

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA
LUTTE CONTRE LES ARBOVIROSES (DENGUE ET
CHIKUNGUNYA) : EXEMPLE D'ÉPIDÉMIES A LA
REUNION**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 21 mars 2014

par

Aurélie BACQ

née le 17 avril 1986, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Gilles DreyfussPrésident

M. Bertrand Courtioux, Maître de Conférences Juge

M. Bertrand Moreau, Docteur en Pharmacie Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA
LUTTE CONTRE LES ARBOVIROSES (DENGUE ET
CHIKUNGUNYA) : EXEMPLE D'ÉPIDÉMIES A LA
REUNION**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 21 mars 2014

par

Aurélié BACQ

née le 17 avril 1986, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Gilles DreyfussPrésident

M. Bertrand Courtioux, Maître de Conférences Juge

M. Bertrand Moreau, Docteur en Pharmacie Juge

REMERCIEMENTS

A mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Gilles Dreyfuss

Professeur émérite de l'Université de Limoges

Merci de m'avoir fait le grand honneur de diriger cette thèse et d'en présider le jury. Merci également de m'avoir guidée tout au long de ce travail et de vous être rendu si disponible.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Aux membres du Jury,

Monsieur Bertrand Courtioux,

Maître de Conférences de l'Université de Limoges

Pour avoir spontanément accepté de faire partie de ce jury de thèse, recevez ici mes plus sincères remerciements et l'expression de ma reconnaissance.

Monsieur Bertrand Moreau,

Docteur en Pharmacie

Merci de me faire le plaisir de siéger dans ce jury. Merci pour vos conseils avisés tout au long de mes études.

Merci à vous et à Monsieur Stéphane Moreau de m'avoir accueillie lors de mes stages de première, troisième et quatrième années et ainsi, d'avoir participé à ma formation.

Soyez assurés de ma sincère gratitude.

A Monsieur Frédéric Le Bot,

Docteur en Médecine

Médecin Conseillé Technique du Recteur, Médecine de Prévention de la Réunion

Je tiens à remercier le Docteur Le Bot pour son accueil et sa disponibilité. Votre aide et vos informations ont contribué à l'élaboration de ce travail et je vous en suis reconnaissante.

A Ma Famille,

Papa, Maman, merci pour le soutien et l'amour sans faille et sans condition que vous m'avez apportés durant ces études et plus largement depuis que je suis née. Merci d'avoir fait de moi une enfant, une jeune fille, une jeune femme épanouie et heureuse. Grâce à vous, j'ai toutes les cartes en main, alors à moi de jouer !

Mon Nanou, mon grand frère protecteur, merci d'avoir pris ce rôle autant à cœur et de l'avoir rempli à merveille. Mon Toto, mon petit frère, merci pour ton humour et ta présence. Il est loin le temps où vous me faisiez croire qu'une dent me poussait sur la tête...

A mes mamies, à mes papis,

Mamie, merci de ne pas être une grand-mère ordinaire...

A mes arrières grands-mères, Mamie Delaine et Mamie Denise

A ma nièce Valentine et à sa maman

A mes amis,

Mon Rémi, merci pour tous ces fous-rires, toutes ces chutes et tous ces rhums ; merci Val pour ton calme en toutes circonstances ! Merci Alex pour tes bons conseils ; merci Romain pour ces longues conversations ô combien enrichissantes ; merci Loulou pour ces révisions de rattrapages : pas toujours les plus efficaces mais les meilleurs !

Un grand merci à toi ma Sophie pour ta force et ton soutien. Merci Arnaud pour tes conseils quant à la rédaction de cette thèse. Merci Ben d'avoir rendu ces mois d'écriture bien plus agréables.

Merci à vous tous et aux autres (Quentin, Mat, Alex, Juliette, Alexia, Max, Mehdi, Chb, Diane,...) pour tous ces bons souvenirs : les Noëls, anniversaires, lundis soirs improbables, repas, vacances, kebab, séances télé,...

A Simon,

Merci pour ces cinq belles années... quasiment que de bons moments passés avec toi, il m'est impossible de les citer mais je sais que tu sais ! Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

Merci à tes parents et à Pauline de m'avoir accueillie pendant six mois et d'avoir tout fait pour que je me sente bien sur ton île.

CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

DESMOULIÈRE Alexis

PHYSIOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

MAMBU Lengo

PHARMACOGNOSIE

ROUSSEAU Annick

BIOSTATISTIQUE

VIANA Marylène

PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

LACHÂTRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT

ROGEZ Sylvie

BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :** (en détachement)

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

MAMMARI Nour (1/10/13 au 31/08/14)

MICROBIOLOGIE

VEDRENNE Nicolas (1/11/13 au 31/08/14)

CHIMIE ANALYTIQUE

SOMMAIRE

Remerciements.....	2
Corps enseignant de la faculté de Pharmacie de l'Université de Limoges.....	5
Sommaire.....	10
Introduction.....	13
Partie I : La triade infectieuse.....	15
1 Deux arbovirus.....	15
1.1 Le virus de la dengue (DENV).....	15
1.1.1 Classification et structure.....	15
1.1.2 Quatre sérotypes.....	18
1.1.3 Cycle viral.....	19
1.2 Le virus du chikungunya (CHIKV).....	20
1.2.1 Classification et structure.....	20
1.2.2 Cycle de réplication.....	23
1.3 Répartition géographique et historique des virus de la dengue et du chikungunya.....	25
1.3.1 De la dengue.....	25
1.3.2 Du chikungunya.....	26
2 Les vecteurs.....	27
2.1 Quelques définitions.....	27
2.1.1 Notion de vecteur.....	27
2.1.2 Capacité et compétence vectorielle.....	27
2.2 Implication d' <i>A. aegypti</i> et d' <i>A. albopictus</i> dans la transmission des virus de la dengue et du Chikungunya.....	28
2.3 Etude des <i>Aedes</i>	29
2.3.1 Classification.....	29
2.3.2 Description morphologique.....	30
2.3.3 Cycle biologique.....	32
2.3.4 Cycle de transmission.....	35
2.4 Répartition géographique actuelle d' <i>A. aegypti</i> et d' <i>A. albopictus</i>	36
3 Les maladies.....	38
3.1 Les hôtes.....	38
3.2 La dengue.....	39
3.2.1 Introduction.....	39
3.2.2 Phase fébrile.....	40
3.2.3 Phase critique.....	41
3.2.4 Phase de convalescence.....	42
3.2.5 Dengue sévère.....	42

3.3	Le chikungunya	42
3.3.1	Forme aiguë typique	42
3.3.2	Forme chronique.....	43
3.3.3	Formes neurologiques	43
3.3.4	Formes hépatiques	44
3.3.5	Formes hémorragiques.....	44
3.3.6	Signes biologiques.....	44
3.4	Cas particulier de la femme enceinte	45
3.4.1	Femme enceinte touchée par le DENV	45
3.4.2	Femme enceinte touchée par le CHIKV	45
4	Diagnostic biologique	47
4.1	De la dengue.....	47
4.1.1	Cinétique des marqueurs biologiques	47
4.1.2	Stratégie de diagnostic	49
4.2	Du chikungunya	52
4.2.1	Cinétique des marqueurs biologiques	52
4.2.2	Stratégie du diagnostic	53
5	Prise en charge et traitement	54
5.1	Introduction : maladies à déclaration obligatoire.....	54
5.2	De la dengue.....	54
5.2.1	Evaluation globale	54
5.2.2	Prise en charge et traitement des patients du groupe A.....	55
5.2.3	Prise en charge et traitement des patients du groupe B.....	55
5.2.4	Prise en charge et traitement des patients du groupe C.....	55
5.3	Du chikungunya	56
5.3.1	Traitement symptomatique	56
5.3.2	Traitements spécifiques.....	57
Partie II : Exemple de la Réunion : Epidémies et lutte contre la dengue et le chikungunya...		60
1	Déroulement de l'épidémie réunionnaise.....	60
1.1	Epidémie de dengue de 2004.....	60
1.2	Epidémie de chikungunya de 2005-2006.....	61
1.3	Mars 2006 : cas d'une co-infection dengue-chikungunya ?	64
1.4	Evolution post-épidémique	65
1.4.1	Evolution de la dengue depuis 2004	65
1.4.2	Evolution du chikungunya depuis 2006.....	66
2	Le système de surveillance du chikungunya et de la dengue à la Réunion	66
2.1	Présentation du système de surveillance	67
2.2	Définition des cas.....	67
2.3	Evolution du système en fonction de la situation épidémiologique.....	68

2.4	Les limites du système	69
3	La lutte anti-vectorielle à la Réunion.....	70
3.1	Les interventions autour des cas de maladies vectorielles signalés	71
3.2	La surveillance entomologique d' <i>A. albopictus</i>	72
3.3	L'éducation sanitaire et la mobilisation sociale	73
3.4	Les produits insecticides utilisés par la LAV	74
3.5	La protection individuelle	76
3.5.1	Les répulsifs cutanés	76
3.5.2	Les produits d'imprégnation des tissus et moustiquaires	78
3.6	Technique de l'Insecte Stérile (TIS) : une lutte sans insecticide	79
3.6.1	Principe	80
3.6.2	Mise en place à la Réunion.....	81
4	Situation en France métropolitaine	82
5	Le rôle du pharmacien d'officine.....	85
5.1	A la Réunion	85
5.1.1	En permanence	85
5.1.2	En période épidémique.....	86
5.2	En métropole.....	86
	Conclusion.....	88
	Liste des figures.....	90
	Liste des tableaux.....	92
	Liste des annexes.....	93
	Liste des abréviations.....	94
	Bibliographie.....	97
	Annexes.....	102
	Serment de Galien.....	104

INTRODUCTION

Les arthropodes sont vecteurs de maladies et ont parfois influencé le cours de l'Histoire. Les puces ont, par exemple, été à l'origine de trois épidémies mondiales de peste ayant tué des millions de personnes. A la fin du XVIIIème siècle, la fièvre jaune a ralenti le percement du canal de Panama en tuant 20 000 ouvriers. Le paludisme est aujourd'hui encore un frein au développement socio-économique de certains pays.

Les maladies transmises peuvent être dues à des virus (Tableau 1), à des parasites ou à des bactéries. Le sujet de cette thèse porte sur deux virus : celui de la dengue et celui du chikungunya.

Tableau 1: Principales arboviroses
(Ripert 2007)

Famille	Genre	Espèce
Flaviviridae	<i>flavivirus</i>	Fièvre jaune (M)
		Dengue 1, 2, 3, 4 (M)
		Encéphalites japonaise et Saint Louis (M)
		Fièvre hémorragique d'Omsk (T)
		West Nile (M), Encéphalites à tique européennes (T)
Togaviridae	<i>alphavirus</i>	Chikungunya (M), O'Nyong Nyong (M), Sindbis (M)
		Encéphalites équine Est, Ouest, du Venezuela (M)
Bunyaviridae	<i>bunyavirus</i>	Bunyamwera (M), Bwamba (M), Guam (M), Tahina (M)
	<i>nairovirus</i>	Fièvre hémorragique Crimée-Congo (T)
	<i>phlebovirus</i>	Fièvres de la vallée du Rift (M et T) et des 3 jours (P)
Reoviridae	<i>orbivirus</i>	Kemerovo (T), Lebongo (M), Orungo (M), Colorado (T)

Transmission par : moustique (M), phlébotomes (P), tiques (T)

L'infection par le virus chikungunya est une arbovirose, c'est-à-dire une infection transmise par les arthropodes, et dans ce cas par les moustiques. Elle a été décrite pour la première fois en Tanzanie en 1952, ce qui lui a valu son nom qui signifie en swahili « qui marche courbé en avant », évocateur des symptômes de la maladie qui provoque une fièvre intense et des arthralgies diffuses.

En 2005, le chikungunya a frappé la région de l'Océan Indien, touchant les Comores, Mayotte et l'île Maurice, puis l'île de la Réunion où il a provoqué une crise sanitaire d'une ampleur inégalée : près de 300 000 personnes ont été touchées par l'épidémie et ce finalement avec une très grande rapidité. Cette flambée épidémique a mis à l'épreuve le système de veille sanitaire, le système de soins et l'organisation de la gestion de la crise.

La dengue est également une arbovirose. Elle menace 3,6 milliards de personnes vivant dans plus de 125 pays et territoires endémiques. Chaque année, entre 70 et 500 millions de cas de dengue sont déclarés avec 21 000 décès. Les formes graves de la dengue sont devenues l'une des principales causes d'hospitalisation et de décès dans la plupart des pays d'Asie et d'Amérique latine.

Les vecteurs de ces maladies sont des moustiques *Aedes*. Leur connaissance et leur surveillance sont indispensables à la prévention et à la lutte contre ces affections.

Le présent document a pour objectif de déterminer la situation concernant les moustiques invasifs et vecteurs que sont les *Aedes* et la dengue et le chikungunya, maladies qu'ils entraînent. Nous verrons le cadre d'action établi lors des épidémies survenues à la Réunion et déterminerons la place du pharmacien d'officine dans ce contexte.

Pour cela, la première partie sera consacrée à l'étude de la triade infectieuse virus-vecteur-hôte, suivie des signes cliniques, du diagnostic et de la prise en charge des patients.

Dans une deuxième partie, le cas de la Réunion sera décrit avec son épidémiologie, son système de surveillance et sa lutte anti-vectorielle. Enfin, après avoir brièvement abordé le cas de la France métropolitaine, nous nous arrêterons sur le rôle du pharmacien d'officine.

PARTIE I : LA TRIADE INFECTIEUSE

1 Deux arbovirus

La dengue et le chikungunya sont deux maladies vectorielles transmises par des arthropodes hématophages, les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* essentiellement. On parle d'arbovirus pour « Arthropod-Borne Virus ».

1.1 Le virus de la dengue (DENV)

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.

1.1.1 Classification et structure

(Marianneau 1998; Ripert 2007; Institut Louis Malardé 2013)

1.1.1.1 Classification

Le virus de la dengue appartient à la famille des *Flaviviridae* qui regroupe trois genres, basés sur des similitudes en termes de morphologie des virions, d'organisation génomique et de stratégie de réplication de l'ARN : les *flavivirus*, les *pestivirus* et les *hépacivirus*. Ces trois genres possèdent des propriétés biologiques différentes et ne présentent pas de réactions sérologiques croisées.

Le virus DEN appartient au genre *flavivirus*, (Tableau 2) comme le virus de la fièvre jaune (FJV) ou celui du West Nile (WNV). Ce genre comprend plus de 68 membres, classés en 8 complexes principaux sur la base de leur réactivité sérologique. Plus de deux tiers de ces *flavivirus* sont véhiculés par des moustiques tandis que d'autres sont transmis par des tiques.

Tableau 2 : Principaux *flavivirus* d'intérêt médical

(Ripert 2007)

Vecteurs	Complexe	Principaux virus	Distribution géographique	Symptômes chez l'Homme
Moustiques	Dengue	DENV-1 à 4	Régions tropicales	Fièvre / Fièvre hémorragique
	Encéphalite	Encéphalite japonaise	Asie du Sud-Est	Encéphalite
		West Nile	Europe, Asie, Afrique, Amérique	
		Encéphalite de Saint Louis	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

Il existe quatre sérotypes du virus de la Dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4) capables de causer l'ensemble des signes des plus asymptomatiques aux plus graves. Plusieurs d'entre eux peuvent se retrouver à l'état endémique en un même lieu géographique alors appelé zone d'hyper-endémie.

1.1.1.2 Structure

Comme les autres *flavivirus*, le virus de la Dengue est constitué d'un génome d'ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb, entouré d'une nucléocapside de 25 à 30 nm de diamètre. Cette nucléocapside est elle-même recouverte d'une enveloppe lipidoprotéique. Le virion mature a l'aspect d'une particule sphérique lisse d'environ 50 nm de diamètre (Figure 1).

Il s'agit d'un ARN directement codant. Sa traduction a lieu dans le réticulum endoplasmique rugueux de la cellule cible. Il possède un seul cadre de lecture codant pour une polyprotéine précurseur de toutes les protéines virales, structurales (C, E, prM), et non structurales.

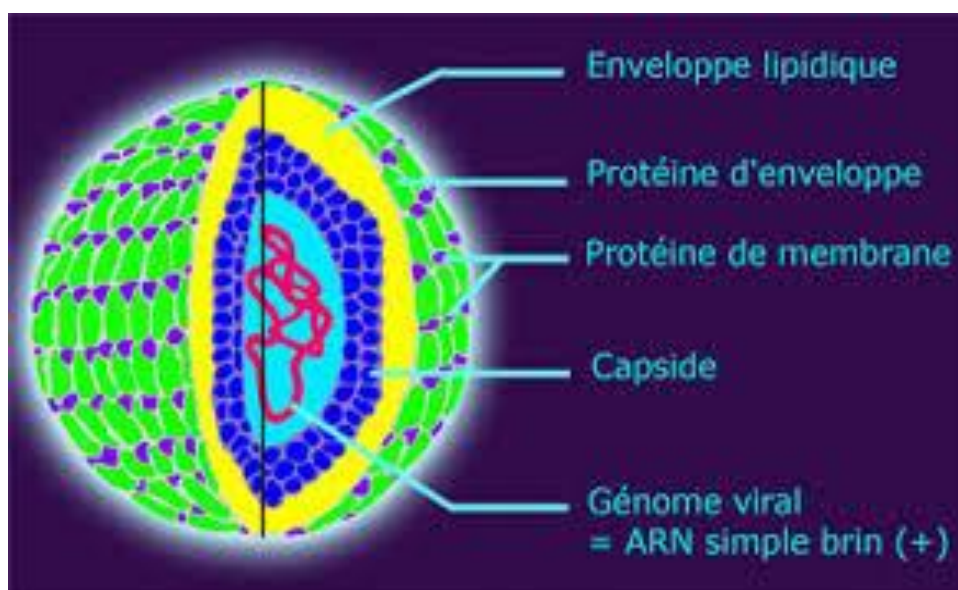


Figure 1 : Organisation du virus de la Dengue

(Virus_composition.jpg (Image JPEG, 401x236 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après Institut Louis Malardé)

✓ Protéines structurales

La protéine C, d'environ 13 kDa, forme la capsidie icosaédrique. Elle s'associe à l'ARN viral lors de l'encapsidation formant ainsi une nucléocapsidie.

La protéine prM de 19 à 20 kDa est le précurseur de la protéine de membrane M chez le virion immature intracellulaire.

Une enveloppe composée de la protéine d'enveloppe E de 50 à 60 kDa et de la protéine de membrane M de 7 à 8 kDa vient entourer la nucléocapsidie. Les glycoprotéines exposées à la surface du virion permettent l'adhésion de celui-ci à la cellule cible. (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-mêmes se disposent de manière à former une coque externe rigide lui conférant sa morphologie sphérique.

La glycoprotéine E est à l'origine de la classification des différents sérotypes. Elle a surtout un rôle majeur dans l'adhésion et la fusion membranaire avec la cellule hôte.

Les protéines structurales C, prM/M et E du virion sont codées à l'extrémité 5' du génome viral suivies des 7 protéines non structurales, dans l'ordre NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5 (Figure 2).

✓ Protéines non structurales

Concernant les protéines non structurales, les fonctions de certaines d'entre elles ne sont pas encore clairement établies. Nous retiendrons que la protéine non structurale 1 (NS1) (Figure 2) participe à la maturation virale au cours du cycle de réplication. De plus, elle est responsable de la production d'anticorps anti-NS1 dont la détection sérologique serait le signe d'une infection active et récente.



Figure 2 : Organisation génomique et expression des protéines virales du virus de la Dengue

(Figure3dengue.jpg (Image JPEG, 680x189 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après Institut Louis Malardé)

1.1.2 Quatre sérotypes

(HAS 2013)

Comme nous l'avons précédemment vu, il existe quatre sérotypes différents du virus de la dengue : DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4. Chacun des quatre sérotypes induit une immunité homotypique à vie après infection. Par contre, il n'existe pas de protection croisée entre les différents sérotypes. Un individu vivant en zone endémo-épidémique peut donc en théorie contracter quatre fois la dengue.

On parle d'une part de **dengue primaire** lors d'une primo-infection chez un individu naïf et d'autre part de **dengue secondaire** lors d'une infection ultérieure chez un même individu par un sérotype différent. Il semblerait que les cas de dengue secondaire soient responsables d'une atteinte plus grave que lors de primo-infection.

Il a été observé que DENV-2 et DENV-3 ont été plus fréquemment isolés dans les cas de dengue sévères voire mortels que DENV-1 et DENV-4.

Le pourcentage d'homologie entre les quatre sérotypes varie entre 60 et 70 %. Au sein même de ces sérotypes existent des sous-types mis en évidence par l'analyse de l'arbre phylogénétique.

1.1.3 Cycle viral

(Institut Louis Malardé 2013)

Comme la plupart des *flavivirus*, le DENV peut se répliquer dans un grand nombre de cellules en culture, qu'elles proviennent de mammifères ou d'insectes.

Le cycle de réplication du virus de la dengue a lieu dans le cytoplasme de la cellule hôte. Les premières synthèses commencent environ 10 heures après la contamination, moment où les protéines virales deviennent détectables. La production de particules virales atteint un maximum en 24 heures.

Cycle : (Figure 3)

Le virus s'attache à la surface de la cellule hôte via une interaction entre la protéine d'enveloppe E et des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. S'en suit l'endocytose de la particule virale. Celle-ci libère ensuite son contenu dans le cytoplasme de la cellule cible.

Remarque :

Dans le cas d'une primo-infection, le virus entre donc selon un modèle d'endocytose dépendant des récepteurs. Dans le cas d'une infection secondaire (d'un sérotype différent de celui de la primo-infection), un autre mécanisme viendrait potentialiser l'entrée du virus et la réplication virale serait augmentée lors d'une infection secondaire.

Après libération de la nucléocapside du virus dans le cytoplasme, vient la décapsidation de l'ARN génomique viral agissant comme ARN messager traduit en une polyprotéine virale. La maturation de cette dernière produit les 3 protéines structurales et les 7 protéines non structurales.

L'ARN génomique viral, de polarité positive (+) a une deuxième fonction : celle de matrice pour la réplication virale. Il y a alors synthèse d'ARN de polarité négative (-) lesquels servent à leur tour de matrice à la synthèse d'ARN (+) destinés soit à être traduits, soit à être encapsidés dans les virions en cours de maturation.

Enfin, l'ARN génomique viral nouvellement formé est encapsidé puis enveloppé pour être libéré dans le milieu extracellulaire par exocytose.

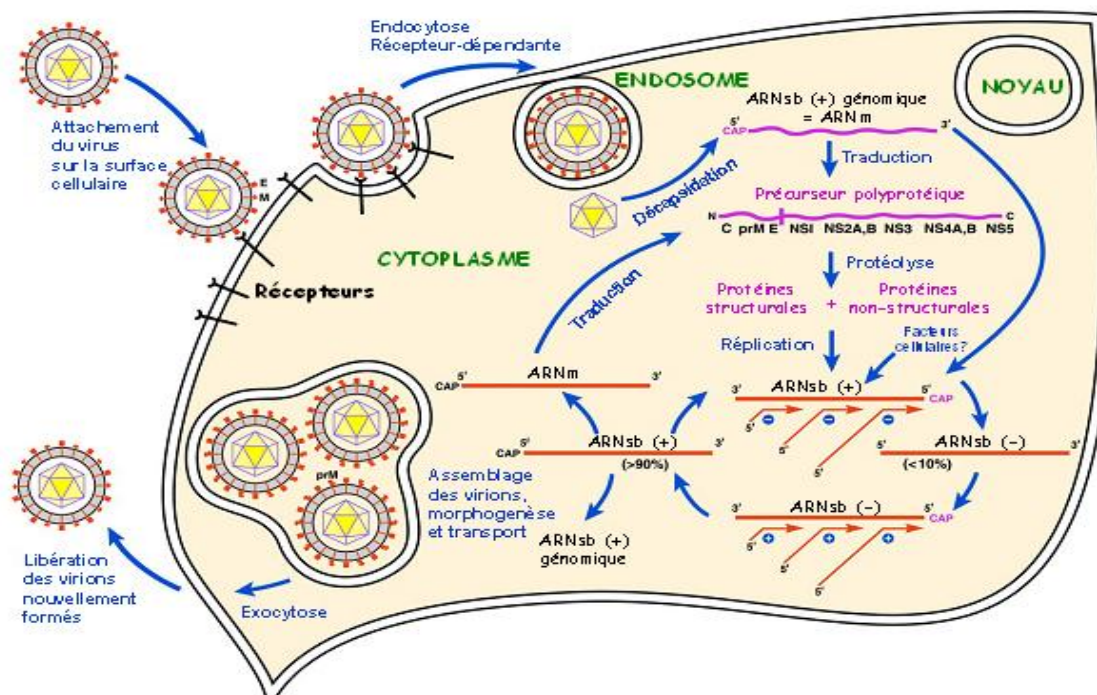


Figure 3 : Cycle de répliation du virus de la Dengue dans une cellule de mammifère

(Figure6dengue.jpg (Image JPEG, 601x431 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après Institut Louis Malardé)

1.2 Le virus du chikungunya (CHIKV)

Ce virus n'est connu du grand public que depuis les épidémies survenues dans les îles de l'Océan Indien et notamment celle de l'île de la Réunion en 2005 et 2006. Il a souvent été sous-diagnostiqué au profit de la dengue (forte ressemblance clinique entre ces deux virus et prévalence plus importante de la dengue).

1.2.1 Classification et structure

(Ripert 2007)

1.2.1.1 Classification

Le virus du Chikungunya appartient à la famille des *Togaviridae*, au genre *alphavirus* lequel comprend 26 autres espèces réparties en 8 complexes antigéniques différents (Tableau 3). Les *alphavirus* sont présents sur tous les continents, à l'exception de l'antarctique. Le CHIKV appartient au complexe Semliki Forest.

Tableau 3 : Espèces d'alphavirus

(Nakoumé *et al.*)

Groupe	Nom du virus	Abréviation	Distribution
VEE/EEE	Encéphalite équine de l'Est	EEEV	Amérique du Nord, Amérique du Sud
	Encéphalite équine du Venezuela	VEEV	Amérique du Sud, Amérique centrale
	Everglades	EVEV	Floride
	Mucambo	MUCK	Brésil, Pérou
	Pixuna	PIXV	Brésil
Semliki Forest	Semliki Forest		Afrique, Eurasie
	Middelburg		Afrique
	Chikungunya	CHIKV	Afrique, Asie du Sud-Est
	O'Nyong-Nyong		Afrique
	Ross River		Australie, Océanie
	Barmah Forest		Australie
	Getah		Australie, Asie
	Sagiyama		Japon
	Bebaru		Malaisie
	Mayaro		Amérique du Sud
	Una		Amérique du Sud
Sindbis	Sindbis	SINV	Afrique, Asie, Europe, Scandinavie, Australie
	Aura	AURAV	Brésil, Argentine
	Whataroa	WHAV	Nouvelle Zélande
	Babanki	BABV	Afrique de l'Ouest
	Kyzylagac	KYZV	URSS
Virus recombinants ou de groupe incertain	Encéphalite équine de l'Ouest	WEEV	Amérique du Nord Amérique du Sud
	Highlands	HJV	Est des États-Unis
	Fort Morgan	FMV	Ouest des États-Unis
Non groupés	Ndumu	NDUV	Afrique
	Buggy Creek		Ouest des États-Unis

1.2.1.2 Structure

Comme le virus de la dengue, il s'agit d'un virus enveloppé sphérique de 60 à 70 nm de diamètre (Figure 4). Sa nucléocapside de symétrie icosaédrique est composée de 240 capsomères. L'enveloppe porte 240 spicules, chacun composé de 3 hétérodimères de 2 glycoprotéines E1 et E2 intervenant respectivement dans la fusion membranaire et dans la liaison membranaire à la cellule cible.

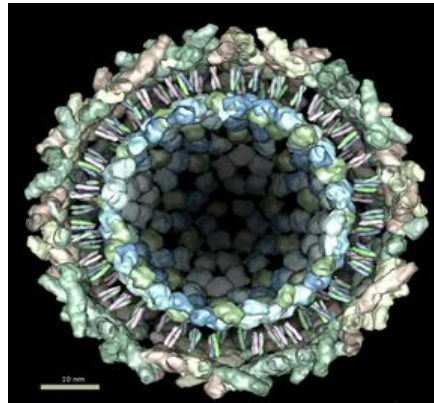


Figure 4 : Modélisation du virus du Chikungunya

(Chikungunya_virus_photo_-_togaviridae.png (Image PNG, 290 × 287 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après Citizendium)

Le génôme viral est un ARN monocaténaire simple brin de sens positif et de 11700 nucléotides. Il possède deux cadres de lecture. A l'extrémité 5', le cadre de lecture code pour quatre protéines non structurales (NS P1, NS P2, NS P3 et NS P4) impliquées d'une part dans la réplication des ARN et d'autre part dans la modulation des réponses cellulaires antivirales. Les gènes codant les protéines structurales E1, E2 et C (protéine de la capsid) correspondent au tiers du génôme et sont situés à l'extrémité 3' (Figure 5).

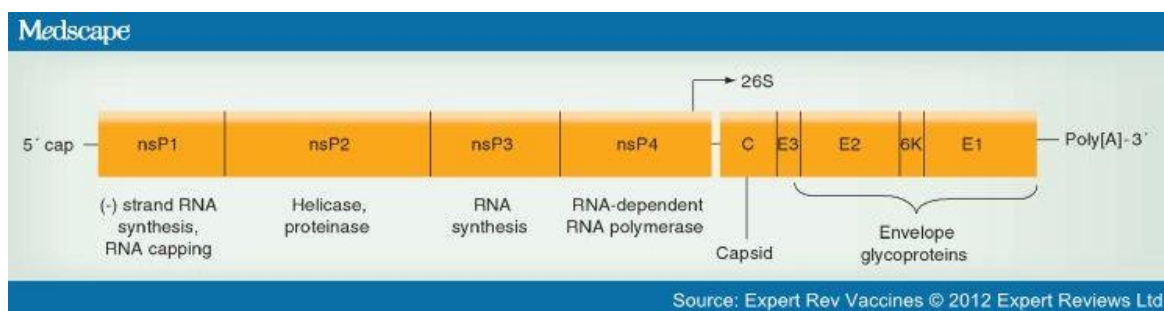


Figure 5 : Organisation génomique du virus du Chikungunya

(774865-fig1.jpg (Image JPEG, 744 × 197 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après Medscape)

1.2.2 Cycle de réplication

(Schwartz *et al.* 2010)

Le mécanisme du cycle de réplication du CHIKV n'est pas encore élucidé. On ne peut donc pour l'instant qu'extrapoler à partir des connaissances accumulées concernant des cycles d'autres *alphavirus*.

On sait notamment qu'à la différence des virus de la dengue, la réplication n'a lieu ici qu'essentiellement dans le cytoplasme de la cellule hôte.

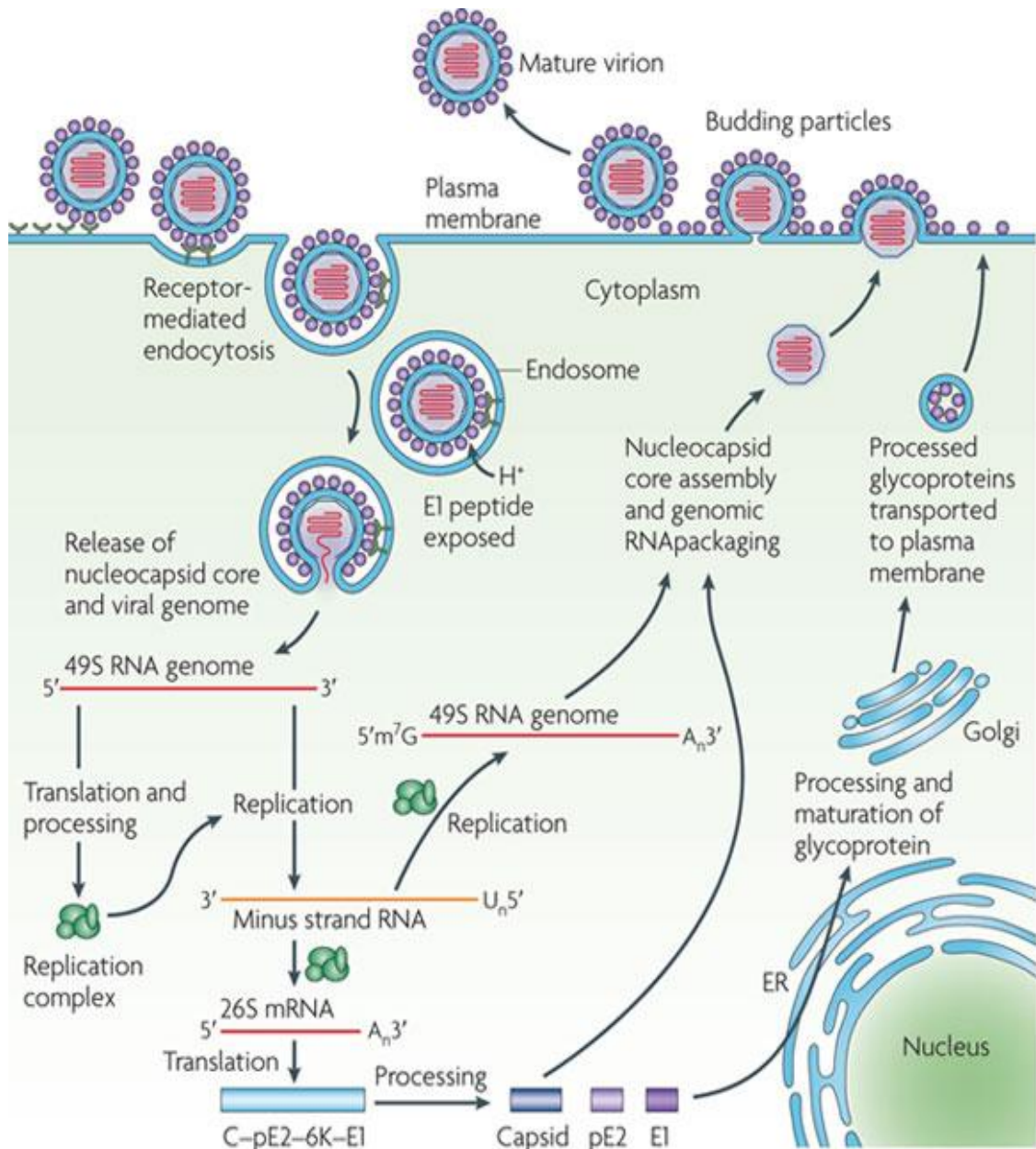
Cycle : (Figure 6)

Les *alphavirus* entrent dans la cellule par endocytose. Quelques récepteurs ont été impliqués dans ce processus, mais leurs rôles précis n'ont pas été formellement définis. Après endocytose, l'environnement acide de l'endosome déclenche des changements conformationnels de l'enveloppe virale. Cette dernière va donc s'ouvrir libérant le génôme viral.

Deux précurseurs de protéines non structurales sont traduits en NSP1 et NSP4. NSP1 est impliqué dans la synthèse de l'ARN viral. Elle se réunit avec NSP2, NSP3 et NSP4 pour former le complexe de reproduction viral qui synthétise l'ARN de polarité négative. Ce dernier sert de matrice à la synthèse d'ARN (+).

D'autre part, les protéines C, pE2 et E1 sont synthétisées. E1 et pE2 s'associent dans le Golgi et sont exportées à la membrane cellulaire, elles formeront l'enveloppe virale.

Enfin l'ARN nouvellement formé et sa nucléocapside quittent la cellule par exocytose en s'entourant de son enveloppe.



Nature Reviews | Microbiology

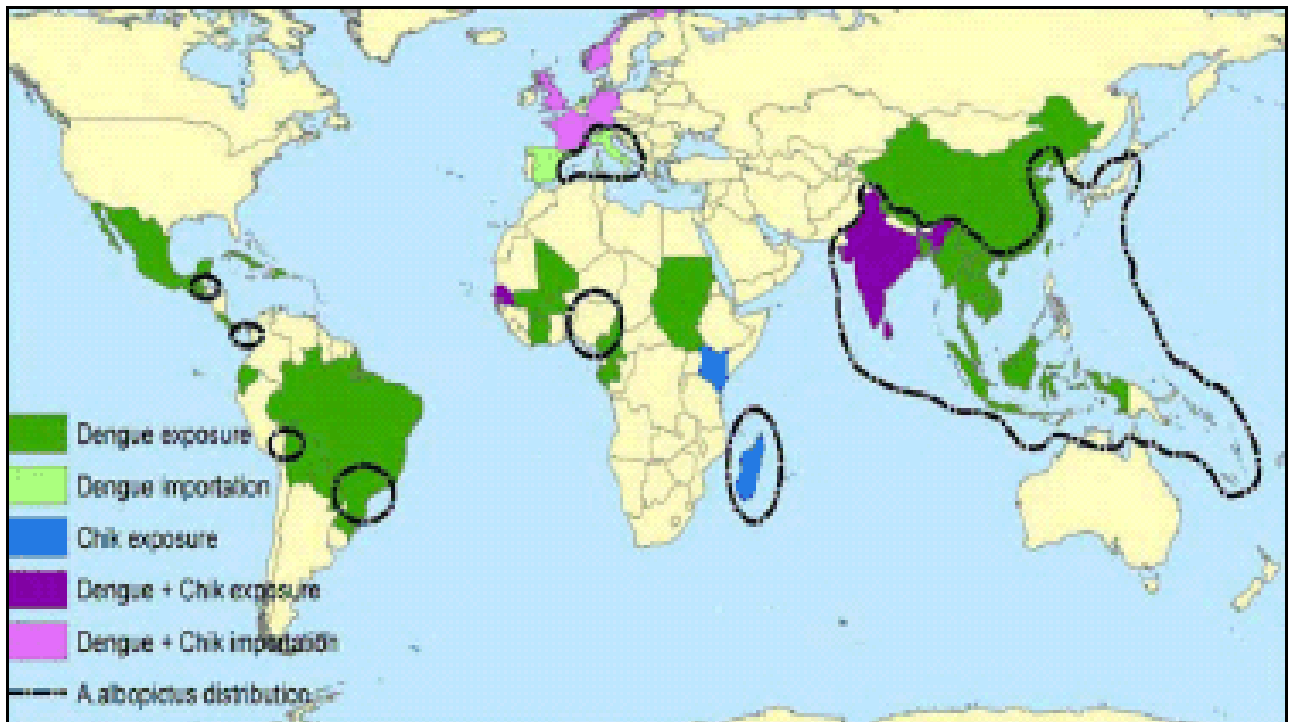
Figure 6 : Cycle de réplication du virus du Chikungunya dans une cellule de mammifère

(nrmicro2368-i1.jpg (Image JPEG, 580 × 635 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après Nature Reviews)

1.3 Répartition géographique et historique des virus de la dengue et du chikungunya

(Ripert 2007)



Source : OMS

Figure 7 : Répartition mondiale des virus de la Dengue et du Chikungunya

(r11-63844.gif (Image GIF, 395 × 223 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après OMS)

1.3.1 De la dengue

Il apparaît que les médecins chinois du troisième siècle de notre ère connaissaient déjà la dengue comme une maladie aiguë liée à des insectes piqueurs et à l'eau. Mais c'est à la fin du XVIII^e siècle que la dengue a réellement émergé sous forme de fortes épidémies, à la fois en Asie du sud-est (Batavia, 1779), en Afrique (Le Caire, 1779), et en Amérique du Nord (Philadelphie, 1788). Au siècle suivant, le développement urbain, ainsi que le développement maritime sont responsables de la propagation du virus et donc de l'apparition d'épidémies (avec des cas de dengue hémorragique parfois mortels) à travers le monde. Ce n'est cependant qu'au cours de la Seconde Guerre Mondiale, dans le Pacifique, que furent isolés les deux premiers sérotypes du virus de la dengue, DENV-1 et DENV-2 par le virologue américain Albert Sabin.

Les années 50 marquent l'apparition soudaine d'une fièvre hémorragique épidémique notamment aux Philippines en 1954, au Vietnam en 1958, en Thaïlande en 1960 enfin au Laos et en Inde respectivement en 1962 et 1963. Au cours des épidémies de Manille et de Bangkok, les virus DEN-3 et DEN-4 furent isolés de malades et de moustiques. La mondialisation progressive apparaît nettement au cours des années 60, 70 et 80 (Tahiti en 1964, Guyane en 1970, Colombie en 1971, Cuba en 1981, Australie en 1981, Brésil en 1986).

Actuellement, la dengue hémorragique (DH, maintenant appelée dengue sévère) et la dengue avec syndrome de choc (DSC), sévissent dans toute la ceinture intertropicale du globe (Figure 7), profitant de l'extension de leur principal vecteur *A. aegypti*. De plus, un autre vecteur, *A. albopictus*, d'origine asiatique intervient désormais dans le cycle de la dengue.

On distingue alors des zones d'hyperendémie (où circulent simultanément plusieurs sérotypes) et des zones de réceptivité épidémique (où *A. aegypti* et *A. albopictus* sont implantés).

L'abandon des mesures les plus élémentaires de lutte contre les moustiques vecteurs dans la plupart des pays en développement est lui aussi en faveur de l'extension de la maladie.

1.3.2 Du chikungunya

Le virus chikungunya a été isolé pour la première fois par RW Ross du « Virus research institute » d'Entebbe, Uganda, lors d'une épidémie rurale massive ayant touché, en 1952-1953, le plateau de Makondé, dans le sud du Tanganyika (actuelle Tanzanie). Les malades présentaient une fièvre élevée, parfois une éruption et, surtout des douleurs articulaires pouvant persister plusieurs mois après l'épisode aigu. Ces dernières expliquent le choix de l'appellation du virus ; en effet, « Chikungunya » signifie en swahili : « qui marche plié en deux ».

En 1956, en Afrique du Sud, plus précisément au nord-est du Transvaal, la population a été touchée par le virus du chikungunya ; puis ce dernier a été identifié en République Démocratique du Congo. Cette même année, ainsi que deux ans plus tard, lors de l'étude virologique des premiers cas de la fièvre hémorragique du sud-est asiatique (le vecteur étant également *A. aegypti*), le virus CHIK a été isolé en même temps que les quatre virus de la dengue aux Philippines et en Thaïlande. Puis en 1961, c'est au Cambodge que le virus fut isolé et en 1964 dans le sud de l'Inde. Depuis les années 50, le virus se manifeste par des poussées épidémiques en milieu urbain ou rural en Asie et en Afrique tropicales, entrecoupées de phases de silence épidémiologique plus ou moins longues. Si avant 2005 aucune activité n'avait été détectée dans l'Océan Indien, le virus y a cette année-là provoqué une épidémie majeure (Réunion, Ile Maurice, Mayotte, Seychelles) dont le vecteur principal était *A. albopictus*. Son aire de répartition s'étend donc aujourd'hui à l'Afrique Sub-saharienne, l'Asie du Sud-Est et aux îles de l'Océan Indien (Figure 7).

2 Les vecteurs

2.1 Quelques définitions

(Baville *et al.* 2011)

2.1.1 Notion de vecteur

Au sens large, tout ce qui supporte et permet le transport ou la transmission d'un agent pathogène est un vecteur. La literie, les animaux, le vent, ou encore les véhicules de transport sont des exemples de vecteurs. Au sens strict, on appelle vecteur un être vivant qui acquiert un agent pathogène sur un hôte et le transmet à un autre hôte.

Un vecteur est un **arthropode hématophage** assurant la **transmission biologique active** d'un **agent pathogène** d'un **vertébré** à un autre **vertébré**.

Avec :

- arthropode : - insectes : Aphaniptères (poux), Siphonaptères (puces), Héteroptères (punaises), Diptères (phlébotomes, simuliés, glossines, moustiques),
 - acariens : tiques (Ixodidés et Argasidés), Thrombiculidés,
- hématophage : le vecteur a besoin de sang pour se reproduire ;
- transmission biologique : l'agent pathogène se transforme dans le vecteur ;
- active : le vecteur est différent des hôtes intermédiaires passifs ;
- agent pathogène : virus, bactérie ou parasite ;
- vertébré : homme ou animal.

2.1.2 Capacité et compétence vectorielle

La **capacité vectorielle** (Figure 8) d'une population de vecteurs est le nombre d'inoculations attendues par jour à partir d'un cas humain infecté. Elle mesure le potentiel de transmission d'une maladie par un vecteur.

La **compétence vectorielle** (Figure 8) d'un moustique est déterminée par le fait qu'il facilite le développement normal des virus. Elle mesure le niveau de coadaptation entre l'agent pathogène et le vecteur et dépend essentiellement de facteurs génétiques.

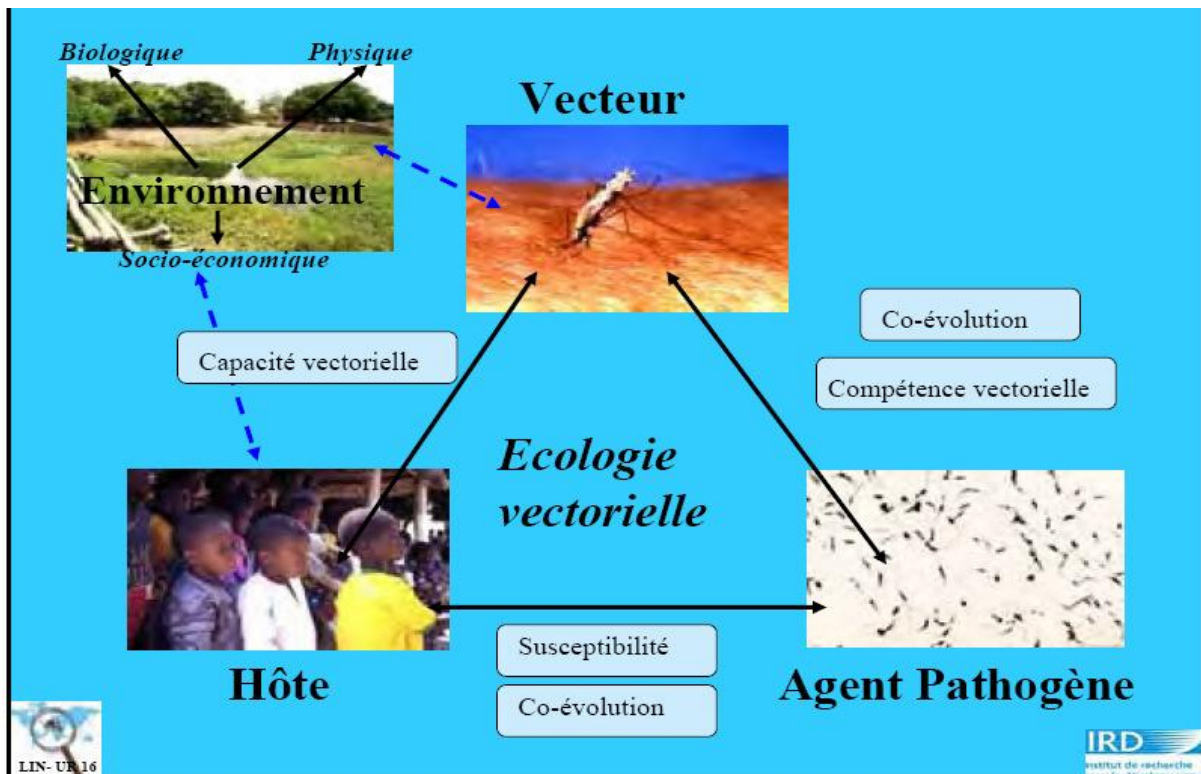


Figure 8 : Représentation de la compétence et de la capacité vectorielle

(Idrissa 2008)

(D'après IRD Méditerranée)

2.2 Implication d'*A. aegypti* et d'*A. albopictus* dans la transmission des virus de la dengue et du Chikungunya

(Anonyme 2011)

Aedes aegypti et *A. albopictus* ont comme tout moustique une préférence dans le choix de leur hôte. L'anthropophilie du premier a largement été démontrée. *A contrario*, ce n'est pas le cas d'*A. albopictus* qui a longtemps été considéré comme peu sélectif ce qui lui a valu la réputation de mauvais vecteur. Mais une étude menée en 2010 à la Réunion par Delatte prouve qu'*A. albopictus* est lui aussi très anthropophile.

Aedes aegypti est considéré comme le moustique le plus important en terme de santé publique. C'est en effet une espèce très adaptée à l'environnement humain et sa répartition géographique est très vaste. N'oublions pas qu'il est le vecteur principal de la fièvre jaune. Il s'agirait aussi du vecteur historique du CHIKV puisque jusqu'en 2005 il a été identifié comme vecteur principal lors d'épidémies humaines. Cependant une étude épidémiologique menée lors des épidémies de l'Océan Indien a révélé que la compétence vectorielle d'*A. albopictus* est plus forte pour ce virus.

Aedes albopictus est très présent dans l'environnement péri-domestique. Son activité est diurne avec des pics en début et en fin de journée. Ses habitudes alimentaires variées en ont fait le vecteur secondaire de la dengue, bien qu'il ait été le seul moustique présent lors de certaines épidémies de dengue (Hawaï, 2001-2002). Concernant la transmission du chikungunya, il a été clairement identifié comme vecteur principal lors de l'épidémie de l'Océan Indien en 2005-2006. Extrêmement plastique, il survit à des températures inférieures à celles supportées par *A. aegypti*.

Bien qu'*A. aegypti* ait été considéré pendant longtemps comme l'agent responsable de la transmission du CHIKV en Asie, il n'existe en réalité que peu d'arguments en faveur d'une bonne réceptivité de ce vecteur envers ce virus. *Aedes aegypti* est prédominant en Asie du sud-est, en Inde et dans les îles de l'Océan Indien telles que Mayotte, les Grandes Comores et l'ouest de Madagascar mais sa population est en décroissance à l'île de la Réunion. En effet, suite à une campagne anti-anophèle mise en place dans les années 50 pour éradiquer le paludisme, *A. aegypti* n'existe plus que sous forme résiduelle. Ainsi, il n'y aurait été impliqué dans la transmission du CHIKV qu'au début de l'épidémie réunionnaise et de façon marginale face à *A. albopictus*.

Dans les départements français de l'Océan Indien et en France métropolitaine, le moustique vecteur principal de la dengue et du chikungunya est donc *A. Albopictus*.

2.3 Etude des *Aedes*

(Partouche 2007)

2.3.1 Classification

- ✓ Embranchement : Arthropodes ;
- ✓ Sous-embranchement : Antennates (au moins une paire d'antennes + une paire de mandibules) ;
- ✓ Classe : Insectes (respiration trachéenne + une paire d'antennes + trois paires d'appendices locomoteurs), c'est la classe la plus importante du règne animal avec plus d'un million d'espèces ;
- ✓ Sous-classe : Ptérogotes (métamorphose complète) ;
- ✓ Ordre : Diptères (une paire d'ailes + une paire de balanciers) ;
- ✓ Sous-ordre : Nématocères (antennes longues et grêles de plus de 6 articles) ;
- ✓ Famille : *Culicidae* (corps fusiforme de 8 à 10 mm de long + longue trompe + corps recouvert d'écaillés) ;
- ✓ Sous-famille : *Culicinae* ;
- ✓ Genre : *Aedes* ;
- ✓ Espèces : *albopictus*, *aegypti*.

2.3.2 Description morphologique

2.3.2.1 Les adultes

La morphologie externe caractéristique, de type moucheté a valu à *A. albopictus* d'être surnommé « moustique tigre ». Sa couleur est plus foncée (presque noir) que celle d'*A. aegypti* (marron foncé). *Aedes aegypti* est identifiable par ses bandes longitudinales blanches sur le thorax (en forme de lyre) (Figure 9).

Ils ne mesurent que 5 à 10 mm, ils sont donc plus petits qu'une pièce d'un centime d'euro (Figure 10).

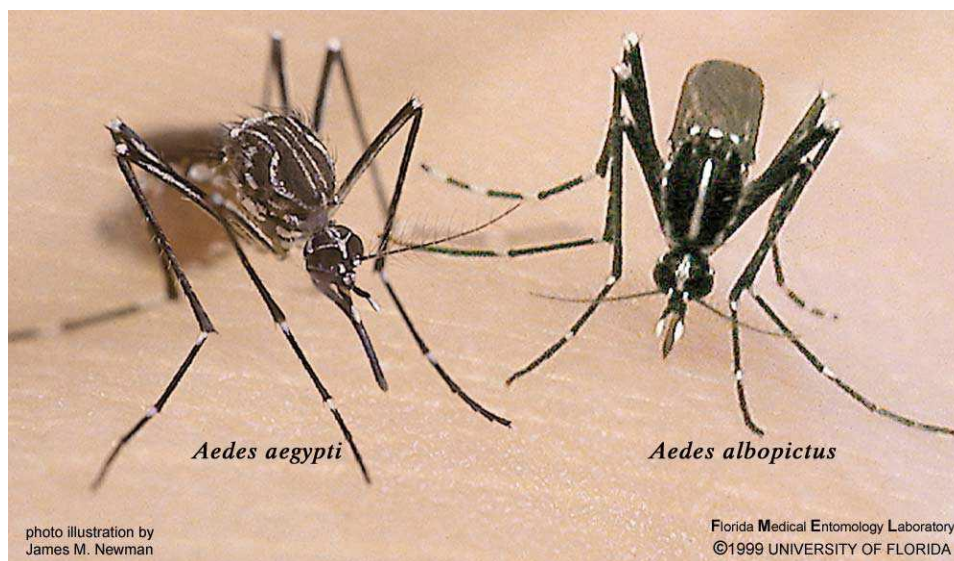


Figure 9 : Comparaison morphologique d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes albopictus*

(*aedes-aegypti-vs-aedes-albopictus-300x173.jpg (Image JPEG, 300 × 173 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013*)

(D'après University of Florida)



Figure 10 : Morphologie d'*Aedes albopictus*

(RTEmagicC_Moustique_1cent.jpg.jpg (Image JPEG, 300 × 187 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après EID Méditerranée)

Les individus sont composés :

- de la tête qui porte les organes des sens (les yeux composés d'ommatidies et une paire d'antennes) et les pièces buccales utilisées par le moustique pour se nourrir ;
- du thorax, partie centrale du corps à laquelle sont rattachées les pattes et les ailes ;
- de l'abdomen, partie postérieure de l'insecte, composée de 10 segments et contenant la plupart des organes du moustique tels que le cœur et le système digestif ; l'*A. albopictus* femelle présente des bandes blanches transversales responsables de son appellation de « moustique tigre » ;
- des pattes ornées d'anneaux avec des écailles blanches à la base des articles.

Lorsqu'ils sont au repos, les adultes ont le corps parallèle au support.

2.3.2.2 Les œufs

Les œufs (Figure 11) sont pondus groupés et cimentés les uns aux autres en radeau dans l'eau ou à sa proximité et ils peuvent flotter grâce à de petites vésicules remplies d'air. Certains sont pondus sur la terre et dans ce cas, ils attendent l'arrivée de la pluie ou une montée d'eau pour se développer : ils sont dits quiescents.



Figure 11 : Oeufs d'*Aedes albopictus*

(Oeufs *Aedes albopictus*.jpg (Image JPEG, 500 × 326 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après EID Atlantique)

2.3.3 Cycle biologique

On distingue quatre périodes dans le cycle d'*Aedes*, comme chez tous les insectes Diptères (Figure 12).

L'*Aedes* femelle pond ses **œufs** dans un gîte. Dans des conditions favorables de température et d'humidité, ceux-ci peuvent éclore en 48 heures pour donner naissance à des larves. Si les conditions ne sont pas réunies, les œufs entrent alors dans une phase de quiescence (déshydratation de l'œuf qui reste vivant) leur permettant de résister à la dessiccation.

Le stade de **larve** correspond à la période de croissance de l'individu. La larve a un siphon abdominal court, situé à l'extrémité de l'abdomen, lui permettant de respirer en surface. Elle ressemble à un ver puisque dépourvue d'ailes et de pattes, et est très mobile dans l'eau. Sa croissance est discontinue et subit quatre mues lui permettant de passer de 2 à 12 mm. Le passage du stade 1 au stade 4 la transforme en nymphe.

La **nymphe**, également appelée pupe est moins mobile que la larve. Elle a la forme d'une virgule et reste la plupart du temps à la surface de l'eau sauf lorsqu'elle est dérangée, au quel cas elle plonge en déployant et repliant son abdomen alors terminé par 2 palettes natatoires. Elle ne peut pas se nourrir et respire à l'aide de 2 trompettes situées sur son céphalothorax. Après 24 à 48 heures passées à ce stade, un individu adulte émerge après que la cuticule se soit fendue longitudinalement, il se gonfle d'air et s'extrait de l'exuvie.

L'**adulte** ou imago des deux sexes se nourrit de nectar. Ce stade constitue la période de reproduction dépourvue de croissance. Le moustique mâle est attiré par les vibrations de la femelle en vol. L'accouplement peut avoir lieu entièrement en vol ou bien se terminer sur un support. Les spermatozoïdes sont stockés dans une spermathèque, ils sont relâchés pour féconder les œufs au moment des pontes ovulaires successives. Les pontes ont lieu après un repas sanguin de la femelle et le nombre d'œufs produits dépend de la quantité de sang absorbée.

Les trois premiers stades se déroulent donc en milieu aquatique tandis que le dernier a lieu en milieu aérien. Remarquons ici que l'eau est un élément essentiel au cycle des *Aedes*. Ceci explique pourquoi l'élimination des gîtes larvaires aquatiques est un moyen de lutte anti-vectorielle (traitée dans la deuxième partie). Les pneus, les réseaux d'évacuation des eaux pluviales avec un encombrement ou un défaut de pente, les vases et les bassins dans les cimetières, les ravines sont des exemples de gîtes productifs.

Le cycle ainsi décrit dure 8 à 12 jours mais peut rester bloqué au stade œuf plusieurs mois voire une année entière.

La femelle peut pondre jusqu'à 2000 œufs en trois semaines. Dans de bonnes conditions, la prolifération de ces insectes est donc considérable.

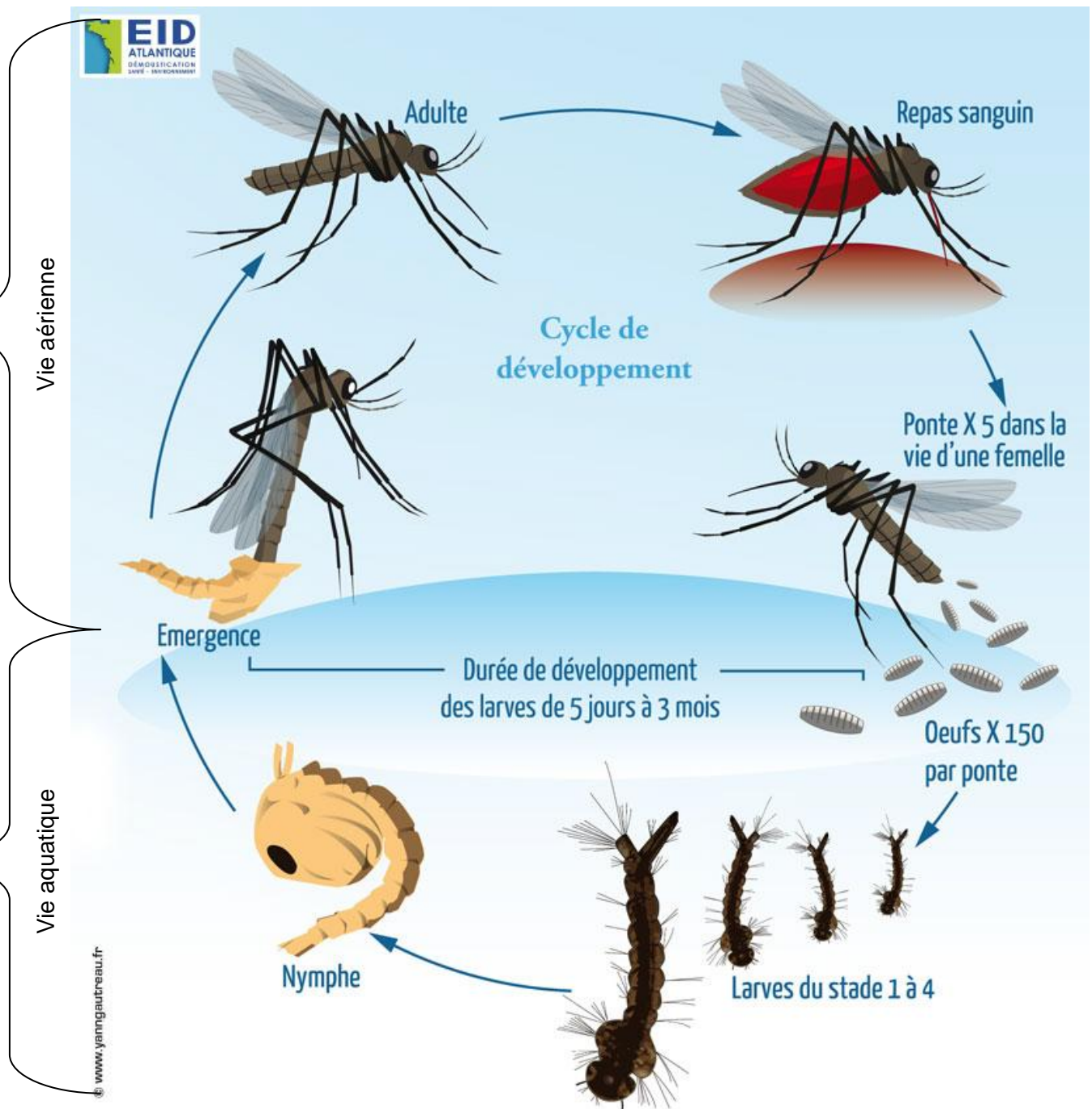


Figure 12 : Cycle biologique d'*Aedes*

(*schema_vie_moustique2.jpg* (Image JPEG, 776 × 844 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après EID Atlantique)

2.3.4 Cycle de transmission

2.3.4.1 Chez le moustique

Le moustique joue à la fois le rôle de vecteur et de réservoir car il n'est pas affecté par le virus et reste donc infecté toute sa vie.

Lors d'un repas sanguin, la femelle *Aedes* acquiert le virus en piquant un être humain infecté. Après réplication intestinale, le virus migre et gagne les glandes salivaires. L'individu est alors contaminant. Ce cycle s'effectue en 5 à 7 jours.

Remarquons que le virus se transmet à la descendance du moustique en infectant les gamètes. Ainsi, un mâle descendant d'une femelle infectée peut être porteur du virus et le transmettre à sa propre descendance via ses gamètes. Il est donc indirectement contaminant puisqu'il ne pique pas.

De même, une femelle transmet le virus non seulement à l'être humain qu'elle pique mais aussi à sa descendance que celle-ci soit mâle ou femelle.

2.3.4.2 Chez l'Homme

Le moustique femelle effectue son repas sanguin en piquant l'Homme. Il injecte de la salive au début de la piqûre, salive à visée anticoagulante et par laquelle la transmission a lieu. L'Homme est alors « contaminant pour les moustiques » pendant la phase de virémie (qui dure jusqu'à sept jours après le début des signes cliniques). Nous verrons dans la deuxième partie que c'est durant cette période que la protection individuelle est la plus importante pour éviter la dissémination du virus.

Dans le cas de la dengue : une étude histologique d'organes obtenus à l'autopsie de cas mortels a révélé que le virus était présent en grande quantité dans le tissu hépatique ; le foie représenterait donc un lieu de réplication privilégié lors des cas mortels de dengue. Dans le cas du chikungunya : les cellules principalement infectées sont les macrophages et les cellules dendritiques en moindre mesure ; d'autres cellules mononucléées des articulations et des muscles sont infectées expliquant la clinique.

2.4 Répartition géographique actuelle d'*A. aegypti* et d'*A. albopictus*

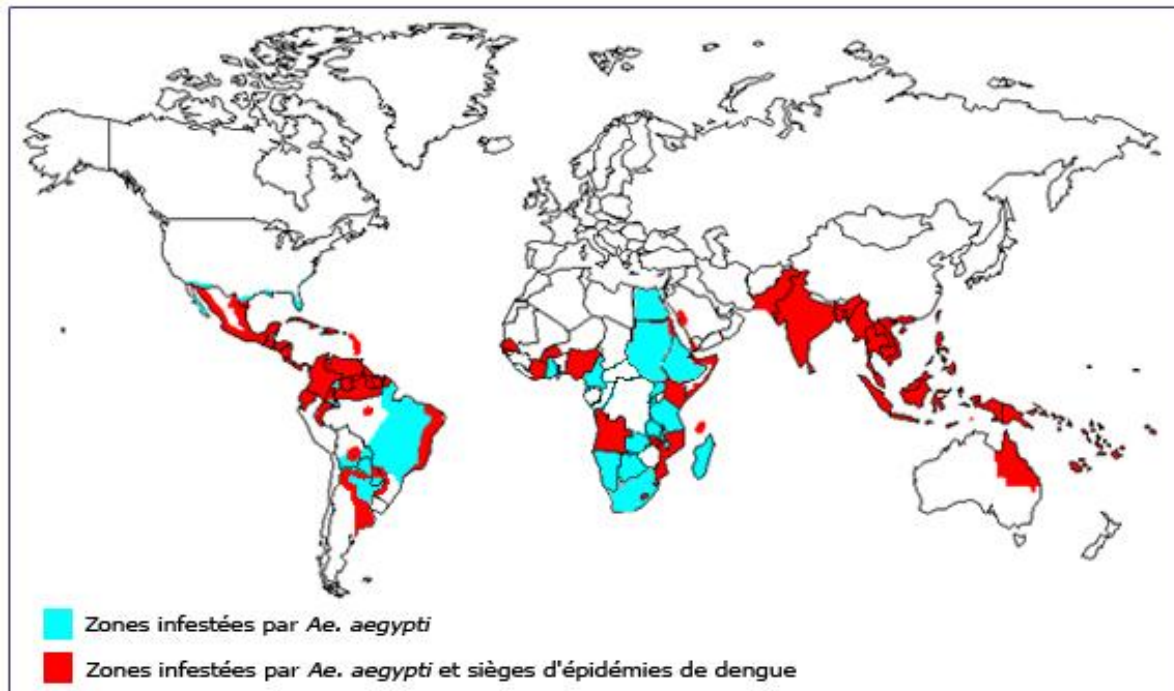


Figure 13 : Distribution géographique mondiale d'*Aedes aegypti* et de la dengue en 2005

(carte3.jpg (Image JPEG, 573 × 342 pixels) - Redimensionnée (0%) 2014)

(D'après Institut Louis Malardé)

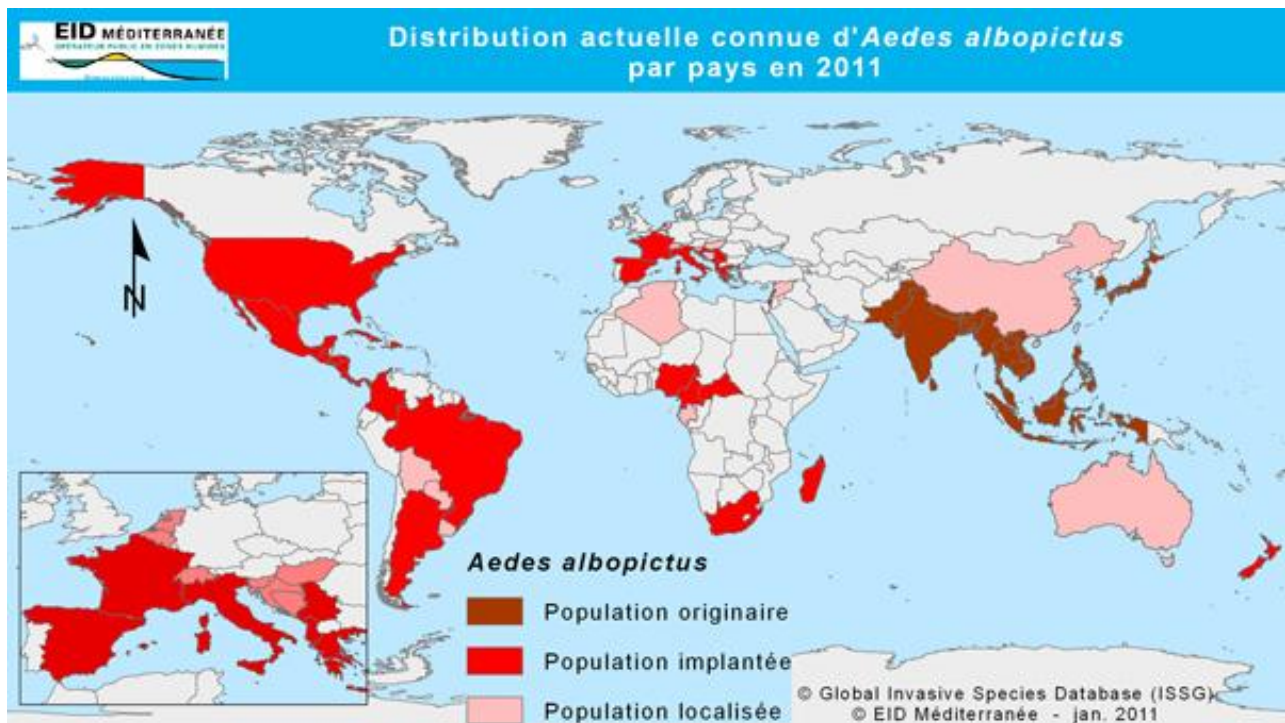


Figure 14 : Répartition mondiale d'*Aedes albopictus* en 2011

(albo_monde_zoom_europe_2011.jpg (Image JPEG, 600 × 339 pixels) - Redimensionnée (0%) 2014)

(D'après EID Méditerranée)

Comme nous pouvons le constater sur les cartes ci-dessus, *A. aegypti* et *A. albopictus* sont principalement répartis dans les zones intertropicales (Figure 13). Cependant, *A. albopictus* est également présent à des latitudes plus tempérées comme l'Europe du sud et le sud des Etats-Unis (Figure 14).

Dans l'Océan Indien (donc à la Réunion) et en métropole, *A. albopictus* est le vecteur majeur d'arboviroses comme la dengue et le chikungunya.

3 Les maladies

3.1 Les hôtes

Les deux virus sont au départ considérés comme strictement primatophiles, ce qui signifie qu'ils se multiplient uniquement dans les cellules de primates.

Il s'agit donc de zoonoses pouvant être transmises du primate à l'Homme lors du passage d'un voyageur en forêt endémique qui se ferait piquer par un moustique préalablement infecté par un primate contaminé. C'est le « cycle sylvatique de la dengue ».

De nos jours, l'Homme est devenu le réservoir principal de ces maladies et leurs cycles ne font plus intervenir que l'Homme et le vecteur du genre *Aedes* ; on parle d'anthropozoonose.

L'Homme est l'hôte définitif de la dengue et du chikungunya ; il est dit hôte sensible. C'est-à-dire que les signes cliniques des virus vont s'y développer. C'est à ce jour la seule espèce connue qui développe une expression clinique de ces maladies.

Ces deux pathologies sont responsables chez l'Homme d'un syndrome algo-fébrile d'apparition brutale avec une fièvre souvent supérieure à 39°C voire 40°C pour le chikungunya. Lorsqu'elles s'expriment classiquement, le diagnostic clinique différentiel est difficile (présence de fièvre, abattement et douleurs articulaires pour les deux). D'ailleurs la dengue a souvent été diagnostiquée à tort rendant ainsi la découverte du CHIKV tardive (Tableau 4).

Tableau 4 : Clinique de la dengue et du chikungunya

(Blum et Hatz 2009)

Symptômes	Fièvre dengue	Fièvre de chikungunya
Fièvre	++++	++++
Céphalées	+++	++
Exanthème	++	++
Douleurs rétro-orbitaires	++	–
Douleurs musculaires	++	–
Douleurs/épanchements/tuméfactions	+	++++
Symptômes gastro-intestinaux	+	++
Prurit/dysesthésie	++	+
Pétéchies	+	–
Hémorragies spontanées (épistaxis, saignements de gencives, hyperménorrhée, hémorragies cutanées)	+	+

3.2 La dengue

(OMS 2013)

3.2.1 Introduction

(Filleul 2010b)

L'expression clinique de la dengue est extrêmement polymorphe avec une évolution souvent imprévisible. Si la plupart des sujets infectés guérissent spontanément, certains étant même asymptomatiques, quelques cas peuvent évoluer vers une forme grave. Les quatre sérotypes du virus étant étroitement apparentés, ils entraînent les mêmes signes cliniques. L'OMS s'est efforcée de définir précisément chaque forme.

Jusqu'en 2010, l'OMS différenciait la dengue classique de la dengue hémorragique avec ou sans syndrome de choc (Tableau 5).

Tableau 5: Critères de gravité de la dengue définis par l'OMS avant 2010

(D'après l'OMS)

Degré de gravité	Symptomatologie
I	Fièvre accompagnée de symptômes constitutionnels non spécifiques. La seule manifestation hémorragique est un signe du lacet positif.
II	Idem degré I associé à des hémorragies spontanées.
III	Défaillance circulatoire se manifestant par un pouls rapide, peau moite et froide, cyanose du visage et agitation.
IV	Choc prononcé avec pression sanguine et pouls non décelables.

Cette classification à toutefois été jugée trop restrictive par les cliniciens qui prenaient en charge des formes sévères sans qu'elles n'entrent dans les catégories définies. Depuis, une nouvelle classification est née. On distingue désormais la dengue probable ou confirmée, avec ou sans signe d'alarme, et la dengue sévère (Figure 15). Rapidement, on a constaté que cette classification est plus simple et correspond mieux à la réalité du terrain.

La durée d'incubation peut varier de 48 heures à 15 jours mais plus classiquement les premiers signes cliniques apparaissent en 5 à 8 jours. Le début est extrêmement brutal et la maladie évolue en trois phases : fébrile, critique et guérison.

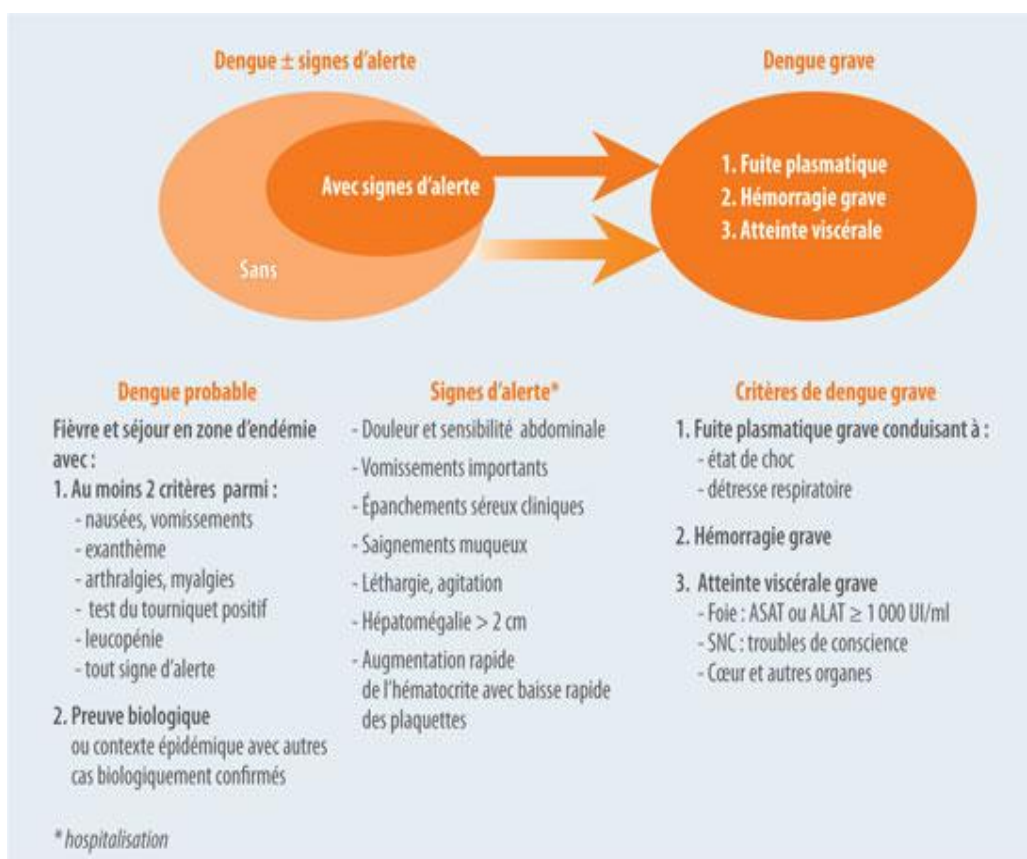


Figure 15 : Classification et degrés de sévérité de la dengue

(lif_n5_1013-mise1_f2_bd.jpg (Image JPEG, 550 × 393 pixels) - Redimensionnée (0%) 2014)

(D'après l'OMS)

3.2.2 Phase fébrile

La phase fébrile associe une fièvre élevée comprise entre 39 et 41°C et des céphalées frontales ou rétro-orbitaires. La face est congestionnée et les conjonctives sont parfois injectées. Une première éruption cutanée est visible dans les premières 24-48 heures. La fièvre reste élevée dans les 2 à 6 jours suivants, s'accompagnant d'anorexie, de nausées et parfois de vomissements, d'une polyadénopathie plus ou moins nette et d'hyperesthésie cutanée. Certains se plaignent d'un goût de rouille dans la bouche. Des manifestations hémorragiques telles que des pétéchies et des saignements des muqueuses (nez, gencives) peuvent s'observer.

Durant cette phase, on observe une leucopénie, une thrombopénie modérée et un signe du lacet positif. L'hématocrite et les transaminases sériques peuvent augmenter de manière transitoire.

Remarque : le signe du lacet

La technique consiste à placer le tensiomètre au pli du coude, puis à appliquer pendant 10 minutes environ, une pression moyenne de 10 mm de Hg. Cette pression est suffisante pour arrêter la circulation sanguine dans les capillaires veineux. On retire ensuite le brassard et on compte les pétéchies qui apparaissent sur l'avant-bras chez les sujets dont les capillaires sont fragiles. Seuls les nombres supérieurs à 10 sont significatifs et le signe du lacet est alors qualifié de positif (HAS 2013).

Pendant la phase fébrile, il est difficile de distinguer cliniquement la dengue d'autres maladies fébriles. La positivité de ce test du lacet majore la probabilité que la maladie présente soit la dengue.

Les caractéristiques cliniques ne permettent pas de prédire la gravité de la maladie ; il est donc crucial de rechercher les signes d'alarme afin de repérer la progression vers la phase critique. Ces signes sont :

- douleurs abdominales ou sensibilité à l'examen,
- vomissements persistants,
- saignements muqueux,
- léthargie ou agitation,
- hépatomégalie,
- augmentation de l'hématocrite ou baisse rapide des plaquettes.

3.2.3 Phase critique

Au cours du passage de la phase fébrile à la phase apyrétique, les malades qui n'ont pas subi d'augmentation de leur perméabilité capillaire voient leur état s'améliorer sans passer par la phase critique : au bout de 4 à 6 jours après le début des signes cliniques, la fièvre commence à diminuer. Une deuxième éruption cutanée apparaît dans le même temps, souvent prurigineuse, elle dure 1 à 5 jours. Ce deuxième rash peut s'accompagner d'une reprise de la température qui sera de courte durée. Après la défervescence thermique, des pétéchies sur les pieds, les doigts, les jambes et les bras peuvent apparaître (plus rarement on en observe sur la muqueuse buccale). Dans certains cas, on note une hémorragie plus importante comme par exemple une épistaxis, des métrorragies ou plus exceptionnellement une hémorragie gastro-intestinale.

Durant cette phase critique, 2 à 4 % des patients développent un syndrome de fuite plasmatique de gravité variable se traduisant par une élévation de l'hématocrite. Il dure 2 à 3 jours et aboutit rarement à un état de choc hypovolémique responsable de la mort dans 10 à 40 % des cas. Des manifestations hémorragiques peuvent compliquer cette situation. La vigilance du malade et de son entourage doit être maximale à ce moment-là quant à l'apparition de signes d'alarme. Celle-ci justifierait une hospitalisation.

Certains patients justifient une prise en charge spécialisée : âges extrêmes, femmes enceintes au troisième trimestre, co-morbidités associées (drépanocytose, diabète, immunodépression, troubles de coagulation ...).

3.2.4 Phase de convalescence

La phase de guérison est surtout marquée par une asthénie de durée variable mais pouvant persister plusieurs semaines. Le pronostic vital est favorable.

3.2.5 Dengue sévère

Un cas de dengue sévère est défini comme un cas présumé de dengue présentant une ou plusieurs des manifestations suivantes :

- fuite plasmatique sévère conduisant à un état de choc ou accumulation liquidienne accompagnée d'une détresse respiratoire,
- hémorragie sévère,
- atteinte organique sévère.

Une prise en charge (hospitalisation) est indispensable : le pronostic vital est engagé.

3.3 Le chikungunya

(Ripert 2007)

L'infection est asymptomatique dans 5 à 25 % des cas. La durée d'incubation varie de 3 à 12 jours.

3.3.1 Forme aiguë typique

3.3.1.1 Phase d'état

Elle est suivie d'un début brutal avec une hyperthermie dépassant les 40°C, une injection conjonctivale, une tachycardie, un malaise, une anorexie et des douleurs diffuses frontales et rétro-orbitaires, lombaires, musculaires et articulaires (ces dernières sévissant surtout au niveau des extrémités). Les douleurs sont de type inflammatoire, plus fortes le matin, améliorées par les mouvements doux et aggravées par des exercices soutenus ; elles peuvent être d'une violence telle qu'elles imposent une position couchée paralytique pendant plusieurs heures. Il n'y a pas d'altération du goût. La fièvre persiste 3 à 5 jours avec installation d'une bradycardie dans le même temps. Une éruption cutanée parfois prurigineuse peut apparaître au niveau de la face et du tronc, elle régresse rapidement. Les arthralgies deviennent plus intenses et touchent à la fois les petites et les grosses

articulations. Dans certains cas, une angine aiguë ou une pneumonie ont été observées. Les adénopathies sont inconstantes.

3.3.1.2 Phase de convalescence

La maladie évolue favorablement et de façon spontanée dans la plupart des cas. La phase de convalescence est marquée par une forte asthénie à la fois physique et psychique et par la persistance de douleurs articulaires associées à une raideur matinale. Cet état peut perdurer quelques semaines.

3.3.2 Forme chronique

Des arthralgies et des raideurs articulaires peuvent récidiver ou devenir persistantes pendant plusieurs mois voire plusieurs années après la contamination. Elles peuvent être symétriques ou non, mais surtout elles sont handicapantes dans la vie de tous les jours ; en effet, une phase matinale appelée « dérouillage » pouvant durer une demi-heure à une heure est parfois nécessaire avant la reprise des activités quotidiennes. Il a été remarqué que les patients âgés développaient plus de manifestations articulaires douloureuses et d'arthrite que les patients jeunes.

3.3.3 Formes neurologiques

(Laurichesse, *et al.* 2009)

Du fait du caractère émergent de l'infection à chikungunya, les outils de recueil des données ont été mis en place avec un certain décalage par rapport au début de l'épidémie réunionnaise ; et la description de certaines manifestations est donc encore incomplète à ce jour.

De très rares cas d'infection à chikungunya compliqués de manifestations neurologiques ont été décrits dans la littérature à type de méningo-encéphalite en Inde lors des épidémies de 1965 et de 2006.

Pendant l'épidémie à La Réunion, des complications neurologiques aussi bien centrales que périphériques ont été recensées. Elles sont à type de :

- méningo-myélo-encéphalite (association de fièvre, céphalées, troubles de la conscience, convulsions),
- polyradiculonévrite ou syndrome de Guillain-Barré (maladie auto-immune du système nerveux périphérique se manifestant par une faiblesse générale voire une paralysie),
- atteinte neuro-ophtalmique à type de trouble de l'accommodation avec baisse de l'acuité visuelle et diplopie par paralysie des nerfs oculomoteurs.

L'évolution a été défavorable conduisant au décès pour quatre des treize cas de myélo-méningo-encéphalite, tandis que la récupération a été totale pour les neuf autres. Les patients souffrant d'un syndrome de Guillain-Barré ont, pour leur part, récupéré de façon satisfaisante.

3.3.4 Formes hépatiques

Des hépatites aiguës sévères voire fulminantes ont été décrites pour la première fois lors de l'épidémie réunionnaise. Cinq patients ont été admis aux urgences pour une atteinte hépatique vraisemblablement due au CHIKV ; tous étaient alcooliques chroniques, certains présentaient un état pré-cirrhotique.

Sur le plan biologique, les ALAT et les ASAT étaient très augmentées.

La prise de paracétamol en automédication est sans aucun doute (comme la consommation d'alcool) un facteur aggravant.

3.3.5 Formes hémorragiques

Leur gravité est bien moindre que celle de la dengue sévère provoquée par les virus de la dengue. Elles se traduisent pour les plus graves d'entre elles par des épistaxis, des gingivorragies ou un rash pétéchiol. Le syndrome hémorragique n'est jamais grave et ne conduit pas au choc hypovolémique.

3.3.6 Signes biologiques

Dans la forme classique, on observe une discrète leucopénie avec lymphocytose relative et une élévation de la vitesse de sédimentation (VS). Dans les formes hémorragiques, les constantes sanguines sont également peu perturbées et la thrombopénie reste discrète. On a remarqué des modifications du liquide synovial dans les arthrites persistantes.

3.4 Cas particulier de la femme enceinte

(InVS 2009)

3.4.1 Femme enceinte touchée par le DENV

3.4.1.1 Présentation de la dengue chez la femme enceinte

La clinique de la dengue chez la femme enceinte ne semble pas différente de celle observée chez la femme non enceinte. Cependant, quelques études évoquent le risque d'hémorragies utérines en phase aiguë notamment au cours de l'accouchement. Les signes biologiques de la dengue peuvent être confondus avec certaines complications de la grossesse (hémolyse, cytolysse hépatique et thrombopénie).

3.4.1.2 Effets de l'infection maternelle sur la grossesse et le développement du fœtus

A l'heure actuelle, aucun effet tératogène de la dengue n'a été mis en évidence. Mais un pourcentage plus élevé d'accouchements prématurés ainsi qu'une fréquence plus élevée de morts fœtales ont été mis en évidence lors d'une étude réalisée en Guyane sur 38 femmes enceintes atteintes par la dengue. Ces différences demeurent néanmoins non significatives compte tenu du faible effectif de l'étude.

3.4.1.3 Dengue congénitale chez le nouveau-né

La transmission transplacentaire du virus de la dengue a été décrite en zone d'endémie. Chez l'enfant, les premiers signes apparaissent entre le 1^{er} et le 11^{ème} jour et la durée des signes varient entre 1 et 5 jours. Les cas décrits de dengue congénitale aboutissent à un large éventail de formes cliniques pouvant aller d'une infection asymptomatique à la mort du nouveau-né.

3.4.2 Femme enceinte touchée par le CHIKV

(Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. (I.N.P.E.S.). Saint-Denis. FRA et Ministère de la santé de la jeunesse des sports et de la vie associative. Paris. FRA 2008)

3.4.2.1 Transmissions materno-fœtale et materno-néonatale du virus

La transmission materno-fœtale du virus a été décrite depuis la 16^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) jusqu'au terme de la grossesse ; elle semble varier dans le temps et au cours de la grossesse (mécanisme encore mal connu mais décrit pour d'autres alphavirus) :

- la transmission materno-fœtale précoce (avant 22 SA) semble être un phénomène rare mais son pronostic peut être défavorable (sur 9 morts fœtales

survenues entre le 1^{er} juin 2005 et le 28 février 2006 à la Réunion, 3 ont été imputées au Chikungunya) ;

- après cette période et jusqu'à 5 jours avant l'accouchement (*ante partum*), le risque fœtal paraît très faible, voire inexistant ;
- si la transmission *ante-partum* semble rare, la transmission en *intra-partum* semble plus fréquente (19 cas de transmission materno-fœtale et materno-néonatale sur 39 infections maternelles en *intra-partum*, soit 49 %) ;
- parmi les cas décrits de transmission, toutes les femmes étaient virémiques au moment de l'accouchement ; aucune femme non virémique au moment de l'accouchement n'a transmis le virus à son enfant.

Les informations disponibles ne mettent pas en évidence d'effet protecteur de la césarienne. Les mécanismes de transmission du virus du chikungunya de la mère à l'enfant sont, à ce stade, encore mal connus.

3.4.2.2 Manifestations cliniques du chikungunya chez le nouveau-né suite à une transmission materno-néonatale

Les signes d'infection à chikungunya chez le nouveau-né apparaissent entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour de vie.

Alors que 44 cas de nouveau-nés infectés ont été enregistrés d'avril 2005 au 31 mars 2006 dans les 4 hôpitaux de la Réunion, il apparaît que :

- la transmission materno-néonatale était confirmée pour 40 cas et suspecte pour 4 ;
- l'âge médian des nouveau-nés à l'apparition des signes était de 4,5 jours ;
- 53 % des cas ont présenté des formes sévères (convulsions, encéphalopathies, syndromes hémorragiques) ;
- les manifestations les plus fréquemment observées étaient les syndromes hyperalgiques, les éruptions cutanées et les œdèmes des extrémités ;
- un cas est décédé.

4 Diagnostic biologique

La phase de virémie est courte pour les deux maladies (7 jours, 10 au maximum) et apparaît peu de temps après l'inoculation du virus. La période d'incubation moyenne est de 4 jours mais peut s'étaler de 2 à 15 jours. Les signes cliniques se déclarent quant à eux généralement 2 jours après le début de la phase virémique.

4.1 De la dengue

(HCSP 2011)

Un diagnostic biologique rapide et précis est essentiel pour confirmer le diagnostic clinique et donc écarter les autres pathologies qui pourraient entraîner des symptômes proches (dont le chikungunya).

4.1.1 Cinétique des marqueurs biologiques

(HAS 2013)

Une thrombopénie progressive, maximale entre les 4^{ème} et 7^{ème} 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 qu'une neutropénie secondaire est maximale entre les 4^{ème} et 6^{ème} jours de la maladie. Une numération et une formule sanguine en phase critique permettent donc de dépister un éventuel début de syndrome plasmatique. 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.

Lors d'une infection primaire par DENV (Figure 16), les IgM anti-dengue spécifiques apparaissent vers le 5^{ème} jour après le début des signes cliniques. Les anticorps (Ac) seraient détectables après 3 à 5 jours chez 50 % des malades, au 5^{ème} jour chez 80 % d'entre eux et au 10^{ème} jour chez 99 %. Le titre des Ac atteint son maximum en deux semaines environ puis diminue pour finalement devenir indétectable au bout de trois mois. Ce délai est parfois beaucoup plus long, ce qui peut compliquer l'interprétation d'un seul prélèvement à l'échelle individuelle. Les IgG apparaissent vers le 10^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques puis diminuent progressivement tout en restant décelables pendant plusieurs années.

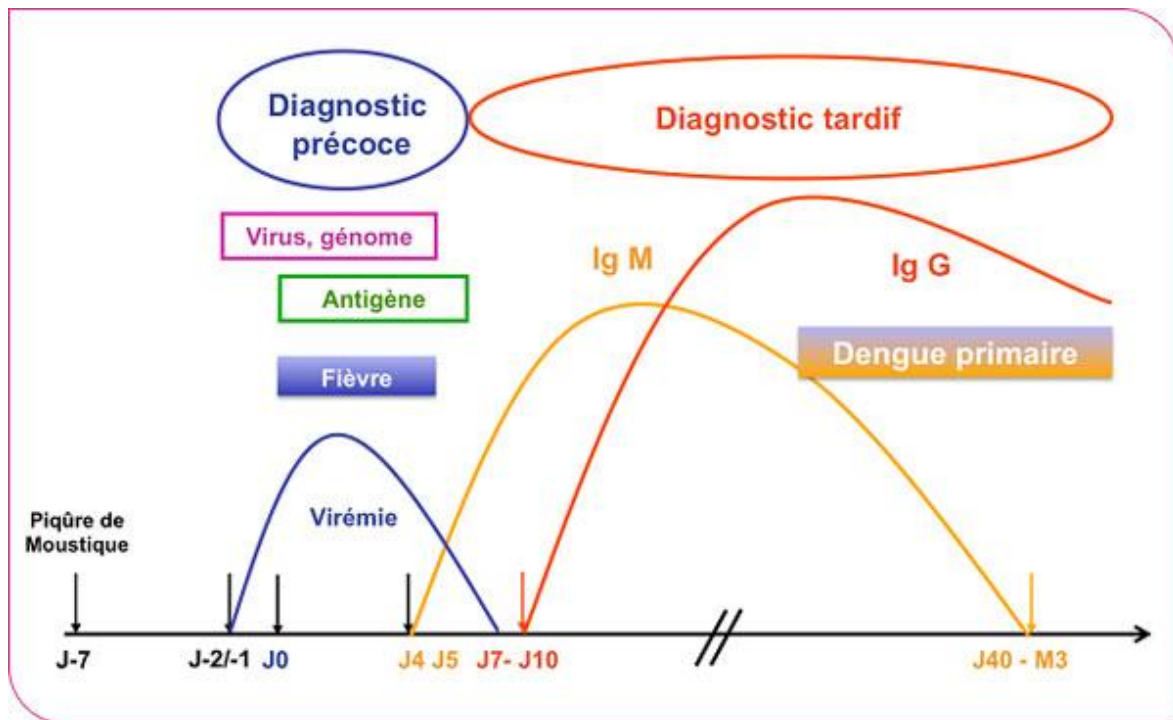


Figure 16 : Cinétique du virus et des anticorps au cours d'une infection par le virus de la dengue dans le cas d'une infection primaire

(Cinétique-du-virus-et-es-anticorps-dengue.jpg (Image JPEG, 600 × 368 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après l'InVS)

Au cours d'une infection secondaire (Figure 17), la réponse des IgG est plus rapide (seulement 1 à 2 jours après le début des signes cliniques), leur titre est plus élevé et elles persisteront plus longtemps que lors d'une infection primaire. Les taux d'IgM sont par contre plus faibles que pour une infection primaire.

La détermination du ratio IgM/IgG peut être utilisée pour distinguer dengue primaire et dengue secondaire.

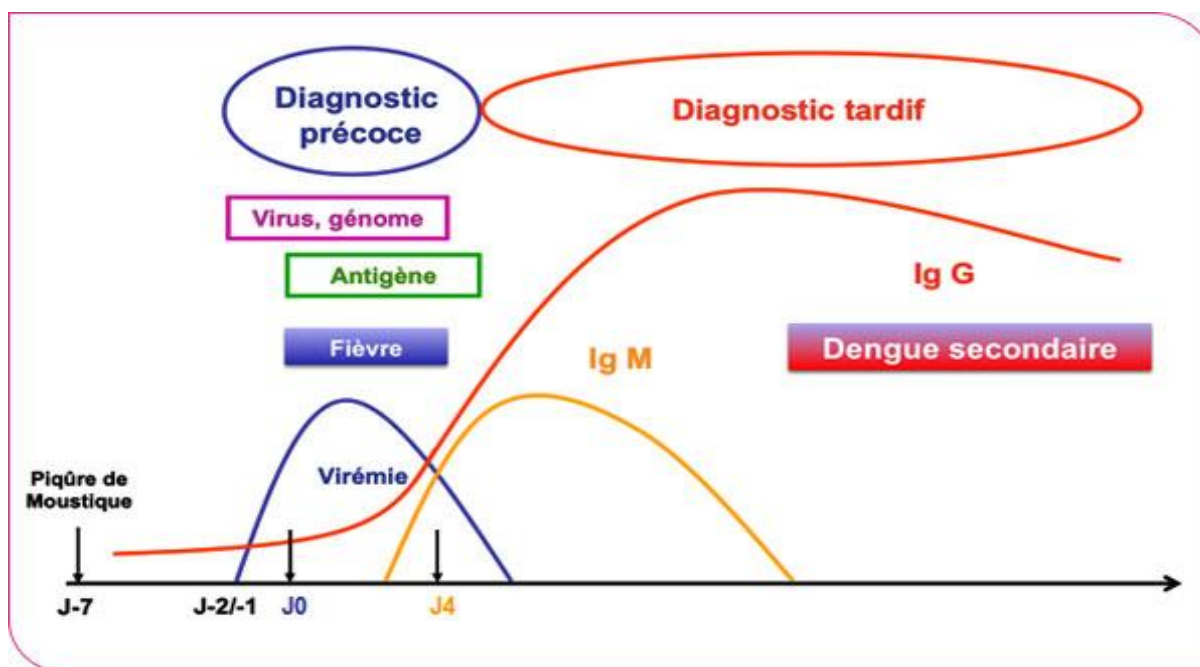


Figure 17 : Cinétique du virus et des anticorps au cours d'une infection par le virus de la dengue dans le cas d'une infection secondaire

(figure2_dengue.jpg (Image JPEG, 600 × 368 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après l'InVS)

4.1.2 Stratégie de diagnostic

4.1.2.1 Intérêt du diagnostic biologique

Selon le stade de la maladie, le diagnostic sera basé sur des techniques différentes. La virémie dure en moyenne 7 jours après le début des signes cliniques. Le diagnostic direct est réservé aux stades précoces de la maladie (en pratique la première semaine après le début des symptômes) avec pour méthodes la détection du virus, de son génome ou d'antigènes viraux. Le diagnostic tardif (à partir du 5^{ème} jour) est un diagnostic indirect basé sur la détection d'anticorps IgM ou IgG. Entre J5 et J7, l'utilisation des tests directs et indirects est conseillée.

4.1.2.2 Diagnostic indirect - sérologie

Le diagnostic sérologique de la dengue repose sur la détection d'IgM et d'IgG en fonction de leur cinétique d'apparition au cours du temps.

La détection de ces anticorps se fait par une méthode ELISA, accessible à tous les laboratoires. D'autres méthodes telles que l'inhibition de l'hémagglutination, la réaction de fixation du complément (RFC) ou la séroneutralisation existent mais elles ne seront pas développées, leur utilisation n'étant pas systématique.

On peut ainsi caractériser une infection récente par l'augmentation du titre des IgG au cours du temps. Un taux augmenté d'au moins quatre fois dans un échantillon prélevé à deux semaines d'intervalle du premier est pathognomonique.

Les tests immunoenzymatiques MAC-ELISA (IgM Antibody-Capture Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) permettent de détecter les IgM et donc de poser un diagnostic plus tardif que la PCR puisqu'elles sont décelables en moyenne au 5^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques de dengue et persistent 2 à 3 mois.

Les tests immunoenzymatiques ELISA détectent les IgG et permettent le diagnostic tardif d'une infection en cours ou passée car elles apparaissent vers le 10^{ème} jour.

Seules une séroconversion sur une paire de sérums IgM ou IgG ou une augmentation de quatre fois le titre d'IgG permettent une confirmation du diagnostic, la positivité sur un seul sérum n'étant que hautement suggestive.

4.1.2.3 Diagnostic direct

(Filleul 2010b)

► **Détection du virus : isolement viral par culture cellulaire**

A partir de sérums obtenus entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour de la maladie, la détection du virus peut être effectuée par isolement sur lignées continues de cellules de moustiques. On observe l'apparition d'effets cytopathologiques en sept à quinze jours. Cette méthode n'est donc pas adaptée aux situations d'urgence. De plus, cette technique est réservée aux centres nationaux de référence (CNR) ou aux laboratoires de recherche.

► **Détection antigénique de la protéine NS1**

Les tests utilisés pour la détection de l'antigène NS1, rapides (certains kits offrent la possibilité d'obtenir un résultat en 15 minutes) et réalisables dans la plupart des laboratoires, permettent la mise en évidence de l'antigène NS1 dans le sérum des patients du 1^{er} au 5^{ème} jour (détection précoce) après l'apparition des signes cliniques. La sensibilité de ces tests est variable (58 à 93 % selon les études) donc un résultat négatif ne permet pas d'exclure un diagnostic de dengue. Par contre, la spécificité avoisine les 100 %, il s'agit donc d'un diagnostic de certitude.

Il existe plusieurs techniques de détection antigénique de NS1 : la méthode immunoenzymatique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) fondée sur la détection de l'antigène NS1 par immunocapture et une méthode rapide d'immunochromatographie (ICT) avec lecture visuelle rendant encore plus accessible le diagnostic précoce de la dengue. Mais d'après le Haut Conseil de Santé Publique, les performances des tests ICT seraient inférieures à celles des tests immunoenzymatiques.

► Détection du génome du virus : RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction) et RT-PCR en temps réel

- Transcription inverse (Reverse Transcription. RT)

La PCR est une technique d'amplification des fragments d'ADN. Pour évaluer l'ARN viral par PCR, il faut donc passer par une étape intermédiaire, la transcription inverse, qui transforme l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc). Le brin d'ADNc est ensuite amplifié au cours de la PCR. L'ensemble des deux réactions est appelé RT-PCR.

- PCR classique

Les méthodes moléculaires basées sur la RT-PCR permettent également d'identifier le sérotype du virus de la dengue responsable de l'infection, ce qui est plus intéressant dans un but de surveillance épidémiologique qu'à des fins diagnostiques. La PCR nichée est une méthode d'amplification au cours de laquelle le produit issu d'une première PCR est de nouveau amplifié à l'aide d'un second couple d'amorces. Ce couple d'amorces s'hybride à une partie interne (nichée) de la séquence amplifiée. Théoriquement, la sensibilité de la méthode est augmentée puisque deux PCR successives différentes sont réalisées. La spécificité est également augmentée puisque deux couples d'amorces sont utilisés. La PCR semi-nichée est une variante où le produit issu de la première PCR est amplifié à l'aide d'un couple d'amorces dont l'une s'hybride à une partie interne de l'ADN, l'autre étant l'une des deux amorces utilisées au cours de la première PCR.

On retiendra donc que la RT-PCR présente l'avantage majeur de permettre l'identification du sérotype viral mis en cause dans l'infection.

- RT-PCR en temps réel

A l'inverse des techniques de RT-PCR classique dont les étapes d'amplification et d'analyse du produit amplifié sont séparées, la RT-PCR en temps réel est une technique en une seule étape, utilisée pour quantifier l'ARN viral. L'utilisation de sondes fluorescentes permet la détection de la réaction en temps réel, avec un équipement spécialisé, sans nécessité de recourir à une électrophorèse. Son principe est fondé, pendant la réaction spécifique d'amplification, sur la détection et la quantification d'un signal fluorescent émis par un fluorophore dont l'intensité d'émission est proportionnelle à la quantité de produit amplifié. Elle permet donc une analyse qualitative et quantitative de l'amplification du génome présent. Sa réalisation en tube fermé permet de réduire les risques de contamination. Ce point est fondamental en particulier dans les laboratoires réalisant un grand nombre d'analyses. Un des avantages de la PCR en temps réel est sa rapidité (environ 60 minutes pour 30 cycles).

Enfin, elle permet également le multiplexage (un ou plusieurs agents pathogènes peuvent être recherchés et mis en évidence simultanément dans le même tube). La PCR multiplex est l'amplification simultanée de plusieurs séquences cibles dans un même tube d'amplification. Chaque amplification doit être indépendante des autres dans un même tube, le résultat devant être identique à celui obtenu isolément dans un tube avec un seul couple d'amorces. D'autres méthodes sont en cours de développement pour le diagnostic de la dengue comme par exemple la méthode NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification).

4.2 Du chikungunya

(Consigny, *et al.* 2006)

4.2.1 Cinétique des marqueurs biologiques

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 sous-populations lymphocytaires. Sa durée est variable chez l'adulte et courte chez l'enfant. Fréquemment, on observe une élévation des transaminases.

La virémie apparaît un jour avant le début des signes cliniques et dure environ sept jours. La réponse immunitaire commence vers le 4^{ème} jour avec l'apparition des IgM lesquelles vont persister plusieurs semaines. Concernant les IgG, elles sont détectables vers le 15^{ème} jour et persistent plusieurs années (Figure 18).

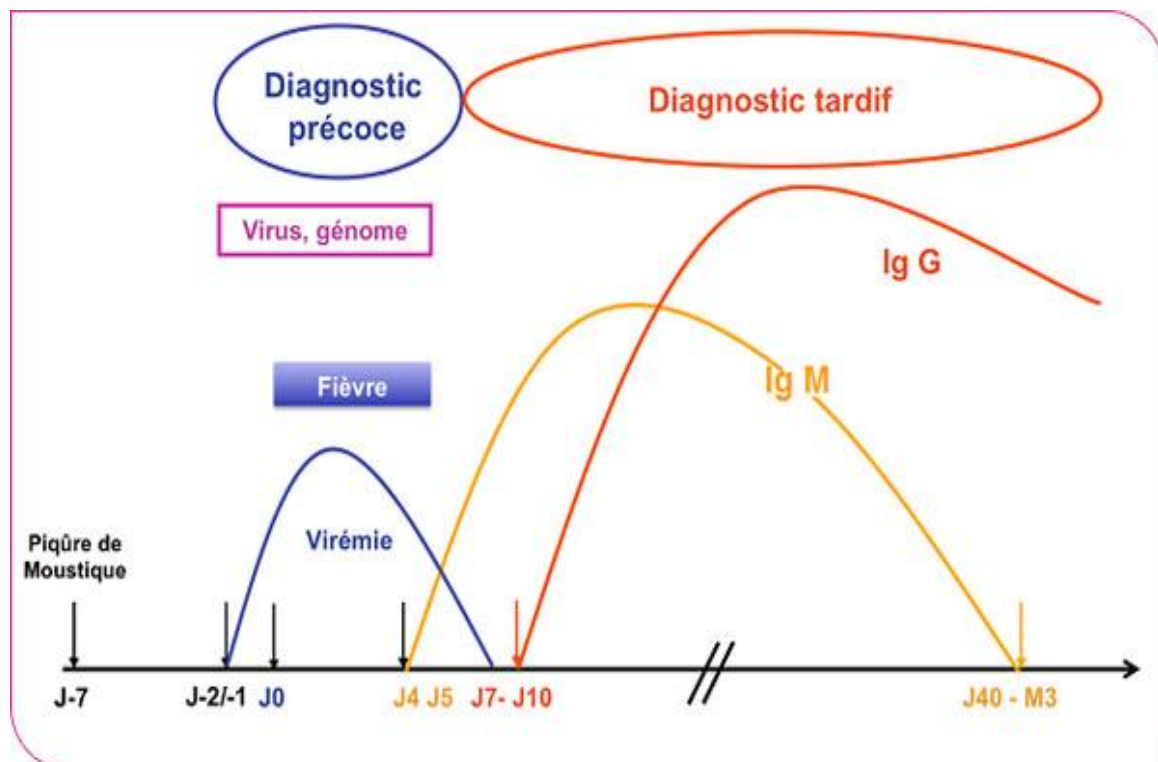


Figure 18 : Cinétique du virus et des anticorps au cours d'une infection par le virus du chikungunya

(figure_chik.jpg (Image JPEG, 600 × 356 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après InVS)

4.2.2 Stratégie du diagnostic

En phase aiguë, le diagnostic est moléculaire ou sérologique par recherche d'IgM par une méthode spécifique immunoenzymatique (ELISA) : les IgM apparaissent en moyenne 3 à 5 jours après le début du tableau clinique. Le diagnostic moléculaire, effectué en France dans les Centres Nationaux de Référence (CNR), repose sur la mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR simple (voire nichée ou quantitative), réalisable sur sang ou tout autre type de prélèvement biologique. L'isolement du virus est aussi possible par culture sur cellules.

Pour les cas sporadiques, le diagnostic est en fait le plus souvent rétrospectif par sérologie, par ELISA ou des techniques plus anciennes (hémagglutination indirecte, fixation du complément, séroneutralisation sur plaques). Les IgG apparaissent entre le 8^{ème} et le 30^{ème} jour. Ce diagnostic réalisé *à posteriori* est indispensable pour répertorier et déclarer les cas de chikungunya.

La grande proximité phylogénétique avec le virus O'Nyong-Nyong et d'autres *alphavirus* rend possible les réactions croisées.

5 Prise en charge et traitement

5.1 Introduction : maladies à déclaration obligatoire

Dengue et Chikungunya font partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire. Cela signifie qu'à chaque nouveau cas détecté, une fiche de notification anonyme doit être remplie par le médecin ou le biologiste déclarant (cf Annexe 1 et 2). Elle est ensuite transmise aux médecins inspecteurs de santé publique des ARS, lesquels réalisent la surveillance de ces maladies au niveau départemental et réduisent localement les risques de leurs diffusions. L'ensemble des données est relayé aux épidémiologistes de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Ces derniers centralisent et analysent les données dans le but de communiquer aux pouvoirs publics les recommandations sur les mesures à mettre en place.

5.2 De la dengue

(OMS 2013)

5.2.1 Evaluation globale

En se basant sur l'évaluation des antécédents, l'examen physique ou la numération et la formule sanguine et l'hématocrite, les cliniciens devront déterminer si la maladie évaluée est la dengue, dans quelle phase elle se trouve (phase fébrile, critique ou de convalescence), si le malade présente des signes d'alerte, son état hémodynamique et d'hydratation, et s'il faut l'hospitaliser.

Les patients vont ainsi être classés en trois groupes notés A, B, C. Les critères d'appartenance aux différents groupes sont :

- groupe A : patients ne présentant pas de signes d'alerte et capables d'une part de tolérer des quantités suffisantes de liquide par voie orale et d'autre part d'uriner au moins une fois toutes les 6 heures ;
- groupe B : femmes enceintes, nourrissons, personnes âgées, diabétiques, patients isolés socialement, patients présentant un ou plusieurs signes d'alerte ;
- groupe C : patients présentant une fuite plasmatique sévère avec choc ou une hémorragie sévère ou une défaillance organique sévère.

5.2.2 Prise en charge et traitement des patients du groupe A

Il s'agit des patients qui peuvent être renvoyés chez eux.

Il n'existe pas de traitement curatif a proprement parler. Il est conseillé au patient de se reposer et de s'hydrater régulièrement pour compenser les pertes dues à la fièvre et aux vomissements. Les patients qui ont été malades pendant une durée supérieure ou égale à 3 jours doivent être réexaminés quotidiennement pour évaluer la progression de la maladie jusqu'à ce qu'ils soient sortis de la phase critique. Les signes d'alerte doivent être décrits au patient (et à son entourage) pour que celui-ci se rende rapidement à l'hôpital si l'un d'eux se manifeste.

En cas de forte fièvre, du paracétamol peut être administré par voie orale. Les AINS sont proscrits car ils peuvent aggraver la gastrite ou les saignements.

5.2.3 Prise en charge et traitement des patients du groupe B

Ce groupe rassemble les patients admis dans un hôpital pour y être pris en charge et placés sous surveillance étroite lorsqu'ils approchent de la phase critique.

Pour les patients présentant une dengue sans signe d'alerte mais accompagnée d'une infection concomitante, la prise en charge est basée sur une surveillance accrue associée à la prise de liquides par voie orale.

Si le patient présente un ou plusieurs signes d'alerte, un remplacement liquidien par voie intraveineuse est nécessaire. Pratiqué précocement, il peut modifier le cours et la gravité de la maladie.

Dans tous les cas, il est essentiel que la température, le volume des pertes, la diurèse, les signes d'alerte, l'hématocrite, les numérations leucocytaires et plaquettaires soient être ré-évalués régulièrement.

5.2.4 Prise en charge et traitement des patients du groupe C

Les patients du groupe C présentent une dengue sévère. Ils doivent être pris en charge à l'hôpital dans les plus brefs délais. Ils y subiront une réanimation liquidienne intraveineuse (perfusion de grands volumes de liquide sur un laps de temps limité) sous surveillance étroite pour évaluer la réponse du patient et éviter l'apparition d'un œdème pulmonaire.

Diverses complications sont envisageables (complications hémorragiques, déséquilibres acido-basique et électrolytique, acidose métabolique,...). Les patients seront alors pris en charge en soins intensifs.

5.3 Du chikungunya

Dès l'apparition des premiers symptômes, il est nécessaire de se reposer et de s'hydrater régulièrement. Une consultation médicale est à envisager pour effectuer un dépistage et tenir compte des maladies associées (insuffisance cardiaque ou hépatique ou rénale, diabète...) et des traitements en cours, certains médicaments pouvant interférer avec l'expression clinique du CHIKV.

5.3.1 Traitement symptomatique

(Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. (I.N.P.E.S.). Saint-Denis. FRA et Ministère de la santé de la jeunesse des sports et de la vie associative. Paris. FRA 2008)

5.3.1.1 Les antalgiques

Les antalgiques sont très utilisés et sont le traitement de choix des symptômes du chikungunya. Selon l'intensité des douleurs que le médecin peut évaluer sur une échelle de la douleur, il existe 3 paliers dans l'antalgie :

- palier 1 : antalgiques non salicylés. Dans ce palier, si on exclut l'aspirine qui est un salicylé et qu'il faut éviter en raison des risques de saignements que ce médicament et le chikungunya provoquent, la plupart des patients ont recours au paracétamol. Cependant la vigilance doit persister puisque l'effet néfaste de celui-ci a été suspecté dans certaines formes émergentes notamment hépatiques.
- palier 2 : tramadol, codéine, plus ou moins associés au paracétamol. Ils sont utilisés si les douleurs ne sont pas soulagées avec le paracétamol mais leurs effets secondaires ne doivent pas être négligés surtout en cas de pathologies associées puisque leur effets indésirables sont ceux des opiacés (somnolence, vertiges, nausées, vomissements, constipation). Le tramadol ne peut être proposé que chez l'enfant de plus de 3 ans.
- palier 3 : morphine par voie orale ou sous cutanée. Elle est utilisée plus rarement et seulement lorsque les antalgiques de palier 2 restent insuffisants. Chez l'enfant, la nalbuphine est parfois proposée en dernier recours. Les dérivés morphiniques sont déconseillés en cas d'insuffisance respiratoire sévère et chez les personnes âgées en raison d'une sensibilité particulière aux effets centraux des opiacés.

La kinésithérapie est parfois associée à ces antalgiques à des fins anti-douleurs complémentaires avec mobilisation précoce. Ainsi, la prescription de cryothérapie, massages ou application de chaleur locale peut compléter les médicaments administrés par voie orale.

5.3.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils sont formellement déconseillés en première intention, en raison de leur effet sur l'hémostase avec l'allongement du temps de saignement, de leur toxicité digestive et rénale, pouvant aller jusqu'à une atteinte cutanée grave de type syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson. Ils seront prescrits en cas d'échec des antalgiques mais avec une grande prudence et une surveillance accrue. Les contre-indications doivent être prises en compte pour :

- les patients suivant un traitement anti-coagulant,
- les femmes enceintes de plus de 26 semaines d'aménorrhée,
- les nourrissons de moins de 3 mois.

Les salicylés partagent les mêmes effets indésirables que les AINS, mais il faut également rappeler le risque de survenue du syndrome de Reyes, essentiellement chez l'enfant.

5.3.1.3 Les corticoïdes

Les corticoïdes peuvent être efficaces sur les douleurs inflammatoires mais ils doivent être utilisés avec prudence dans un contexte d'affection virale et d'une possible immunodépression. Ils ne sont donc utilisés que dans les formes chroniques, rebelles ou sévères. De plus, certaines crèmes ou pommades dermocorticoïdes associées à une photoprotection sont utilisées en cas de manifestations cutanées avec prurit.

5.3.2 Traitements spécifiques

5.3.2.1 Les anti-paludéens

Trois anti-paludéens ont été mis à l'étude concernant la prévention ou le traitement du chikungunya:

- ✓ le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) : il est principalement utilisé dans la prévention et le traitement du paludisme mais aussi parfois dans les arthralgies chroniques qui se manifestent notamment dans la polyarthrite rhumatoïde ;
- ✓ la quinine thiamine (Hexaquine®) : elle est utilisée dans le traitement des crampes musculaires essentielles ;
- ✓ l'hydrochloroquine (Plaquénil®) : il est utilisé dans la prévention des lucites et dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans certains lupus érythémateux.

D'après les études menées par Brighton en 1984, la nivaquine aurait prouvé son efficacité pour soulager les patients des arthralgies secondaires à l'infection par le virus du chikungunya. En effet, une dose de 250 mg par jour de phosphate de chloroquine a été

testée chez 10 patients. Une amélioration a été constatée au bout de 20 semaines dans 50 % des cas. Mais, le faible effectif de l'étude n'a cependant permis aucune conclusion.

Une étude appelée "Curachik" avait été programmée pour la fin de l'année 2006 par le Docteur E. Bouquillard, rhumatologue à Saint-Pierre de la Réunion, si une épidémie de grande ampleur reprenait et afin d'étudier, sur 250 cas, les effets de la chloroquine. Toutefois l'épidémie n'ayant pas duré, cette étude n'a pu être menée et l'efficacité de ces traitements spécifiques reste donc encore à prouver. Pourtant, ont récemment été mises en avant les capacités de la chloroquine à inhiber la réplication de différents virus comme les coronavirus, les orthomyxovirus et les virus influenza de type A et B, et ce par interaction avec les glycoprotéines virales.

5.3.2.2 Les antiviraux

L'association interféron α et ribavirine s'est montrée capable d'inhiber *in vitro* la réplication du virus chikungunya. Toutefois, cette activité inhibitrice n'a toujours pas été démontrée *in vivo*.

5.3.2.3 L'immunothérapie passive

L'infection par le chikungunya provoque l'apparition dès le cinquième jour d'anticorps neutralisants. Ces anticorps pourraient être administrés précocement à un sujet nouvellement infecté dans le but d'empêcher le développement de la maladie. L'administration de sérum anti-chikungunya de lapin à des souris chez lesquelles on inocule le virus chikungunya leur permettrait de ne pas développer la maladie.

Ce traitement pourrait être envisagé pour la prise en charge des patients développant des formes cliniques graves afin de réduire la multiplication virale et ainsi la gravité des atteintes.

PARTIE II : EXEMPLE DE LA REUNION : EPIDEMIES ET LUTTE CONTRE LA DENGUE ET LE CHIKUNGUNYA

La Réunion est une île du sud-ouest de l'Océan Indien qui forme un département et région d'outre-mer français (DROM). Elle est située dans l'archipel des Mascareignes à l'est de Madagascar et au sud-ouest de l'île Maurice, terre la plus proche (Figure 19).



Figure 19 : Situation géographique de la Réunion

(carte_departement_reunion.jpg (Image JPEG, 270 × 305 pixels) - Redimensionnée (0%) 2014)

(D'après Clévances)

Cette île présente de nombreuses particularités liées à :

- son emplacement géographique : sur la Route des Indes, ce qui a permis à travers l'Histoire un mélange et un métissage étonnants des cultures Européennes, Africaines, Arabe, Indienne et Asiatiques ;
- sa géologie : c'est une île volcanique en zone tropicale comprenant des plages aux lagons turquoise, mais aussi à quelques kilomètres de là des montagnes dominées par le Piton des Neiges à 3 070 mètres et des « cirques » formés par les anciens cratères volcaniques ;

- sa population : issue du métissage cité plus haut, et peuplant des zones côtières et montagneuses, l'île compte 883 000 habitants en 2010 pour une superficie de 2512 km² ;
- ses climats très différents, puisqu'il peut y avoir jusqu'à une vingtaine de degrés d'écart selon l'altitude et des volumes annuels de précipitations variant d'une échelle de 1 à 10 entre les côtes ouest et est.

Son économie est principalement axée sur le tourisme et la culture de la canne à sucre, mais tend à se diversifier vers la pêche (notamment dans les Terres Australes et Antarctiques Françaises).

En 2005 et 2006, l'île a connu un épisode de forte recrudescence du chikungunya, entraînant de nombreuses conséquences, tant sur le plan de la santé publique (en raison du nombre de personnes atteintes), que sur le plan de l'économie (en raison des répercussions que l'ampleur mais surtout la médiatisation de l'épidémie ont eues sur le tourisme).

Par sa situation géographique et son climat, la Réunion est exposée à de nombreuses menaces sanitaires. Parmi celles-ci, le risque d'épidémies de dengue et de chikungunya est très présent ; en effet, l'introduction de ces virus sur le territoire via des voyageurs infectés, ainsi que la présence des moustiques vecteurs sur l'île peut occasionner l'apparition de foyers voire un départ épidémique si les conditions sont réunies.

1 Déroulement de l'épidémie réunionnaise

1.1 Epidémie de dengue de 2004

(Filleul 2010a)

La dernière épidémie réunionnaise date de 1977-1978 : ce fut une épidémie de dengue (probablement DENV-2) qui toucha plus de 30 % de la population. L'économie avait été paralysée par le fort taux d'absentéisme. L'épidémie s'était accompagnée d'une campagne massive de lutte anti-vectorielle, avec des moyens importants humains et matériels déjà disponibles pour le contrôle des anophèles dans le cadre de la prévention du paludisme autochtone. Depuis lors, en l'absence de nouvelle épidémie et en raison de l'éradication du paludisme (1979), l'équipe de lutte anti-vectorielle n'avait pas été renouvelée. La mise progressive à la retraite de ces agents avait réduit considérablement le nombre d'agents opérationnels.

En 2004, la survenue d'une épidémie de dengue (DENV-1) limitée à 228 cas dont 52 % de cas confirmés, disparaissant lors de l'hiver austral, n'avait pas déclenché la prise de conscience d'un renforcement de la lutte anti-vectorielle contre *A. albopictus*. C'est dans ce contexte que le chikungunya, décrit comme une maladie bénigne et qui ne devait pas survivre à l'hiver austral, n'a pas inquiété outre mesure les autorités de santé.

1.2 Epidémie de chikungunya de 2005-2006

(Perrau *et al.* 2007)

L'épidémie de chikungunya à La Réunion, survenue entre 2005 et 2006 (Figure 21), fut d'une ampleur inattendue, affectant gravement la santé de la population et déstructurant les tissus économiques et sociaux.

Dès la fin février 2005, des médecins généralistes d'un quartier de Saint-Pierre signalent au service de maladies infectieuses, des tableaux cliniques associant fièvre, éruption et arthralgies. Le 17 mars 2005, aux Comores, l'épidémie de chikungunya a été déclarée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Le 22 mars 2005, un patient comorien porteur d'une virose fut hospitalisé dans le service de maladies infectieuses. Sa sérologie CHIK fut envoyée au Centre National de Recherches des arboviroses (CNR) à Lyon en accord avec la DRASS (Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales). Le 29 avril 2005 (soit 31 jours plus tard), ce premier cas importé à la Réunion et venant des Comores était confirmé biologiquement. Le premier cas autochtone fut déclaré le 9 mai 2005, c'est alors le début du premier pic épidémique d'ampleur relativement modeste (Figure 20 : Courbe épidémique du chikungunya, La Réunion, 2005). Après une croissance exponentielle pendant sept semaines (de la mi mars à la mi-mai), l'épidémie a atteint son apogée au cours de la semaine du 9 au 15 mai (450 cas hebdomadaires), avant de décroître ensuite jusqu'au mois de juillet.

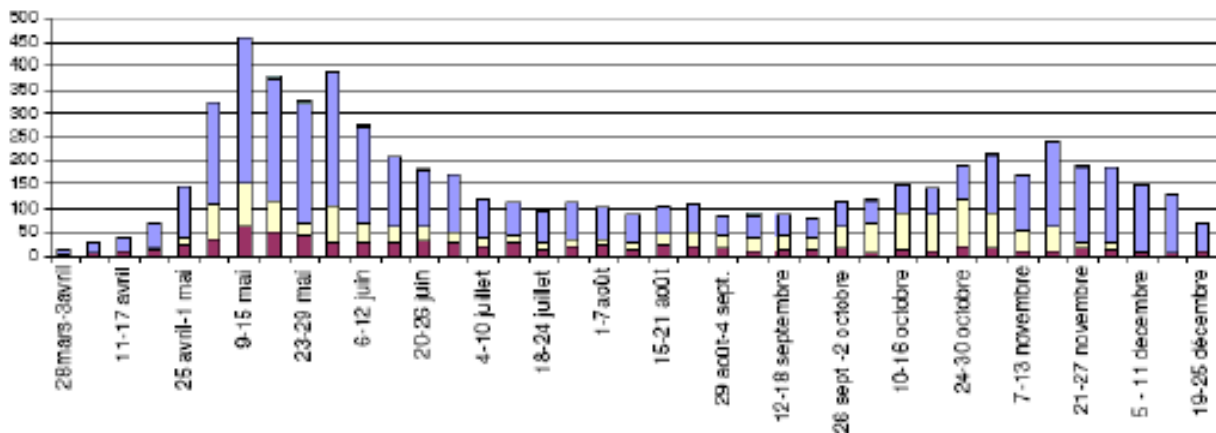


Figure 20 : Courbe épidémique du chikungunya, La Réunion, 2005

(i3242-2.gif (Image GIF, 510 × 184 pixels) - Redimensionnée (0%) 2013)

(D'après Cire Réunion-Mayotte)

En raison de la persistance de cas malgré l'hiver austral, le responsable du service de microbiologie du GHSR (Groupe Hospitalier Sud Réunion) décida de développer les techniques de détection du CHIK par RT-PCR et sérologie, qui furent ensuite validées par le CNR des arboviroses de Lyon.

À partir de la mi-juillet 2005, l'incidence de l'épidémie s'est stabilisée pendant plus de deux mois. Le nombre de nouveaux cas a recommencé à augmenter à partir du mois d'octobre 2005 (250 cas nouveaux pendant la semaine du 14 au 20 novembre). Puis, à partir du mois de décembre, très brutalement (Tableau 6), en quelques semaines, l'épidémie s'est propagée à un rythme extrêmement rapide, pour atteindre une incidence hebdomadaire maximale de 45 000 cas la cinquième semaine de 2006 (début février).

Tableau 6 : Nombre de nouveaux cas de dengue par semaine de mai 2005 à mars 2006 montrant l'ampleur de la deuxième vague épidémique

Période	Nombre de cas hebdomadaire
Mai 2005	450
Hiver 2005	Entre 50 et 100 cas
Début de l'été 2005	200
Début janvier 2006	7500
Début février 2006	45000
Mars 2006	4500

Le taux de transmission fin janvier-début février 2006 est donc 100 fois celui observé en mai 2005. Le point de situation de la Cire (Cellule interrégionale d'épidémiologie) en date du 26 janvier fait état du brusque changement d'échelle de l'épidémie à compter de la mi-décembre 2005 et de son caractère exponentiel. A partir de la deuxième moitié du mois de février 2006, on observe une stabilisation du phénomène épidémique puis une diminution progressive jusqu'en juin pour atteindre 500 cas la deuxième semaine de juin.

Au 25 juin 2006, l'épidémie aura touché près de 266 000 personnes.

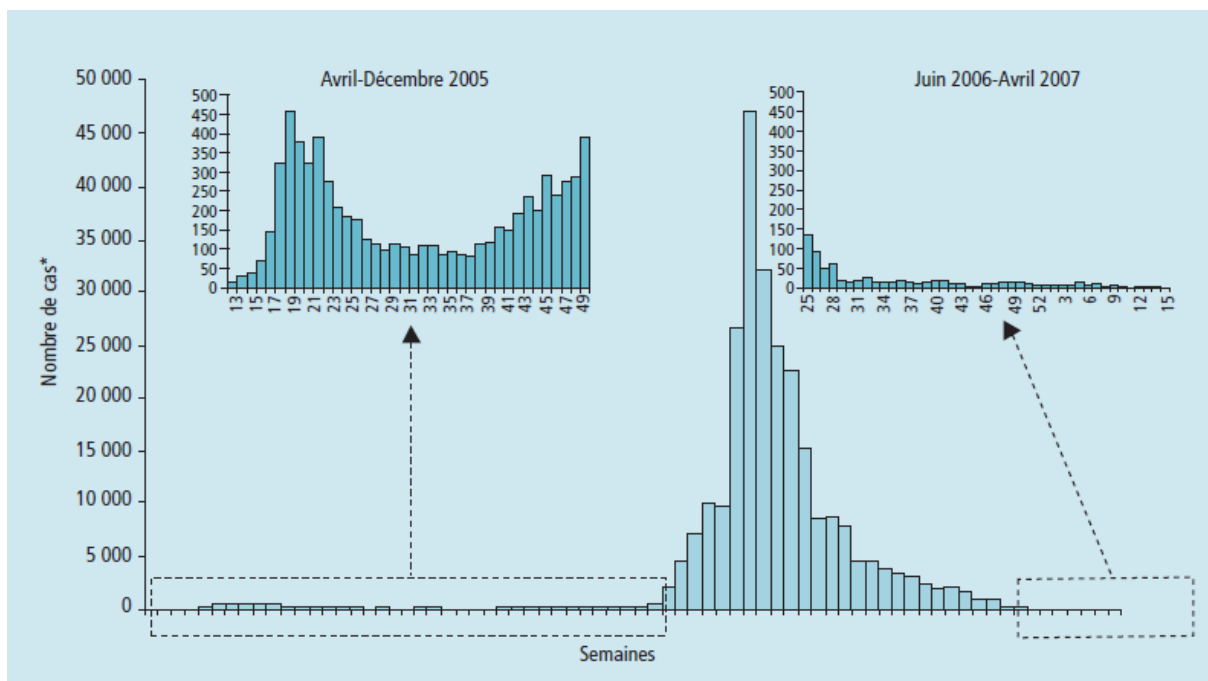


Figure 21 : Courbe épidémique récapitulative du chikungunya à la Réunion en 2005, 2006, 2007

(Abitbol *et al.* 2008)

(D'après BEH du 21 octobre 2008)

L'épidémie a touché 300 000 habitants, soit 38,2 % de la population. Considérée jusqu'alors comme une maladie bénigne, l'épidémie a surpris par l'apparition de formes graves jusqu'alors non ou exceptionnellement décrites. Ainsi, 246 personnes ont été hospitalisées en réanimation avec un taux de létalité égal à 27 % ; 40 infections materno-néonatales ont été recensées dont 1 décès ; 249 certificats de décès ont porté la mention chikungunya. La surmortalité, mais sans confirmation sérologique systématique des cas, a été voisine de 10% pour la période de janvier à mars 2006 et de 34,4 % en février 2006. L'ensemble des institutions et du corps soignant a dû faire face à cette crise dans l'improvisation, sans expérience de gestion d'épidémie, sans anticipation et sans filière de soins, ni de prise en charge préétablies.

L'épidémie s'est surtout répandue dans les régions est et ouest de l'île, le nord ayant été relativement épargné. On note que la contamination a été plus intense en habitat individuel (43 % des résidents infectés) par rapport aux habitats collectifs (23 %). Cette différence entre les habitats doit être relativisée sachant que la moitié des appartements sont situés dans le nord de l'île.

Peu de disparité entre les hommes et les femmes, respectivement touchés à 37,7 % et 38,7 %. Les différences sont plus significatives selon l'âge ; en effet, près de deux tiers des septuagénaires ont contracté la maladie contre à peine plus d'un quart des enfants de moins de dix ans.

1.3 Mars 2006 : cas d'une co-infection dengue-chikungunya ?

(Cire Réunion Mayotte 2006b)

Un recueil des résultats des analyses biologiques prescrites par les médecins de l'île présente 26 suspicions de co-infection dengue-chikungunya, entre le 1^{er} janvier et le 19 mars 2006. Même si aucun regroupement spatial caractérisé des cas n'a été établi, tous sont survenus dans le nord de l'île et aucun foyer de transmission active n'a été identifié au voisinage des cas.

Ces 26 dossiers de patients suspectés d'être co-infectés par le chikungunya et la dengue ont été revus par le CNR :

- pour 22 cas, le diagnostic de dengue a été écarté par le CNR au vu des résultats de la sérologie en fonction de la date de début des signes ;
- trois des prélèvements initialement trouvés fortement positifs en IgM dengue ont été vérifiés par le CNR et se sont avérés négatifs ;
- pour deux autres patients trouvés positifs localement initialement et vérifiés 15 jours après le premier prélèvement, le taux d'IgM dengue est en diminution par rapport au premier prélèvement.

Par ailleurs, le CNR n'a retrouvé aucun résultat positif, ni en IgM ni en PCR, sur les prélèvements réunionnais qu'il a testés depuis le début de l'année 2006. Les prélèvements des 900 femmes enceintes testées dans le cadre de l'enquête de séroprévalence sont tous négatifs en IgM dengue. A ce jour, aucune forme sévère de dengue n'a été rapportée par le dispositif de surveillance hospitalier des formes graves mis en place pour le chikungunya.

Tous ces éléments laissent penser qu'il n'y a pas eu de co-infection dengue-chikungunya pendant l'épidémie de chikungunya de 2005-2006. Pour le CNR, il s'agirait plutôt d'un manque de spécificité des kits utilisés pour la sérologie IgM.

Cependant, les cas de co-infection existent. En 2009, un voyageur de retour de Singapour a été diagnostiqué positif pour les deux maladies. Il présentait une hyperthermie, des céphalées, des vomissements, des arthralgies et une éruption cutanée associée à des démangeaisons. Après une RT-PCR incriminant les deux virus, une sérologie IgM a confirmée l'hypothèse (Shu-Fen Chang *et al.* 2010).

Ce cas de co-infection interroge sur les capacités d'*A. albopictus* à transmettre les deux maladies simultanément. Rappelons que cette espèce a été responsable de 228 cas de dengue en 2004 et de 266 000 cas de chikungunya en 2005-2006. D'après une étude (Vazeille *et al.* 2010), il est désormais établi qu'*A. albopictus* peut répliquer simultanément les deux arbovirus mais aussi transmettre les deux particules virales en une seule piqûre.

1.4 Evolution post-épidémique

(Balleydier, *et al.* 2008, Filleul 2013a)

L'île de la Réunion est en phase inter-épidémique pour la dengue depuis 2004 et depuis avril 2007 pour le chikungunya. Les récentes épidémies d'arboviroses qui ont sévi sur l'île, l'augmentation du nombre de voyageurs en provenance de zones d'endémies arbovirales et la présence de vecteurs compétents sur l'ensemble de l'île imposent une surveillance épidémiologique et entomologique rigoureuse afin de localiser précocement les éventuels foyers de transmission d'arbovirus.

La déclaration obligatoire (DO) fait partie du système de surveillance à tout moment (aussi bien en phase d'épidémie qu'en période inter-épidémique). En parallèle, la Cellule interrégionale d'épidémiologie Réunion-Mayotte (Cire RM) et la Cellule de Veille Sanitaire (CVS) de la DRASS ont mis en place une surveillance biologique renforcée de la dengue et du chikungunya à la Réunion pendant la phase interépidémique. Pour cela, les médecins de l'île ont été incités, devant tout patient présentant un syndrome «dengue like» (cf 5.1.2), à prescrire une RT-PCR et une sérologie si les symptômes évoluaient depuis moins de cinq jours ou bien une sérologie seule si les symptômes évoluaient depuis plus de cinq jours (éventuellement renouvelée 15 jours plus tard).

En complément des dispositifs précédents, les équipes de lutte anti-vectorielle procèdent sur le terrain à une recherche active des malades présentant des symptômes évocateurs de la dengue ou du chikungunya afin d'identifier d'éventuels foyers de transmission. Cette recherche est effectuée dans le voisinage de chacun des cas signalés par les laboratoires et dans les zones de prospection entomologique. Les situations suspectes éventuellement ainsi repérées par ce dispositif sont investiguées par la Cire RM dans le cadre du plan relatif à l'alerte et à la gestion des situations d'urgence sanitaire.

1.4.1 Evolution de la dengue depuis 2004

(Filleul 2009a, 2009b, 2010b, 2012b, 2012c, 2012d, 2013b)

En 2007, parmi les 97 cas présentant des IgM dengue positives ou limites, 2 d'entre eux ont été confirmés et 26 se sont révélés être des cas probables. Le sérotype DENV-1 a été mis en évidence par le CNR. Ainsi, la transmission virale autochtone de ce sérotype se fait sur le mode endémo-sporadique.

En 2010, 99 signalements biologiques de dengue ont été traités par la Cire OI, 53 d'entre eux se sont révélés être des cas confirmés ou probables. Il est à noter que la grande majorité de ces cas sont importés (seulement 2 cas autochtones DENV-3) ; ceci s'explique par la présence d'épidémies dans les pays avec lesquels la Réunion a des échanges privilégiés (Madagascar, Comores,...). Les sérotypes retrouvés chez les cas importés le confirment.

En 2012, 41 cas probables ou confirmés dont 31 autochtones parmi les 109 signalements ont été identifiés concluant à une ré-émergence de la dengue à la Réunion cette année là.

En avril 2013, 10 cas autochtones de dengue ont été détectés dans le sud de l'île. La circulation du virus est modérée mais deux sérotypes sont présents : DENV-1 et DENV-3, les cas DENV-3 étant importés. Le virus de la dengue continue de circuler à la Réunion et ce, particulièrement lors de l'été austral.

1.4.2 Evolution du chikungunya depuis 2006

(Filleul 2009a, 2010b)

Suite à l'épidémie majeure de chikungunya en 2005-2006, seul un foyer de 5 cas très limité dans le temps (août 2009) et dans l'espace (Saint-Gilles-les Bains) avait été identifié. Puis, en 2010, 158 cas de chikungunya ont été recensés dont 112 cas confirmés. D'après les analyses réalisées par le Centre National de Référence des arbovirus une très grande homogénéité existe entre la souche d'août 2009, celle de 2010 mais également celle circulant à Madagascar depuis 2006. Ainsi, il semble qu'il ne s'agit non pas d'une circulation virale à bas bruit mais d'une ré-introduction du virus à la Réunion depuis Madagascar. Depuis 2011, aucun cas autochtone de chikungunya n'a été signalé à la Réunion.

2 Le système de surveillance du chikungunya et de la dengue à la Réunion

(Cire Réunion Mayotte 2006a, Filleul 2010b)

Le système de surveillance et d'alerte épidémiologique a des objectifs différents en fonction de la situation :

- au cours des niveaux de veille, soit en l'absence de circulation autochtone de virus sur le territoire, une détection précoce et exhaustive de toute suspicion de dengue ou de chikungunya survenant sur l'île est mise en place ;
- durant les niveaux d'alerte, soit en cas de détection d'un ou plusieurs groupements de cas autochtones et en cas d'une épidémie de faible ampleur, le but est de décrire le phénomène et de suivre son évolution ;
- lors d'épidémies d'ampleur moyenne et élevée, la description et le suivi restent identiques, l'évaluation de l'impact sanitaire global vient s'ajouter.

Selon les situations, le système fait appel à des méthodes et des outils différents que nous allons décrire.

2.1 Présentation du système de surveillance

Rappelons que la dengue et le chikungunya sont deux maladies à déclaration obligatoires depuis respectivement 2006 et 2008 (cf Annexes 1, 2). Cependant, ce système de déclaration manque de réactivité et il est difficile de détecter de manière rapide l'ensemble des cas. C'est la raison pour laquelle un système spécifique de surveillance animé par la Cellule de l'InVS de l'Océan Indien (Cire OI) et en relation avec le service de lutte-antivectorielle (LAV) de l'agence régionale de santé Océan Indien (ARS OI) ainsi qu'avec les laboratoires d'analyses biologiques et médicales (LABM) et les médecins généralistes et hospitaliers de l'île a été mis en place à la Réunion.

Citons les différentes étapes du signalement :

1. Les LABM signalent à la Cire OI tout résultat compatible avec une infection récente par le DENV ou par le CHIKV ;
2. La Cire OI collecte les informations sur le patient (données administratives, biologiques et cliniques) auprès du laboratoire signalant ;
3. La Cire OI envoie un signalement à la LAV ;
4. Les agents de la LAV du secteur concerné rencontrent le patient à son domicile ; ils y récoltent d'autres informations le concernant (date de survenue des signes, détail des symptômes,...), recherchent et détruisent les gîtes larvaires situés à proximité, procèdent à des actions d'éducation sanitaire et recherchent des personnes présentant un syndrome dengue-like dans l'environnement familial et géographique du cas ;
5. La LAV envoie un retour d'enquête à la Cire OI ;
6. La Cire OI classe le cas probable ou confirmé, importé ou autochtone (cf 2.2);
7. La Cire OI assure une rétro-information auprès des partenaires du système de santé accompagnée de recommandations.

Les données recueillies par la Cire OI permettent ainsi de suivre l'évolution de la situation épidémiologique au jour le jour.

2.2 Définition des cas

La Cire classe les cas en fonction des critères cliniques et biologiques recueillis :

- **cas probable** : personne présentant un syndrome « dengue-like » (cf 5.1.2) avec une date de début des signes récente et des IgM (dengue ou chikungunya) limites ou positives et arguments épidémiologiques allant dans le sens d'une infection récente par le virus ; il s'agit donc d'un patient dont l'infection récente ne peut être écartée ni affirmée de façon certaine ;

- **cas confirmé** : personne présentant un des résultats biologiques suivants : mise en évidence du génome viral par RT-PCR ou NS1 positif – pour la dengue – ou séroconversion (IgM seul sur 1^{er} prélèvement et apparition des IgG sur 2^{ème} prélèvement) ou multiplication par 4 des IgG anti-dengue/chikungunya sur 2 sérums prélevés à 2 semaines d'intervalle ; il s'agit donc d'un patient dont l'infection récente peut être affirmée de façon certaine.
- **cas importé** : personne ayant probablement contracté la maladie en dehors du territoire ;
- **cas autochtone** : personne ayant contracté la maladie sur l'île.

2.3 Evolution du système en fonction de la situation épidémiologique

Toute cette organisation n'est valable qu'en l'absence de transmission autochtone avérée. En effet, un tel dispositif ne peut être maintenu en cas de circulation virale (dépassement progressif des capacités des LABM, de la Cire OI et de la LAV).

La surveillance exhaustive est donc abandonnée au profit d'une surveillance populationnelle (Figure 22) basée sur le recueil de l'activité des médecins sentinelles qui permet d'obtenir une vision globale de l'épidémie et d'orienter les mesures de lutte communautaire (traitements des quartiers les plus touchés, diffusion de message de prévention,...). Une surveillance virologique sentinelle est maintenue afin d'identifier le(s) virus circulant(s) et ceux associés aux éventuelles formes graves.

Remarque : la Cire OI prévoit aussi un dispositif de toxicovigilance afin de surveiller les éventuelles intoxications pouvant être liées à l'utilisation d'insecticides dans le cadre de la LAV.

Une autre définition de cas est ajoutée :

- **cas suspect** : personne présentant une symptomatologie répondant à la définition du syndrome « dengue-like » et dans l'attente d'une confirmation biologique ; ces cas sont reclassés en fonction du résultat biologique dès que ce dernier est connu.

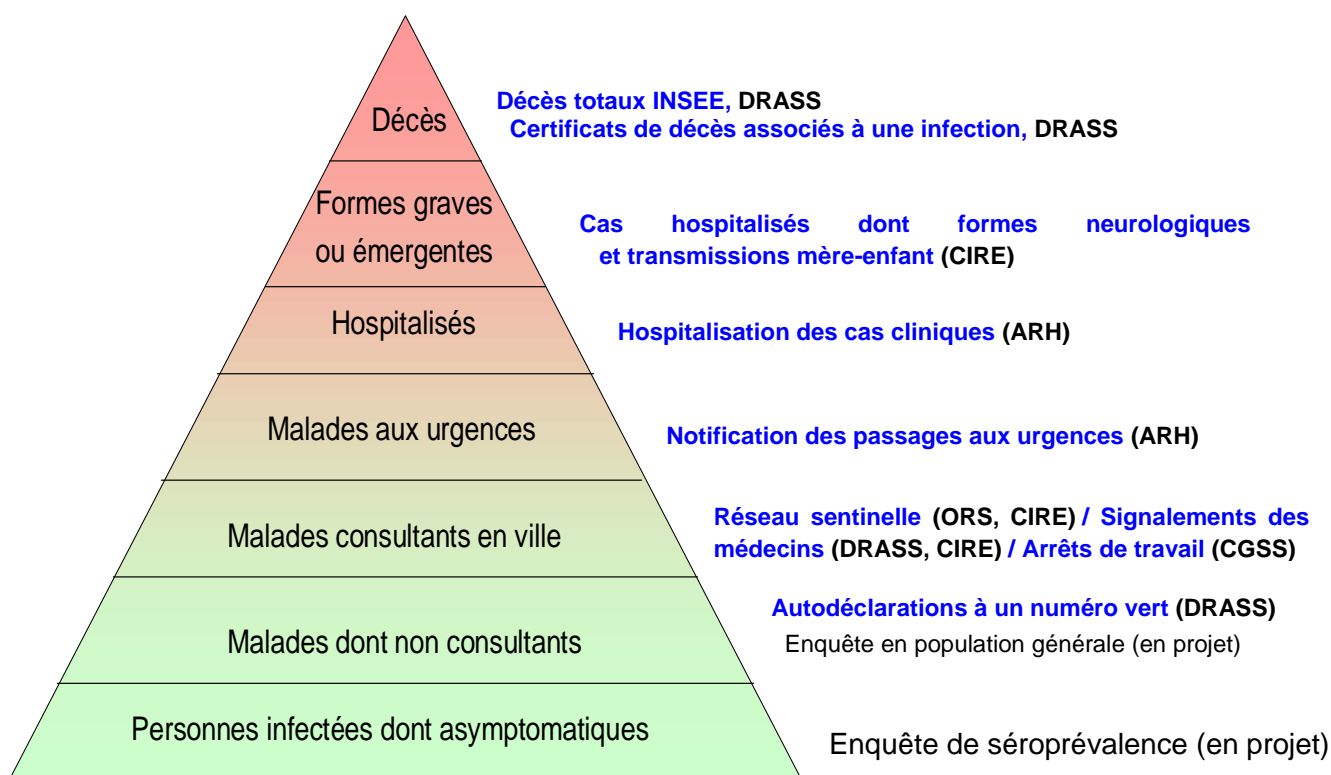


Figure 22 : Dispositif de surveillance en situation épidémique

(Cire Réunion Mayotte 2006 a)

2.4 Les limites du système

Seuls les cas ayant bénéficié d'un prélèvement biologique sont signalés par les laboratoires. Peuvent ainsi passer inaperçus les cas asymptomatiques, les cas n'ayant pas accès au système de soin ou n'ayant pas réalisé d'analyses biologiques. Ainsi, une chaîne de transmission peut apparaître sans que les premiers cas aient pu être détectés.

Cependant, les médecins généralistes et hospitaliers connaissent la nécessité de prescrire un prélèvement devant toute suspicion de dengue ou de chikungunya. On peut donc penser que la quantité de cas non détectés reste faible. De plus, lorsque la phase épidémique de moyenne voire de grande ampleur est avérée, les confirmations biologiques ne sont plus nécessaires et la surveillance ne se base plus que sur les cas suspects avec une nouvelle définition :

- **Cas suspect** : personne présentant un syndrome dengue-like, avec ou sans confirmation biologique.

La Réunion dispose d'un système de surveillance réactif qui fonctionne en continu tout au long de la chaîne grâce à la collaboration de chaque partenaire. Il a été mis en place suite à l'épidémie réunionnaise de chikungunya en 2005-2006 et a déjà prouvé son efficacité notamment lors de l'apparition de cas de dengue et de foyers de chikungunya en 2009 puis 2010.

3 La lutte anti-vectorielle à la Réunion

(Filleul 2010b, Anonyme 2011)

En l'absence de vaccin et de traitement étiologique, l'unique voie de contrôle du chikungunya est la lutte anti-vectorielle.

Le service de lutte anti-vectorielle (LAV) se situe au sein de l'Agence Régionale de Santé (ARS) et est mis à disposition du Groupement d'Intérêt Public (GIP) « Lutte anti-vectorielle » présidé par le Préfet de la Réunion.

L'objectif principal de la LAV est de contrôler les populations de certains arthropodes hématophages vecteurs (ici, *A. albopictus* et *A. aegypti*). La LAV est donc une méthode de prévention qui vise à réduire la morbidité et la mortalité liées aux maladies transmises par ces vecteurs.

Pour remplir ces objectifs, quatre missions principales sont définies :

- ✓ assurer une surveillance entomologique et contribuer au recueil des données épidémiologiques dans le but d'alerter les pouvoirs publics si nécessaire,
- ✓ conduire des actions de lutte biologique, mécanique et chimique contre les moustiques vecteurs,
- ✓ mettre en œuvre des actions de mobilisation sociale et d'éducation sanitaire pour impliquer la population dans la lutte préventive,
- ✓ participer aux actions de coopération régionale et aux projets de recherche.

Sont concernés par la LAV, les interventions sur :

- l'assainissement et l'aménagement du milieu,
- la lutte mécanique, biologique et chimique,
- l'éducation et la mobilisation des populations.

Ainsi, les populations de moustiques dès le stade larvaire seront diminuées de même que les risques de transmission secondaire grâce aux interventions rapides reposant sur le système de surveillance décrit plus haut.

Pour faciliter les actions, les 24 communes de l'île ont été découpées en 980 zones (Figure 23) définies selon des critères opérationnels, urbanistiques et environnementaux. Ces zones sont les seules à faire l'objet, en cas de besoin, d'un traitement adulticide à la deltaméthrine (cf 3.4). Les aménagements et développements au sein d'une commune sont susceptibles de modifier le découpage qui est donc régulièrement ré-évalué.

Certaines zones sont potentiellement plus à risque. Elles ont été délimitées en 2009 selon des variables liées à la morphologie urbaine (densité, surface construite) et à la morphologie du bâti (âge et taille). Les actions de prévention et d'éducation sanitaire seront plus marquées dans ces 50 zones (Figure 24).

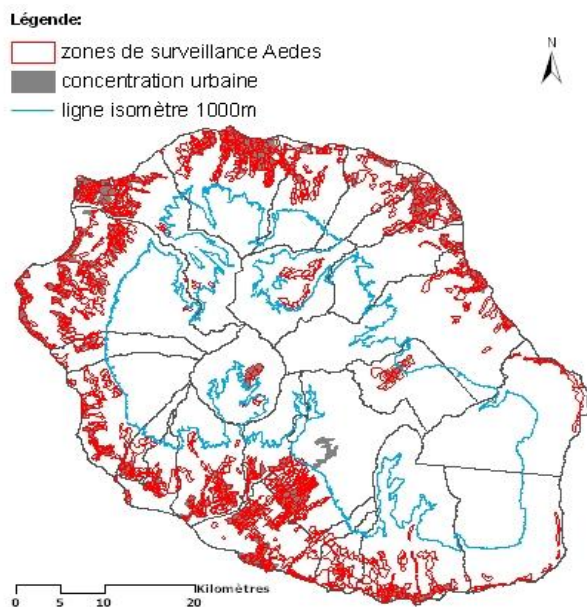


Figure 23 : Carte des 980 zones de contrôle d'*A. albopictus*

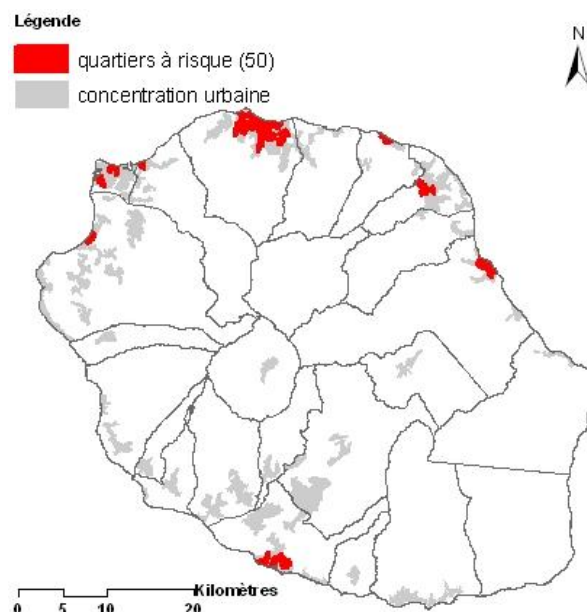


Figure 24 : Distribution des 50 zones à risque pour les maladies transmises par *A. albopictus*

(D'après Cire OI)

Un numéro vert « Ensemble contre les moustiques » permet de répondre aux demandes d'informations et de recueillir des signalements de nuisance ou de situations à risque de nuisance de moustiques.

3.1 Les interventions autour des cas de maladies vectorielles signalés

Les actions prioritaires du service portent sur les interventions les plus précoces possibles autour des cas de maladies vectorielles (arboviroses, paludisme) signalés par le système de surveillance épidémiologique en place, ou plus rarement par des particuliers directement. Afin de prévenir le risque d'apparition de cas secondaires, ces interventions combinent :

1. au niveau du cas signalé :

- une enquête épidémiologique afin de décrire le ou les cas, les résultats de cette enquête sont transmis à la plateforme de veille sanitaire réunissant l'ARS OI et la Cire OI.
- l'éducation sanitaire pour l'élimination mécanique des gîtes et la protection individuelle contre les piqûres de moustiques,

- le traitement périfocal (environ 10 maisons) larvicide et adulticide,
- la recherche active d'éventuels cas secondaires.

2. au niveau de la zone urbaine :

- l'évaluation entomologique et le traitement mécanique ou larvicide des gîtes larvaires,
- l'éducation sanitaire renforcée,
- la recherche active de potentiels cas secondaires,
- la démoustication spatiale de nuit (2 passages).

Ces actions peuvent être élargies aux zones urbaines mitoyennes. La recherche des situations favorables au développement des moustiques est renforcée et s'accompagne de collaborations étroites avec les collectivités qui renforcent les actions d'assainissement (eaux stagnantes, déchets, espaces verts) des quartiers et des établissements recevant du public dont ils assurent la gestion.

Entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} novembre 2010, ces procédures ont été appliquées pour 493 signalements d'arboviroses.

3.2 La surveillance entomologique d'*A. albopictus*

A. albopictus a été retenue comme vecteur principal des épidémies de dengue et de chikungunya à la Réunion. Rappelons que cette espèce est caractérisée par sa forte plasticité écologique lui permettant de coloniser tous les milieux de l'île jusqu'à 1500 mètres d'altitude et de pondre aussi bien dans des gîtes naturels (lits de ravines, trous d'arbres, bambous) que dans des gîtes d'origine anthropique (déchets, soucoupes de pot de fleur, vases,...)

Le protocole ALIZES (Actions de Lutte Intégrée en Zone et d'Education Sanitaire) est mis en application chez les particuliers des zones urbaines prédéfinies. Il combine le relevé de tous les gîtes dans et autour de chaque maison visitée, le traitement mécanique et larvicide si nécessaire, et l'éducation sanitaire.

Le relevé des gîtes permet le calcul des indices entomologiques : indice de Breteau et indice maison en particulier permettant d'évaluer la densité vectorielle en *A. albopictus* et d'orienter les traitements adulticides (en cas d'indices élevés). L'indice de Breteau représente le nombre de gîtes positifs pour 100 maisons, et l'indice maison le pourcentage d'habitations autour desquelles a été identifié au moins un gîte actif. Les valeurs seuils de ces indices permettent de justifier ou non la mise en œuvre de traitements insecticides supplémentaires.

Jusqu'au 1^{er} novembre 2010, 785 évaluations entomologiques ont été menées sur l'île. Les jardins de 61 820 maisons ont été prospectés, mettant à jour 32 500 gîtes positifs à *Aedes*.

Et 85 050 gîtes en eau sans larve ont été relevés. L'ensemble des gîtes a été détruit ou traité.

En dehors des jardins de particuliers, d'autres gîtes larvaires productifs existent, sont étroitement surveillés et doivent faire l'objet d'un entretien par les communes concernées :

- les pneus, carcasses, dépôts illégaux de déchets,
- les réseaux d'évacuation des eaux pluviales (vérification de l'absence d'encombrement),
- les vases à fleurs et les bassins des cimetières.

Il en est de même pour les ravines qui représentent (pour celles ayant des gîtes productifs) une longueur cumulée de 450 km. Pour les nettoyer, le préfet a, en juillet 2010, recruté près de 500 personnes.

3.3 L'éducation sanitaire et la mobilisation sociale

Dans le but d'informer et de sensibiliser les populations, il est nécessaire d'entreprendre des manifestations et des rencontres sur la biologie du moustique, les maladies et les moyens de protection et de prévention.

Ainsi, une meilleure acquisition des comportements protecteurs sera assurée :

- lutter contre les gîtes larvaires (récipients, pneus, soucoupes,...)
- se protéger contre les moustiques pour éviter les piqûres,
- prévenir l'introduction du virus suite à des voyages,
- signaler les symptômes « dengue-like » et consulter un médecin.


Les risques de contamination tant individuels que collectifs sont donc réduits. Il est nécessaire que l'Etat et ses partenaires mettent à disposition de la population des supports d'information, organisent des campagnes de communication, animent des réseaux d'association,....

Durant une crise, l'Etat doit veiller à une communication nécessairement : objective et sans excès afin d'éviter psychose et polémique, partagée et transparente à destination des pays voisins.


3.4 Les produits insecticides utilisés par la LAV

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le cycle de développement des moustiques est divisé en 2 phases : phase aquatique pour les larves et phase aérienne pour les adultes. Des produits différents possèdent donc des actions insecticides différentes sur la phase larvaire aquatique (insecticide larvicide) ou sur la phase aérienne (insecticide adulticide) et sont utilisés par le service de LAV conformément aux recommandations du Ministère de la Santé (Tableau 7).

Lors du traitement adulticide d'une zone, un avis de passage (Figure 25) est fourni à la population.



Date du passage de l'ARS-OI:



AVIS DE PASSAGE

Une équipe de l'ARS (lutte anti vectorielle) est passée pour évaluer la densité de moustiques* dans votre zone n°:

***Si une forte présence de moustiques est relevée, la démoustication** interviendra:**

dans la nuit du dimanche	au lundi
puis dans la nuit du mercredi	au jeudi

(en cas de mauvaises conditions météo ou d'imprévu, l'intervention peut être décalée au jour suivant)

Comment s'informer ?

- téléphoner au n° vert 0 800 110 000 (appel gratuit) à partir du mercredi
- contacter le service environnement ou communication de votre mairie
- site internet: <http://moustiquesinfos.sante.gouv.fr>

RECOMMANDATIONS

<p>Avant le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Fermer portes et fenêtres▪ Couvrir bassins et aquariums▪ Mettre à l'abri les tortues	<p>Après le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Maintenir portes et fenêtres fermées au moins 30 min. après le traitement▪ Eviter, autant que possible, de pénétrer dans la zone traitée pendant 6 h▪ Laver et/ou peler les fruits et légumes avant de les consommer
--	--

**** L'insecticide contient de la deltaméthrine :**

- Cet insecticide peu toxique pour l'homme peut cependant provoquer des irritations chez des personnes sensibles en cas d'exposition. La consultation d'un médecin est recommandée en cas d'apparition de symptômes liés à une pulvérisation.
- Aux doses utilisées, cet insecticide ne présente pas de danger pour les animaux à sang chaud (chien, chat, cabris, poules, vaches, etc.) mais est toxique pour les animaux à sang froid (tortues, poissons).
- Des périmètres de protection ont été installés autour des ruchers et, des captages et cours d'eau de La Réunion.

Figure 25 : Avis de passage pour la population générale

(Anonyme 2011)

Tableau 7 : Descriptif des insecticides utilisés pour la lutte larvicide et adulticide

(Anonyme 2011)

Activité	Larvicide	Adulticide
Nom	<i>Bacillus thuringiensis israelensis</i> (Bti)	deltaméthrine
Famille d'insecticides	Bio-insecticide	Pyréthroïde de synthèse
Mode d'action	Destruction du système digestif	Neurotoxique
Nom commercial	Vectobac WG®	Aqua K'Othrine®
Concentration en matière active	3000 UTI/mg	20 g deltaméthrine/litre
N° ONU (transport)	Non réglementé	3352
Mode d'application	Traitement de gîtes semi-permanents et permanents	Traitement spatial de zone urbaine et traitement périfocale
Dose appliquée	0,5 litre de Vectobac® par hectare	1 g de deltaméthrine par hectare
Classement toxicologique	Non classé dangereux	Nocif (peau, yeux, ingestion, inhalation)
Risque environnemental	Non classé	Toxique pour les organismes aquatiques
Protection des milieux appliquée lors des pulvérisations	Traitement de gîtes si destruction/élimination impossible	<ul style="list-style-type: none"> - périmètre de protection de 100 m le long des rivières - respect des périmètres de protection des captages d'eau potable - périmètre de protection de 125 m autour des ruchers connus - non traitement de l'aire de distribution du gecko vert endémique de Manapany (St-Joseph) - non traitement de toute zone naturelle
Equipements de protection individuelle (EPI)	<ul style="list-style-type: none"> - gants pour produits chimiques - lunettes de protection lors de la préparation de la bouillie 	<ul style="list-style-type: none"> - masque panoramique - cartouche de type A2B2P3 - combinaison de traitement - gants pour produits chimiques - chaussures de sécurité

De plus, des recommandations existent pour les applicateurs concernant notamment les lieux de traitements. La végétation dense sur une hauteur de 0 à 3 mètres correspondant aux lieux de repos des moustiques doit être visée. Par contre, l'intérieur des habitations, les installations et bâtiments d'élevage doivent être évités. De même en présence de tortues, reptiles ou oiseaux, la préparation ne doit pas être pulvérisée.

Les applicateurs doivent revêtir une tenue de sécurité obligatoire composée d'une combinaison jetable, d'un masque facial, de gants et de bottes.

3.5 La protection individuelle

(Benrekassa 2013)

Les mesures de prévention passent obligatoirement par une protection individuelle. Nous allons ici décrire les différents moyens existants.

3.5.1 Les répulsifs cutanés

Les répulsifs cutanés (Tableau 8) sont composés d'une substance active qui a pour but d'éloigner les insectes sans pour autant les tuer de façon systématique. Ils doivent être appliqués sur toutes les parties découvertes du corps, y compris le visage, sans oublier les parties découvertes à l'occasion de mouvements. La protection dure de 6 à 12 heures, il est donc impératif de renouveler les applications. Il est à noter que l'utilisation concomitante de crèmes solaires anti-UV diminue l'efficacité de protection des répulsifs et réciproquement. Ainsi, l'application de répulsif doit avoir lieu après un délai d'au moins 20 minutes et la crème solaire doit toujours être appliquée avant le répulsif.

Concernant les enfants de moins de 30 mois, l'ANSM recommande de ne pas appliquer de produit sur le visage et sur les mains en raison du risque d'ingestion orale.

Chez la femme allaitante, leur utilisation est possible en respectant les mêmes précautions que chez les autres adultes et en veillant à la non-application au niveau du sein ainsi qu'au lavage des mains avant la mise au sein.

Tableau 8: Répulsifs recommandés pour la protection contre les piqûres de moustiques

(Bello *et al.* 2013)

Substance active et concentration	et	Nom commercial et présentation	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)				
			À partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu' à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET 2,3 (N1,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	Ultrathon® lotion (spray)	1	2	2	3	3
	25%	Insect Ecran® famille (spray)	1	2	3	3	3
	30%	Moustidose® lotion répulsive zones infestées (lotion), Moustifluid® zones à hauts risques (spray), Prébutix® lotion répulsive zone tropicale (lotion)	1	2	2	3	3
	34%	Ultrathon® crème (crème)	0	0	0	3	0
	50%	Insect Ecran® zones infestées adultes (spray)	0	0	0	3	0
IR35354 (N-acétyl-N-butyl-alaninate d'éthyle)	20%	Biovectrol® famille (lotion), Moustifluid® zones tempérées (spray), Moustifluid® jeunes enfants (lotion), Moustikologne® haute tolérance (lotion), Picsol® anti-moustiques (spray), Les botaniques insectes® (spray), Vendome® adultes (spray)	1	2	2	3	3
	25%	Cinq sur Cinq® Tropic enfants (lotion), Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on), Moustifluid® zones tropicales (spray)	0	0	2	3	0
	35%	Cinq sur Cinq® Tropic (lotion)	0	0	2	3	0
KBR30234 (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%	Centaurea® (spray), Insect Ecran® zones infestées enfants (spray), Moskito Guard® (spray), Répuls' Total® (émulsion)			2	3	3
	25%	Insect Ecran® spécial tropiques (spray), Moustidose® lait répulsif famille (lait), Moustikologne® protection extrême (lotion)			2	3	0
PMDRBO4 (mélange de cis-et trans-p-menthane-3,8 diol)	25%	Mousticare® (spray), Biovectrol naturel® (spray)	1	2	2	3	0

3.5.2 Les produits d'imprégnation des tissus et moustiquaires

Les produits d'imprégnation des tissus (Tableau 9) sont absorbés par les fibres des tissus sur lesquels ils sont appliqués (vêtements, rideaux,..). Ils s'évaporent lentement, augmentant la rémanence du produit appliqué. Ils offrent des avantages en termes de persistance, de coût et de sécurité d'emploi (contact avec la peau fortement réduit par rapport à une application cutanée).

Tableau 9 : Liste des produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires

(Bello *et al.* 2013)

Substance active	Nom commercial	Présentation	indications
Perméthrine	Biovectrol®, Tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Cinq sur Cinq Tropic®, spray Vêtements	Vaporisateur	Vêtements
	Insect Ecran®, Vêtements spray	Vaporisateur	Vêtements
	Insect Ecran® concentré insecticide, Trempage tissus	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Lotion anti-moustiques, vêtements/tissus Manouka®	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Lotion insecticide anti-insectes, vêtements-tissus, Steripan®	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Moskito Guard® spray vêtements	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousti 6 semaines, Tracy®	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousticologne® spray tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustifluid®, Lotion tissus et vêtements	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Parazeet® Spécial Tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Repel Insect®, vaporisateur vêtements	Vaporisateur	Vêtements
	Repel Insect®, Spécial trempage vêtements et voilages	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
Bifenthrine	Bixan 3CS®	Flacon pressurisé	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustidose®, spray tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
Deltaméthrine	Cinq sur Cinq Tropic®, Kit d'imprégnation pour moustiquaire	Solution à diluer	Moustiquaires

La moustiquaire de lit (Tableau 10) est une barrière efficace pour les personnes contraintes à l'alitement. Elle est également recommandée chez les personnes virémiques afin de prévenir les cas secondaires.

Les moustiquaires de berceau si possible imprégnées d'insecticides pyréthrinoïdes (perméthrine, deltaméthrine), sont d'une grande sécurité d'emploi et de longue durée d'action. Elles constituent le moyen prioritaire de protection chez les jeunes enfants. En dehors des périodes de séjour dans le berceau, la protection par le port de vêtements couvrants imprégnés de pyréthrinoïdes est une alternative.

**Tableau 10 : Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide
(Bello *et al.* 2013)**

Substance active	Nom commercial
Deltaméthrine	Mosquito-Nilo-Vital-Net®
	Cinq sur Cinq Tropic®, moustiquaire imprégnée
	Treck® Moustiquaire imprégnée longue durée
	Totem® Moustiquaire imprégnée longue durée
	Cabin® Moustiquaire imprégnée longue durée
	Permanet®
Perméthrine	Moskitul ®
	Moustiquaire Hamaca®
	Moustiquaire Bangla® imprégnée

3.6 Technique de l'Insecte Stérile (TIS) : une lutte sans insecticide

(Boyer 2011)

Comme nous l'avons décrit précédemment, la LAV met en œuvre une stratégie de lutte intégrée associant la surveillance des moustiques vecteurs, la mobilisation sociale pour le contrôle à la source (élimination des gîtes chez les particuliers), l'aménagement de l'environnement et l'utilisation raisonnée de 2 insecticides : un larvicide d'origine biologique (Bti) et un adulticide chimique (à base de deltaméthrine). Cependant, ces actions ne sont pas toujours spécifiques de ces moustiques cibles et les insecticides utilisés peuvent parfois s'avérer nocifs pour d'autres espèces non cibles. La TIS présente de nombreux avantages dont notamment le fait de ne s'attaquer qu'à l'espèce de moustique ciblée sans effets directs sur les autres espèces, et de pouvoir ainsi viser son contrôle voire son éradication sans insecticide.

3.6.1 Principe

La Technique de l'Insecte Stérile est une alternative des méthodes classiques de lutte contre les vecteurs. Le principe est simple : suite à un lâcher de mâles stériles en plusieurs endroits, les mâles (qui vont féconder les femelles sauvages) sont à l'origine de la ponte d'œufs non viables. La population de moustiques sauvages va ainsi diminuer. En lâchant régulièrement des mâles stériles, la proportion de ceux-ci va augmenter par rapport aux mâles sauvages, augmentant la probabilité de rencontres entre mâles stériles et femelles sauvages et diminuant finalement la population de moustiques sauvages.

L'impact de cette lutte sur l'environnement n'est visible que sur l'espèce cible. L'éradication de cette espèce peut être envisagée si un grand nombre d'individus stérilisés est lâché sur un grand territoire et pendant une longue période. Ces lâchers massifs de moustiques n'exposent pas l'homme à la nuisance des piqûres ni au risque épidémique puisque seules les femelles piquent et transmettent des virus ou parasites.

Mais si son principe est simple, sa réalisation est plus compliquée. En effet, il faut être capable d'élever un très grand nombre de mâles, de choisir la méthode de stérilisation la plus adaptée, de maintenir la compétitivité des mâles stériles face aux mâles sauvages pour qu'ils s'accouplent avec des femelles sauvages au moins aussi bien que les mâles sauvages et de mettre en œuvre cette technique à grande échelle sur un territoire.

Il existe plusieurs méthodes de stérilisation des mâles. En 2005 en Italie, un lâcher de mâles *A. albopictus* stérilisés par irradiation (exposition à des radiations gamma) a été réalisé dans la région de Bologne. Quatre ans plus tard, la fertilité avait été réduite de 68 %. Toujours en Italie, en 2010, 22 communes ont changé leur méthode de lutte aux insecticides contre une TIS avec des résultats similaires sur le terrain. En 2010 aux îles Caymans (Royaume-Uni), c'est par modification génétique (ajout d'un gène dans le génôme) que des populations d'*A. aegypti* ont été stérilisés. Après 6 mois de traitement, une diminution forte de près de 50 % de la population a été observée dans la zone traitée. Les moustiques mâles peuvent aussi être stérilisés par l'utilisation d'un produit chimique lors de l'élevage de masse, c'est la chimiostérilisation ; ou bien par l'utilisation d'un parasite de moustique : la bactérie *Wolbachia*.

Le développement d'organismes vivants génétiquement modifiés n'est pas autorisé en France et l'utilisation des bactéries *Wolbachia* ou de la chimiostérilisation imposent de lourdes contraintes sur l'élevage. Actuellement, les expérimentations s'orientent sur la stérilisation par irradiation.

3.6.2 Mise en place à la Réunion

Même si l'île n'est peuplée que de 12 espèces de moustiques, certaines sont des vecteurs connus de maladies : paludisme, dengue, chikungunya, West-Nile, fièvre de la vallée du Rift, fièvre jaune, filarioses etc. Les 2 espèces vectrices majeures sont *A. albopictus*, le vecteur des arbovirus et *Anopheles arabiensis*, le vecteur du paludisme.

Même si pour l'instant le suivi annuel de la sensibilité à la deltaméthrine de plusieurs populations d'*A. albopictus* à la Réunion montre que cette espèce ne développe pas de résistance, la TIS permettrait de veiller à conserver l'efficacité des produits insecticides tout en diminuant les densités de populations de moustiques.

L'île de la Réunion présente de nombreux avantages pour développer la TIS :

- une seule espèce vectrice du paludisme et une espèce vectrice dominante des arboviroses,
- des données biologiques préliminaires existantes,
- un environnement scientifique et technologique favorable (organismes de recherche, université, laboratoires, etc.),
- un service de LAV bien organisé avec de solides connaissances du terrain,
- un contexte insulaire qui limite le risque de ré-invasion de moustiques et facilite son contrôle,
- une volonté politique affichée de développer des technologies dites propres (projet Grenelle de l'Environnement à la Réunion-Réussir l'Innovation par exemple).

Le contrôle des moustiques vecteurs de maladies par une gestion intégrée incluant la TIS représente aujourd'hui une solution pertinente et réaliste à la Réunion pour limiter considérablement les densités de moustiques et ainsi le risque épidémique associé.

Le projet d'étude de faisabilité de la TIS à La Réunion a été lancé en janvier 2009 sur *A. albopictus* et *A. arabiensis*. Ce projet est porté par l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) et hébergé dans l'insectarium du Centre de Recherche et de Veille sur les maladies émergentes dans l'Océan Indien (CRVOI). Ce projet est financé par le Ministère de la Santé, l'IRD et la Communauté Européenne. Il se compose de 4 volets. L'objectif du premier volet est d'affiner les connaissances sur les vecteurs et sur les mâles stériles ; le second volet, plus technique, a pour but de mettre en place l'élevage de masse des vecteurs et la stérilisation des mâles. Le troisième volet est la modélisation mathématique et la simulation pour estimer la stratégie des lâchers futurs. Enfin, le dernier volet évalue l'impact socio-économique du projet et son acceptation par la population.

4 Situation en France métropolitaine

(Ministère des affaires sociales et de la santé 2013)

En 2004, *A. albopictus* est identifié pour la première fois en France métropolitaine. Depuis, il s'est significativement développé pour atteindre en 2012 une implantation dans 25 départements : Alpes-Maritimes (depuis 2004), Haute-Corse (2006), Corse du Sud (2006), Var (2007), Alpes-de-Haute-Provence (2010), Bouches-du-Rhône (2010), Gard (2011), l'Hérault (2011), Vaucluse (fin 2011), et en 2012 le Lot et Garonne, les Pyrénées Orientales, l'Aude, la Haute Garonne, la Drôme, l'Ardèche, l'Isère, le Rhône, la Gironde, les Pyrénées-Atlantiques, l'Aveyron, la Saône-et-Loire, l'Ain, la Savoie et la Haute-Savoie (Figure 26).

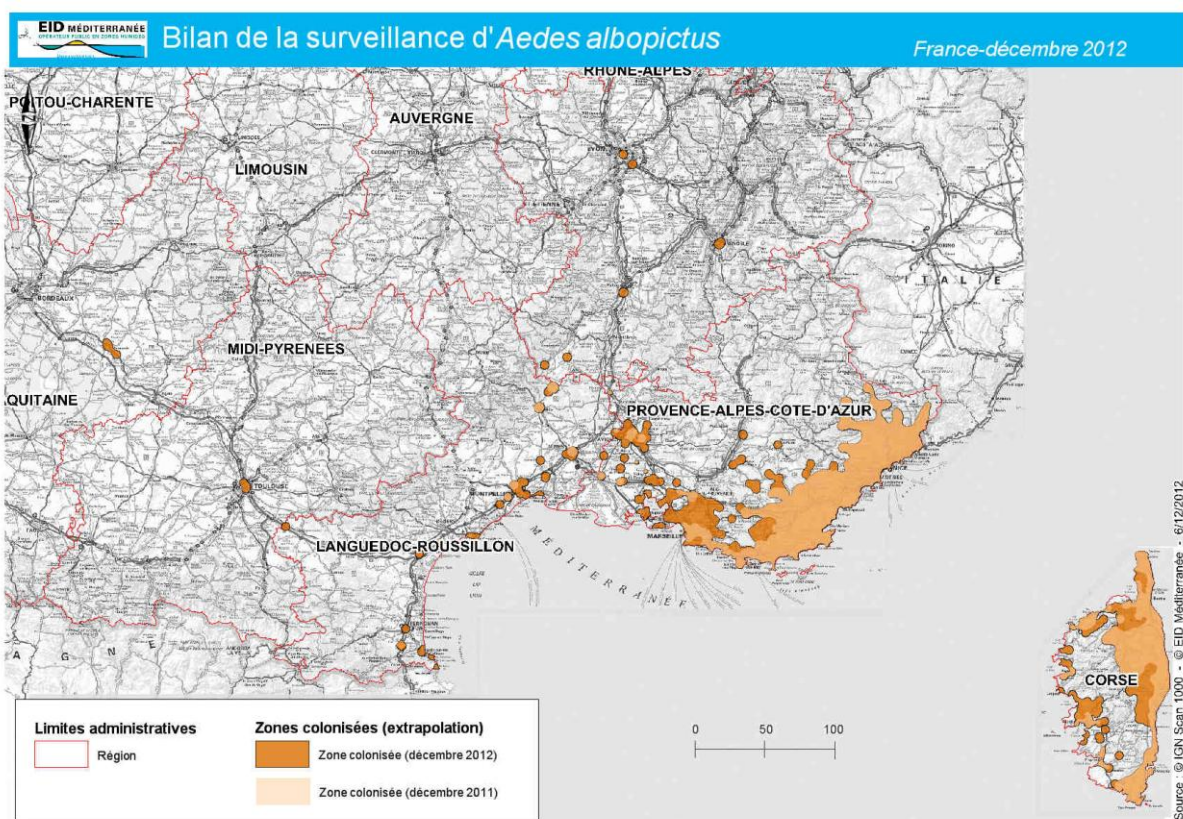


Figure 26 : Aire d'implantation d'*Aedes albopictus* en France fin 2012

(D'après EID Méditerranée)

A l'heure actuelle, aucune épidémie de dengue ou de chikungunya n'est à déplorer dans ces départements. Cependant, durant l'été 2010, 2 cas autochtones de dengue à Nice (Alpes-Maritimes) et 2 autres de chikungunya à Fréjus (Var) ont été identifiés. Ainsi, le risque épidémique ne peut être écarté en métropole. Rappelons qu'il suffit qu'un voyageur, de retour d'une zone d'endémie, y ait contracté la dengue ou le chikungunya pour qu'un risque de dissémination apparaisse, surtout dans les lieux et durant les périodes de l'année où *A. albopictus* est présent et actif.

Pour limiter le risque d'importation et d'implantation des maladies vectorielles en métropole, le ministère chargé de la santé a élaboré un plan national anti-dissémination du chikungunya et de la dengue dès mars 2006 (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. (I.N.P.E.S.). Saint-Denis. FRA et Ministère de la santé de la jeunesse des sports et de la vie associative. Paris. FRA 2008). Ce plan prévoit de renforcer la surveillance entomologique et épidémiologique pour prévenir et évaluer les risques de dissémination, renforcer la lutte contre les moustiques vecteurs, informer et mobiliser la population et les professionnels de santé et développer la recherche et les connaissances. La dernière mise à jour en date du 30 avril 2013 détaille les différentes mesures prises ainsi que les acteurs de ces mesures en fonction des différents niveaux de risques. Ces derniers sont définis comme suit :

✓ **Niveau albopictus 0**

→ **0a** absence d'*A. albopictus*

→ **0b** présence contrôlée (observation d'introduction suivie de traitement puis d'une élimination ou d'une non prolifération du moustique)

✓ **Niveau albopictus 1** → *A. albopictus* implanté et actif

✓ **Niveau albopictus 2** → *A. albopictus* implanté et actif et présence d'un cas humain autochtone confirmé de transmission vectorielle de chikungunya ou de dengue

✓ **Niveau albopictus 3** → *A. albopictus* implanté et actif et présence d'un foyer de cas humains autochtones (au moins 2 cas groupés dans le temps et l'espace)

✓ **Niveau albopictus 4** → *A. albopictus* implanté et actif et présence de plusieurs foyers de cas humains autochtones (foyers distincts sans lien épidémiologique ni géographique entre eux)

✓ **Niveau albopictus 5** → *A. albopictus* implanté et actif et épidémie

→ **5a** répartition diffuse de cas humains autochtones au-delà des foyers déjà individualisés

→ **5b** épidémie sur une zone élargie avec un taux d'attaque élevé qui dépasse les capacités de surveillance épidémiologique et entomologique mises en place pour les niveaux antérieurs et nécessite une adaptation des modalités de surveillance et d'action.

La carte ci-après (Figure 27) témoigne de l'expansion progressive d'*A. albopictus* en France métropolitaine de 2004 à 2013.

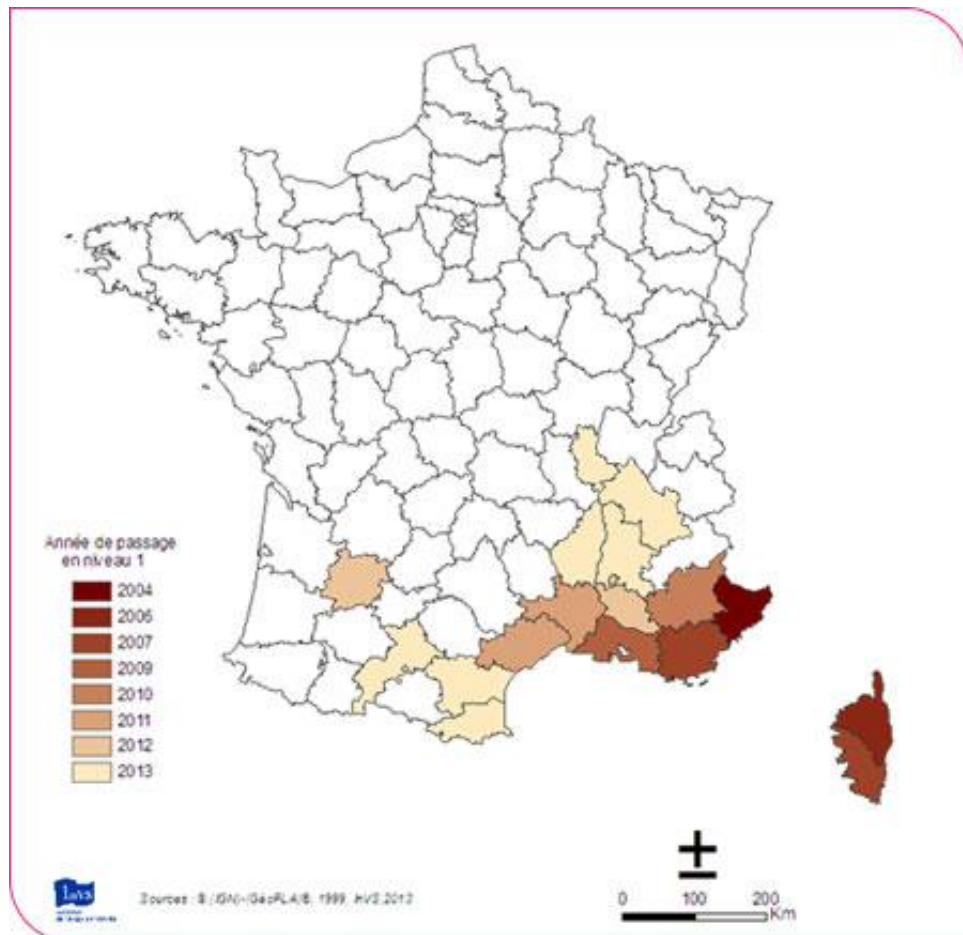


Figure 27 : Départements de niveau albopictus 1 en 2013

(Departements-dans-lequel-le-moustique-Aedes-albopictus-est-implante-et-actif-niveau-1-du-plan-ministeriel-anti-dissemination-du-chikungunya-et-de-la-dengue.jpg (Image JPEG, 452 × 440 pixels) - Redimensionnée (0%) 2011)

(D'après InVS)

5 Le rôle du pharmacien d'officine

5.1 A la Réunion

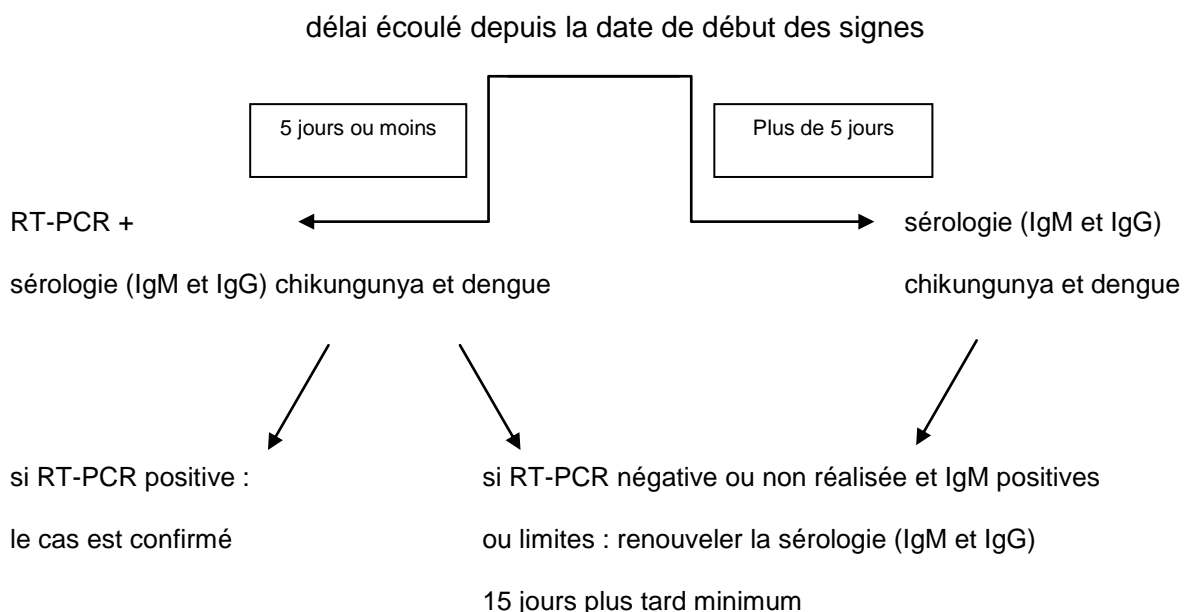
5.1.1 En permanence

(Filleul 2012a)

Hors contexte épidémique, le pharmacien d'officine a essentiellement un rôle de conseil sur la lutte contre le moustique. Il intervient également au niveau de la veille sanitaire ; il ne faut pas oublier que le pharmacien est un acteur de santé publique. Il doit à ce titre relayer les campagnes de prévention mises en place par les autorités.

Régulièrement, et d'autant plus pendant l'été austral, il doit rappeler à la population la nécessité d'appliquer les recommandations concernant la LAV : d'une part, la protection individuelle par l'utilisation de répulsifs adaptés à l'individu concerné et d'autre part l'entretien des habitations et jardins (élimination de l'eau stagnante,...)

Lorsqu'il est en présence d'un cas fébrile, le pharmacien doit penser à l'éventualité d'une atteinte par la dengue ou le chikungunya. Afin d'éviter toute propagation, il doit insister sur la nécessité d'une protection immédiate et pendant au minimum 7 jours de la personne concernée et de son entourage contre les piqûres de moustiques. Il ne faut pas oublier qu'un cas fébrile n'est pas systématiquement révélateur d'une atteinte par la dengue ou le chikungunya ; si le pharmacien, après avoir questionné le patient pense être en présence d'un cas d'arbovirose, il doit alors l'orienter vers un médecin, lequel prescrira les examens nécessaires selon la date de début des signes :



Devant un cas confirmé, le médecin doit en faire la déclaration auprès de la Plateforme de veille et d'urgence sanitaire ou la DRASS.

5.1.2 En période épidémique

(Filleul 2012a)

Lors d'une dissémination du DENV ou du CHIKV, le pharmacien a un rôle essentiel dans la prévention de l'expansion de l'épidémie. Par ses conseils, il doit inciter la population à se prévenir des piqûres de moustiques, aussi bien les personnes contaminées que les saines et veiller à ce que les plus fragiles (nourrissons, femmes enceintes, personnes affaiblies,...) soient correctement protégées. En conséquence, le pharmacien doit avoir un stock suffisamment important pour pouvoir répondre aux besoins. De plus, les patients doivent être informés des premiers symptômes induits par la dengue ou le chikungunya pour une prise en charge plus précoce.

Le pharmacien d'officine doit, de façon plus accrue qu'en temps normal, penser à un cas de dengue ou de chikungunya devant toute personne présentant un **syndrome « dengue-like »**. Celui-ci est défini par : une fièvre d'apparition brutale associée à un ou plusieurs symptômes non spécifiques tels que des douleurs musculo-articulaires, des manifestations hémorragiques, des céphalées frontales, une asthénie, des signes digestifs, une douleur rétro-orbitaire, une éruption maculo-papuleuse ; en l'absence de tout autre point d'appel infectieux (Filleul 2012b).

Comme nous l'avons évoqué précédemment, un examen biologique n'est pas indispensable en période d'épidémie. Le pharmacien doit orienter les cas suspects vers un médecin pour qu'ils puissent rapidement être pris en charge.

5.2 En métropole

(Anonyme 2011)

Devant un tableau clinique « dengue-like » associé à des données incluant l'individu dans les personnes à risque (personne de retour d'un voyage dans une zone d'endémie), le pharmacien devra penser à l'éventualité d'un cas de dengue ou de chikungunya. Il conviendra alors d'orienter le patient vers son médecin et d'éventuellement informer ce dernier de ses soupçons. D'où la nécessité pour le pharmacien de connaître les zones d'endémo-épidémie pour le chikungunya ou la dengue:

- l'Afrique subsaharienne à l'exception de l'Afrique du Sud,
- l'Amérique centrale, Amérique du sud et Caraïbes à l'exception du Chili continental et de l'Uruguay,
- l'océan indien,
- l'Asie, le Pacifique et l'Océanie, à l'exception : de l'Asie centrale (Turkménistan, Afghanistan, Ouzbékistan, Kirghizistan, Tadjikistan), du Proche et du Moyen Orient (sauf Yémen et Arabie Saoudite), du Japon, de la Corée du Sud, de la Corée du Nord, Nord de la Chine et de la Nouvelle Zélande.

Concernant les régions où *A. albopictus* est présent, le pharmacien d'officine joue ici un rôle primordial puisque la population locale, minimisant souvent le risque de maladie vectorielle, s'adresse à lui en premier lieu à la recherche d'une solution pour se débarrasser des moustiques nuisants.

Le pharmacien a pour mission de sensibiliser ses patients à la nécessité d'une protection efficace durant toute la saison d'infestation (de mai à novembre) contre le moustique-tigre qui est potentiellement vecteur de la dengue et du chikungunya. La population doit connaître les deux grands moyens de lutte contre *A. albopictus* :

- éliminer les lieux de pontes (eau stagnante) : recouvrir les citernes, vider régulièrement les soucoupes et vases, vérifier l'écoulement des gouttières, supprimer les pneus et détritiques, couvrir les piscines et bassins désaffectés ou tout autre récipient pouvant contenir de l'eau, etc.
- se protéger personnellement contre les piqûres (surtout le jour) : vêtements couvrants imprégnés d'insecticides, répulsifs cutanés, moustiquaires imprégnées, climatisation, diffuseurs d'insecticides, etc. Pour appuyer ces conseils de prévention, le pharmacien d'officine peut utiliser les documents proposés par le Ministère en charge de la santé, comme le dépliant « Moustique tigre, *Aedes albopictus* : nuisances et maladies, ce qu'il faut savoir sur le moustique » ou les affichettes « Dengue - Chikungunya : éliminons les lieux de ponte » et « Dengue - Chikungunya : protégeons-nous ! », ou par l'EID Méditerranée (brochure « Soyez secs avec les moustiques »).

Le pharmacien a un rôle d'information (sur la maladie et sa prévention), de détection d'éventuels cas suspects, d'orientation du patient vers son médecin si nécessaire, de conseils et de prise en charge des patients.

CONCLUSION

Quels risques pour les années à venir à la Réunion ?

Les pays les plus touchés par la dengue et le chikungunya sont éloignés géographiquement de la Réunion ; cependant de nombreux échanges touristiques et commerciaux sont entretenus (avec l'Inde, la Thaïlande,...). De plus, des pays comme Madagascar, faisant partie de la zone d'échange régionale, sont régulièrement touchés par ces virus. Ainsi, l'augmentation de l'incidence des maladies comme la dengue et le chikungunya dans de nombreux pays voisins et l'augmentation constante de la circulation de biens et de personnes sont responsables d'un risque accru d'importation des virus sur l'île.

Suite à l'épidémie majeure de chikungunya en 2005-2006, environ un tiers des réunionnais présentaient une immunité contre ce virus (Filleul 2013a). Mais, cette proportion est en diminution à cause du renouvellement de la population. Concernant l'immunité vis-à-vis des virus de la dengue, une étude de séroprévalence menée par l'ARS OI, en collaboration avec l'EFS et le CHU de la Réunion, a révélé que seulement 3,1 % des réunionnais (parmi ceux ayant donné leur sang en 2008) étaient porteurs d'anticorps contre la dengue. Bien sûr, cette étude n'est pas représentative de la totalité de la population réunionnaise mais elle suggère tout de même qu'une grande majorité d'individus n'a aucune immunité contre la dengue.

Une vaccination pour l'avenir ?

Rappelons que la dengue touche chaque année près de 100 millions de personnes à travers le monde dont la moitié sont des cas graves de fièvre hémorragique. Aucun traitement spécifique n'existe actuellement d'où l'importance de mettre au point un vaccin efficace contre les quatre sérotypes de la dengue. Depuis plusieurs années, les recherches sont en cours et l'espoir de la mise sur le marché prochaine d'un vaccin est permis. En effet, début février 2014, Guillaume Leroy (vice-président vaccin dengue chez Sanofi Pasteur) déclare la phase III des essais cliniques lancée. Des essais d'efficacité sont réalisés dans dix pays d'Amérique latine et d'Asie (pays les plus sévèrement touchés) sur 30 000 volontaires et les résultats sont attendus courant 2014. Le vaccin développé comporte trois doses administrées à six mois d'intervalle. Selon une étude publiée en 2012 dans la revue *The Lancet*, le vaccin s'est montré efficace respectivement à 61,2 %, 81,9 %, 90% contre le sérotype 1, 3 et 4. (Sabchareon *et al.* 2012)

Dans les années 80, l'armée américaine a tenté de développer un vaccin vivant atténué contre le chikungunya d'après une souche isolée à Bangkok en 1964. Ce candidat vaccin a tout d'abord été testé sur deux modèles animaux puis des protocoles d'essais cliniques ont débuté en 1986 sur 213 militaires volontaires. La tolérance est apparue « globalement satisfaisante » mais l'activité n'a pu être démontrée, les sujets n'ayant pas été exposés au virus par la suite. En 2000, des chercheurs de l'université de Maryland se sont à nouveau penchés sur l'étude d'un vaccin anti-chikungunya. Les études de phase II ont révélé une tolérance satisfaisante et 85 % des sujets vaccinés présentaient des anticorps anti-

chikungunya neutralisants 1 an après la vaccination. Cependant, des arthralgies sont apparues dans un nombre non négligeable de cas. Le dernier essai en date, mené en 2003 par l'USAMRIID, a noté un taux de séroconversion en anticorps neutralisants très satisfaisant et durable. Cet essai a été mené dans un but de protection éventuelle de troupes amenées à se déplacer en zone endémique de CHIK. Il est fabriqué à partir d'une souche thaïlandaise et entraînerait malgré tout une immunité chez les individus en contact avec une souche réunionnaise et ce à partir de 75 jours après la vaccination. Ces essais vaccinaux américains ont été interrompus sans explication officielle. L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) étudie actuellement la possibilité de continuer les recherches sur ce vaccin américain.

Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de vaccin anti-dengue ni de vaccin anti-chikungunya disponible ayant une autorisation de mise sur le marché dans quelque pays que ce soit, et l'utilisation d'un vaccin expérimental ne peut pas constituer un élément de réponse à court ou moyen terme pour contrôler une épidémie.

Quid de la France métropolitaine ?

Bien que le nombre de maladies transmises par des insectes vecteurs soit beaucoup moins élevé en Europe que dans les pays tropicaux, un nombre important de ces infections comme la dengue et le chikungunya y subsistent. Les déplacements, les échanges (voyageurs, transports maritimes,...) couplés à la modification des températures sous nos latitudes peuvent contribuer à la propagation et à l'implantation durable de moustiques dont *A. albopictus* et donc à l'éventualité d'épidémie de dengue ou de chikungunya. C'est la raison pour laquelle la lutte anti-vectorielle dans son ensemble (surveillance entomologique des *Aedes*, protection individuelle et collective) est un enjeu majeur.

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Organisation du virus de la Dengue.....	17
Figure 2 : Organisation génomique et expression des protéines virales du virus de la Dengue	18
Figure 3 : Cycle de réplication du virus de la Dengue dans une cellule de mammifère	20
Figure 4 : Modélisation du virus du Chikungunya	22
Figure 5 : Organisation génomique du virus du Chikungunya.....	22
Figure 6 : Cycle de réplication du virus du Chikungunya dans une cellule de mammifère	24
Figure 7 : Répartition mondiale des virus de la Dengue et du Chikungunya	25
Figure 8 : Représentation de la compétence et de la capacité vectorielle.....	28
Figure 9 : Comparaison morphologique d' <i>Aedes aegypti</i> et d' <i>Aedes albopictus</i>	30
Figure 10 : Morphologie d' <i>Aedes albopictus</i>	31
Figure 11 : Oeufs d' <i>Aedes albopictus</i>	32
Figure 12 : Cycle biologique d' <i>Aedes</i>	34
Figure 13 : Distribution géographique mondiale d' <i>Aedes aegypti</i> et de la dengue en 2005 ..	36
Figure 14 : Répartition mondiale d' <i>Aedes albopictus</i> en 2011	37
Figure 15 : Classification et degrés de sévérité de la dengue.....	40
Figure 16 : Cinétique du virus et des anticorps au cours d'une infection par le virus de la dengue dans le cas d'une infection primaire.....	48
Figure 17 : Cinétique du virus et des anticorps au cours d'une infection par le virus de la dengue dans le cas d'une infection secondaire	49
Figure 18 : Cinétique du virus et des anticorps au cours d'une infection par le virus du chikungunya.....	52
Figure 19 : Situation géographique de la Réunion	59
Figure 20 : Courbe épidémique du chikungunya, La Réunion, 2005.....	61
Figure 21 : Courbe épidémique récapitulative du chikungunya à la Réunion en 2005, 2006, 2007	63
Figure 22 : Dispositif de surveillance en situation épidémique	69

Figure 24 : Distribution des 50 zones à risque pour les maladies transmises par <i>A. albopictus</i>	71
Figure 23 : Carte des 980 zones de contrôle d' <i>A. albopictus</i>	71
Figure 25 : Avis de passage pour la population générale	74
Figure 26 : Aire d'implantation d' <i>Aedes albopictus</i> en France fin 2012	82
Figure 27 : Départements de niveau albopictus 1 en 2013	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principales arboviroses.....	13
Tableau 2 : Principaux <i>flavivirus</i> d'intérêt médical	16
Tableau 3 : Espèces d' <i>alphavirus</i>	21
Tableau 4 : Clinique de la dengue et du chikungunya	38
Tableau 5: Critères de gravité de la dengue définis par l'OMS avant 2010	39
Tableau 6 : Nombre de nouveaux cas de dengue par semaine de mai 2005 à mars 2006 montrant l'ampleur de la deuxième vague épidémique	62
Tableau 7 : Descriptif des insecticides utilisés pour la lutte larvicide et adulticide.....	75
Tableau 8: Répulsifs recommandés pour la protection contre les piqûres de moustiques	77
Tableau 9 : Liste des produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus ou moustiquaires	78
Tableau 10 : Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide	79

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de notification de la dengue	102
Annexe 2 : Fiche de notification du chikungunya	103

LISTE DES ABREVIATIONS

A. : *Aedes*

Ac : anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : alanine amino transférase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ASAT : aspartate amino transférase

ARN : acide ribonucléique

BEH : bulletin épidémiologique hebdomadaire

CHIKV : virus du chikungunya

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cire : Cellule interrégionale d'épidémiologie

CNR : centres nationaux de référence

CRV OI : Centre de Recherche et de Veille sur les maladies émergentes dans l'Océan Indien

DENV : virus de la dengue

DH : dengue hémorragique

DO : déclaration obligatoire

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

DROM : département et région d'outre-mer

DSC : dengue avec syndrome de choc

EFS : Etablissement Français du Sang

EID : Entente Interdépartementale de Démoustication

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

GHSR : Groupe Hospitalier Sud Réunion

GIP : Groupement d'Intérêt Public

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

Hg : mercure

HI : hémagglutination indirecte

ICT : immunochromatographique

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRD : Institut de Recherche pour le Développement

kb : kilobase

kDa : kilodalton

LABM : laboratoires d'analyses biologiques et médicales

LAV : lutte anti-vectorielle

MAC-ELISA : IgM antibody-capture enzyme linked immunosorbent assay

mm : millimètre

NASBA : nucleic acid sequence based amplification

NFS : Numération de la Formule Sanguine

nm : nanomètre

OI : Océan Indien

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORSEC : Organisation de la réponse de Sécurité Civile

PCR : polymerase chain reaction

RFC : réaction de fixation du complément

RT : reverse transcription

RT-PCR : reverse transcriptase - polymerase chain reaction

s : seconde

SA : semaine d'aménorrhée

TIS : technique de l'insecte stérile

USAMRIID : United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases

VS : vitesse de sédimentation

BIBLIOGRAPHIE

774865-fig1.jpg (Image JPEG, 744 x 197 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 8 octobre 2013. <http://img.medscape.com/article/774/865/774865-fig1.jpg>.

Abitbol S., Ancelle T., Antona D., Buisson C., et Chan-Chee C. 2008. « Qu'avons-nous appris de l'épidémie de chikungunya dans l'Océan Indien en 2005-2006? » Bulletin épidémiologique hebdomadaire (38-39-40).

aedes-aegypti-vs-aedes-albopictus-300x173.jpg (Image JPEG, 300 x 173 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 2 novembre 2013. <http://moustique-tigre.info/wp-content/uploads/2013/12/aedes-aegypti-vs-aedes-albopictus-300x173.jpg>.

albo_monde_zoom_europe_2011.jpg (Image JPEG, 600 x 339 pixels) - Redimensionnée (0%). 2014. Consulté le 28 février 2014. http://www.moustiquesolutions.com/img/cms/albo_monde_zoom_europe_2011.jpg.

Anonyme. 2011. *Disposition spécifique ORSEC départementale - Lutte contre la dengue et le chikungunya*. 125

Balleydier E., D'Ortenzio E., et Renault P. 2008. « Epidémiologie de la dengue à la Réunion - Bilan d'une année de surveillance, 2007 ». InVS. 15

Baville M., et Dehecq JS. 2011. « Les moustiques vecteurs, les espèces présentes à la Réunion » (9): 19

Bello PY., Bloch J., Brouard C., Danet S., Fuhrman C., Gagnière B., Gilg A., Grange D., Haus-Cheymol R., Jourdan-Da Silva N., Lefranc A., Morel B., Raguenaud ME., Rey S., Thierre H., Villena I. 2013. « Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2013 » Bulletin épidémiologique hebdomadaire. (22-23).

Benrekassa, J. 2013. « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » (22-23): 28

Blum JA., et Hatz CF. 2009. « Les fièvres tropicales dengue et chikungunya au cabinet du praticien, les douze questions les plus importantes. » Forum Med Suisse (35): 614

Boyer, S. 2011. « TIS : une lutte ciblée sans insecticide » (9): 19

carte_departement_reunion.jpg (Image JPEG, 270 x 305 pixels) - Redimensionnée (0%). 2014. Consulté le 28 février 2014. http://www.clevacances.com/FR/images/destinations/carte_departement_reunion.jpg.

carte3.jpg (Image JPEG, 573 x 342 pixels) - Redimensionnée (0%). 2014. Consulté le 5 février 2014. <http://www.ilm.pf/files/u1/carte3.jpg>.

Chikungunya_virus_photo_-_togaviridae.png (Image PNG, 290 x 287 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 1 novembre 2013. http://en.citizendium.org/images/1/10/Chikungunya_virus_photo_-_togaviridae.png.

Cinetique-du-virus-et-es-anticorps-dengue.jpg (Image JPEG, 600 x 368 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 5 décembre 2013. http://www.invs.sante.fr/var/ezflow_site/storage/images/media/images/cinetique-du-virus-et-es-anticorps-dengue/57124-1-fre-FR/Cinetique-du-virus-et-es-anticorps-dengue.jpg.

Cire Réunion Mayotte. 2006a. « Epidémie de chikungunya à la Réunion - Point au 23 février pour la semaine allant du 13 au 19 février 2006 ». Cire Réunion Mayotte. 11

———. 2006b. « Epidémie de chikungunya à la Réunion - Point au 23 mars 2006 pour la semaine allant du 13 au 19 mars 2006 ». Cire Réunion Mayotte. 17

Consigny PH., Lecuit M., et Lortholary O. 2006. « Infection par le virus du Chikungunya : une alpha virose ré-émergente ». Médecine Science. EDK. Paris (4): 446

Departements-dans-lequel-le-moustique-Aedes-albopictus-est-implante-et-actif-niveau-1-du-plan-ministeriel-anti-dissemination-du-chikungunya-et-de-la-dengue.jpg (Image JPEG, 452 x 440 pixels) - Redimensionnée (0%). 2011. http://www.invs.sante.fr/var/ezflow_site/storage/images/media/images/departements-dans-lequel-le-moustique-aedes-albopictus-est-implante-et-actif-niveau-1-du-plan-ministeriel-anti-dissemination-du-chikungunya-et-de-la-dengue/251739-1-fre-FR/Departements-dans-lequel-le-moustique-Aedes-albopictus-est-implante-et-actif-niveau-1-du-plan-ministeriel-anti-dissemination-du-chikungunya-et-de-la-dengue.jpg.

figure_chik.jpg (Image JPEG, 600 x 356 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 18 octobre 2013. http://www.invs.sante.fr/var/ezflow_site/storage/images/media/images/figure_chik/57082-1-fre-FR/figure_chik.jpg.

figure2_dengue.jpg (Image JPEG, 600 x 368 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 20 octobre 2013. http://www.invs.sante.fr/var/ezflow_site/storage/images/media/images/figure2_dengue/57163-1-fre-FR/figure2_dengue.jpg.

Figure3dengue.jpg (Image JPEG, 680x189 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 16 décembre 2013. <http://www.ilm.pf/files/u1/Figure3dengue.jpg>.

Figure6dengue.jpg (Image JPEG, 601x431 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 16 décembre 2013. <http://www.ilm.pf/files/u1/Figure6dengue.jpg>.

Filleul, L. 2009a. « Le point épidémio - Chikungunya et dengue à la Réunion » (15): 2

———. 2009b. « Le point épidémio - Chikungunya et dengue à la Réunion » (50): 2

———. 2010a. « Le point épidémio - Dengue à la Réunion » (32): 2

———. 2010b. « Bulletin de veille sanitaire - Dengue et chikungunya à la Réunion et à Mayotte » (8): 28

———. 2012a. « Le point épidémio - Circulation autochtone de dengue dans l'ouest de la Réunion » (17): 4

———. 2012b. « Le point épidémio - Situation de la dengue à la Réunion » (22): 2

———. 2012c. « Le point épidémio - Situation de la dengue à la Réunion » (23): 2

———. 2012d. « Le point épidémio - Situation de la dengue à la Réunion » (45): 2

———. 2013a. « Le point épidémio - Situation de la dengue et du chikungunya: bilan 2012 à la Réunion et dans l'Océan Indien » (8): 4

———. 2013b. « Le point épidémio - Situation épidémiologique de la dengue à la Réunion » (19): 2

HAS. 2013. *Diagnostic biologique direct précoce de la dengue par détection génomique du virus avec RT-PCR.* Saint-Denis La Plaine: HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/rapport_dengue_vd.pdf.

HCSP. 2011. « Stratégie de diagnostic biologique de la dengue ». HCSP. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110121_dengue.pdf.

i3242-2.gif (Image GIF, 510 x 184 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 10 décembre 2013. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-info/i3242-2.gif>.

Idrissa, Sabiti. 2008. *slide-11-638.jpg (Image JPEG, 638 x 451 pixels) - Redimensionnée (0%)*. <http://image.slidesharecdn.com/app08s4idrissa-130419045701-phpapp02/95/slide-11-638.jpg?cb=1366929373>.

Institut Louis Maladré. 2013. « De la dengue et de ses vecteurs - Virus | www.ilm.pf ». <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-virus.1>

Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. (I.N.P.E.S.). Saint-Denis. FRA, et Ministère de la santé de la jeunesse des sports et de la vie associative. Paris. FRA. 2008. *Chikungunya : dossier spécial : point sur les connaissances et la conduite à tenir : métropole et outre-mer*. Saint-Denis: INPES. 23

InVS. 2009. « Grossesse, Moustiques, Paludisme, Dengue et Chikungunya : risques et prévention ». InVS. http://www.invs.sante.fr/international/notes/grossesse_moustiques.pdf.

Laurichesse JJ., Hi Do C., et Leport C. 2009. « Complications neurologiques de l'infection à virus chikungunya » 1 (1). <http://www.jle.com/e-docs/00/04/47/10/article.phtml>.

lif_n5_1013-mise1_f2_bd.jpg (Image JPEG, 550 x 393 pixels) - Redimensionnée (0%). 2014. Consulté le 5 février 2014. http://www.edimark.fr/images/phototheque/basse_def/lif_n5_1013-mise1_f2_bd.jpg.

Marianneau, P. 1998. « La dengue » 2 (3): 199-204

Ministère des affaires sociales et de la santé. 2013. *Guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole*.

nrmicro2368-i1.jpg (Image JPEG, 580 x 635 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 1 novembre 2013. <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n7/images/nrmicro2368-i1.jpg>.

Nakoumé E., Finance C., Le Faou A., Rihn B. *Le virus Chikungunya* Ann Biol Clin 2007; 65 (4); 349-56

Œufs Aedes albopictus.jpg (Image JPEG, 500 x 326 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 2 novembre 2013. <http://www.eidatlantique.eu/UserFiles/medias/Carrousels/aedes/Oeufs%20Aedes%20albopictus.jpg>.

OMS. 2013. « Guide pour la prise en charge clinique de la dengue ». OMS. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85736/1/9789242504712_fre.pdf. 114

Partouche, Christian. 2007. « Organisation animale générale ». ACEMPL. Limoges. 89

Perrau J., Catteau C., Michault A., Parrain C., et Favier F. 2007. « Insee - Santé - Fin 2006, 300 000 personnes avaient été atteintes par le chikungunya » (129): 1

r11-63844.gif (Image GIF, 395 x 223 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 2 décembre 2013. <http://www.senat.fr/rap/r11-638/r11-63844.gif>.

Ripert, C. 2007. *Epidémiologie des maladies parasitaires: affections provoquées ou transmises par les arthropodes*. Lavoisier. Vol. 4. Cachan: Editions médicales internationales.581

RTEmagicC_Moustique_1cent.jpg.jpg (Image JPEG, 300 x 187 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 2 novembre 2013. http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/uploads/RTEmagicC_Moustique_1cent.jpg.jpg.

Sabchareon A, Wallace D., Sirivichayakul C., Limkittikul K., Chanthavanich P., Suvannadabaa S., Jiwariyavej V., Dulyachai W., Pengsaa K., Wartel T. Moureau A., Saville S., Bouckenoog A., Viviani S., Tornieporth N., Lang J. 2012. « Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren : a randomised, controlled phase 2b trial » 380: 1562.

schema_vie_moustique2.jpg (Image JPEG, 776 x 844 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 4 novembre 2013. http://www.eidatlantique.eu/UserFiles/medias/illustrations_2012/schema_vie_moustique2.jpg.

Schwartz O., et Albert M. 2010. « Box 2 : Biology and pathogenesis of chikungunya virus : Nature Reviews Microbiology ». juillet 2010. http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n7/box/nrmicro2368_BX2.html#.

Shu-Fen Chang, Chien-Ling Su, Pei-Yun Shu, Cheng-Fen Yang, Tsai-Ling Liao, Chia-Hsin Cheng, Huai-Chin Hu, et Jyh-Hsiung Huang. 2010. « Concurrent Isolation of Chikungunya Virus and Dengue Virus from a Patient with Coinfection Resulting from a Trip to Singapore ». *National Center for Biotechnology Information*. septembre 29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008485/>.

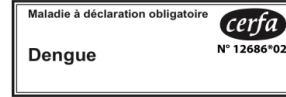
Vazeille M., Mousson L., Martin E., et Failloux A.B. 2010. « PLOS Neglected Tropical Diseases: Orally Co-Infected *Aedes albopictus* from La Reunion Island, Indian Ocean, Can Deliver Both Dengue and Chikungunya Infectious Viral Particles in Their Saliva ». *Neglected Tropical Diseases*. juin 8. <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0000706>.

Virus_composition.jpg (Image JPEG, 401x236 pixels) - Redimensionnée (0%). 2013. Consulté le 20 octobre 2013. http://www.ilm.pf/files/u1/Virus_composition.jpg.

ANNEXES

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	Si notification par un biologiste
Nom :	Nom du clinicien :
Hôpital/service :	Hôpital/service :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Télécopie :	Télécopie :
Signature :	



Important : tout cas de dengue doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.

Initiale du nom : Prénom : Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Résultats biologiques :

Type d'examen	1 ^{er} prélèvement		2 ^e prélèvement		SEROTYPE	Critères de notification
	Date	Résultats	Date	Résultats		
PCR	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	DEN-1 <input type="checkbox"/>	Critères de notification Fièvre >38,5 °C de début brutal ET au moins un signe algique (myalgies ± arthralgies ± céphalées ± lombalgies ± douleur retro-orbitaire) ET au moins un des critères biologiques suivants : RT-PCR ou test NS 1 ou IgM positifs OU séroconversion OU augmentation x4 des IgG sur deux prélèvements distants.
NS1	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	DEN-2 <input type="checkbox"/>	
IgM	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	DEN-3 <input type="checkbox"/>	
IgG	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas	DEN-4 <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> ou non-fait <input type="checkbox"/>	

Clinique :
 Date du début des signes : _____
 Fièvre : oui non ne sait pas
 Signes algiques : oui non ne sait pas
 - myalgies : oui non ne sait pas - céphalées : oui non ne sait pas
 - arthralgies : oui non ne sait pas - douleurs rétro-orbitaires : oui non ne sait pas
 - lombalgies : oui non ne sait pas - autres signes, préciser :

Signes de gravité :
 - saignement sévère : oui non ne sait pas - altérations de la conscience : oui non ne sait pas
 - choc : oui non ne sait pas - atteinte cardiaque ou autre organe : oui non ne sait pas

Biologie
 Plaquettes : ≤ 50 000/mm³ 50 000< plaq. ≤ 100 000/mm³ > 100 000/mm³
 Augmentation de l'hématocrite ≥ 20 % (par rapport normale labo) : oui non ne sait pas

Evolution :
 Hospitalisation : oui non ne sait pas Si oui, durée de l'hospitalisation en jours : _____
 Guérison : oui non ne sait pas Décès : oui non ne sait pas

Exposition dans les 15 jours avant la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) :
 Séjour à l'étranger : oui non ne sait pas Date de retour : _____
 Si oui, préciser le(s) pays :
 Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
 Si oui, préciser le(s) départements : Date de retour au domicile : _____

Déplacement dans les 7 jours après la date de début des signes (période virémique) :
 Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
 Si oui, préciser le(s) départements :

Autre(s) cas dans l'entourage :
 oui non ne sait pas Si oui, combien de cas : _____

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	Si notification par un biologiste	ARS (signature et tampon)
Nom :	Nom du clinicien :	
Hôpital/service :	Hôpital/service :	
Adresse :	Adresse :	
Téléphone :	Téléphone :	
Télécopie :	Télécopie :	
Signature :		

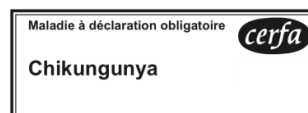
Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 1 : Fiche de notification de la dengue



République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)
Si notification par un biologiste
Nom :
Hôpital/service :
Adresse :
Téléphone :
Télécopie :
Signature :



Important : tout cas de chikungunya doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.

Initiale du nom : Prénom : Sexe : M F Date de naissance :

Code d'anonymat : (A établir par l'ARS) Date de la notification :

Code d'anonymat : (A établir par l'ARS) Date de la notification :

Sexe : M F Date de naissance : Code postal du domicile du patient :

Table with 5 columns: Confirmation biologique, Date(s), Nature du prélèvement, Résultat(s), Non faite. Rows include Sérologie IgM and PCR with 1st and 2nd sampling dates.

Clinique :
Date du début des signes :
Fièvre >38,5 °C : oui non ne sait pas
Douleurs articulaires : oui non ne sait pas
Eruption cutanée : oui non ne sait pas

Chikungunya
Critères de notification
Fièvre >38,5 °C d'apparition brutale ET douleurs articulaires invalidantes
ET confirmation biologique IgM positive ou PCR positive ou séroconversion.

Autre(s), préciser :

Hospitalisation : oui non ne sait pas
Si oui, date d'admission : de sortie :

Raisons de l'hospitalisation, préciser :

Evolution :
Guérison : oui non ne sait pas
Décès : oui non ne sait pas Si oui, date du décès :

Exposition dans les 15 jours avant la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) :
Séjour à l'étranger : oui non ne sait pas
Si oui, préciser le(les) pays : Date de retour :

Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
Si oui, préciser le(s) départements : Date de retour au domicile :

Déplacement dans les 7 jours après la date de début des signes (période virémique) :
Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : oui non ne sait pas
Si oui, préciser le(s) départements :

Autre(s) cas dans l'entourage :
oui non ne sait pas Si oui, combien de cas :

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)
Si notification par un biologiste
ARS (signature et tampon)

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 2 : Fiche de notification du chikungunya

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères, si j'y manque.

BACQ Aurélie

PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE LES ARBOVIROSES (DENGUE ET CHIKUNGUNYA) : EXEMPLE D'ÉPIDÉMIES A LA RÉUNION

Nombre de pages : 104

Résumé :

La dengue et le chikungunya sont deux arboviroses transmises à l'Homme par piqûre de moustiques vecteurs (*Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*). L'île de la Réunion, située dans l'Océan Indien, a subi en 2005-2006 une épidémie de chikungunya ayant touché près de 30 % de la population. Pour la combattre et pour limiter le risque d'une nouvelle épidémie, le système de surveillance des cas et le système de lutte anti-vectorielle ont été redéfinis. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle majeur d'informations et de conseils ; en effet, une protection individuelle efficace est indispensable pour limiter la propagation du virus.

Mots-clefs :

Dengue – Chikungunya – Arbovirose – Aedes – Vecteurs - Epidémie – Lutte anti-vectorielle – Réunion – Pharmacien

Intitulé ou adresse de l'UFR ou du laboratoire :

UNIVERSITE DE LIMOGES, Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Parasitologie

2, rue du Docteur Marcland

87025 Limoges