

**9^{es} Journées Nationales d'Infectiologie –
Marseille
4-5-6 JUIN 2008**

« La gestion d'une crise sanitaire impliquant un agent infectieux émergent, l'exemple du Chikungunya. Retour d'expérience de l'Afssaps »

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Chef du Service de coordination de l'information, des vigilances,
des risques et des actions de santé publique (CIVRASP)

- **Par l'exercice de ses missions en matière de sécurité sanitaire :**
 - ✓ L'Afssaps a en charge notamment l'évaluation des risques
et du rapport bénéfice/risque pour une large gamme de produits de santé et de produits assimilés ;

- ✓ Les enjeux de couverture des besoins thérapeutiques et de la continuité des soins sont très présents :
 - Prise en compte des alternatives thérapeutiques existantes et des risques de pénurie pour décider d'un retrait ;
 - Gestion souvent difficile des suites d'un arrêt de commercialisation décidé par un producteur ;
 - Traitement des demandes quotidiennes d'accès à des médicaments non encore autorisés ou à des protocoles thérapeutiques innovants dans des domaines peu «balisés».

- **Par sa contribution à la conception ou à la mise en œuvre de chantiers ou programmes de santé publique comportant diverses composantes :**
 - ✓ Actions au long cours pour prévenir et traiter des fléaux sanitaires : lutte contre le VIH, programme hépatite, lutte contre l'insécurité routière, dépistage des cancers...
 - ✓ Actions plus ciblées de prévention et de lutte d'une menace sanitaire émergente : risque de pandémie grippale, l'épidémie de chikungunya...

Contexte épidémiologique : 4 phases clés



- Avril-août 2005
Émergence de l'alerte aux Comores et 1^{ère} épidémie à la Réunion et à Mayotte ;
- Septembre-décembre 2005
Apparition des formes graves et reprise de l'épidémie avec le retour de l'été austral ;
- Janvier-mars 2006
Progression exponentielle de l'épidémie : pic atteint début février 2006 avec 47 000 cas hebdomadaires ;
- Avril-août 2006
Décroissance du nombre de cas.

Produits de santé impliqués dans l'épidémie de CHIK



- **Les médicaments;**
- **Les vaccins ;**
- **Les produits biologiques :**
PSL, organes et tissus, immunoglobulines... ;
- **Les tests de diagnostic :**
Tests sérologiques pour le diagnostic du CHIK ;
- **Les répulsifs corporels (produits biocides).**

2) Les médicaments

- **Pas de traitement antiviral spécifique :**
Des essais cliniques ont été mis en place, concernant notamment l'utilisation de la chloroquine ;
- **La prise en charge est centrée sur la surveillance et les traitements symptomatiques :**
Antalgiques, antipyrétiques, maintien des fonctions essentielles.

Produits de santé impliqués dans l'épidémie de CHIK



↳ Actions Afssaps :

1) Participation à la rédaction de recommandations sur le bon usage des médicaments utilisés ;

Etat des connaissances : Février 2006. Document réservé aux professionnels de santé

Ministère Français des Affaires Sociales et de la Santé
de La Réunion

Repères pour
votre pratique

Epidémie de Chikungunya

Point sur les connaissances et la conduite à tenir

Une importante épidémie de chikungunya sévit actuellement dans l'océan indien. Elle a atteint La Réunion fin mars 2005 et connaît actuellement une recrudescence majeure, sans précédent.

Ce "Repères pour votre pratique" a été préparé par un groupe de professionnels de santé de La Réunion en collaboration avec le ministère de la Santé, l'InVS, l'Afssaps et l'Inpes. Il rappelle les principales connaissances disponibles sur cette pathologie, en prenant en compte l'expérience acquise depuis plusieurs mois à La Réunion sur sa prise en charge. Il présente notamment les conclusions de travaux récents que mène le groupe de travail réunionnais sur les arboviroses.

Qu'est-ce que le chikungunya ?

Le virus chikungunya (CHIK) est un arbovirus (Alphavirus de la famille des Togaviridae) à ARN thermosensible. Il a été isolé pour la première fois en Tanzanie et en Ouganda en 1953. Pour mémoire, le virus de la dengue (DEN), autre arbovirus, est un Flavivirus d'une famille différente.

En zones urbaines, où sont décrites la majorité des épidémies, la transmission se fait d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes* notamment (*Aedes aegypti*, *aalbopictus*, *polynesiensis*). Ce genre de moustiques transmet également la dengue. A La Réunion, le moustique suspecté d'être le vecteur est *Aedes albopictus*. C'est un vecteur diurne avec un pic d'activité en début et en fin de journée. La transmission peut aussi être materno-fœtale. Ce fait n'avait pas été rapporté jusqu'à présent dans la littérature médicale internationale.

Epidémiologie

Cette pathologie se répartit en Afrique, en Asie du sud-est et dans le sous-continent indien. En Afrique, des cas cliniques ont été décrits de 1957 à 1974 (Tanzanie, Ouganda, Congo, Nigeria, Ghana, Rhodésie du sud). Des enquêtes sérologiques ont également permis de mettre en évidence ce virus au Sénégal, au Burkina Faso, en République centrafricaine, au Cameroun, en Guinée portugaise. Enfin, il a été répertorié en Asie, notamment aux Philippines, en Malaisie, au Cambodge, au sud de l'Inde et au Pakistan. En 2005, la maladie a d'abord touché les Comores, puis l'île Maurice et Mayotte, et enfin La Réunion, atteignant ainsi pour la première fois le territoire français.

DRASS de La Réunion - Février 2006 Page 1/6

Produits de santé impliqués dans l'épidémie de CHIK



Actions Afssaps .../...

- 2) Mise en place d'une enquête de pharmacovigilance sur l'utilisation du paracétamol dans la prise en charge du CHIK suite à des cas rapportés d'hépatites fulminantes ;

Produits de santé impliqués dans l'épidémie de CHIK



↳ Actions Afssaps .../...

- 3) Mise en place d'une pharmacovigilance activée sur la chloroquine ;

- 4) Evaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques avec la chloroquine pour des indications telles que le traitement et la prophylaxie du CHIK ;

Produits de santé impliqués dans l'épidémie de CHIK



Actions Afssaps .../...

- 5) Veille sur l'état des stocks disponibles en antalgiques et antipyrétiques à la Réunion et Mayotte en concertation avec les inspecteurs locaux.

2) Les Vaccins

- **Pas de vaccin disponible.**

Actions Afssaps :

- Mise en place d'un projet de développement d'un vaccin anti-CHIK en partenariat avec l'armée américaine.

3) Les produits biologiques

- **PSL et les greffons** : du fait de l'explosion épidémique des cas de chikungunya à la Réunion et Mayotte dès la fin 2005, des mesures de sécurisation pour la transfusion et pour la greffe ont dues être prises.

NB : à ce jour, aucun cas de transmission transfusionnelle n'a été démontré.

- **Produits d'immunothérapie** : le traitement par immunothérapie est envisagé pour la prise en charge des patients développant des formes cliniques graves. Il viserait essentiellement à réduire la multiplication virale et partant, réduire la gravité des atteintes (encéphalite, atteintes articulaires aiguës ...)

Actions Afssaps :

Pour les PSL et les greffons :

- arrêt de la collecte de sang total et approvisionnement de concentrés de globules rouges (CGR) en provenance de l'EFS Nord de France depuis janvier 06 ;
- Maintien de la collecte des concentrés plaquettaires d'aphérèse moyennant la mise en place d'un dépistage RT-PCR des donneurs. Depuis mars 06, le procédé Intercept® est utilisé en routine sur les dons de plaquettes qualifiés en RT-PCR.

Pour les PSL et les greffons .../... :

- Exclusion des candidats au don de sang pendant les 21 jours qui suivent leur retour de la Réunion, de l'île Maurice et des Seychelles.
- Arrêt des prélèvements de cornées mais maintien des prélèvements de reins moyennant la mise en place d'un dépistage RT-PCR des donneurs.

Actions Afssaps :

Pour les produits d'immunothérapie :

Dans un premier temps, seul le développement de la thérapie par Igb spécifiques anti-Chik obtenues par fractionnement de plasmas hyperimmuns (collectés auprès de sujets ayant développé une infection à chik en 2005-2006) a été envisagé.

Pour les produits d'immunothérapie .../... :

En collaboration avec la DGS/EFS/LFB :

- Mise en place d'une étude de faisabilité sur 50 sérums de personnes ayant contractées un CHIK afin d'établir une estimation du volume total de plasma qui nécessaire pour réaliser un lot d'IgG spécifiques présentant une activité anti-chik satisfaisante ;
- ⇒ Mise en place d'un protocole d'essai clinique pour la première administration à l'homme des produits de santé développés par immunothérapie passive pour la prise en charge des patients atteints de la maladie à Chikungunya. Ce produit ne peut en aucun cas être disponible pour l'hiver 2006-2007.

4) Les tests de diagnostic in vitro :

- **2 types de tests :**
 - **les tests mis au point et utilisés par les centres nationaux de référence (CNR) :**
Ils ne sont pas commercialisés et échappent au contrôle de l'Afssaps.
NB : jusqu'au printemps 2006, seuls ces tests étaient disponibles ;
 - **les tests commercialisés :**
Il en existe un seul ;

Produits de santé impliqués dans l'épidémie de CHIK



Actions Afssaps :

Pour les tests commercialisés :

Contrôle a posteriori des performances du produit ;

5) Les répulsifs corporels :

- **Utilisation comme moyen de prévention ;**
- **Statut de ces produits particulier :**
Produits biocides :
 - L'Afssaps n'a pas de pouvoir de police sanitaire sur ces produits :
ces produits sont sous la responsabilité du MEDAD
 - L'Afssaps procède uniquement à l'évaluation de ces produits et rend un avis aux autorités

Produits de santé impliqués dans l'épidémie de CHIK



↳ Actions Afssaps :

- **Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des produits répulsifs corporels utilisés à Mayote et à la Réunion dans le cadre de la lutte contre le CHIK :**
 - ↳ Réévaluation des recommandations existantes
 - ↳ Évaluation des nouveaux produits mis sur le marché
- **Mise en place d'une vigilance à La Réunion pour le recueil des effets indésirables susceptibles d'être dus à des répulsifs corporels ;**
- ²¹**Suivi hebdomadaire des productions et stocks de**

RECOMMANDATIONS DE L'AFSSAPS



bulletin épidémiologique hebdomadaire

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Institut de veille sanitaire

Médecine des voyages :
Santé des voyageurs
et recommandations
sanitaires 2006

n° 23-24/2006

13 juin 2006

RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS)

Le groupe d'experts sur les produits biocides de l'Afssaps s'est réuni et a élaboré, dans le cadre de l'épidémie de Chikungunya, une liste bénéficiant d'un avis favorable (voir ci-dessous). Cette liste pourra être révisée en fonction des données complémentaires portées à la connaissance du groupe. Compte-tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition.

Tableau 3

Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'Afssaps

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
de 30 mois à 12 ans	Citriodiol ¹	30 à 50 %	Mosiguard (spray)
	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel) ² , Duopic lotion adulte, Mouskito (spray ou roll-on), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion), Cinq sur cinq Tropic lotion ³
	DEET ⁴	20 à 35 %	Mouskito Tropic ⁵ (spray ou roll-on), Mouskito Travel ⁶ stick
>12 ans	Les mêmes substances que pour la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 30 à 50 %	Tous ceux cités plus haut + Insect écran peau adulte (gel ou spray), King, Mouskito Tropical spray ⁵ , Repel insect adultes
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel), Duopic lotion adulte, Mouskito (spray ou roll-on), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)

¹Sauf si antécédents de convulsions.

²Sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du diéthyl toluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, vernis de montres et lunettes, attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).

³Le fabricant le recommande à partir de 4 ans.

⁴Le fabricant le recommande à partir de 30 mois.

⁵Le fabricant le recommande à partir de 5 ans.

Précautions d'emploi : Pas plus de 3 applications / jours. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

Pour les enfants en dessous de 30 mois, en raison de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique et du système enzymatique et/ou de l'absence de données de sécurité chez l'animal juvénile, l'Afssaps, par précaution, ne recommande aucun produit.

CONCLUSION



- ↪ **Importance d'avoir un pilote pour gérer une telle crise : Rôle de la DGS qui a mis en place des téléconférences interministérielles bi-hebdomadaires dès janvier 2006. Ces téléconférences ont permis de travailler en direct avec La Réunion et Mayotte et de faire le point sur les actions à mettre en place.**
- ↪ **Nécessité de prendre en compte les spécificités des populations locales : difficultés de communication pour diffuser notamment des messages sur le bon usage des médicaments, des répulsifs corporels.... avec des problèmes liés à la gestion des informations plus ou moins alarmistes diffusées par les médias.**
- ↪ **Nécessité d'anticiper une reprise probable de l'épidémie :**
²³ Retour d'expérience, reprise des conférences téléphoniques hiver 2007 et suivi régulier ciblé sur la Réunion et Mayotte.