

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'études

en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire

THEME :

Les Arboviroses

Présenté par :

Naceri Amina

Kada Mokhtaria

Encadre par :

Dr Moussa Ahmed

Année universitaire : 2017 – 2018

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'études

en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire

THEME :

Les Arboviroses

Présenté par :

Naceri Amina

Kada Mokhtaria

Encadre par :

Dr Moussa Ahmed

Année universitaire : 2017 – 2018

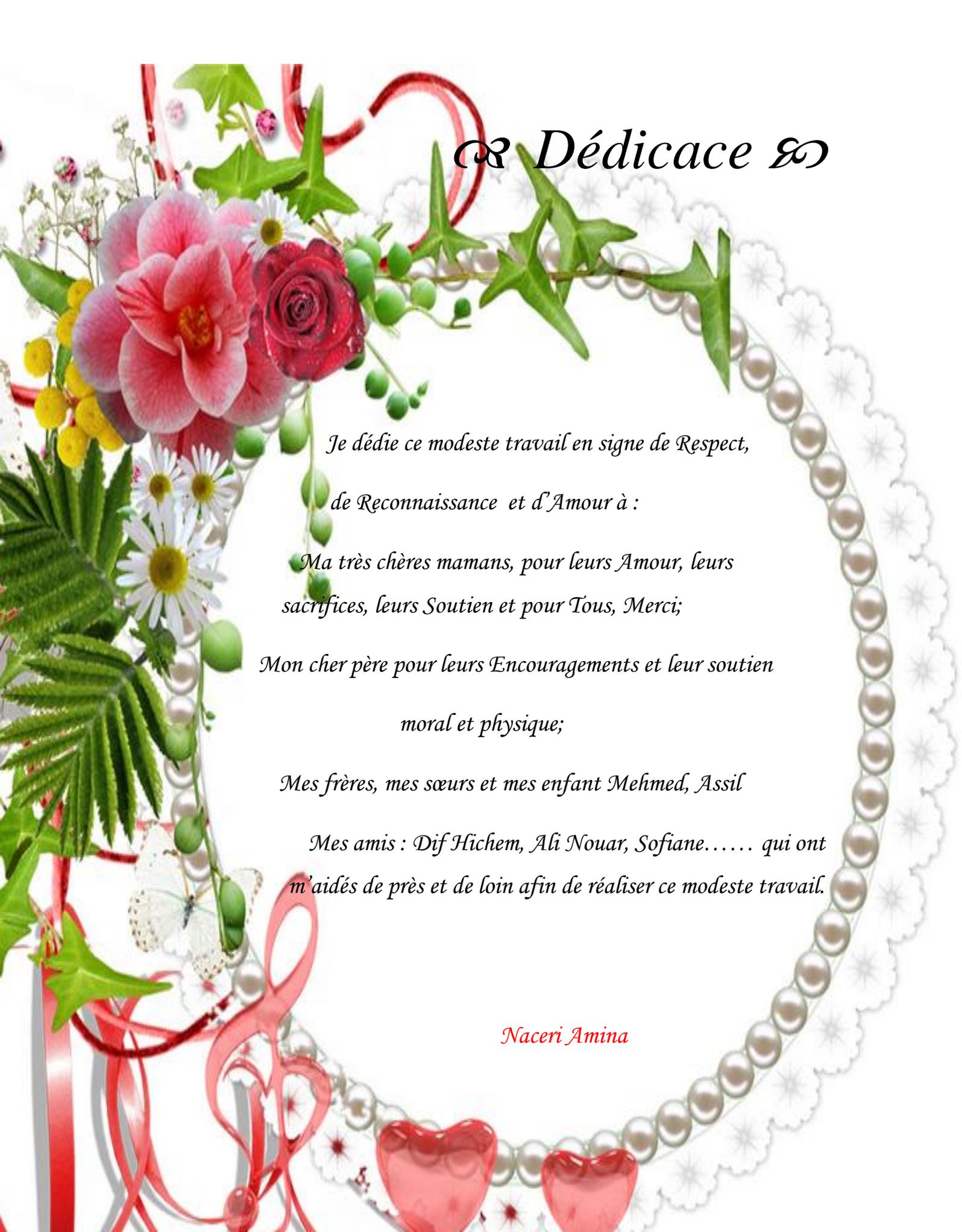
Remerciements

*En premier lieu, je remercie **Dieu** le tout Puissant pour m'avoir accordé le courage, la force et la patience de mener à bien ce modeste travail.*

*Mes remerciements vont également à mon promoteur **Dr Moussa Ahmed** qui me a toujours accueilli à bras ouverts et à tout moment, de nous avoir assisté le long de la réalisation du travail, qu'il trouve ici ma sincères gratitude et ma profondes reconnaissances pour tous les efforts qui ont été déployés dans ce sujet, ainsi que de sa compréhension et sa patience.*

*Je profite aussi de cette occasion solennelle pour adresser mes remerciements à toute les étudiant de : **l'institut de science vétérinaire Tiaret***

Je remercie enfin tous ceux qui n'ont pas été cités dans ces quelques lignes et qui ont contribué de près ou de loin par leur aide au bon déroulement de ce travail.



œ Dédicace œ

Je dédie ce modeste travail en signe de Respect,

de Reconnaissance et d'Amour à :

*Ma très chères mamans, pour leurs Amour, leurs
sacrifices, leurs Soutien et pour Tous, Merci;*

*Mon cher père pour leurs Encouragements et leur soutien
moral et physique;*

Mes frères, mes sœurs et mes enfant Mehmed, Assil

*Mes amis : Dif Hichem, Ali Nouar, Sofiane..... qui ont
m'aidés de près et de loin afin de réaliser ce modeste travail.*

Naceri Amina



∞ Dédicace ∞

*Je dédie ce modeste travail en signe de Respect,
de Reconnaissance et d'Amour à :*

*Ma très chères mamans, pour leurs Amour, leurs
sacrifices, leurs Soutien et pour Tous, Merci;*

*Mon cher père pour leurs Encouragements et leur
soutien moral et physique;*

Mes frères, ma sœur et mon enfant k̄halefalah

Mes amis : Dif Hichem, Ali Nouar, Sofiane, Donia ...

*qui ont m'aidés de près et de loin afin de réaliser
ce modeste travail*

Kada Mokhtaria

Sommaire

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
<i>1-Définition</i>	3
2 -La classification des arbovirus	3
3-Répartition géographique des arboviroses.....	4
<i>4-Epidémiologie des Arboviroses</i>	5
5- Typologie des vecteurs des arbovirus	5 6-
Physiopathologie	6
6 7-Les formes des arboviroses	6 7-1 formes
algo-éruptives	6
7-2 formes hémorragiques	7
.....7 7-3 formes	
encéphalitiques	7 8-
Agents étiologiques	8 9-
Le virus de la dengue (DENV)	8 9-1Classification

Le virus de la dengue (DENV)	9	9.1.1.
Structure	9	
9.1.2.		
Sérotypes	10	
9.1.3. Cycle de		
réplication	11	
9.1.4.		
Pathogénie	12	
9.1.5. Aire de		
répartition	13	
9.2. Le virus du		
Chikungunya	15	
9.2.1.		
Classification	15	
9.2.2.		
Structure	15	
9.2.3. Cycle de		
réplication	16	
9.2.4.		
Pathogénie	17	
9.2.5. Aire de		
répartition	17	
10. Deux maladies, un vecteur		
commun	18	
10.1.		
Définitions	18	
10.1.1. Notion de		
vecteur	18	

10.1.2. Compétence et capacité vectorielle	19
10.2. Systématique	20
10.3. Le genre Aedes	20
10.3.2. Rôle des Aedes dans la transmission de la dengue et du chikungunya	20
11.1. L'homme, hôte sensible	22
11.1.1. Présentation clinique	22
11.1.2. Cinétique des marqueurs et éléments de diagnostic	22
11.1.2.1. La dengue	22
11.1.2.2. Le chikungunya	26
11.1.3. Quelques chiffres	28
11.1.3.1. La dengue	28
11.1.3.2. Le chikungunya	28
Traitement prophylactique	29
a) Prophylaxie passive	29
b) Prophylaxie active spécifique: la vaccination antiamarile	29
CONCLUSION.....	

....31

BIBLIOGRAPHIE.....

.....34

LISSTE DE TABLEAU

Tableau 1. Répartition géographique des arboviroses.....4

Tableau 2. Principaux flavivirus d'intérêt médical.....9

LISSTE DE FIGURE

**Fig 1. Organisation structurale du virus de la dengue Source
.....10**

**Fig 2. Cycle du virus de la dengue dans une cellule de mammifère.
.....12**

Fig 3. Cycle de réplication supposé du CHIKV dans une cellule de mammifère.

.....16

INTRODUCTION

Le mot "arbovirose" signifie : maladie dont l'agent causal est un virus transmis par un arthropode (insectes et acariens notamment).

La dengue, le zika et le chikungunya sont des maladies virales qui ressemblent la plupart du temps à une grippe mais sans les symptômes respiratoires (toux, écoulements du nez...)

Le symptôme principal de la dengue est une fièvre forte et soudaine, souvent accompagnée de douleurs derrière les yeux. Un cortège d'autres symptômes peuvent aussi apparaître, avec des conséquences parfois mortelles.

C'est donc une maladie à prendre au sérieux.

Si l'on pense avoir la dengue, il ne faut utiliser que des médicaments à base de **paracétamol** pour calmer les symptômes et ne pas utiliser d'aspirine et d'anti-inflammatoire (ibuprofène).

D'un point de vue épidémiologique, la dengue peut être due à quatre virus. Quatre types de dengue circulent en effet dans le monde, qui causent les mêmes symptômes dont ceux des dengues sévères.

[Ce document](#) détaille différents aspects de l'épidémie de dengue de type 1 survenue en 2001. Ce type d'épidémie survient régulièrement en Polynésie française.

La dengue de type 1 a circulé à bas bruit depuis cette période dans le Pays, avec une recrudescence du nombre de cas en 2006.

Le Pays a ensuite connu en 2009 une épidémie de dengue de type 4.

Des cas de dengue des types 1 et 3 ont été détectés en février 2013, et la maladie s'est propagée petit à petit à différentes îles depuis cette date. La dengue de type 1 continue à sévir en 2015.

Une épidémie de zika, autre maladie transmise par les moustiques, a été détectée dans le Pays en octobre 2013. Cette maladie se caractérise le plus souvent par une fièvre modérée, une éruption cutanée, les yeux rouges et des douleurs ou des gonflements dans les articulations. Elle est encore mal connue. La maladie disparaît d'elle-même dans la grande majorité des cas. L'abondance des cas survenus a cependant permis de détecter des complications neurologiques probables de cette maladie, qui ne surviennent heureusement que rarement. Parmi ces complications figure le syndrome de Guillain-Barré, comportant notamment une paralysie plus ou moins complète, réversible, mais parfois après plusieurs mois de rééducation. L'épidémie de zika s'est terminée en mars 2014.

Le chikungunya est une autre arbovirose qui avait d'abord été observée en Polynésie française à travers un cas ponctuel en mai 2014. Une épidémie de grande ampleur a démarré en octobre de la même année et s'est poursuivie jusqu'en mars 2015. Cette maladie cause des symptômes similaires à ceux de la dengue, mais avec des douleurs articulaires plus importantes et pouvant parfois persister plusieurs mois. Le chikungunya a aussi commencé à circuler aux Antilles en décembre 2013 et continue à se propager depuis dans divers pays d'Amérique Centrale et du Sud. Le virus avait été détecté en 2011 et 2013 en Nouvelle-Calédonie où il n'était pas parvenu à s'étendre. Une cinquantaine de cas importés de Polynésie y ont aussi été détectés en 2014-15, mais encore une fois la maladie ne s'est pas implantée.

L'arrivée dans le Pays d'une dengue d'un nouveau type ou d'une autre arbovirose (le zika et le chikungunya ne sont pas les seules autres arboviroses possibles) a lieu quand des personnes contractent la maladie dans un autre pays et (re)viennent au Pays pendant la phase de virémie (pendant la maladie), ou lors de la phase d'incubation avant la maladie. Ces « porteurs » peuvent aussi ne pas être malades mais véhiculer les virus quand même (patients asymptomatiques). Les moustiques locaux piquent alors la

personne porteuse et propagent ensuite la maladie à d'autres personnes, qui, elles-mêmes, continuent aussi à la propager. Les cas se multiplient de cette manière pour aboutir à des épidémies.

Il est donc particulièrement important que les personnes porteuses soient détectées au plus tôt afin que des mesures de protection individuelle et de lutte contre les moustiques puissent être prises rapidement.

1_Définition :

Les **arboviroses** sont des maladies virales dues à des **arbovirus** (pour **l'anglais** : *arthropod-borne virus*). On connaît actuellement plus de 500 arbovirus, dont une centaine détermine des manifestations cliniques chez l'Homme. Les arboviroses sont des **zoonoses** et parfois des **anthropozoonoses**. On distingue grossièrement trois types de manifestations cliniques : affections fébriles généralisées (**dengue**), fièvres hémorragiques (**fièvre jaune**) et **encéphalites** (fièvre de la vallée du Rift).

Le virus se transmet obligatoirement par un vecteur **arthropode**, d'où les *arthropod-borne virus* tiennent leurs noms.

2_La classification des arbovirus :

- la famille des Togaviridae, avec le genre Alphavirus (dont le virus du chikungunya),
- les Flaviviridae (dont le virus de la fièvre jaune ou de la dengue),
- les Bunyaviridae (encéphalite de Californie, fièvres à phlébotomes, fièvre de la vallée du Rift) ;
- les Reoviridae, qui rassemblent entre eux le genre Orbiviridae (fièvre à tiques du Colorado) ;
- les Rhabdoviridae, les Nodaviridae, les Iridoviridae.

3 Répartition géographique des arboviroses:

Alphavirus	Flavivirus	Autres	
Bassin méditerranéen, Moyen-Orient	Sindbis	Nil occidental	Fièvre à phlébotomes
Afrique tropicale	Chikungunya O'Nyong-Nyong	Fièvre jaune Nil occidental Wesselsbron Zika	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo Bunyamwera Bwamba Fièvre de la vallée du Rift Fièvre à phlébotomes Tataguine Orungo
Extrême-Orient, Pacifique	Chikungunya Ross River	Encéphalite japonaise Dengue Encéphalite de la Murray Valley	Fièvre à phlébotomes ^[citation nécessaire]
Europe non méditerranéenne, ex-URSS, Inde		Encéphalites à tiques Maladie de la forêt de Kyasanur Fièvre hémorragique d'Omsk Nil	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo
Amériques	Méningo-encéphalite équine type est, ouest ou du Venezuela Mayaro	Fièvre jaune Nil occidental Encéphalite de Saint Louis Dengue Rocio	Encéphalite de Californie Bunyavirus du groupe C <u>Oropuche</u> Groupe Guama Fièvre à tiques du Colorado

4_Epidémiologie des Arboviroses :

Les arboviroses sont transmises par des arthropodes hématophages : moustiques, tiques, phlébotomes... En France, les principales arboviroses sont : le **virus West-Nile**, le **phlébovirus**, le virus de **l'encéphalite à tiques** d'Europe Centrale et le **virus Tahyna** (Camargue). Un cas de dengue et deux cas de **Chikungunya**, tous trois autochtones, ont été observés en France en 2010, liés au vecteur ***Aedes Albopictus***. L'homme est alors un hôte accidentel. On note une recrudescence estivale, du fait de la conservation du virus chez des animaux à sang chaud.

Les réservoirs classiques sont les rongeurs, les singes, les oiseaux. Puis les tiques absorbent le virus lors de leur repas sanguin. Ces vecteurs sont les moustiques (*Culex, Aedes*), les phlébotomes (**Psychodidae**), les tiques (**Ixodidae** et **Argasidae**) mais aussi taons, punaises, puces.

5_Typologie des vecteurs des arbovirus :

On distingue deux grands types de vecteurs :

- Les insectes :
 - Diptères (moustiques, taons)
 - Brachycères
 - Chrysops
 - Tabanus
 - Nématocères
 - Phlébotomes
 - Simulies (moucherons piqueurs)
 - Culicoïdes
 - Culicidae
 - siphonaptères (puces)/anoploures (poux)/hétéroptères (punaises)
- les arachnides
 - tiques, ixodidae, argasidae.

6_Physiopathologie :

Dans une première phase, les arbovirus sont captés par le **système réticulo-endothélial**. Ils se multiplient ainsi dans les **monocytes-macrophages**. C'est la phase de **virémie**. En règle générale, l'infection est contrôlée et reste le plus souvent asymptomatique. On observe un syndrome grippal bénin, et la maladie est rarement diagnostiquée à ce stade.

Dans une seconde phase, le virus gagne les organes cibles et donnera alors cours à des manifestations cliniques telle une **encéphalite**, une hépatonéphrite ou une **fièvre hémorragique**. À ce stade, l'arbovirose se manifeste par une micro-vascularite diffuse et, dans les formes hémorragiques, par des troubles de la coagulation (**thrombopénie, CIVD**).

7_Les formes des arboviroses :

7_1 formes algo-éruptives :

Parmi les plus importantes, sont identifiées la dengue et le chikungunya.

La dengue, Flaviridae, transmise par *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, sévit en zone inter-tropicale (Amérique centrale, du Sud, Asie, Océanie, et avec une moindre incidence en Afrique). En règle générale, la dengue est bénigne et se présente sous la forme d'un syndrome grippal (avec un exanthème maculeux dans la moitié des cas), mais il peut survenir des formes graves avec au 4^e ou 5^e jour des hémorragies, voire un choc par fuite capillaire (Dengue Shock Syndrom).

Le Chikungunya, Alphaviridae, transmis par *Aedes Aegypti* ou *Aedes Albopictus*, sévit en Afrique et en Asie et depuis 2005, et apparaît avec une forte incidence sur l'île de la Réunion en 2005 et sur des îles voisines, ainsi qu'en Inde

- La présentation est semblable à celle de la Dengue, à ceci près que surviennent des douleurs articulaires intenses, invalidantes et parfois séquellaires. Ici aussi des formes graves encéphalitiques ou hépatiques sont possibles.

7_2 formes hémorragiques :

Parmi les plus importantes, la fièvre jaune et la fièvre hémorragique de Crimée-Congo :

- la fièvre jaune, Flaviridae, à réservoir selvatique (singe), transmise par *Aedes aegypti*, est présente en Afrique, en particulier l'Afrique de l'Ouest forestière, mais épargne l'Asie et l'Océanie. Elle se déroule en deux phases : une phase "rouge" congestive et une phase ictérique. Elle se présente sous la forme d'une hépatonéphrite aiguë et peut se compliquer d'un syndrome hémorragique et d'une encéphalopathie.
- la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, transmise par la piqûre de tiques, est épidémique en Afrique, endémique en Europe Centrale. Elle est transmissible.

7_3 formes encéphalitiques :

Parmi les plus importantes, la méningo-encéphalite saisonnière européenne à tiques, l'encéphalite japonaise, la fièvre West-Nile :

- la méningo-encéphalite saisonnière européenne à tiques, Flavivirus (pouvant sévir en France, en particulier en Alsace et en Lorraine), est transmise par piqûre de tique dans les zones forestières ou broussailleuses. Après un syndrome grippal, apparaît dans un cas sur trois une méningite ou une méningo-encéphalite ;
- l'encéphalite japonaise, limitée à l'Asie (du Japon à l'Inde), transmise par un diptère de genre *Culex*, sévit en zone rurale, à proximité des rizières ou dans les zones d'élevage de porcs. La présentation est rarement symptomatique mais souvent grave dans ce cas-là.
- le virus du Nil occidental, Flaviridae, transmis par un *Culex*. Il est présent en Amérique du Nord ; une épidémie a été repérée en France en 2003 dans la région de Fréjus-Saint-Raphaël. La présentation est rarement symptomatique mais dans ce cas souvent grave.

8 .Agents étiologiques :

deux arbovirus La dengue et le chikungunya sont deux maladies vectorielles transmises par des arthropodes hématophages, en particulier de la famille des Aedes. On parle donc d'arboviroses, le préfixe «arbo-» provenant de la contraction anglaise de Arthropod-Borne virus.

9 .Le virus de la dengue (DENV) :

Les informations contenues dans ce paragraphe sont tirées des articles de Rosen (1999), Najioullah &al (2012), Vaney et Rey (2011) et Cabezas &al (2005). La dengue représente à l'heure actuelle la plus importante arbovirose humaine tant en terme de morbidité que de mortalité. C'est l'arbovirose la plus répandue au monde. Bien que la maladie ait été connue depuis la fin du XVIIIe siècle, le virus n'a été isolé pour la première fois au Japon qu'en 1943 par Ren Kimura et Susumu Hotta. S'agissant du premier sérotype isolé, il a par la suite été appelé DENV-1. Les deux derniers types de virus n'ont quant à eux pas été découverts avant les années 60.

9.1. Classification Le virus de la dengue (DENV) :

Appartient à la famille des Flaviviridae et au genre Flavivirus qui comprend 70 membres, répartis en plus de huit complexes antigéniques dont le virus la fièvre jaune, celui de l'encéphalite japonaise ou encore le West Nile Virus. Plus de deux tiers de ces Flavivirus sont véhiculés par des moustiques tandis que d'autres sont transmis par des tiques.

Vecteurs	Complexes	Principaux virus	Distribution géographique	Symptômes chez l'Homme
Moustiques	Dengue	DENV-1	Régions tropicales	Fièvre Fièvre hémorragique
		DENV-2		
		DENV-3		
		DENV-4		
	Encéphalite	Encéphalite japonaise	Asie du Sud-Est	Encéphalite
		West Nile	Europe, Asie, Afrique, Amérique	
		Encéphalite de SaintLouis	Etats-Unis	
Fièvre jaune	Fièvre jaune	Afrique, Amérique du Sud	Fièvre Hépatonéphrite	
Tiques	Encéphalite	Encéphalite européenne	Europe, Asie Centrale	Encéphalite
		Fièvre hémorragique d'Omsk	Sibérie	Fièvre hémorragique

Tableau 2. Principaux flavivirus d'intérêt médical.

9.1.2. Structure :

Il s'agit d'un virus enveloppé de 50 nm de diamètre. Son génôme, contenu dans une nucléocapside de 25 à 30 nm, est constitué d'un ARN monocaténaire simple brin de sens positif, de 10703 nucléotides et à haute variabilité. Il s'agit d'un ARN directement codant. La traduction de l'ARN a lieu dans le reticulum endoplasmique rugueux de la cellule-hôte. Il possède un seul cadre de lecture codant pour une polyprotéine précurseur des toutes les protéines virales, structurales (au nombre de trois : E, prM et C) comme non-structurales (au nombre de 7). La protéine C forme la capside, de symétrie polyédrique, et entourée d'une bicouche lipidique dans laquelle s'ancrent des glycoprotéines exposées à la surface du virion et permettant l'adhésion de celui-ci à la cellule-cible. Nous verrons plus tard que ces protéines de surface sont également les cibles principales des anticorps neutralisants produits par l'hôte. De plus ce virus est dit « enveloppé régulier », c'est-à-dire que les protéines d'enveloppe (E) s'associent en homodimères qui eux-même se disposent de manière spécifique, formant une coque externe rigide lui conférant une morphologie sphérique.

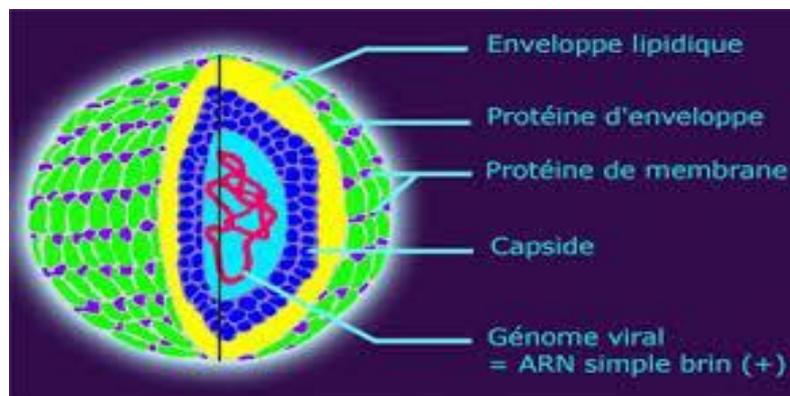


Fig 1. Organisation structurale du virus de la dengue Source

9.1.3. Sérotypes :

Il existe 4 sérotypes distincts : DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4. Chacun d'eux confère une immunité homotypique à vie après infection. En revanche il n'existe aucune protection croisée entre les différents sérotypes. Le terme de dengue primaire est donc employé lors d'une primo-infection chez un individu naïf, tandis que le terme dengue secondaire désigne une infection ultérieure du même individu par un sérotype différent. Chaque sérotype comprend plusieurs génotypes d'origines géographiques diverses et rendant les souches plus ou moins virulentes. Il a cependant été observé que les sérotypes DENV-2 et DENV-3 ont beaucoup plus souvent été isolés dans les cas de dengue sévères voire mortels que DENV-1 et DENV-4. Enfin il semblerait que les cas de dengue secondaire entraînent plus fréquemment des formes plus graves que lors de primo-infection. L'hypothèse avancée ici serait la potentialisation de la réplication virale dans les macrophages et monocytes résultant de taux insuffisants d'anticorps circulant. Il existe une homologie de séquence génétique d'environ 70% entre les différents sérotypes, avec une plus grande similarité entre DENV-1, 2 et 3. L'homologie protéique intersérotypique varie quant à elle entre 60 et 80 %.

9.1.4. Cycle de réplication :

Il a lieu dans le cytoplasme de la cellule-hôte en association étroite avec les membranes intracellulaires (reticulum endoplasmique, appareil de Golgi...). Les premières synthèses commenceraient aux alentours de 10 heures post-infection, moment où les premières protéines virales deviennent détectables. La production de particules virales atteint un maximum environ 24 heures après le début de l'infection.

Le cycle de réplication se déroule comme dans la figure ci-après.

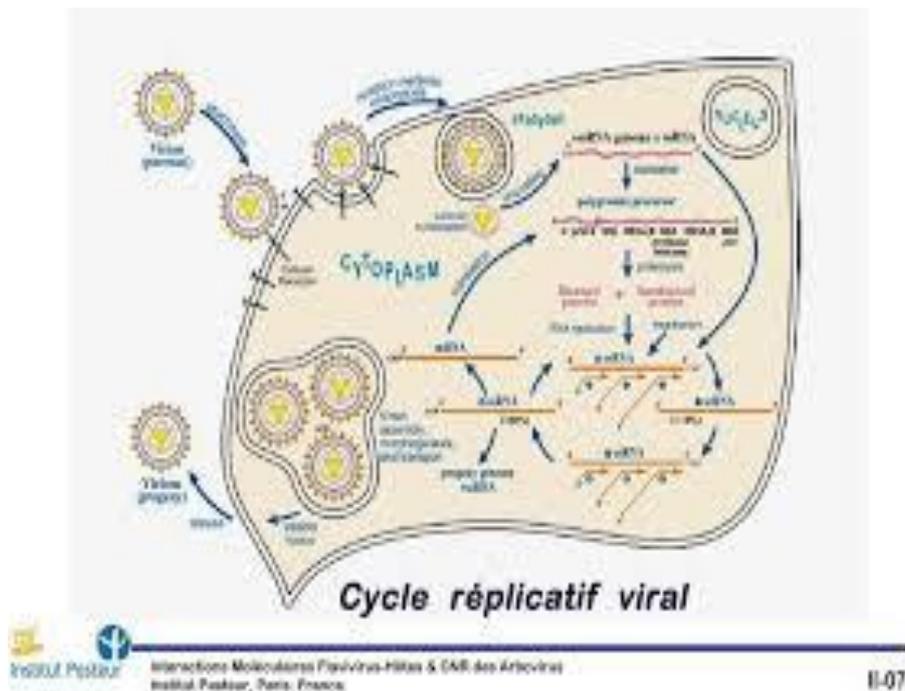


Fig 2. Cycle du virus de la dengue dans une cellule de mammifère.

9.1.5. Pathogénie :

Malgré la forte virémie observée chez l'Homme lors de cas de dengue, les principaux sites de réplication sont mal connus. Les cellules de la lignée macrocytaire avaient premièrement été évoquées comme lieux de réplifications uniques. Cependant cette hypothèse est aujourd'hui soumise à controverse. Une étude histologique d'organes obtenus à l'autopsie de cas mortels a permis d'isoler fréquemment le virus du tissu hépatique mais très rarement des autres tissus lymphoïdes secondaires tels que la rate ou les nœuds lymphatiques. Il ne fait donc presque plus aucun doute sur le fait que le tissu hépatique représente un lieu de réplication privilégié lors de cas mortels de dengue. En revanche des RT-PCR réalisées sur ces mêmes tissus on démontré la présence d'ARN viral dans la majorité des tissus hépatique et splénique prélevés ainsi que dans la moitié des échantillons de nœuds lymphatiques. Ceci combiné à l'impossibilité d'isoler le virus entier dans la majorité de ces mêmes tissus splénique et lymphatique pourraient signifier que ces organes jouent plutôt le rôle de sites d'inactivation et dégradation du virus. La réplication du virus conduit à des effets cytopathiques observables environ 40 heures après le début de l'infection.

Les particules virales sont facilement inactivées à la chaleur (30 minutes à 56°C), par le rayonnement ultra-violet ou encore les détergents lipidiques.

9.1.6. Aire de répartition :

La dengue a été décrite pour la première fois à Philadelphie en 1779 par le Dr. Benjamin Rush même si son origine probable a été identifiée en Afrique. Elle a ensuite été mise en évidence pour la première fois en Afrique de l'Est à la fin du XIXe siècle par Christie (1881) et Hirsch (1883). Depuis la Seconde Guerre Mondiale, l'Asie du Sud-Est présente la plus forte prévalence de dengue au monde. Les 4 sérotypes y ont d'ailleurs été isolés pour la première fois. Après 1945, la campagne de démolition massive ayant eu lieu en Amérique tropicale pour lutter contre la fièvre jaune a permis d'enrayer par la même occasion les possibles cas de dengue. Cependant, le relâchement progressif dans la lutte contre les vecteurs a contribué à l'augmentation progressive des cas de dengue. La prévalence y est donc aujourd'hui bien plus importante qu'auparavant (la deuxième au monde). Le virus de la dengue est donc largement présent dans quasiment toutes les régions intertropicales du monde : Asie du Sud-Est, Inde, Afrique (Nigéria, Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina Faso...), Polynésie et Micronésie, Caraïbes (1963), Amérique centrale, Amérique du sud, Japon (1922), Australie (1916 - 1918). Cependant, alors qu'en Asie (où la prévalence est toujours la plus élevée) et en Amérique tropicale il s'agit d'un problème de santé publique majeur, la maladie n'est pas considérée comme préoccupante en Afrique. Bien que l'on ne sache pas vraiment pourquoi, l'Afrique a toujours été relativement épargnée. En effet, aucune flambée épidémique n'y a été rapportée à ce jour.

9.2. Le virus du Chikungunya :

(CHIKV) Ici encore, la majorité des informations qui vont suivre sont tirées de Vaney et Rey (2011), Tsetsarkin & al. (2011), Powers et Logue (2007). Bien que connu des scientifiques depuis le milieu du XXe siècle, le virus du Chikungunya n'a fait parlé de lui auprès du grand public qu'après les épidémies de 2005- 2006 dans les îles de l'Océan Indien, ayant touché plus de 300 000 personnes. Du fait de sa ressemblance clinique forte avec la dengue, et de la prévalence plus importante de celle-ci, il a très souvent été et est encore sous-diagnostiqué au profit de cette dernière.

9.2.1. Classification :

Le virus du Chikungunya (CHIKV) appartient quant à lui à la famille des Togaviridae et au genre Alphavirus qui comprend autres espèces réparties en huit complexes antigéniques différents.

9.2.2. Structure :

Tout comme DENV, il s'agit d'un virus enveloppé sphérique dont la capsid est à symétrie icosaédrique. L'enveloppe diffère des Flavivirus par le fait qu'elle est constituée de deux glycoprotéines d'enveloppes distinctes E1 et E2 dont les rôles respectifs sont la fusion membranaire (via des endosomes) et la liaison membranaire à la cellule-cible. Le génôme viral est lui aussi un ARN monocaténaire simple brin de sens positif d'environ 11700 nucléotides. Cependant, à la différence de celui de DENV, il possède deux cadres de lecture. A l'extrémité 5', le cadre de lecture code pour 4 protéines non structurales responsables de la réplication cytoplasmique des ARN ainsi que de la modulation des réponses cellulaires antivirales. Le 3^e cadre de lecture de l'extrémité 3' est à l'origine, via un ARN sub-génomique, des 3 protéines structurales majeures : E1, E2 et la protéine de capsid. E1 et E2 sont modifiées ultérieurement, lors de leur transport jusqu'à la membrane virale dans des endosomes dérivant de l'appareil de Golgi de la cellule-hôte.

9.2.3. Cycle de réplication :

Le cycle de réplication de CHIKV est encore largement méconnu. La plupart des mécanismes intracellulaires de réplication n'ont jamais été étudiés et sont donc extrapolés à partir de la connaissance de cycles d'autres Alphavirus. A la différence de DENV, la réplication de CHIKV aurait lieu quasi exclusivement dans le cytoplasme de la cellule-hôte.

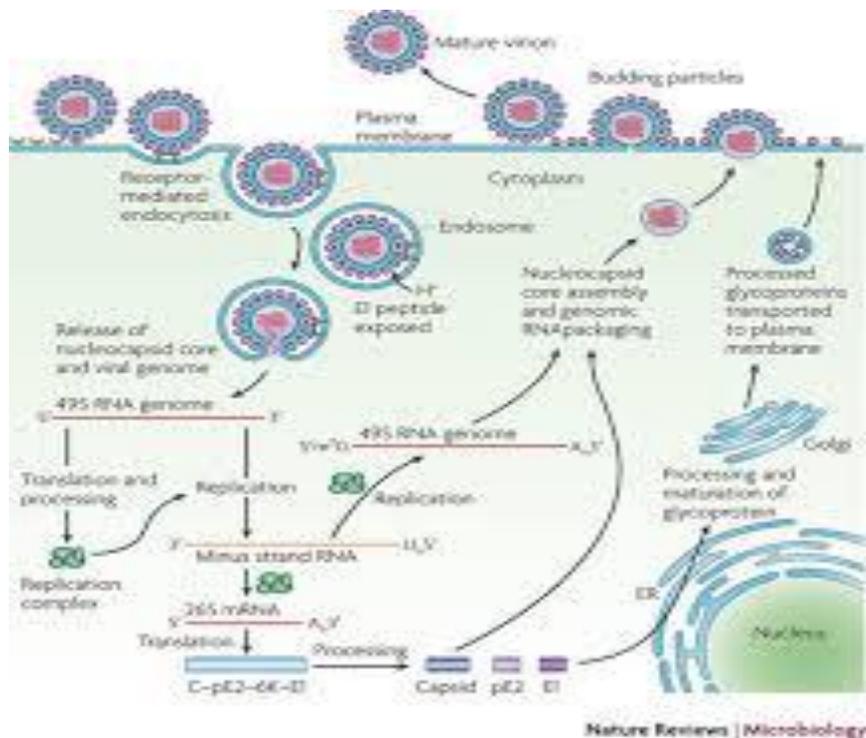


Fig 3. Cycle de réplication supposé du CHIKV dans une cellule de mammifère.

9.2.4. Pathogénie :

Dans une étude de Labadie & al. (2010), il a été montré que les cellules principalement infectées par le virus du Chikungunya sont les cellules mononucléées, en particulier les macrophages et dans une moindre mesure les cellules dendritiques. Cependant, aucune répllication n'a pu être démontrée in vivo dans ces dernières. De plus les cellules endothéliales de divers appareils (méninges spinales, foie, reins, muscles...) seraient des cibles secondaires du virus.

L'infiltration extensive des cellules mononucléées dans les tissus lymphoïdes et hépatiques est d'apparition précoce et pourrait persister chez l'Homme jusqu'à 6 mois postinoculation comme c'est le cas sur les Macaques, servant de modèles dans cette étude. On note également une infiltration mineure des articulations et muscles par ces même cellules. Des RT-PCR en temps réel ont permis de retrouver de l'ARN viral dans les nœuds lymphatiques, la rate et le foie peu de temps après infection, ce qui témoigne de la dissémination rapide du virus et ce dans beaucoup d'organes.

Le profil inflammatoire de la réponse correspondrait à un recrutement précoce des monocytes et macrophages et à l'activation permanente de ces derniers avec en sus sécrétion d'interleukine 6 et dans une moindre mesure de facteur TNF α .

9.2.5. Aire de répartition :

CHIKV comprend 3 génotypes différents, sur la base de son origine géographique : Asian, ECSA (East, Central, South African), West African. Il a été isolé pour la première fois par Ross et Robinson en Tanzanie en 1952, au cours d'une épidémie d'une maladie premièrement assimilée à la dengue. Plusieurs études rétrospectives de Carey ont néanmoins suggéré son implication dans des épidémies à Batavia-Jakarta dès 1779 où il aurait été diagnostiqué à tort comme de la dengue. Entre les années 60 et 90 il a été fréquemment isolé dans de nombreux pays d'Afrique centrale et méridionale ainsi qu'en Afrique occidentale. Parallèlement, de fréquentes flambées épidémiques ont été observées en Inde, Malaisie, Indonésie, ainsi qu'au Myanmar (Birmanie), Pakistan, Vietnam et Cambodge. Si avant 2005 aucune activité n'avait été détectée dans l'océan

Indien, le virus a cette année-là provoqué une épidémie majeure aux Comores puis à la Réunion et l'Île Maurice. On a parallèlement observé une flambée épidémique aux Seychelles et à Mayotte. Son aire de répartition s'étend donc aujourd'hui à toute l'Afrique sub-saharienne et l'Asie du Sud-Est et aux îles de l'Océan Indien. En 2007, le virus est endémique dans 23 pays des régions citées précédemment. De plus, une étude phylogénétique a suggéré l'Afrique de l'Est comme la provenance vraisemblable du virus.

10. Deux maladies, un vecteur commun :

La plupart des informations ci-après sont tirées des publications de Carrieri & al.(2011), Rozeendal (1999), Fontenille (2010) et Relter (2010) Le concept de vecteur a été évoqué pour la première fois dans l'Antiquité où la relation entre la transmission de maladies et les milieux où pullulent des insectes avait été faite. Ainsi il avait été remarqué une corrélation entre les milieux marécageux et les fièvres dites palustres. Il faut attendre 1848, pour que ce concept devienne plus spécifique, le moustique *Aedes aegypti* étant suspecté de jouer un rôle dans la transmission de la fièvre jaune. 33 En 1877, Manson démontre pour la première fois une telle relation par la découverte du rôle du moustique *Culex quinquefasciatus* dans la transmission de la filaire de Bancroft. Le concept de maladie vectorielle est ainsi né.

10.1. Définitions :

10.1.1. Notion de vecteur :

Traditionnellement, est appelé vecteur un organisme qui ne provoque pas lui-même une maladie mais qui disperse l'infection en transportant des agents pathogènes d'un hôte à l'autre.

Certains vecteurs peuvent avoir uniquement un rôle de transport passif lorsqu'ils assurent uniquement une transmission mécanique de l'agent pathogène d'un individu à l'autre (il y a alors seulement stockage de l'agent pathogène dans les pièces buccales du vecteur). C'est le cas par exemple de la transmission de la besnoitiose d'un bovin à l'autre par les piqûres de stomoxes ou taons. Il n'y a ni multiplication, ni transformation

de l'agent infectieux dans le vecteur ; celui-ci joue uniquement le rôle « d'aiguille contaminée ».

En revanche, la majorité des vecteurs sont dits actifs, du fait que l'agent infectieux se multiplie voire subit une transformation biologique dans l'organisme de l'arthropode. C'est ainsi le cas de la dengue et du chikungunya qui se multiplient dans les glandes salivaires du vecteur ; ou encore de *Plasmodium falciparum*, protozoaire responsable du paludisme qui acquiert son pouvoir infectant une fois ingéré par le vecteur.

De plus chez la plupart de ces vecteurs actifs, une transmission verticale de la femelle infectée à sa descendance est possible, permettant ainsi la pérennisation du virus.

10.1.2. Compétence et capacité vectorielle :

La compétence vectorielle est « l'aptitude intrinsèque d'un arthropode hématophage à assurer le développement d'un virus et sa transmission ». Elle mesure ainsi la coadaptation entre un agent pathogène et ses vecteurs. Elle dépend de l'aptitude du vecteur à s'infecter sur un hôte vertébré, à assurer la transformation biologique de l'agent pathogène (et donc son développement) et à pouvoir le transmettre à une autre hôte vertébré. Le vecteur n'est donc pas immédiatement infectant.

La durée d'acquisition de la compétence au cours de laquelle l'agent pathogène se transforme est appelée cycle extrinsèque. Elle dépend également des préférences trophiques et du comportement du vecteur. La capacité vectorielle d'une population de vecteurs est définie comme le nombre moyen de piqûres que les vecteurs, ayant piqué un individu infectant le jour t , infligent à la population d'hôtes pendant le reste de leur vie, une fois achevé le cycle d'incubation extrinsèque. Autrement dit, elle représente le nombre de piqûres potentiellement infectantes qu'un individu peut générer, par l'intermédiaire de la population vectrice, par unité de temps, et constitue donc un indicateur du risque de transmission de la maladie. (Tran & al., 2005) C'est donc une valeur calculée, dépendant de paramètres « extrinsèques » du vecteur tels que les facteurs anthropiques, climatiques et environnementaux influant sur son aptitude à être abondant, à avoir une longévité suffisante, à entretenir des contacts étroits avec des hôtes réservoirs et vertébrés pour assurer la transmission du virus dans la population.

10.2. Systématique :

Tous les vecteurs de la dengue et du chikungunya appartiennent au genre *Aedes* dont la plupart au sous-genre *Stegomyia* et une moindre partie au sous-genre *Diceromyia*. Ils font donc partie de la grande famille des *Culicidae*, communément appelés moustiques, et qui regroupe en 35 genres plus de 3500 espèces. De nombreuses maladies tropicales sont imputables aux moustiques. Cependant, parmi toutes ces espèces, une immense majorité n'est soit pas vecteur d'agents pathogènes pour l'Homme, soit pas vecteur de quoi que ce soit.

10.3. Le genre *Aedes* :

Il contient les nombreux vecteurs de la dengue et du chikungunya. Cependant dans cette partie de l'étude, nous parlerons principalement d'*Aedes albopictus*, le seul présent sous nos latitudes, et dans une moindre mesure d'*Aedes aegypti*, vecteur principal de la dengue et du chikungunya en terme d'implication numérique (notamment en Asie)

10.3.2. Rôle des *Aedes* dans la transmission de la dengue et du chikungunya :

Classiquement, *Aedes aegypti* est de loin considéré comme le moustique plus important en terme de santé publique dans le monde par son implication dans la transmission de la dengue et du fait de son étroite association avec les habitations humaines combinée à ses habitudes alimentaires très anthropophiles. C'est notamment le vecteur de première importance en Asie d'une part par son rôle de vecteur du virus de la dengue mais aussi de la fièvre jaune. Il s'agit du vecteur primaire par excellence de la dengue en milieu urbain. Ainsi, sa forme « domestique » est rarement retrouvée à plus de 100 m d'habitations humaines. Sa compétence et sa capacité vectorielle pour ce virus sont très élevées. Il s'agirait également du vecteur historique du virus Chikungunya puisque jusqu'en 2005, il a été identifié comme le vecteur principal lors d'épidémies humaines (de Lamballerie & al 2008). Ceci est d'autant plus vrai en Asie du fait de sa forte capacité vectorielle dans cette région du monde. Cependant, une étude épidémiologique menée sur les épidémies de l'Océan Indien aurait soulevé l'hypothèse que sa compétence vectorielle est plus faible que celle d'*Aedes albopictus* pour ce virus.

Aedes albopictus quant à lui est très abondant dans l'environnement dit « péri-domestique » en particulier dans les endroits où la végétation est abondante. Du fait de ses habitudes alimentaires plus variées, incluant un nombre important d'espèces non primates, il a longtemps été considéré comme un vecteur secondaire de la dengue du fait de sa compétence vectorielle jugée de ce fait diminuée. Cependant des épidémies de dengue se sont déclarées dans des endroits où seul ce moustique est présent, comme ce fut le cas à Hawaï en 2001-2002. Depuis 1995, il a été identifié par Mitchell comme le second vecteur d'importance de la dengue et de la dengue hémorragique. Concernant la transmission du Chikungunya, il a clairement été identifié comme le vecteur principal lors des épidémies de la Réunion, l'île Maurice et de l'Inde en 2005-2006. De plus, la souche de CHIKV responsable de ces épidémies récentes possède une substitution de l'alanine par la valine sur l'acide aminé 226 de la protéine d'enveloppe E1 (A226V) qui augmente de cent fois sa transmissibilité à *Aedes albopictus*. Ce génotype est maintenant largement prédominant dans toutes les épidémies récentes de Chikungunya, bien que le virus original ne provienne pas de la même souche (Schuffenecker & al., 2006) (comme c'est le cas avec l'épidémie Indienne de 2006 ou de l'Italie en 2007 où cette mutation a été acquise après l'émergence du virus dans le pays). Il s'agit donc d'un phénomène rare dit de « convergence évolutionnelle » résultant de la pression de sélection à laquelle le virus, contraint de s'adapter à un nouveau vecteur, a été soumis (De Lamballerie & al., 2008). Ceci a donc augmenté le nombre de zones géographiques à risque, en regard du pouvoir de colonisation d'*Aedes albopictus* qui ne cesse de s'étendre. Enfin, d'autres membres du genre *Aedes*, tels *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus* et *Aedes opok* pour le sous-genre *Stegomyia* ou encore *Aedes frucifer* et *Aedes taylori* pour le sous-genre *Diceromyia*, sont impliqués dans la transmission zoonotique de la dengue et du chikungunya. Ce sont donc les vecteurs des cycles ruraux ou sylvatiques de ces deux maladies, dont nous reparlerons plus tard.

11.1. L'homme, hôte sensible :

L'Homme est l'hôte définitif de la dengue et du chikungunya. C'est donc chez lui que les virus vont provoquer des signes cliniques. Il est donc dit hôte sensible. C'est à ce jour la seule espèce connue qui développe une expression clinique de ces maladies.

11.1.1. Présentation clinique :

Dans leur forme classique, ces deux maladies provoquent chez l'Homme, un syndrome algo-fébrile d'apparition brutale avec une température corporelle souvent supérieure à 39°C (40°C pour CHIKV) . Leur grande ressemblance clinique associant fièvre, abattement et douleurs articulaires fortes est à l'origine de la découverte tardive du virus du Chikungunya que l'on méprenait à tort pour des cas de dengue. Encore aujourd'hui lors de présentation classique, le diagnostic différentiel uniquement basé sur l'aspect clinique reste difficile.

11.1.2. Cinétique des marqueurs et éléments de diagnostic :

Pour la dengue comme pour le chikungunya, la phase de virémie est courte (environ 7 jours avec un maximum de généralement 10 jours) et survient peu de temps après l'inoculation du virus par le vecteur. La période d'incubation moyenne est de 4 jours mais peut s'étaler de 3 à 7 jours. De plus les signes cliniques se déclarent généralement 2 jours après le début de la phase virémique.

11.1.2.1. La dengue :

Ce paragraphe est intégralement tiré de la publication de Najjoullah &al., de 2012. Un diagnostic biologique précoce, rapide et fiable est essentiel pour la prise en charge des cas cliniques suspectés de forme sévère de dengue. Le diagnostic virologique est également nécessaire à la surveillance épidémiologique. Une thrombopénie progressive, maximale entre les quatrième et septième jours de la maladie, pouvant être très sévère est un élément remarquable lors d'une suspicion de dengue. Une lymphopénie précoce, présente dès le début de la virémie, dure 3 à 5 jours, tandis que la neutropénie secondaire est maximale entre les quatrième et sixième jours de la maladie. De leur précocité et sévérité dépend celle de la maladie. Une numération de formule sanguine en phase critique permet donc de dépister un éventuel début de syndrome de fuite

plasmatique. 49 L'apparition de la fièvre coïncide avec la dissémination du virus dans l'organisme. Elle a lieu 2 jours après le début de la virémie. La réponse immunitaire de l'hôte diffère ensuite si l'on est en présence d'une dengue primaire ou secondaire. Dans le premier cas, les IgM apparaissent en premier, environ 5 jours après le début de la fièvre tandis que les IgG apparaissent quelques jours plus tard et persistent à des taux modérés. Au contraire, lors d'une infection secondaire, elle apparaissent de manière précoce et persistent à des taux élevés. Les IgM ont une cinétique proche de celle de l'infection primaire mais un peu plus précoce et à des taux plus faibles. Elles ne sont pas détectées chez 30% des patients. Les différentes méthodes de diagnostic doivent donc prendre en compte le délai entre le prélèvement et l'apparition des signes cliniques. Ainsi pendant la phase précoce (entre J0 et J5) les techniques diagnostiques directes sont à privilégier. Au contraire après J7 on utilisera des méthodes indirectes. Entre les deux, l'utilisation des deux types de méthode est conseillée.

Parmi les méthodes indirectes, détectant donc les anticorps anti-dengue, on trouve :

- l'inhibition de l'hémagglutination (HI)
- la réaction de fixation du complément (RFC)
- la séroneutralisation
- les tests ELISA et immunochromatographiques

Les trois premières sont les techniques qui étaient utilisées avant l'avènement des techniques ELISA et la commercialisation de plusieurs kits. Le HI est simple, sensible et reproductible mais ne permet pas d'identifier le sérotype et le risque de réaction croisée avec d'autres Flavivirus est non négligeable. Il est de plus nécessaire d'avoir deux sérums pour objectiver la séroconversion, ce qui est rare en pratique. La RFC présente un intérêt relatif car la mise en évidence des anticorps est plus tardive et limitée dans le temps. Parmi les méthodes de séroneutralisation, la plus utilisée est celle des réductions de plages de lyse utile notamment lors d'enquêtes épidémiologiques. Elle permet de grossièrement différencier dengue primaire et secondaire et de déterminer le sérotype lors de dengue primaire. Elle est cependant longue, coûteuse et délicate et donc peu utilisée en routine.

Les tests ELISA et immunochromatographiques, dont les méthodes varient énormément, permettent de manière générale de détecter les IgM et IgG spécifiques de la dengue et prennent une place prépondérante en routine même s'ils n'apportent pas de diagnostic de certitude. Deux principes ont été développés : les techniques indirectes et l'immunocapture. Ainsi, la détection d'IgG ne permet pas d'affirmer une infection récente mais seulement que le sujet a été en contact avec le virus. L'ELISA indirect semble donc plus approprié aux études de séroprévalence tandis que l'ELISA capture est plus pertinent pour le diagnostic d'infections récentes. De la même façon les IgM persistant jusqu'à trois mois lors de dengue primaire, elles ne témoignent pas nécessairement d'une infection récente. Elles peuvent également être faussement positives. L'ELISA ne permet pas d'identifier le sérotype. Cependant ces techniques permettent dans la majorité des cas de distinguer dengue primaire et secondaire (rapport IgM/IgG, avidité des IgG, kits ELISA capture qui ne détectent qu'un taux élevé d'IgG correspondant à une infection secondaire...). Certaines de ces méthodes ont été modifiées pour détecter les IgA, qui persistent moins longtemps et peuvent être retrouvées dans la salive, et les IgE qui seraient significativement plus élevées chez des patients présentant un tableau DHF/DSS. Enfin une technique a été adaptée pour identifier le sérotype mais reste moins fiable en cas de dengue secondaire.

Parmi les méthodes directes on trouve :

- la détection des antigènes viraux
 - l'isolement viral - la RT-PCR quantitative
 - la RT-PCR en temps réel
- Concernant la détection d'antigène, on utilise principalement des anti-corps monoclonaux de la protéine NS1 qui peut être excrétée et détectée chez des patients jusqu'à J9 voire J14. Cela permet donc d'identifier une infection en cours d'évolution et a également permis de diminuer les réactions croisées. Il semblerait que les taux de détection de l'antigène NS1 augmentent parallèlement à la virémie. Cependant la sensibilité et la spécificité de ce test sont médiocres et nécessitent qu'il soit combiné aux méthodes citées précédemment. Sa rapidité et simplicité d'action en font une bonne méthode de dépistage d'urgence, plus précoce (J1 à J5) et permettant donc une meilleure prise en charge.

Un résultat négatif doit conduire à la poursuite du diagnostic car le risque de faux négatif n'est pas négligeable. L'isolement viral est considéré comme le Gold Standard dans le diagnostic de l'infection. Il existe quatre méthodes dont la plus couramment employée est la culture sur lignée cellulaire de moustique. On observe l'apparition d'effets cytopathiques en sept à quinze jours. Une confirmation et sérotypage sont effectués par immunofluorescence indirecte ou RT-PCR (sérotypage uniquement). La culture peut être affectée par une trop faible virémie et dépend donc directement du délai entre le prélèvement et l'apparition des signes cliniques (idéalement < 5 jours). Elle reste aujourd'hui l'apanage des CNR ou laboratoires de recherche. 52 Plusieurs RT-PCR qualitatives conventionnelles, détectant et typant le DENV ont été développées. Celle ayant la meilleure sensibilité serait la RT-PCR de Lanciotti. Les RT-PCR en temps réel permettent cependant une détection plus rapide. Elles ont été développées selon deux techniques : TaqMan et SybrGreen. La majorité d'entre elles permettent la quantification du virus dans le sang. Plusieurs paramètres semblent ainsi influencer sur la charge virale plasmatique au cours d'une infection. La durée entre le prélèvement et le début des signes cliniques en est un élément déterminant mais elle pourrait aussi varier en fonction du sérotypage et du fait que l'on soit en présence d'une dengue primaire (virémie plus élevée) ou secondaire. La clairance du virus et des complexes immuns serait plus lente dans les DHF/DSS. Ces méthodes sont de plus en plus utilisées dans le diagnostic précoce d'une infection et nécessiteraient une meilleure standardisation pour leur emploi en routine.

11.1.2.2. Le chikungunya :

Sur le plan biologique, les modifications sont relativement non spécifiques. Il existe d'importantes modifications des taux sanguins de lymphocytes et de plaquettes en phase aiguë d'infection par le CHIKV. Cette lymphopénie semble toucher toutes les souspopulations lymphocytaires. Sa durée, courte chez l'enfant, est variable chez l'adulte. Il existe également une diminution plus modérée voire très modérée chez les enfants de moins de 2 ans du nombre de plaquettes. La protéine C réactive est le plus souvent inférieure à 50mg/litre. Il y a une élévation fréquente des transaminases (Gauzères, 2011). Globalement, le virus chikungunya fonctionne sur le même modèle que celui de la dengue. La virémie apparaît un jour avant le début des signes cliniques et dure environ jusqu'à J7. La réponse immunitaire commence à partir du quatrième ou cinquième jour avec l'apparition des IgM qui peuvent persister plusieurs semaines ou mois. Les IgG quant à elles sont détectables aux alentours du 15e jour et persistent plusieurs années. Il existe cependant des réactions croisées avec les IgM de la dengue. Comme pour la dengue il existe des méthodes directes et indirectes de détection.

Les plus couramment employées en routine sont respectivement la RT-PCR en phase virémique et la sérologie par méthode ELISA, en tenant compte des délais d'apparition des anticorps. Un kit de détection des ARN est en cours de développement.

11.1.3. Quelques chiffres :

11.1.3.1. La dengue :

La dengue est l'arbovirose la plus répandue dans le monde. Sa prévalence est la plus élevée en Asie tropicale, Amérique tropicale et sub-tropicale alors qu'elle est la plus faible en Afrique. Son incidence mondiale a fortement augmenté dans les dernières décennies. Plus de 2,5 milliards de gens vivraient aujourd'hui dans des zones à risque épidémique. Cela représente 40% de la population mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que 50 à 100 millions d'infections par la virus de la dengue auraient lieu chaque année dans le monde. Avant 1970, seulement 9 pays avaient connus des épidémies de dengue. La maladie est aujourd'hui endémique dans plus de 100 pays africains, américains, méditerranéens (notamment dans sa partie Orientale), du sud-est

asiatique et du Pacifique occidental. Ces deux dernières étant les régions les plus sérieusement affectées (WHO, fact sheet n° 117, janvier 2012). En 2008, le nombre de cas en Amérique, Asie du Sud-Est et Pacifique occidental a dépassé 1,5 millions et en 2010 la barre des 2,2 millions y a été dépassée. Le nombre de cas rapportés récemment ne cesse d'augmenter. 54 En 2010, pour les Amériques seulement, on a noté 1,6 millions de cas humains dont 49 000 étaient des cas de dengue sévère (DF avec syndrome hémorragique, DHF/DSS). Le pourcentage de réactions sérologiques positives dans les régions endémiques d'Asie et d'Afrique est élevé : sur une étude réalisée en 1977 au Nigéria, 45% de la population est immunisée contre la dengue 2. Les adultes le sont plus que les enfants et la population urbaine plus que la population rurale (Fagbami & al., 1977). On retrouve des chiffres similaires en Asie tropicale. Non seulement le nombre de cas et de zones atteintes ne cesse d'augmenter mais on voit également apparaître des cas d'épidémies « explosives », d'apparition brutale et massive. La menace d'une possible épidémie de dengue est maintenant prise en considération en Europe, depuis que des cas autochtones ont été rapportés pour la première fois en Croatie et en France en 2010 ; le nombre de cas importés ne cessant quant à lui d'augmenter. On estime à 500 000 le nombre de patients hospitalisés chaque année pour des cas de dengue sévères, dont une large majorité est représentée par des enfants. La létalité de la maladie est d'environ 2,5 %.

11.1.3.2. Le chikungunya :

Le chikungunya a été identifié dans presque 40 pays sous forme endémique ou épidémique. Depuis son identification en Tanzanie en 1952, il n'avait jusqu'à récemment causé que de légères flambées périodiques en Asie et en Afrique. Une épidémie par an était généralement rapportée dans l'une de ces régions du monde. Il y en eût très peu dans les années 90. Elles sont en revanche devenues beaucoup plus fréquentes et ubiquistes à partir des années 2000. La première épidémie massive a été rapportée en Indonésie en 2003. En 2005-2006, l'épidémie ayant frappé l'Océan Indien a fait plus de 272 000 victimes à l'Île Maurice et sur celle de la Réunion, dont plus de 200 000 habitants de cette dernière, soit près de ¼ de sa population. Cette épidémie a fait 250 morts, ce qui représente une première dans la mortalité associée à cette maladie et a donc soulevé la question de la virulence de la souche impliquée, en rapport avec la sévérité accrue des manifestations. En 2006, l'épidémie Indienne a touché plus d'1,5 millions de personnes. Enfin en Juillet 2007, l'importation d'un cas dans le village de Ravenna, sur la côte Italienne où *Aedes albopictus* était déjà implanté, a provoqué une épidémie de près de 250 cas avérés. Ceci a donc confirmé que la transmission d'arboviroses zoonotiques par *Aedes albopictus* était possible en Europe (WHO, Dengue control « Chikungunya »).

Traitement prophylactique :

a) Prophylaxie passive :

C'est la **lutte antivectorielle** possible seulement en milieu urbain. Aux mesures communes au paludisme s'ajoutent l'isolement du malade et des sujets-contacts sous moustiquaire pendant les 6 premiers jours de la maladie, encore le meilleur moyen de limiter l'extension d'une épidémie.

b) Prophylaxie active spécifique: la vaccination antiamarile :

C'est l'arme la plus efficace et la plus sûre. Le vaccin actuellement préféré est préparé à partir d'une souche vivante atténuée 17D Rockefeller, utilisable en 1 sous-cutanée unique mais qui doit être conservé au froid. L'efficacité est effective au 10^oj et dure 10ans. La vaccination donne lieu à la délivrance d'un certificat international de vaccination (CIV), valide dans cet intervalle de temps.

L'association vaccinale est possible dans le même temps, sinon il faut respecter un délai de 10j avant et après l'injection. Toutefois, l'association avec les vaccins bactériens inactivés est déconseillée (TAB et anticholérique, plus utilisés). Les réactions secondaires sont retardées de quelques jours et sont du type polyalgies fébriles, correspondant à la virémie. Les contre-indications sont les suivantes excluant depuis peu la grossesse:

- allergie à l'oeuf vraie
- déficit immunitaire congénital ou acquis
- affection maligne évolutive
- enfant < 6ans

NB: il existe d'autres vaccinations contre certaines arboviroses, en particulier l'encéphalite à tiques sévissant en Europe et l'encéphalite japonaise. Cette dernière est faite sur le territoire. En outre, la vaccination anti-amarile aurait un effet protecteur sur les dengues mais cela n'a jamais été prouvé.

Les arboviroses sont des zoonoses sévissant surtout dans les régions intertropicales. Malgré la variété des virus et des manifestations cliniques, plusieurs tableaux peuvent être individualisés: la dengue, les méningo-encéphalites et les fièvres hémorragiques aux évolutions variables. Seule la fièvre jaune appartenant à ce dernier groupe est accessible à une prophylaxie vaccinale efficace.

CONCLUSION

Les arboviroses sont des zoonoses sévissant surtout dans les régions intertropicales. Malgré la variété des virus et des manifestations cliniques, plusieurs tableaux peuvent être individualisés: la dengue, les méningo-encéphalites et les fièvres hémorragiques aux évolutions variables. Seule la fièvre jaune appartenant à ce dernier groupe est accessible à une prophylaxie vaccinale efficace.

Cette étude nous a donc permis de prendre conscience que dengue et chikungunya, auparavant classées au rang d'arboviroses tropicales ont acquis le pouvoir d'émerger dans des climats tempérés, en particulier en Europe occidentale. L'implantation du vecteur *Aedes albopictus* sur le pourtour méditerranéen depuis le début des années 80 avait déjà soulevé le problème du risque de voir apparaître des épidémies liées aux nombreux virus que peut vectoriser ce moustique. Cependant jusqu'à la fin des années 2000, la surveillance des risques de dissémination d'arboviroses en Europe n'avait jamais mis en évidence de transmission locale par *Aedes albopictus*. En 2007, l'épidémie italienne de chikungunya a fait basculer l'Europe du risque à la réalité : pour la première fois, une arbovirose tropicale a pu être transmise par un vecteur implanté et non éradicable en Europe. La circulation de virus a cependant été définitivement arrêtée à la fin de l'année 2007. En 2010, des cas de dengue et chikungunya autochtones ont été rapportés en France et en Croatie, faisant à nouveau craindre une épidémie. Le nombre de cas cliniques est cette fois resté très restreint (pas plus de deux à chaque fois), même si le foyer de transmission a sans doute concerné plus de personnes en réalité, qui n'ont pas été détectées. L'émergence d'arboviroses tropicales est donc bel est bien possible en Europe. Ceci est dû d'une part à la présence de l'un de leurs vecteurs principaux sur le territoire, mais aussi à l'importation de cas infectés virémiques. Les cas autochtones détectés montrent donc que dans certaines conditions, le moustique-tigre est capable même en Europe de s'infecter sur un patient virémique et de transmettre le virus à une tierce personne. On pourrait donc craindre, au vu de la non-immunité de la plus grande

partie des Européens face à ces virus, de voir apparaître des flambées épidémiques comme c'est le cas dans les pays endémiques lors de l'introduction d'un cas dans une population naïves. Or ces cas de transmission restent cependant très limités en comparaison du nombre de cas importés partout en Europe et donc potentiellement infectants. Il semblerait donc que cela soit dû en premier à la plus faible probabilité de rencontre entre un hôte virémique et un moustique vecteur du fait d'une faible pression d'infection ¹²² mais aussi d'une population de vecteur encore limitée. Il faut donc des conditions spatiales et temporelles appropriées pour que la transmission puisse avoir lieu ; ce qui reste rare. De plus en tant que maladies à déclaration obligatoire, tous les cas importés suspects ou confirmés et cas autochtones sont étroitement surveillés. En cas d'émergence, un plan de démoustication active est mis en place, ce qui permet de limiter drastiquement les populations de vecteurs. Ceci est par ailleurs bien plus facile à réaliser en Europe que dans les pays tropicaux humides où ceux-ci pullulent. Enfin le climat tempéré n'est pas favorable à la survie des virus qui se multiplient et survivent tout au long de la vie d'un Aedes adulte infecté mais ne sont transmis que rarement à la descendance. Or en Europe les adultes meurent à l'automne donc seule la transmission ovarienne permettrait de voir éclore des œufs infectés, donnant vie à des adultes porteurs. Mais si elle existe, elle n'est pas systématique. Cette barrière climatique d'une part, et biologique d'autre part, ne permet donc pas aux virus de s'installer durablement en Europe pour l'instant. Le risque d'émergence massive et d'installation des ces arboviroses, comme elles le sont dans les pays tropicaux est donc pour l'instant très limité en Europe, d'autant plus que la surveillance et la vigilance accrue diminuent encore les possibilités de transmission. Cependant, le réchauffement climatique pourrait à terme poser un réel problème s'il permettait à la fois une élévation des températures moyennes et un dérèglement du schéma historique de pluviométrie européen, évoluant alors vers de très fortes pluies, type mousson. On verrait ainsi apparaître des conditions climatiques beaucoup plus favorables à la présence de vecteurs tout au long de l'année les rendant donc bien plus difficiles à combattre. Le chamboulement actuel du climat européen soulève donc indéniablement des interrogations quant au passage à la réalité d'un tel scénario. Le seul rempart subsistant contre une flambée de ces maladies serait

donc d'en empêcher l'importation. Impuissant devant les caprices de la nature, démunis face à l'importation de ces virus, l'enjeu majeur de l'émergence de ces arboviroses en Europe réside donc à la fois dans la surveillance accrue et la déclaration de tous les cas ainsi que dans la régulation du moustique vecteur.

BIBLIOGRAPHIE

AGUILAR-SETIEN A., ROMERO M.L., SANCHEZ-HERNANDEZ C., FIGUEROA R., JUAREZPALMA L.P., GARCIA-FLORES M.M, VAZQUEZ-SALINAS C., SALAS-ROJAS M., HIDALGOMARTINEZ A.C., AGUILAR PIERLE S., GARCIA-ESTRADA C., RAMOS C. (2008) – Dengue virus in Mexican bats. *Epidemiology and Infectiology*. 136 : 1678–1683.

ALLWIN R. (2011) – Significant increase in travel-associated dengue fever in Germany. *Medical Microbiology and Immunology*. 200(3) : 155-159.

ANGELINI R., FINARELLI R.C., ANGELINI P., PO C., PETROPULACOS K., MACINI P., FIORENTINI C., FORTUNA C., VENTURI G., ROMI R., MAJORI G., NICOLETTI L., REZZA G., CASSONE A. (2007a) – An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Eurosurveillance* [en ligne]. 12(36) : pii=3260. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3260>

ANGELINI R., FINARELLI R.C., ANGELINI P., PO C., PETROPULACOS K., MACINI P., , FORTUNA C., VENTURI G., MAGURANO F., FIORENTINI C., MARCHI A., BENEDETTI E., BUCCI P., BOROS S., CIUFOLINI M.G., ROMI R., MAJORI G., NICOLETTI L., REZZA G., CASSONE A. (2007b) – Chikungunya in north-eastern Italy : a summing-up of the outbreak. *Eurosurveillance* [en ligne]. 12(42) : pii=3313. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3313>

ARMENGAUD A. (2011) – Emergence du Chikungunya et de la dengue autochtones en France métropolitaine en septembre 2010. Journées de l'Institut de Veille Sanitaire, 28-29 avril 2011, Paris. *Cire sud Marseille*. 22p.

BURDINO E., MILIA M.G., SERGI G., GREGORI G., ALLICE T., CAZZATO M.L., LUCCHINI A., LIPANI F., CALLERI G., OROFINO G., DI PERRI G., GHISSETTI V. (2011) – Diagnosis of dengue fever in North-West Italy in travellers from endemic areas : a retrospective study. *Journal of Clinical Virology*. 51(4) : 259-263.

CABEZAS C. et « Groupe de travail Dengue » (2005) – Dengue en el Peru : aportes para su diagnostico y control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 22(3) : 212-228

CAMINADE C., MEDLOCK J.M., DUCHEYNE E., MC INTYRE K.M., LEACH S.,
BAYLIS M., MORSE A.P. (2012

CARDOSA J., OOI M.H., TIO P.H., PERERA D., HOLMES E.C., BIBI K., ABDUL
MANAP Z. (2009) – Dengue virus serotype 2 from sylvatic lineage isolated from a
patient with dengue hemorrhagic fever. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 3 : e423.
doi:10.1371/journal.pntd.0000423