



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 8816

To cite this version :

Didier , Caroline. *Etude de l'émergence récente d'arboviroses zoonotiques en Europe de l'Ouest – dengue et chikungunya*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012, 134 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

ETUDE DE L'EMERGENCE RECENTE D'ARBOVIROSES ZONOTIQUES EN EUROPE DE L'OUEST – DENGUE ET CHIKUNGUNYA

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

DIDIER Caroline

Née, le 21 Novembre 1987 à TOULOUSE (31)

Directeur de thèse : M. Stéphane BERTAGNOLI

JURY

PRESIDENT :

M. Christophe PASQUIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :

M. Stéphane BERTAGNOLI
Mme Séverine BOULLIER

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	M. BRAUN (émérite)
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*

- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES (hors classe)

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **ROBOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
- Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*

Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*

M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

A notre Président de Jury,

Monsieur le Professeur **Christophe Pasquier**
Professeur à l'Université Toulouse III Paul Sabatier.
Praticien hospitalier
Virologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre jury de thèse, qu'il reçoive ici nos hommages respectueux.

A notre jury de Thèse,

Monsieur le Professeur **Stéphane Bertagnoli**
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pathologie Infectieuse

Qui nous a fait l'honneur de nous faire confiance pour la réalisation de ce travail, qui nous a aidés et guidés tout au long de sa réalisation, pour sa patience et sa disponibilité.

Madame le Docteur **Séverine Boullier**
Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Immunologie générale et médicale

Qui nous a fait le plaisir d'accepter de participer à notre jury de thèse, qu'elle reçoive ici nos plus sincères remerciements et toute notre reconnaissance.

A ma **Maman**, celle sans qui rien de tout ça ne serait arrivé. Pour être mon premier et meilleur soutien. A cette éducation et ces valeurs qui me sont si chères, qui m'ont appris à donner le meilleur de moi-même. Je ne sais comment te rendre tout l'amour que tu sais si bien donner. Parfois je te frustre, fréquemment je t'énerve, trop souvent je tais mes émotions mais je pense qu'au fond tu sais à quel point je t'aime.

A ma **Maminou** adorée. Pour être THE pilier, toujours là pour nous. Pour ton dynamisme, la mauvaise foi familiale et tes accès d'humeur qui ne durent jamais bien longtemps. Pour ces proverbes et dictons en tout genre que tu distilles au fil des années. Pour tes sages conseils, mais aussi (et surtout !) pour les moins sages. Pour tes crêpes, ton foie gras, tes gougères et autres spécialités bien trop nombreuses pour être énumérées... Pour tout ce que tu as toujours fait pour nous, je ne saurais exprimer toute ma gratitude et mon amour.

A **Tatie**, je ne pouvais rêver meilleure marraine. Pour le soutien sans faille que tu représentes. Pour les longues conversations et les franches rigolades. Pour ta mauvaise foi comme ta mauvaise humeur. Pour ton côté d'jeuns et les bons conseils un peu pompette. Pour être l'avocat du diable que je suis.

A **Tonton**, mon oncle de cœur. Pour m'avoir supportée depuis maintenant 25 ans. Pour tes blagues vaseuses et ton côté fouineur. Pour être notre Alfred. Pour les parties de tchi-tchi et les châteaux de sable. Pour tous les jeux auxquels on t'a souvent obligé à jouer. Pour ton bon cœur.

A **vous deux** pour les étés au Cap d'Agde, pour avoir eu la bonne idée de vous rencontrer il y a 30 ans. Pour être mon « refuge » je ne vous remercierai jamais assez. Pour avoir la chance d'être votre unique nièce, je n'aurais pas aimé devoir vous partager.

A **François**, pour m'avoir rejointe 2 ans plus tard. Pour tous ces merveilleux moments partagés : des cacas-boucans (dont on n'a d'ailleurs jamais élucidé l'identité) à Font-Romeu -la tête dans la neige sinon c'est pas drôle-, à la paradisiaque Whitehaven Beach. Pour les mercredis après-midi tennis-goûter-jeux et les dimanches à Montpitol, le tchi-tchi et tous ses dérivés dont nous seul avons le secret. Pour Batman et notre imagination débordante. Pour ce sacré Bob. Pour être la bonne épaule sur laquelle pleurer. Pour être ta « cousine préférée », pour être le petit frère que j'ai choisi.

A **Marie**, notre peuw-tiw Ri-ma. Pour tes jeunes années à bien souvent être le bouc émissaire. Pour nous avoir beaucoup fait rigoler, souvent sans le vouloir. Pour ces toutes ces choses partagées malgré la différence d'âge. Pour les souvenirs déjà emmagasinés et ceux à venir. Pour tes non-goûts culinaires, ta bonne humeur (hmhm !) et pour avoir enfin appris à te servir d'une brosse ! Mon bébé chéri <3.

A **Mamie**, pour les étés à Montpitol et les valeurs que tu nous as inculquées. Pour la soufflerie dans la voiture, pour les ânes qui « sont si mignons », mais de loin, et pour tes trop nombreuses chutes. Pour ces années passées ensemble et ces doux moments partagés.

A **Bernard** et **Jeannette**, pour votre générosité de cœur. Merci de m'avoir en quelque sorte adoptée.

A **Edwige** et **Dominique**, pour votre bonté. Merci d'être restés présents dans les moments difficiles.

A **mon père**, pour ces 24 ans que tu m'as accordés.

Et à tout le reste de ma trop nombreuse famille, pour ses bons et mauvais côtés qui ont également façonné une partie de ma personnalité.

A **Julien**, mon « p'tit cœur », pour m'avoir portée et bien souvent supportée dans ces moments difficiles. Pour nos joies et nos peines. A ta cervelle de moineau. A ta façon si surprenante de me témoigner ton amour. A tes jantes et nos différences... Mais « *si c'est bon comme ça...* ». <3

A **Evence**. S'il est une personne grâce à qui je suis ici aujourd'hui, c'est toi. Merci pour tout ce qui n'a nullement besoin d'être énoncé.

A mes amis,

Celles des premiers jours, **Pauline** et **Nathalie** pour tous ces souvenirs d'enfance que le temps et la distance n'arriveront pas à effacer : les jeux loufoques, les missions stupides de Fabien, les goûters avant le cours de danse ou de tennis, les aprem piscine, les lampes cassées et la « boule de chewing-gum »...

A **Feriel** et la galère du collège. A ces 15 ans d'amitié. Aux soirées pyjamas, aux fous rires en latin (à Madame Perrodeau au passage), aux deux télés gagnées jamais utilisées, aux déboires amoureux (mais en fin de compte quelle belle revanche !)... Je ne te souhaite que le meilleur.

A **Fabien**, en souvenir du bon vieux temps, des moins bons moments et de notre complicité retrouvée.

A **Natacha** et cette amitié tenace construite en 3 ans de lycée. Pour toutes ces épreuves surmontées, pour les petits accrochages et grandes réconciliations. Pour ces innombrables soirées confidences et pour les quelques soirées photos. Pour nos premiers pas au 7 et nos derniers au Carna. Qu'il est agréable de voir que tu as enfin trouvé la voie qui t'épanouit tant (même si loin, là-bas dans le Nord :p).

A **Marie** également, pour ton grain de folie, tes voyages, tes hommes, ta bonne humeur communicative. Merci d'avoir toujours quelque chose de fou à raconter. Qu'elle est loin l'ado de 15 ans, un peu garçon manqué, rencontrée à l'entrée en seconde ! Et à **Myriam** pour ta douceur, pour savoir si bien écouter les gens. Pour toutes ces heures passées à parler de S.B. ! Jamais je n'aurais pensé te voir choisir cette voie là, et pourtant, quelle réussite ! Et enfin pour avoir été la première à inaugurer l'agence matrimoniale Caroline Didier ;p... Un merci **commun** également pour tous ces midis au self et ces pauses passées sur LA murette.

A tous mes autres amis du lycée Pierre de Fermat, **Timothée, Aymeric, Simon, Franck, Arnaud** et les autres, qui ont largement contribué à rendre ces années inoubliables.

Mention toute particulière à **Guillaume**, je pense qu'il n'est nullement utile d'épiloguer...

A **Ghju** et **Polo** sans qui la prépa n'aurait jamais eu la même saveur. A toutes ces soirées en turne, aux révisions inévitablement transformées en « 3615 papote », aux tonnes de Nutella ingurgitées, au confort de La chambre des Mecs à l'internat...

Ma **Ghju**, pour ton accent et ta tchatte si caractéristiques, pour ton « bling-bling Corse », tes sacs toujours 3 fois plus gros que toi. Pour notre désamour de la bio, et notre passion pour S.B. (un autre !). Pour les TP de chimie avec Romu. Pour les week-end géol et les journées géo, pour les vacances (bien méritées !) là-bas, sur ton île et tous les souvenirs accumulés. Pour le Maximo et autres soifs. Pour ta présence rassurante quoi qu'il arrive, pour toutes ces choses qui font de toi une amie si chère à mes yeux. Il n'y a finalement qu'une chose pour laquelle je ne te remercie pas : habiter « si loin », sur ton île. <3

Mon **Polo**, pour ton sens aigu de la communication, pour ne m'avoir pas choisie (!). Merci pour tous ces (si) nombreux instants de réconfort que tu sais m'apporter. Merci de pouvoir tout entendre. Merci pour le Maximo (!!) et ses conséquences, merci aussi pour toutes ces danses endiablées. A mon lit en A37. A ta jalousie sans borne et ta bonne foi restreinte ! A tout ce qui fait de toi MON Paul et celui de personne d'autre (ou presque :p).

A vous deux, je vous aime.

A la BCPST 2 du lycée Pierre de Fermat qui m'a permis d'être là aujourd'hui. Tout particulièrement aux 3 autres « Friends » : **Ximun** pour me sauver à l'aube de mes 35 ans, **Mimix** pour ta fraîcheur, **Vince** le pacificateur.

A mes **Carrés** : **Benoit**, à suivre... **ZeZ**, tu auras toujours une place dans mon cœur, **Appow** le grand enfant si attendrissant, **Bala** et **Touchy**.

A l'école et ses multiples rencontres.

A **Julie** pour être au moins aussi hautaine que moi. Ma wife ici ou ailleurs. Pour ton sens aigu de l'orientation, pour nos voyages et leurs déboires, pour nos 4 mois aux U.S. Pour tes névroses et tes grandes décisions. Pour ta résolution à toute épreuve, artichoke powaa. Pour les soirées sans fin, à l'école pour commencer puis sur d'autres terrains de jeux. Pour nos joies et nos emmerdes (avec un grand A)... Tout n'est certainement pas dit mais tu es bien trop spéciale pour être résumée en quelques lignes seulement. Pour ces sentiments jamais exprimés, TMTTC !

A **Benoit**, pour t'avoir re-découvert ici. A ton sens de l'écoute et tes nombreux conseils. A mes leggings de boom et ta *bitch-titude*. Aux sushis du samedi soir et brunchs du dimanche matin. Au tapis de ma chambre, à ma bibliothèque (et un peu à mes toilettes). Merci infiniment d'être un ami aussi solide et surtout reviens-nous vite.

A **el Guigui**, notre meilleure copine. Pour tes robes de booms et pour les W-C de boom. Pour tes multiples talents et ta modestie. Pour posséder la connaissance universelle. Pour nos discussions politiques, de temps de crise ou simplement pour ne rien dire. Pour avoir enfin pris parti pour nous je ne te remercierai jamais assez. (Allez l'OM !)

A **Franck**, que rien ne prédestinait à figurer ici mais qui finalement trouve toute sa place. Merci pour ce soutien mutuel qu'on sait s'offrir au besoin (!).

A **Cécile**, la contradictoire. A ta bonne humeur pendant l'Accueil (!), à ton amour du Cercle, à nos PPTs de A1, à ta persévérance (je sais, je réponds trop peu souvent ☺). A cette amitié si sincère au bout du compte.

A **Julie** et **Steph**, pour notre découverte plus tardive. Pour être devenues de vraies amies et pour votre fiabilité. **Julie** la mécanicienne, pour ces booms de la loose, ces tentatives de sport plus que sporadiques, pour le retour de Paris, pour l'intérieur de la portière avant droite de ta voiture, pour ton humour débordant, pour ton thé glacé et tes soirées fajitas. **Steph**, la femme aux milles questions, pour ton côté pipelette, pour tes rares mais mémorables cuites, pour nos désormais longues conversations et tes croyances bizarres :p.

A **Momo**, qui me surprendra toujours. A notre amitié improbable et chaotique.

A **Mazzop** et ta sensibilité. A notre rencontre en cours d'Anglais et notre parcours américain commun. Parce que « si tu n'avais pas pleuré je serais repartie *anyway* ». Mention spéciale au Level B et à JoOohnny.

A **Stéphane**, le papa. Pour tes conseils avisés (mais pas toujours) et toutes ces choses incroyables que tu as à raconter.

A **Maud** et tes millions de principes. Parce que tu es une princesse...

A **Sophie**, coupine du hand, mais pas que... Pour toutes ces fois où tu m'as écoutée me plaindre et pour ce repas qu'on doit toujours faire. Bonne chance pour la galère dans laquelle tu t'es embarquée ;)

A mes poulots chéris, **Adjo** pour ta dent cassée, continue de nous faire rêver, **Marie** et tes allers-retours Stéphanois, **Lucie** et tes (nombreux !) moments de lâchage, **J-B**. arrête de stresser, ça va bien se passer... ainsi qu'à tous les autres qui sauront se sentir concernés.

A mes co-Docs de week-end, **Anais**, **Gégé**, **Elsa** et les autres.

A **Jérem** et **Vincent**, pour le hand pour commencer et pour l'amitié qui s'en suit. A **Julien** aussi, pour notre découverte récente (comme quoi !).

A **mes co-internes** pour les 5 mois écoulés et les 7 à venir. Dédicace à **Clément** et ton réconfort-Shokobons.

Et aux inclassables,

A **François** (encore !) et **Matthieu**, pour ces merveilleuses vacances, les meilleures de toute une vie, qui m'ont grandement reboostée. A l'Australie, ses trésors et ses rencontres. Au *goon*, au *dingo-stick*, au *Five-Million-Star Hotel*, aux bonnes idées de François et au tuba... Aux 1400 bornes en 2 jours et demi et à tous ces souvenirs qui n'appartiennent qu'à nous. *I miss u guys*.

A **Guillaume** (HdF), pour les nuits d'été à papoter sous les étoiles. Pour cette amitié à l'épreuve du temps, de la distance et de mon handicap de communication.

A **Yannis** pour tous ces bons souvenirs et ta générosité.

Merci à tous les professeurs rencontrés au fil de ma (longue) scolarité et qui m'ont permis chacun à leur façon d'accomplir tout cela.

Merci enfin à tous ceux que la hâte de terminer ce travail m'empêche de citer mais qui restent présents dans mon cœur.

A **Gros Copain**, ma boule de poil et de réconfort.

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS	16
INTRODUCTION	19
PARTIE 1 - La triade infectieuse	21
1. Agents étiologiques, deux arbovirus	22
1.1. Le virus de la dengue (DENV)	22
1.1.1. Classification	22
1.1.2. Structure	23
1.1.3. Sérotypes	25
1.1.4. Cycle de réplication	25
1.1.5. Pathogénie	26
1.1.6. Aire de répartition	27
1.2. Le virus du Chikungunya (CHIKV)	28
1.2.1. Classification	28
1.2.2. Structure	29
1.2.3. Cycle de réplication	30
1.2.4. Pathogénie	31
1.2.5. Aire de répartition	31
2. Deux maladies, un vecteur commun	32
2.1. Définitions	33
2.1.1. Notion de vecteur	33
2.1.2. Compétence et capacité vectorielle	33
2.2. Systématique	34
2.3. Le genre <i>Aedes</i>	34
2.3.1. Généralités	35
2.3.2. Rôle des <i>Aedes</i> dans la transmission de la dengue et du chikungunya	37
2.3.3. Aires de répartition d' <i>Aedes albopictus</i> et d' <i>Aedes aegypti</i>	39
2.3.4. <i>Aedes albopictus</i>	39
3. Les hôtes, individus réceptifs	43
3.1. L'homme, hôte sensible	44
3.1.1. Présentation clinique	44
3.1.1.1. Spécificités propres au virus de la dengue	44
3.1.1.2. Spécificités propres au virus du chikungunya	46
3.1.2. Cinétique des marqueurs et éléments de diagnostic	48
3.1.2.1. La dengue	48
3.1.2.2. Le chikungunya	52
3.1.3. Quelques chiffres	53
3.1.3.1. La dengue	53

3.1.3.2. Le chikungunya	54
3.1.4. Interactions virus-vecteur-homme et circulation urbaine des virus	55
3.1.4.1. Physiopathologie de la transmission	55
3.1.4.2. Les grandes épidémies se construisent sur un cycle urbain	56
3.2. Les autres espèces réceptives	57
3.2.1 Les primates non-humains, espèces réservoirs.	57
3.2.1.1. Mise en évidence de la circulation des virus	57
3.2.1.2. Cycles de transmissions sylvatique et ruraux	58
3.2.1.3. Infection expérimentale de Macaques <i>cynomolgus</i>	59
3.2.2. La dengue et les chauve-souris, vers un nouveau modèle ?	62
3.3. Point sur la situation en Europe	63
PARTIE 2 - Transmission autochtone en Europe	65
1. Premiers cas autochtones de dengue en Europe de l'Ouest	66
1.1. Premiers cas rapportés en France métropolitaine	66
1.1.1. Premier cas : fin août 2010	66
1.1.2. Deuxième cas : septembre 2010	67
1.1.3. Mesure immédiates	69
1.1.4. Recherche active d'autres cas et identification du cas index	70
1.2. Premiers cas rapportés ailleurs en Europe	71
1.2.1. Premier cas rapporté : le cas d'un touriste Allemand	71
1.2.2. Mesures immédiates	72
1.2.3. Deuxième cas : octobre 2010	72
1.2.4. Enquête épidémiologique et recherche entomologique	73
1.2.4.1. Séroprévalence des anticorps de la dengue dans la région	73
1.2.4.2. Enquête entomologique	75
2. Premiers cas autochtones de chikungunya en Europe de l'Ouest	76
2.1. Cas récents et place de la France métropolitaine	76
2.1.1. Premier cas rapporté en France	76
2.1.2. Deuxième cas rapporté en France	77
2.1.3. Identification du cas index et mesures mises en place	78
2.2. Retour sur l'épidémie Italienne de 2007	80
2.2.1. Retour sur les faits	80
2.2.2. Chronologie	81
2.2.3. Identification du cas index	82
2.2.4. Mesures immédiates	82
2.2.5. Etude rétrospective de la séroprévalence dans la population à risque	83
2.2.6. Bilan, hypothèses et perspectives	84
2.2.6.1. Bilan	84
2.2.6.2. Hypothèses principales	85
2.2.6.3. Les enseignements tirés de l'épidémie italienne	86

PARTIE 3 - Facteurs de risque et émergence épidémique	89
1. Introduction du virus en Europe	90
1.1. Via un patient infecté	90
1.1.1. Quelques chiffres	90
1.1.1.1. La dengue	90
1.1.1.2. Le chikungunya	92
1.1.2. Le rôle des mouvements de voyageurs	94
1.1.2.1. Tendances épidémiologiques de la dengue et rôle dans l'importation de cas en Europe	94
1.1.2.2. Estimation du risque d'importation du chikungunya lors de voyages en avion	96
1.1.3. Conséquences sur le risque d'émergence épidémique	98
1.2. Via un vecteur infecté	100
2. <i>Aedes albopictus</i>, agent majeur du risque	101
2.1. Dynamique d' <i>Aedes albopictus</i> en Europe et situation en France	101
2.1.1. Distribution actuelle du vecteur en Europe	102
2.1.2. Un exemple de colonisation réussie : le sud-est de la France.	103
2.1.3. Périodes d'activités du vecteur	106
2.1.3.1. Activité nyctémérale des femelles	106
2.1.3.2. Activité saisonnière du vecteur en région tempérée	108
2.1.3.3. Impact du climat sur l'activité des moustiques	110
2.2. <i>Aedes albopictus</i> et la transmission des arboviroses en Europe	116
2.2.1. Compétence et capacité vectorielle	116
2.2.2. Transmission trans-ovarienne	117
2.2.3. Effets de la diapause	118
2.3. Mesures de contrôles	118
2.4. Bilan des risques	119
3. Une population non-immunisée	120
3.1. Européens n'ayant jamais été confrontés au virus	120
3.2. Risques de dengues secondaires	120
CONCLUSION	121
ANNEXES	125
Annexe 1 : Classification OMS de la dengue	125
Annexe 2 : Niveaux de risque de dissémination du CHIKV et DENV en France	126
Annexe 3 : Actions à mener en fonction du niveau de risque	127
BIBLIOGRAPHIE	129

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Fig 1. Organisation structurale du virus de la dengue	24
Fig 2. Organisation génomique et expression des protéines virales du virus de la dengue.	24
Fig 3. Cycle du virus de la dengue dans une cellule de mammifère.	26
Fig 4. Répartition mondiale des cas de dengue	28
Fig 5. Organisation génomique de la première souche disponible de CHIKV (souche Ross).	30
Fig 6. Cycle de réplication supposé du CHIKV dans une cellule de mammifère.	30
Fig 7. Distribution mondiale du virus du chikungunya.	32
Fig 8. Pourcentage de femelles <i>Aedes albopictus</i> s'étant nourries sur l'hôte proposé.	35
Fig 9. Pourcentage de femelles <i>Aedes albopictus</i> s'étant nourries sur l'hôte humain, animal ou les deux (expérience du choix) déterminé par la technique ELISA.	36
Fig 10. Répartition mondiale d' <i>Aedes aegypti</i> et <i>Aedes albopictus</i> en 2007	39
Fig 11. Répartition mondiale d' <i>Aedes albopictus</i> en 2000	40
Fig 12. Localisation des <i>Aedes albopictus</i> en Europe en 2007	41
Fig 13. <i>Aedes albopictus</i>	41
Fig 14. Cycle de reproduction d' <i>Aedes albopictus</i> en climat tempéré.	42
Fig 15. Manifestations cliniques d'une infection par le virus de la dengue	44
Fig 16. Cinétique des marqueurs biologiques au cours des primo-infections par les virus de la dengue ou du Chikungunya	49
Fig 17. Cinétique des marqueurs biologiques de dengues secondaires	49
Fig 18. Cinétique des marqueurs biologiques d'une infection à CHIKV.	53
Fig 19. Le cycle « urbain » de la dengue et du chikungunya	56
Fig 20. Cycle sylvatique de la dengue et du chikungunya en forêts humides	58
Fig 21. Cycle rural de la dengue et du chikungunya	59
Fig 22. Comparaison des manifestations cliniques du Chikungunya chez l'Homme infecté naturellement et sur des Macaques cynomolgus infectés expérimentalement	61
Fig 23. Emergence de la dengue, hypothèses de contamination ; Nice, Septembre 2010	70
Fig 24. Emergence du chikungunya, hypothèses de contamination ; Fréjus, Septembre 2010	79
Fig 25. Localisation géographique des deux villages où ont été retrouvés deux foyers primaires (en rouge) et municipalités où des foyers de transmission locale ont été découverts (en bleu)	81
Fig 26. Circulation du CHIKV dans le monde, bilan fin 2011	88
Fig 27. Circulation de la dengue dans le monde, bilan au 1er juin 2012	88
Fig 28. Cas importés en France métropolitaine et cas estimés sur l'île de la Réunion	93
Fig 29. Répartition des cas de dengue importés en Europe en 2008 en fonction du pays d'origine du virus (n=118)	95
Fig 30. Provenance des cas de dengue importés au 1er juin 2009 (n=1419)	95
Figure 31. Répartition du moustique <i>Aedes albopictus</i> en Europe en mars 2012	102
Fig 32. Cartes des zones colonisées par <i>Aedes albopictus</i> en 2004 (en haut) et 2006 (en bas)	104
Fig 33. Cartes des zones colonisées par <i>Aedes albopictus</i> en 2008 (en haut) et 2010 (en bas)	105
Fig 34. Activité nyctémérale moyenne des femelles d' <i>Aedes albopictus</i> sur l'île de la Réunion.	107
Fig 35. Activité saisonnière potentielle d' <i>Aedes albopictus</i> en Europe : nombre de semaines écoulées entre l'écolosion printanière des œufs et la diapause automnale.	108
Fig 36. Zones de surveillance du Chikungunya proposées en Europe pour Juin, Juillet, Août et Septembre.	110

Fig 37. Températures mensuelles moyennes pour une sélection de zones d'activité endémique du Chikungunya.	111
Fig 38. Températures moyennes mesurées à Bologne (chef-lieu d'Emilie-Romagne) en 2007, année de l'épidémie italienne de Chikungunya	112
Fig 39. Adéquation des climats européens aux conditions de vie du moustique Aedes albopictus sur deux périodes différentes : 1960-1989 (a,c et e) et 1990-2009 (b, d et f)	114
Figure 40. Adéquation future (2030-2050) des climats européens à la survie du moustique Aedes albopictus représentée de deux manières différentes : projections des RCM (à droite) et variation par rapport aux données climatologiques observées sur la période 1990-2009	115

Tableaux

Tableau 1. Principaux flavivirus d'intérêt médical.	23
Tableau 2. Espèces d'Alphavirus et relations antigéniques	29
Tableau 3. Relation entre dose d'inoculation, pic de virémie et signes cliniques	60
Tableau 4. Répartition des anticorps spécifiques de la dengue chez neuf personnes d'un pool de 14 habitants de Pelješac, Croatie, octobre 2010.	74
Tableau 5. Répartition des anticorps spécifiques de la dengue chez six patients anonymes, octobre 2010.	74
Tableau 6. Moustiques adultes capturés à Podubuče, Orebić et Korčula, Croatie, octobre 2011	75
Tableau 7. Prévalence des anticorps spécifiques du chikungunya chez les habitants de Castiglione di Cervia	83
Tableau 8. Présentation clinique rapportée par les personnes interrogées et ayant déclaré avoir eu des symptômes	84
Tableau 9. Nombre annuel potentiel de passagers virémiques à destination de l'Europe, extrapolé d'une semaine de données de FlightStats.	97

INTRODUCTION

Une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative, dans une population donnée, dans une région donnée, par rapport à la situation habituelle de cette maladie (Toma et Thiry, 2003)

Depuis les années 1980, des dizaines de microorganismes pathogènes qualifiés d'émergents ou ré-émergents et à l'origine d'épidémies ont été isolés.

Ces événements ont été plus ou moins médiatisés, selon la nature de l'agent (nouveau ou connu) et le territoire atteint. Dans le monde entier, la pauvreté et les mauvaises conditions d'hygiène, de même que les conflits armés font redouter des flambées de maladies infectieuses réémergentes.

Dengue et chikungunya sont deux maladies vectorielles transmises par les mêmes vecteurs, les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* essentiellement. On parle donc d'arboviroses pour « **Arthropod-Borne Virosis** » en anglais. Apparue au XVIIe siècle, la dengue est aujourd'hui l'arbovirose la plus répandue dans le monde faisant chaque année près de 50 à 100 millions de victimes sur une population soumise au risque de près de 2,5 milliards de personnes. Le chikungunya quant à lui est connu depuis le milieu du siècle passé mais n'est réellement devenu un problème de santé publique à l'échelle internationale qu'avec les épidémies de l'Océan Indien en 2005-2006.

Toutes deux sont aujourd'hui largement réparties dans tous les régions tropicales et sub-tropicales, même si le virus du chikungunya n'a pour l'instant pas colonisé le nouveau monde. Dans ces zones là, il ne s'agit plus donc de maladies émergentes mais bien de virus endémiques. Nous verrons plus tard ce qu'il en est de l'Europe.

Si certaines arboviroses zoonotiques exotiques sont déjà installées en Europe, tel par exemple le virus de West-Nile en Europe de l'Est, celles dont notre étude va faire l'objet n'avaient jusqu'à très récemment atteint l'Europe que par le biais les cas importés isolés, n'ayant pas donné lieu à une transmission par les vecteurs locaux. Ces cas importés en ont en revanche une incidence relativement forte dans de nombreux pays d'Europe dont la France.

Cependant *Aedes albopictus*, vecteur secondaire de la dengue et principal du chikungunya, est installé en Europe ce qui rend donc possible la transmission locale de l'une ou l'autre de ces maladies à partir de cas importés.

En 2010 on a donc vu apparaître en France, au cours de l'été deux foyers de deux cas de transmission autochtone du virus de la dengue d'une part, à Nice, et du virus du chikungunya dans la région de Fréjus. La même année, la Croatie a également déclaré pour la première fois un foyer de circulation autochtone dans un village proche de la mer Adriatique.

Ceci n'est pas sans rappeler l'épidémie de chikungunya ayant sévi dans le nord-est de l'Italie en 2007 et ayant fait plus de 200 victimes.

Nous pouvons ainsi commencer à voir poindre le risque d'émergence de ces arboviroses dites tropicales en Europe occidentale. Cependant, le nombre limité de cas en France et Croatie ainsi que la disparition totale de cas de transmission locale du virus du chikungunya en Italie laisse à penser que ce risque est pour l'instant relativement contenu.

Le but de cette étude va donc être d'envisager les conditions de l'émergence récente de ces deux arboviroses en Europe tout en les confrontant aux données épidémiologiques, cliniques et sociales rencontrées dans les zones d'endémies afin de déterminer les facteurs de risques potentiels en Europe.

Pour cela nous commencerons donc par une première partie présentant les trois acteurs majeurs de ces maladies, à savoir la triade infectieuse virus-vecteur-hôte ainsi que leur interactions en terme d'épidémiologie, de signes cliniques et pathogénie.

Dans une seconde partie, nous décrirons les cas récents de circulation autochtone de ces deux virus en Europe, en commençant par les cas de dengue en France et en Croatie puis par les deux cas de chikungunya en France. Enfin nous reviendrons sur l'épidémie italienne de chikungunya et ses répercussions qui ont permis d'envisager sous un nouvel angle la possibilité d'émergence d'arboviroses vectorisées par *Aedes albopictus* en Europe.

Dans une dernière partie nous évaluerons le statut de l'Europe concernant les trois critères d'émergence de ces arboviroses : la présence d'un vecteur, l'introduction du virus dans une population via un patient virémique et le statut immunitaire de la population concernée vis-à-vis de l'un ou l'autre des virus. Ainsi nous pourrons avoir une idée plus précise de l'importance du risque d'émergence épidémique en Europe et des mesures à prendre pour le contenir au mieux.

PARTIE 1 - La triade infectieuse

1. Agents étiologiques, deux arbovirus

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

1.1. Le virus de la dengue (DENV)

Les informations contenues dans ce paragraphe sont tirées des articles de Rosen (1999), Najjioullah & al (2012), Vaney et Rey (2011) et Cabezas & al (2005).

La dengue représente à l'heure actuelle la plus importante arbovirose humaine tant en terme de morbidité que de mortalité. C'est l'arbovirose la plus répandue au monde.

Bien que la maladie ait été connue depuis la fin du XVIIIe siècle, le virus n'a été isolé pour la première fois au Japon qu'en 1943 par Ren Kimura et Susumu Hotta. S'agissant du premier sérotype isolé, il a par la suite été appelé DENV-1. Les deux derniers types de virus n'ont quant à eux pas été découverts avant les années 60.

1.1.1. Classification

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

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

Tableau 1. Principaux flavivirus d'intérêt médical.
Source : J.M. Hureau, Traité de Virologie médicale, 2003

1.1.2. Structure

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

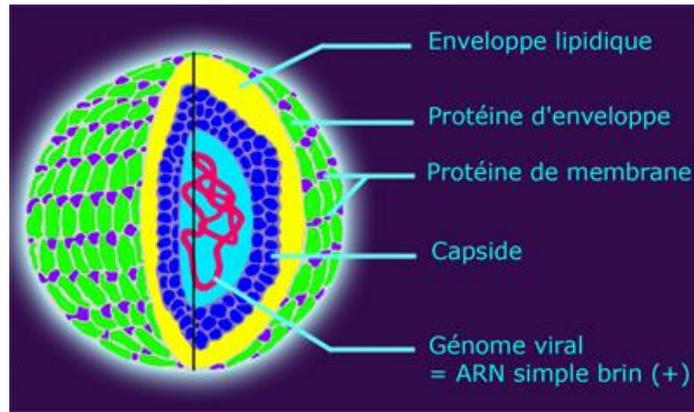


Fig 1. Organisation structurale du virus de la dengue

Source : Institut Louis Malardé.
<http://www.ilm.pf/Denqueetvecteurs-virus>

La glycoprotéine E est l'acteur majoritaire de l'adhésion et la fusion membranaire avec la cellule-hôte, et est également à l'origine de la classification des différents sérotypes. La protéine prM est elle-même le précurseur glycoprotéique de la protéine de membrane M. Il transloque via le reticulum endoplasmique où il est clivé afin de devenir la protéine M.

Parmi les protéines non structurales, nous retiendrons que la protéine non structurale 1 (NS1) participe à la maturation virale au cours du cycle de réplication et est à l'origine de la production d'anticorps anti-NS1 activateurs du complément. Par conséquent leur détection sérologique serait un signe d'infection active et récente.

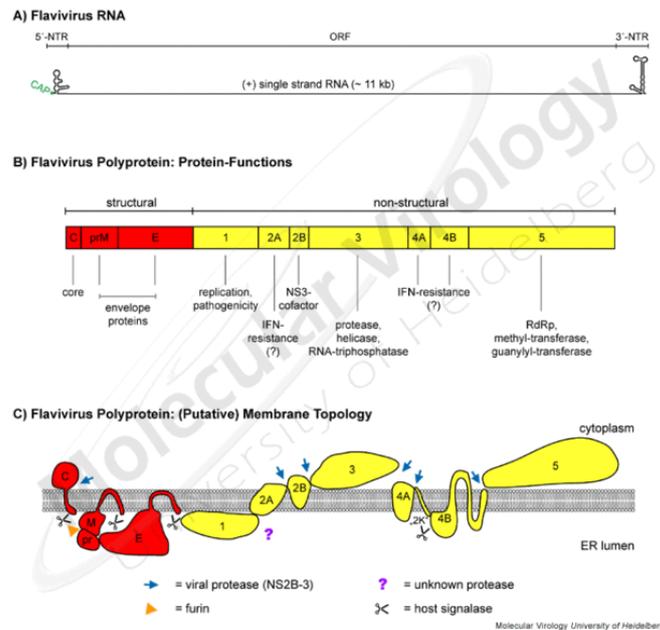


Fig 2. Organisation génomique et expression des protéines virales du virus de la dengue.

Source : Département de Virologie moléculaire. Université d'Heidelberg.
<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/1-Genome-Organization-Viral-Protein-Expression.104949.0.htm>

1.1.3. Sérotypes

Il existe 4 sérotypes distincts : DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4. Chacun d'eux confère une immunité homotypique à vie après infection. En revanche il n'existe aucune protection croisée entre les différents sérotypes. Le terme de dengue primaire est donc employé lors d'une primo-infection chez un individu naïf, tandis que le terme dengue secondaire désigne une infection ultérieure du même individu par un sérotype différent.

Chaque sérotype comprend plusieurs génotypes d'origines géographiques diverses et rendant les souches plus ou moins virulentes. Il a cependant été observé que les sérotypes DENV-2 et DENV-3 ont beaucoup plus souvent été isolés dans les cas de dengue sévères voire mortels que DENV-1 et DENV-4. Enfin il semblerait que les cas de dengue secondaire entraînent plus fréquemment des formes plus graves que lors de primo-infection. L'hypothèse avancée ici serait la potentialisation de la réplication virale dans les macrophages et monocytes résultant de taux insuffisants d'anticorps circulant.

Il existe une homologie de séquence génétique d'environ 70% entre les différents sérotypes, avec une plus grande similarité entre DENV-1, 2 et 3. L'homologie protéique inter-sérotypique varie quant à elle entre 60 et 80 %.

1.1.4. Cycle de réplication

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

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

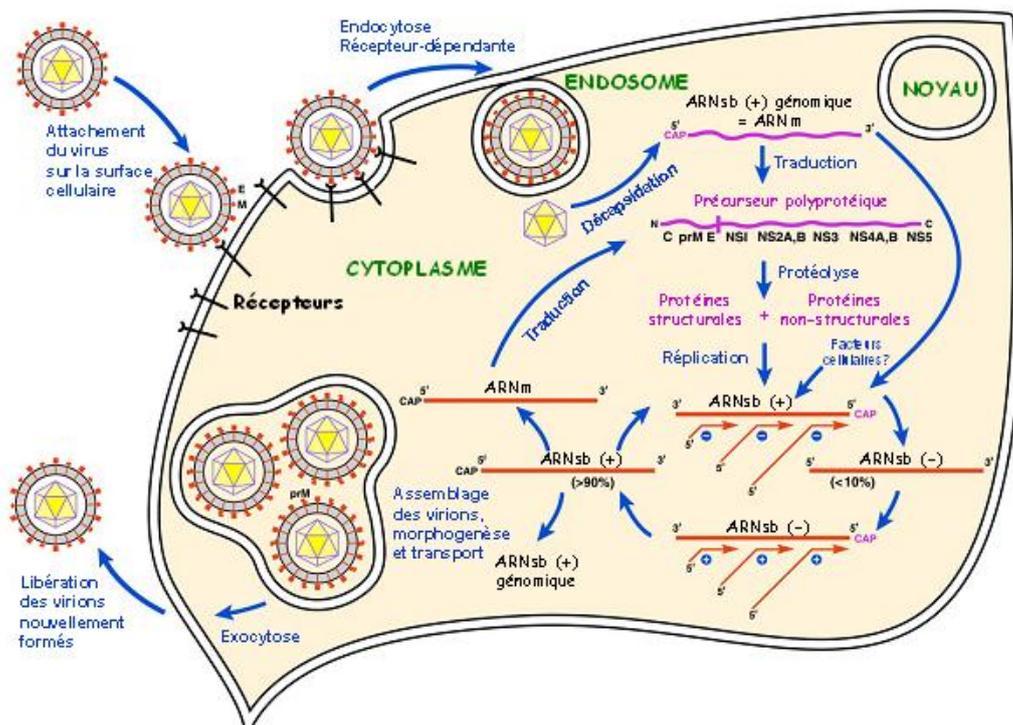


Fig 3. Cycle du virus de la dengue dans une cellule de mammifère.

Source : Institut Louis Malardé.

<http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-virus>

1.1.5. Pathogénie

Malgré la forte virémie observée chez l'Homme lors de cas de dengue, les principaux sites de réplication sont mal connus. Les cellules de la lignée macrocytaire avaient premièrement été évoquées comme lieux de réplifications uniques. Cependant cette hypothèse est aujourd'hui soumise à controverse.

Une étude histologique d'organes obtenus à l'autopsie de cas mortels a permis d'isoler fréquemment le virus du tissu hépatique mais très rarement des autres tissus lymphoïdes secondaires tels que la rate ou les nœuds lymphatiques. Il ne fait donc presque plus aucun doute sur le fait que le tissu hépatique représente un lieu de réplication privilégié lors de cas mortels de dengue. En revanche des RT-PCR réalisées sur ces mêmes tissus on démontré la présence d'ARN viral dans les majorité des tissus hépatique et splénique prélevés ainsi que dans la moitié des échantillons de nœuds lymphatiques. Ceci combiné à l'impossibilité d'isoler le virus entier dans la majorité de ces mêmes tissus splénique et lymphatique pourraient signifier que ces organes jouent plutôt le rôle de sites d'inactivation et dégradation du virus.

La réplication du virus conduit à des effets cytopathiques observables environ 40 heures après le début de l'infection.

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

1.1.6. Aire de répartition

La dengue a été décrite pour la première fois à Philadelphie en 1779 par le Dr. Benjamin Rush même si son origine probable a été identifiée en Afrique. Elle a ensuite été mise en évidence pour la première fois en Afrique de l'Est à la fin du XIXe siècle par Christie (1881) et Hirsch (1883). Depuis la Seconde Guerre Mondiale, l'Asie du Sud-Est présente la plus forte prévalence de dengue au monde. Les 4 sérotypes y ont d'ailleurs été isolés pour la première fois. Après 1945, la campagne de démoustication massive ayant eu lieu en Amérique tropicale pour lutter contre la fièvre jaune a permis d'enrayer par la même occasion les possibles cas de dengue. Cependant, le relâchement progressif dans la lutte contre les vecteurs a contribué à l'augmentation progressive des cas de dengue. La prévalence y est donc aujourd'hui bien plus importante qu'auparavant (la deuxième au monde).

Le virus de la dengue est donc largement présent dans quasiment toutes les régions intertropicales du monde : **Asie du Sud-Est**, Inde, Afrique (Nigéria, Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina Faso...), Polynésie et Micronésie, **Caraïbes** (1963), **Amérique centrale**, Amérique du sud, Japon (1922), Australie (1916 - 1918). Cependant, alors qu'en Asie (où la prévalence est toujours la plus élevée) et en Amérique tropicale il s'agit d'un problème de santé publique majeur, la maladie n'est pas considérée comme préoccupante en Afrique. Bien que l'on ne sache pas vraiment pourquoi, l'Afrique à toujours été relativement épargnée. En effet, aucune flambée épidémique n'y a été rapportée à ce jour.

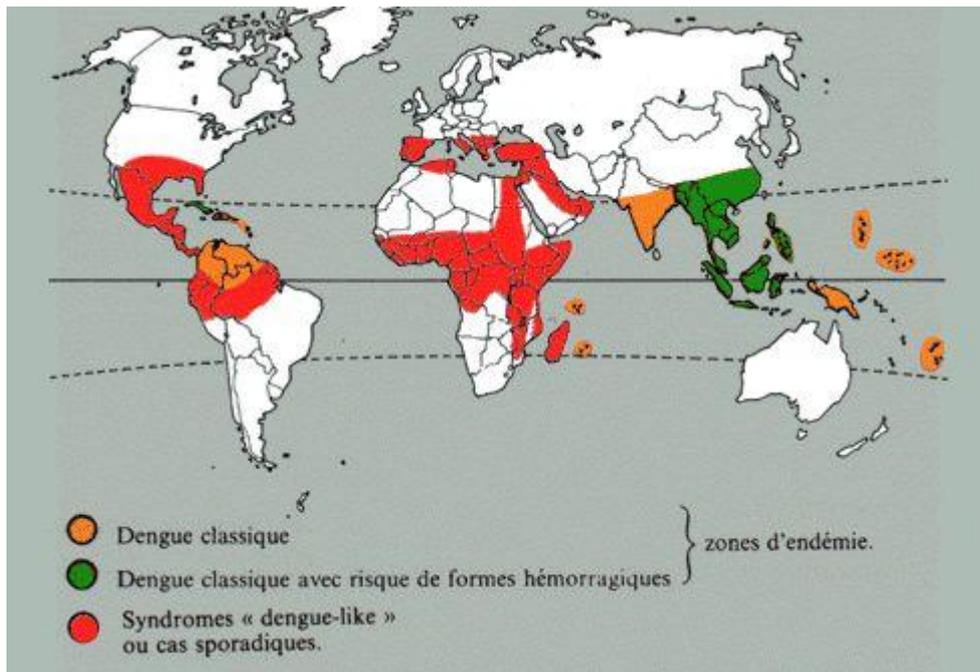


Fig 4. Répartition mondiale des cas de dengue

Source : Université Catholique de Louvain.

<http://sites-test.uclouvain.be/stages-hygtrop/gentilini/407022dengue/EPIDEM/0422-01B.JPG>

1.2. Le virus du Chikungunya (CHIKV)

Ici encore, la majorité des informations qui vont suivre sont tirées de Vaney et Rey (2011), Tsetsarkin & al. (2011), Powers et Logue (2007).

Bien que connu des scientifiques depuis le milieu du XXe siècle, le virus du Chikungunya n'a fait parlé de lui auprès du grand public qu'après les épidémies de 2005-2006 dans les îles de l'Océan Indien, ayant touché plus de 300 000 personnes. Du fait de sa ressemblance clinique forte avec la dengue, et de la prévalence plus importante de celle-ci, il a très souvent été et est encore sous-diagnostiqué au profit de cette dernière.

1.2.1. Classification

Le virus du Chikungunya (CHIKV) appartient quant à lui à la famille des *Togaviridae* et au genre *Alphavirus* qui comprend 28 autres espèces réparties en huit complexes antigéniques différents. Comme nous pouvons le voir dans le tableau 2, CHIKV appartient au complexe Semliki Forest.

Antigenic complex	Species*†
Barmah Forest	Barmah Forest virus (BFV)
Eastern equine encephalitis	Eastern equine encephalitis virus (EEEV)
Middelburg	Middelburg virus (MIDV)
Ndumu	Ndumu virus (NDUV)
Semliki Forest	Bebaru virus (BEBV)
	Chikungunya virus (CHIKV)
	Getah virus (GETV)
	Mayaro virus (MAYV)
	O'nyong nyong virus (ONNV)
	Ross River virus (RRV)
	Semliki Forest virus (SFV)
	Una virus (UNAV)
Venezuelan equine encephalitis	Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV)
	Mosso das Pedras virus (MDPV)
	Everglades virus (EVEV)
	Mucambo virus (MUCV)
	Tonate virus (TONV)
	Pixuna virus (PIXV)
	Cabassou virus (CABV)
	Rio Negro virus (RNV)
Western equine encephalitis	Aura virus (AURAV)
	Sindbis virus (SINV)
	Whataroa virus (WHAV)
	Fort Morgan virus (FMV)
	Highlands J virus (HJV)
	Western equine encephalitis virus (WEEV)
Unclassified	Trocara virus (TROV)
	Salmon pancreas disease virus (SPDV)
	Southern elephant seal virus (SESV)

Tableau 2. Espèces d'Alphavirus et relations antigéniques

Source : Powers & Logue, 2007 – Fondé sur les données du Comité International pour la Taxonomie des Virus

1.2.2. Structure

Tout comme DENV, il s'agit d'un virus enveloppé sphérique dont la capsid est à symétrie icosaédrique. L'enveloppe diffère des *Flavivirus* par le fait qu'elle est constituée de deux glycoprotéines d'enveloppes distinctes E1 et E2 dont les rôles respectifs sont la fusion membranaire (via des endosomes) et la liaison membranaire à la cellule-cible.

Le génôme viral est lui aussi un ARN monocaténaire simple brin de sens positif d'environ 11700 nucléotides.

Cependant, à la différence de celui de DENV, il possède deux cadres de lecture. A l'extrémité 5', le cadre de lecture code pour 4 protéines non structurales responsables de la réplication cytoplasmique des ARN ainsi que de la modulation des réponses cellulaires antivirales. Le

cadre de lecture de l'extrémité 3' est à l'origine, via un ARN sub-génomique, des 3 protéines structurales majeures : E1, E2 et la protéine de capsid. E1 et E2 sont modifiées ultérieurement, lors de leur transport jusqu'à la membrane virale dans des endosomes dérivant de l'appareil de Golgi de la cellule-hôte.

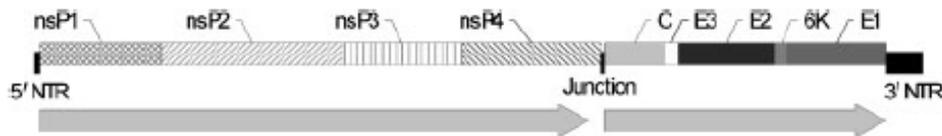


Fig 5. Organisation génomique de la première souche disponible de CHIKV (souche Ross).
Source : Powers & Logue, 2007

1.2.3. Cycle de réplication

Le cycle de réplication de CHIKV est encore largement méconnu. La plupart des mécanismes intracellulaires de réplication n'ont jamais été étudiés et sont donc extrapolés à partir de la connaissance de cycles d'autres *Alphavirus*.

A la différence de DENV, la réplication de CHIKV aurait lieu quasi exclusivement dans le cytoplasme de la cellule-hôte. (Solignat *&al.*, 2009)

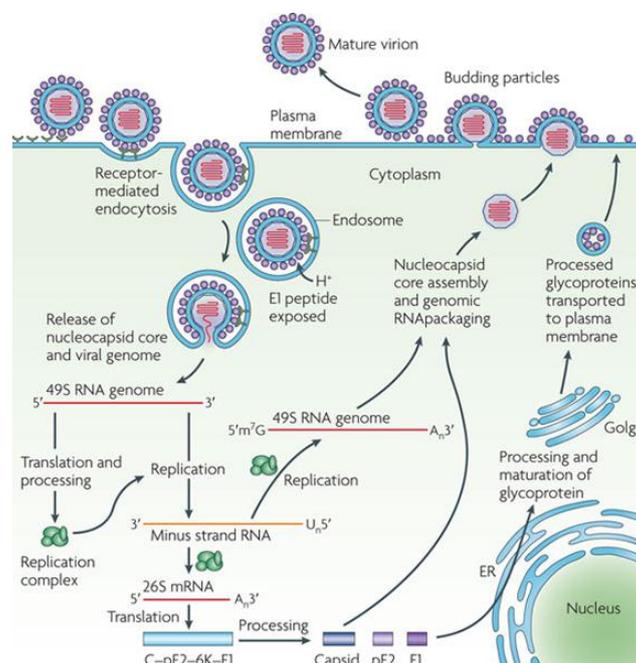


Fig 6. Cycle de réplication supposé du CHIKV dans une cellule de mammifère.

Source : Nature Reviews, 2010

http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n7/box/nrmicro2368_BX2.html

1.2.4. Pathogénie

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

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

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

1.2.5. Aire de répartition

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

Son aire de répartition s'étend donc aujourd'hui à toute l'Afrique sub-saharienne et l'Asie du Sud-Est et aux îles de l'Océan Indien. En 2007, le virus est endémique dans 23 pays des régions citées précédemment.

De plus, une étude phylogénétique a suggéré l'Afrique de l'Est comme la provenance vraisemblable du virus.

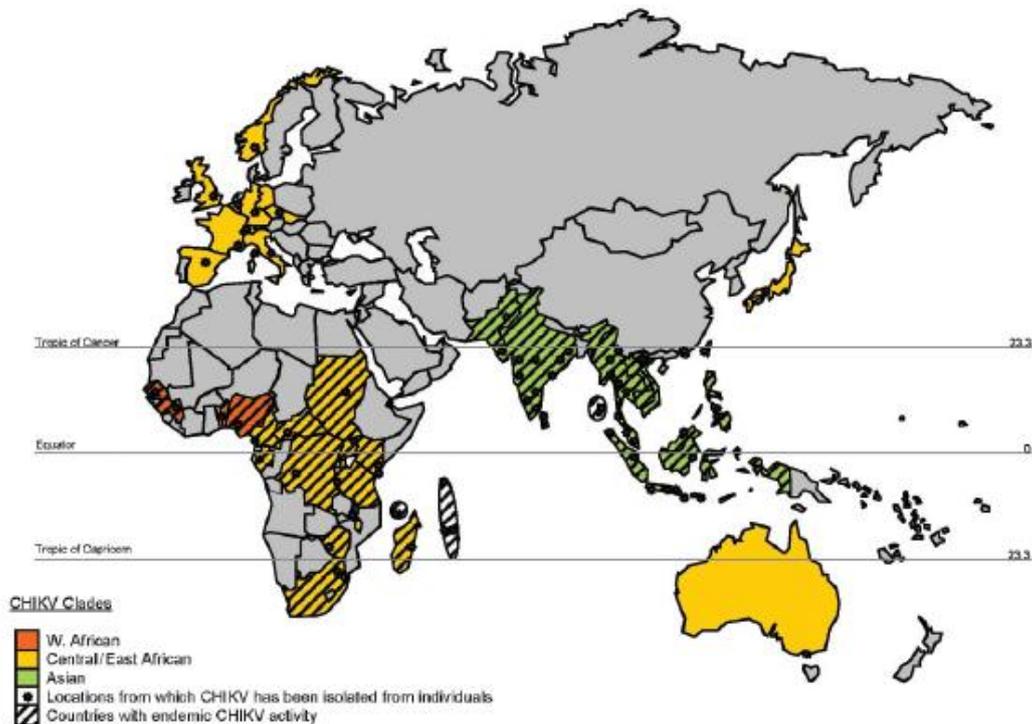


Fig 7. Distribution mondiale du virus du chikungunya.

Source : Powers & Logue, 2007.

2. Deux maladies, un vecteur commun

La plupart des informations ci-après sont tirées des publications de Carrieri & al.(2011), Rozeendal (1999), Fontenille (2010) et Relter (2010)

Le concept de vecteur a été évoqué pour la première fois dans l'Antiquité où la relation entre la transmission de maladies et les milieux où pullulent des insectes avait été faite. Ainsi il avait été remarqué une corrélation entre les milieux marécageux et les fièvres dites palustres. Il faut attendre 1848, pour que ce concept devienne plus spécifique, le moustique *Aedes aegypti* étant suspecté de jouer un rôle dans la transmission de la fièvre jaune.

En 1877, Manson démontre pour la première fois une telle relation par la découverte du rôle du moustique *Culex quinquefasciatus* dans la transmission de la filaire de Bancroft. Le concept de maladie vectorielle est ainsi né.

2.1. Définitions

2.1.1. Notion de vecteur

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

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

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

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

2.1.2. Compétence et capacité vectorielle

La **compétence** vectorielle est « l'aptitude **intrinsèque** d'un arthropode hématophage à assurer le développement d'un virus et sa transmission ». Elle mesure ainsi la coadaptation entre un agent pathogène et ses vecteurs.

Elle dépend de l'aptitude du vecteur à s'infecter sur un hôte vertébré, à assurer la transformation biologique de l'agent pathogène (et donc son développement) et à pouvoir le transmettre à une autre hôte vertébré. Le vecteur n'est donc pas immédiatement infectant.

La durée d'acquisition de la compétence au cours de laquelle l'agent pathogène se transforme est appelée cycle extrinsèque. Elle dépend également des préférences trophiques et du comportement du vecteur.

La **capacité** vectorielle d'une population de vecteurs est définie comme le nombre moyen de piqûres que les vecteurs, ayant piqué un individu infectant le jour t , infligent à la population d'hôtes pendant le reste de leur vie, une fois achevé le cycle d'incubation extrinsèque. Autrement dit, elle représente le nombre de piqûres potentiellement infectantes qu'un individu peut générer, par l'intermédiaire de la population vectrice, par unité de temps, et constitue donc un indicateur du risque de transmission de la maladie. (Tran *et al.*, 2005)

C'est donc une valeur calculée, dépendant de paramètres « **extrinsèques** » du vecteur tels que les facteurs anthropiques, climatiques et environnementaux influant sur son aptitude à être abondant, à avoir une longévité suffisante, à entretenir des contacts étroits avec des hôtes réservoirs et vertébrés pour assurer la transmission du virus dans la population.

2.2. Systématique

Tous les vecteurs de la dengue et du chikungunya appartiennent au genre *Aedes* dont la plupart au sous-genre *Stegomyia* et une moindre partie au sous-genre *Diceromyia*. Il font donc partie de la grande famille des *Culicidae*, communément appelés moustiques, et qui regroupe en 35 genres plus de 3500 espèces.

De nombreuses maladies tropicales sont imputables aux moustiques. Cependant, parmi toutes ces espèces, une immense majorité n'est soit pas vecteur d'agents pathogènes pour l'Homme, soit pas vecteur de quoi que ce soit.

2.3. Le genre *Aedes*

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

2.3.1. Généralités

Comme tout moustique, les *Aedes* ont pour la plupart une préférence quant au choix de leur hôte. Ceci est particulièrement vrai pour *Aedes aegypti*, espèce dont l'anthropophilie a largement été démontrée. En revanche, *Aedes albopictus* a longtemps été considéré comme peu sélectif quant au choix de ses hôtes. Ceci lui a donc valu la réputation de mauvais vecteur pendant de nombreuses années.

Ils sont attirés par les odeurs corporelles de leur(s) hôte(s), ainsi que par le dioxyde de carbone et la chaleur qui s'en dégage.

Une étude de Delatte *&al.* s'est intéressée en 2010 aux hôtes préférentiels d'*Aedes albopictus*.

Ainsi dans une première partie, le goût des femelles pour 12 espèces animales (incluant Homme, mammifères familiers, oiseaux et reptiles) a été testé, 6 fois pour chaque espèce. 10 femelles non nourries étaient laissées en présence d'un individu d'une espèce seulement, pendant 90 minutes, et le taux de femelles gorgées in fine a été déterminé.

Lorsque confrontées à un choix d'hôte restreint à une espèce seulement, le taux de femelles gorgées est similaire que l'hôte soit une poule, un Homme, un chien ou un bovin : supérieurs à 70 %. Notons que chez les animaux à sang froid il ne dépasse pas les 10 %.

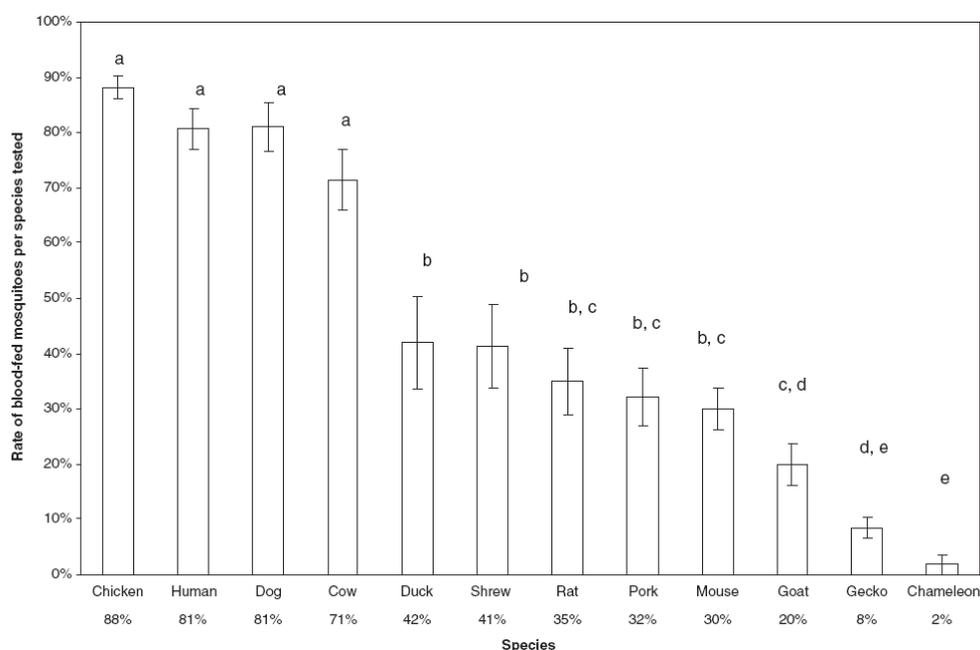


Fig 8. Pourcentage de femelles *Aedes albopictus* s'étant nourries sur l'hôte proposé.
Source : Delatte *&al.*, 2010

En revanche, dans la deuxième partie, le choix entre un hôte humain et l'une des trois autres espèces précédentes (a) ainsi que la chèvre a successivement été offert à 110 femelles moustiques non nourries. Une équivalence de surface de peau disponible entre Homme et espèce test a soigneusement été déterminée. Au terme de 90 minutes, les femelles étaient capturées et congelées. Des tests ELISA ont permis de déterminer l'origine du repas sanguin de chacune des femelles gorgées. Ainsi, lorsque le choix leur est donné entre un hôte humain et un animal pour lequel elles avaient montré un goût particulier dans la première partie de l'étude, les femelles moustiques préfèrent toujours, et de manière significative prendre leur repas sur l'hôte humain.

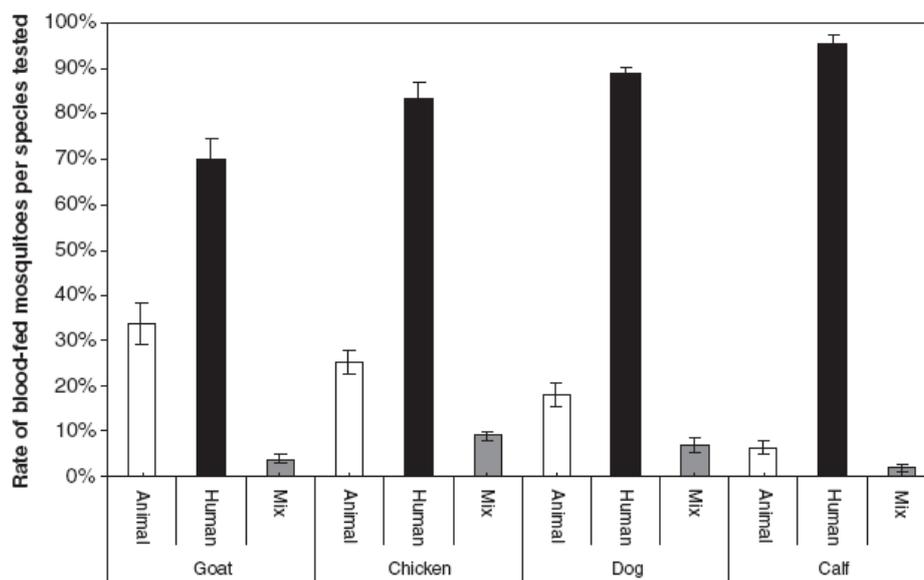


Fig 9. Pourcentage de femelles *Aedes albopictus* s'étant nourries sur l'hôte humain, animal ou les deux (expérience du choix) déterminé par la technique ELISA.

Source : Delatte & al., 2010

Ainsi, s'il a toujours été considéré comme un « piqueur opportuniste » sur la plupart des vertébrés, ces résultats montrent une nouvelle fois qu'*Aedes albopictus*, est lui aussi très anthropophile. De plus ces résultats permettent d'avancer l'idée que dans un environnement à forte densité humaine, *Aedes albopictus* a la capacité de piquer un très grand nombre d'individus. Ceci contredit donc largement le postulat de Gubler qui en 2003 avançait que « pour des maladies urbaines telles que la dengue, la fièvre jaune, le chikungunya et la fièvre de West Nile, une population humaine dont l'espèce piqueuse dominante est *Aedes albopictus* est beaucoup moins exposée au risque épidémique que si *Aedes aegypti* était le moustique majoritaire ».

Il s'agirait donc finalement d'un très bon candidat à la vectorisation humaine d'arbovirose. Il reste néanmoins capable de se nourrir également sur un bon nombre de

vertébrés et le caractère mixte des repas a été mis en évidence dans chaque expérience. Ainsi sa capacité à prendre plusieurs repas sur des espèces différentes dans de courtes périodes de temps soulève le problème de la transmission mécanique inter-espèce ainsi que celui du nombre accru d'hôtes virémiques dans le cas d'arboviroses transmissibles à l'animal, comme c'est le cas pour la dengue et le chikungunya.

Chez tous les moustiques du genre *Aedes*, seules les femelles piquent. Les mâles eux, se nourrissent de nectar. La prise d'un repas sanguin est nécessaire à la maturation des œufs. La digestion et le développement des œufs prennent en général plusieurs jours pendant lesquels la femelle élit un lieux ombragé pour se reposer.

Les œufs sont pondus isolément ou en amas, juste sous la surface de l'eau dans des mares temporaires ou autres biotopes aquatiques dont le niveau d'eau monte et descend. Les femelles peuvent parfois pondre dans des marécages littoraux saumâtres, recouverts par les grandes marées où que des précipitations fortes viennent inonder pendant une durée suffisante. Enfin d'autres peuvent s'adapter aux pratiques agricoles d'irrigation.

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

Classiquement, *Aedes aegypti* est de loin considéré comme le moustique plus important en terme de santé publique dans le monde par son implication dans la transmission de la dengue et du fait de son étroite association avec les habitations humaines combinée à ses habitudes alimentaires très antropophiles. C'est notamment le vecteur de première importance en Asie d'une part par son rôle de vecteur du virus de la dengue mais aussi de la fièvre jaune.

Il s'agit du vecteur primaire par excellence de la dengue en milieu urbain. Ainsi, sa forme « domestique » est rarement retrouvée à plus de 100 m d'habitations humaines. Sa compétence et sa capacité vectorielle pour ce virus sont très élevées.

Il s'agirait également du vecteur historique du virus Chikungunya puisque jusqu'en 2005, il a été identifié comme le vecteur principal lors d'épidémies humaines (de Lamballerie & al/ 2008). Ceci est d'autant plus vrai en Asie du fait de sa forte capacité vectorielle dans cette région du monde. Cependant, une étude épidémiologique menée sur les épidémies de l'Océan Indien aurait soulevé l'hypothèse que sa compétence vectorielle est plus faible que celle d'*Aedes albopictus* pour ce virus.

Aedes albopictus quant à lui est très abondant dans l'environnement dit « péri-domestique » en particulier dans les endroits où la végétation est abondante. Du fait de ses habitudes alimentaires plus variées, incluant un nombre important d'espèces non primates, il a longtemps été considéré comme un vecteur secondaire de la dengue du fait de sa compétence vectorielle jugée de ce fait diminuée. Cependant des épidémies de dengue se sont déclarées dans des endroits où seul ce moustique est présent, comme ce fut le cas à Hawaï en 2001-2002. Depuis 1995, il a été identifié par Mitchell comme le second vecteur d'importance de la dengue et de la dengue hémorragique.

Concernant la transmission du Chikungunya, il a clairement été identifié comme le vecteur principal lors des épidémies de la Réunion, l'île Maurice et de l'Inde en 2005-2006. De plus, la souche de CHIKV responsable de ces épidémies récentes possède une substitution de l'alanine par la valine sur l'acide aminé 226 de la protéine d'enveloppe E1 (A226V) qui augmente de cent fois sa transmissibilité à *Aedes albopictus*. Ce génotype est maintenant largement prédominant dans toutes les épidémies récentes de Chikungunya, bien que le virus original ne provienne pas de la même souche (Schuffenecker *&al.*, 2006) (comme c'est le cas avec l'épidémie Indienne de 2006 ou de l'Italie en 2007 où cette mutation a été acquise après l'émergence du virus dans le pays). Il s'agit donc d'un phénomène rare dit de « convergence évolutionnelle » résultant de la pression de sélection à laquelle le virus, contraint de s'adapter à un nouveau vecteur, a été soumis (De Lamballerie *&al.*, 2008).

Ceci a donc augmenté le nombre de zones géographiques à risque, en regard du pouvoir de colonisation d'*Aedes albopictus* qui ne cesse de s'étendre.

Enfin, d'autres membres du genre *Aedes*, tels *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus* et *Aedes opok* pour le sous-genre *Stegomyia* ou encore *Aedes frucifer* et *Aedes taylori* pour le sous-genre *Diceromyia*, sont impliqués dans la transmission zoonotique de la dengue et du chikungunya. Ce sont donc les vecteurs des cycles ruraux ou sylvatiques de ces deux maladies, dont nous reparlerons plus tard.

2.3.3. Aires de repartition d'*Aedes albopictus* et d'*Aedes aegypti*

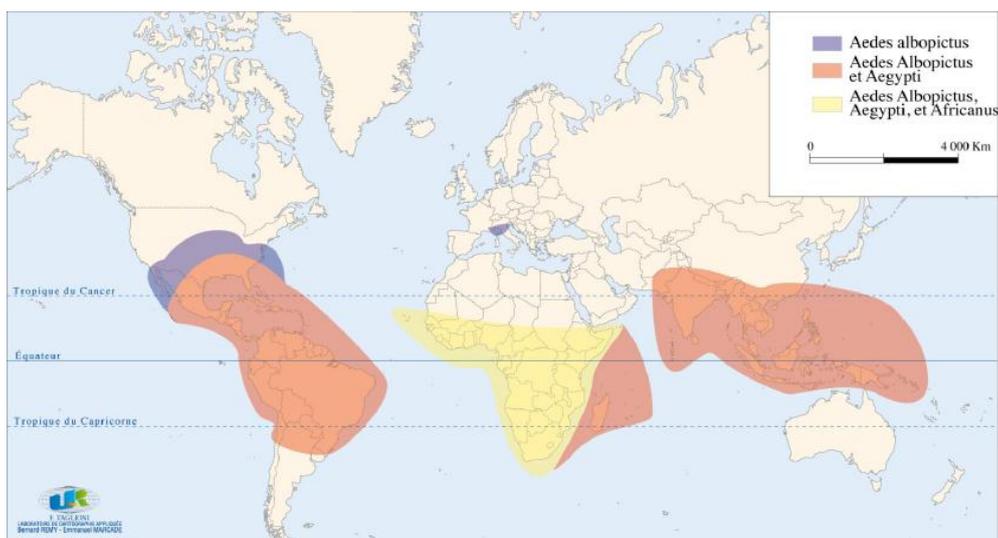


Fig 10. Répartition mondiale d'*Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* en 2007

Source : INVS 2007, Charrel & alii

Comme nous pouvons le constater sur cette carte (**Fig 9.**), ces deux espèces sont essentiellement réparties dans les zones inter-tropicales. Cependant, nous remarquons qu'*Aedes albopictus* se retrouve également à des latitudes plus tempérées que sont l'Europe du sud ou le sud des Etats-Unis.

Bien qu'*Aedes aegypti* ait été établi en Europe jusqu'à Brest ou Odessa, il en a disparu au milieu du XX^e siècle pour des raisons encore inconnues et n'y a plus été détecté depuis (mis à part quelques interceptions sporadiques de spécimens à Madère -Portugal- ou dans le Caucase) (Medlock & al., 2012).

En Asie du Sud-Est, *Aedes aegypti* semble plus compétitif qu'*Aedes albopictus*, qu'il aurait remplacé progressivement à partir du XX^e siècle à mesure que l'urbanisation grandissait.

Cependant dans le reste du monde, les néo-populations d'*Aedes albopictus* tendent à remplacer *Aedes aegypti* comme ce fut le cas à Mayotte après 2006.

Enfin, en Europe de l'Ouest, objet de notre étude, *Aedes albopictus* est le seul vecteur connu de la dengue et du chikunguya.

2.3.4. *Aedes albopictus*

Originaire d'Asie du Sud-Est, il a été décrit pour la première fois par Skuse en 1894, à Calcutta en Inde. *Aedes albopictus* a été introduit au cours du XIX^e siècle dans certaines îles du Pacifique occidental et de l'Océan Indien (Madagascar, La Réunion). Jusqu'en 1980, sa

présence se limitait donc à l'Asie du sud-est, au Japon, à la Corée et au Sud-Ouest de l'Océan Indien. Il s'est ensuite largement répandu grâce au commerce massif de pneumatiques usagés. Il est donc maintenant présent partout dans le monde y compris en Europe où il a été rapporté dans 20 pays à ce jour.

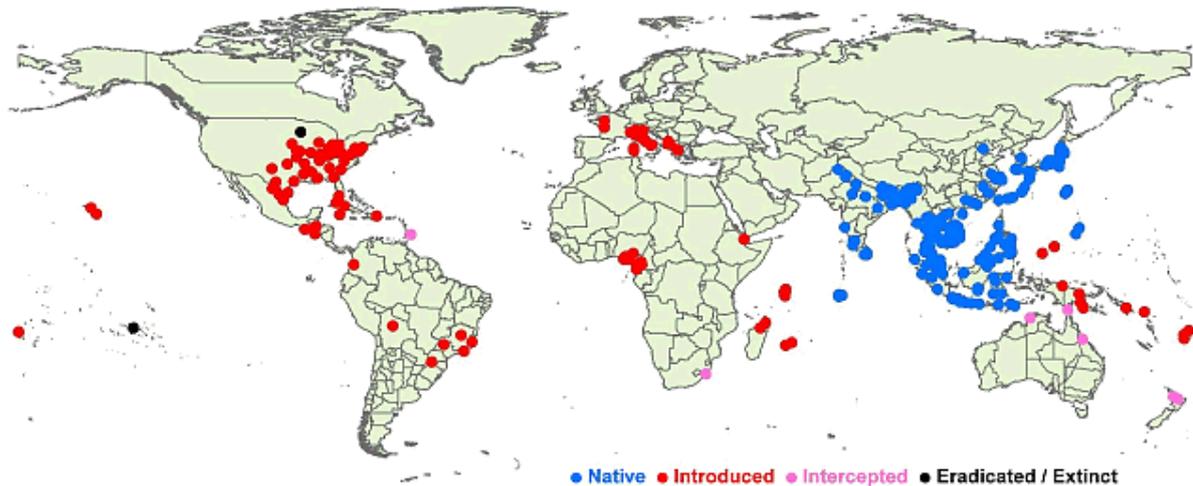


Fig 11. Répartition mondiale d'*Aedes albopictus* en 2000

Source : <http://www.landcareresearch.co.nz>

La colonisation de l'Europe a débuté à la fin des années 1970 par l'Albanie où la présence du moustique a été rapportée pour la première fois en 1979. Il a ensuite gagné l'Italie (1990), la France et la Belgique (2000), la Serbie et le Monténégro (2001), l'Espagne et la Suisse (2003), la Croatie (2004), la Bosnie-Herzégovine, la Grèce, les Pays-Bas et la Slovénie (2005). Sa première détection en France a eu lieu en 1999 dans un village de l'Orne (Normandie) tandis que son implantation remonte à 2004.

Sa présence est aujourd'hui bien établie en Italie et Albanie, ainsi que dans le Sud-Est de la France. Des individus sont aussi fréquemment observés en Espagne et en Belgique.

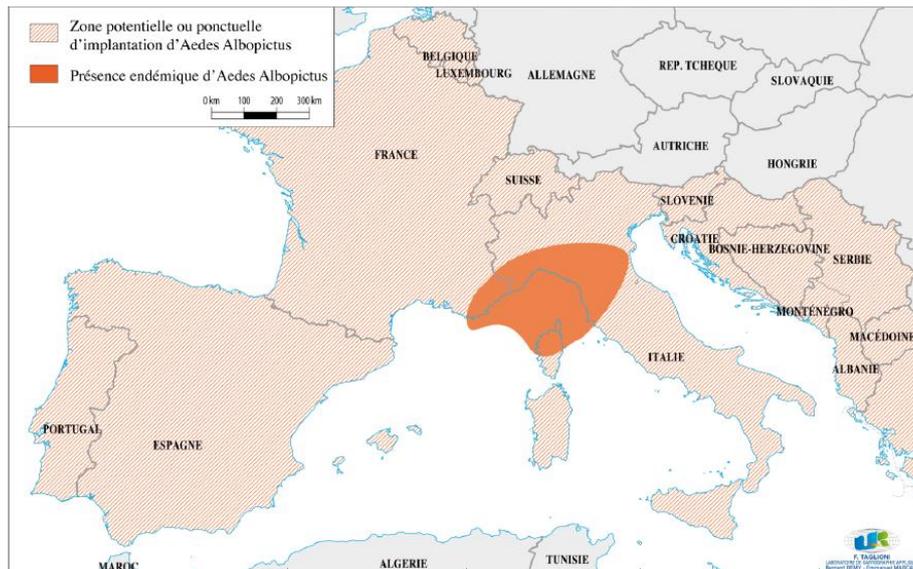


Fig 12. Localisation des *Aedes albopictus* en Europe en 2007

Source : INVS 2007, Charrel & al

Bien que sa capacité de vol soit faible, c'est un moustique dit « conquérant » de par sa forte aptitude de dissémination. Ces moustiques voyagent communément sous la forme d'œufs (ou parfois de larves) dans les pneus usagés ayant contenu ou contenant encore des eaux de pluie résiduelles. Il peut également être introduit lors de l'importation de plantes tropicales transportées avec de l'eau ou tout simplement dans des véhicules lorsque les adultes sont agressifs et abondants dans une région. C'est de cette manière que l'espèce a très probablement colonisé la Côte d'Azur au départ d'Italie.

Aedes albopictus est caractérisé par un corps couvert de taches noires et blanches, ce qui lui vaut le nom de moustique « tigre ».



Fig 13. *Aedes albopictus*

Le cycle de reproduction (décrit dans la **figure 13**) est court. Chaque femelle donne de ce fait naissance à de multiples générations de nouveaux moustiques chaque année (l'espèce est dite multivoltine).

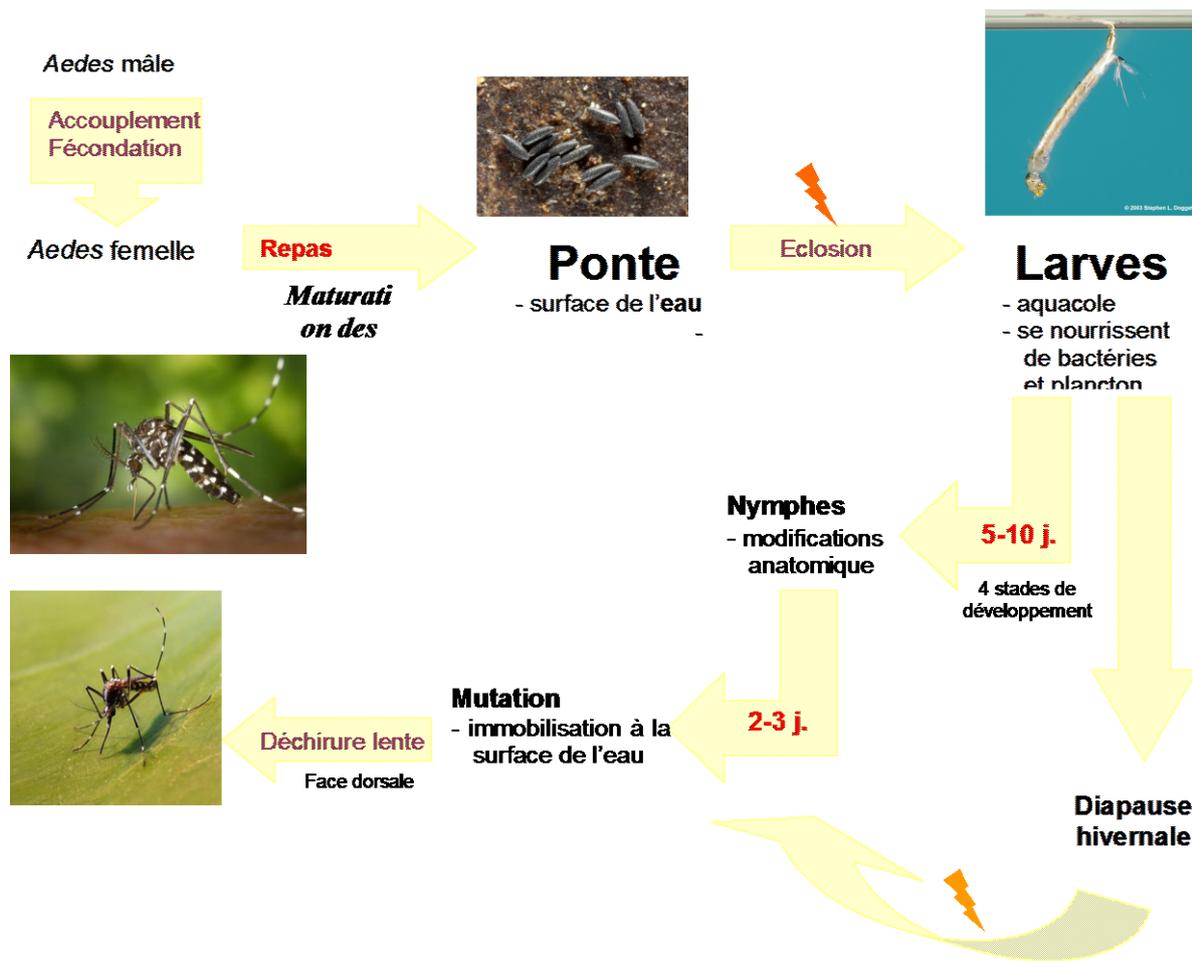


Fig 14. Cycle de reproduction d'*Aedes albopictus* en climat tempéré.

Source : Caroline Didier. A partir de <http://www.albopictus.eid-med.org/images/albo06/video/video.swf>
 Source photos : www.eidatlantique.eu

Une femelle adulte ne s'accouple qu'une seule fois. Après le repas sanguin, elle se repose et ne pique plus jusqu'à maturation des œufs puis ponte. Ce délai entre l'ingestion de sang et la ponte est appelé cycle trophogonique. Il dure 4 à 5 jours. Puis un nouveau repas sanguin sera à l'origine d'une nouvelle ponte et ainsi de suite jusqu'à la mort de l'animal. Une fois infecté, l'individu l'est à vie et la femelle peut transmettre le virus à sa descendance. Ceci combiné à sa longévité relativement longue en font un vecteur particulièrement capable.

Ses gîtes larvaires naturels sont les creux des arbres ou de roches, les souches de bambous, ou autres petites collections d'eau. Eventuellement, il peut aussi pondre dans des récipients artificiels péri-domestiques tels des vieux pneus, pots ou boîtes de conserve, ou encore domestiques (cuvettes, gouttières, citernes...). Il est présent surtout dans les zones rurales et péri-urbaines mais s'adapte aussi très bien à l'environnement urbain, en présence

d'espaces verts, comme c'est le cas à Singapour, où ce moustique est totalement ubiquiste (Kasai *&al.*, 2011).

Les œufs peuvent résister pendant des mois à la dessiccation et n'éclosent que lorsqu'ils sont recouverts par de l'eau. Dans les régions où les hivers sont froids (comme c'est le cas en Europe), les représentants de l'espèce survivent donc à ces périodes sous forme d'œufs quiescents.

Ceci lui permet donc de s'adapter à des conditions climatiques et des biotopes particulièrement variés, le rendant plus efficace qu'*Aedes aegypti* à l'échelle mondiale. Ainsi une étude de Delatte *&al.* (2010) a montré en 2009 que sa médiane de survie était aussi bonne voir meilleure à 15°C qu'à 30°C.

3. Les hôtes, individus réceptifs

Que l'on considère le virus de la dengue comme celui du chikungunya, ils ont toujours été considérés comme strictement primatophiles, c'est-à-dire capable de se répliquer et se multiplier uniquement dans les cellules des primates. Les autres espèces seraient donc des hôtes accidentels ne pouvant être de se fait que des culs de sacs épidémiologiques.

Ces deux maladies sont donc considérées comme des zoonoses du fait qu'elles peuvent théoriquement être transmises d'un primate non humain à un humain. Cela peut par exemple être le cas lors du passage d'un voyageur en forêt endémique, et piqué par un moustique s'étant préalablement gorgé sur un singe virémique. C'est ce que l'on appelle le cycle sylvatique de la dengue.

Cependant, de nos jours, l'Homme est devenu le réservoir principal de ces deux maladies, notamment en milieux urbains où les vecteurs s'infectent sur les humains virémiques et le transmettent à de nouveaux hôtes, humains eux aussi. Ceci est particulièrement vrai pour la dengue et son vecteur primaire *Aedes aegypti*.

Le cycle de la maladie ne fait en pratique plus intervenir que l'Homme en tant que vertébré, et un vecteur arthropode hématophage. On parle alors d'anthropozoonose.

3.1. L'homme, hôte sensible

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

3.1.1. Présentation clinique

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

3.1.1.1. Spécificités propres au virus de la dengue

La source principale du paragraphe provient ici de l'organisation mondiale de la santé et de la seconde édition des recommandations publiées en 1997.

Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1997, une infection par le virus de la dengue peut être asymptomatique, se présenter sous la forme d'une « fièvre dengue indifférenciée » (DF) ou sous une forme de dengue hémorragique avec ou sans syndrome de choc (DHF, DSS)

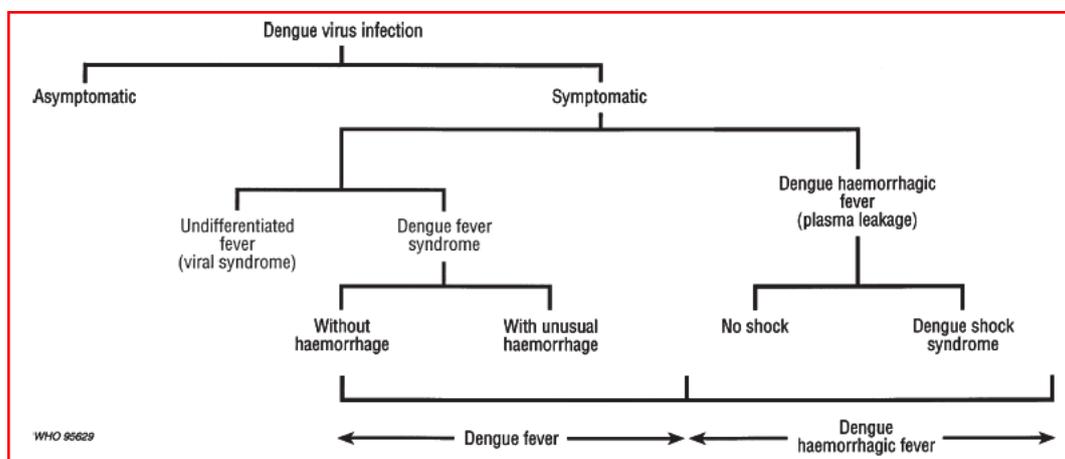


Fig 15. Manifestations cliniques d'une infection par le virus de la dengue

Source : WHO 1997 – Dengue hemorrhagic fever : diagnosis, treatment, prevention en control. 2nd edition

La présentation clinique d'une infection par le virus de la dengue dépend souvent de l'âge de l'individu.

Généralement, les nourrissons et jeunes enfants présentent une fièvre indifférenciée avec éruption maculo-papulaire.

Les adolescents et adultes développent plus facilement la forme la plus classique de la maladie avec une fièvre modérée à sévère s'accompagnant de myalgies et arthralgies intenses (la « fièvre dengue »). Selon la sévérité du cas, la fièvre peut également présenter deux pics d'intensité et être associée à des douleurs oculaires, des nausées ou vomissements et de l'érythème d'intensité variable. De plus, les manifestations hémorragiques mineures telles que des pétéchies ou autres hémorragies cutanées, gingivorragies et épistaxis ne sont pas rares. Le taux de mortalité de la forme DF de la dengue ne dépasse généralement pas 1%. Il s'agit dans ces rares cas de fièvre dengue avec complications hémorragiques inhabituelles (saignements gastro-intestinaux, épistaxis franc, saignements gingivaux, hématurie...). Au niveau des examens paracliniques une leucopénie non spécifique est fréquente, parfois accompagnée de thrombopénie.

La dengue hémorragique se caractérise quant à elle par quatre entités cliniques majeures que sont une forte fièvre, des phénomènes hémorragiques importants, une hépatomégalie ainsi qu'une défaillance circulatoire. L'élément différenciant une fièvre dengue avec composante hémorragique, de la dengue hémorragique est que cette dernière s'accompagne d'une fuite plasmatique se distinguant par une hémococoncentration (élévation de l'hématocrite), une hypo-protéïnémie et des phénomènes de transsudation. Cette fuite plasmatique est à l'origine d'une hypovolémie pouvant conduire à un phénomène de choc. Une thrombocytopénie modérée à marquée accompagnée d'une hémococoncentration est un signe paraclinique distinctif de la DHF. Ces manifestations cliniques sont plus ou moins importantes en fonction de la sévérité de l'atteinte et peuvent revêtir des formes très variées.

Ainsi chez l'enfant par exemple, elle peut se confondre au début avec des symptômes banals de la DF. Sinon, les signes hémorragiques les plus fréquents sont des ecchymoses et bleus spontanés ainsi que des saignements incoercibles au site de ponctions veineuses. On retrouve également de nombreux pétéchies notamment sur les muqueuses buccales, voire des saignements gingivaux accompagnés d'épistaxis. L'hépatomégalie est sensible notamment dans les premiers temps de la phase fébrile. Les fuites plasmatiques quant à

elles, commencent à s'observer généralement à la fin de la phase fébrile (entre J2 et J7) qui constitue de ce fait une phase critique de la maladie. Une chute rapide de la température s'accompagne de signes de perturbations circulatoires dont la sévérité dépend directement de l'intensité de la fuite plasmatique et qui va conditionner l'évolution clinique ultérieure. Si la plupart des patients guérissent rapidement avec la mise en place d'une fluidothérapie adaptée, l'atteinte est parfois tellement importante que la fuite plasmatique entraîne l'apparition d'un syndrome de choc.

Comme nous venons de le dire, le syndrome de choc apparaît généralement entre le deuxième et septième jour de fièvre, au moment de la chute de la température ou juste après. Le patient présente alors de signes de choc hypovolémique tels que une tachycardie associée à un pouls faible et rapide, une peau froide et congestionnée, des muqueuses pâles à cyanosées. Une douleur abdominale aiguë concomitante est fréquente. La pression artérielle chute dramatiquement.

La durée de cette phase est généralement courte (entre 12 et 24 h) et la survie du patient dépend entièrement de l'efficacité des soins et de la rapidité d'action. Un choc non corrigé se complique rapidement (effusion pleurale, ascite, acidose métabolique, défaillances organiques multiples et hémorragies généralisées et leurs conséquences –ex. hémorragies intracrâniennes et coma, convulsions...-) et son issue est le plus souvent fatale. En revanche, la convalescence lors de syndrome de choc correctement pris en charge est le plus souvent courte et sans anomalies.

Alors que la convalescence lors de DF peut se faire avec récurrence de l'asthénie et des arthro-myalgies, celle de la DHF se passe le plus souvent de fatigue prolongée.

A mesure que les épidémies de dengue ont pris de l'ampleur, nous avons pu observer des cas de DF ou DHF avec des manifestations cliniques inhabituelles, notamment l'augmentation du nombre de cas présentant des symptômes neurologiques sévères type convulsions, pertes de conscience ou parésie transitoire.

3.1.1.2. Spécificités propres au virus du chikungunya

La maladie tient son nom du mot Makondé qui signifie « celui qui se tient courbé » du fait que les douleurs articulaires sont un signe quasi-constant dans son évolution (Higgs et Ziggler, 2010).

Il s'agit d'une maladie fébrile, généralement non mortelle et auto-limitative. Cependant, des symptômes de sévérité variable peuvent persister plusieurs mois. Usuellement on observe une fièvre élevée (> 39°C) pouvant durer jusqu'à 10 jours, des arthralgies et éruptions cutanées, le plus souvent érythémateuses. Elle se compose de trois phases : aiguë, sub-aiguë et chronique.

Lors de la phase aiguë on observe souvent une poly-arthrite très douloureuse et débilitante qui conduit deux tiers des patients à être hospitalisés. Après la phase aiguë, qui dure généralement 7 jours, ces symptômes peuvent persister et/ou réapparaître pendant de nombreuses années après l'infection. D'autres symptômes tels que céphalées, douleurs rétro-orbitaires, manifestations neurologiques et hémorragiques, désordres gastro-intestinaux, myocardites peuvent parfois être observés. Cependant ce sont des symptômes plutôt atypiques que l'on a notamment observé lors des épidémies récentes de 2005-2006 dans l'océan Indien. On peut y ajouter des (méningo)-encéphalites et transmissions materno-fœtales. Ceci est associé à un taux de mortalité plus élevé, notamment chez des sujets débilisés tels les très jeunes enfants, vieillards et individus ayant une maladie concomitante. La souche isolée au cours de ces épidémies aurait de plus une virulence accrue bien que la mutation A226V dont nous avons parlé précédemment semble n'y être pour rien.

D'un point de vue paraclinique on peut observer une monocytopénie, lymphopénie, granulocytose et thrombopénie. Cependant ces paramètres sont assez variables et non spécifiques et n'aident bien souvent pas au diagnostic (Powers & Logue, 2007).

La phase sub-aiguë débute à la fin de la période de virémie et se caractérise au plan clinique par une résolution des symptômes, notamment la fièvre. Les douleurs articulaires peuvent persister mais sont moins intenses. Au plan biologique et histologique on observe une normalisation de la formule leucocytaire, une infiltration importante des organes lymphoïdes par des macrophages et la présence d'ARN viral dans les organes lymphoïdes, le foie, les méninges, les articulations et les muscles (Labadie & *al.*, 2010).

Enfin lors de la phase chronique, il y a persistance des douleurs articulaires. Chez la plupart des patients, la disparition définitive de ces symptômes se fera en quelques mois même si Brighton, McGill et Callister ont décrit des cas de douleurs articulaires persistant pendant plusieurs années voire aboutissant à des problèmes articulaires chroniques chez 12

% des patients. Dans de très rares cas des manifestations rhumatismales peuvent mener à une destruction articulaire 15 ans après infection.

On observe une persistance de macrophages activés, d'ARN et antigènes viraux pendant plus de deux mois dans le foie et les organes lymphoïdes.

En 2010, une étude de Labadie *&al.* a donc soulevé l'hypothèse que l'inflammation continue due à la persistance virale notamment dans les tissus lymphoïdes et le foie en serait la cause, réfutant ainsi celle d'une auto-immunité induite par la primo-infection virale. Les macrophages joueraient donc le rôle de réservoir de l'infection et l'ARN viral y persistant aurait des capacités de réplication *de novo* sur de longues périodes.

Les manifestations cliniques sont généralement plus légères chez l'enfant.

3.1.2. Cinétique des marqueurs et éléments de diagnostic

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

3.1.2.1. La dengue

Ce paragraphe est intégralement tiré de la publication de Najioullah *&al.*, de 2012.

Un diagnostic biologique précoce, rapide et fiable est essentiel pour la prise en charge des cas cliniques suspectés de forme sévère de dengue. Le diagnostic virologique est également nécessaire à la surveillance épidémiologique.

Une thrombopénie progressive, maximale entre les quatrième et septième jours de la maladie, pouvant être très sévère est un élément remarquable lors d'une suspicion de dengue. Une lymphopénie précoce, présente dès le début de la virémie, dure 3 à 5 jours, tandis que la neutropénie secondaire est maximale entre les quatrième et sixième jours de la maladie. De leur précocité et sévérité dépend celle de la maladie. Une numération de formule sanguine en phase critique permet donc de dépister un éventuel début de syndrome de fuite plasmatique.

L'apparition de la fièvre coïncide avec la dissémination du virus dans l'organisme. Elle a lieu 2 jours après le début de la virémie.

La réponse immunitaire de l'hôte diffère ensuite si l'on est en présence d'une dengue primaire ou secondaire. Dans le premier cas, les IgM apparaissent en premier, environ 5 jours après le début de la fièvre tandis que les IgG apparaissent quelques jours plus tard et persistent à des taux modérés. Au contraire, lors d'une infection secondaire, elle apparaissent de manière précoce et persistent à des taux élevés. Les IgM ont une cinétique proche de celle de l'infection primaire mais un peu plus précoce et à des taux plus faibles. Elles ne sont pas détectées chez 30% des patients.

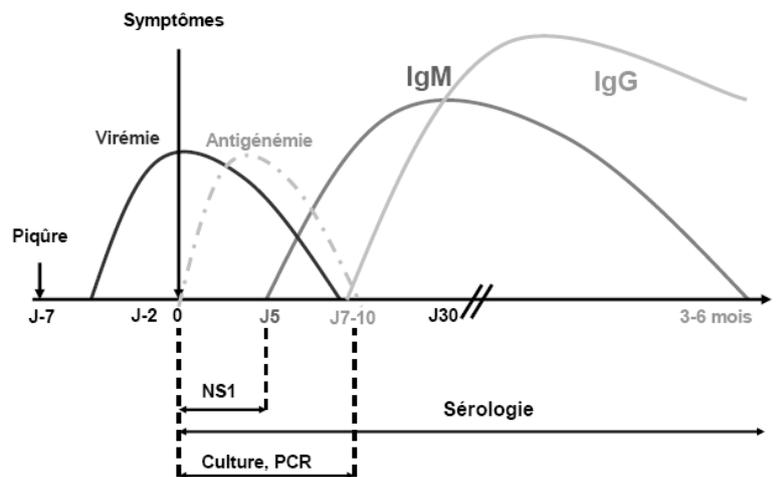


Fig 16. Cinétique des marqueurs biologiques au cours des primo-infections par les virus de la dengue ou du Chikungunya

Source : Najioullah &al. 2012, à partir de Institut Pasteur, CNR des arbovirus

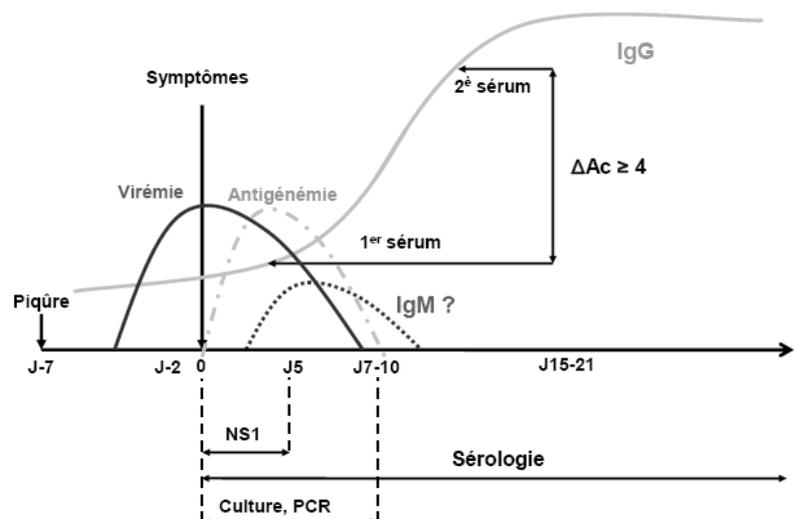


Fig 17. Cinétique des marqueurs biologiques de dengues secondaires

Source : Najioullah &al. 2012, à partir de Institut Pasteur, CNR des arbovirus

Les différentes méthodes de diagnostic doivent donc prendre en compte le délai entre le prélèvement et l'apparition des signes cliniques. Ainsi pendant la phase précoce (entre J0 et J5) les techniques diagnostiques directes sont à privilégier. Au contraire après J7 on utilisera des méthodes indirectes. Entre les deux, l'utilisation des deux types de méthode est conseillée.

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

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

Les trois premières sont les techniques qui étaient utilisées avant l'avènement des techniques ELISA et la commercialisation de plusieurs kits.

Le HI est simple, sensible et reproductible mais ne permet pas d'identifier le sérotype et le risque de réaction croisée avec d'autres Flavivirus est non négligeable. Il est de plus nécessaire d'avoir deux sérums pour objectiver la séroconversion, ce qui est rare en pratique.

La RFC présente un intérêt relatif car la mise en évidence des anticorps est plus tardive et limitée dans le temps.

Parmi les méthodes de séroneutralisation, la plus utilisée est celle des réductions de plages de lyse utile notamment lors d'enquêtes épidémiologiques. Elle permet de grossièrement différencier dengue primaire et secondaire et de déterminer le sérotype lors de dengue primaire. Elle est cependant longue, coûteuse et délicate et donc peu utilisée en routine.

Les tests ELISA et immunochromatographiques, dont les méthodes varient énormément, permettent de manière générale de détecter les IgM et IgG spécifiques de la dengue et prennent une place prépondérante en routine même s'ils n'apportent pas de diagnostic de certitude. Deux principes ont été développés : les techniques indirectes et l'immunocapture. Ainsi, la détection d'IgG ne permet pas d'affirmer une infection récente mais seulement que le sujet a été en contact avec le virus. L'ELISA indirect semble donc plus approprié aux études de séroprévalence tandis que l'ELISA capture est plus pertinent pour le diagnostic d'infections récentes. De la même façon les IgM persistant jusqu'à trois mois lors de dengue primaire, elles ne témoignent pas nécessairement d'une infection récente. Elles peuvent également être faussement positives.

L'ELISA ne permet pas d'identifier le sérotype. Cependant ces techniques permettent dans la majorité des cas de distinguer dengue primaire et secondaire (rapport IgM/IgG, avidité des IgG, kits ELISA capture qui ne détectent qu'un taux élevé d'IgG correspondant à une infection secondaire...).

Certaines de ces méthodes ont été modifiées pour détecter les IgA, qui persistent moins longtemps et peuvent être retrouvées dans la salive, et les IgE qui seraient significativement plus élevées chez des patients présentant un tableau DHF/DSS. Enfin une technique a été adaptée pour identifier le sérotype mais reste moins fiable en cas de dengue secondaire.

Parmi les méthodes directes on trouve :

- la détection des antigènes viraux
- l'isolement viral
- la RT-PCR quantitative
- la RT-PCR en temps réel

Concernant la détection d'antigène, on utilise principalement des anti-corps monoclonaux de la protéine NS1 qui peut être excrétée et détectée chez des patients jusqu'à J9 voire J14. Cela permet donc d'identifier une infection en cours d'évolution et a également permis de diminuer les réactions croisées. Il semblerait que les taux de détection de l'antigène NS1 augmentent parallèlement à la virémie. Cependant la sensibilité et la spécificité de ce test sont médiocres et nécessitent qu'il soit combiné aux méthodes citées précédemment. Sa rapidité et simplicité d'action en font une bonne méthode de dépistage d'urgence, plus précoce (J1 à J5) et permettant donc une meilleure prise en charge. Un résultat négatif doit conduire à la poursuite du diagnostic car le risque de faux négatif n'est pas négligeable.

L'isolement viral est considéré comme le *Gold Standard* dans le diagnostic de l'infection. Il existe quatre méthodes dont la plus couramment employée est la culture sur lignée cellulaire de moustique. On observe l'apparition d'effets cytopathiques en sept à quinze jours. Une confirmation et sérotypage sont effectués par immunofluorescence indirecte ou RT-PCR (sérotype uniquement). La culture peut être affectée par une trop faible virémie et dépend donc directement du délai entre le prélèvement et l'apparition des signes cliniques (idéalement < 5 jours). Elle reste aujourd'hui l'apanage des CNR ou laboratoires de recherche.

Plusieurs RT-PCR qualitatives conventionnelles, détectant et typant le DENV ont été développées. Celle ayant la meilleure sensibilité serait la RT-PCR de Lanciotti.

Les RT-PCR en temps réel permettent cependant une détection plus rapide. Elles ont été développées selon deux techniques : TaqMan et SybrGreen. La majorité d'entre elles permettent la quantification du virus dans le sang. Plusieurs paramètres semblent ainsi influencer sur la charge virale plasmatique au cours d'une infection. La durée entre le prélèvement et le début des signes cliniques en est un élément déterminant mais elle pourrait aussi varier en fonction du sérotype et du fait que l'on soit en présence d'une dengue primaire (virémie plus élevée) ou secondaire. La clairance du virus et des complexes immuns serait plus lente dans les DHF/DSS.

Ces méthodes sont de plus en plus utilisées dans le diagnostic précoce d'une infection et nécessiteraient une meilleure standardisation pour leur emploi en routine.

3.1.2.2. Le chikungunya

Sur le plan biologique, les modifications sont relativement non spécifiques. Il existe d'importantes modifications des taux sanguins de lymphocytes et de plaquettes en phase aiguë d'infection par le CHIKV. Cette lymphopénie semble toucher toutes les sous-populations lymphocytaires. Sa durée, courte chez l'enfant, est variable chez l'adulte. Il existe également une diminution plus modérée voire très modérée chez les enfants de moins de 2 ans du nombre de plaquettes. La protéine C réactive est le plus souvent inférieure à 50mg/litre. Il y a une élévation fréquente des transaminases (Gauzères, 2011).

Globalement, le virus chikungunya fonctionne sur le même modèle que celui de la dengue. La virémie apparaît un jour avant le début des signes cliniques et dure environ jusqu'à J7. La réponse immunitaire commence à partir du quatrième ou cinquième jour avec l'apparition des IgM qui peuvent persister plusieurs semaines ou mois. Les IgG quant à elles sont détectables aux alentours du 15^e jour et persistent plusieurs années. Il existe cependant des réactions croisées avec les IgM de la dengue.

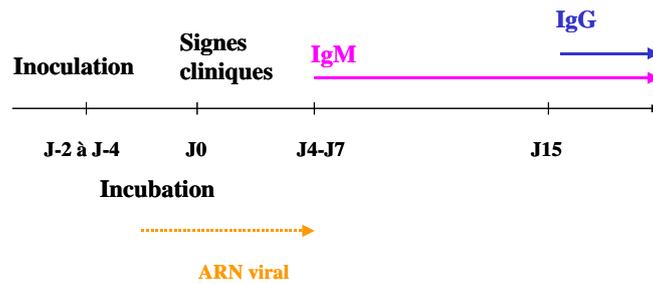


Fig 18. Cinétique des marqueurs biologiques d'une infection à CHIKV.

Source : JAFFAR-BANDJEE & MICHAULT
http://www.chikungunya.fr/article.php?id_article=22

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

3.1.3. Quelques chiffres

3.1.3.1. La dengue

La dengue est l'arbovirose la plus répandue dans le monde. Sa prévalence est la plus élevée en Asie tropicale, Amérique tropicale et sub-tropicale alors qu'elle est la plus faible en Afrique.

Son incidence mondiale a fortement augmenté dans les dernières décennies. Plus de 2,5 milliards de gens vivraient aujourd'hui dans des zones à risque épidémique. Cela représente 40% de la population mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que 50 à 100 millions d'infections par la virus de la dengue auraient lieu chaque année dans le monde.

Avant 1970, seulement 9 pays avaient connus des épidémies de dengue. La maladie est aujourd'hui endémique dans plus de 100 pays africains, américains, méditerranéens (notamment dans sa partie Orientale), du sud-est asiatique et du Pacifique occidental. Ces deux dernières étant les régions les plus sérieusement affectées (WHO, *fact sheet n° 117*, janvier 2012).

En 2008, le nombre de cas en Amérique, Asie du Sud-Est et Pacifique occidental a dépassé 1,5 millions et en 2010 la barre des 2,2 millions y a été dépassée. Le nombre de cas rapportés récemment ne cesse d'augmenter.

En 2010, pour les Amériques seulement, on a noté 1,6 millions de cas humains dont 49 000 étaient des cas de dengue sévère (DF avec syndrome hémorragique, DHF/DSS).

Le pourcentage de réactions sérologiques positives dans les régions endémiques d'Asie et d'Afrique est élevé : sur une étude réalisée en 1977 au Nigéria, 45% de la population est immunisée contre la dengue 2. Les adultes le sont plus que les enfants et la population urbaine plus que la population rurale (Fagbami *et al.*, 1977).

On retrouve des chiffres similaires en Asie tropicale.

Non seulement le nombre de cas et de zones atteintes ne cesse d'augmenter mais on voit également apparaître des cas d'épidémies « explosives », d'apparition brutale et massive. La menace d'une possible épidémie de dengue est maintenant prise en considération en Europe, depuis que des cas autochtones ont été rapportés pour la première fois en Croatie et en France en 2010 ; le nombre de cas importés ne cessant quant à lui d'augmenter.

On estime à 500 000 le nombre de patients hospitalisés chaque année pour des cas de dengue sévères, dont une large majorité est représentée par des enfants.

La létalité de la maladie est d'environ 2,5 %.

3.1.3.2. Le chikungunya

Le chikungunya a été identifié dans presque 40 pays sous forme endémique ou épidémique.

Depuis son identification en Tanzanie en 1952, il n'avait jusqu'à récemment causé que de légères flambées périodiques en Asie et en Afrique. Une épidémie par an était généralement rapportée dans l'une de ces régions du monde. Il y en eût très peu dans les années 90.

Elles sont en revanche devenues beaucoup plus fréquentes et ubiquistes à partir des années 2000. La première épidémie massive a été rapportée en Indonésie en 2003.

En 2005-2006, l'épidémie ayant frappé l'Océan Indien a fait plus de 272 000 victimes à l'Île Maurice et sur celle de la Réunion, dont plus de 200 000 habitants de cette dernière, soit près de ¼ de sa population. Cette épidémie a fait 250 morts, ce qui représente une

première dans la mortalité associée à cette maladie et a donc soulevé la question de la virulence de la souche impliquée, en rapport avec la sévérité accrue des manifestations.

En 2006, l'épidémie Indienne a touché plus d'1,5 millions de personnes.

Enfin en Juillet 2007, l'importation d'un cas dans le village de Ravenne, sur la côte Italienne où *Aedes albopictus* était déjà implanté, a provoqué une épidémie de près de 250 cas avérés. Ceci a donc confirmé que la transmission d'arboviroses zoonotiques par *Aedes albopictus* était possible en Europe (WHO, Dengue control « *Chikungunya* »).

3.1.4. Interactions virus-vecteur-homme et circulation urbaine des virus

3.1.4.1. Physiopathologie de la transmission

De manière générale, lorsque l'on parle d'arbovirose, le cycle de transmission-dissémination du virus se déroule toujours sur le même schéma.

Ainsi, un vecteur porteur d'une charge virale infectante suffisante dans ses glandes salivaires pique l'hôte réceptif. Lors de la piqûre, le moustique injecte à l'hôte sa salive qui contient des agents anti-coagulants et vasodilatateurs facilitant ainsi son repas. Or il a été prouvé, notamment pour le chikungunya, que la salive d'*Aedes albopictus* contenait des particules virales infectantes 2 jours à peine après transmission orale du virus au moustique lors d'un repas sur un sujet virémique (Dubrulle *&al.*, 2009).

A ce moment, les particules virales sont inoculées au sujet réceptif. La réplication virale commence dans un premier temps au point d'inoculation, principalement dans les cellules mononucléées recrutées sur le lieu de l'inflammation.

Puis le virus, toujours via ces cellules, se dissémine aux nœuds lymphatiques drainant le site de la piqûre. Après quelques jours, correspondant au temps d'incubation, le virus est retrouvé dans la circulation générale. C'est donc la phase virémique qui dure une dizaine de jours maximum.

A partir de là, il y a dissémination générale des cellules infectées par le virus dans les divers organes cibles (notamment les articulations et le système nerveux en ce qui concerne DENV et CHIKV).

3.1.4.2. Les grandes épidémies se construisent sur un cycle urbain

Que l'on considère la dengue ou le chikungunya, en milieu surpeuplé, comme c'est le cas de la plupart des grandes métropoles tropicales, la circulation du virus ne fait plus que d'Homme à Homme via le vecteur. Les espèces réservoirs originelles sont écartées de ce cycle.

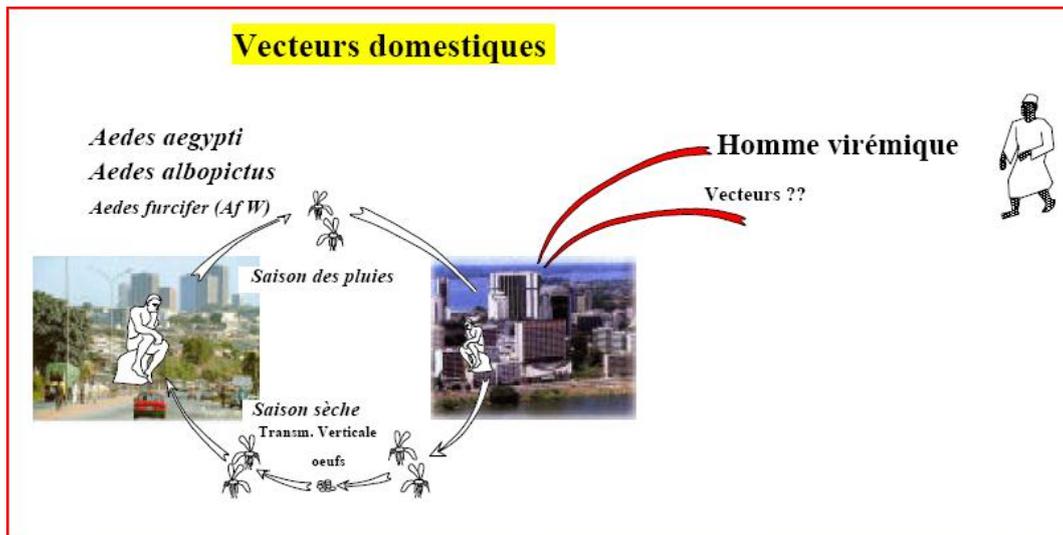


Fig 19. Le cycle « urbain » de la dengue et du chikungunya
Source : D. Fontenille, 2010.

Bien que la dengue soit à l'origine une infection zoonotique asiatique transmise du réservoir animal à l'Homme par des moustiques de forêts humides, son mode de transmission est aujourd'hui devenu presque exclusivement urbain. En effet, l'Homme en est devenu le réservoir principal dans les nombreuses aires urbaines où elle est devenue endémique ; et où le moustique *Aedes aegypti aegypti* (variété domestique) se nourrit exclusivement sur l'Homme. Le réservoir animal est donc exclu dans la quasi-totalité des épidémies massives de dengue. Il existe une particularité propre au virus DENV 2 en Afrique dont nous parlerons dans la partie suivante.

Concernant le Chikungunya on distingue bien deux zones géographiques et deux périodes différentes (Gould et Higgs, 2009).

Ainsi avant 2003, on n'avait jamais rapporté d'épidémies massives avec cycle urbain pour cette maladie. C'est lors des épidémies des années 2000 que ce mode de transmission a été objectivé dans le cas du virus du Chikungunya. L'apparition brutale de cette épidémie a été objectivée dans le cas du virus du Chikungunya. L'apparition brutale de cette épidémie a d'ailleurs surpris tous le monde. Elle aurait débuté en 2004 au Kenya et s'est étendue aux Comores, Mayotte, Seychelles, à la Réunion et à l'Île Maurice. L'origine prouvée en est une

souche Africaine du virus, transmise à l'Homme par *Aedes aegypti* et sans doute d'origine simienne comme cela a toujours été le cas en Afrique. Or la propagation du virus s'est faite par la suite uniquement d'Homme à Homme, sur un modèle urbain.

Le reste de l'Afrique fonctionne par ailleurs sur un cycle endémique où les épidémies « en cycle urbain sont rares ». En Asie en revanche, les infections par le virus à Chikungunya circuleraient à ce jour uniquement sur ce modèle urbain de transmission.

3.2. Les autres espèces réceptives

3.2.1 Les primates non-humains, espèces réservoirs.

A l'état sauvage, lors de transmission naturelle, aucun développement de signes cliniques n'a jamais été démontré sur les primates non-humains. Ils sont cependant réceptifs à chacun de ces virus, c'est-à-dire capables de le répliquer et l'amplifier puis le transmettre à un vecteur. Ils ont donc longtemps été considérés comme les réservoirs primaires de ces maladies.

3.2.1.1. Mise en évidence de la circulation des virus

Depuis plus de 46 ans, il ne fait plus aucun doute de la réceptivité des primates face au virus de la dengue. En effet, l'infectiosité du virus a été prouvée pour tous les singes de zones endémiques testées, y compris les Chimpanzés (Rosen, 1999).

C'est Rudnick, qui en 1966, a supposé puis objectivé la circulation du virus de la dengue chez des singes en Malaisie. Ainsi, sur 223 sérums prélevés sur les singes loin de toute population humaine, 62,8% se sont révélés positifs lors de la réaction de séroneutralisation.

Des études effectuées dans les régions forestières du Nigeria ont appuyé la thèse de l'existence d'un cycle sylvestre. Le contact entre le virus et le singe a été objectivé par séroneutralisation lors d'une enquête épidémiologique menée en 1977 par Faghbami & *a/*.

Ainsi, les singes font une infection inapparente avec production d'anticorps spécifiques qui persistent plusieurs mois.

De la même façon, les primates non-humains sont considérés comme le principal réservoir du virus du Chikungunya. Ceci est encore vrai dans les zones endémiques africaines, principalement dans les forêts humides. Cependant en Asie, si des études de population sauvages de primates ont prouvé la circulation du virus au sein de l'effectif, aucune transmission à l'Homme n'a été objectivée. A l'instar de la dengue, on pense donc que dans cette région du monde, l'Homme est le réservoir principal lors des grandes épidémies, et le singe n'en est qu'un réservoir secondaire et indépendant. A noter tout de même qu'en 2009 la Malaisie a rapporté un cas de dengue DENV2 de souche très virulente dont l'origine sylvestre a été identifiée (Cardosa *&al.*, 2009).

3.2.1.2. Cycles de transmissions sylvatique et ruraux

Que l'on considère l'un ou l'autre des virus, le principe de ces cycles de transmissions en est le même. Des moustiques de forêts humides (tels que *Aedes africanus*, *Aedes frucifer...*) s'infectent sur des primates contaminés. Le virus se multiplie dans l'organisme du vecteur, qui devient infectant quelques jours plus tard. Lorsqu'il pique un nouveau primate, il lui transmet ainsi le virus qui va se répliquer et se multiplier dans son hôte. Celui-ci devient virémique quelques jours plus tard et donc un nouveau moustique, indemne, s'infectera en le piquant. Les moustiques permettent donc la transmission du virus entre plusieurs tribus d'animaux qui n'auront sans doute jamais d'autre contact que via les vecteurs.

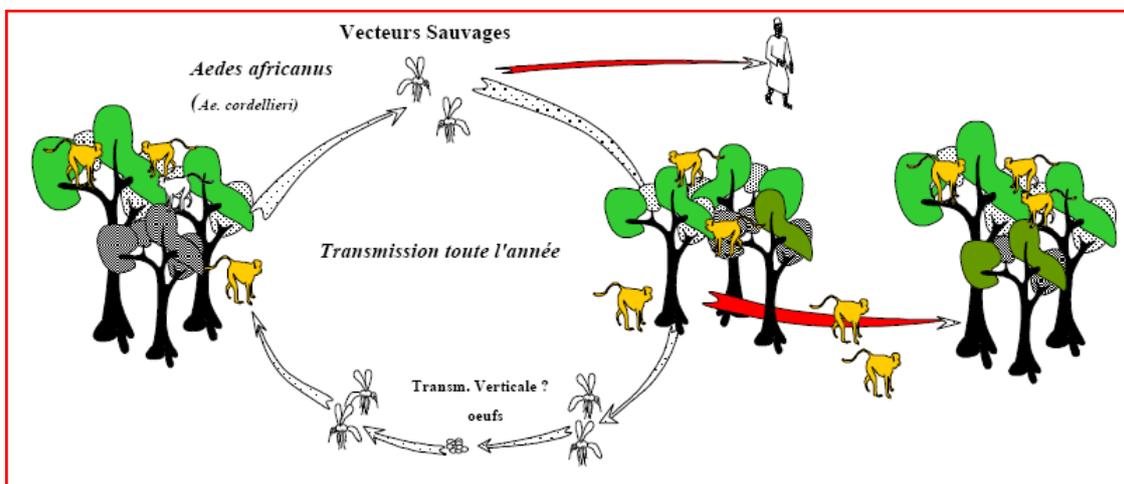


Fig 20. Cycle sylvatique de la dengue et du chikungunya en forêts humides
Source : D. Fontenille, 2010.

Parfois, sur le modèle de circulation de la fièvre jaune en Amérique du Sud, on parle aussi de cycle rural, notamment en Afrique, où la proximité de certains villages avec les lisières de forêts humides rendent possible la transmission à l'Homme par les vecteurs sauvages, et peut générer une épidémie de faible ampleur dans le-dit village. Ceux-ci étant

relativement éloignés entre eux et les habitants voyageant peu, la maladie reste circonscrite à la zone dont les habitants sont par la suite immunisés.

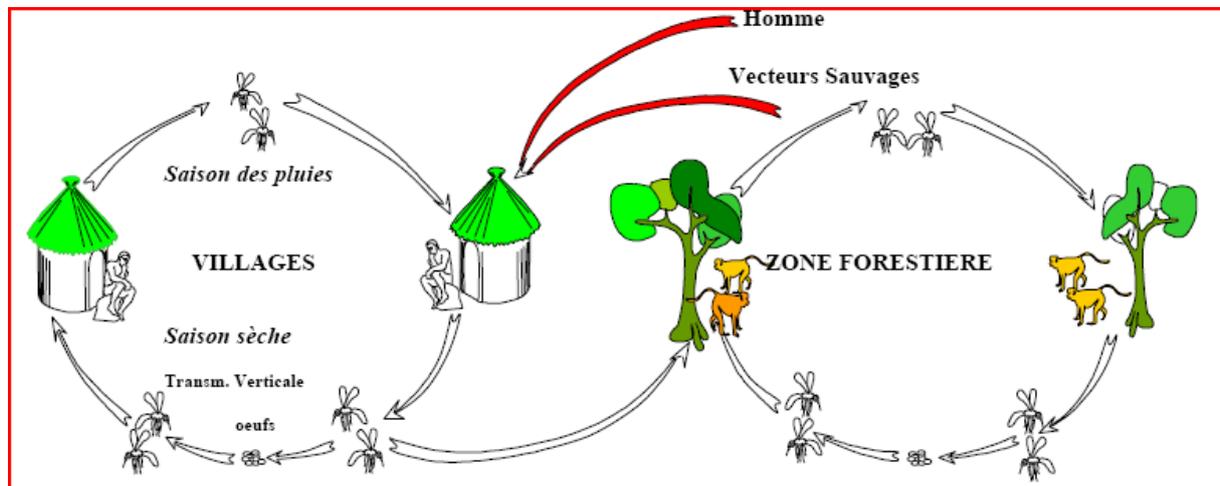


Fig 21. Cycle rural de la dengue et du chikungunya

Source : D. Fontenille, 2010.

Du fait du caractère quasi exclusivement anthropophile de son vecteur principal (*Aedes aegypti*), et du nombre de cas urbains répertoriés dans le monde, la tendance est de considérer que les cycles de la dengue ne peuvent avoir lieu sans l'intervention d'un hôte humain. Cependant des cycles sylvatiques purement enzootiques du virus DENV-2 ont été clairement identifiés dans des forêts pluviales d'Afrique de l'Ouest et d'Asie du Sud-Est, notamment en Malaisie, où aucun cas humain n'avait été reporté depuis plus de 30 ans.

Au contraire, ce modèle de circulation sylvestre du virus du Chikungunya et la contamination accidentelle de l'Homme suivie d'épidémies se construisant sur un cycle urbain a toujours été le modèle historique de transmission de cette maladie jusqu'en 2005. Depuis, dans les régions d'endémie, le virus se passe de son hôte animal. Ainsi, en Asie, bien que le virus circule parmi les primates, aucune contamination zoonotique n'a été prouvée. En Afrique (notamment Occidentale), cela reste par contre la règle.

3.2.1.3. Infection expérimentale de Macaques *cyonolgus*

Nous avons précédemment évoqué le fait qu'à l'état sauvage ces deux virus n'engendraient pas de signes cliniques chez les primates. En revanche, lors d'une infection expérimentale de singes par le virus du chikungunya dans le but de développer un modèle pour l'étude du virus chez l'Homme, les chercheurs ont réussi à recréer des signes cliniques similaires à ceux de l'Homme chez ces animaux.

L'étude a été menée sur des Macaques cynomolgus infectés en laboratoire à partir d'une souche de virus isolée sur un patient de l'épidémie Réunionnaise en 2006. Les animaux ont ainsi développé des signes cliniques visibles de la maladie tels que de la fièvre ou un rash, allant même jusqu'à la méningo-encéphalite voire la mort (Labadie *&al.*, 2010).

Les singes avaient été inoculés avec une dose correspondant à la charge virale normalement présente dans les glandes salivaires d'un moustique. Treize d'entre eux par voie intra-veineuse, et deux par voie intra-dermique. Le pic de virémie était atteint deux jours après inoculation quelle que soit la voie considérée et celle-ci persista 6 à 7 jours post-inoculation. Tous ces singes présentèrent une fièvre élevée à J2 post-inoculation et un rash maculo-papulaire. La moitié d'entre eux ont développé une gingivorrhagie. Tous ont de plus montré une monocytopénie, lymphopénie, granulocytose et thrombopénie substantielle et significative comparés à des animaux sains. Ceci leur a donc permis de démontrer que ces animaux constituaient un bon modèle de la maladie chez l'Homme et d'ainsi étudier *in vivo* pour la première fois les tissus et cellules cibles du virus.

Des manipulations supplémentaires ont permis de démontrer que la sévérité des signes cliniques était en lien direct avec la dose d'inoculation, comme cela avait déjà été remarqué sur les patients des épidémies réunionnaises. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3.

n	Dose (PFU)	Peak viremia		Clinical signs
		Day	vRNA copies/ml	
3	10 ⁸	1	>10 ¹⁰	Meningoencephalitis, death
1	10 ⁸	<2	5 × 10 ⁹	Fever, rash, subcutaneous edema, joint effusion
1	10 ⁷	1	5 × 10 ⁹	Fever, rash, joint effusion
1	10 ⁶	2	10 ⁹	Fever, rash
1	10 ⁵	2	5 × 10 ⁸	Fever, rash
3	10 ³	2-3	5 × 10 ⁸	Fever, with or without rash
1	10 ²	3	10 ⁸	Fever, rash
1	10 ¹	4	10 ⁸	None
1	10 ¹	No	Negative	None

Tableau 3. Relation entre dose d'inoculation, pic de virémie et signes cliniques
Source : Labadie *&al.*, 2010

Human CHIKV infection (natural infection by mosquito)	Primate CHIKV infection (laboratory infection by needle)
	
Acute phase	
Fever, fatigue, headache, myalgia, rash	Fever, rash
Leukopenia Thrombocytopenia Increased AST, ALT	Lymphopenia Monocytopenia Granulocytosis Increased AST, ALT Increased IFN, MCP-1, IL-6
Viremia with CHIKV in multiple tissues	Viremia with CHIKV in multiple tissues
Subacute phase	
Myalgia, arthralgia, tenosynovitis	Macrophage infiltration of lymphoid tissues
Normal blood chemistry	Normal blood chemistry
Viremia resolved	Viremia resolved
Tissues in which CHIKV persists are unknown	CHIKV in lymphoid, liver, meninges, joint, muscle tissues
Chronic phase	
Persistent and recurrent arthralgia Muscle inflammation	CHIKV persistence in macrophages, lymphoid organs, liver

Fig 22. Comparaison des manifestations cliniques du Chikungunya chez l'Homme infecté naturellement et sur des Macaques cynomolgus infectés expérimentalement
Source : Higgs & Ziegler, 2010.

Comme il a été prouvé que le virus du Chikungunya pouvait muter selon le vecteur impliqué dans l'épidémie ou encore la zone géographique, on pourrait supposer que les souches originelles infectant les singes sont moins virulentes que les nouvelles, en particulier celles apparues lors des épidémies de l'Océan Indien. Le développement des signes cliniques chez ces singes (inoculés avec la même dose théorique que celles inoculées naturellement par les vecteurs) pourrait donc être le résultat de cette augmentation de virulence. Ceci vient donc questionner le portage uniquement silencieux chez ces espèces.

Par extension on pourrait se demander s'il en serait de même avec le virus de la dengue.

3.2.2. La dengue et les chauve-souris, vers un nouveau modèle ?

Nous avons évoqué précédemment la stricte primatophilie de ces virus, en particulier celui de la dengue.

Le virus du chikungunya est cependant suspecté depuis longtemps d'affecter d'autres mammifères, pouvant même permettre sa survie lors de longues périodes d'absence d'hôtes primates, même si sa circulation parmi des populations d'animaux autres que les primates n'a jamais été prouvée.

Le même questionnement a vu le jour pour le virus de la dengue. En 1998, une équipe de chercheurs chinois a révélé la présence d'ARN viral dans 57% des cerveaux d'un échantillon de 35 chauves-souris capturées dans des régions endémiques de l'île d'Hainan. Parmi ces 20 chauve-souris présentant de l'ARN viral cérébral, 80% étaient atteintes par le sérotype 2 (immunodétection des IgG). Ils ont également pu faire coïncider à chaque reprise la présence d'anti-corps anti-dengue avec celle d'ARN viral. Cela les a donc conduit à conclure pour la première fois sur le rôle réservoir de la chauve-souris pour le virus de la dengue (Zhang *&al.*, 1998).

Plus tard, Platt *&al.* (2001) ont rapporté la présence d'anticorps anti-DENV dans une population de chauve-souris capturées en Equateur.

En 2008, une équipe mexicaine a publié une étude comparée de la circulation de DENV dans une population de chauves-souris au Mexique et d'épidémies concomitantes (en date de 2005-2006) dans trois régions du Mexique : Colima et Jalisco sur la côte Pacifique et Veracruz sur le Golfe du Mexique (Aguilar-Setien *&al.*, 2008).

180 animaux ont été capturés au total. Des tests ELISA et RT-PCR ont été menés. Une recherche de la protéine NS1 a également été conduite sur 104 spécimens. 12% des tests ELISA réalisés sont revenus positifs. 13 % des PCR se sont révélées positives pour DENV-2 et on a montré la présence de la protéine NS1 chez 4% des animaux testés.

De ces résultats découlent donc la mise en évidence de la circulation du virus de la dengue parmi la population de chauve-souris mexicaines considérée. De plus tous les individus positifs pour NS1 ne présentaient pas d'anticorps spécifiques du virus, ce qui témoigne généralement d'une infection en phase active.

La circulation du virus chez cette espèce, concomitante aux épidémies humaines semble donc confirmer le rôle réservoir joué par les chauve-souris dans ces régions. Enfin, seules les RT-PCR menées sur des animaux capturés en saison des pluies sont revenues positives ce qui a mené les chercheurs à penser que les chauve-souris joueraient le rôle de conservateur à bas titres du virus.

3.3. Point sur la situation en Europe

En Europe, l'absence d'espèces réservoirs (primates, chauves-souris tropicales) ne fait aucun doute. De plus aucun cycle de transmission animal n'a été mis en évidence, de même qu'aucune transmission zoonotique.

La voie d'entrée des virus reste donc les cas importés par des voyageurs revenant contaminés de zones endémiques.

Jusqu'à récemment, l'apparition de cas en Europe se limitait donc à ces cas importés ; aucune transmission sur le territoire n'ayant jamais été rapportée. Le situation a commencé à changer en 2007 avec l'épidémie italienne de chikungunya ayant frappé la région d'Emilie-Romagne et fait près de 250 victimes. Après le virus de West Nile, confortablement installé en Europe de l'Est, c'est la première fois que l'on a vu apparaître une épidémie d'arbovirose tropicale de cette ampleur en Europe de l'Ouest.

L'année 2010 est celle qui a vu apparaître pour la première fois des cas de transmissions autochtones des deux virus objets de notre étude en France. C'est également celle où un cas de transmission autochtone de la dengue a été rapporté en Croatie.

C'est donc ainsi que le risque d'émergence épidémique de ces arboviroses initialement tropicales a fait son apparition en Europe.

PARTIE 2 - Transmission autochtone en Europe

1. Premiers cas autochtones de dengue en Europe de l'Ouest

1.1. Premiers cas rapportés en France métropolitaine

La majorité du contenu de cette partie est tirée de Laruche *&al* (2010).

Le premier foyer autochtone de dengue en France métropolitaine a été signalé en septembre 2010, à Nice, dans le quartier de Madelaine-Magnan où *Aedes albopictus* est installé depuis plusieurs années. Deux cas de transmission autochtone ont été confirmés.

1.1.1. Premier cas : fin août 2010

Il a été détecté via le système d'épidémiologie de routine.

Il s'agit d'un homme de 64 ans, résidant à Nice qui a développé un épisode de fièvre, myalgie et asthénie le 23 août 2010.

Le patient est caucasien, sportif et sans antécédents médicaux notoires. Il a été vacciné contre la fièvre jaune 28 ans auparavant. Des amis Antillais résidaient chez lui depuis mai 2010. Il n'a aucun antécédent récent de voyage en zone endémique de dengue.

Il a été hospitalisé le 27 août 2010 mais il n'y a pas eu d'évolution clinique. Une thrombocytopénie temporaire avec un comptage minimum de 48000 plt/ μ L atteint à J5 s'est résolue sans complications. Le patient était guéri quelques jours après apparition de la maladie (Touaïbia, 2011).

Des échantillons de sérums prélevés en phase aiguë de la maladie puis lors de la convalescence, à J5, J7, J11 et J25 de la maladie ont été soumis à des tests ELISA et des RT-PCR en temps réel. Un sérum prélevé en mai 2010 lors d'un précédent examen médical a été examiné rétrospectivement.

La présence d'IgM et IgG a été retrouvée dans tous les échantillons exceptés celui de mai 2010. De plus le titrage des anticorps a révélé une augmentation significative des taux d'IgM et IgG au cours des 25 jours de suivis sérologiques.

D'autres part, la présence d'IgA à J5 et J7 a été démontrée. De même, l'antigène NS1 était présent à J5 et J7, mais plus à J11 démontrant ainsi la réplication active du virus en cours lors de l'apparition des signes cliniques.

De même, la RT-PCR était positive à J5 puis négative ensuite, reflétant ainsi la phase de virémie.

Un typage moléculaire a identifié DENV-1 comme souche responsable de la maladie chez ce patient.

La présence de forts taux d'IgG anti-dengue peu de temps après le début de la maladie a laissé supposer qu'il s'agirait peut-être d'un cas de dengue secondaire (la première infection étant passée inaperçue) avec infection par un virus de sérotype différent. Des tests de séroneutralisation ont été conduits pour analyser le statut immunologique du patient vis-à-vis du virus de la dengue, de même qu'un isolement viral en vue de séquençage génétique.

Aucune réaction croisée avec l'encéphalite à tiques (dont l'agent responsable est un autre Flavivirus) ou le virus de West-Nile n'a été observée, ni aucun marqueur d'infection par le virus du chikungunya.

Au vu des signes cliniques et examens de laboratoires, il s'agit bien d'un cas de dengue. De plus, l'anamnèse et commémoratifs de la maladie ont permis de confirmer que l'origine de la transmission était bien autochtone.

En août 2010, les autorités ont donc confirmé le **premier cas autochtone** de dengue en France métropolitaine.

1.1.2. Deuxième cas : septembre 2010

Il s'agit cette fois d'un jeune homme de 18 ans, résidant à approximativement 70 m du premier cas autochtone. Il a développé un épisode de fièvre, asthénie, myalgie et céphalées résistantes aux antalgiques usuels. Cela a donc motivé la consultation du médecin traitant le 14 septembre 2010.

Le patient est caucasien, asthmatique depuis son plus jeune âge et donc traité de façon intermittente avec des bronchodilatateurs et corticoïdes. Il n'a aucun antécédent de voyage dans les 15 jours précédents l'apparition des symptômes.

La persistance de la fièvre et l'augmentation de l'asthénie ont motivé l'hospitalisation du patient le 15 septembre 2010 pour « fièvre d'origine indéterminée ». A l'examen clinique à ce moment là il présentait en plus une douleur à la percussion lombaire accompagnée de brûlures mictionnelles ainsi qu'un rash discret au niveau des épaules et du tronc.

Les examens complémentaires menés ce jour-là révélèrent une neutropénie et lymphocytose légères, avec une thrombopénie modérée (qui a atteint un minimum de 53 000 plt/ μ L à J7 de la maladie) ainsi qu'une élévation discrète des enzymes hépatiques et musculaires (Touaïbia 2011).

Il a par la suite développé un purpura pétéchial des membres inférieurs, en rapport avec le taux minimal de plaquettes sanguines atteint à J7. La récupération a par la suite été totale et sans séquelles.

Les analyses sérologiques menées sur un sérum prélevé à J3 sont revenues négatives pour la détection d'IgG et IgM spécifiques de la dengue. En revanche la RT-PCR était fortement positive pour le virus de la dengue.

Le typage moléculaire a permis d'identifier la souche DENV-1 comme responsable de la maladie, la souche ressemblant beaucoup à celle circulant au même moment en Martinique. Des analyses plus détaillées ont également été menées.

Encore une fois, les signes cliniques et examens de laboratoire ont permis d'identifier avec certitude un nouveau cas de dengue. De plus, les antécédents sans voyages du patient ont abouti à la conclusion d'un **deuxième cas autochtone** de dengue en France métropolitaine.

La proximité de lieu de vie des deux cas, ainsi que le court délai entre leur apparition combiné à l'identification d'un même sérotype responsable permettent donc d'affirmer qu'en septembre 2010, un **premier foyer** de dengue autochtone est apparu en France.

1.1.3. Mesure immédiates

La dengue est une maladie à déclaration obligatoire en France, qu'il s'agisse d'un cas importé ou autochtone. En effet, au vu de l'implantation du vecteur dans le sud du pays, il est indispensable de notifier tous les cas confirmés afin de mettre en œuvre des mesures adaptées au niveau de risque tel que défini par la circulaire du 17 mai 2010 relative aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole (voir **Annexe 2**).

Ici, l'identification du premier cas de dengue autochtone a entraîné une réaction immédiate des autorités de santé publique afin de réduire au maximum le risque de dissémination plus large du virus et de la maladie.

Ainsi, comme prévu dans le niveau 2 du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole, trois mesures principales ont été prises dans le département des Alpes-Maritimes (voir **Annexe 3**) :

- un contrôle des activités du vecteur dans un périmètre de 200 m autour du lieu de résidence du premier cas : pulvérisation d'insecticide pour tuer les moustiques adultes et destructions des gîtes larvaires
- recherche active de cas dans le voisinage et autres zones où s'est rendu le premier patient ; elle est menée de concert par les médecins généralistes et laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) et doit être continuée de façon hebdomadaire jusqu'à 45 jours après apparition des symptômes du dernier cas autochtone
- informations des professionnels de santé avec en particulier consigne de faire évaluer tous les cas suspects de dengue et d'informer le public du risque

La confirmation du second cas de dengue autochtone dans le proche voisinage du premier en septembre 2010 a fait augmenter le niveau de risque au palier 3. Aux mesures précédentes se sont donc rajoutés :

- un suivi quotidien des cas suspects dans les services d'urgence du département
- un renforcement de la surveillance entomologique aux ports et aéroports
- une sensibilisation des médecins sur la toxicovigilance relative à l'usage massif d'insecticides
- des mesures de lutte anti-vectorielle dans les hôpitaux

1.1.4. Recherche active d'autres cas et identification du cas index

Le réseau de surveillance de routine a rapporté six cas importés de dengue, confirmés et récents dont quatre en phase virémique (RT-PCR positive pour le virus de la dengue) . Tous ont été identifiés à Nice entre le 24 juillet et le 23 août 2010, l'un d'entre eux revenant d'un voyage en Martinique et vivant à environ 200 m du premier cas autochtone (cas A sur la figure ci-après). Celui-ci avait par ailleurs été déclaré trop tard pour mettre en place, dans les départements où *Aedes albopictus* est présent, les mesures de lutte vectorielle accompagnant habituellement l'identification de cas de dengue en phase virémique et donc potentiellement infectant pour le moustique.

Le 24 septembre 2010, la recherche active de cas a identifié 9 autres cas suspects de dengue autochtone, dont un seul, le jeune homme de 18 ans, a été confirmé.

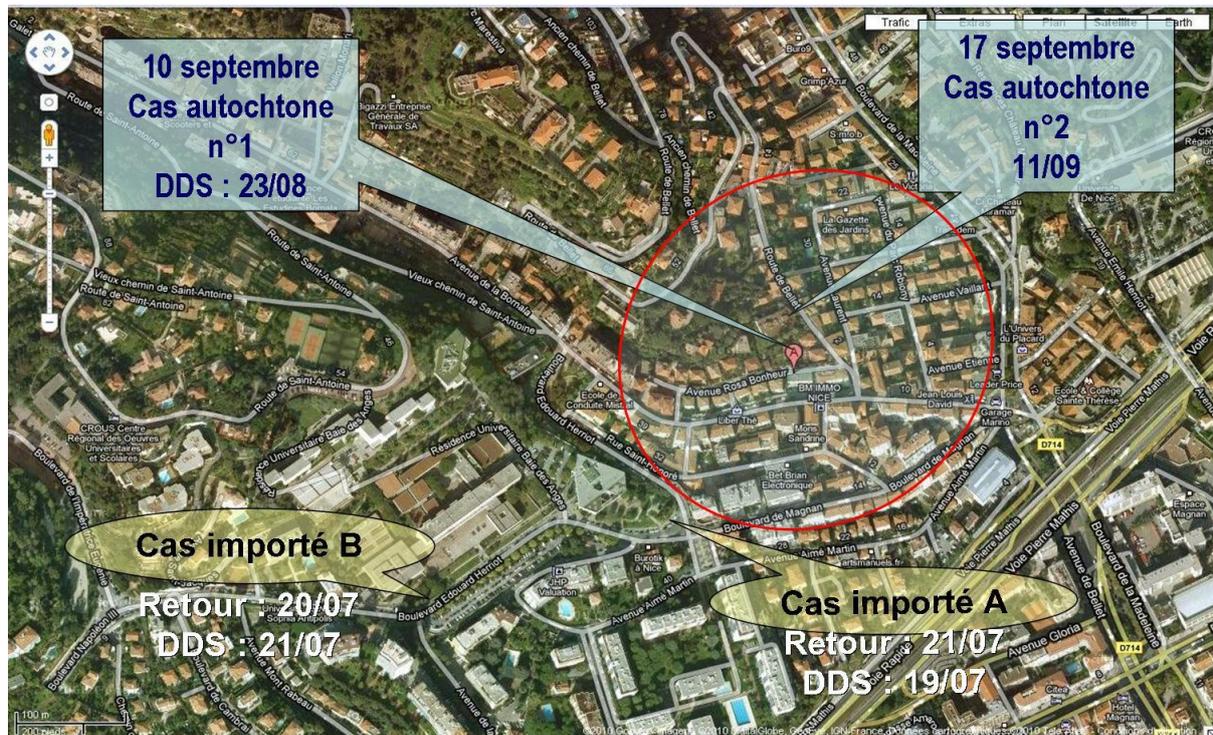


Fig 23. Emergence de la dengue, hypothèses de contamination ; Nice, Septembre 2010

Source : INVS, Journée INVS 28-29 avril 2011 – Cire sud Marseille.

Il semblerait donc que le patient étant rentré de Martinique (cas importé A) malade de la dengue, en phase virémique soit bien à l'origine de la première transmission autochtone de dengue en France métropolitaine, vers le patient de 64 ans.

1.2. Premiers cas rapportés ailleurs en Europe

L'intégralité du contenu de cette partie est tirée de Gjenero-Margan *et al* (2010).

Si une enquête sérologique menée en 1980 sur de jeunes habitants du nord-est de la Croatie avait révélé une prévalence de 3,9% pour les anticorps anti-DENV2 et de 2,9% pour les anticorps anti-DENV1, aucun cas n'avait par ailleurs jamais été rapporté.

Depuis 2007, les autorités croates n'avaient rapporté que 6 cas importés sur le territoire, donc 5 sur des citoyens du pays et un cas de dengue hémorragique sur un touriste revenu récemment d'un voyage en Asie du Sud-Est.

Du fait de l'installation permanente du vecteur *Aedes albopictus* sur toute la côte Adriatique depuis 2 ans, la surveillance des cas d'arboviroses représente cependant un enjeu grandissant.

1.2.1. Premier cas rapporté : le cas d'un touriste Allemand

Une dizaine de jour après la confirmation du deuxième cas autochtone en France, l'institut allemand Robert Koch (RKI) (centre épidémiologique fédéral de veille, d'alerte, d'action et de recherche opérationnelle sur la lutte contre les épidémies) notifie le service d'Epidémiologie du Croatian National Institute of Public Health (CNIPH) d'un cas de symptômes « dengue-like » sur un de leur ressortissant ayant récemment séjourné 15 jours dans la péninsule de Pelješac.

L'apparition de la maladie a eu lieu un jour après son retour de voyage. Il a voyagé depuis l'Allemagne via l'Autriche et la Slovénie puis le long de la côte Croate en août 2010 et a séjourné 15 jours dans la péninsule de Pelješac et l'île de Korčula.

Les examens de laboratoire ont révélé la présence d'IgM spécifiques de la dengue, une augmentation des IgG ainsi que la présence de l'antigène NS1 dans le sang du patient ; confirmant ainsi la phase aiguë de l'infection.

Le 30 septembre 2010, le **premier cas autochtone de dengue en Croatie** a ainsi été confirmé.

1.2.2. Mesures immédiates

Une enquête épidémiologique a donc été lancée autour de Pelješac et Korčula en même temps que des mesures de contrôle de l'expansion de la maladie.

L'information a été transmise à l'Organisation Mondiale de la Santé via l'IRH (International Health Regulation) relayé au niveau national par le service d'épidémiologie du CNIPH. L'information a ainsi été distribuée au public (international comme croate) afin d'aider à la prise de conscience des populations de l'intérêt de notifier toute suspicion de la maladie.

Le CNIPH a publié une circulaire à l'attention de tous les départements de surveillance épidémiologique et services hospitaliers d'infectiologie pour qu'ils prennent en compte le risque de dengue dans tous les cas dont la clinique était compatible, et ce même sans antécédents de voyage à l'étranger. Elle contenait en outre des informations sur le village où le touriste allemand avait séjourné.

Début octobre 2010, aucun médecin généraliste de la zone de surveillance n'a notifié une suspicion d'infection par le virus de la dengue.

Les semaines suivantes, des cas suspects ont été détectés mais n'ont pas été confirmés par les tests sérologiques.

1.2.3. Deuxième cas : octobre 2010

Le 17 octobre 2010, une femme de 50 ans, habitant le village où le touriste allemand avait séjourné, a présenté des symptômes compatibles avec une infection par le virus de la dengue.

Sans antécédent de séjour à l'étranger, elle a ainsi développé une fièvre à 39°C, un rash, des frissons accompagnés de céphalées, arthralgies et myalgies.

Elle n'avait jamais été vaccinée contre la fièvre jaune ou l'encéphalite à tiques auparavant. La zone de résidence de la patiente, tout comme l'ensemble de la côte sud du pays, n'est pas endémique pour l'encéphalite à tiques.

Le 22 octobre 2010, soit au 6^e jour de la maladie, elle a été hospitalisée à l'hôpital de Dubrovnik où un échantillon de sérum a été prélevé pour analyse.

Les tests ELISA révélèrent la présence d'IgM spécifiques de la dengue. Par contre les IgG spécifiques étaient encore absentes à ce stade de la maladie. De plus la recherche d'IgM et IgG spécifiques des virus de West Nile et du chikungunya a conclu à leur absence.

Une RT-PCR envoyée en Slovénie est revenue négative.

La suspicion d'une infection par le virus de la dengue est à ce moment là très forte : corrélation des signes cliniques, commémoratifs et examens biologiques révélateurs d'un début de séroconversion.

Un nouveau test ELISA réalisée à J19 de la maladie a mis en évidence la séroconversion chez la patientE : recherche d'IgM et d'IgG spécifiques de la dengue revenues positives pour les deux types d'anticorps.

En parallèle, la recherche d'IgM spécifiques du virus West Nile a révélé la présence d'IgM et l'absence d'IgG. Les recherches sérologiques d'anticorps anti-CHIKV étaient toujours négatives.

Début novembre 2010, le **deuxième cas autochtone de dengue en Croatie** a donc été confirmé. Cette confirmation a par la même occasion fixé définitivement la conclusion d'acquisition sur le sol croate du virus de la dengue chez le touriste allemand.

1.2.4. Enquête épidémiologique et recherche entomologique

1.2.4.1. Séroprévalence des anticorps de la dengue dans la région

En premier lieu, des échantillons sanguins ont été prélevés sur 14 personnes habitant près du lieu de résidence du deuxième cas et n'ayant eu aucun problème de santé récemment. Ceux-ci ont été analysés par la méthode ELISA pour la recherche d'anticorps (IgM et IgG) spécifiques du virus de la dengue et du virus de West Nile.

La présence d'IgG spécifiques de la dengue a été démontrée chez 9 d'entre eux, dont 7 présentant également des taux limites d'IgM spécifiques de la dengue.

Les résultats chez ces 9 personnes sont présentés dans le tableau suivant :

Examinee number	DENV IgM (ratio) ^a	DENV IgG (RU/ml) ^b
1	+ (2.4)	+ (155)
2	+/- (1.04)	+ (126)
3	+ (2.2)	+ (98)
4	+ (1.2)	+ (140)
5	- (0.3)	+ (170)
6	- (0.5)	+ (155)
7	+ (2.3)	+ (138)
8	+ (2.4)	+ (94)
9	+ (2.6)	+ (170)

Tableau 4. Répartition des anticorps spécifiques de la dengue chez neuf personnes d'un pool de 14 habitants de Pelješac, Croatie, octobre 2010.

^{a)} < 0,8 : négatif ; 0,8 - 1,1 : limite +/- ; > 1,1 : positif

^{b)} < 16 : négatif ; 16 - 22 : limite +/- ; > 22 : positif

Source : Gjenero-Margan &al., 2010

112 autres sérums de patients anonymes ayant été vus en consultation dans le centre médical local pour des raisons diverses au cours du mois d'octobre 2010 étaient également disponibles. Ils ont été analysés par le CNIPH afin d'y rechercher la présence d'anticorps spécifiques du virus de la dengue et de celui de West Nile.

Six se sont révélés positifs pour la présence d'IgG (dont 5 clairement positifs et 1 limite) et cinq pour celle d'IgM (dont 2 clairement positifs et 3 limites). Par ailleurs, aucun anticorps spécifique du virus de West Nile n'a été trouvé chez ces 112 patients anonymes.

Les résultats des 6 patients anonymes ayant séroconverti pour le virus de la dengue sont présentés dans le tableau ci-après.

Examinee number	1	2	3	4	5	6
DENV IgM (ratio) ^a	+/- (0.9)	+/- (0.8)	+/- (1.08)	+ (4.6)	+ (2.2)	-
DENV IgG (RU/ml) ^b	+ (72)	+ (46)	+ (40)	+ (46)	+/- (2)	+ (153)

Tableau 5. Répartition des anticorps spécifiques de la dengue chez six patients anonymes, octobre 2010.

^{a)} < 0,8 : négatif ; 0,8 - 1,1 : limite +/- ; > 1,1 : positif

^{b)} < 16 : négatif ; 16 - 22 : limite +/- ; > 22 : positif

Source : Source : Gjenero-Margan &al., 2010

Sur les 9 parmi 14 volontaires interrogés et présentant des anti-corps spécifiques de la dengue, certains ont rapporté avoir souffert d'un syndrome grippal aux environs de août-septembre 2010.

De plus la présence d'IgG combinée chez certains à de faibles taux d'IgM spécifiques (ne persistant pas plus de 2 mois en moyenne) de la dengue pourrait être révélateur d'une infection par le virus non diagnostiquée fin août-début septembre 2010.

Enfin, la présence d'anticorps également retrouvés sur 6 patients anonymes, ici aussi avec parfois de faibles taux persistant d'IgM, appuie ainsi l'hypothèse d'une circulation inapparente du virus.

En se basant sur ces données épidémiologiques et sérologiques, l'hypothèse de la présence d'un foyer de circulation de dengue autochtone en août-septembre 2010 dans la région de Pelješac et Korčula a grandement été envisagée. Il semblerait donc qu'un foyer d'épidémie silencieuse de la dengue se soit bien déclaré en Croatie à cette période. L'identification tardive des cas n'a en revanche pas permis une évaluation épidémiologique plus complète.

1.2.4.2. Enquête entomologique

Malgré la campagne officielle de démoustication mise en place, la présence de ces insectes a été rapportée sur l'intégralité du territoire Croate même après les évènements.

En octobre 2011, des captures de moustiques ont eu lieu à l'endroit probable de la transmission ainsi que sur l'île de Korčula afin d'identifier les espèces présentes et de déterminer leur statut vis-à-vis du virus de la dengue. Deux jours après les captures, des produits adulticides et larvicides ont été répandus dans le village où le touriste allemand avait séjourné.

Sur les 61 moustiques capturés, 49 étaient des *Aedes albopictus*.

Species	Number
<i>Aedes albopictus</i>	49
<i>Ochlerotatus mariaae</i>	4
<i>Ochlerotatus sp.</i>	2
<i>Culex pipiens</i>	5
<i>Culiseta annulata</i>	1
Total	61

Tableau 6. Moustiques adultes capturés à Podubuče, Orebić et Korčula, Croatie, octobre 2011
Source : Gjenero-Margan & al., 2010

Une recherche virologique a été conduite sur 44 *Aedes albopictus* adultes, répartis en 8 pools de 5 à 7 moustiques chacun. Les RT-PCR menées sur ces 8 pools à l'antenne régionale du laboratoire de l'OMS de référence pour les arboviroses, à l'Institut de Microbiologie et d'Immunologie de Ljubljana en Slovénie, se sont toutes révélées négatives pour le virus de la dengue.

2. Premiers cas autochtones de chikungunya en Europe de l'Ouest

Comme nous l'avons précédemment évoqué, le chikungunya a été connu du grand public au moment des épidémies majeures ayant frappé l'Océan Indien et notamment l'île de la Réunion en 2005-2006.

C'est à ce moment là que la crainte d'une émergence épidémique en France métropolitaine a fait son apparition, du fait de la présence du vecteur et de la crainte de l'importation massive de cas depuis ce département d'outre-mer.

Cependant, l'Italie a finalement été le premier pays d'Europe à signaler des cas de circulation autochtone sur son territoire. Nous reparlerons donc de l'épidémie italienne et de ses mécanismes à la fin de cette partie.

C'est en 2010 qu'un deuxième foyer de circulation autochtone du virus a été identifié en Europe, en France cette fois-ci (Gould *&al.*, 2010).

2.1. Cas récents et place de la France métropolitaine

2.1.1. Premier cas rapporté en France

Le 18 septembre 2010, dans la région de Fréjus (Var) une fillette de 12 ans, de type caucasien, sans antécédents médicaux notables, a développé une forte fièvre (40°C) d'apparition brutale et accompagnée d'arthralgies intenses. Un traitement symptomatique avec des antalgiques et anti-pyrétiques mis en place en première intention n'a apporté aucune amélioration (Touaïbia 2011).

Devant la persistance de la fièvre, l'intensification des arthralgies et l'apparition de myalgies ainsi que l'installation d'une asthénie profonde se transformant en apathie, le médecin de famille a de nouveau été consulté le 20 septembre. Devant le tableau clinique ainsi que la présence connue d'*Aedes albopictus* dans le département, et au vu des récents cas de dengue à Nice, le médecin a suspecté une arbovirose.

Des tests biologiques et sérologiques ont donc été conduits. L'hémogramme a révélé une leucopénie, thrombopénie et vitesse de sédimentation augmentée.

Une RT-PCR pour la recherche des virus de West Nile, de la dengue, du chikungunya et du virus Toscana est revenue positive uniquement pour celui du chikungunya le 25 septembre 2010.

Les sérologies ELISA se sont quant à elles révélées négatives.

Le 25 septembre, une infection évolutive en phase primaire par le virus du chikungunya a donc été confirmée.

Au vu des antécédents sans voyage récent de la fillette, il s'agit donc bien du **premier cas de transmission autochtone du virus du chikungunya en métropole.**

Parallèlement, la fillette a été mise sous traitement antibiotique (amoxicilline) le 20 septembre. Le 23 septembre, le traitement a été changé face au développement d'un rash érythémateux diffus accompagné d'épistaxis et de métrorragies avec suspicion d'allergie à l'amoxicilline.

Même une fois le diagnostic posé et le traitement adéquat mis en place, la persistance de l'asthénie physique et psychique a motivé son admission dans un service de pédopsychiatrie.

Les douleurs musculaires et articulaires sont restées une entrave à sa vie quotidienne et scolaire pendant plusieurs mois malgré la mise en place de divers traitement palliatifs.

En septembre 2011, elle a retrouvé une vie normale entrecoupée d'épisodes d'arthralgies résiduelles (Touaïbia 2011).

2.1.2. Deuxième cas rapporté en France

Le 19 septembre 2010, une fillette de 12 ans résidant à 2,5 km du premier cas, de type asiatique, sans antécédents médicaux notables, a également développé une forte fièvre (40°C) d'apparition brutale, accompagnée d'arthralgies intenses (Touaïbia, 2011).

Un hémogramme réalisé à ce moment là a révélé une hyperleucocytose modérée. Le médecin traitant a dans un premier temps posé un diagnostic de rhumatisme articulaire aigu.

Un traitement symptomatique avec des antalgiques et anti-pyrétiques mis en place en première intention ainsi qu'une antibiothérapie à l'amoxicilline n'ont apporté aucune amélioration.

Devant la persistance des symptômes, la quasi-simultanéité avec le premier cas confirmé et surtout l'existence d'activités communes récentes entre les deux fillettes, camarades de classe, l'hypothèse d'une infection à virus du chikungunya a été envisagée. Une semaine après la première consultation, les tests ELISA sont revenus positifs pour la détection d'anticorps IgM spécifiques du chikungunya, de même que la détection de l'ARN viral par RT-PCR.

Fin septembre 2010, un **deuxième cas autochtone d'infection par le virus du chikungunya** a donc été confirmé dans le Var.

L'évolution de la maladie chez cette patiente a été bien meilleure, avec une rapide disparition de tous les symptômes et une asthénie résiduelle modérée.

2.1.3. Identification du cas index et mesures mises en place

Comme pour les cas de dengue dont nous avons parlé précédemment, des mesures correspondant au niveau 2 de la lutte contre la dissémination du chikungunya ont été prises. Dans ce cadre, une lutte antivectorielle périefocale autour des deux cas a été enclenchée. De plus, une recherche active de cas autour des domiciles et dans l'établissement scolaire des 2 cas autochtones a conduit à la détection de 4 autres cas suspects. De même la sensibilisation des médecins et LABM de la zone a également conduit au signalement et prélèvement de 16 autres cas suspects.

Un seul cas importé de chikungunya a été identifié sur la zone. Il s'agit d'une fillette de 7 ans ayant présenté un syndrome algo-fébrile le 29 août 2010 à J0 de son retour de voyage en Inde, au Rajasthan et résidant à quelques mètres seulement du cas numéro 2.

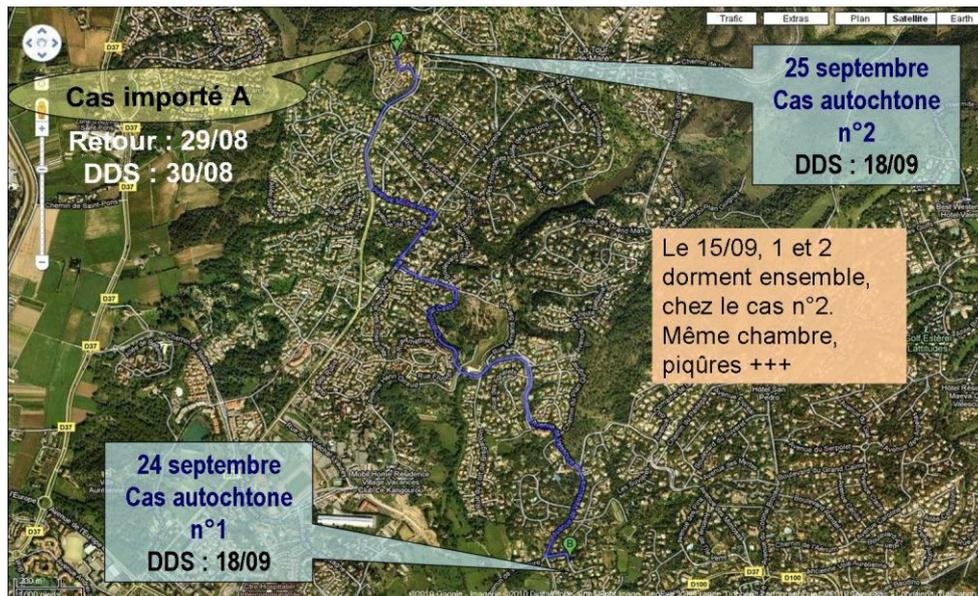


Fig 24. Emergence du chikungunya, hypothèses de contamination ; Fréjus, Septembre 2010
 Source : INVS, Journée INVS 28-29 avril 2011 – Cire sud Marseille.

Un prélèvement avait eu lieu le 31 août 2010, sans signalement aux autorités. Cependant, le 06 septembre, après confirmation du statut virologique positif de la patiente vis-à-vis du virus du chikungunya, le cas a enfin été signalé.

Un plan de démoustication s'en est suivi mais n'a pas empêché la transmission du virus localement.

De plus, le lieu de résidence du cas n°1 est en théorie trop éloigné de celui du cas supposé index pour que la transmission puisse être imputable à ce dernier. Cependant, la patiente n°1 a passé la nuit au domicile de la patiente n°2, dans la même chambre, le 15 septembre 2010, soit à quelques mètres du domicile du cas supposé index. La transmission a donc très certainement eu lieu cette nuit là, pour les deux fillettes, à partir des mêmes piqûres.

La simultanéité, dans l'espace et dans le temps des deux cas autochtones correspond donc bien à un **foyer de transmission**, le premier en France ; la cas de la fillette du Rajasthan en représentant très certainement le cas index.

Suite à la confirmation de ce foyer de circulation autochtone, le niveau de risque associé au plan antidissémination du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine est donc passé de 2 à 3 dans le département du Var. Les mesures mises en places furent

donc les mêmes que celle évoquées dans les cas de circulation autochtones du virus de la dengue.

2.2. Retour sur l'épidémie Italienne de 2007

Il s'agit ici d'un bon exemple d'émergence épidémique réussie d'une arbovirose tropicale dans un pays tempéré où le vecteur *Aedes albopictus* est installé depuis les années 90 (documenté pour la première fois à Gênes et Padoue avant de s'installer dans tout le nord et centre du pays). Il s'agit également de la première épidémie causée par le virus du chikungunya documentée dans un pays au climat tempéré (Rezza &al., 2007)

Le premier cas autochtone a été déclaré en Italie en Juillet 2007 dans la région Emilie-Romagne au nord-est du pays. Les foyers primaires se situent d'une part à Castiglione di Cervia avec la déclaration d'un premier cas importé le 4 juillet 2007 et d'autre part à Castiglione di Ravenna où le premier cas autochtone a été confirmé le 29 juillet 2007.

Entre juillet et août 2007, 337 cas suspects d'infection ont été rapportés dans la région de Ravenne, Cesena, Cervia et Rimini dont 217 confirmés suite à un cas index, ayant présenté les symptômes de la maladie au retour d'un voyage en Inde et identifié autour du 20 juin 2007.

La fin de l'épidémie est officiellement déclarée le 22 novembre 2007 (Angelini &al, novembre 2007).

Les informations relatives à tout le déroulement de l'épidémie italienne sont issues des deux articles de Angelini &al. (2007a, 2007b), ainsi que de celui de Poletti &al (2011).

2.2.1. Retour sur les faits

Au mois d'août 2007, les autorités locales de santé publique de la province de Ravenne ont détecté un nombre anormalement haut de cas de manifestations fébriles dans les deux petits villages de Castiglione di Cervia et Castiglione di Ravenna, séparés uniquement par une rivière. A la fin du mois, une enquête clinique et épidémiologique menée par les départements de santé publique locaux en collaboration avec la Région et le laboratoire de référence de l'Institut Supérieur de la Santé à Rome, a suggéré l'implication

d'un arbovirus dans cette épidémie de fièvre. Des tests sérologiques et recherches directes par PCR ont ensuite confirmé le diagnostic de fièvre à chikungunya.

Le virus du chikungunya a également été détecté par PCR chez des spécimens d'*Aedes albopictus* capturés sur la zone et considérés comme le vecteur le plus probable de cette épidémie.

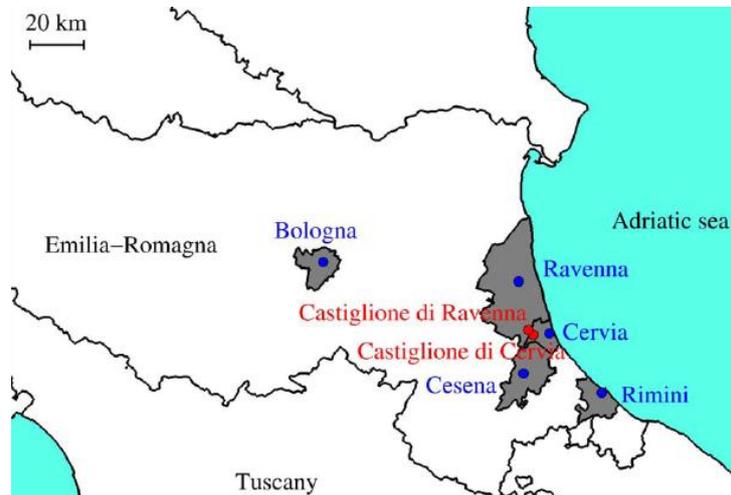


Fig 25. Localisation géographique des deux villages où ont été retrouvés deux foyers primaires (en rouge) et municipalités où des foyers de transmission locale ont été découverts (en bleu)

Source : Poletti *et al.*, 2011

La définition d'un cas de chikungunya adoptée à l'occasion incluait l'apparition d'une forte fièvre accompagnée d'arthralgies et/ou de rash et/ou d'asthénie chez des résidents de la zone de foyer primaire. Pour les cas cliniques n'ayant pas de lien apparent avec les deux villages initialement atteints ou des zones de foyers secondaires, une confirmation par des tests de laboratoires était nécessaire.

Chez la majorité des patients, les signes de la maladie se révélèrent légers et auto-limitants. Des données provisoires ont montré que la fièvre durait peu chez la plupart des patients et que plus de la moitié présentaient un rash maculo-papulaire. Cependant, l'arthralgie était souvent intense et persistante même après disparition de la fièvre. Un seul patient est décédé : un homme de 83 ans avec une maladie concomitante débilitante.

2.2.2. Chronologie

A la date du 4 septembre 2007, 197 cas avaient été rapportés au total, dont 166 remplissant les critères de définition d'un cas.

- 147 étaient issus de la région d'origine de l'épidémie (Castiglione di Cervia et Castiglione di Ravenna)

- 19 étaient issus de foyers secondaires dans les banlieues voisines des villes de Cesena (13 cas) et Cervia (6 cas)
- les 31 autres cas suspects étaient encore en attente de confirmation, qu'elle soit épidémiologique (si visite d'une des zones affectées dans les 14 jours avant l'apparition des symptômes) ou confirmée par des tests de laboratoires, ou les deux.

Le pic épidémique a eu lieu au cours de la 3^e semaine d'août. Quelques cas sporadiques ont encore été rapportés début septembre 2007 dans les zones voisines mais la courbe épidémique a commencé à montrer un déclin dans les deux villages d'origine à partir de septembre.

Sur les 334 cas totaux, suspectés ou probables, de l'épidémie italienne de 2007, 281 échantillons de sang ont été examinés dont 204 confirmés par PCR, hémagglutination ou les deux. Il est tout de même raisonnable de penser que le nombre de cas confirmés par tests de laboratoire est certainement sous-estimé par rapport à l'étendue réelle de l'épidémie dans la mesure où tous les patients ayant rempli les critères cliniques et épidémiologiques de définition du cas n'ont pas été prélevés.

La dernière déclaration de cas a eu lieu le 28 septembre 2007 à Rimini et aucun cas suspect n'avait été confirmé en octobre (Angelini *et al*, novembre 2007).

2.2.3. Identification du cas index

Le cas index supposé serait un étranger, en provenance d'une zone d'endémie du sous-continent Indien. Il est arrivé en Italie le 21 juin 2007 et a commencé à développer des symptômes de la maladie 2 jours après son arrivée à Castiglione di Cervia. Au vu du temps d'incubation de la maladie, il a donc bien été infecté avant son arrivée sur le territoire. Il s'agit bien là d'un cas importé, en phase virémique et donc infectant pour les *Aedes* des environs.

2.2.4. Mesures immédiates

Un système de surveillance active relayé par les médecins généralistes et les services d'urgence des hôpitaux a été mis en place dans toute la région (Emilie-Romagne) à partir du 29 août 2007. Ainsi, par exemple, tous les médecins généralistes des zones atteintes étaient

contactés toutes les semaines et interrogés à propos du nombre et du contexte de tous leurs cas de patients fiévreux.

De plus, le 23 août, après l'identification de CHIKV comme agent pathogène responsable de l'épidémie, les mesures de contrôle suivantes ont été mises en place :

- destruction de tous les sites de reproduction et gîtes larvaires (intervention dans chaque maison et sensibilisation de la population)
- usage d'insecticides adulticides (pyréthrénoïdes) pendant 3 jours consécutifs et mesures de contrôle larvaire dans un rayon de 100 m autour de lieux de résidence de chaque cas suspect ou confirmé (300 m pour des cas regroupés)
- l'information du public afin de motiver une implication active dans les mesures de contrôle vectoriel

Un système de surveillance de la distribution d'*Aedes albopictus* a été activé dans toute la région d'Emilie-Romagne depuis 2006. Des mesures d'alerte par rapport aux infections par le virus du chikungunya ont commencé notamment par la suspension de tout don de sang, tissu ou organe dans la zone atteinte, c'est-à-dire les municipalités de Ravenna, Cervia, Cesana et Cesenatico.

2.2.5. Etude rétrospective de la séroprévalence dans la population à risque

Moro *&al.* (2010), ont étudié la séroprévalence de la maladie, sur un échantillon aléatoire de 325 individus du village au plus grand nombre de cas (Castiglione di Cervia). Ils ont ainsi montré que 10,2% des individus avaient développé une immunité contre le virus (33/325 présentaient un taux d'IgM >1/100, choisi comme limite de positivité).

	Survey population (n =)	Prevalence rates		
		No. of infected persons	%	95% CI
Total population	325	33	10.2	7.1–14
Age category (years)				
0–19	44	1	2.3	0.1–12
20–39	71	3	4.2	0.9–11.9
40–59	99	13	13.1	7.2–21.4
60–79	88	11	12.5	6.4–21.3
≥ 80	23	5	21.7	7.5–43.7
Gender				
Female	170	12	7.1	3.7–12
Male	155	21	13.5	8.6–20

*CI = confidence interval.

Tableau 7. Prévalence des anticorps spécifiques du chikungunya chez les habitants de Castiglione di Cervia

Source : Moro &al. 2010

Plus précisément, 82 % (27 personnes sur les 33 séropositives) d'entre eux ont développé un ou plusieurs symptômes de la maladie. Sur ces 27 personnes symptomatiques, 85% (soit 23 personnes) satisfaisaient aux critères de définition d'un cas d'infection par le virus du chikungunya. Aucun d'entre eux n'était jamais allé dans une zone d'endémie du chikungunya.

	No. infected persons	%
Clinical presentation		
Fever + joint pain (±other symptoms)	23	69.7
Fever	2	6.1
Joint pain + rash + other symptoms (except fever)	2	6.1
No symptoms	6	18.2
Single symptoms		
Fever	25	75.8
Joint pain	25	75.8
Fatigue	21	63.6
Muscle pain	15	45.5
Headache	15	45.5
Cutaneous rash	10	30.3
Others	20	60.6

Tableau 8. Présentation clinique rapportée par les personnes interrogées et ayant déclaré avoir eu des symptômes

Source : Moro *&al.*, 2010

Sur tous les individus interrogés ayant présenté des symptômes satisfaisant aux critères de suspicion d'un cas, seuls 63 % ont été correctement identifiés par le système de surveillance active et testés pour le virus du chikungunya. Ceci semble cependant correct au vu des faibles ressources et des limites pratiques des autorités de santé publique locales.

2.2.6. Bilan, hypothèses et perspectives

2.2.6.1. Bilan

Une transmission prolongée du virus a été observée principalement dans deux villages voisins, dans la région Emilie-Romagne, au nord-est de l'Italie. La zone comprend 3968 habitants répartis sur 70 hectares. Les deux villages sont séparés par une rivière dont l'eau est rendue relativement stagnante par la présence d'un barrage. Les maisons y sont classiquement basses (pas plus de deux étages) et entourées de petits jardins très arborisés (fleurs, plantes dont beaucoup en pots). Au moment de l'épidémie, les systèmes de drainage étaient facilement accessibles, rendant facile l'accès à des eaux stagnantes souterraines.

Un total de 161 cas a été confirmé par des tests de laboratoire dans ces deux villages et rapportés au système de surveillance rapprochée mis en place dans les deux villages. Des cas sporadiques ont également été déclarés dans d'autres zones de la même région,

certainement dus au déplacement ponctuel de certaines personnes vers les deux foyers primaires. En tout 207 cas ont été confirmés à la fin de l'épidémie.

La majorité des cas rapportés concernait donc des personnes vivant dans les villages initialement affectés ou les ayant visités au cours de l'épidémie. Quatre plus petits foyers primaires ont également été détectés dans 4 villes de la même région (Cervia, Cesena, Ravenna et Rimini) situés entre 9 et 49 km des villages initialement atteints. Dans au moins 3 de ces 4 foyers, les mouvements de personnes peuvent assez facilement être considérés comme le facteur déterminant de transmission locale.

Cependant, si cela était vraiment le seul facteur, une question se poserait alors quant au fait qu'aucune épidémie de CHIKV ne se soit déclarée dans d'autres régions d'Italie en 2005-2006 alors même qu'au moins 30 cas ont été importés en Italie sur cette même période. De la même façon, plusieurs centaines de cas importés ont été rapportés dans d'autres pays d'Europe où le vecteur est bien installé sans pour autant que d'autres épidémies ni même cas de transmission autochtone aient eu lieu à cette période également.

Notons également que le taux de prévalence étudié par Moro *&al.* restent plus faible que ceux observés lors des épidémies de Mayotte et de la Réunion.

2.2.6.2. Hypothèses principales

Plusieurs explications à l'apparition de cette épidémie de large ampleur sont ici possibles :

- la forte concentration de vecteurs dans les villes et villages atteints
- des patients fortement virémiques confrontés, par leur mode de vie (beaucoup de temps passé dehors, dans les patios et jardins), à des populations agressives de vecteurs.

L'épidémie italienne peut donc être considérée comme le résultat de la mondialisation des vecteurs autant que des hommes. Celle-ci peut se décomposer en deux temps :

- l'introduction et l'adaptation du vecteur *Aedes albopictus* à un climat tempéré, donc un nouvel environnement
- l'introduction du virus du chikungunya dans un pays précédemment indemne avec de ce fait des individus complètement naïfs, via les mouvements de populations (cas importés par les voyageurs revenant de zone endémique, agissant comme un cheval de Troie pour le virus).

Cependant, l'épidémie est restée relativement limitée dans le temps et dans l'espace, avec un déclin marqué après l'adoption de mesures de contrôles appropriées. De plus, il existe certainement une capacité vectorielle limitée dans le temps quand à la possibilité de soutien de la transmission, se limitant à la saison chaude dans un climat tempéré.

Concernant l'étude de séroprévalence de Moro *&al.*, le fait que celle-ci soit plus basse qu'à la Réunion ou à Mayotte peut certainement être expliqué par la biologie et l'écologie du vecteur, différente en zone tempérée et donc réduisant peut être sa capacité vectorielle. Mais les mesures de contrôle, précoces et efficaces, y sont sans doute aussi pour beaucoup. Enfin l'influence des conditions climatiques ne peut être exclue.

Les faibles proportions des cas asymptomatiques tendent à montrer que dans les zones où les systèmes de surveillance sont efficaces, la détection peut-être précoce et des mesures de contrôles adéquatement mises en place.

Enfin, le fait que les personnes âgées et les hommes soient plus facilement infectés ne trouvant aucune explication biologique, on peut donc penser qu'il s'agit des comportements spécifiques de ces catégories de la population qui augmentent chez elles le risque de piqûre.

2.2.6.3. Les enseignements tirés de l'épidémie italienne

Les arboviroses tropicales peuvent être introduites en Europe si les conditions requises sont rencontrées : présence d'un vecteur compétent entre autre. Ainsi en Italie, le facteur déterminant de l'épidémie était très certainement la forte densité d'*Aedes albopictus* lors de l'arrivée du cas index sur le territoire. Celle-ci peut elle-même s'expliquer par le manque de mesures préventives de contrôle du vecteur dans une zone considérée jusqu'alors comme indemne d'infection.

La capacité vectorielle d'*Aedes albopictus* pour le virus du chikungunya est élevée : un patient fiévreux passant quelques heures dans un village dont la population de moustiques est dense a causé une épidémie massive dans une population naïve.

A l'instar d'autres pandémies s'étant transformées en crises internationales, comme par exemple le SARS, les mouvements de populations et la colonisation de nouvelles zones par les vecteurs sont des déterminants importants de la mondialisation des maladies.

Quelques questions restent cependant en suspens :

- comment, dans ces conditions, un seul cas index a-t-il provoqué une épidémie alors qu'auparavant aucun des autres cas de chikungunya importés par des voyageurs n'avait engendré de transmission autochtone en Italie ou d'autres pays d'Europe au statut vectoriel relativement similaire ?
- l'infection a-t-elle réellement été éradiquée dans la zone atteinte ou peut-on craindre de la voir réapparaître ?
- quelle est la probabilité pour que des évènements similaires se reproduisent en Europe, là où *Aedes albopictus* est présent ? et d'autres infections telles que la dengue pourraient-elle causer une épidémie semblable en Europe ?

Ces questions nécessitent d'être sérieusement envisagées afin de renforcer les mesures de surveillance et de contrôle d'*Aedes albopictus* et autres vecteurs de maladies infectieuses tropicales ainsi que de réaliser un diagnostic précoce des agents viraux pouvant être importés et transmis en Europe. Ce d'autant plus qu'*Aedes albopictus* a maintenant acquis un potentiel d'extension à tout le bassin méditerranéen et a d'ailleurs été rapporté dans la plupart des pays d'Europe méditerranéenne.

L'apparition récente des cas autochtones de dengue en France et en Croatie, ainsi que la découverte concomitante de deux cas autochtones de chikungunya en France soulèvent de nouveau la problématique du risque d'émergence épidémique de ces arboviroses tropicales en Europe de l'Ouest. Cela avait déjà d'ailleurs été le cas en Italie en 2007 avec une épidémie d'infection par le virus du chikungunya ayant fait plus de 200 victimes dans le nord-est du pays. Nous avons ainsi déjà évoqué, à travers la rétrospective faite sur ce cas, plusieurs facteurs potentiellement impliqués dans l'émergence de cette épidémie.

En Juin 2012, les bilans épidémiologiques internationaux de l'Institut de Veille Sanitaire ne rapportent aucun nouveaux cas de circulation autochtones de la dengue ou du chikungunya en Europe de l'Ouest après les 6 de 2010. Pourtant, plusieurs cas importés ont été déclarés.

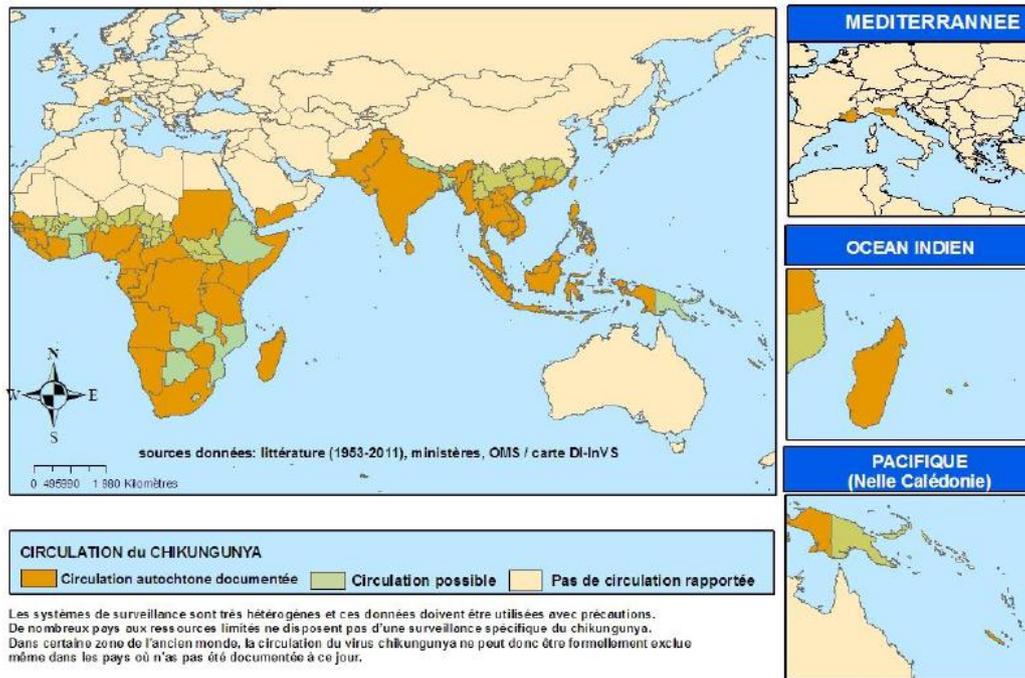


Fig 26. Circulation du CHIKV dans le monde, bilan fin 2011
 Source : Institut de Veille Sanitaire, Juin 2012

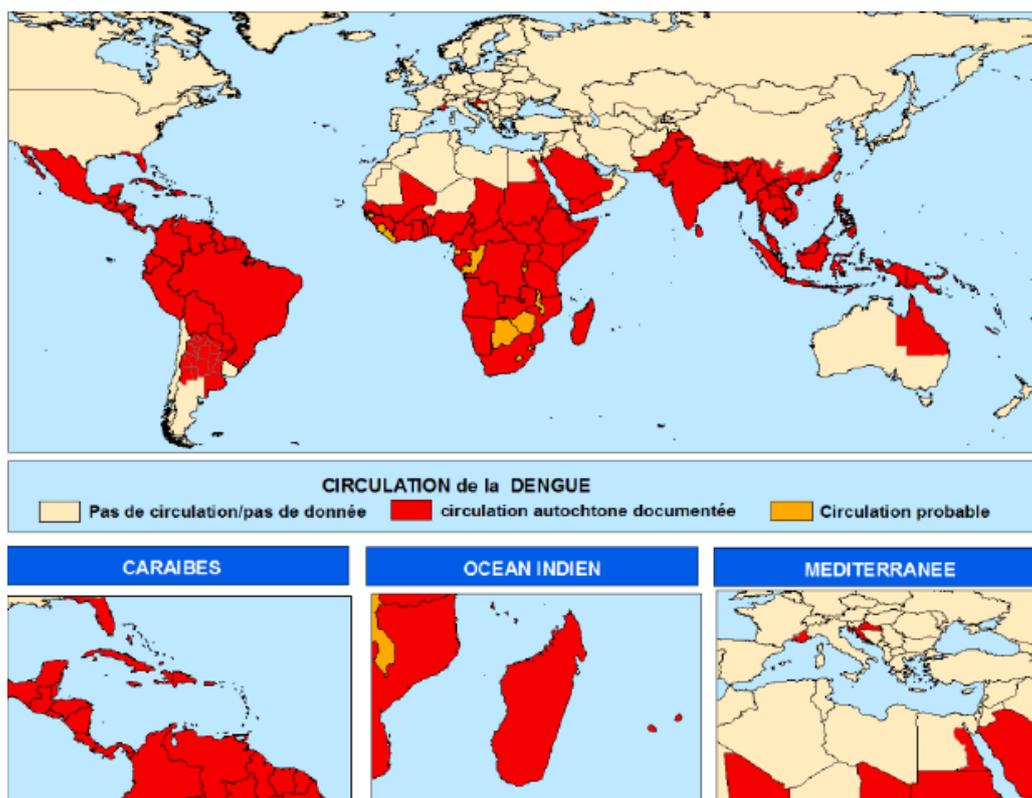


Fig 27. Circulation de la dengue dans le monde, bilan au 1er juin 2012
 Source : Institut de Veille Sanitaire, Juin 2012

Quels facteurs ont donc permis la circulation récente de ces deux virus de manière autochtone ? Comment a-t-elle été limitée ? Et quel est le réel risque d'émergence épidémique en Europe de l'Ouest ?

PARTIE 3 - Facteurs de risque et émergence épidémique

Les conditions d'émergence de la dengue et du chikungunya en Europe reposent sur trois facteurs différents qui constitueront donc les trois axes principaux de cette partie (Armengaud & al, 2011):

- l'introduction du virus via un patient infecté
- la présence et la compétence de moustiques vecteurs
- la sensibilité de la population aux virus essentiellement, mais également dépendante des relations entretenues entre vecteur et hôte.

1. Introduction du virus en Europe

1.1. Via un patient infecté

Il s'agit des cas dits « importés ». Ce sont les patients déclarant des symptômes et dont la confirmation est apportée par des tests de laboratoires moins de 15 jours après un retour de voyage dans une zone endémique pour l'un des deux virus.

Pour l'un ou l'autre des virus de nombreux cas ont été rapportés dans divers pays d'Europe.

1.1.1. Quelques chiffres

La dengue étant l'arbovirose la plus répandue dans le monde, et ce dans des pays constituant des destinations touristiques privilégiées des Européens, les cas de voyageurs revenant en Europe malades et/ou porteurs du virus ne sont pas rares. Ils ont ainsi été largement documentés depuis de nombreuses années.

Dans une moindre mesure, il en est de même pour le virus du chikungunya.

Dans ce paragraphe nous ne nous intéresserons donc qu'à quelques chiffres récents.

1.1.1.1. La dengue

Odolini & al ont publié en 2011 une étude réalisée en 2009 sur les maladies infectieuses importées en **Europe** via les voyages. Il s'agissait de répertorier les patients se présentant à l'un des 12 sites du réseau EuroTravNet, entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2009 pour des symptômes fébriles.

Sur 6392 patients, la dengue a été diagnostiquée chez 2,7% d'entre eux (soit 172), la plaçant ainsi au second rang des causes les plus fréquentes de fièvre chez les voyageurs malades à leur retour, derrière la malaria. La plupart revenaient des Antilles néerlandaises, de Thaïlande ou du Vietnam.

Sur ces mêmes 6392 patients, 0,2% d'entre eux (soit 12) étaient atteints du chikungunya, dont la plupart au retour d'Asie du Sud-Est ou centrale ou des îles de l'Océan Indien.

En 2009, Tarantola *&al.* ont publié les résultats d'une enquête rétrospective sur le nombre de cas importés de dengue, diagnostiqués en **France métropolitaine** au cours des années 2001 à 2006 incluse, ainsi que leurs principales caractéristiques.

Entre 12 et 28 cas de dengue d'importation ont été diagnostiqués par mois durant cette période. Ceci se réduit à 8 à 18 cas par mois si l'on exclut les années 2001–2002 durant lesquelles une importante épidémie a été décrite aux Antilles. Près de 40 % des cas diagnostiqués l'ont été de juin à septembre inclus, période d'activité du vecteur en métropole.

Sur une période de 3 ans entre 2001 et 2005, Muñoz *&al.* ont référencé pas moins de 61 cas suspects de dengue dans uniquement **trois centres référés en Espagne**, dont 57 ont été confirmés par détection directe ou indirecte. Il s'agissait pour la grande majorité de voyageurs revenant d'Amérique Latine.

Vinner *&al.* ont publié en 2012 les résultats d'une étude menée entre 2001-2009, estimant l'incidence minimale des cas de dengue importés au **Danemark** à 4,9 pour 100 000 voyageurs par an. Ce qui confirme les résultats similaires retrouvés dans d'autres pays d'Europe.

En 2011, Burdino *&al.*, ont mené une étude rétrospective sur le nombre de cas de dengue importés en phase active de l'infection dans une région de **l'ouest de l'Italie**. Ils ont pour cela étudié les dossiers médicaux des cas répertoriés par l'antenne locale du Centre pour les Maladies Infectieuses, couvrant une zone de près de 4 million d'habitants. Une infection récente voire en phase active a été identifiée chez 16,5 % des voyageurs de retour de zones endémiques (15 sur 91) ; dont 12 patients présentant une dengue primaire et 3 une dengue secondaire. Chez six d'entre eux, le virus a pu être détecté par RT-PCR en temps réel. Chez neuf autres, le diagnostic a été permis par la combinaison de tests ELISA

positifs pour les IgM spécifiques du virus, de hauts titres d'IgG spécifiques et/ou de l'observation de la séroconversion pour les IgG avec des titres d'IgG ayant quadruplé entre deux prélèvements de sérum. Il s'agit ici d'un taux de cas importés en phase active, donc potentiellement infectants, relativement alarmant sur une population de voyageurs. Cela a donc une fois de plus souligné l'importance d'une surveillance continue de la dengue et des arboviroses en général dans les pays non endémiques, de même que celle de l'évaluation consciencieuse de tous les patients fébriles à leur retour de pays endémiques.

De plus, Pierro *&al.* ont analysé en 2010 83 sérums de voyageurs fébriles à leur retour de régions où la dengue est endémique vers la région d'Emilie-Romagne dont nous avons longuement parlé dans la partie précédente. Du matériel génétique (ARN) du virus de la dengue a été détecté chez 20,5 % de ces patients, les sérotypes 1 et 3 étant rencontrés le plus fréquemment.

En 2011 également, Allwin a publié les résultats d'une enquête de séroprévalence menée entre 2005 et 2010 sur 767 sérums de 594 voyageurs rentrés de zones endémiques avec un suspicion de fièvre dengue et envoyés de différents hôpitaux de la **région de Francfort/Main, en Allemagne**. Les tests utilisés regroupaient tests ELISA, immunofluorescence et tests chromatographiques. Cent douze échantillons de sérum prélevés sur 60 patients différents ont été confirmés comme porteur de dengue. Le taux de détection obtenu est donc de 10,1% (60 personnes sur 594) sur ces 5 années avec le sérotype DENV-2 retrouvé en grande majorité . Cependant une augmentation significative a été retrouvée sur l'année 2010 pouvant être reliée à un risque accru de contracter le virus en zone endémique à cette période (au vu notamment de la prolifération du vecteur *Aedes aegypti* dans ces régions). Les cas importés de dengue hémorragique avec ou sans syndrome de choc restent rares. Cependant l'article recommande aux personnes ayant des antécédents d'infection par le virus de la dengue de bien se protéger des piqûres de moustiques lors de voyages en zone endémique.

1.1.1.2. Le chikungunya

Du fait de sa moindre prévalence à l'échelle mondiale, de sa plus grande méconnaissance et du caractère cyclique de l'apparition d'épidémies, les infections par le virus du chikungunya sont moins largement rapportées que les cas de dengue. Cependant, les ne restent pas anecdotiques.

Krastinova *&al.* ont analysé la situation en **France métropolitaine** entre avril 2005 et juin 2006, période de pic de l'épidémie sur l'île de la Réunion, aux vues des relations

touristiques étroites entretenues par la métropole et son département d'outre-mer (304 113 touristes sur l'année 2004). La définition d'un cas importé comprenait : la détection d'IgM spécifiques du virus et/ou la détection d'ARN viral par RT-PCR et/ou une culture virale positive et ayant été prélevée en métropole. Durant cette période, 776 cas ont été identifiés sur le territoire, avec une évolution temporelle corrélée à la dynamique de l'épidémie à la Réunion.

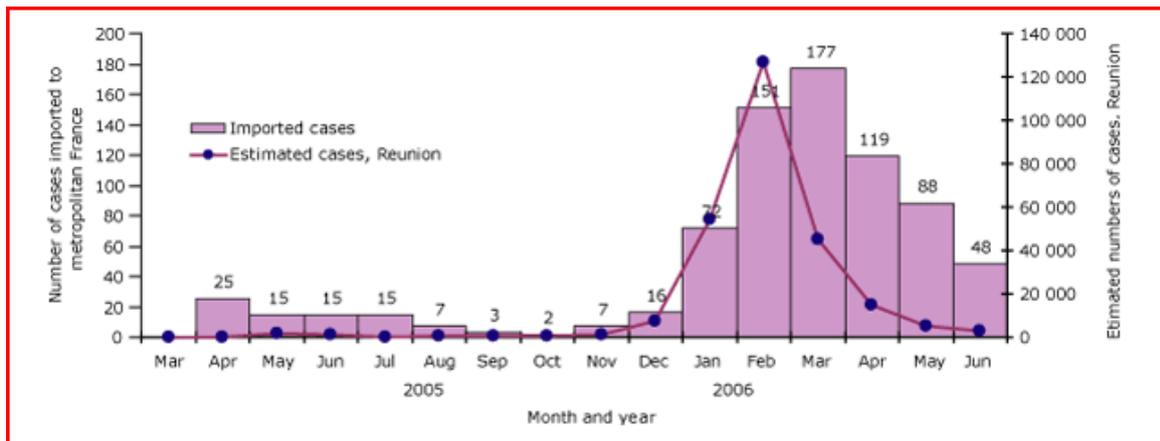


Fig 28. Cas importés en France métropolitaine et cas estimés sur l'île de la Réunion
Source : Krastinova &al., 2006

Aucun cas sévère n'a été rapporté en France métropolitaine. Toutes les régions de France étaient concernées, avec une plus forte concentration de cas dans les agglomérations de Paris, Lyon et Marseille.

Une étude de Frank &al. a analysé les cas rapportés en **Allemagne** entre 2006 et 2009. Ainsi au cours de ces 3 ans, 152 cas ont été rapportés aux autorités de santé publique. Ceci représente une moyenne de 17 à 53 cas importés par an. L'Inde et les Maldives étaient les destinations les plus évoquées. Cependant, l'étude rétrospective souligne le fait qu'il s'agit très certainement d'une sous-estimation du nombre réel de voyageurs ayant ramené le virus dans le pays sans pour autant que cela ait été notifié (notamment du fait de l'absence de consultation chez leur médecin par exemple). Ce nombre reste néanmoins suffisant pour assurer une transmission locale en présence du vecteur, soulignant encore une fois la nécessité de stricte vigilance quant à ces cas importés.

De nombreux autres cas, plus sporadiques ont été rapportés depuis 2009 dans de nombreux pays d'Europe incluant à nouveau la France et l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, l'Italie, la Norvège, la Suisse... La France reste cependant en tête des importations de cas de

chikungunya via ses ressortissants revenant de zones d'endémie, notamment l'île de la Réunion.

1.1.2. Le rôle des mouvements de voyageurs

Comme nous l'avons précédemment évoqué, l'augmentation des mouvements de personnes d'un pays à l'autre, d'un continent à l'autre ainsi que la facilitation des échanges (plus de rapidité, démocratisation de l'avion...) sont considérés comme les facteurs déterminants de l'augmentation de l'incidence des cas importés en Europe. Cela est vrai pour le virus de la dengue comme pour celui du chikungunya, d'autant plus que les pays où ils sont endémiques représentent des destinations tropicales qu'affectionnent tout particulièrement les touristes européens.

1.1.2.1. Tendances épidémiologiques de la dengue et rôle dans l'importation de cas en Europe

En 2009, Jelinek rapporte que non seulement l'augmentation de l'activité aérienne mais aussi l'augmentation des cas de dengue sous les latitudes tropicales sont responsables du nombre accru de cas d'infections par le virus de la dengue auxquels peuvent être confrontés les centres de soins des pays d'Europe occidentale.

Le réseau européen pour la surveillance des maladies infectieuses importées (TropNetEurop) est chargé depuis sa fondation en 1999 de détecter les infections émergentes au niveau de leur lieu d'importation en Europe. Il est constitué de 57 centres répartis dans 17 pays. Il reçoit environ 220 000 consultations avant voyage par an et traite 57 000 patients de retour de voyages par an. Il couvrirait environ 12% des européens rentrant de voyages avec une maladie infectieuse dans leurs bagages.

Au sein de ce réseau, le nombre de cas importés de dengue a augmenté de 64 en 1999 jusqu'à un maximum de 224 en 2002 et reste constant autour de 100-170 cas par an depuis. En 2008, 116 cas ont été rapportés. Il est de plus intéressant de noter que la durée moyenne du séjour au cours duquel un patient s'infectait a diminué de 38 jours en 1999 à 21 en 2008.

Au cours de cette année 2008, 43% des cas de dengue présentés dans l'ensemble du réseau provenaient d'Asie du Sud-Est, 14% d'Amérique du Sud, 11% des Caraïbes et 4% d'Afrique. Cette distribution reflète ainsi parfaitement deux aspects différents dans la dynamique d'importation de cas :

- l'activité de la dengue à l'échelle mondiale
- la popularité des pays concernés en tant que destination touristique

Ceci est particulièrement vrai pour la Thaïlande, le Vietnam et l'Indonésie, trois zones qui en plus d'être des régions de forte endémicité de dengue sont aussi des destinations très populaires auprès des touristes européens.

En 2002 puis en 2008 la région de Rio de Janeiro au Brésil, de même que la Bolivie et l'Argentine en 2009 ont vu se développer de fortes épidémies de dengue dont on a retrouvé les répercussions sur l'origine des cas importés sur cette période en Europe.

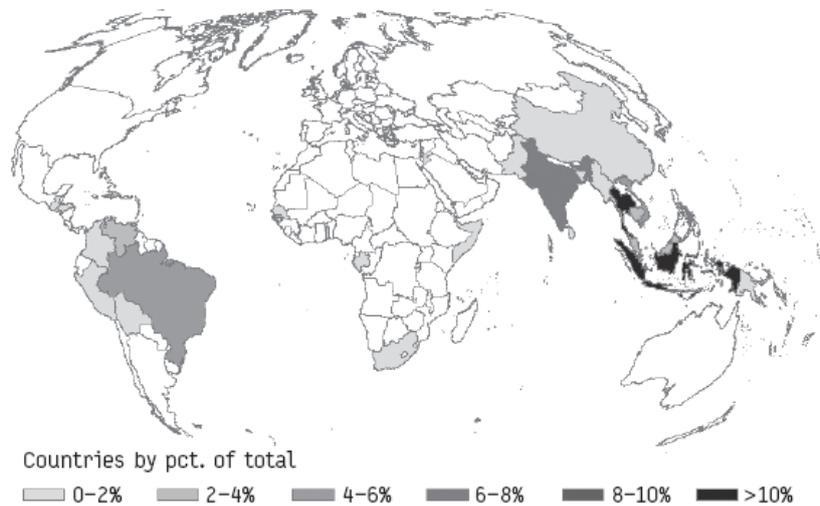


Fig 29. Répartition des cas de dengue importés en Europe en 2008 en fonction du pays d'origine du virus (n=118)

Source : Jelinek 2009, données du TropNetEurop

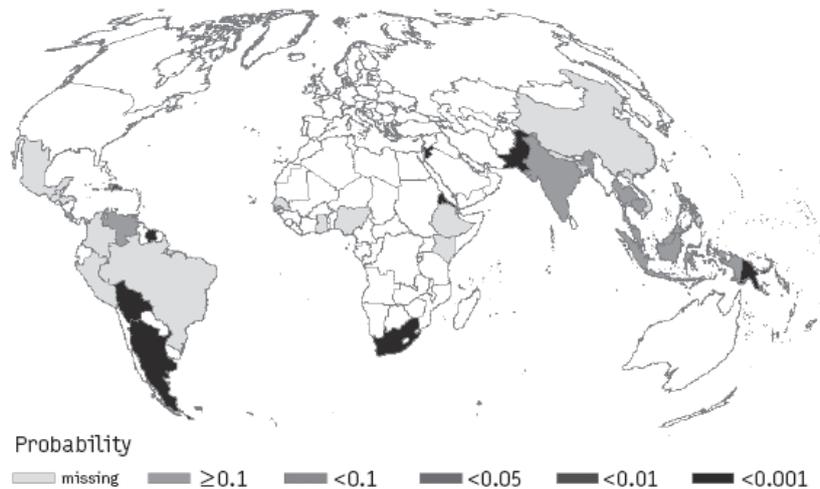


Fig 30. Provenance des cas de dengue importés au 1er juin 2009 (n=1419)

Source : Jelinek 2009, données du TropNetEurop

Deux pays européens font cependant exceptions à cette règle avec une augmentation des cas aussi après 2002. Il s'agit de la France, confrontée aux forts taux de prévalence du virus dans ses départements français des Antilles (Martinique et Guadeloupe) ainsi que de l'Allemagne.

Ces données soulignent le lien particulièrement étroit qui existe entre la situation en zone d'endémie et l'importation de cas en métropole. L'existence de ce « corridor d'importation » implique la nécessité de renforcer le système de détection et de gestion des cas importés de dengue en métropole dès lors qu'une épidémie de dengue est détectée dans les départements français des Antilles (Tarantola *&al.*, 2009).

1.1.2.2. Estimation du risque d'importation du chikungunya lors de voyages en avion

Dans une étude de 2009, Tilston *&al.* ont évalué le potentiel d'importation du virus du chikungunya en Europe depuis des destinations à risque à partir de données du trafic aérien de passagers. De nombreux aéroports internationaux de zones endémiques et leurs destinations européennes ont été identifiés par informatique et les données du trafic aérien de passagers ont été obtenues depuis la base de donnée FlightStats. Celle-ci fournit les numéros de vols sur une fenêtre de 3 jours de tous les vols autour du monde. Les données ont été collectées sur une période d'une semaine entre le 1^{er} et le 7 septembre 2008 pour chaque aéroport principal de chaque zone ayant récemment rapporté des flambées épidémiques.

Ont ainsi été estimés par extrapolation :

- le nombre de passagers de chaque vol en se basant sur la capacité de l'avion
- le nombre de vols annuels depuis des zones d'activités du chikungunya vers l'Europe,
- le nombre de passagers virémiques annuels en se basant sur le taux de prévalence de la maladie dans le pays de provenance (ou région concernant l'Inde)

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

European Destination	Chikungunya Active Hotspots	Estimated Incidence (% passengers)	Estimated Annual		Potentially Viraemic Passengers
			Flights	Passengers	
France	Reunion	35.71*	1,272	409,200	146,125
	Mauritius	0.81	1,488	497,040	4,026
	India	0.52	2,736	819,264	4,260
	Gabon	0.43	564	150,960	649
	Sri Lanka	0.20	156	36,864	74
	Congo	0.09	564	135,168	122
	Malaysia	0.01	1,020	307,200	31
			*12,240	3,763,584	155,287
Germany	Maldives	3.51	204	52,896	1,857
	Mauritius	0.81	204	54,528	442
	India	0.34	11,208	3,834,000	13,036
	Sri Lanka	0.20	216	54,048	108
	Malaysia	0.01	456	141,840	14
			21,396	7,458,336	15,456
Italy	Seychelles	10.81	144	40,608	4,390
	Maldives	3.51	264	61,440	2,157
	Mauritius	0.81	264	70,320	570
	India	0.01	492	151,200	15
	Malaysia	0.01	492	153,600	15
			3,408	1,060,800	7,146
United Kingdom	Mauritius	0.81	504	158,400	1,283
	India	0.35	6,360	211,136	739
	Sri Lanka	0.20	600	167,040	334
	Malaysia	0.01	1,080	398,112	40
			18,864	4,824,368	2,396
Switzerland	Maldives	3.51	48	12,288	431
	Mauritius	0.81	48	13,920	113
	India	0.24	2,304	610,512	1,465
			6,144	1,858,304	2,009
Belgium	India	0.19	3,025	878,976	1,670
	Congo	0.09	408	118,800	107
			3,637	1,054,416	1,777
Netherlands	India	0.20	2,136	610,512	1,221
	Malaysia	0.01	2,136	811,680	81
			6,936	2,389,632	1,302
Spain	Mauritius	0.81	480	13,920	113
			936	184,560	113
Totals			73,561	22,594,000	185,486

Tableau 9. Nombre annuel potentiel de passagers virémiques à destination de l'Europe, extrapolé d'une semaine de données de FlightStats.

Source : Tilston & al., 2009

Il en résulte que la majorité des visiteurs provenant de zones d'endémie seraient originaires d'Inde. L'Allemagne et le Royaume-Uni semblent recevoir le plus de vols en provenance de ces zones et donc le plus grand nombre de passagers. Cependant, selon les estimations leurs visiteurs ont moins de chance d'arriver de régions de forte activité.

Ainsi, en terme de risque, les taux de passagers potentiellement virémiques à leur retour en France sont les plus élevés suivi des ceux de l'Allemagne et l'Italie.

Cette enquête préliminaire suggère que 22,5 millions de passagers en provenance de hotspots du chikungunya, dont 185 000 pourraient être en phase active de l'infection transiteraient annuellement par l'Europe.

Même si ces estimations semblent alarmantes, les petits échantillons étudiés ainsi que la complexité des schémas de voyages (transit uniquement par exemple) nécessitent de prendre ces résultats avec beaucoup de précautions.

Cependant, il n'en reste pas moins que les voyages en avion représentent un lien actif entre les zones d'endémie du chikungunya et les régions à risque en Europe.

Même si le plus grand nombre de passagers sont en provenance d'Inde et que le cas index de l'épidémie italienne était un voyageur originaire de Kerala en Inde, la majorité des passagers potentiellement virémiques ne semblent pas venir de là.

La majorité des cas importés en France sont par exemple des Comoriens retournant vers des communautés bien implantées à Marseille. Ceci est un bon exemple de facteur socio-culturel influant sur le déterminisme du nombre de voyageurs retournant dans leur pays porteurs du virus et donc potentiellement initiateurs de transmission locale. Il semble ainsi beaucoup plus important que le volume de passager en lui-même.

L'Eurosurveillance indique tout de même que l'Inde pourrait « entretenir une épidémie » en Europe, majoritairement à cause de la présence du vecteur et d'épidémies continues sur l'année.

Alors qu'en théorie l'Inde représente un gros risque d'importation de cas en phase de virémie, le schéma français d'importation de cas souligne également la part des implications socio-culturelles dans le risque d'émergence épidémique, facteur rarement envisagé dans les plans de surveillance.

1.1.3. Conséquences sur le risque d'émergence épidémique

A l'échelle individuelle, les cas importés se manifestent souvent par une forme classique de la maladie, avec un syndrome algo-fébrile, plus ou moins accompagné de rash. L'évolution est bonne pour la dengue comme pour le chikungunya avec une prise en charge adaptée.

L'enjeu majeur réside donc dans la détection précoce de ces cas et leur signalement aux autorités compétentes afin d'éviter à tout prix la vectorisation et transmission locale de ces virus.

Quelques cas de dengue hémorragique avec ou sans syndrome de choc ont été documentés en Europe. Le plus souvent il s'agit de patients ayant contracté une première fois le virus de la dengue à leur insu, de manière faiblement symptomatique ou asymptomatique et développant une dengue secondaire lors de leur exposition à un sérotype différent.

Cependant, comme la surveillance de la dengue, lorsqu'elle fait partie de mesures obligatoires, est passive et que les porteurs du virus présentent soit une maladie auto-limitante soit sont asymptomatiques, il s'agit très certainement d'une maladie infectieuse sous-estimée en terme d'incidence réelle de cas importés (Jelinek 2009).

Quelques formes graves de chikungunya sont maintenant observées, ce depuis les épidémies récentes de 2005-2007, notamment sur des patients préalablement débilisés (âgés, immunodéprimés...)

A l'échelle de la population européenne, le risque d'émergence épidémique est a priori assez limité pour l'instant. En effet, au vu du nombre de cas importés, de surcroît sous-estimé, on pourrait s'attendre à de nombreux cas de contamination locale. Or pour l'instant seuls deux foyers de transmission locale de deux cas chacun ont été documentés en Europe.

En ce qui concerne le chikungunya, ce risque semble plus élevé au vu de l'épidémie de chikungunya sans précédent apparue en Italie en 2007. La compétence vectorielle d'*Aedes albopictus*, meilleure pour le virus du chikungunya que pour celui de la dengue serait ici mise en jeu. Depuis novembre 2007, l'épidémie a été maîtrisée et depuis, seul un foyer de transmission locale du virus a été documenté en France, en 2010.

Il faut également remarquer que dans la majorité des pays d'Europe, dont la France, dengue et chikungunya sont des maladies à déclaration obligatoire. La découverte d'un cas entraîne donc la mise en place de mesures de surveillance et de contrôles appropriées, qui dans un contexte de pression d'infection restant somme toute faible est en grande partie responsable d'un endiguement rapide du risque d'émergence.

Il semblerait donc que l'extension épidémique en Europe, de la dengue notamment, soit bien plus limitée par la compétence et surtout la capacité du vecteur que par l'abondance du virus puisque nous venons de voir que les portes d'entrée du virus sont nombreuses et inévitables. Il en est de même pour le chikungunya, qui pour sa part a réussi une émergence épidémique en Italie, bien que limitée dans le temps et dans l'espace.

L'introduction facile des virus en Europe nécessite donc d'anticiper l'extension de la pandémie à notre continent et ce via le contrôle des vecteurs, dernier rempart contre la dissémination et l'installation de l'infection.

1.2. Via un vecteur infecté

Bien que théoriquement, cette hypothèse soit envisageable, il existe de nombreuses barrière à l'introduction de ces virus par un *Aedes albopictus*. Elle n'a ainsi jamais été documentée.

D'une part comme on l'a évoqué dans la première partie, il a été démontré que ce moustique avait été introduit en Europe à la faveur d'importations de pneus usagés notamment, en provenance de pays tropicaux et sub-tropicaux où il était déjà installé. Or le moustique adulte est incapable de survivre à un tel voyage. Les formes de dissémination, comme nous l'avons déjà précisé sont donc les œufs pondus dans ces pneus usagés.

Bien que le virus de la dengue et dans une moindre mesure du chikungunya puissent être transmis d'une femelle infectée à sa descendance, ce taux de transmission est faible. La majorité des œufs pondus sont donc généralement indemnes. De ce fait, il est très peu probable qu'un œuf porteur de l'un ou l'autre des virus ait été transporté en Europe, qu'il ait éclos et ait donné un adulte infecté.

Ainsi, Hofhuis *&al.* ont publié en 2009 une étude sur 48 personnes exposées à *Aedes albopictus* dans leur cadre professionnel.

En effet, depuis 2005, ces moustiques ont été détectés et sont installés dans des serres d'entreprises important des « *lucky bamboos* » depuis la Chine. Des personnes sont donc régulièrement au contact de ces moustiques d'origine chinoise. Aucune preuve d'infection autochtone par des flavivirus n'a été trouvée sur les 48 personnes de l'enquête.

Cela n'a ainsi jamais été rapporté et reste du domaine de l'hypothétique.

2. *Aedes albopictus*, agent majeur du risque

Contrairement au virus de la fièvre catarrhale ovine qui a su s'adapter à de nouveaux vecteurs après son introduction en Europe et est de ce fait devenu endémique, les virus de la dengue et du chikungunya sont très liés à leur vecteurs primaires *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, les seuls ayant la compétence et la capacité vectorielle suffisantes pour déclencher des flambées épidémiques dans les zones de répartition de ces maladies.

Ainsi en Europe, seul *Aedes albopictus* est aujourd'hui présent et installé dans certaines zones d'Europe de l'Ouest (notamment du bassin méditerranéen). En effet, *Aedes aegypti*, agent de la fièvre jaune ayant sévi jusque dans les années 30, a par la suite disparu totalement de notre continent, sans qu'aucune explication n'ait pu être trouvée.

De toutes les espèces de moustiques invasives en Europe, *Aedes albopictus* est ainsi considéré comme la plus grosse menace pour la santé publique. Il est par ailleurs référencé parmi les 100 espèces animale les plus invasives au monde et considéré comme l'espèce de moustique la plus invasive (Medlock & al., 2012).

Bien que des espèces de moustiques européens tels *Aedes vittavus* et *Aedes caspius* aient permis la transmission du virus du chikungunya dans des conditions expérimentales (Fontenilles & al., 2007), *Aedes albopictus* est considéré comme l'unique vecteur compétent et capable pour ces deux virus, en Europe, dans des conditions naturelles.

2.1. Dynamique d'*Aedes albopictus* en Europe et situation en France

Comme nous l'avons évoqué en première partie, ce moustique a été rapporté pour la première fois en Albanie en 1979 et a peu à peu conquis une grande partie de l'Europe de l'Ouest en commençant par l'Italie et la France. Son introduction en Europe est en grande partie liée aux commerces de pneus usagés et autres échanges internationaux, en particulier pour les Pays-Bas ayant introduit de vecteur dans leurs serres via l'importation d'une plante chinoise, *Dracaena sanderiana* ou le Bambou de la chance (Scholte & al., 2008).

2.1.1. Distribution actuelle du vecteur en Europe

Comme nous pouvons le voir sur la carte ci-dessous (**Fig. 30**), le vecteur est bien installé sur la quasi-totalité des zones du pourtour méditerranéen pour lesquelles des données sont disponibles. L'Italie, la France et l'Espagne sont particulièrement touchées. Il est globalement absent plus au nord de l'Europe mis à part aux Pays-Bas où sa présence est fréquemment rapportée dans des serres industrielles du fait de l'importation d'une plante : le Bambou de la chance (*Dracaena sanderiana*). Il s'agit dans ce cas de souches ne présentant pas de diapause dans leur cycle et donc pour l'instant non adaptée à la vie extérieure dans ce pays au climat tempéré (Scholte & al., 2008).

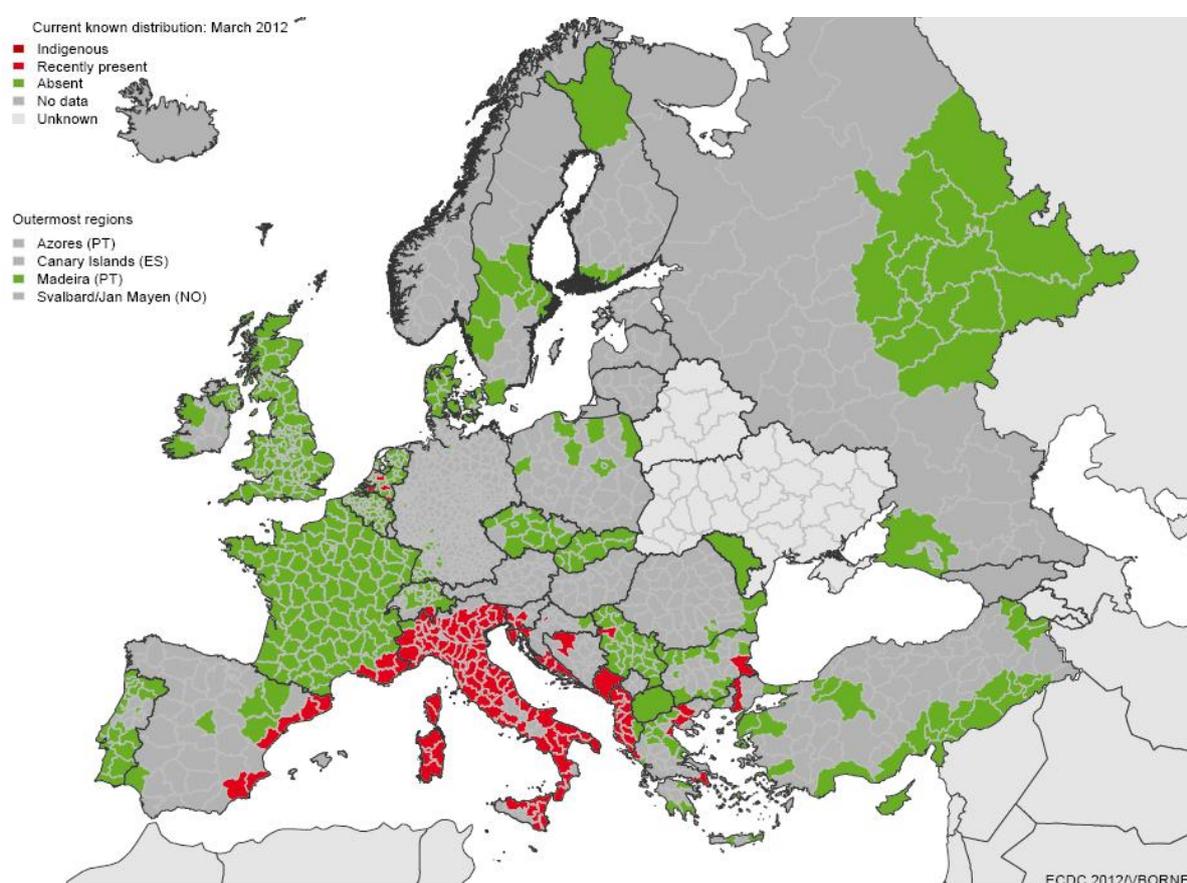


Figure 31. Répartition du moustique *Aedes albopictus* en Europe en mars 2012
En rouge sont les zones où le vecteur a été rapporté récemment, en vert celles où il est absente. En gris foncé on retrouve les régions pour lesquelles ils n'y avait pas de données et en gris clair celles pour lesquelles le statut est totalement inconnu.

Source : ECDC, VBORNET, Mars 2012

L'Italie est le pays d'Europe le plus infesté, ce moustique étant installé dans la plupart des zones situées à moins de 600 m d'altitude (Medlock & al., 2012).

2.1.2. Un exemple de colonisation réussi : le sud-est de la France.

Pour la dissémination du moustique en France, comme pour le reste de l'Europe, l'hypothèse principale envisagée serait l'importation d'œufs ou de larves via le transport routier. Ainsi, si les spécimens décrits au début des années 2000 en Normandie sont très certainement le fruit d'une importation locale d'œufs via le transport aérien, il n'en serait pas de même pour la colonisation du Sud-Est de la France.

En effet, selon le Centre Européen de Contrôle et la prévention des Maladies infectieuses (ECDC) en 2009, les mouvements d'*Aedes albopictus* via les transports routiers (publics ou privés) constituent l'hypothèse majeure envisagée pour la dissémination des moustiques le long des routes et autoroutes au départ de l'Italie. De proche en proche, le moustique a ensuite gagné la sud de la Suisse, de l'Allemagne et de la France. Il aurait également gagné de cette façon le nord-est de l'Espagne, et probablement les Balkans et la Grèce, voire même Malte. (Meldlock *et al.*, 2012).

C'est ainsi qu'en France, depuis sa détection à Menton dans les Alpes-Maritimes, en 2004, le moustique s'est disséminé jusqu'aux départements du Var (2007) et des Bouches-du-Rhône (2009) ainsi qu'en Corse (2005). La zone infestée ferait aujourd'hui plus de 4000 km² (1000 en 2008). Il a également été rapporté de façon sporadique dans les Pyrénées-Orientales et en Saône-et-Loire selon l'ECDC en 2011.

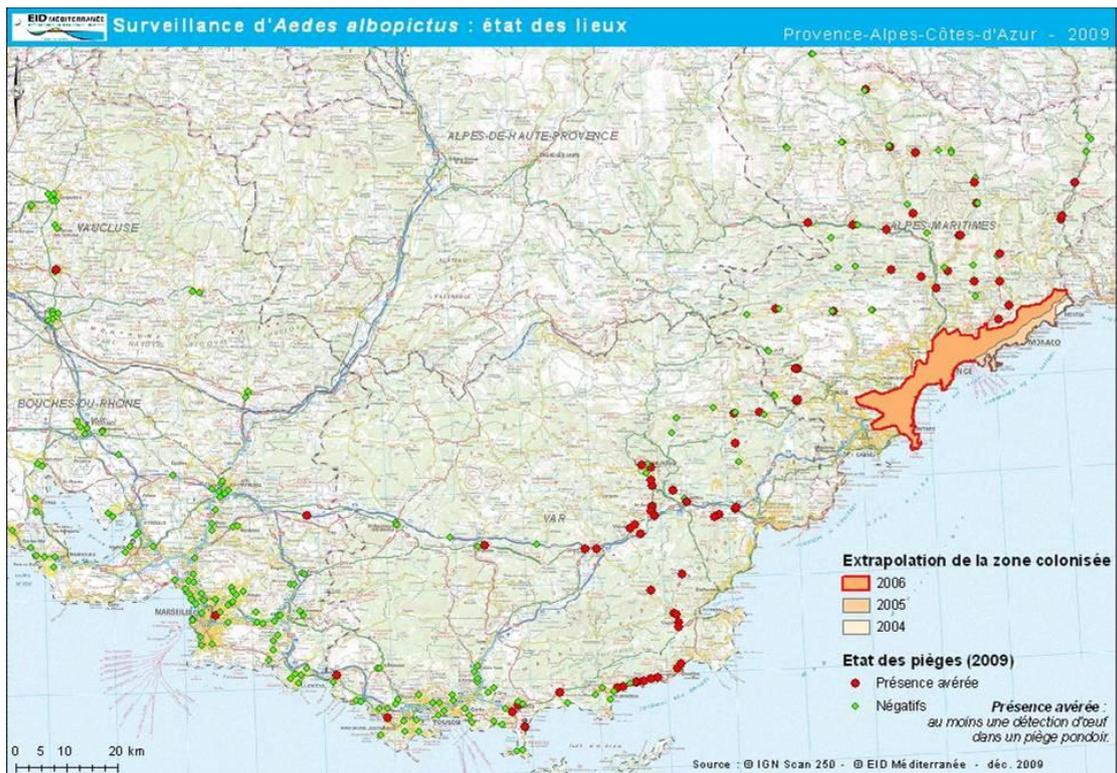
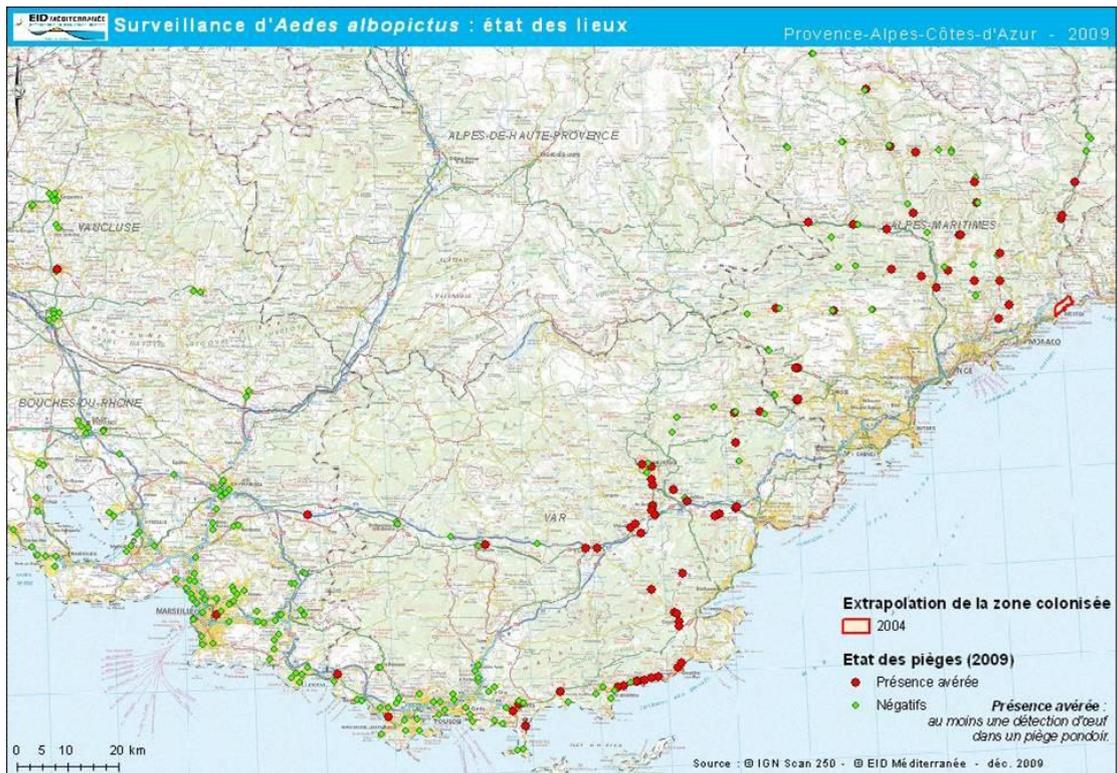


Fig 32. Cartes des zones colonisées par *Aedes albopictus* en 2004 (en haut) et 2006 (en bas)
 Source : EID Méditerranée, 2009

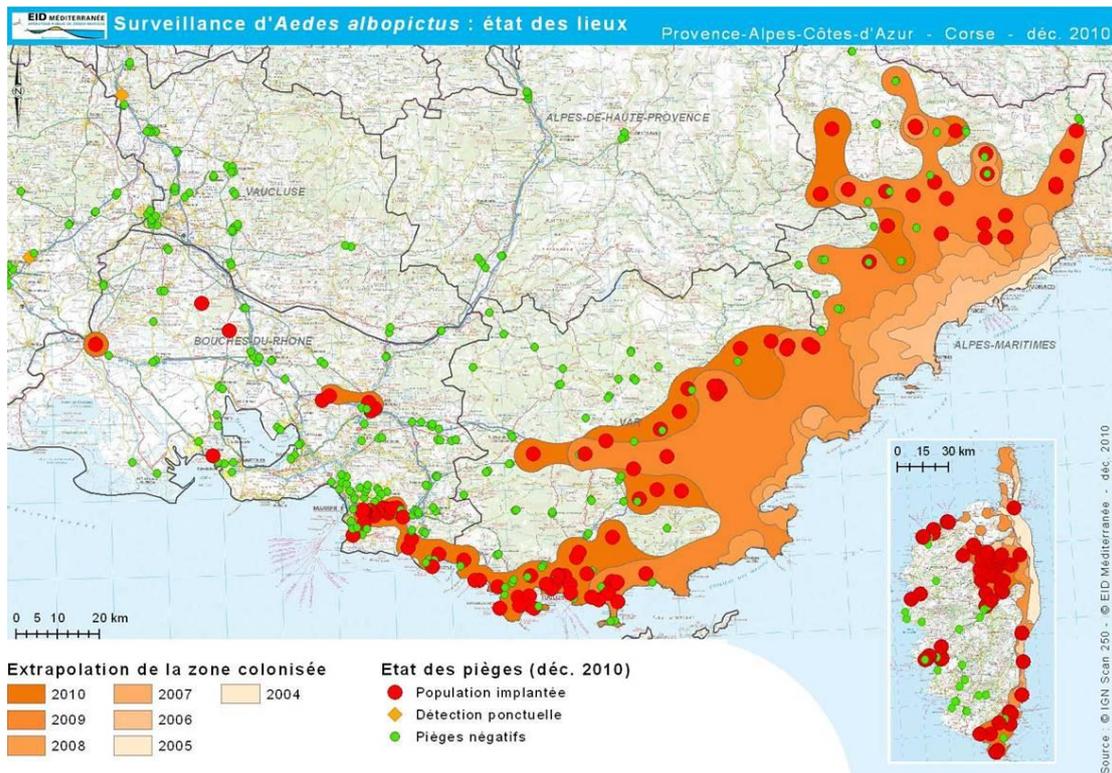
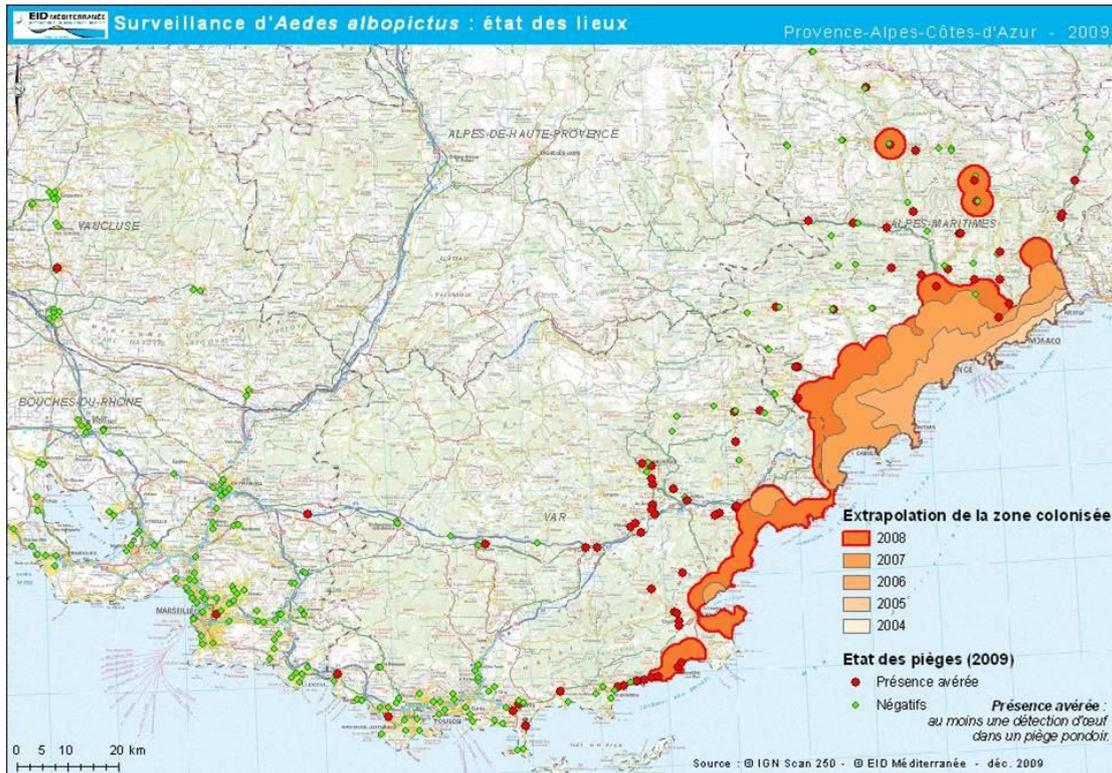


Fig 33. Cartes des zones colonisées par *Aedes albopictus* en 2008 (en haut) et 2010 (en bas)
Source : EID Méditerranée, 2009

Le vecteur s'est ainsi propagé en 6 ans sur une zone couvrant plus de 4000 km² démontrant ainsi son fort pouvoir de colonisation et sa bonne capacité d'adaptation à de nouveaux environnements.

2.1.3. Périodes d'activités du vecteur

2.1.3.1. Activité nyctémérale des femelles

Delatte *&a/*, ont étudié en 2010 les habitudes alimentaires des moustiques de la Réunion, île soumise à un climat en deux saisons : une saison sèche et une saison des pluies. Les températures y sont donc douces tout au long de l'année.

Ils se sont en particulier intéressés aux lieux et périodes d'activité trophique des femelles *Aedes albopictus* sur une durée de 24 heures, deux fois par saison. Il s'agissait donc de dénombrer toutes les 30 minutes le nombre de femelles capturées à proximité d'un appât humain, en environnement intérieur ou extérieur.

Ceci a ainsi permis de statuer sur le statut majoritairement exophage des femelles *Aedes*, 89 % d'entre elles ayant été capturées à l'extérieur. De plus, le caractère bidmodal de leur repas, déjà bien connu a de nouveau été confirmé. En été comme en hiver, il existe donc deux pics d'activité majeure des femelles : le plus intense à la tombée de la nuit (2h en moyenne avant le coucher du soleil) et un autre au lever du jour (à 8h30 pour une expérience débutée à 8h00 du matin). La différence horaire entre les pics d'activité en été et en hiver est directement corrélée à l'heure différente de coucher du soleil entre ces deux saisons.

Les femelles restent cependant actives tout au long de la journée, très majoritairement à l'extérieur, mais dans une bien moindre proportion.

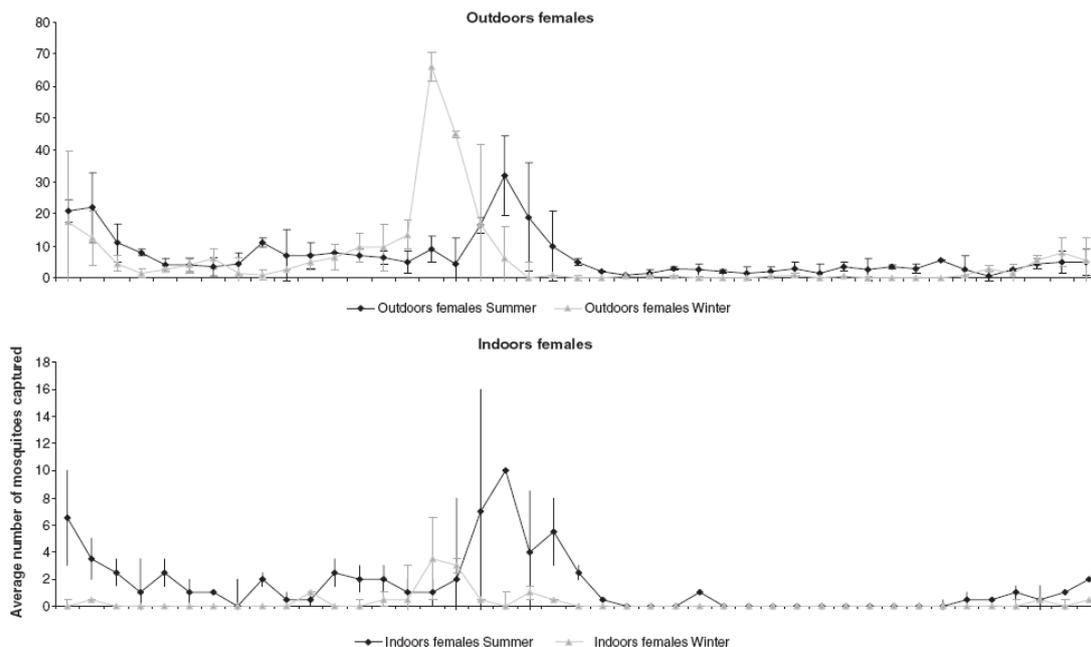


Fig 34. Activité nyctémérale moyenne des femelles d'*Aedes albopictus* sur l'île de la Réunion. On retrouve ainsi le nombre moyen de femelles capturés à proximité de l'appât humain en fonction de l'heure de la journée, divisée en tranches de 30 minutes, entre 8h00 du matin et 8h00 du matin le lendemain.

Source : Delatte *et al.*, 2010

L'expérience de Delatte *et al.* bien que menée à la Réunion donne ainsi des résultats similaires à de plus anciennes études. De ce fait, même si les climats dans nos pays tempérés sont très différents de ceux rencontrés sous les latitudes tropicales, il semble tout de même possible d'y généraliser ces observations. Ceci bien sur dans la mesure où les températures extérieures permettent la survie du moustique.

Les femelles d'*Aedes albopictus* piquent donc préférentiellement à la tombée de la nuit mais aussi au lever du jour. Il va ainsi plutôt s'agir en Europe d'horaires tels que 20:00-21:00 et 6:00-7:00. Le caractère exophage du moustique *Aedes* associé aux habitudes de vie plutôt extérieure des Européens à la belle saison (barbecues, dîner sur les terrasses...) renforcent ainsi la probabilité de piqûre. Ce sont de plus des insectes particulièrement agressifs dont le rôle pathogène direct est important suite aux nuisances occasionnées (nuées d'insectes et nombre de piqûres important). Elles sont donc souvent dérangées dans leur repas, ce qui les encourage à changer souvent d'hôte, favorisant ainsi la dissémination rapide d'un virus lorsqu'ils en sont devenus porteurs.

2.1.3.2. Activité saisonnière du vecteur en région tempérée

Le moustique n'est pas fait pour résister à des températures inférieures à 10°C sous sa forme adulte. Cependant, les œufs sont d'une part très résistants (au froid et à la dessiccation entre autres) mais d'autre part, comme nous l'avons vu précédemment, les larves de moustiques installés en Europe ont acquis la capacité d'entrer en diapause hivernale lorsque les température deviennent trop froides. Ainsi, les moustiques importés aux Pays-Bas et vivant sous serres tropicales tout au long de l'année n'ont pas acquis cette faculté et ne sont donc pas capable de survivre aux hivers rigoureux.

Ceci est à nouveau un bon exemple de la capacité d'adaptation du vecteur à son nouvel environnement.

De ce fait, comme les autres moustiques en Europe, *Aedes albopictus*, lorsqu'il est présent n'est actif que lors de la saison chaude, dont l'étendue peut varier d'un pays à l'autre comme en témoignent la carte ci-après (**Fig 34.**).

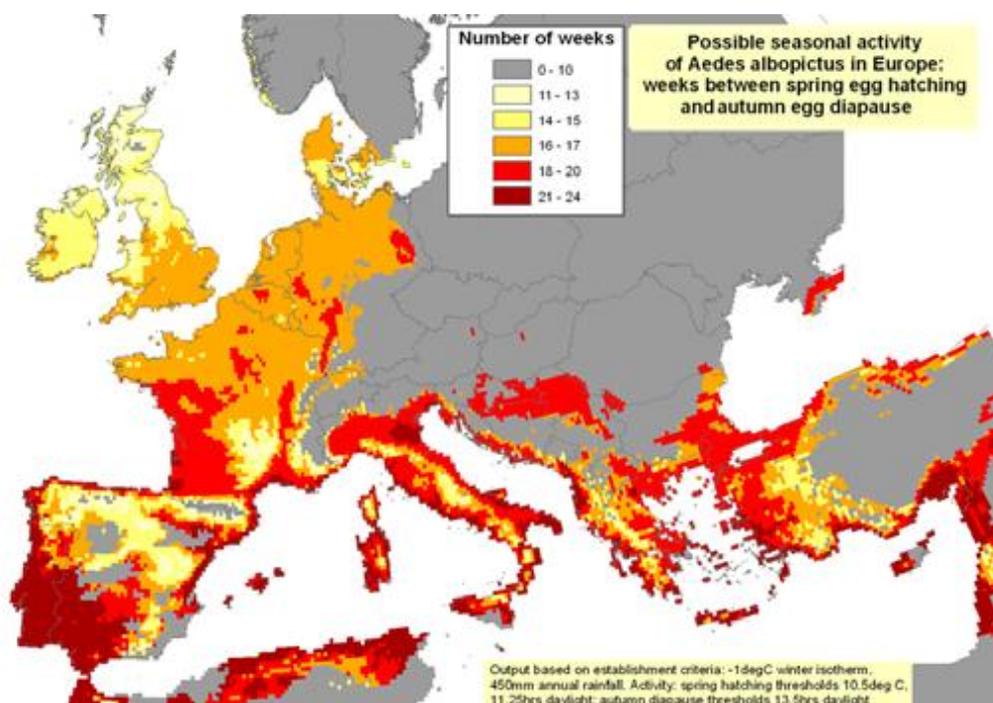


Fig 35. Activité saisonnière potentielle d'*Aedes albopictus* en Europe : nombre de semaines écoulées entre l'éclosion printanière des œufs et la diapause automnale.

Il s'agit d'une extrapolation de cette activité si le vecteur était présent dans TOUTES les zones apparaissant sur cette carte, ce qui n'est encore aujourd'hui pas le cas.

Source : ECDC 2009, "Development of *Aedes albopictus* risk map"

Ainsi, Tilston & al ont établi en 2009 un modèle de surveillance de l'activité d'*Aedes albopictus* en corrélation avec le risque d'épidémie de fièvre à Chikungunya. Ils ont utilisé les données météorologiques de la World Climate Organization, du World Climate, du World Travel Guide et de l'Euro Weather afin de supposer que la transmission de ce virus a lieu majoritairement lorsque les températures moyennes d'une région dépassent les 20°C.

En utilisant ensuite les données du logiciel WORDCLIM, qui archive les températures moyennes en Europe, cellule par cellule sur une période de 50 ans, ils ont ainsi pu identifier les zones qui satisfont aux critères de survie du vecteur :

- des températures supérieures ou égales à l'isotherme 0°C en Janvier pour la période de diapause
- un minimum de 500 mm de précipitations annuelles
- des températures mensuelles moyennes supérieures ou égales à 10°C permettant le développement d'une population d'*Aedes albopictus* adultes
- des températures moyennes mensuelles de plus de 20°C afin de permettre la transmission du virus

Trois niveaux de surveillance ont donc été proposé :

- basse priorité : conditions climatiques permettant la diapause hivernale
- priorité moyenne : conditions climatiques permettant la diapause hivernale et le développement saisonnier d'une population adulte.
- haute priorité : conditions climatiques permettant la diapause hivernale, le développement saisonnier d'une population adulte et températures moyennes mensuelles autorisant ponctuellement la transmission virale.

Quatre mois ont ainsi été déterminés « à risque » : Juin, Juillet, Août et Septembre. Juillet et Août restent les deux mois où les zones à « haut risque » sont les plus étendues, incluant en particulier presque tout le sud de la France.

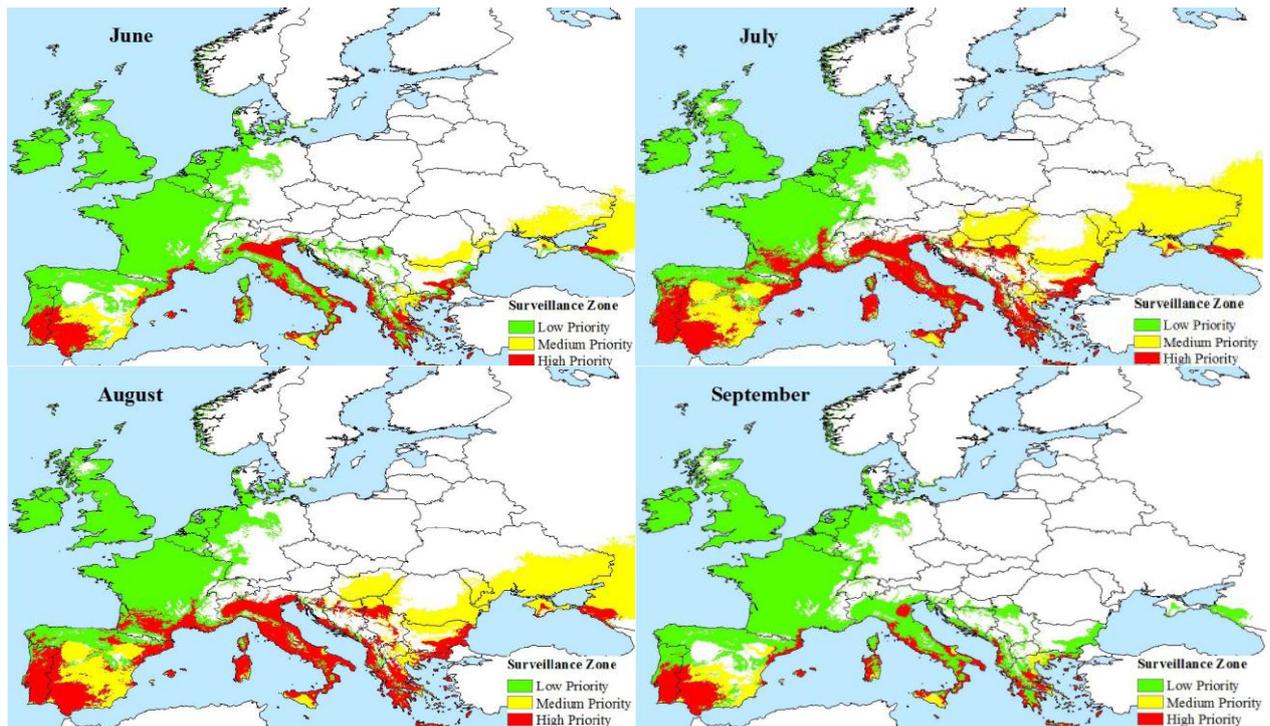


Fig 36. Zones de surveillance du Chikungunya proposées en Europe pour Juin, Juillet, Août et Septembre.

Source : Tilston *&al.*, 2009

2.1.3.3. Impact du climat sur l'activité des moustiques

Conditions climatiques

La corrélation entre épidémies et saisons des pluies a été démontrée, aussi bien pour l'épidémie de chikungunya dans l'Océan Indien que pour les différentes flambées épidémiques de dengue notamment celles rapportées dans l'étude de Aguilar-Setien *&al.*

Ainsi, les fortes pluies sont généralement associées à une pullulation de moustiques, du fait qu'elles accroissent les taux d'éclosion des œufs ce qui a donc pour conséquence une augmentation de l'activité globale des femelles.

De plus, les températures influent également sur l'activité de ces moustiques. Ainsi, Tilston *&al.* se sont intéressés en 2009 aux températures mensuelles moyennes des grandes villes ayant fait l'expérience de larges épidémies de chikungunya. Il en résulte que la température mensuelle moyenne précédant une épidémie doit être d'au moins 20°C (**Fig 36.**).

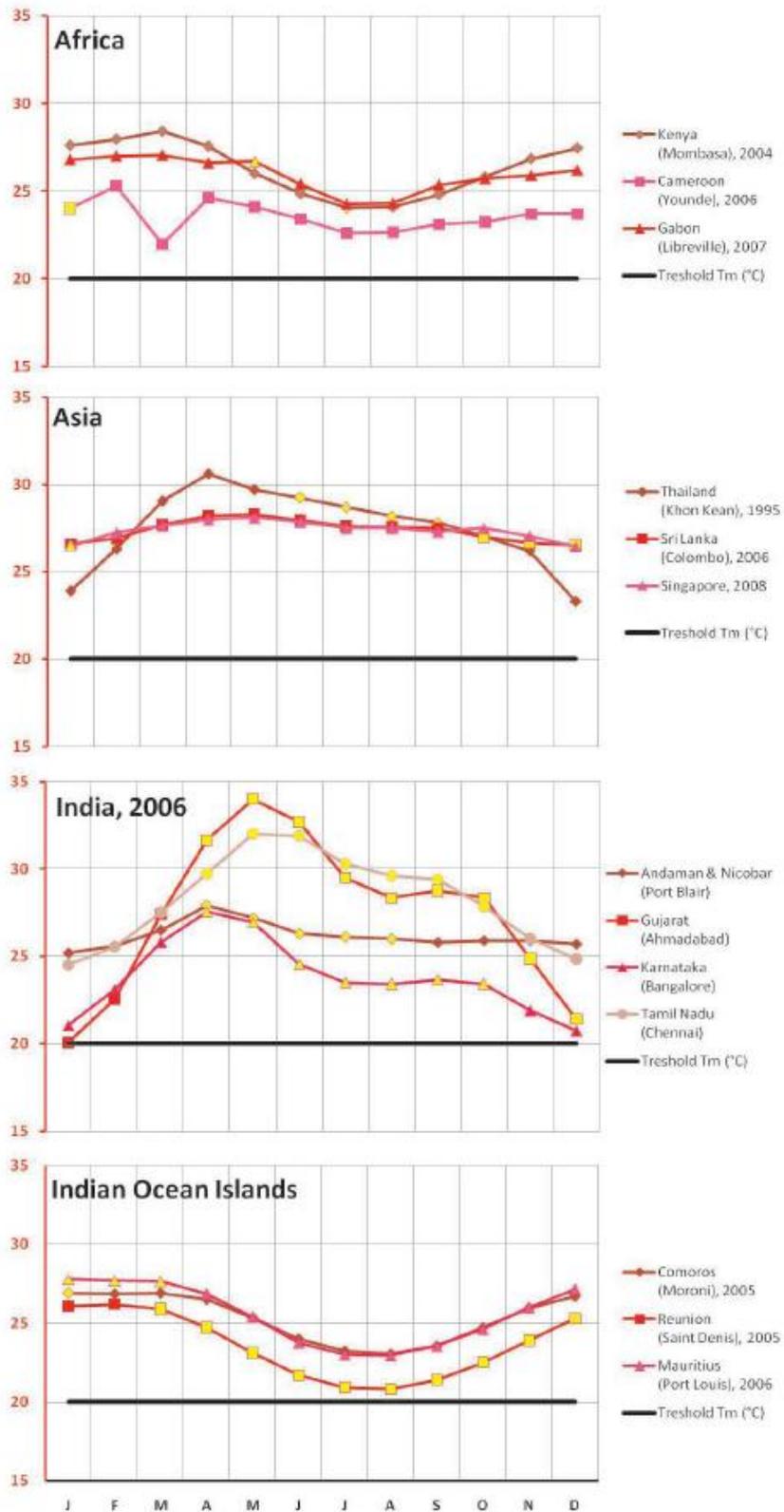


Fig 37. Températures mensuelles moyennes pour une sélection de zones d'activité endémique du *Chikungunya*.

Les températures moyennes (axe vertical) sont indiquées en fonction du mois de l'année (axe horizontal). Les marqueurs jaunes correspondent aux mois durant lesquels des épidémies sont apparues dans les zones concernées.

Source : Tilston *et al.*, 2009

On retrouve des faits similaires en Italie où les températures moyennes du mois de Juin 2007 étaient de 22°C. Il s'agirait ainsi des températures idéales de survie des femelles d'*Aedes albopictus* permettant la pullulation de la population.



Fig 38. Températures moyennes mesurées à Bologne (chef-lieu d'Emilie-Romagne) en 2007, année de l'épidémie italienne de Chikungunya
Les marqueurs jaunes correspondent aux mois durant lesquels l'épidémie a eu lieu.

Source : Tilston *&al.*, 2009

Il existe donc des limitations à la survie d'*Aedes albopictus* et donc à la transmission de ces arboviroses en Europe. Ainsi la période où les températures sont favorables en Europe méridionale se limite aux mois d'été (entre juin et septembre). Cependant, ceci a été remis en cause lors de la découverte à Rome, 8 ans après son introduction en Italie, de femelles *Aedes albopictus* ayant étendu leur activité trophique aux mois les plus froids (Romi *&al.* 2006).

L'Europe a donc tout de même un climat convenable pour les individus ayant acquis la capacité de passer l'hiver sous leur forme de résistance.

Les seuils de survie à l'hiver (dits « d'hivernage ») ont été décrits tels que suit par Medlock *&al.* (2006) : précipitations annuelles moyennes supérieures à 700 mm et température mensuelle moyenne du mois de Janvier supérieure à 2°C

Impact du changement climatique

Même si pour certains septiques, le changement climatique n'est pas une réalité, il reste indéniable que le climat d'une région joue sur cinq facteurs différents (Gould & Higgs, 2008):

- la distribution spatiale et temporelle des arthropodes hématophages
- les caractéristiques de leurs cycles biologiques

- les schémas d'expansion des arbovirus qui leur sont associés
- l'évolution de ces arbovirus
- l'efficacité de leur transmission du vecteur vers l'hôte

Ainsi, Caminade *&al.* (2012) se sont intéressés à l'adéquation du climat européen à la survie d'*Aedes albopictus* que ce soit aujourd'hui ou dans le futur.

Ils se sont dans un premier temps fondés sur les seuils de Medlock *&al.* pour établir des critères climatiques définissant des conditions de survie des adultes :

- faiblement défavorables (précipitations annuelles moyennes comprises entre 600 et 700 mm et température mensuelle moyenne du mois de Janvier comprise entre 1 et 2 °C)
- défavorables (précipitations annuelles moyennes comprises entre 500 et 600 mm et température mensuelle moyenne du mois de Janvier comprise entre 0 et 1 °C)
- hautement défavorables (précipitations annuelles moyennes inférieures à 500 mm et température mensuelle moyenne du mois de Janvier inférieure à 1 °C)

Le dernier scénario a ensuite été retenu comme *gold standard* de l'impossibilité de survie à l'hiver d'*Aedes albopictus*, définissant ainsi le « critère de survie à l'hiver » : température moyenne de Janvier supérieure à 0°C et précipitations annuelles moyennes supérieures à 500 mm.

Trois modèles de décision différents furent ensuite utilisés pour établir des cartes de distribution du vecteur, en cas d'introduction massive et d'installation de celui-ci en Europe :

- le premier a été fondé sur le critère de survie à l'hiver précité combiné aux températures annuelles moyennes, une étude antérieure ayant montré qu'*Aedes albopictus* était bien établi dans les territoires dont la température annuelle moyenne dépassait 11°C avec une stabilité des populations accrue lorsque celle-ci dépassait 12°C.
- le second reprenait la méthode d'analyse multi-factorielle de l'ECDC (2009) incluant précipitations annuelles moyennes, températures de Janvier et températures estivales (3 mois de Juin à Août) pour laquelle on obtient une « échelle d'adéquation » comprise entre 0 et 255.
- le dernier modèle combinait quant à lui critère de survie à l'hiver, températures hebdomadaires et photopériode (modèle d'activité saisonnière fondée sur le Geographic Information System) afin de déterminer le nombre de semaines d'activité du vecteur sur un territoire donné.

Ils ont ainsi établi plusieurs cartes de distribution hypothétique que ce soit pour des scénarii actuels (« enveloppe climatique Européenne récente » estimée à partir de l'EOBS – European observed climate dataset-) ou futuristes (modèles climatiques régionaux -RCM- modélisés par des techniques développées au sein du projet de recherche européen sur le réchauffement climatique ENSEMBLES - **Annexe** -)

Il en résulte que les climats les plus favorables à l'établissement de ce moustique en Europe étaient jusque dans les années 90 le sud de la France, le nord et les côtes nord-est de l'Espagne, l'Italie, le Portugal, les côtes est de l'Adriatique. Les conditions climatiques sont aujourd'hui devenues plus favorables dans le sud du Royaume-Uni, le nord de la France, le Bénélux et certaines parties de l'Allemagne, l'Italie (Sicile) et des Balkans tandis qu'elles le sont moins qu'avant dans le Sud de l'Espagne et en Sardaigne du fait des périodes de sécheresse plus nombreuses depuis 1990.

Des pays jusqu'alors considérés sans risque réel d'installation vectorielle sont maintenant soumis à des climats favorables à la colonisation par *Aedes albopictus* du fait du réchauffement climatique.

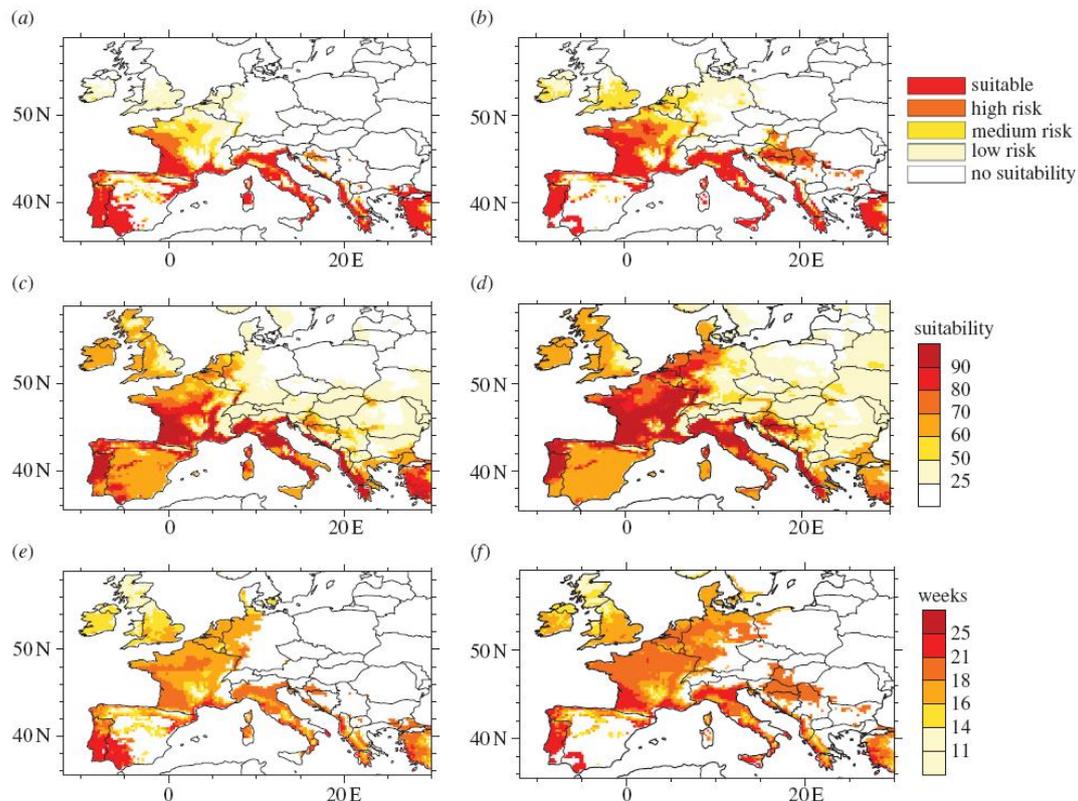


Fig 39. Adéquation des climats européens aux conditions de vie du moustique *Aedes albopictus* sur deux périodes différentes : 1960-1989 (a,c et e) et 1990-2009 (b, d et f)

En colonne on retrouve les trois modèles évoqués précédemment : le premier (a et b), le second (c et d) et le troisième (e et f)

Source : Caminade &al., 2012

De plus les projections climatiques futures soulignent des tendances similaires avec un risque accru pour le sud du Royaume-Uni, les Balkans et l'Europe Centrale tandis qu'un climat trop chaud et plus sec deviendrait défavorable au moustique dans les pays d'Europe méridionale (Espagne, Portugal et îles méditerranéennes en particulier). Ces projections incluent les hypothèses suivantes :

- augmentation plus prononcée des températures en hiver au nord de l'Europe et en été au sud
- diminution du nombre de jour de gelées en hiver en Europe du nord
- augmentation du taux de précipitations annuelles au nord et sécheresses plus intenses au sud.

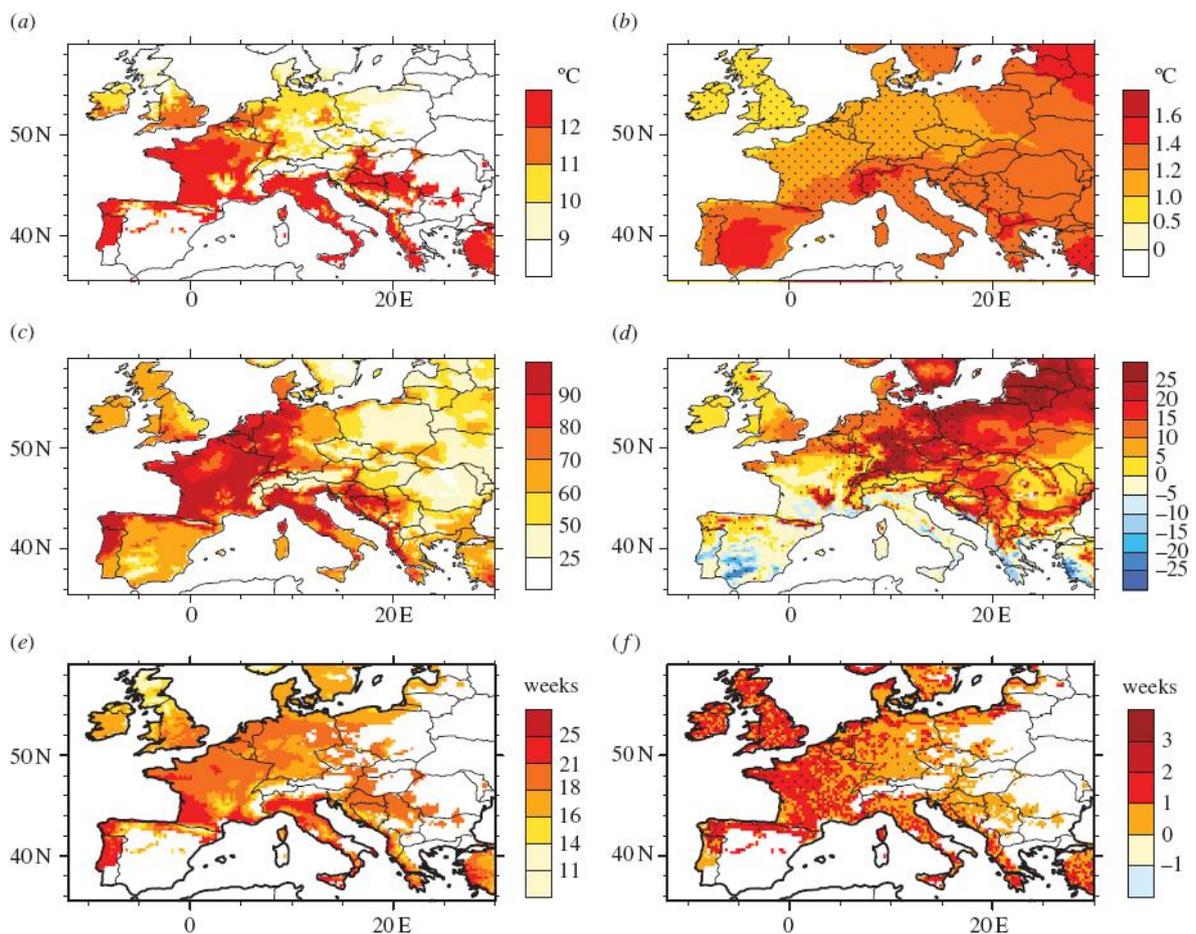


Figure 40. Adéquation future (2030-2050) des climats européens à la survie du moustique *Aedes albopictus* représentée de deux manières différentes : projections des RCM (à droite) et variation par rapport aux données climatologiques observées sur la période 1990-2009

(a) adéquation du climat futur estimé par le modèle 1. (b) variation de température annuelle moyenne estimée par le modèle 1. (c) adéquation du climat futur estimée par le modèle 2 et (d) variation. (e) nombres de semaines d'activité du moustique adulte estimé par le modèle 3 et (f) variation.

Source : Caminade & al., 2012

S'agissant d'estimations climatiques, elles peuvent être remises en question par la forte variabilité rencontrée lorsqu'on envisage des phénomènes naturels. Cependant elles soulignent une fois de plus la nécessité de l'Europe de se prémunir avant tout contre l'introduction et l'installation du vecteur sur son territoire dans la mesure où la poursuite du réchauffement climatique procurerait des conditions d'installation favorables dans une plus grande partie du continent.

2.2. *Aedes albopictus* et la transmission des arboviroses en Europe

2.2.1. Compétence et capacité vectorielle

Depuis toujours, la compétence d'*Aedes albopictus* vis-à-vis de la dengue a été remise en cause par de nombreux auteurs. Ceci est notamment dû au fait que lorsqu' *Aedes albopictus* est abondant, en l'absence d'*Aedes aegypti*, de grandes flambées épidémiques n'ont pas été observées. Cependant on retrouve expérimentalement des traces de présence virale dans la salive du moustique environ 7 jours après un repas infectant. Enfin, très récemment, une étude menée sur des moustiques infectés expérimentalement n'a montré aucune différence significative entre les taux d'infection et de dissémination du virus de la dengue chez *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* en Floride (Richards *&al.*, 2012).

Ces résultats restent cependant à démontrer sur le terrain puisqu'il n'a jamais été responsable de grandes épidémies de dengue. De nombreuses hypothèses ont de ce fait été envisagées quant à sa faible capacité vectorielle : mode de vie exophile, compétition avec *Aedes aegypti* beaucoup plus proche de l'homme...

Il semblerait donc que si expérimentalement sa compétence vectorielle est bonne, sa capacité, elle, est moindre. Certains auteurs s'accordent même sur le fait qu'en condition naturelle, sa compétence diminue, même si les causes restent indéterminées (Lambrechts *&al.*, 2010).

Néanmoins, en Europe, son potentiel de transmission ne peut plus être ignoré au vu de son implication dans la transmission autochtone de cas en France et en Croatie en 2010.

Il a par ailleurs été démontré que la salive des moustiques *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* contenait des particules infectieuses dès 2 jours après prise d'un repas de sang sur un hôte infecté par CHIKV (Dubrulle *&al.*, 2009). Le taux de répllication est cependant plus

important, avec un pic atteint plus rapidement et une phase de plateau persistante chez *Aedes albopictus*. De même, le taux de dissémination est meilleur chez *Aedes albopictus*.

Enfin, il apparaît que les souches du virus impliquées dans l'immense majorité des épidémies récentes possèdent toutes la mutation A226V qui rend *Aedes albopictus* beaucoup plus compétent vis-à-vis de ce virus (Schuffenecker *et al.*, 2006). Elle a ainsi été retrouvée par exemple dans le cadre de l'épidémie italienne.

Compétence et capacité vectorielles du moustique pour ces deux virus ne font donc aucun doute. Plus faibles que celles d'*Aedes aegypti* dans le cas de la dengue, elles restent néanmoins largement suffisante pour la transmission de ces deux maladies au sein d'une population humaine.

En revanche, il est intéressant de remarquer que malgré sa présence répertoriée chaque année dans certaines régions d'Europe, aucune autre large épidémie n'a vu le jour et ce malgré l'importation fréquente des virus sur le sol européen.

2.2.2. Transmission trans-ovarienne

Après sa pénétration dans le moustique, le virus est confronté à un certain nombre de barrières. Il doit dans un premier temps traverser l'épithélium digestif (*mid-gut barrier*) avant de se retrouver dans la circulation (hémolymphe dans le cas des insectes). Lorsqu'il y parvient il se dissémine à tous les tissus, en particulier les glandes salivaires comme nous l'avons précédemment évoqué. La *mid-gut barrier* élimine donc un certain nombre des particules ingérées dépendant directement des capacités de défense de l'individu.

Il peut également traverser la barrière ovarienne et infecter les futurs œufs. Seulement c'est un phénomène qui même s'il est décrit reste aléatoire et rare (de par la difficulté de traverser cette barrière). C'est un peu plus fréquent pour la dengue que pour le chikungunya.

Ainsi très peu d'œufs présentent finalement le risque d'être infectés et donc de donner naissance à un adulte déjà porteur de l'un ou l'autre des virus. Ceci est d'autant plus vrai que la pression d'infection est faible.

2.2.3. Effets de la diapause

Ainsi, lorsque les températures commencent à baisser au début de l'automne, les adultes meurent. Seules restent les formes de résistance, œufs et certains stades larvaires. Il faudrait donc qu'ils soient déjà porteurs du virus pour ensuite être infectés lors de l'éclosion.

Expérimentalement, des œufs infectés par le virus de la dengue et dont la diapause a été induite en laboratoire par des températures basses et le raccourcissement de la photopériode ont permis la survie de souche de virus DENV-2 sous forme quiescente (Xiaoxa *&al.*, 2007). En effet, l'ARN viral a été détecté par RT-PCR sur les œufs en diapause. En revanche, de l'ARN de réplication intermédiaire n'a pu être mis en évidence sur ces œufs tandis qu'on en retrouvait dans des œufs non en diapause. Ainsi si la survie du virus DENV-2 est expérimentalement possible dans des œufs en diapause, la réplication virale y semble beaucoup moins active. Ils pourraient cependant jouer un rôle dans le maintien du virus de la dengue sous forme quiescente en cas de conditions extrêmes.

La survie du chikungunya dans des œufs en diapause n'a quant à elle pas été documentée.

Même si les femelles infectées peuvent transmettre l'infection à leur descendance, les taux restent faibles et aucun cas d'éclosion printanière et de naissance d'adultes déjà porteurs n'a été documenté dans la littérature en Europe.

La diapause hivernale en Europe pourrait jouer un rôle d'assainissement viral par le froid.

2.3. Mesures de contrôles

Nous l'avons dit précédemment, dengue et chikungunya, au vu de la menace qu'elles représentent pour certains pays d'Europe sont des maladies à déclaration obligatoire dans plusieurs pays d'Europe.

La déclaration d'un cas s'accompagne d'une part de mesures relatives au signalement, traitement et suivi des cas mais aussi de mesures de contrôles anti-vectorielles drastiques dans les zones concernées.

La combinaison de la destruction des gîtes larvaires (tel qu'évoqué dans la partie 1), de l'usage massif et répété d'insecticides et larvicides permet généralement de réguler de

manière efficace les populations de moustiques dans des pays où ils sont encore en voie d'adaptation.

Cependant, comme l'ont évoqué Delatte *&al.* (2010), le caractère exophile d'*Aedes albopictus* est étroitement corrélé à son exophilie. Ainsi le retrouve-t-on majoritairement à l'extérieur, autour des maisons, dans les jardins ou dans des zones moins urbanisées. Ses habitats privilégiés, en grande partie naturels (contrairement à *Aedes aegypti*), sont donc plus difficiles non seulement à traiter, mais surtout à supprimer. La régulation des populations pourrait ainsi devenir un véritable challenge si le moustique était amené à pulluler sous nos latitudes. D'autant plus que le succès de la lutte anti-vectorielle dépend en grande partie de l'efficacité des insecticides utilisés, en majorité de la famille des pyréthrénoïdes. Or Kensai *&al.* (2010) ont pour la première fois mis en évidence la présence d'une mutation génétique connue pour être responsable de résistance aux pyréthrénoïdes de type I (perméthrine en particulier) chez une population d'*Aedes albopictus* à Singapour en 2009. Ceci pourrait être attribué à l'usage massif de ces insecticides dans la lutte contre les moustiques menée depuis les années 80. Ici encore se dégage la forte capacité d'adaptation d'*Aedes albopictus*, qui soumis à une pression de sélection a su développer des mécanismes nécessaires à sa survie.

Cette grande capacité en fait un vecteur qui ne peut plus être considéré comme secondaire. De plus elle souligne une nouvelle fois l'importance de mesures de lutte précoces et efficaces afin de maintenir les populations d'*Aedes albopictus* déjà installées à des effectifs raisonnables.

2.4. Bilan des risques

Si l'on combine les données épidémiologiques et entomologiques, le risque reste relativement modéré, malgré l'importation continue de cas du fait de :

- la compétence vectorielle diminuée du vecteur pour DENV
- la transmission trans-ovarienne faible surtout pour CHIKV, qui compense donc la très bonne compétence vectorielle du vecteur pour ce même virus
- la diapause hivernale qui permet une régulation des populations d'adultes et donc des pauses dans la transmission hypothétique combiné à un non maintien du cycle viral
- des mesures de contrôles vectorielles facilitées comparé aux pays tropicaux, grâce à des conditions climatiques moins adaptées, et donc plus efficaces

3. Une population non-immunisée

N'ayant pas connu d'épidémies de dengue depuis celle en Grèce dans les années 30, la population Européenne peut être considérée comme immunologiquement naïve face à cette infection. A l'exception bien sur des cas importés, qui comme on l'a évoqué dans la partie 1 resteront immunisés à vie contre le sérotype du virus qu'ils ont déjà rencontré.

3.1. Européens n'ayant jamais été confrontés au virus

Il a été démontré dans de nombreux pays endémiques que l'introduction d'un patient virémique dans une population naïve provoquait des « explosions épidémiques » avec un nombre très important de cas se déclarant dans un laps de temps très court.

C'est donc le problème auquel la population Européenne est confrontée. Le risque encouru est donc de voir apparaître des flambées épidémiques de dengue sans précédent si jamais le vecteur acquérait une compétence et une capacité identiques à celles observées en régions d'endémie.

Il en est de même pour le chikungunya comme l'épidémie Italienne a pu en témoigner. Ici on peut supposer que la petite taille des villages, le manque d'humidité dans la région en été ont diminué la capacité vectorielle, ne faisant que « peu » de victimes par rapport à ce qui a pu être observé sur l'île de la Réunion.

Lors de cette épidémie on a d'ailleurs bien observé le déclin du nombre de cas avec l'arrivée des températures plus fraîches. Dans la région aucun cas autochtone n'a été rapporté depuis, confirmant le fait qu'aucun des *Aedes* toujours présents dans la région ne sont infectés et infectants.

3.2. Risques de dengues secondaires

Pour les patients ayant déjà été en contact avec un sérotype du virus au cours d'un voyage par exemple, on ne peut exclure, en cas de flambée épidémique en Europe de voir apparaître des cas de dengue secondaires. Or ceux-ci ont été corrélés parfois avec des cas de dengue sévère à hémorragique.

Une surveillance accrue doit donc être envisagée pour ces patients.

CONCLUSION

Cette étude nous a donc permis de prendre conscience que dengue et chikungunya, auparavant classées au rang d'arboviroses tropicales ont acquis le pouvoir d'émerger dans des climats tempérés, en particulier en Europe occidentale.

L'implantation du vecteur *Aedes albopictus* sur le pourtour méditerranéen depuis le début des années 80 avait déjà soulevé le problème du risque de voir apparaître des épidémies liées aux nombreux virus que peut vectoriser ce moustique.

Cependant jusqu'à la fin des années 2000, la surveillance des risques de dissémination d'arboviroses en Europe n'avait jamais mis en évidence de transmission locale par *Aedes albopictus*.

En 2007, l'épidémie italienne de chikungunya a fait basculer l'Europe du risque à la réalité : pour la première fois, une arbovirose tropicale a pu être transmise par un vecteur implanté et non éradicable en Europe. La circulation de virus a cependant été définitivement arrêtée à la fin de l'année 2007. En 2010, des cas de dengue et chikungunya autochtones ont été rapportés en France et en Croatie, faisant à nouveau craindre une épidémie. Le nombre de cas cliniques est cette fois resté très restreint (pas plus de deux à chaque fois), même si le foyer de transmission a sans doute concerné plus de personnes en réalité, qui n'ont pas été détectées.

L'émergence d'arboviroses tropicales est donc bel est bien possible en Europe. Ceci est dû d'une part à la présence de l'un de leurs vecteurs principaux sur le territoire, mais aussi à l'importation de cas infectés virémiques. Les cas autochtones détectés montrent donc que dans certaines conditions, le moustique-tigre est capable même en Europe de s'infecter sur un patient virémique et de transmettre le virus à une tierce personne. On pourrait donc craindre, au vu de la non-immunité de la plus grande partie des Européens face à ces virus, de voir apparaître des flambées épidémiques comme c'est le cas dans les pays endémiques lors de l'introduction d'un cas dans une population naïves.

Or ces cas de transmission restent cependant très limités en comparaison du nombre de cas importés partout en Europe et donc potentiellement infectants.

Il semblerait donc que cela soit dû en premier à la plus faible probabilité de rencontre entre un hôte virémique et un moustique vecteur du fait d'une faible pression d'infection

mais aussi d'une population de vecteur encore limitée. Il faut donc des conditions spatiales et temporelles appropriées pour que la transmission puisse avoir lieu ; ce qui reste rare.

De plus en tant que maladies à déclaration obligatoire, tous les cas importés suspects ou confirmés et cas autochtones sont étroitement surveillés. En cas d'émergence, un plan de démoustication active est mis en place, ce qui permet de limiter drastiquement les populations de vecteurs. Ceci est par ailleurs bien plus facile à réaliser en Europe que dans les pays tropicaux humides où ceux-ci pullulent.

Enfin le climat tempéré n'est pas favorable à la survie des virus qui se multiplient et survivent tout au long de la vie d'un *Aedes* adulte infecté mais ne sont transmis que rarement à la descendance. Or en Europe les adultes meurent à l'automne donc seule la transmission ovarienne permettrait de voir éclore des œufs infectés, donnant vie à des adultes porteurs. Mais si elle existe, elle n'est pas systématique. Cette barrière climatique d'une part, et biologique d'autre part, ne permet donc pas aux virus de s'installer durablement en Europe pour l'instant.

Le risque d'émergence massive et d'installation des ces arboviroses, comme elles le sont dans les pays tropicaux est donc pour l'instant très limité en Europe, d'autant plus que la surveillance et la vigilance accrue diminuent encore les possibilités de transmission.

Cependant, le réchauffement climatique pourrait à terme poser un réel problème s'il permettait à la fois une élévation des températures moyennes et un dérèglement du schéma historique de pluviométrie européen, évoluant alors vers de très fortes pluies, type mousson. On verrait ainsi apparaître des conditions climatiques beaucoup plus favorables à la présence de vecteurs tout au long de l'année les rendant donc bien plus difficiles à combattre.

Le chamboulement actuel du climat européen soulève donc indéniablement des interrogations quant au passage à la réalité d'un tel scénario. Le seul rempart subsistant contre une flambée de ces maladies serait donc d'en empêcher l'importation.

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

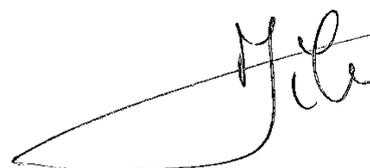
AGREMENT SCIENTIFIQUE
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Stéphane BERTAGNOLI**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **DIDIER Caroline** intitulée « *Etude de l'émergence récente d'arboviroses zoonotiques en Europe de l'Ouest – Dengue et Chikungunya* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 8 Juin 2012
Docteur Stéphane BERTAGNOLI
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Christophe PASQUIER



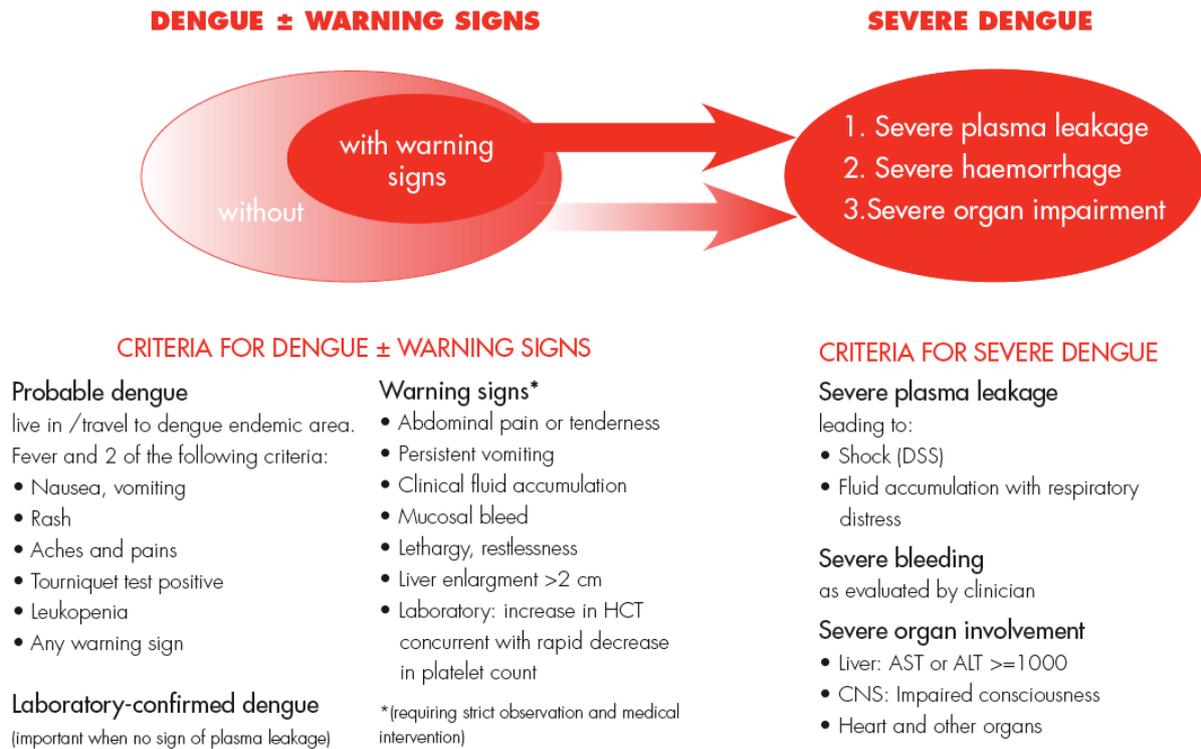
Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTHUBERT



Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification OMS de la dengue



Annexe 1 - Classification OMS de la dengue et niveaux de gravité

Source : WHO. Dengue : guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition, 2009

Annexe 2 : Niveaux de risque de dissémination du CHIKV et DENV en France

Niveau albopictus 0	0.a absence d' <i>Aedes albopictus</i> 0.b présence contrôlée (observation d'introduction suivie de traitement puis d'une élimination ou d'une non prolifération du moustique)
Niveau albopictus 1	<i>Aedes albopictus</i> implantés et actifs
Niveau albopictus 2	<i>Aedes albopictus</i> implantés et actifs et présence d'un cas humain autochtone confirmé de transmission vectorielle de chikungunya ou dengue
Niveau albopictus 3	<i>Aedes albopictus</i> implantés et actifs et présence d'un foyer de cas humains autochtones (Définition de foyer : au moins 2 cas groupés dans le temps et l'espace)
Niveau albopictus 4	<i>Aedes albopictus</i> implantés et actifs et présence de plusieurs foyers de cas humains autochtones (foyers distincts sans lien épidémiologique ni géographique entre eux)
Niveau albopictus 5	<i>Aedes albopictus</i> implantés et actifs et <i>épidémie</i> 5 a répartition diffuse de cas humains autochtones sans foyers individualisés 5 b 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.

Annexe 2 - Niveaux de risque de dissémination de la dengue et du chikungunya en France associées à la présence du vecteur *Aedes albopictus* en France métropolitaine tel que définis dans la circulaire du Ministère de la Santé et des Sports du 17 mai 2010

Source : Circulaire n°DGS/RI1/2010/163

Le département des urgences sanitaires de la DGS, après avis de l'InVS, des opérateurs de lutte contre les moustiques (EID) et de l'ARS, notifie à chaque département, par courrier électronique, le niveau de risque dès lors qu'il atteint le niveau 1. Le niveau de risque s'applique à l'ensemble du département et prend en compte le risque le plus élevé si certaines communes du département font face à des situations différentes

Annexe 3 : Actions à mener en fonction du niveau de risque

TABLEAU RECAPITULATIF DES ACTIONS A MENER EN FONCTION DU NIVEAU DE RISQUE						
	Niveau 0a	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5 a
	Niveau 0 b					Niveau 5 b
Surveillance DO	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Signalement et validation des cas suspects	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Procédure accélérée de confirmation du diagnostic	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Enquête épidémiologique sur les cas importés et autochtones	NA	Oui (pour les cas importés)	Oui Avec recherche active des cas en péri domiciliaire	Oui Avec recherche active des cas en péri domiciliaire	Oui Avec recherche active des cas en péri domiciliaire	Non
Recherche active de cas auprès des médecins généralistes et des LABM de la zone concernée (1)	Non	Non	Oui pour le cas autochtone	Oui	Oui	Oui
Surveillance des passages aux urgences (RPU) (2)	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Surveillance active des cas hospitalisés ou sévères (3)	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Surveillance des décès à partir des certificats de décès et données Insee	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Toxicovigilance (cas groupés d'intoxication par les produits de la LAV)	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
	Niveau 0a	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5 a
	Niveau 0 b					Niveau 5 b
Enquête entomologique autour des cas suspects importés et validés par l'ARS (4) Recherche et élimination des gîtes	NA	Oui (4)	Oui	Oui	Oui	Non
Enquête entomologique autour des cas autochtones confirmés Recherche et élimination des gîtes	NA	NA	Oui (5)	Oui	Oui	Non
Protection individuelle et réduction des sources domestiques	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Contrôle des vecteurs	NA	Définir les opérations préventives et curatives adéquates et le périmètre d'intervention (périfocal) (6).	Définir les opérations préventives et curatives adéquates et le périmètre d'intervention (périfocal) (7).	Définir les opérations préventives et curatives adéquates et le périmètre d'intervention (périfocal) (7).	Définir les opérations préventives et curatives adéquates et le périmètre d'intervention (périfocal) (7).	Définir les opérations préventives et curatives adéquates et le périmètre d'intervention (7).
	Traitement immédiat de tous les sites d'introduction avérés					
Cellule départementale de gestion (8)	Non mais installation possible suivant la situation locale	Mise en alerte	Activée	Activée	Activée	Activée

	Niveau 0a	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5 a
	Niveau 0 b					Niveau 5 b
Communication aux professionnels de santé	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Communication au public et aux voyageurs	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Communication aux collectivités territoriales	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Oui					
Mesures de contrôle sanitaire aux frontières						
Désinsectisation des moyens de transport en provenance des zones à risque	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Programme de lutte contre les vecteurs autour des ports et aéroports (400m)	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Alerte de la cellule « produits d'origine humaine » (7)	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui

Annexe 3 -Tableau des actions à mener en fonction du niveau de risque tel que défini dans la circulaire du Ministère de la Santé et des Sports du 17 mai 2010

Source : Circulaire n°DGS/RI1/2010/163

NA : non applicable

(1) Recherche hebdomadaire des cas suspects

(2) Pour suspicion de Chik (dans les établissements de santé participant au réseau Oscour) + des données agrégées pour l'ensemble des établissements de santé de la zone concernée (lorsque les RPU seront fournies)

(3) Les niveaux 2, 3 et 4 prévoient une investigation de chaque cas. Ces investigations fourniront les données concernant l'hospitalisation, éventuelles formes graves et décès.

(4) Présence sur le territoire en période virémique (jusqu'à 7 jours après la date de début des signes)

(5) Réalisé dans le cadre de la mission de surveillance d'*Aedes albopictus* confiée à l'EID par la DGS ou collectivités locales

(6) Par les collectivités territoriales compétentes

(7) Par la cellule départementale de gestion

(8) Cette cellule réunit les différents acteurs concernés par la gestion de la situation et en particulier : ARS, CIRE, EID, collectivités territoriales concernées, afin de définir des actions à mettre en oeuvre en termes de lutte anti-vectorielle et de communication

(9) Pour estimation du risque lié à la transfusion sanguine et à la greffe

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3260>

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

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3313>

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

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

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

CAMINADE C., MEDLOCK J.M., DUCHEYNE E., MC INTYRE K.M., LEACH S., BAYLIS M., MORSE A.P. (2012) – Suitability of European climate for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus* : recent trends and future scenarios. *Journal of the Royal Society* [en ligne]. 11p. doi: 10.1098/rsif.2012.0138

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

- CARRIERI M., ALBIERI A., ANGELINI P., BALDACCHINI F., VENTURELLI C., MASCALI ZEO S., BELLINI R. (2011) – Surveillance of the chikungunya vector *Aedes albopictus* (Skuse) in Emilia-Romagna (northern Italy) : organizational and technical aspects of a large scale monitoring system. *Journal of Vector Ecology*. 2011 ; **36(1)** : 108-115.
- DELATTE H., DESVARS A., BOUETARD A., BORD S., GIMONNEAU G., VOURECH G., FONTENILLE D. (2010) – Blood-feeding behavior of *Aedes albopictus*, a vector of chikungunya on la Réunion. *Vector-borne and zoonotic diseases*. **10(3)** : 249-258
- DUBRULLE M., MOUSSON L., MOUTAILLER S., VAZEILLE M., FAILLOUX A-B. (2009) – Chikungunya virus and *Aedes* mosquitoes : saliva is infectious as soon as two days after oral infection. *PlosOne*. **(6)** : e5895. doi :10.1371/journal.pone.0005895)
- FAGBAMI A.H., MONATH T.P., FABIYI A. (1977) – Dengue virus infection in Nigeria : a survey for antibodies in monkeys and humans. *Transactions of the Royal Society of tropical medicine and hygiene*. **71(1)** : 60-65
- FONTENILLE D., FAILLOUX A-B., ROMI R. (2007)- Should we expect Chikungunya and Dengue in Southern Europe?. *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe*. Wageningen : Wageningen Academic, p.169-184
- FONTENILLE D. (2010) – Vecteurs d'arbovirus et indicateurs de lutte. *IRD, UR 016 Caractérisation et contrôle des populations de vecteurs, Montpellier*.
- FRANK C., SCHÖNEBERG I., STARK K. (2011) – Trends in imported chikungunya virus infections in Germany, 2006-2009. *Vector-borne and zoonotic diseases*. **11(6)** : 631-636. doi:10.1089/vbz.2010.0269.
- GAUZERES B-A. – Infection à virus Chikungunya. *CHR de la Réunion. Saint-Denis*. 2011.
- GJENERO-MARGAN I., ALERAJ B., KRAJCAR D., LESNIKAR V., KLOBUCAR A., PEM-NOVOSEL I., KURECIC-FILIPOVIC S., KOMPARAK S., MARTIC R., ĐURICIC S., BETICA-RADIC L., OKMADZIC J., VILIBIC-ČAVLEK T., BABIC-ERCEG A., TURKOVIC B., AVSIC-ŽUPANC T., RADIC I., LJUBIC M., ŠARAC K., BENIC N., MLINARIC-GALINOVIC G. (2010) – Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Eurosurveillance, Rapid communications* [en ligne]. **16(1)** : 1-4. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19805>
- GOULD E.A., HIGGS S. (2009) – Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. **103** : 109–121
- GOULD E.A., GALLIAN P., de LAMBALLERIE X., CHARREL R.N. (2010) – First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya in France : from bad dream to reality. *Clinical Microbiology and Infection*. **16(12)** : 1702-1704.
- HIGGS S., ZIEGLER S.A. (2010)– A non-human primate model of chikungunya disease. *The journal of clinical investigation*. **120(3)** : 657-660
- HOFHUIS A., REIMERINK J., REUSKEN C., SCHOLTE E-J., DE BOER A., TAKKEN W., KOOPMANS M. (2009) – The hidden passenger of lucky bamboo : do imported *Aedes albopictus* mosquitoes cause dengue virus transmission in the Netherlands ? *Vector-borne and zoonotic diseases*. **9(2)** : 217-220. doi:10.1089/vbz.2008.0071

JELINEK T. (2009) – Trends in the epidemiology of dengue fever and their relevance for importation to Europe. *Eurosurveillance, rapid communications* [en ligne]. **14(25)**, 3p.

KASAI S., CHING NG L., LAM-PHUA S.G., TANG C.S., ITOKAWA K., KOMAGATA O., KOBAYASHI M., TOMITA T. (2011) – First detection of a putative knockdown resistance gene in major mosquito vector, *Aedes albopictus*. *Japan journal of Infectious Diseases*. **64** : 217-221.

KRASTINOVA E., QUATRESOUS I., TARANTOLA A. (2006) – Imported cases of chikungunya in metropolitan France : update to June 2006. *Eurosurveillance* [en ligne]. **11(34)** : pii=3030. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3030>

LABADIE K., LARCHER T., JOUBERT C., MANNIOUI A., DELACHE B., BROCHARD P., GUIGAND L., DUBREIL L., LEBON P., VERRIER B., de LAMBALLERIE X., SUHRBIER A., CHEREL Y., LE GRAND R., ROQUES P. (2010) – Chikungunya disease in non-human primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest*. **120(3)** : 894–906. doi:10.1172/JCI40104.

de LAMBALLERIE X., LEROY E., CHARREL R.N., TSETSARKIN K., HIGGS S., GOULD E.A. (2008) – Chikungunya virus adapts to tiger mosquito *via* evolutionary convergence: a sign of things to come?. *Virology Journal* [en ligne]. **5(33)**, 4p. doi:10.1186/1743-422X-5-33)

LAMBRECHTS L., SCOTT T.W., GUBLER D.J. (2010) – Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for Dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis* [en ligne]. **4(5)** : e646. 9p. doi:10.1371/journal.pntd.0000646

LA RUCHE G., SOUARES Y., ARMENGAUD A., PELOUX-PETIOT F., DELAUNAY P., DESPRES P., LENGLET A., JOURDAIN F., LEPARC-GOFFART I., CHARLET F., OLLIER L., MANTEY K., MOLLET T., FOURNIER J.P., TORRENTS R., LEITMEYER K., HILAIRET P., ZELLER H., VAN BORTEL W., DEJOUR-SALAMANCA D., GRANDADAM M., GASTELLU-ETCHEGORRY M. (2010) – First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France. *Eurosurveillance, Rapid communications* [en ligne]. **15(39)**, 5p. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19676>

MEDLOCK J.M., AVENELL D., BARRASS I., LEACH S. (2006) – Analysis of the potential for survival and seasonal activity of *Aedes albopictus* (Diptera : Culicidae) in the United Kingdom. *Journal of Vector Ecology*. **31** : 292-304.

MEDLOCK J.M., HANSFORD K.M., SCHAFFNER F., VERSTEIRT V., HENDRICKX G., ZELLER H., VAN BORTEL W. (2012) – A review of the invasive mosquitoes in Europe : ecology, public health risks and control option. *Vector-borne and zoonotic diseases*. **12(20)**, 13p. doi: 10.1089/vbz.2011.0814

MITCHELL C.J. (1995) – Geographic spread of *Aedes albopictus* and potential for involvement in arbovirus cycles in the Mediterranean Basin. *Journal of Vector ecology*. **20** : 44-58.

MORO M.L., GAGLIOTTI C., SILVI G., ANGELINI R., SAMBRI V., REZZA G., MASSIMILIANI E., MATTIVI A., GRILLI E., FINARELLI A.C., SPATARO N., PIERRO A.M., SEYLER T., MACINI P. (2010) – Chikungunya virus in North-Eastern Italy : a seroprevalence survey. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. **82(3)** : 508-511.

MUÑOZ J., PUENTE S., LOPEZ-VELEZ R., DOMINGO C., RUIZ J., RAMIREZ G., NAVARRO M., DE ORYE F., SANZ S., RIVAS P., TURRIENTES M.C., TENORIO A., GASCON J. (2008) – Clinical and epidemiological features of imported dengue in Spain. *Medicina clinica*. **131(1)** : 18-21.

NAJIOULLAH F., VIRON F., PATUREL L., CESAIRE R. (2012) – Diagnostic biologique de la dengue. *Virologie*. **16(1)** : 18-31.

ODOLINI S., PAROLA P., GKRAKIA-KLOTSAS E., CAUMES E., SCHLAGENHAUF P., LOPEZ-VELEZ R., BURCHARD G-D., SANTOS-O'CONNOR F., WELD L., VON SONNENBURG F., FIELD V., DE VRIES P., JENSENIUS M., LOUTAN, L. CASTELLI F. (2011) – Travel-related imported infections in Europe, EuroTravNet 2009. *Clinical microbiology and infection*. **18(5)** : 468-474

PIERRO A., VARANI S., ROSSINI G., GAIBANI P., CAVRINI F., FINARELLI A.C., MACINI P., CAGARELLI R., MATTIVI A., ANGELINI P., LANDINI M.P., SAMBRI V. (2011) – Imported cases of dengue virus infection : Emilia-Romagna, Italy, 2010. *Clinical Microbiology and Infection*. **17(9)** : 1349-1352.

PLATT K.B., MANGIAFICO J.A., ROCHA O.J., ZALDIVAR M.E., MORA J., TRUEBA G., ROWLEY W.A. (2000) – Detection of dengue virus neutralizing antibodies in bats from Costa Rica and Ecuador. *Journal of Medical Entomology*. **37** : 965–967.

POLETI P., MESSERI G., AJELLI M., VALLORANI R., RIZZO C., MERLER S. (2011) – Transmission potential of chikungunya and control measures : the case of Italy. *PlosOne* [en ligne]. **6(5)**: e18860, 12p.
doi:10.1371/journal.pone.0018860

POWERS A.M., LOGUE C.H. (2007)- Changing patterns of Chikungunya virus : re-emergence of a zoonotic arbovirus. *Journal of General Virology*. **88** : 2363-2377.

RELTER P. (2010) – Yellow fever and dengue : a threat to Europe ? *Euro Surveillance* [en ligne]. **15(10)** : pii=19509, 7p.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19509>

REZZA G., NICOLETTI L., ANGELINI R., ROMI R., FINARELLI A.C., PANNING M., CORDIOLI P., FORTUNA C., BOROS S., MAGURANO F., SILVI G., ANGELINI P., DOTTORI M., CIUFOLINI M.G., MAJORI G.C., CASSONE A. (2007) – Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet*. **370** : 1840–1846.

RICHARDS S.L., ANDERSON S.L., ALTO B.W. (2012) – Vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) for Dengue virus in the Florida keys. *Journal of Medical Entomology*. **49** : 942-946

ROMI R., SEVERINI F., TOMA L. (2006)– Cold acclimation and overwintering of female *Aedes albopictus* in Roma. *Journal of the American mosquito control association*. **22(1)** : 149-151.

- ROSEN L. (1999) – Comments on the epidemiology, pathogenesis and control of dengue. *Médecine Tropicale*. **59 4 bis** : 495-498
- ROZENDAAL J.A. (1999) – *La lutte antivectorielle - Méthodes à usage individuel et communautaire* – Genève : Organisation Mondiale de la Santé. 524 p. ISBN 92 4 254494 9
- SCHOLTE E.J., DIJKSTRA E., BLOK H., DE VRIES A., TAKKEN W., HOFHUIS A., KOOPMANS M., DE BOER A., REUSKEN C.B. (2008) – Accidental importation of the mosquito *Aedes albopictus* into the Netherlands : a survey of mosquito distribution and the presence of dengue virus. *Medical and veterinary entomology*. **22(4)** : 352-358.
- SOLIGNAT M., GAY B., HIGGS S., BRIANT L., DEVAUX C. (2009) – Replication cycle of chikungunya : a re-emerging arbovirus. *Virology*. **393 (2)** : 183-197.
- SCHUFFENECKER I., ITEMAN I., MICHAULT A., MURRI S., FRANGEUL L. – Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* [en ligne]. 2006 ; **3(7)** : e263, 13p. doi: 10.1371/journal.pmed.0030263
- SCHWARTZ O. & ALBERT M.L. (2010) – Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology*. **8** : 491-500.
- TARANTOLA A., QUATRESOUS I., LEDRANS M., LASSEL L., KRASTINOVA E., CORDEL H., LAPIDUS N., DEBRUYNE , POVEDA J-D., BOUDE-CHEVALIER M., SCHUFFENECKER I., ZELLER H., GRANDADAM M., TOLOU H., PAQUET C. (2009) – Dengue d'importation diagnostiquée en France métropolitaine, Janvier 2001-Décembre 2006. *Médecine et maladies infectieuses*. **39(1)** : 41-47.
- TILSTON N., SKELLY C., WEINSTEIN P. (2009) – Pan-European chikungunya surveillance : designing risk stratified surveillance zones. *International Journal of Health Geographics* [en ligne]. **8(61)**, 11p. doi:10.1186/1476-072X-8-61
- TOMA B., THIRY E. (2003) – Qu'est ce qu'une maladie émergente ? *Epidémiologie et santé animale*. **44** : 1-11.
- TOUAÏBIA N. (2011) – *Dépistage d'une émergence épidémique : exemple des arboviroses autochtones en France métropolitaine (Dengue et Chikungunya)*. Thèse de doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Marseille, 98 p.
- TRAN A., BITEAU-COROLLER F., GUIH H., ROGER F. (2005) – Modélisation des maladies vectorielles. *Epidémiologie et santé animale*. **47** : 35-51
- TSETSARKIN K.A., CHEN R., SHERMAN M.B., WEAVER S.C. (2011) – Chikungunya virus : evolution an genetic determinants of emergence. *Current opinion in Virology*. **1** : 310-317
- VANEY M-C. , REY F.A. (2011) – Class II enveloped viruses. *Cellular microbiology*. **13(10)** : 1451-1459.
- VINNER L., DOMINGO C., OSTBY A.C., ROSENBERG K., FOMSGAARD A. (2012) – Cases of travel-acquired dengue fever in Denmark 2001-2009. *Clinical microbiology and infection*. **18(2)** : 171-176.

GUO X., ZHAO T., DONG Y., LU B. (2007) – Survival and replicaton of Dengue-2 virus in diapausing eggs of *Aedes albopictus* (Diptera : Culicidae). *Journal of Medical Entomology*. **44(3)** : 492-497.

ZHANG H., YANG X., LI G. (1998) - Detection of dengue virus genome RNA in some kinds of animals caught from dengue fever endemic areas in Hainan Island with reverse transcription-polymerase chain reaction. *Chinese journal of experimental and clinical virology*. **abstract** – article en chinois-

Autorités

InVS – *Bilan épidémiologique Dengue Monde (bilan à fin 2011 - mise à jour juin 2012)*
Institut de Veille Sanitaire, Département International

InVS – *Bilan épidémiologique Chikungunya Monde (bilan à fin 2011 – mise à jour juin 2012)*
Institut de Veille Sanitaire, Département International

Ministère de la Santé et des Sports - *CIRCULAIRE N°DGS/RI1/2010/163 du 17 mai 2010 relative aux modalités de mise en oeuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole.*

Sites Internet :

WHO - **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva : World Health Organization. 1997** - Chapitre 2 « Clinical diagnosis »
<http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/012-23.pdf>

WHO - **Dengue and severe dengue**, Fact sheet N°117, January 2012
"Global burden of dengue"
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>

WHO - **Dengue control**,
"Dengue control" – "Chikungunya" ; "Geographical range" "Recent outbreaks"
http://www.who.int/denguecontrol/arbo-viral/other_arboviral_chikungunya/en/index.html