquêtes déclaratives et la possibilité d'un biais de mémorisation (biais de rappel). Ainsi, il était demandé aux sujets enquêtés de se souvenir d'informations couvrant une période épidémique d'une durée de 17 mois. Ceci a pu influencer la qualité des réponses : en effet le sujet devait, entre autres, se remémorer et décrire les événements en lien direct ou indirect avec le CHIKV, telle qu'une histoire de Chikungunya dans le voisinage, une exposition à l'application d'insecticides en topiques cutanés, ou encore les comportements préventifs situés pour certains assez loin de l'interrogatoire. Or, la qualité d'un

processus de mémorisation, puis sa restitution, en plus des caractéristiques propres aux individus interrogés, est d'abord liée à l'importance accordée à l'évènement recherché (*De Peuter S et al., 2008*). Ensuite, la mémorisation dépend du délai écoulé entre l'évènement et l'enquête. Enfin, la mémorisation dépend aussi des caractéristiques structurelles de l'interrogatoire.

Concernant l'importance de l'évènement et son impact sur la mémorisation, les pathologies donnant lieu à des événements objectifs tels qu'une consultation médicale ou une hospitalisation, sont généralement mieux rapportées que les autres. Il est à noter que les premières analyses issues de la population source (n=2.442) de l'enquête de séroprévalence avaient retrouvé 81% des personnes ayant déclaré une consultation pour se soigner (96% avec un médecin), 4% d'individus hospitalisés pour un Chikungunya (*Perrau J et al. données personnelles non publiées*) et que le Chikungunya occupait la troisième place sur une échelle de risque perçue par la population (après le cancer et le SIDA). Ces données ont été confirmées depuis par plusieurs études qui ont montré un fort impact de l'infection à CHIKV dans la population réunionnaise en termes de morbidité perçue, de qualité de vie, et de coûts financiers (*Soumahoro MK et al., 2009, Gérardin P et al., 2011, Soumahoro MK et al., 2011*). Au vu de ces nouvelles données, il y a tout lieu de penser que ce biais de mémorisation fut minime, le Chikungunya ayant occupé la troisième place du risque perçu dans une échelle des catastrophes (après le cancer et le sida). En effet, nous n'avons observé qu'une proportion de faux négatifs et de faux positifs, toutes deux inférieures à 5% (*Gérardin P et al., 2008b*).

Concernant le délai entre l'évènement étudié et l'enquête, on sait que la proportion d'oublis augmente avec le temps écoulé lorsqu'il s'agit d'un fait objectif. Cependant, l'enquête SEROCHIK a eu la particularité d'être située à distance de chaque événement individuel possiblement lié à une infection à CHIKV. De manière à minimiser ce biais de mémorisation, les variables traitées comme potentiellement déterminantes avaient été définies de manière à produire une information simple et unique à communiquer et facilement observable : le questionnaire regroupait ainsi bon nombre de variables objectives de type sociodémographiques (âge, sexe, activité) ou environnementales (type de logement, altitude, zone de résidence).

Concernant les autres expositions subjectives à l'infection, comme celles d'origine comportementale, par exemple, comme celle de répondre se protéger individuellement ou de faire attention à son environnement proche en cas d'épidémie, leur mémorisation avec justesse a pu être plus délicate : en conséquence, il avait été décidé d'évaluer plutôt chez l'enquêté l'état des connaissances autour de la maladie (transmission et prévention) que de demander comment celui-ci pensait s'être comporté pour prévenir le risque d'infection. Ainsi, le score de prévention ne recherchait pas ce que le sujet avait pu réaliser comme geste préventif pendant l'épidémie, mais testait ces connaissances sur les actions à réaliser pour « diminuer la présence de moustique chez soi ». Pour minimiser ce biais, plusieurs questions redondantes avaient été placées dans le questionnaire afin d'en évaluer la cohésion. L'équipe du CIC-EC a pu par ailleurs démontrer par une analyse de sensibilité chez les

sujets vrais positifs (malades symptomatiques au départ) que le biais de subjectivité était tout à fait minime pour ce qui concerne la morbidité perçue à deux ans et avait eu peu d'impact sur les résultats de l'enquête TELECHIK (Gérardin P et al., 2008b), si bien que nous pouvons penser raisonnablement que ce biais était minime pour l'étude SEROCHIK.

En dépit de tous les stratagèmes utilisés pour éviter les biais, nous ne pouvons écarter formellement la possibilité de biais d'information, lié cette fois potentiellement au sujet enquêté, à l'enquêteur, ou aux deux. En effet dans le cadre d'un recueil de données déclaratif, il paraît plausible que la qualité des réponses dépende essentiellement de la relation établie entre le sujet interrogé et l'enquêteur. Après discussion avec certains membres en charge de l'analyse de l'échantillon, il a été admis que dans le contexte de semi-urgence prévalent de cette crise sanitaire sans précédent, l'ensemble des enquêteurs n'avait pu être formé à dispenser un interrogatoire standardisé. De fait l'administration du questionnaire, qui plus est non pré-testé, n'a pu être identique pour tous, favorisant potentiellement le biais d'information. Nous pensons que le nombre important de questions fermées à choix multiples a permis néanmoins de diminuer les variations de réponses dues aux enquêteurs et ainsi corriger l'écueil du manque de questions exploitables. L'analyse sous STATA v 11© retrouve un pourcentage de données manquantes quasi nul pour le score de transmission, de 7,6% pour le score de prévention et de 2% pour l'application d'insecticide par voie topique cutanée.

Limites spécifiques du score de connaissance sur la transmission

En ce qui concerne le score de transmission, les quatre items composant le score répondaient à quatre questions fermées dont les réponses étaient listées¹⁰, Pour faciliter l'analyse statistique, les catégories de réponse aux questions ont été transformées en réponses binaires.

Des biais de mémorisation et de déclaration ont pu être observés : en effet, il était sans doute plus facile de répondre à la question « Le Chikungunya est-il transmis par un moustique ? » que de répondre à la question « l'homme transmet-il le virus au moustique ? », « Le moustique transmet-il le virus à l'homme ? » ou « Tous les moustiques peuvent transmettre la Chikungunya ? », surtout si on ne disposait pas de notions entomologiques sur le cycle de reproduction des vecteurs. Notre étude retrouve qu'une absence de connaissance du mode de fonctionnement au Chikungunya ou d'une connaissance limitée était associée à une augmentation de prévalence. En effet, la connaissance du fonctionnement d'une maladie n'est pas seulement objective mais aussi liée à

¹⁰ « On dit que le Chikungunya est un virus qui se transmet par les moustiques » = « être tout à fait d'accord, plutôt d'accord, plutôt pas d'accord, pas d'accord du tout, sans opinion ».

« Est-ce que d'après vous, tous les moustiques peuvent transmettre le chikungunya ? » = oui , non , ne sait pas

« Est-ce que d'après vous le moustique transmet le virus à l'homme ? » » = oui , non , ne sait pas

« Est-ce que d'après vous l'homme transmet le virus au moustique » » = oui , non , ne sait pas

l'intégration de celle-ci par l'expérience¹¹ ; elle se situe en amont de l'application des moyens de prévention. Ainsi, on pourrait penser que la connaissance subjective du Chikungunya pourrait permettre de mieux comprendre l'intérêt d'un geste préventif. Ce type de raisonnement pouvait expliquer que le score de transmission ait mieux capté l'exposition au CHIKV, comparativement au score de prévention : en réalité, nous n'aurions identifié que l'effet d'une connaissance sur le risque de Chikungunya plus facile à mesurer que l'effet d'une connaissance sur un comportement à avoir. Par corollaire, nous pouvions supposer que les personnes qui ont eu une mauvaise connaissance de la maladie se soient moins bien protégées.

Enfin, on pouvait également penser qu'un moindre intérêt au comportement protecteur était lié à une mauvaise perception du risque. Le but du score de transmission était de tester les connaissances de l'enquêté sur la maladie Chikungunya avec la recherche sous-jacente des perceptions liées à la maladie : en effet on peut penser que ces connaissances soient reliées à un système de croyance. Ainsi, l'analyse préliminaire SEROCHIK¹² retrouvait que même si les symptômes de la maladie étaient généralement bien connus des personnes interrogées qu'elles aient eu le Chikungunya ou non et que 90,5% des interrogées estimaient que le Chikungunya était une maladie grave en la plaçant à la troisième position parmi 12 risques cités¹³, seulement 6 personnes sur 10 étaient « tout à fait d'accord » ou « d'accord » sur le fait que le Chikungunya est un virus transmissible par un moustique. Une personne sur deux parmi les interrogés ne savait pas que l'homme pouvait également transmettre le virus. Une personne sur cinq pensait qu'il y avait une autre cause que le moustique avec notamment 40% des interrogés affirmant que le Chikungunya était transmis par « l'air », 12% par « le sang », 10% par « la salive », 8% par les relations sexuelles et 6% par « le toucher ».

Limites spécifiques du score de connaissance sur la prévention

Concernant spécifiquement le score de prévention, celui-ci a été créé à partir de trois items parmi les 18 réponses possibles à la question ouverte « d'après vous, comment diminuer la présence de moustiques chez soi ? », (cf annexe du questionnaire SEROCHIK). Les items « Vider régulièrement les récipients (soucoupes, vases, eaux) », « Nettoyer régulièrement le jardin et le balcon », « utiliser des diffuseurs et spirales » ont été sélectionnés pour la construction du score car ayant le moins de réponses incohérentes et de données manquantes : de plus ils produisaient le plus de réponses fréquentes.

¹¹ la difficulté à La Réunion étant que la maladie était inconnue, et que certains comportements préventifs puissent être reliés à des expériences similaires de maladies vectorielles telles que La Dengue mais différentes.

¹² Analyses par l'équipe projet du CIC-EC, enquête SEROCHIK.

¹³ Sida puis Cancer, Chikungunya, accident de la route, leptospirose, maladies liées au tabac, diabète, éboulis, paludisme, dengue, tempêtes et cyclones, éruption volcanique.

En premier lieu un biais de mémorisation est à envisager même si notre étude n'a pu le quantifier. Même si des consignes pour une meilleure passation de la question était posée ¹⁴ du fait du caractère rétrospectif de l'enquête, un biais de mémorisation a pu orienter les réponses de l'interrogé vers les plus communes car plus simples à réaliser financièrement et intuitives. Par exemple, il est plus facile de répondre « nettoyer régulièrement le jardin », car correspondant aux actes quotidiens plus faciles à mettre en œuvre budgétairement en cas d'épidémie que de répondre « de supprimer les arbres et feuilles engainantes » surtout si le terme botanique n'est pas connu.

On pouvait également à ce niveau observer un biais d'acquiescement et envisager une influence de l'enquêteur sur l'interrogé pour orienter les réponses vers les plus simples lorsque celui-ci ne répondait pas spontanément alors que l'item devait être absolument exploité.

De plus les enquêteurs du CIC-EC étaient connus de la population pour de nombreuses études communautaires réalisées avant l'étude SEROCHIK, notamment pour le surpoids et le diabète, (cf Enquête REDIA). L'étude étant relayée par les médias, on peut penser que certains des interrogés aient pu s'informer au préalable sur la pathologie et les actions de lutte anti-moustique à mener et orienter ainsi leurs réponses vers un biais de conformisme.

On note qu'une mauvaise connaissance des moyens de prévention n'était pas significativement associée à une augmentation de prévalence de l'infection à CHIKV. L'échantillon a possiblement capturé des individus ayant peu adhéré au message global de prévention dans un contexte de surinformation. En effet, partant de l'hypothèse que les méthodes de prévention (destruction des gîtes larvaires) fonctionnent, nous supposons que déclarer connaître les bonnes mesures de prévention n'était associé à un comportement protecteur, seulement si l'on savait pourquoi on le faisait. Si un individu n'adhérait pas au message, il ne suivait pas les mesures de prévention même s'il les connaissait. Ceci explique que notre étude ait identifié une proportion d'enquêtés ayant déclaré connaître ces mesures mais ne les ayant peut être pas mis en pratique par la suite.

Par ailleurs la variable « score de prévention » renvoyait plus à la notion de prévention collective. Trois niveaux potentiels de prévention lors de l'épidémie à Chikungunya, on pouvait être individualisé ; une protection péri domestique large ou circonscrite, située respectivement autour du quartier ou autour du jardin puis un niveau intra domestique avec l'utilisation de spirales et diffuseurs, et enfin une protection plus individuelle avec l'application de sprays/crèmes répulsifs. En réalité, le score de prévention mesurait surtout les deux premiers niveaux de protection dont le but était la réduction dans l'environnement proche de l'individu d'une exposition vectorielle (larvaire ou adulte), quand le troisième niveau plus individuel recherchait plutôt une réduction du risque de contamination. Ceci explique que la variable application d'insecticide n'ait pas été incluse dans le

¹⁴ comme le fait de rechercher la réponse de façon ouverte sans lister ni suggérer les réponses » (cf annexe)

score. Or Le niveau collectif de prévention est très dépendant des comportements individuels isolés et l'on peut penser qu'un niveau de prévention au sein d'une unité géographique donnée telle que le quartier ou le pâté de maison sera influencé par la somme des protections individuelles. Ainsi, au sein de cette même unité, si un nombre seuil d'individus ne respectent pas les mesures collectives précitées, le niveau d'exposition individuel peut être amoindri. Ceci peut donc expliquer le manque de significativité du « score de prévention » dans la réduction du risque infectieux, comme le fait de penser qu'il eut été difficile de maintenir des gestes préventifs de façon continue et pérenne pendant une exposition épidémique longue de 17 mois et maintenir un état de vigilance quotidien sans avoir de perspective sur un retour possible à la normale.

Une autre hypothèse faite dans notre étude était que si la protection individuelle (crème/spray insecticide) avait été appliquée correctement, une réduction de risque aurait censée être observée. Or nous avons constaté plutôt le contraire : l'effet protecteur de la crème insecticide était remplacé par une augmentation du risque chez les individus déclarant en appliquer. Deux explications pour rendre compte d'une « exposition infectante » ont été envisagées : d'une part, le questionnaire et l'aspect déclaratif de la variable ne captaient pas une mauvaise application possible de la crème peu continue et moins efficace (mauvaise fréquence, étalement inefficaces, zones sensibles); d'autre part, il était possible qu'un produit pris pour de la crème insecticide eut été utilisé comme une crème insecticide mais dont l'efficacité fut limitée (l'utilisation de plantes médicinales dites « zerbages » par exemple à base de géranium et vétiver, dont l'application d'huile essentielle s'évapore rapidement).

III.-1.3 Choix du modèle de régression pour une prévalence très supérieure à 10%.

Les premiers résultats sur les déterminants et l'impact en population de l'épidémie de Chikungunya à La Réunion publiés dans le B.E.H étaient basés sur l'utilisation d'un modèle de régression logistique (Gérardin P et al., 2008c). En confrontant ces résultats à ceux d'autres modèles statistiques complétés de nouvelles variables, nous avons cherché à modéliser la fonction de l'estimateur la plus juste épidémiologiquement et la plus appropriée statistiquement pour identifier les facteurs de risque de l'évènement «infection à CHIKV» parmi 2.101 individus âgés de 15 ans ou plus.

Trois fonctions statistiques pour cet évènement binaire ont été utilisées : la fonction de régression log-binomiale, la fonction de régression de Poisson et bien entendu, la régression logistique.

D'après une revue récente de la littérature sur les meilleurs modèles statistiques à choisir pour représenter une variable binaire dans le cadre d'une étude transversale (Lee J et al., 2009), Lee J et coll. confirment que des alternatives à la régression logistique, trop couramment et inadéquatement utilisée, existent et seraient même souhaitables (Barros AJ & Hirakata VN, 2003).

Ces auteurs posent que la modélisation d'une variable binaire par régression logistique n'est valable que pour une étude cas-témoins. De par l'utilisation d'une variable binaire (Infection à CHIKV O/N), l'étude transversale SEROCHIK peut être considérée comme une étude cas-témoins avec l'avantage que le biais de comparabilité entre cas et témoins est corrigé c'est-à-dire les deux groupes sont issus de la même population source, à savoir l'échantillon SEROCHIK. Conceptuellement, l'OR pourrait mesurer l'estimation du RP pour chaque catégorie de variables.

Or, les revues de littérature citées plus haut, annoncent que la production d'un OR n'a de sens seulement que lorsque la prévalence de l'évènement en population est inférieure à 2% (Barros AJ & Hirakata VN, 2003; Lee J et al., 2009). Si cette condition n'est pas respectée, celui-ci s'éloigne du risque relatif en cas de prévalence forte de la maladie, donc en est un mauvais estimateur. L'enquête SEROCHIK retrouvait une prévalence de l'infection à CHIKV de 38,2% (IC 95%, 35,9% - 45,6 %), dont nous avons confirmé la magnitude chez les 15 ans et plus (40,1% {IC 95%, 38,6% - 42,9 %}). Par ailleurs, nous avons observé lors de l'analyse, des valeurs d'OR largement supérieures ou inférieures aux valeurs des RP et des IRR.

Nous sommes donc très prudents quant à l'interprétation des résultats de la régression logistique. En effet, Lee et coll. évoquent que même si le modèle de régression logistique décrit le mieux la variance et la prédictibilité d'une variable binaire suivant une distribution binomiale, ce modèle est à éviter car générant un estimateur (l'OR) biaisé. Pour argumenter leur position, ces auteurs ont

rapporté de nombreux scandales de publications,¹⁵ à la suite desquels des journaux tels que le *New England Journal of Medicine* (Schulman KA et al., 1999) ou l'*American Journal of Epidemiology* (Spiegelman D & Hertzmark E, 2005) ont recommandé officiellement le calcul du risque relatif comme mesure d'association statistique lorsque les données d'une étude le permettaient jusqu'à produire une formule de conversion de l'OR en risque relatif, vivement critiquée (Zhang J & Yu KF, 1998).

Les auteurs de la revue recommandent ainsi la régression log-binomiale et la régression de Poisson afin de produire des estimateurs de risque comme le RP ou l'IRR. Tout au long de notre analyse, nous avons donc recherché le meilleur modèle permettant de produire, pour notre enquête de séroprévalence, la meilleure estimation du RP.

En premier lieu, nous avons utilisé le modèle de régression log-binomiale car le RP peut être un bon estimateur du risque relatif, quand la durée d'incubation de la maladie est courte et la létalité faible pour une période donnée d'observation ; par ailleurs d'après Lee et coll., la variance du RP ne tend pas vers une sur dispersion, et génère des intervalles de confiance fiables, voire parfois trop «conservatifs» (Lee J et al., 2009). En revanche, les mêmes auteurs énoncent que l'écueil de ce modèle est sa prédictibilité moyenne pour les données d'intérêt qui ont tendance à biaiser l'estimation des paramètres représentés ici par le RP associé à chaque variable. Statistiquement on constate que le test du maximum de vraisemblance est peu significatif. Ce phénomène est d'autant plus important que la prévalence de l'évènement en population est importante et que le modèle comporte plus d'une variable continue ou discrétisées : dans cette situation on observe une non convergence des paramètres du modèle, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas être calculés par le logiciel statistique. Dans l'enquête SEROCHIK, le modèle final log-binomial expliquant le risque d'infection à CHIKV souhaitait inclure en modélisation multi variée des variables non significatives telles que l'âge (variables continues discrétisées) ou le nombre de personnes au foyer. Une manipulation statistique (*Copy method*) a été réalisée en modifiant le codage de certaines variables et en répliquant plusieurs fois la base de données (Deddens JA & Petersen MR, 2004). Cette démarche était intéressante pour compenser la perte de prédictibilité du modèle même si l'on ne pouvait garantir que les estimateurs obtenus se rapprocheraient du maximum de vraisemblance. L'estimation des paramètres n'a malheureusement pu aboutir : le processus de modélisation multi variée n'a pu intégrer l'ensemble des variables significatives ou non au seuil de 5%.

Du fait d'un estimateur (RP) pouvant être potentiellement biaisé et du problème de non convergence avec le modèle log-binomial, en plus d'argument épidémiologiques, cités au chapitre suivant, nous

¹⁵ Odds ratio interprété en risque relatif entraînant un débat sur l'inégalité raciale pour la pose de cathéters centraux ou dans la survenue du diabète

avons finalement retenu le modèle de Poisson comme principale fonction de modélisation du risque d'infection à CHIKV en population.

Le modèle de régression de Poisson tente de répondre à la question suivante : « connaissant le nombre moyen r d'évènements attendus pendant une période donnée, quelle est la probabilité d'observer n individus ayant subi cet évènement pendant une période équivalente ? ».

« La loi de Poisson s'écrit :

$$P(y = r) = \frac{\lambda^r e^{-\lambda}}{r!} \quad \text{Avec } r = 0,1,2,\dots \quad \text{Et } \lambda \text{ le paramètre} \quad (4)$$

y = nombre d'individus ayant subi l'évènement observé pendant la période donnée

r = une valeur de cette variable y

$P(y=r)$: probabilité d'observer la valeur r

(λ) = nombre moyen d'évènements attendus dans la population pendant une période donnée,

$e = 2,718$

Graphiquement, les valeurs de la variable de Poisson suivent une distribution avec pour abscisses le nombre r d'évènements possibles et pour ordonnées la probabilité $p(y=r)$ que l'on observe ce nombre avec pour propriété que la moyenne de la distribution soit égale à la variance (λ) (**Figure 30**).

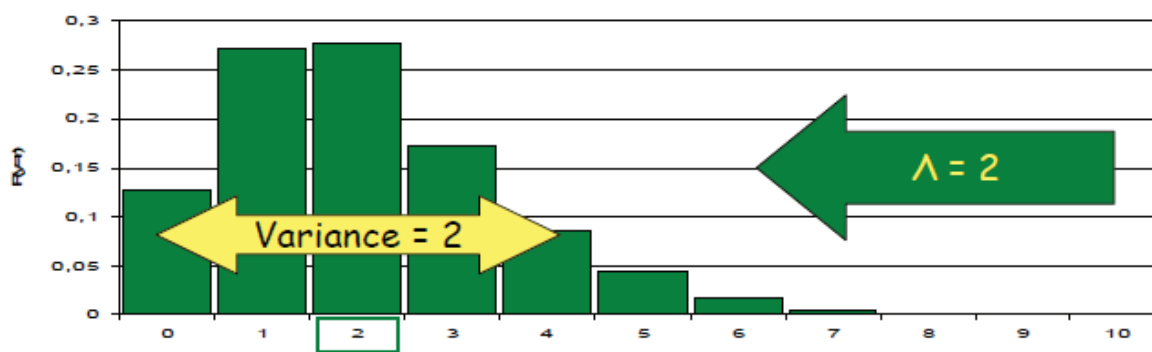


Figure 30. Distribution d'une fonction de Poisson.

Le but de la régression logistique sera d'estimer une valeur de la variance qui permette de résumer au mieux la distribution des données et de tendre vers la distribution théorique de Poisson,

Le modèle linéaire de Poisson est un modèle généralisé qui peut s'écrire :

$$\log \lambda_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_k x_{ik} \quad (5)$$

Dans ce modèle, on modélise le log de la variance comme une combinaison linéaire des covariables X et de leurs paramètres β .

L'utilisation du modèle de Poisson nécessite théoriquement de répondre aux trois conditions d'application suivantes :

- les évènements doivent être dénombrables : c'est le cas avec l'étude SEROCHIK qui a recherché par la sérologie, le nombre de sujets séropositifs/infectés vs séronégatifs/non infectés;
- les évènements doivent être indépendants les uns des autres : Cette condition a été difficilement vérifiable; on sait que les personnes infectées vivaient davantage dans un environnement comportant d'autres sujets infectés du fait du comportement très anthropophile d'*Ae. albopictus* (promiscuité hôte-vecteur pour maintenir le cycle) évoluant préférentiellement en milieu à forte densité (Gérardin et al., 2008c);
- Le modèle s'applique aux évènements rares dont la probabilité de survenue est inférieure à 0,05; si la probabilité est supérieure, il faut appliquer la loi binomiale. Dans situation épidémiologique précise, un taux de séoprévalence du CHIKV à 0,38 excluait l'application de cette condition.

Une fois ces conditions réunies, il faut théoriquement démontrer que le jeu de données suit une distribution de Poisson. Or, avoir une variable dépendante avec une distribution « poissonnienne » n'est pas toujours évident. Avec deux modalités de réponses pour la variable « infection à CHIKV », ainsi qu'un nombre d'évènements moyen attendus (λ) difficilement estimable du fait que l'épidémie n'était pas connue de l'île, il n'a pas été possible dans le temps du stage de démontrer que l'infection à CHIKV suivait une distribution de Poisson. Nous envisageons de le vérifier en mettant à contribution un biostatisticien de l'Unité de Soutien Méthodologique, qui testera la distribution sur un jeu de données simulées.

Enfin, le modèle de Poisson connaît un problème d'inflation de la variance (Mac Nutt LA et al., 2003). Cette limite bien connue a fait penser que ce modèle était moins fiable comparativement au modèle log-binomial. Cependant, d'après Lee et coll., sous la condition d'une période constante d'exposition au risque et de l'introduction d'un paramètre (sandwich) pouvant stabiliser la variance de l'estimateur, dit de « variance robuste » (terme de bruit qui correspond à la variance de Y inexpliquée par les variables) (Zou G, 2004), le modèle de Poisson s'est avéré finalement approprié pour mesurer l'effet des déterminants de l'infection à CHIKV. Ainsi, nous avons fait le pari statistique que si le modèle de Poisson, malgré des conditions d'application qui n'étaient théoriquement pas respectées, se rapprochait du modèle log-binomial par la valeur des estimateurs, des IC95% et les valeurs de p, nous pourrions conclure, sous certaines conditions statistiques imparfaites, que ce modèle était un bon proxy du modèle log-binomial sous ces conditions. Lors de notre analyse nous n'avons pu stabiliser la variance des estimateurs car la fraction de sondage ne supportait pas la fonction de régression avec variance robuste. De fait, nous avons envisagé d'utiliser un modèle de régression binomiale négative, lequel en pratique, a posé le même problème de convergence que le modèle log-binomial.

Le choix du modèle de Poisson nous a paru donc justifié : même si les conditions théoriques d'application n'étaient pas remplies et le phénomène sur dispersion a pu limiter la précision des estimateurs, la maniabilité du modèle en analyse multi variée nous a paru toujours plus aisée que celle du modèle log-binomial. Non seulement, le modèle de Poisson faisait aussi bien que le modèle log-binomial, y compris en l'absence de l'option « variance robuste », mais les estimateurs produits ne semblaient pas biaisés et leurs IC95% étaient en moyenne un peu plus larges mais proches de ceux du modèle log-binomial, réputés pour être plutôt étroits (« conservatifs »); sur ce constat et cette donnée de la littérature, nous pouvions raisonnablement penser que le modèle de Poisson, dans notre cas de figure, ne posait pas de problème de sur dispersion et fournissait des estimateurs justes et précis. Ceci nous a amené à conclure que l'IRR est une estimation correcte du RP.

III.-1.4 Validité interne des modèles des déterminants

Notre nouvelle analyse des déterminants a permis une identification « pas à pas » des facteurs de risque du Chikungunya pour la population des sujets adultes âgés de 15 ans et plus à l'île de La Réunion. Pour cela, nous avons cheminé très progressivement en plusieurs étapes : analyse comparative des taux de séroprévalence selon le niveau des expositions, analyse bivariée recherchant les « candidats déterminants », analyse stratifiée recherchant les facteurs de confusion et d'interaction potentiels, modèles distincts exhaustifs de déterminants individuels et contextuels, modèle complet parcimonieux (ne retenant que les variables significatives).

Premier constat, pour un niveau de séroprévalence moyenne à 40,78% IC95% (39,68 ; 41,88), l'analyse bivariée montre que les IRR sont très voisins des RP et leurs IC95% tendant à se superposer (**Tableaux 8 et 9**), ce qui indique une cohérence entre le modèle log-binomial et le modèle de Poisson, justifiant l'hypothèse d'assimiler une prévalence post-épidémique à un taux d'attaque (ou à une incidence cumulée) pour cette maladie à incubation courte et à faible létalité. Par ailleurs, selon le niveau de séroprévalence pour une exposition donnée, les OR sont systématiquement supérieurs ou inférieurs à ces estimateurs et leur IC95% beaucoup plus larges, ce qui indique clairement une surestimation ou une sous-estimation du risque relatif ainsi qu'un défaut de précision pour prédire un évènement aussi prévalent que l'infection à CHIKV. Deuxième constat, il existe une grande cohérence entre les différents modèles concernant la valeur de p, sa magnitude ne différant que pour la modalité obésité de l'IMC, la régression logistique retrouvant une valeur plus conservatrice.

Afin de mesurer les poids respectifs des déterminants individuels et contextuels, une première analyse multivariée des facteurs de risque de l'infection à CHIKV avait été réalisée pour un article commandé (*Gérardin P et al., 2008c*). Le modèle initial, basé sur l'OR et la régression logistique, nous avait paru insatisfaisant, relevant plusieurs incohérences, notamment sur les variables collectives. Ainsi, l'altitude avait un niveau de risque particulièrement élevé en dessous de 500 mètres avec un OR à 4,9 pour une fraction attribuable en population singulièrement modeste à 21,9%, au regard de la densité de population à cette altitude. A l'opposé, le type de logement (FAP 59,5%) ou l'histoire de Chikungunya dans le voisinage (FAP 43,8%), pour lesquels le niveau de risque était deux fois moindre (OR 2,9 et 2,7, respectivement) nous avait semblé avoir un impact trop important. Ceci était d'autant plus surprenant que plus de 50% de la population réunionnaise vit en zone côtière ; la FAP de l'altitude aurait dû être plus importante en première approximation.

Il était donc nécessaire de mener une nouvelle évaluation, d'autant que l'implication en termes de décisions de Santé Publique n'était pas négligeable : la finalité de l'enquête de séroprévalence était de préciser les axes sur lesquels engager la prévention en cas de nouvelle épidémie (conditions de vie et environnement favorables au développement du moustique, attitudes et comportement à risque).

Notre nouvelle analyse multi variée a d'abord porté sur deux modèles distincts (**Tableaux 12 et 13**), isolant les déterminants individuels des déterminants contextuels. Cette approche a permis de mieux identifier les facteurs de risque pertinents en minimisant la perte d'observations par données manquantes. Faits remarquables, concernant les déterminants individuels, l'ajustement sur les autres variables individuelles a fait disparaître l'effet de l'âge, du surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9), d'une maladie chronique ou d'une méconnaissance totale des comportements de prévention (score de connaissance sur la prévention égal à 0) sur le risque infectieux, ce qui indique à ce stade, un effet de confusion des autres variables que l'analyse stratifiée n'avait pu mettre en évidence ; concernant les déterminants contextuels, l'ajustement sur les autres variables collectives fait disparaître l'effet des grands ménages (≥ 5 personnes sur le risque infectieux). Autre fait remarquable, par rapport au modèle présenté dans le B.E.H, le moindre nombre de Co variables d'ajustement déplace le seuil critique de risque infectieux pour l'altitude de 500 mètres à 750 mètres, ce qui correspond mieux à l'habitat connu d'*Aedes albopictus* (Delatte H et al., 2007).

Ensuite, le regroupement des variables individuelles et contextuelles (**Tableau 14**) a permis de peser véritablement le poids respectifs des deux types de déterminants. Premier constat, l'ajustement des déterminants contextuels sur les déterminants individuels (ou vice versa) fait que cette fois le modèle de Poisson n'est plus aussi proche du modèle log-binomial en termes de magnitude et d'amplitude de l'estimateur, comparativement aux deux modèles distincts (pour lesquels estimateurs et précision avaient tendance à se superposer d'un type de modèle à l'autre). Comme démontré pour les deux modèles distincts, les différents modèles sont relativement cohérents entre eux, les valeurs de p étant situées pour la plupart dans les mêmes intervalles (* à ****), à l'exception des deux dernières modalités du score de transmission ou de la modalité « obésité », le modèle log-binomial s'écartant du modèle de Poisson, concordant avec le modèle logistique. Cependant au vu de ces résultats, nous pouvons tout de même considérer que les coefficients des variables dans le modèle de Poisson (sans variance robuste) tendent vers ceux du modèle log-binomial, dont ils constituent une assez bonne approximation, tout en étant cohérents mais relativement éloignés des coefficients produits par le modèle logistique. Ainsi, les OR du modèle logistique semblent toujours surestimer le risque et manquent de précision pour le même ordre de significativité que les estimateurs générés par les modèles de Poisson et log-binomial.

Fait remarquable, l'ajustement des déterminants contextuels sur les déterminants individuels a fait disparaître l'effet de la microrégion et l'effet de la taille du ménage, les personnes isolées n'étant plus à risque infectieux dans le modèle final (non montré). Enfin et surtout, cet ajustement a permis de restituer une relation dose-réponse entre l'altitude et le risque infectieux, avec mise en évidence d'une tendance linéaire, ce qui plaide pour un rôle causal de l'altitude sur le risque infectieux, celle-ci pouvant influencer l'écologie et la biologie du vecteur (réduction du cycle de reproduction extrinsèque, meilleure compétence vectorielle avec la hausse de la température vers le littoral,

chapitre I.-I.2). A noter que la variable d'interaction combinant altitude*logement individuel (résultat non montré), même si celle-ci présente un nombre important de modalités et n'isole pas d'effet seuil spécifique à un niveau d'altitude, elle identifie bien le logement individuel à basse altitude comme le meilleur déterminant de l'infection. On peut penser que cette répartition du logement en fonction du niveau d'altitude pourrait participer à une certaine hétérogénéité de la séroprévalence à Chikungunya.

En terme de temporalité, la plupart des variables analysées ont bien précédé la survenue de l'évènement « infection au Chikungunya » à l'exception des variables « Notion de cas de Chikungunya dans l'entourage » , « l'application d'insecticide » et « les connaissances sur la maladie et les gestes préventifs ».

Enfin, la réflexion statistique sur le type de modèle le plus pertinent a permis de calculer toutes les fractions attribuables des variables significatives dans les trois modèles (**Tableau 15**). La réflexion était d'établir au vu des différents résultats produits une comparaison de leur précision et de leur significativité et de sélectionner la meilleure modélisation. Nos résultats montrent que les trois types de modèle expliquent 92% du risque infectieux. Il existe cependant des disparités entre les fractions attribuables, la part de l'inactivité, d'une histoire de Chikungunya dans le voisinage, ou du niveau socio-économique des communes étant majorées avec la régression logistique. De cette analyse, nous concluons que le modèle de Poisson est une bonne alternative au modèle log-binomial et qu'il relativement fiable pour représenter une base de décision en santé publique.

III.-2 CRITIQUE DES RESULTATS

III.2-1 Validité externe des modèles séparés des déterminants de l'infection,

Nous avons fait le choix d'interpréter les résultats relatifs aux facteurs de risque de l'infection à CHIKV, dans la population des sujets âgés de 15 ans et plus, à l'île de La Réunion, en considérant deux catégories et deux sous catégories de déterminants, ainsi que leur caractère modifiable ou non : les déterminants individuels objectifs (pour la plupart des variables sociodémographiques), les déterminants individuels subjectifs (pour la plupart d'origine cognitive ou comportementale), les déterminants contextuels (pour la plupart d'origine sociale ou géoclimatique), avec pour distinction le fait qu'une variable individuelle ne considère à un instant t qu'un seul sujet exposé, le fait qu'une variable contextuelle ou collective, expose simultanément plusieurs individus.

Ainsi, selon cette classification, les variables sociodémographiques telles que le sexe, l'âge, l'exercice d'une activité professionnelle ou étudiante, l'indice de masse corporelle sont des variables individuelles objectives, les scores de connaissance de la transmission et de la prévention et les items rendant compte des comportements de protection individuelle déclarés, sont des variables individuelles subjectives, enfin un logement individuel ou collectif, la taille du ménage (hormis pour les individus isolés), une histoire de Chikungunya dans le voisinage, l'altitude, la microrégion, en la mesure où elles exposent simultanément plusieurs individus d'un même groupe, sont des variables contextuelles. Ces variables reflètent plutôt une exposition environnementale au vecteur, le niveau-socioéconomique des communes plutôt une dimension collective de vulnérabilité sociale.

Il est à noter que parmi les variables individuelles à notre disposition, seuls l'indice de masse corporelle, les connaissances sur la transmission et la prévention constituaient des déterminants modifiables à moindre coût; les variables collectives apparaissaient peu modifiables en pratique si ce n'est la transmission en clusters (matérialisée dans notre étude par une histoire de Chikungunya dans le voisinage) qui peut bénéficier d'une prévention en isolant mieux les malades pendant la phase virémique afin de couper le cycle vecteur-homme-vecteur et par la LAV par traitement adulticide et larvicide à proximité de l'habitat touché (détaillée plus bas au paragraphe sur les déterminants contextuels).

Nous avons également fait le choix de ne comparer nos résultats principalement qu'à ceux des études faites sur le Chikungunya dans l'océan Indien, c'est-à-dire, en portant une attention particulière aux travaux de Sissoko et coll. (*Sissoko D et al., 2008a; Sissoko D et al. 2008b; Sissoko D et al., 2008c*), aux études socio-épidémiologiques de Setbon & Raude (*Setbon M & Raude J, 2008a; Setbon M & Raude J, 2008b; Raude J & Setbon 2009*), et à l'analyse socio-spatiale des facteurs d'émergence du Chikungunya à La Réunion de Taglioni et Dehecq (*Taglioni F et Dehecq JS, 2009*). Après une brève description de ces différentes études, nous discutons nos résultats proprement dits.

L'étude de Sissoko et coll., menée à l'île de Mayotte, dans le cadre de l'enquête de séroprévalence avait inclus 1.154 individus âgés de 2 à 79 ans, résidents permanents (*Sissoko D et al., 2008a; Sissoko D et al. 2008b*). Ces auteurs ont déclaré que les distributions de l'échantillon et du recensement de la population étaient assez proches, dans le sens où aucune catégorie n'était surreprésentée. Leur étude rapportait une proportion de logements individuels de 61,2% et 40% vivaient avec au moins quatre personnes au foyer. Elle rapportait surtout un taux de séroprévalence globale pondérée de 37,2% [IC 95% 33,9-40,5], compatible avec les chiffres observés dans l'enquête de séroprévalence à l'île de La Réunion (*Gérardin P et al., 2008b*).

L'étude de Setbon et coll. avait inclus 1.035 individus à La Réunion et 888 individus à Mayotte (à partir de l'échantillon constitué par Daouda Sissoko), tous âgés de plus de 14 ans. Ces auteurs n'ont pas cherché à préciser la distribution des caractéristiques de leurs deux populations d'analyse. L'étude menée à La Réunion retrouvait un taux déclaré de 40% de sujets infectés pour l'île de La Réunion (*Setbon M & Raude J, 2008a*), celle menée à Mayotte retrouvait logiquement un taux compatible avec celui de l'enquête de séroprévalence réalisée par Sissoko.

L'étude de Taglioni et Dehecq, utilisant les données de la LAV dans trois des principaux foyers d'émergence du CHIKV à l'île de La Réunion, est parvenue à géo référencer au niveau de l'IRIS près de 2.997 sujets infectés entre Janvier à Aout 2005, afin de mieux caractériser les foyers primaires de Chikungunya lors du premier pic épidémique d'Avril à Juin 2005 et de définir les facteurs contextuels permettant d'éditer une carte des quartiers à risque pour l'île de La Réunion. Seules les zones urbaines situées à moins de 250 mètres d'altitude avaient été prises en compte minimisant de fait l'écart de température moyen sur la période d'étude. L'analyse avait été réalisée par IRIS et tentait de lier les données sociales et urbaines aux données environnementales fournies par l'IGN (Institut National de Géographie).

Les déterminants individuels objectifs (type sociodémographique)

Dans notre nouvel échantillon SEROCHIK (n=2.101), l'absence d'activité professionnelle et l'indice de masse corporelle étaient significativement liés au risque infectieux, contrairement au sexe et à l'âge. Nos résultats contrastent avec ceux de Setbon et Raude pour l'île de La Réunion qui avait identifié les agriculteurs et les ouvriers comme seules populations à risque professionnel statistiquement associées à une déclaration de maladie (OR 1,7). L'âge, le lieu de naissance et le niveau d'étude n'étaient pas associés à l'infection dans cette première enquête (*Setbon M & Raude J, 2008a*), contrairement à ce que ces auteurs avaient ensuite observé à Mayotte pour l'origine de naissance où Comoriens et Malgaches étaient plus à risque (OR 1,8). Nos résultats contrastent quelque peu ceux retrouvés par Sissoko et coll. à Mayotte où le sexe masculin (OR: 1,4), l'origine Comorienne (OR 2,6) et une durée d'éducation inférieure à 6 ans (OR: 1,68) étaient associés à l'infection (*Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c*). Dans notre étude, l'effet de l'inactivité sur le risque infectieux était

probablement le fait d'une sédentarité et d'une promiscuité hôte-vecteur corrélativement plus importante, multipliant les possibilités de contact avec *Ae. albopictus* au domicile des inactifs. L'effet de l'obésité augmentant le risque infectieux par attraction du moustique liée à une hypersudation connue des entomologistes, a été initialement envisagé pour expliquer cet excès de risque (*Gérardin P et al., 2008c*), mais n'a pas été confirmé à notre connaissance pour *Ae. albopictus* et semblerait jouer un rôle négligeable chez l'Anophèle (*Olanga EA et al., 2010*). L'identification de ces deux déterminants devrait permettre de cibler ces groupes à risque afin de mieux protéger la population.

Les déterminants individuels subjectifs (cognitifs ou comportementaux)

Notre analyse a montré que la connaissance des actions préventives pour réduire l'exposition au vecteur n'était pas associée à une réduction du risque de chikungunya tout autre facteur égal par ailleurs. De même en protection individuelle, l'application cutanée de sprays/crèmes répulsifs n'avait pas eu l'effet protecteur escompté dans notre population, alors qu'un tel effet avait été observé dans l'étude de Setbon M & Raude J (*Setbon M, Raude, 2008a*). En effet, seul un mauvais score dans la connaissance du mode de transmission restait significatif après ajustement sur les variables individuelles sociodémographiques et les variables collectives.

Fait remarquable, contrairement à l'étude Setbon M & Raude J, le nombre de personnes dans le ménage n'est pas lié dans notre étude à l'infection après ajustement sur les autres variables collectives ou bien après ajustement sur les déterminants individuels (*Setbon M & Raude J, 2008*).

Dans leur étude Setbon et coll., ont cherché à analyser la perception du risque chez des individus en période épidémique. Les résultats montraient que trois principaux facteurs tendaient à agir sur le risque de contamination en influençant les comportements protecteurs : « le sentiment de contrôle¹⁶, les croyances alternatives au mode de contamination¹⁷ et une attitude fataliste¹⁸ » (*Setbon M, Raude, 2008a*). En analyse multi variée, « la contrôlabilité perçue de la maladie » ou « sentiment subjectif de contrôle que les individus en période épidémique pensaient pouvoir exercer » apparaissait significativement associée à une réduction de contamination (OR=0,59 ; p<0,001). Ils admettaient également que le coût des moyens de prévention (les sprays/crèmes répulsifs étant les plus chères) influençaient aussi la contrôlabilité du risque.

Notre analyse multivariée en ajustant les niveaux de score et sur l'environnement social retrouvait un excès de risque, liés à une moins bonne connaissance, vraisemblablement observé pour les plus défavorisés. Setbon et coll. mettent en avant l'idée que les représentations du risque et de la maladie sont fortement dépendantes du contexte socioculturel en amenant l'idée que pour La

¹⁶ « On peut éviter le chik par des mesures de protection personnelles, cela ne sert à rien de se protéger contre le chik »

¹⁷ « Le virus a été introduit par contacts humains, est dans l'air respiré, introduit par des agents, par le tsunami, par un équipage de bateau en quarantaine ».

¹⁸ « Ce qui doit arriver, doit arriver quoi qu'on y fasse » .

Réunion : « les catégories aisées et éduquées étaient plus souvent perméables aux explications scientifiques de la maladie alors que dans les catégories plus défavorisées coexistaient des éléments de connaissances biomédicales et de croyances populaires plus ou moins surnaturelles ». « En matière d'action publique, cela peut rendre difficile une communication collective des risques si celle-ci n'est pas ciblée en fonction de ces disparités de perceptions », D'après le même auteur, une analyse de perception en population en période épidémique serait nécessaire avant la mise en place de toute action publique de prévention très orientée sur la seule communication. La question posée par notre étude est la faisabilité d'une telle analyse lors d'une nouvelle épidémie au regard de la gestion difficile de celle de 2006 ? Est-ce que le département de La Réunion aura su tirer les leçons suffisantes pour une meilleure réceptivité des messages de prévention transmis par les différents acteurs sanitaires pour une meilleure prise en charge épidémique ?

Les déterminants contextuels (sociaux ou géo climatiques)

Dans notre nouvel échantillon SEROCHIK (n=2.101), le logement individuel (souvent avec jardin), une altitude d'habitat inférieure à 750 mètres, une histoire de Chikungunya dans le voisinage, un milieu socio-économique défavorisé ou intermédiaire étaient associés à l'infection.

Dans leur analyse socio-spatiale en composantes principales (ACP), Taglioni & Dehecq ont pu lier des variables de morphologie urbaine (âge du logement, densité et surface construite) caractérisant l'habitat des premiers cas d'infection à CHIKV dans trois foyers épidémiques à des variables individuelles sociales (âge, activité professionnelle, niveau d'étude). Ces auteurs ont ainsi démontré qu'un bâti ancien était associé à un plus grand risque infectieux et qu'il existait un lien très significatif entre ce bâti souvent vétuste et l'âge, la tranche d'âge de la population supérieure à 60 ans était la plus mal logée (Taglioni F & Dehecq JS, 2009). Ces données sont en accord avec l'habitat de fortune (OR 3,08) ou l'habitat sous équipé (Asset Index en dessous de la médiane) (OR 1,62) décrits comme facteurs de risque infectieux par Sissoko à Mayotte, et notamment, pour Raude et Setbon, en présence d'une plomberie intérieure d'une cour non clôturée ou de gîtes larvaires péri domestiques, (Sissoko D et al., 2008b; Sissoko D et al., 2008c; Raude J & Setbon M, 2009). Le rôle de l'habitat sur le risque infectieux a été bien décrit dans les maladies à transmission vectorielle (arboviroses), l'un des meilleurs exemples étant la Dengue qui partage classiquement les mêmes vecteurs avec le CHIKV (*Ae aegypti* en Afrique et aux Amériques, *Ae albopictus* en Asie, aux Amériques, un peu en Afrique).

A notre connaissance, bien que le rôle de la température sur la compétence vectorielle ait été bien démontré, peu d'études avaient recherché un lien entre l'altitude, son déterminant, et l'infection à CHIKV (Staikowsky Fet al., 2007), celle-ci favorisant celle-là. Notre travail a révélé une contribution majeure de l'altitude sur le risque de transmission du CHIKV et probablement un rôle causal par influence directe sur le cycle du vecteur, comme le suggère la relation dose-réponse entre ces deux

variables, sans que l'on puisse formellement l'établir. L'exploitation de la variable altitude nous paraît suffisamment spécifique du relief de la Réunion pour être susceptible d'être extrapolée.

Dans notre contexte, le logement individuel avec jardin (également retrouvé par Setbon et Raude), un habitat situé, si possible, en dessous de 600 mètres correspondent à un mode de vie très répandu à l'île de La Réunion et donc sans doute à des caractères trop structurels en lien avec l'écologie et la biologie du vecteur (**Chapitre I.-I.2**) pour être susceptibles d'être modifiés. Cette vision un peu simpliste mérite d'être contrastée par d'autres sources de données: d'une part, une analyse descriptive de l'observation de l'habitat menée au décours de l'enquête de séroprévalence, retrouvait que le milieu urbain semblait relativement protégé du risque d'infection comparativement aux milieu « rurbain » et au milieu rural, tous deux caractérisés par un étalement de l'habitat laissant place à des jardins, espaces libres ou friches : ainsi est retrouvé respectivement 37,4% de séropositifs en milieu urbain contre 42,8% en milieu rural et 40,9% en milieu rurbain¹⁹ (Perrau J et al., données personnelles), ce qui tendrait effectivement à conférer un caractère structurel non modifiable à ce facteur de risque.

A l'opposé, Taglioni & Dehecq avaient identifié trois quartiers, sièges de « clusters épidémiogènes », dans les villes de Saint Denis, Le Port, et Saint Pierre, soulignant l'importance du milieu urbain dans la dynamique de transmission du virus au tout début de l'épidémie. Le rôle de la ville, siège d'intenses trafics d'hôtes vertébrés, n'est plus à démontrer comme starter (agent pathogène introduit par un voyageur) ou amplificateur (amplification d'un agent pathogène issu du milieu rural ou forestier) des grandes épidémies d'arboviroses. Ainsi, l'effet de la densité de population a pu être démontré pour l'épidémie de Chikungunya à Mombasa, Kenya où le fait d'habiter en milieu urbain a été souligné comme facteur associé aux infections et où 75% de la population avait été touchée (Sergon K et al., 2008) à partir d'un foyer dans l'île de Lamu (séroprévalence 63%) (Sergon K et al., 2007). De même à Bagan Panchor en Malaisie, le fait de résider dans le quartier B très peuplé était associé à un OR à 3 pour le risque d'être infecté par le CHIKV (séroprévalence à 55%) (Ayu SM et al., 2011). A l'inverse au Kérala, l'infection à CHIKV a été majoritairement observée chez les hommes jeunes en âge de travailler et associée aux travaux champêtres (Kumar NP et al., 2011).

A la Réunion, nous pouvons imaginer que la maladie introduite par un voyageur Comorien s'est d'abord propagée en ville puis à gagner les espaces rurbains et ruraux où *Ae. albopictus* a trouvé son habitat. Dans ces foyers ruraux ou rurbains, la dynamique de transmission en clusters a été particulièrement bien étudiée dans le cadre de la Dengue : il s'agit d'une transmission par contiguïté où les plus gros ménages vivent au contact des populations de moustiques les plus importantes dans une promiscuité hôte-vecteur continue et contribuent le plus à la diffusion de la transmission (Yoon KY et al., 2012). Le rôle de l'habitat rurbain ou rural a été également confirmé en Italie, dans la

¹⁹ D'après les données issues de la première analyse SEROCHIK réalisée sur 2442 individus, analyse statistique réalisée par la chargée de projet Joelle Perrau, consultable en annexe.

province d'Emilia-Romagna où *Ae albopictus* s'est établi pour donner de petites épidémies villageoises entre juillet et septembre 2007 (Moro ML, et al. 2012).

En revanche, l'effet d'une histoire de Chikungunya dans le voisinage, est sans doute un bon proxy d'une transmission vectorielle en clusters, comme préalablement démontré pour la Dengue (Chea W et al., 2006), si bien que tout laisse à penser que l'on retrouve pour le CHIK vraisemblablement la propagation du virus chez un vecteur peu anthropophile, potentialisée par une densité populationnelle forte agissant directement sur le cycle de transmission du virus et favorisant la densité vectorielle d'*Ae Albopictus* donc le risque de Dengue (Mammen P Mammen Jr et al., 2006). De même l'activité humaine dense péri domestique (production de déchets, contenant à eau pour le jardinage) potentialise la production de sites de reproduction larvaires au plus près des habitats humains. Cette variable est donc intéressante à analyser pour appuyer l'importance de la prévention lorsqu'on est malade virémique ou bien qu'on est exposé à des malades dans l'entourage. En effet, elle peut sans doute être contenue par des mesures barrières simples telles que la mise en quarantaine des malades virémiques pendant sept jours (à domicile sous moustiquaire imprégnée), l'éradication des gîtes larvaires péri domestique par un tiers, une protection individuelle pour les malades (répulsifs et diffuseurs anti-domestiques), une protection collective par des traitements adulticides et larvicides, toutes renforcées dans le périmètre des cas. Ce déterminant, qui tient compte du mode de propagation naturel des arboviroses n'a pas été recherché par les autres contributeurs si ce n'est pas Taglioni & Dehecq qui sont les premiers à avoir documenté des clusters d'infection à CHIKV dans les trois foyers citadins cités plus haut (Taglioni F & Dehecq JS, 2009).

L'influence du niveau socio-économique sur le risque infectieux a été bien documentée au niveau individuel par les sociologues Setbon et Raude qui ont fait un temps du Chikungunya une «sociopathie médiatique». Avec un échantillonnage tirant un individu par ménage, des variables de moindre qualité, nous ne pouvions envisager un modèle mixte de régression pour essayer de documenter un effet de composition sociale augmentant le risque infectieux à l'échelle de l'individu. Une première analyse de l'échantillon retrouvait que l'habitat de fortune était associé à un fort taux de séropositivité (80,6% vs 35,7%²⁰ en logement bétonné, résidence ou immeuble). De même 52,4% d'individus vivant à proximité d'environnements dits défavorisés c'est-à-dire au voisinage de construction sommaire dans des quartiers insalubres,²¹ étaient séropositifs pour le CHIKV. A contrario nous observions une séroprévalence plus faible pour les habitats mieux équipés, 38,3% de séroprévalence des habitats avec gouttière, 35,5% avec fenêtres, et 33,1% équipé de tout à l'égout (Perrau J et al, données personnelles non publiées). Toutefois ces données n'étaient pas de bonne qualité si bien que nous ne les avons pas exploitées en analyse multi variée.

²⁰ D'après les données issues de la première analyse SEROCHIK réalisée sur 2442 individus, analyse statistique réalisée par la chargée de projet Joelle Perrau,

²¹ Décharge sauvage, d'encombrants sur les trottoirs, de ruines, de maisons ouvertes et inhabitées, de carcasses de voitures, de containers ou de lieu de culte

Pour éviter cet écueil et tenir compte de l'environnement socio-économique, nous avons utilisé un indicateur du milieu socio-économique caractéristique du groupe d'individus à l'échelle de la commune, préalablement défini par l'équipe du CIC-EC (Gérardin et al, données non publiées). L'ajustement de cette variable dans nos diverses modélisations suggérait également une relation dose-réponse entre le niveau socio-économique collectif et le risque infectieux, l'effet du niveau socio-économique collectif sur le risque infectieux étant davantage marqué chez les plus défavorisés. Nous voyons deux explications possibles à ce résultat : d'une part, les plus pauvres ont un habitat moins équipé en moyens anti-moustiques du fait du coût et des faibles revenus et sont donc plus exposés, ou bien, d'autre part, les plus défavorisés ont plus tendance à habiter dans un environnement à forte exposition au CHIKV (proximité voie de circulation, dépôts sauvages de déchets, habitat de fortune à proximité de canaux) du fait de faibles revenus.

Les déterminants sociaux jouent un rôle prépondérant dans la Dengue. Cela a été particulièrement bien étudié à la frontière américano-mexicaine avec pour un niveau d'infestation larvaire identique de 30%, une criante disparité dans la prévalence entre les deux pays, celle-ci passant du simple au double entre Brownsville, Texas (40%), et Matamoros (78%), le versant mexicain étant nettement plus défavorisé cumulant les facteurs de risque (revenus annuels per capita inférieurs à 100 \$, absence de climatisation, mauvais drainage des rues, containers et gîtes larvaires dans la cour) (*Brunkard JM et al., 2007*). D'ailleurs, dans cette région, les déterminants contextuels sociaux prennent le pas manifestement sur les déterminants contextuels géo climatiques, plus proéminents dans d'autres régions du monde, comme les oscillations du phénomène El Nino (*Brunkard JM et al., 2008; Gharbi M et al., 2011*).

IV CONCLUSION

L'île de La Réunion située dans l'Océan Indien a connu en 2005-2006 une épidémie sans précédent longue de 17 mois d'infection à CHIKV. L'enquête exploratoire SEROCHIK menée en phase post-épidémique a identifié des déterminants d'infection à partir desquels des actions de prévention ont été menées.

Le travail de thèse présenté ci avant a repris l'analyse des données de l'enquête SEROCHIK en précisant certains résultats et en apportant des éléments nouveaux.

Les principaux résultats de cette thèse retrouvent que l'analyse des déterminants individuels et contextuels a permis de mieux comprendre, grâce à une compromis statistique modélisant le mieux le risque d'infection à Chikungunya, la distribution de l'infection en population et de conforter la pertinence des actions de santé publiques menées par les pouvoirs publics à l'époque.

Cette analyse a également conforté l'importance de paramètres tels que l'adhésion de la population aux mesures de prévention pour une meilleure maîtrise de l'épidémie comme ont pu l'identifier des études épidémiologiques et sociologiques. Ainsi l'utilisation de scores a permis d'évaluer un excès de risque en cas de mauvaise connaissance du virus et son vecteur. Malgré quelques biais méthodologiques, il aura été possible d'estimer le fossé entre ce qui est recommandé des professionnels et experts impliqués dans la gestion de l'épidémie et ce que les individus en population maîtrisent de leur risque respectifs d'exposition à une infection telle que le Chikungunya. Cette thèse aimerait poser l'enjeu de l'efficacité des communications publiques en période épidémique et de la manière la plus pertinente possible de toucher les consciences dans une société influencée par des croyances collectives fortes. Enfin ce travail souhaiterait soulever, comme dans d'autres études, l'enjeu des inégalités sociales impactant fortement sur une meilleure prise en charge de l'épidémie.

Cette thèse aura permis d'utiliser un score de prédiction de l'infection à virus du Chikungunya dont l'applicabilité ainsi que l'efficacité en situation réelle reste à confirmer mais pourrait s'avérer utiles en cas de nouvelle épidémie d'arbovirose partageant le même vecteur.

Ce que cette thèse n'aura pas apporté est une réflexion plus poussée sur l'impact des déterminants géo-climatiques dans la prévention du risque Chikungunya ainsi qu'une analyse prenant en compte l'influence du groupe dans la prise de décision et le choix comportemental en période épidémique. De nouvelles études de modélisation incorporant des données géo climatiques et des géo-comportementales sont donc nécessaires afin de garantir une meilleure protection publique.

Au terme de notre analyse nous observons que les variables liées à l'habitat et à la connaissance comportementales ont chacun leur effet propres et sont individualisées comme facteurs prédictifs. Un milieu particulier d'habitat, spécifique de l'écologie du vecteur et applicable en milieu tempéré, a

été testé, valable autant en milieu rural qu'urbain : l'habitat individuel avec jardin situé en dessous de 750 mètres d'altitude. Le score de connaissance, sensé sous-tendre les comportements de protection, ajusté sur les variables socio-environnementales caractérisant l'habitat et le niveau socioéconomique collectif, montre un effet propre de la méconnaissance du mode de transmission sur le risque d'infection aggravé par un environnement social défavorisé. Les premières populations les plus à risque sont les créoles mêmes, résidents permanents de l'île alors qu'à Mayotte les plus touchés étaient les migrants et touristes (comoriens et européens).

Les facteurs sociodémographiques, comportementaux et psychoculturels décrits dans cette étude ont été intégrés dans des modèles adaptés au contexte de l'île de La Réunion et sont difficilement généralisables à d'autres contextes. Du fait des reliefs de l'île, du climat tropical, la couverture végétale et le mode d'habitat ont certainement influencé de manière très spécifique la transmission du virus, si bien que l'extrapolabilité des résultats présentés dans cette thèse n'est pas garantie. Nous pensons donc que dans un milieu différent en zone tempérée, d'autres études doivent être menées pour identifier des facteurs comportementaux, sociodémographiques et géo climatiques. De telles études doivent intégrer des dimensions contextuelles à la fois sociales, environnementales et cognitivo-comportementales.

V PERSPECTIVES

Le présent travail est incomplet. En effet, nous cherchons encore à expliquer les 8% de fractions attribuables du modèle final restées inexpliquées par les déterminants individuels et contextuels identifiés dans ce second travail d'analyse. Le pari que nous faisons est l'effet concomitant de facteurs environnementaux de type géoclimatiques et cognitivo-comportementaux dans le risque d'infection par le virus du Chikungunya. L'effet des facteurs comportementaux étant plus difficile à évaluer, nous avons choisi de mesurer l'effet des facteurs climatiques parmi l'ensemble des facteurs environnementaux connus.

Pour compléter ces données, de nouvelles collaborations scientifiques ont vu le jour à l'occasion de cette thèse, avec les partenaires locaux de la recherche. Ainsi, le CIC-EC de La Réunion, structure sous mandat Inserm/Centre Hospitalier Universitaire/Université de La Réunion/Union Régionale des Médecins Libéraux de l'Océan Indien, a démarré un travail en partenariat avec le CIRAD (Centre International de Recherche en Agronomie et Développement) et le GIS-CRVOI (Centre de Recherche et de Veille de l'Océan Indien) dans le but d'obtenir des données spatio-temporelles et géoclimatiques géoréférencées sur la population de l'enquête de séroprévalence. Ainsi, le CIC-EC travaille actuellement avec un géographe de la santé de l'Université de La Réunion, responsable du Centre de Télédétection et de Traitement d'Imagerie par Satellite, nouvellement créé sur le site de la technopole sud de Saint Pierre, afin d'obtenir les données spatiales géoréférencées les plus complètes possibles. Ainsi, le CIC-EC projette de travailler en partenariat avec l'Unité de Soutien Méthodologique du CHU de La Réunion, sur des aspects biostatistiques très poussés qui permettront de modéliser les différentes distributions à l'aide de simulation pour tester la robustesse de ses résultats et produire des mesures d'impact les plus fiables possibles pour juger au mieux de l'impact sanitaire d'une épidémie et d'une crise sanitaire sans précédent.

VI BIBLIOGRAPHIE

1. Anselin L, Griffith DA. Do spatial effect really matter in regression analysis, *Papers of the regional science association*. 1988; 65: 11-34.
2. Ayu SM, Lai LR, Chan YF, Hatim A, Hairi NN, Ayob A et al. Seroprevalence Survey of Chikungunya Virus in Bagan Panchor. *Malaysia. Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 1245-8.
3. Bagny L, Delatte H, Quilici S, Fontenille D. Progressive decrease in *Aedes aegypti* distribution in Reunion island since the 1900s. *J Med Entomol* 2009; 46: 1541-5.
4. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 21
5. Berthier C, Caron N, Neros B. "Le Kish : les problèmes de réalisation du tirage et de son extrapolation." *Serie Méthodologique Statistique* 1998 ; 9810, Insee, France.
6. Boëlle PY, Thomas G, Vergu E, Renault P, Valleron AJ, Flahault A. Investigating transmission in a two-wave epidemic of chikungunya fever, Réunion Island. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008; 8: 207-18.
7. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island, early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1401-7
8. Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cotte L, Michault A, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus, a study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 469-75.
9. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever, a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1505-16.
10. Brighton SW, Prozesky OW, de la Harpe AL, Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. *S Afr Med J* 1983; 63: 313-5.
11. Brottet E, Renault P, Glorieux-Montury S, Franco JM, Turquet M, Balleydier E, et al. Description des cas de chikungunya notifiés par les médecins du Réseau de surveillance pendant l'épidémie à La Réunion, France, 2005-2006. *BEH thématique* 2008; 38-39-40: 346-9.
12. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, Pillonel J, Assal A, De Valk H, et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Réunion island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. *Transfusion* 2008; 48: 1333-41.
13. Brunkard JM, Robles López JL, Ramirez J, Cifuentes E, Rothenberg SJ, Hunsperger EA. Dengue fever seroprevalence and risk factors, Texas-Mexico border, 2004. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1477-83.

14. Brunkard JM, Cifuentes E, Rothenberg SJ. Assessing the roles of temperature, precipitation, and ENSO in dengue re-emergence on the Texas-Mexico border region. *Salud Publica Mex* 2008; 50: 227-34.
15. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Helse MT. Chikungunya : a re-emerging virus. *Lancet* 2011; 379: 662-71.
16. Chahar HS, Bharaj P, Dar L, Guleria R, Kabra SK, Broor S. Co-infections with chikungunya virus and Dengue virus. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1077-80.
17. Cheah WL, Chang MS, Wang YC. Spatial, environmental and entomological risk factors
18. analysis on a rural dengue outbreak in Lundu District in Sarawak, Malaysia. *Trop Biomed.* 2006; 23:85-96.
19. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Ann Rheum Dis* 2008; 58: 2921-2.
20. Chretien JP, Anyamba A, Bedno SA, Breiman RF, Sang R, Sergon K, Chretien JP, Anyamba A, Bedno SA, et al. Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 405-7.
21. Couderc T, Gangneux N, Chrétien F, Caro V, Le Luong T, Ducloux B, et al. Chikungunya virus of corneal grafts. *J Infect Dis* 2012 Jun 15 [Epub ahead of print].
22. Couturier E, Gullermin F, Mura M, Léon L, Virion JM, Letort JM, et al. Impaired quality of life after chikungunya infection: a two-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1315-22.
23. Deddens JA, Petersen MR. Letter to the editor, Re: "estimation the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes". *Am J Epidemiol* 2004; 159: 213-4.
24. Dehecq JS, Fohr G, Thiria J. Plan de lutte contre l'épidémie de chikungunya à La Réunion en 2005-2007. *BEH thématique* 2008; 38-39-40: 375-8.
25. Dehecq JS, Thiria J, Fohr G, Delatte H, Fontenille D, Domerg C, et al. Impact entomologique des campagnes de sensibilisation à la destruction des gîtes larvaires d'*Aedes albopictus* à La Réunion (Kass' Moustik). Plan de lutte contre l'épidémie de chikungunya à La Réunion en 2005-2007. *BEH thématique* 2008; 38-39-40: 378-81.
26. Delatte H, Dehecq JS, Thiria J, Domerg C, Paupy C, Fontenille D. Geographic distribution and developmental sites of *Aedes Albopictus* (Diptera: Culicidae) during a Chikungunya epidemic event. *Vect Borne Zoonotic Dis* 2007; 7: 1-11.
27. Delatte H, Paupy C, Dehecq JS, Thiria J, Failloux AB, Fontenille D. *Aedes Albopictus*, vecteur des virus du chikungunya et de la Dengue à la Réunion: Biologie et Contrôle. *Parasite* 2008; 15: 3-13.
28. Delatte H, Desvars A, Bouétard A, Bord S, Gimonneau G, Vourc'h G, et al. Blood feeding behavior of *Aedes albopictus*, a vector of Chikungunya on La Réunion. *Vector Borne Dis* 2010; 10: 249-58.

29. Delatte H, Bagny L, Brengue C, Bouetard A, Paupy C, Fontenille D. The invaders: phylogeography of dengue and chikungunya viruses Aedes vectors, on the South West islands on the Indian Ocean. *Infect Genet Evol* 2011; 11: 1769-81.
30. Demanou M, Antonio-Nkondjio C, Ngapana E, Rousset D, Paupy C, Manuguerra JC, et al. Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: A retrospective serological and entomological survey. *BMC Research Notes* 2010; 3: 128.
31. De Peuter S, Lemaigre V, Van Diest I, Van den Bergh O. Illness-specific catastrophic thinking and overperception in asthma. *Health Psychol* 2008; 27: 93-9.
32. Desvars A, Gigan J, Hoarau G, Gérardin P, Favier F, Michault A. Seroprevalence of human leptospirosis in Reunion island (Indian Ocean) assessed by microscopic agglutination test on paper disc-absorbed whole blood. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 1097-9.
33. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus induced arthralgia. *PLoS Neglect Trop Dis* 2012; 6: e1446.
34. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections, clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2008; 137: 534-41.
35. Edwards FW. Notes on the mosquitoes of Madagascar, Mauritius and Reunion. *Bull Entomol Res* 1920; 11: 133-8.
36. Favier F, Jausseint I, Moullec NL, Debussche X, Boyer MC, Schwager JC, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study, *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67: 234-42.
37. Fianu A, Le Roux K, Grivard P, Le Pors AK, Gigan J, Michault A, et al. Valeur discriminante du test de dépistage du Chikungunya sur buvard. *Bull Soc Pathol Exot* 2007 ; 100 : 356-7.
38. Flahault A, Zylberman P. *Des épidémies et des hommes*, Ed: de la Martinière, Paris, 2008; 1-238.
39. Flahault A, Aumont G, Boisson V, de Lamballerie X, Favier F, Fontenille D, et al. An interdisciplinary approach for controlling chikungunya outbreaks in the south-west Indian Ocean islands. *Med Trop* 2012; 72: s66-71.
40. Florence S, Lebas J, Parizot I, et al. Santé et migration à Mayotte. Rapport pour l'Agence Française de Développement, Editions UPMC/INSERM, Paris, 2008; 138 pp.
41. Florence S, Lebas J, Parizot I, Sissoko D, Querre M, Paquet C, et al. Migration, santé et recours aux soins à Mayotte en 2007 : enseignements d'une enquête représentative en population générale. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010; 58: 237-44.
42. Fourie ED, Morrison JG, Rheumatoid arthritic syndrome after Chikungunya fever. *S Afr Med J* 1979; 56: 130-2.

43. Francy DB, Moore CG, Eliason DA. Past present, and future of *Aedes albopictus* in the United States. *J Am Mosq Control Assoc* 1990; 6: 127-32.
44. Gäuzere BA. Infection à virus Chikungunya, Cours de médecine tropicale en ligne: <http://medecinetroicale.free.fr/cours/chik.pdf>.
45. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med* 2008; 5: e60.
46. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Reunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 99.
47. Gérardin P, Perrau J, Fianu A, Favier F. Determinants of Chikungunya virus in the Reunion Island: results of the Serochik seroprevalence survey, August - October 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008; 38-39-40: 361-3.
48. Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, et al. Perceived morbidity and community burden after a chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based-cohort study. *BMC Med* 2011; 9: 5.
49. Gérardin P, Fièvre Chikungunya chez l'enfant : de l'épidémiologie au traitement. *MT Pediatr* 2012; 15: 49-56. doi.10.1684/mtp.2012.0421.
50. Gharbi M, Quenel P, Gustave J, Cassadou S, La Ruche G, Girdary L, et al. Time series analysis of dengue incidence in Guadeloupe, French West Indies: forecasting models using climate variables as predictors. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 166.
51. Global invasive species database. http://www.issg.org/database/species/impact_info.asp?si=109&fr=1&sts=lang=EN.
52. Gratz NG. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol* 2004; 18: 215-27.
53. Grivard P, Le Roux K, Laurent P, Fianu A, Perrau J, Gigan J, et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathol Biol (Paris)* 2007; 55: 490-4.
54. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EK, Wong SC, Kwek DJ, et al. Active infection of human blood monocyte by Chikungunya virus triggers an innate immune response. *J Immunol* 2010; 184: 5903-13.

55. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B. et al, Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol* 2010; 184: 5914-27.
56. Institut national des Statistiques et des Etudes économiques.
<http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=zonages/iris,htm>.
57. Institut national des Statistiques et des Etudes économiques.
<http://www.insee.fr/fr/regions/reunion/default.asp?page=faitsetchiffres/presentation/presentation,htm>.
58. Institut national des Statistiques et des Etudes économiques,
http://www.insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/dossiers/ter/archives/archives-2007-2008/ter2007_09_5_chomage,pdf.
59. Institut national des Statistiques et des Etudes économiques.
http://www.insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/dossiers/ter/ter-4-1-2_revenus_fiscaux.pdf.
60. Institut national des Statistiques et des Etudes économiques.
http://www.insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/resultats/resultats34/resultats34_parc_logements.xls.
61. Institut national de Veille Sanitaire, Point épidémiologie hebdomadaire du 6 avril 2006 pour la semaine 13 allant 27 mars au 2 avril 2006.
http://www.invs.sante.fr/presse/2006/le_point_sur/chikungunya_reunion_070406/chikungunya_s13.pdf.
62. Institut Louis Malardé. <http://www.ilm.pf/infomoustiques>.
63. Jadhav M, Namboodripad M, Carman RH, Carey DE, Myers RM. Chikungunya disease in infants and children in Vellore: a report of clinical and haematological features of virologically proved cases. *Indian J Med Res* 1965; 53: 764-76.
64. Jaffar-Bandjee MC, Das T, Hoarau JJ, Krejbich-Trotot P, Denizot M, et al. Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. *Microbes Infect* 2009; 11: 1206-18.
65. Josseran L, Paquet C, Zehgnoun A, Caillere N, Le Tertre A, Solet JL, et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1994-5.
66. Juliano SA. Species introduction and replacement among mosquitoes: interspecific resource competition or apparent competition. *Ecology* 1998; 79: 255-68.
67. Jupp PG, Mac Intosh BM. Chikungunya virus disease. In: Monath TP (Ed,), *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Ed: CRC Press, Boca-Raton, USA, 1988; 137-57.
68. Kam YW, Simarmata D, Chow A, Her Z, Teng TS, Ong EKS, et al. Early appearance of neutralizing immunoglobulin G3 antibodies is associated with Chikungunya virus clearance and long-term clinical protection. *J Infect Dis* 2012; 205: 1147-54.

69. Kish L. *Some selection techniques*. In *Survey sampling*. Ed: Wiley and sons. New-York, 1965: 440-501.
70. Kulldorf M, Nagarwalla N. *Spatial disease clusters: detection and inference*. *Stat Med* 1995; 14: 799-810.
71. Kumar NP, Suresh A, Vanamail P, Sabesan S, Krishnamoorthy KG, Mathew J, et al. *Chikungunya virus outbreak in Kerala, India, 2007: a seroprevalence study*, *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106: 912-6.
72. Labadie k, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. *Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages*. *J Clin Invest* 2010; 3: 894-906.
73. Laurent P, Le Roux K, Grivard P, Bertil G, Naze F, Picard M, et al. *Development of a sensitive real time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantify Chikungunya virus*. *Clin Chem* 2007; 53: 1408-14.
74. Lee J. *Odds ratio or relative risk for cross sectional data*. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 201-2.
75. Lee J, Tan CS, Chia KS. *A practical guide for multivariate analysis of dichotomous outcomes*. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 714-9.
76. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. *Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006*. *Crit Care Med* 2008; 36: 2536-41.
77. Lidbury BA, Rulli NE, Suhrbier A, Smith PN, McColl SR, Cunningham AL, et al. *Macrophage-derived proinflammatory factors contribute to the development of arthritis and myositis after infection with an arthrogenic alphavirus*. *J Infect Dis* 2008; 197: 1585-93.
78. Lumsden WHR. *An epidemic of virus disease in southern province, Tanganyika. II. General description and epidemiology*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955; 49: 33-57.
79. Mac Nutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. *Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes*. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 940-3.
80. Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Aufran B, Tolou H, Receveur MC, et al. *Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies*. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 200.
81. Mammen MP Mammen Jr, Pimgate C, Koenraadt CJ, Rothman AL, Aldstadt J, et al. *Spatial and temporal clustering of dengue virus transmission in Thai villages*. *PLoS Med* 2008; 5: e205.
82. Mancini EJ, Clarke M, Gowen BE, Rutten T, Fuller SD. *Cryon-electron microscopy reveals functional organization of an enveloped virus, Semliki Forest virus*. *Moll Cell* 2000; 5: 255-66.
83. Manimunda SP, Sugunan AP, Rai SK. *Short report: outbreak of chikungunya fever, Dakshina Kannada district, south India, 2008*. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 751-4.
84. Michault A. *Insularité et risques épidémiques à La Réunion*. *Bull Soc Pathol Exot* 1998; 91: 52-5,
85. *Notes on continuous stochastic phenomena*. *Biometrika* 1950; 37: 17–23.

86. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, et al. Chikungunya virus in north-eastern Italy: a seroprevalence survey. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 508-11.
87. Mousson L, Dauga C, Garrigues T, Schaffner F, Vazeille M, Failloux AB. Phylogeography of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L.) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) based on mitochondrial DNA variations. *Genetical Research* 2005; 86: 1-11.
88. Naze F, Le Roux K, Schuffenecker I, Zeller H, Staikowsky F, Grivard P, et al. Simultaneous detection and quantitation of Chikungunya, dengue and West Nile viruses by multiplex RT-PCR assays and dengue virus typing using high resolution melting. *J Virol Methods* 2009; 162: 1-7.
89. Ng LC, Hapuarachchi HC. Tracing the path of Chikungunya virus, evolution and adaptation. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 876-85.
90. Ng LFP, Chow A, Sun YJ, Kwek DJC, Lim PL, Dimatatac F, et al. IL-1 β , IL-6 and rantes as biomarkers of Chikungunya severity. *PLoS One* 2009; 4: e4261.
91. Olanga EA, Okal FN, Mbadi PA, Kokwaro ED, Mukabana WR. Attraction of *Anopheles gambiae* to odour baits augmented with heat and moisture *Malar J.* 2010; 9.
92. Osella AR, Misciagna G, Guerra VM, Chiloiro M, Cuppone R, Cavallini A. Hepatitis C virus (HCV) infection and liver-related mortality: a population-based cohort study in southern Italy. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 922-7.
93. Paganin F, Borgherini G, Staikowsky F, et al. Chikungunya à l'île de La Réunion : chronique d'une épidémie annoncée. *Presse Med* 2006; 35: 641-6.
94. Pages F, Peyrefitte CN, Mve MT, Jarjaval F, Brisse S, Itean I, et al. *Aedes albopictus* mosquito: the main vector of the 2007 Chikungunya outbreak in Gabon. *PLoS One* 2009; 4: e4691.
95. Paupy C, Girod R, Salvan M, Rodhain F, Failloux AB. Population structure of *Aedes albopictus* from La Reunion island (Indian Ocean) in relation with susceptibility to a dengue virus, *Heredity* 2001; 87: 273-83.
96. Pardigon N. The biology of chikungunya: A brief review of what we still do not know, *Pathol Biol (Paris)*. 2009; 57: 127-32.
97. Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect* 2009; 11: 1177-85.
98. Perrau J, Catteau C, Michault A, Parrain C, Favier F. Fin 2006 : 300,000 personnes avaient été atteintes par le Chikungunya. *Economie de La Réunion* 2007; 129: 16-7.
99. PIALOUX G, GAÛZÈRE BA, JAUREGUIBÉRY S, STROBEL B. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 319-27.
100. Powers AM, Logue CH, Changing patterns of chikungunya virus, re-emergence of a zoonotic arbovirus, *J Gen Virol* 2007; 88: 2363-77.
101. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 89-96.

102. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahommed T et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis* 2007; 26: 811-5.
103. Raude J, Setbon M. The role of environmental and individual factors in the social epidemiology of chikungunya disease on Mayotte Island. *Health Place* 2009; 15: 689-99.
104. Reiter P, Fontenille D, Paupy C. *Aedes albopictus* and the world trade in used tires, 1988-1995: the shape of things to come? *J Am Mosquito Control Assoc* 1998; 14: 83-94.
105. Reiter P, Fontenille D, Paupy C. *Aedes albopictus* as an epidemic vector of Chikungunya virus: another emerging problem? *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 463-4.
106. Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus in Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Hyg* 2007; 77: 727-31.
107. Renault P, Sissoko D, Ledrans M, Pierre V, Brückner G, et al. L'épidémie de chikungunya à La Réunion et à Mayotte, France 2005-2006: le contexte et les questions de surveillance et d'évaluations posées. *BEH thématique* 2008; 38-39-40: 343-6.
108. Robinson MC. An epidemic of virus disease in southern province, Tanganyika territory in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955; 49: 28-32.
109. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)* 1956; 54: 177-91.
110. Sampériz S, Gérardin P, Boumahni B, Ramful D, Robin S, Carbonnier M, et al. Neurodevelopmental outcome after perinatal mother-to-child chikungunya infection: the CHIMERE cohort study. Article soumis.
111. Salvan M, Mouchet J. *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* à l'île de La Réunion. *Ann Soc Belge Med Trop* 1994; 74: 323-6.
112. Schilte C, Couderc T, Chrétien F, Sourrisseau M, Gagneux N, Guivel-Benhassine F, et al. Type I IFN controls chikungunya virus via its action on non hematopoietic cells. *J Exp Med* 2011; 2: 429-42.
113. Schuffenecker I, Itean I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC, et al. Genome microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006; 3: e263.
114. Sergon K, Yahaya AA, Brown J, Bedja SA, Mlindasse M, Agata N, et al. Seroprevalence of Chikungunya virus infection on Grande Comore Island, union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 1189-93.
115. Sergon K, Njuguna C, Kalani R, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS, et al. Seroprevalence of Chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 333-7.
116. Setbon M, Raude J. The impact of social and behavioural factors on infectious epidemics: the case of chikungunya disease on Reunion Island. *Population* 2008; 63: 555-84.

117. Setbon M, Raude J. *Sociologie comparée de l'épidémie de Chikungunya à La Réunion et à Mayotte (France)*. *BEH thématique* 2008; 38-39-40: 381-4.
118. Simuzu B, Yamamoto K, Hashimoto K, Ogata T. *Structural proteins of Chikungunya virus*. *J Virol* 1984; 51: 254-8.
119. Sissoko D, Malvy D, Giry C, Delmas G, Paquet C, Gabrie P, et al. *Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 780-6.
120. Sissoko D, Moendandze A, Malvy D, Giry C, Ezzedine K, Solet JL, et al. *Seroprevalence and risk factors of chikungunya virus infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: a population-based survey*. *PLoS One* 2008; 3: e3066.
121. Sissoko D, Moendandze A, Giry C, Malvy D, Solet JL, Collet L, et al. *Séroprévalence et facteurs de risque de la fièvre Chikungunya à Mayotte (France) au cours de l'épidémie de 2005-2006*, *BEH thématique* 2008; 38-39-40: 363-6.
122. Sissoko D, Ezzedine K, Moendandzé A, Giry C, Renault P, Malvy D. *Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006*. *Trop Med Int Health*,2010; 15: 600-7.
123. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, et al. *Post-epidemic chikungunya disease on Reunion island, Course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15 month period*. *PLoS Neglect Trop Dis* 2009; 3: e389.
124. Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endhal L. *Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing*. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 91-5.
125. Soumahoro MK, Gérardin P, Boëlle PY, Perrau J, Fianu A, Pouchot J, et al. *Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life, a retrospective cohort study*. *PLoS One* 2009; 14: e7800.
126. Soumahoro MK, Boelle PY, Gaüzère BA, Atsou K, Pelat C, Lambert B, et al. *The Chikungunya Epidemic on La Re´union Island in 2005–2006: A cost-of-illness study*. *PLoS Neglect Trop Dis* 2011; 5: e1197.
127. Spiegelman D, Hertzmark E. *Easy sas calculations for risk or prevalence ratios and differences*. *Am J Epidemiol* 2005;162:199-200.
128. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, Schuffenecker I, Le Roux K, et al. *Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak*, *PLoS One* 2009; 4: e7603.
129. Staikowksy F, Le Roux K, Schuffenecker I, Laurent P, Grivard P, Develay A et al. *Retrospective survey of Chikungunya disease in Re´union Island hospital staff*. *Epidemiol Infect.* 2008; 136; 196–206
130. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. *Chikunugunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease*. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 942-8.

131. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 907-16.
132. Taglioni F, Dehecq JS. L'environnement socio-spatial comme facteur d'émergence des maladies infectieuses. Le chikungunya dans l'Océan indien. *EchoGeo* 2009; 9: 1-36, <http://echogeo.revues.org/11168>.
133. Tesh RB, Gubler DJ, Rosen L. Variation of geographic strains of *Aedes albopictus* in susceptibility in infection with chikungunya virus. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25: 326-35,
134. Tilston N, Skelly C, Weinstein P. Pan-European Chikungunya surveillance: designing risk stratified surveillance zones. *Int J Health Geogr* 2009; 8:61.
135. Thiruvengadam KV, Kalyanasundaram V, Rajgopal J. Clinical and pathological studies on chikungunya fever in Madras city. *Indian J Med Res* 1965; 729-44.
136. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, Mc Gee CE, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog* 2007; 3: e201.
137. Turell MJ, Beaman JR, Tammariello RF. Susceptibility of selected strains of *Aedes aegypti* and *Aedes Albopictus* to Chikungunya virus. *J Med Entomol* 1992; 29: 49-53.
138. Thiboutot MM, Kannan S, Kawalekar OU, Shedlock DJ, Khan AS, Sarangan G, et al. Chikungunya: A Potentially Emerging Epidemic ? *PLoS Neglect Trop Dis* 2010; 4: e623.
139. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, et al. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito *Aedes albopictus*. *PLoS One* 2007; 2: e1168.
140. Vazeille M, Mousson L, Failloux AB. Failure to demonstrate experimental vertical transmission of the epidemic strain of Chikungunya virus in *Aedes albopictus* from La Réunion Island, Indian Ocean. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 632-5.
141. Watts DM, Harrison BA, Pantuwatana S, Klein TA, Burke DS. Failure to detect natural transovarial transmission of dengue viruses by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 1985; 22: 261-5.
142. Weaver SC, Winegar R, Manger ID, Forrester NL. Alphaviruses: population genetics and determinants of emergence. *Antiviral Res* 2012; 94: 242-57.
143. Yergolkar PN, Tandale BS, Arankalle VA, Sathe PS, Sudeep AB, Gandhe S, et al. Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1580-3.
144. Yoon IK, Getis A, Aldstadt J, Rothman AL, Tannitisupawong D, Constantinius JM, et al. Fine Scale Spatiotemporal Clustering of Dengue Virus Transmission in Children and *Aedes aegypti* in Rural Thai Villages. *PLoS Neglect Trop Dis* 2012; *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1730.
145. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk ? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998; 280: 1690-1.
146. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004; 159:702-6.

VII ABREVIATIONS

ACM	Analyse des Correspondances Multiples
ACP	Analyse en Composantes Principales
ARN	Acide ribo-nucléique
ARS	Agence régionale de Santé
ASA	American Society of Anesthesiologists
A.U.C	Area Under the Curve (Aire sous la Courbe)
B.E.H	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
BIT	Bureau international du travail
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD40L	Cluster Differentiation Ligand
CHIKF	Chikungunya Fever
CHIKV	Virus Chikungunya
CIC-EC	Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique
CIRAD	Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement
CIRE-RM	Cellule Interrégionale d'Epidémiologie Réunion - Mayotte
CMU c	Couverture Maladie Universelle complémentaire
CNR	Centre National de Référence
CUCS	Contrat Urbain de Cohésion sociale
DRASS	Direction des Affaires sanitaires et sociales
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assays
FAP	Fractions attribuables en population
GHQ-12	General Health Questionary (12 questions)
G.O.F	Goodness of fit (Test de)
IC95%	Intervalle de confiance à 95%

IC	Intervalle de confiance
IFN- γ	Interféron gamma
IgG	Immunoglobuline de type G
IgM	Immunoglobuline de type M
IgM anti-CHIKV	Immunoglobuline de type M anti-Chikungunya virus
IL-6	Interleukine de type 6
IL-4	Interleukine de type 4
IL-5	Interleukine de type 5
IL-10	Interleukine de type 10
IL-1 β	Interleukine de type 1 Bêta
IL-12	Interleukine de type 12
I.M.C	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IRIS	Ilôts Regroupés pour Information Statistique
IRR	Incidence Rate Ratio (Ratio des taux d'incidence)
KM	Kass' Moustik"
LABM	Laboratoires de Biologie Médicale
LAV	Lutte Anti-Vectorielle
ME	Micrographie électronique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
ORS	Observatoire régional de santé
P	Prévalence
RL	Régression logistique
RMI	Revenus Minimum d'Insertion

ROC	Receiver Operating Curve
RP	Rapport de prévalence
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SF-12	Short form 12-survey items
SF-36	Short form 36-survey items
Th1	T Human Cell type 1
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
UV	Univariée (analyse)
VIH	Virus d'immunodéficience acquise humaine
VHC	Virus de l'hépatite C

VIII ANNEXE QUESTIONNAIRE SEROCHIK

Enquête de séroprévalence Chikungunya	QUESTIONNAIRE
--	----------------------

Enquêteur : Nom : Numéro : |__|__|

Date de l'enquête : |__|__| |__|__| |_2_|_0_|_0_|_6_|

Identifiant : |__|__|__| |__|__|__| |__|__|__| |__|__|
Commune Code îlot FA Ident.

S'agit-il de la personne index ? Oui |__|1 Non |__|2

Auto-piquage réalisé ce jour ? Oui |__|1 Non |__|2

S'agit-il d'un enfant de moins de 15 ans ? Oui |__|1 Non |__|2

Personne de la famille répondant à sa place au questionnaire ?.....

Personne de la famille ayant réalisé la piqûre ?.....

- au talon (enfant de moins de 5 ans) |__|
- au doigt (enfant de 5 ans et plus) |__|

Date de la piqûre si réalisée en différé : |__|__| |__|__| |_2_|_0_|_0_|_6_|

A Parlons du chikungunya

- A1 - **Avez-vous eu le chikungunya ?** Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__| 2

- **Si non, passez à la question A11 puis au module C**

- **Si oui, à quelle date?** |__|__| |__|__|__|__|

Mois Année

- A2 - **C'est un médecin qui vous a dit que c'était le chikungunya ?**

Oui |__| 1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- A3 - **Vous avez fait une analyse de sang pour vérifier que c'était le chikungunya ?**

Oui |__| 1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si non, passez à la question A6**

- **Si oui, à quelle date ?** |__|__| |__|__|__|__|

Mois Année

- A4 - **Quel a été le résultat ?** Positif |__|1 Négatif |__|0 Douteux |__|2 Ne sait pas |__|3

- A5 - **Si résultat négatif ou douteux, pensez vous quand même avoir eu le chikungunya ?**

Oui |__| 1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

-A6 - **Chez vous quels ont été les signes de la maladie ? (lister, cocher les réponses)**

- Aucun |__|

- Fièvre |__| Durée : |__|__| Température maximum : |__|__|, |__| Ne sait pas |__|2

- Douleurs articulaires ? |__| - Si oui, est-ce au niveau de :

Cou |__| Epaules |__| Haut du dos |__| Coudes |__|

Poignets |__| Mains |__| Hanches |__| Bas du dos |__|

Genoux |__| Chevilles |__| Pieds |__|

Autres points |__| Si oui, lesquels

- Douleurs dans les muscles |__| - Maux de tête |__| - Démangeaisons |__|

- Boutons ou plaques rouges |__| - Coliques (diarrhée) |__| - Vomissements |__|

- Fatigue |__| - Dépression |__| - Autres signes (précisez).....

.....

-A7 - **Pendant combien de jours vous avez été malade ?** |__|__|

-A8 - **Vous avez eu un arrêt maladie ?** Oui |__|1 Non |__|0

Ne sait pas |__|2 Ne travaille pas |__|3

- **Si oui, combien de jours ?** |__|__|

-A9 - **Aujourd'hui, vous avez encore des signes de la maladie ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si non, passez à la question A10**

- **Si oui**, lesquels ? (*lister, cocher les réponses données*)

Douleurs articulaires |__| Douleurs musculaires |__| Fatigue |__|

Dépression |__| Troubles du sommeil |__| Troubles digestifs |__|

Chute des cheveux |__| Problèmes de peau |__| Autre |__|

préciser.....

-A10 - **Avez-vous eu des « rechutes »** (des signes qui sont revenus alors qu'ils avaient disparu ?)

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si non**, passer à la question **A11**

- **Si oui**, quels sont les signes qui sont revenus (*lister, cocher les réponses données*)

Douleurs articulaires |__| Douleurs musculaires |__| Fatigue |__|

Dépression |__| Troubles du sommeil |__| Troubles digestifs |__|

Chute des cheveux |__| Problèmes de peau |__| Autre |__|

préciser.....

- **Si oui**, combien de « rechutes » ? |__|__|

-A11 - **Des personnes habitant avec vous, ont-elles eu le chikungunya ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- Si oui, combien ? |__|__|

- Combien d'entre elles ont fait une prise de sang ? |__|__| Ne sait pas |__|

- Combien ont été confirmées positives par la prise de sang ? |__|__| Ne sait pas |__|

- la personne a eu le chikungunya, sinon passer au module C

B Quelques questions sur le traitement de la maladie

-B1 - Vous avez-vu quelqu'un pour vous soigner ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- Si non passer à la question B2

- Si Oui : Qui vous avez vu ? Médecin |__|1 Guérisseur |__|2 Autre |__|
(préciser).....

-B2 - Vous avez pris des médicaments ou des zerbages ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

-Si non passer à la question B3

- Si oui, c'était (lister, cocher les réponses)

- Des médicaments prescrits par le médecin |__| 1

- Des médicaments que vous aviez chez vous |__|2

- Des médicaments que vous a donnés une autre personne malade |__|4

-Des médicaments que vous avez achetés sans voir le médecin |__|8

- Des zerbages |__| 16

-Des médicaments, lesquels ? (noter les noms).....

.....

-Des zerbages, lesquels ?.....

.....

-B3 - Vous avez été hospitalisé(e) à cause du chikungunya ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

-Si oui, combien de jours |__|__| et dans quel service :

C Parlons de votre santé en général

-C1 - Vous avez une maladie chronique ? (diabète, insuffisance rénale, tension forte...)

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- Si non, passer à la question C2

- Si oui, laquelle ? : Diabète |__| Insuffisance rénale |__| Cholestérol |__|

Hypertension artérielle |__| Maladie du cœur |__| Problèmes articulaires |__|

Asthme |__| Autre(s) |__| La(les)quelle(s) :.....

-C2 - **Vous prenez des médicaments régulièrement ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

-**Si oui**, lesquels ? (*remplir la feuille prévue à cet effet avec le numéro d'identifiant*).

-**Si non**, avez-vous récemment suivi un traitement médical durant un mois ou plus ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

-**Si oui**, lequel ?

-C3 - **Etes vous fumeur (euse)? Ne pas poser aux moins de 15 ans**

Oui |__|1 Non |__|0

-**Si oui**, combien de cigarettes en moyenne par jour ? |__|__|

-C4 - **Quel est votre poids ?** |__|__|__| kg - **Quelle est votre taille ?** |__|__|__| cm

- C5 - Habituellement pratiquez-vous **un sport ou une activité physique ?**

Oui |__|1 Non |__|0

- **Sinon**, passer à la question **D1**

- **Si oui**, lequel ou laquelle ?

Combien de fois ?

Tous les jours |__|1 Toutes les semaines |__|2 Tous les mois |__|3

- la personne a eu le chikungunya

-C6 - **Vous avez arrêté le sport ou l'activité physique à cause du chikungunya**

(les douleurs, la fatigue...)

Oui |__|1 Non |__|0

- **Si oui**, pendant combien de temps ? (préciser jours, semaines, mois).....

- la personne n'a pas eu le chikungunya

-C7 - **Vous avez arrêté le sport ou l'activité physique pendant l'épidémie ?**

Oui |__|1 Non |__|0

- **Si oui**, c'est parce que vous risquiez de vous faire piquer Oui |__|1 Non |__|0

- **Si oui**, pendant combien de temps ? (préciser jours, semaines, mois).....

D **Connaissances sur la maladie et le moustique** *ne pas poser aux - de 15 ans*

-D1 - **En général quels sont les signes de la maladie du chikungunya ?**

(à rechercher de façon ouverte sans lister ni suggérer les réponses)

Fièvre |__|

Fatigue |__|

Douleurs aux articulations |__|
dans les muscles |__|

Dépression |__|
Maux de tête |__|

Douleurs

Boutons ou plaques sur la peau |__|

Perte de cheveux |__|

Saignements des gencives |__|

Diarrhées, vomissements |__|

Autres signes, précisez : |__|.....

Ne sait pas |__|

-D2 - **On dit que le chikungunya est un virus qui se transmet par les moustiques**

- **Vous êtes (*lister*)** : Tout à fait d'accord |__|1 Plutôt d'accord |__|2

Plutôt pas d'accord |__|3 Pas d'accord du tout |__|4 Sans opinion |__|5

-D3 - **Si ce n'est pas le moustique, d'après vous, quelle est la cause de la maladie ?**.....

-D4 - **D'après vous, il y a d'autre(s) causes(s) en plus du moustique ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si oui** : la(les)quelle(s).....

-D5 - **Est-ce que, d'après vous, tous les moustiques peuvent transmettre le chikungunya ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si non**, quel est le nom du moustique ?.....

-D6 - **Est ce que, d'après vous, le moustique transmet le virus à l'homme ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

-D7 - **Est ce que, d'après vous, l'homme transmet le virus au moustique ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si oui, d'après vous, c'est à quel moment ?** (*lister, plusieurs réponses possibles*)

Avant la maladie |__|1 Pendant la fièvre |__|2

Pendant toute la maladie |__|4 Après la maladie |__|8 Ne sait pas |__|0

-D8 - **Est-ce qu'on peut attraper le chikungunya par simple contact avec une personne malade ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si oui** : souhaitez vous préciser comment ?.....

.....

- Ne souhaite pas préciser |__|

- D9 - Savez-vous **depuis quand il y a une épidémie de chikungunya à la Réunion ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si oui**, depuis quand : mois |__|__| année |__|__|

-D10 - **D'après vous combien de personnes ont eu le chikungunya à la Réunion ?**

.....

-D11 - **D'après vous combien de personnes sont décédées du chikungunya à la Réunion ?.....**

-D12 - **D'après vous, comment diminuer la présence de moustiques chez soi ?**

(à rechercher de façon ouverte sans lister ni suggérer les réponses)

- Supprimer les sous-pots |__|

- Couvrir les citernes et les réserves d'eau |__|

- Vider régulièrement les récipients (soucoupes, vases, seaux...) |__|

- Vider les piscines désaffectées, les bassins |__|

- Vérifier le bon écoulement des gouttières |__|

- Mettre du sable dans les creux, les récipients, pour éviter l'eau qui dort |__|

- Nettoyer régulièrement le jardin, le balcon |__|

- Elaguer les haies et les friches |__|

- Supprimer les arbres et plantes à feuilles engainantes |__|

- Supprimer les détritiques (pneus, boîtes de conserves, canettes...) |__|

- Supprimer les encombrants dans sa cour (carcasses de voiture, appareils hors d'usage...) |__|

- Faire enlever les détritiques et encombrants dans le quartier par les services de nettoyage |__|

- Mettre soi même de l'insecticide |__|

- Utiliser les diffuseurs et les spirales... |__|

- Demander l'intervention des services de démoustication |__|

- Mettre des moustiquaires |__|

- Ventiler et/ou climatiser |__|

- Autre |__|.....

- On ne peut rien faire |__| - Ne sait pas |__|

-D13 - On dit :

a- Ceux qui jettent les bouteilles vides, les canettes...par la portière ont une responsabilité dans l'épidémie

- Vous êtes (*lister*) : Tout à fait d'accord |__|1 Plutôt d'accord |__|2

Plutôt pas d'accord |__|3 Pas d'accord du tout |__|4 Sans opinion |__|5

b- Ceux qui laissent les barquettes vides, les sachets en plastique, les détritrus...sur les aires de pique-nique, dans les chemins, ont une responsabilité dans l'épidémie

- Vous êtes (*lister*) : Tout à fait d'accord |__|1 Plutôt d'accord |__|2

Plutôt pas d'accord |__|3 Pas d'accord du tout |__|4 Sans opinion |__|5

c- Ceux qui déposent les encombrants, les déchets verts...sur les trottoirs, dans les fossés, n'importe quand, ont une responsabilité dans l'épidémie

- Vous êtes (*lister*) : Tout à fait d'accord |__|1 Plutôt d'accord |__|2

Plutôt pas d'accord |__|3 Pas d'accord du tout |__|4 Sans opinion |__|5

d- Les services de nettoyage et de ramassage des ordures ne sont pas assez efficaces et ont une responsabilité dans l'épidémie

- Vous êtes (*lister*) : Tout à fait d'accord |__|1 Plutôt d'accord |__|2

Plutôt pas d'accord |__|3 Pas d'accord du tout |__|4 Sans opinion |__|5

-D14 - Dans votre quartier il y a :

- Des carcasses de voiture |__| - Des décharges sauvages |__| - Des containers |__|

- Des maisons abandonnées |__| - Des friches |__| -Autre(s) risque(s) |__|

en clair.....

-D15 - Dans le quartier il y a le tri sélectif, poubelles jaunes, bornes à verre, à papiers ?

Oui |__|1 (*souligner*) Non |__|0 Ne sait pas|__|2

-D16 - Vous avez des voisins qui ont eu le chikungunya ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas|__|2

- Si oui, combien ? |__|_|__|_|__| Ne sait pas|__|2

-D17 - Vous étiez dans ce logement pendant l'épidémie ? Oui |__|1 Non |__|0

- Si non, vous habitiez le quartier ? Oui |__|1 Non |__|0

- Si non vous étiez à la Réunion ? Oui |__|1 Non |__|0

E Comportement face au moustique

-E1 - **En dehors de l'épidémie, est-ce que vous aviez l'habitude de vous protéger personnellement contre les moustiques ?** Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si non**, passer à la question **E2**

- **Si oui**, par quels moyens ? (*lister et cocher, plusieurs réponses possible*)

Crèmes & spray |__| Bracelet anti-moustique |__| Vêtements longs |__|

Vêtements imprégnés |__| Spirales/serpentins |__| Diffuseurs électriques |__|

Ventilation |__| Climatisation |__| Moustiquaire |__| Bombes insecticides |__|

En évitant de sortir |__| Autres |__| (préciser).....

-E2 - **Pendant l'épidémie est ce que vous vous êtes protégés personnellement contre les moustiques ?** Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si non**, passer à la question **E3**

- **Si oui**, par quels moyens ? (*lister et cocher, plusieurs réponses possible*)

Crèmes & spray |__| Bracelet anti-moustique |__| Vêtements longs |__|

Vêtements imprégnés |__| Spirales/serpentins |__| Diffuseurs électriques |__|

Ventilation |__| Climatisation |__| Moustiquaire |__| Bombes insecticides |__|

En évitant de sortir |__| Autres |__| (préciser).....

-E3 - **Actuellement est ce que vous vous protégez personnellement contre les moustiques?** Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si non**, passer à la question **E4**

- **Si oui**, par quels moyens ? (*lister et cocher, plusieurs réponses possible*)

Crèmes & spray |__| Bracelet anti-moustique |__| Vêtements longs |__|

Vêtements imprégnés |__| Spirales/serpentins |__| Diffuseurs électriques |__|

Ventilation |__| Climatisation |__| Moustiquaire |__| Bombes insecticides |__|

En évitant de sortir |__| Autres |__| (préciser).....

- E4** La personne a eu le chikungunya
- **Si non**, passer à la question **E5**
 - **Si oui**, lorsque vous avez eu le chikungunya,
 - **Pendant la fièvre** vous vous êtes protégé(e) contre les moustiques ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2
 - **Pendant la fièvre** vous vous êtes isolé(e) pour éviter d'être piqué(e) ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2
- E5** - **Est ce que les autres personnes de votre ménage se protègent ?** (lister et cocher)
- Personne |__|0 passer à la question **E6**
 - Tout le monde |__|1 Oui habituellement |__|1 Oui pendant l'épidémie |__|2
 - Enfants |__|2 Oui habituellement |__|1 Oui pendant l'épidémie |__|2
 - Femme enceinte |__|3 Oui habituellement |__|1 Oui pendant l'épidémie |__|2
 - Personnes âgées |__|4 Oui habituellement |__|1 Oui pendant l'épidémie |__|2
 - Autres personnes |__|5 Oui habituellement |__|1 Oui pendant l'épidémie |__|2
 - Autres personnes |__|6 qui
de E6 à E12 ne pas poser aux moins de 15 ans
- E6** - **Dans votre case, ou votre cité, les services de la démoustication sont passés ?**
- Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|
- **Si non**, passer à la question **E7**
 - **Si oui**, avez-vous accepté qu'ils procèdent à la démoustication autour de votre logement ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

 - **Si oui**, avez-vous constaté une efficacité sur la réduction de moustiques ?

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2
 - **Si non**, pour quelles raisons avez-vous refusé leurs services ? (lister et cocher les réponses, plusieurs réponses possible)
 - Produits toxiques, mauvais pour la santé |__|
 - Produits toxiques et mauvais pour l'environnement |__|
 - Démoustication inutile et inefficace |__|
 - Autre(s) raison(s) |__| en clair.....
 - Ne sait pas |__|
- E7** - **Avez-vous bénéficié de produits anti-moustiques gratuitement ?**
- Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si oui**, de quels types ?
- Et par qui ?
- E8 - **Avez-vous bénéficié de séances d'informations par une association ou une institution ?**
Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2
- **Si oui**, à propos de quoi ?
- Et par qui ?
- E9 - **Avez vous appelé un n° vert ?** Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2
- **Si oui**, lequel ?
- Avez vous été satisfait(e) ? Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2
- E10 - **D'après vous, pourriez vous faire seul la démoustication chez vous ?**
Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2
- E11 - Souhaitez-vous **apprendre ?** Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2
- E12 - **En raison de l'épidémie, avez vous chez vous : (*lister et cocher*)**
- Supprimé les sous-pots |__| Sans objet |__|
- Couvert les citernes et les réserves d'eau |__| Sans objet |__|
- Vidé régulièrement les récipients (soucoupes, vases, seaux...) |__| Sans objet |__|
- Vidé une piscine inutilisée, un bassin |__| Sans objet |__|
- Vérifié le bon écoulement des gouttières |__| Sans objet |__|
- Mis du sable dans les creux, les récipients, pour éviter l'eau qui dort |__| Sans objet |__|
- Nettoyé régulièrement le jardin, le balcon |__| Sans objet |__|
- Elagué les haies et les friches |__| Sans objet |__|
- Supprimé les arbres et plantes à feuille engainante |__| Sans objet |__|
- Supprimé les débris (pneus, boîtes de conserves, canettes...) |__| Sans objet |__|
- Supprimé les encombrants dans la cour |__| Sans objet |__|
- Mis vous même de l'insecticide |__| Sans objet |__|
- Utilisé des diffuseurs et des spirales... |__| Sans objet |__|
- Demandé l'intervention des services de démoustication |__| Sans objet |__|
- Mis des moustiquaires |__| Sans objet |__|
- Mis des ventilateurs et/ou des climatiseurs |__| Sans objet |__|
- Autre |__|

-F1 - **Pour vous, cette maladie est :**

Très grave |__|1 Grave |__|2 Peu grave |__|3 Pas grave du tout |__|4 Ne sait pas |__|5

- **Si vous deviez donner une note** de 0 à 10 pour la gravité

(de 0= pas grave du tout à 10 = très grave), vous donneriez :

Pour le sida |__|__| Ne sait pas |__|

Pour les accidents de la route |__|__| Ne sait pas |__|

Pour les tempêtes tropicales et les cyclones |__|__| Ne sait pas |__|

Pour les maladies liées au tabac |__|__| Ne sait pas |__|

Pour le cancer en général |__|__| Ne sait pas |__|

Pour le diabète |__|__| Ne sait pas |__|

Pour la dengue |__|__| Ne sait pas |__|

Pour le chikungunya |__|__| Ne sait pas |__|

Pour la leptospirose |__|__| Ne sait pas |__|

Pour le paludisme |__|__| Ne sait pas |__|

Pour les éruptions du volcan |__|__| Ne sait pas |__|

Pour les éboulis sur la route en corniche |__|__| Ne sait pas |__|

Ne sait pas |__| Ne sait pas |__|

-F2 - **On dit que certains produits utilisés pour la démoustication sont dangereux pour la santé,**

vous êtes (*lister*) : Tout à fait d'accord |__|1 Plutôt d'accord |__|2

Plutôt pas d'accord |__|3 Pas d'accord du tout |__|4 Sans opinion |__|5

-F3 - **On dit que certains produits utilisés pour la démoustication sont dangereux pour l'environnement,**

vous êtes (*lister*) :

Tout à fait d'accord |__|1 Plutôt d'accord |__|2 Plutôt pas d'accord |__|3 Pas d'accord du tout |__|4 Sans opinion |__|5

-F4 - **D'après vous, faut-il continuer à démoustiquer ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

-F5 - **Quel est votre principal souci face à l'épidémie de chikungunya ? (une seule réponse possible) :**.....

Pour les femmes de plus de 15 ans et moins de 45 ans uniquement :

Pour les autres passer à la question G1

-F6 - **Etiez-vous enceinte au moment de l'épidémie** (entre avril 2005 et juin 2006) ?
Oui |__|1 Non |__|0

- **Si non** passer à la question **F7**

- **Si oui**, date de l'accouchement |__|__| |__|__| |__|__| N'a pas encore accouché |__|
jour mois année

A eu un problème pendant la grossesse |__| Préciser.....

Si n'a pas accouché ou si fausse couche ou mort né passer à la question F7

- **Le nouveau né a-t-il eu le chikungunya ?** Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

-F7 - **Vous avez retardé un projet de grossesse à cause du chikungunya?**
Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- F8 - **Et actuellement vous êtes enceinte ?** Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Si non**, passer à la question **G1**

- **Si oui**, depuis combien de temps ? |__|__| semaines |__| mois

- **Un retour possible de l'épidémie, ça vous inquiète ?**

Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

- **Souhaitez vous dire pourquoi ?** (noter en clair).....

.....

- Ne souhaite pas dire pourquoi |__|

G Description sociodémographique

-G1 - **Sexe** Féminin |__|2 Masculin |__|1

-G2 - **Date de naissance** |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
jour mois année

-G3 - **Quel est votre lieu de naissance ?** |__| si Autre préciser en clair.....

-G4 - **Quel est le lieu de naissance de votre père ?** |__| si Autre préciser en clair.....

-G5 - **Quel est le lieu de naissance de votre mère ?** |__| si Autre préciser en clair.....

1 Réunion, 2 Madagascar, 3 Maurice, 4 Mayotte, 5 Comores, 6 Seychelles, 7 Métropole, 8 Autre

Pour les personnes de plus de 15 ans

-G6 - Situation familiale :

- Vivez vous en couple : Oui |__|1 Non |__|0

- Etes vous : Célibataire |__|1 Concubin(e) |__|2 Marié(e) |__|3

Divorcé(e) |__|4 Séparé(e) |__|5 Veuf(ve) |__|6

- Avez-vous des enfants : Oui |__|1 Non |__|0 Si oui, combien : |__|__|

-G7 - Niveau scolaire :

- Jusqu'à quel âge êtes vous allé(e) à l'école ? |__|__|

- Savez vous lire ?

Oui, couramment |__|1 Oui, mais avec des difficultés |__|2 Ne sait pas lire |__|0

- Quel est votre dernier diplôme obtenu ? :

Aucun |__|0 Brevet des collèges |__|1 CAP/BEP |__|2 BAC/BAC PRO |__|3

BTS DEUG DUT |__|4 Diplôme équivalent à bac+3 ou plus |__|5

Autre(s) (en clair).....Ne sait pas |__|6

-G8 Situation Professionnelle Lycéen |__|1 Apprenti |__|2 Etudiant |__|3 Chômeur
|__|4 Retraité |__|5 Femme au foyer |__|6

Si activité professionnelle préciser en clair

- G9 Avez-vous la CMU? Oui |__|1 Non |__|0 Ne sait pas |__|2

.....
Nous avons terminé notre questionnaire. Merci de votre précieuse collaboration.

Avez-vous des remarques ou des commentaires ?

Cadre réservé au résultat de la sérologie :

Sérologie du chikungunya IgG: positive |__|1 négative |__|0
douteuse |__|2 non faite |__|3

Résultat numérique du dosage de la sérologie : |__|__|__|__| , |__|__|

Date de la maladie : |__|__|__|__|_2_|_0_|_0_|_6_|

Date du prélèvement : |__|__|__|__|_2_|_0_|_0_|_6_|

Date de l'analyse : |__|__|__|__|_2_|_0_|_0_|_6_|

Fiche d'observation de l'habitat du ménage

- **Situation de l'habitat** : Urbain |__|1 Rural |__|2 Rurbain |__|4 Dans un écart |__|4

Sur la frange littorale (moins de 500m) |__|

Sur les mi-pentes (entre 500 et 1000m environ) |__|

Dans les hauts de l'île (au -delà de 1000m) |__|

Ne sait pas |__|

- **Type de l'habitat** : Individuel |__| Collectif |__|

Logement social |__| Privé |__|

Propriétaire |__| Locataire |__|

- **Type de construction** : Maison en dur |__| Maison en bois |__|

Mixte bois/béton |__|

Maison en bois sous tôle |__|

Habitation de fortune |__| Autre |__|

- **Equipement** : Gouttières : Oui |__| Non |__|

Vitres aux fenêtres : Oui |__| Non |__|

Tout à l'égout : Oui |__| Non |__| Ne sait pas |__|

Fosse septique : Oui |__| Non |__| Ne sait pas |__|

Moustiquaires : Oui |__| Non |__|

Climatiseurs : Oui |__| Non |__| Ventilateurs : Oui |__| Non |__|

- **Présence de** : jardin, cour, balcon, varangue (souligner) : Oui |__| Non |__|

- Si oui, revêtement(s) principal(aux) ?.....

- Y a-t-il des endroits où risque de s'amasser l'eau stagnante ? Oui |__| Non |__|

- Si oui, lesquels.....

- Si oui, sont ils remplis de sable ? Oui |__| Non |__|

- Y a-t-il des sous-pots ? Oui |__| Non |__|

- Y a-t-il des récipients où risque de s'amasser l'eau stagnante ? Oui |__| Non |__|

- Si oui, lesquels ?.....

- **Présence de citerne, de réserve d'eau ?** (souligner)

Oui Non Ne sait pas

- **Si oui, est-elle couverte ?** Oui Non Ne sait pas

- **Y a-t-il des encombrants, des débris où risque de s'amasser l'eau stagnante ?**

Oui Non Si oui, lesquels ?.....

.....

- **Y a-t-il des arbres ou plantes à feuilles engainantes dans le jardin?**

Oui Non Si oui, lesquels ?.....

- **Présence d'animaux :**

Oui Non Ne sait pas Si oui, lesquels ?.....

.....

.....

- **L'habitat est il à proximité** (lister et cocher, plusieurs réponses possible) :

-d'une ravine Ne sait pas

- d'un cimetière Ne sait pas

- d'une décharge sauvage Ne sait pas

- d'un terrain en friches Ne sait pas

- d'une habitation inoccupée Ne sait pas

- d'une casse de voitures Ne sait pas

- d'un commerce de pneus Ne sait pas

- d'un terrain de karting Ne sait pas

- d'un élevage d'animaux Ne sait pas si oui, préciser les animaux

.....

- d'un lieu de culte : Ne sait pas

église, temple, St Expédit, petite chapelle, mosquée,

autre, préciser.....

- d'un autre lieu favorisant les gîtes larvaires , en
clair.....

- **Le quartier :**

- Y a-t-il : des décharges sauvages, des encombrants sur les trottoirs, des ruines, des maisons
ouvertes et inhabitées, des carcasses de voiture, des containers... ? (**souligner**) Oui Non

- Autre (en clair)..... -

Commentaires :

CHIKUNGUNYA DANS VOTRE RÉGION



Cette maladie se transmet par un moustique qui pique pendant la journée.

POUR VOUS PROTÉGER ET NE PAS LE PROPAGER :

ÉLIMINEZ LES ENDROITS OÙ L'EAU PEUT STAGNER

Les moustiques ont besoin d'une eau très calme pour pondre leurs larves, 200 œufs tous les 2 jours. Comme aucun moustique ne vole à plus de 50 m du point d'eau où il est né, éliminer autour de chez soi les larves pondues dans les eaux stagnantes limite la présence des moustiques.



Je retire toutes les coupelles de pots de fleurs.



Je mets à l'abri tous les objets susceptibles de se remplir d'eau de pluie ou d'arrosage.



Je nettoie, une fois par semaine, les endroits dans mon jardin où l'eau peut stagner.

ÉVITEZ DE VOUS FAIRE PIQUER

Il faut éviter de se faire piquer pour ne pas tomber malade. C'est également le meilleur moyen, lorsqu'on a le chikungunya, de ne pas propager la maladie : on évite ainsi d'infecter un moustique qui irait ensuite piquer un proche.



J'applique sur ma peau des produits anti-moustiques, surtout la journée. Je pense à demander conseil à mon pharmacien avant toute utilisation.



Je porte des vêtements couvrants.

J'utilise des diffuseurs d'insecticide à l'intérieur et des serpentins à l'extérieur.



Les malades, les bébés et les femmes enceintes doivent dormir sous une moustiquaire même la journée.

J'allume la climatisation : les moustiques fuient les endroits frais.



CONTACTEZ UN MÉDECIN EN CAS DE FIÈVRE BRUTALE OU DE DOULEURS ARTICULAIRES

Le Chikungunya provoque une fièvre souvent supérieure à 38,5°C, accompagnée de douleurs articulaires, de courbatures, de maux de tête...



AGISSONS TOUS POUR LIMITER LA CONTAGION

Pour plus d'information sur les moyens de lutter contre le Chikungunya, rendez vous sur le site www.sante.gouv.fr



RESUME

Introduction : L'île de La Réunion a connu une épidémie d'infections à virus Chikungunya (CHIKV) avec un taux de séroprévalence estimé en population à 38,2%. Devant l'ampleur sans précédent de cette crise sanitaire, l'identification des déterminants de l'infection en population a été réalisée pour permettre une gestion plus appropriée des actions de protection publique en cas de réémergence.

Objectifs : Les objectifs de ce travail étaient : (1) Mesurer l'impact des déterminants individuels et collectifs de l'infection à CHIKV en population réunionnaise. (2) Présenter les résultats d'un score prédictif du niveau d'exposition au vecteur. (3) montrer l'hétérogénéité de la distribution de la séroprévalence sur le territoire réunionnais.

Méthodes : Nous avons ré-exploité les données épidémiologiques issues de l'enquête transversale de séroprévalence SEROCHIK initié par le Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologique Clinique. A partir d'un échantillon de 2101 résidents réunionnais âgés de quinze ans et plus, nous avons procédé selon trois modèles de régression différents (logistique, binomiale et Poisson) à l'analyse bivariée et multivariée des variables individuelles et collectives, complété du calcul de leurs fractions attribuables.

Résultats : L'altitude inférieure à 750 mètres, le logement individuel jardin ainsi qu'une histoire de Chikungunya dans le voisinage étaient les facteurs les plus fortement prédictifs d'une infection à CHIKV dans la population réunionnaise. L'absence de connaissance dans le mode de transmission du virus, ainsi qu'un environnement social défavorisé contribuaient secondairement à la distribution de l'infection en population.

Conclusion : Notre étude montre que les déterminants collectifs jouent un rôle primordial. Cependant l'approche comportementale en période épidémique mérite d'être renforcée afin de rendre plus efficaces les actions d'information et de prévention contre le Chikungunya.