



HAL
open science

État des lieux de la dengue d'importation au CHU de Bordeaux entre 2014-2015 : moyens de prévention du risque de dengue en France métropolitaine, rôle du pharmacien d'officine dans la lutte anti-vectorielle

Maxime Dupouy

► To cite this version:

Maxime Dupouy. État des lieux de la dengue d'importation au CHU de Bordeaux entre 2014-2015 : moyens de prévention du risque de dengue en France métropolitaine, rôle du pharmacien d'officine dans la lutte anti-vectorielle. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01336793

HAL Id: dumas-01336793

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01336793v1>

Submitted on 23 Jun 2016

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

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

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 mai 2016 à Bordeaux

Par **Maxime DUPOUY**

Né le 19 avril 1991 à Mont de Marsan

**ÉTAT DES LIEUX DE LA DENGUE D'IMPORTATION AU CHU DE
BORDEAUX en 2014-2015**

Moyen de prévention du risque de dengue en France métropolitaine

Rôle du pharmacien d'officine dans la lutte anti-vectorielle

Sous la direction du :
Docteur Marie-Catherine RECEVEUR

Membres du jury :

Mme DUBOIS, Véronique	PU-PH	Président du jury
Mme RECEVEUR, Marie-Catherine	PH	Juge
M. SAINT YRIEIX, Patrick	Pharmacien d'officine	Juge

Remerciements :

Il me tient particulièrement à cœur de rédiger cette page, car c'est la seule occasion de remercier toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de cette thèse mais également qui m'ont accompagné durant ces six années d'études.

Madame Marie Catherine Receveur, je vous remercie grandement d'avoir accepté de me guider sur ce sujet qui me plaît depuis que je suis passé dans votre service à Santé-Voyage. Votre rigueur et vos conseils m'ont permis d'élaborer cette thèse. Pour tout le travail et le temps que vous m'avez consacré, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude.

Madame le professeur Véronique Dubois, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

Monsieur Saint Yrieix, qui m'a fait le plaisir d'être membre de mon jury de thèse. Vous qui, avec monsieur Tabouy, m'avez déjà tant enseigné lors de mon stage dans votre officine. Je vous remercie encore une fois.

Le laboratoire de Virologie du CHU de Bordeaux pour sa coopération, et plus particulièrement le Docteur Alice Vilain-Parce pour sa gentillesse, son accessibilité, ses conseils pertinents et le temps qu'elle m'a consacré ; un grand merci.

Tout le service de Santé-Voyage, pour la gentillesse, l'accueil et pour m'avoir toujours trouvé une solution pour que je puisse travailler.

Lise Roustit, pour m'avoir donné son avis éclairé sur ma thèse et sur bien d'autres sujets.

Monsieur le professeur Haumont, qui avec son combat et ses idées sur le monde actuel, m'a ouvert vers de toutes autres perspectives. Même si je n'ai pas orienté entièrement ma thèse vers ces horizons, je reste convaincu que vous (et le Petit Prince) avez raison.

Ma famille, ma mère, mon père et mes deux sœurs qui m'ont soutenu durant la thèse mais surtout durant ces 6 longues années, dans les moments difficiles comme dans les autres moments. Vous avez toujours été présents pour moi, et je le serai toujours pour vous. *Une croix sur mon cœur.*

Ma grand-mère et mon grand-père décédé, parce que vous êtes une partie intégrante de ma personne. Et même si je vous ai moins rendu visite durant ces 6 années, vous n'étiez jamais loin de mes pensées. Je ne peux pas trouver de mots pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait ...

Mes amis les plus proches, vous qui m'avez fait rire, vous à qui je me suis confié, vous qui m'avez conseillé, vous qui m'avez aidé, vous avec qui j'ai passé des moments inoubliables : MERCI. Puis ceux dont je me suis éloigné, ceux avec qui j'ai juste passé une heure, un TP, un ED, une bière et tous les autres.

Laura, tu m'as poussé à avancer ce travail ; parfois tu m'as taquiné ; parfois tu m'as fliqué. Mais surtout tu m'as soutenu et conseillé malgré mes *petites* sautes d'humeur. Sans oublier l'aide précieuse pour l'enquête dans la rue. Sans toi, je n'en serai peut-être encore qu'à l'introduction en train de me morfondre sur le canapé. Pour tous les encouragements, merci.

Table des matières :

INTRODUCTION :	1
PARTIE 1 :	3
I. GÉNÉRALITÉS SUR LA DENGUE :	4
A. CLINIQUE DE LA DENGUE :	4
1. <i>La phase fébrile :</i>	5
2. <i>La phase critique :</i>	5
3. <i>Phase de convalescence :</i>	6
4. <i>La dengue sévère :</i>	6
B. RÉPONSE BIOLOGIQUE DE L'ORGANISME :	8
1. <i>Infection primaire :</i>	9
2. <i>Infection secondaire :</i>	9
C. EPIDÉMIOLOGIE :	11
1. <i>La dengue en Asie et dans le Pacifique :</i>	13
2. <i>Région des Amériques :</i>	15
3. <i>Région d'Afrique :</i>	16
4. <i>Région méditerranée orientale :</i>	16
5. <i>Autres régions :</i>	17
II. LES VECTEURS DE LA DENGUE :	18
A. DESCRIPTION DES VECTEURS :	18
1. <i>Aedes (Stegomyia) aegypti :</i>	18
2. <i>Aedes (Stégomyia) albopictus :</i>	23
B. LE CYCLE VIRUS-MOUSTIQUE-HOMME :	27
1. <i>Le virus :</i>	27
2. <i>Le cycle de transmission :</i>	33
C. LES RISQUES D'EXPANSION :	34
1. <i>Le triangle moustique-homme-environnement :</i>	35
2. <i>Modélisation spatio-temporelle de la dengue :</i>	38
PARTIE 2 :	40
I. GÉNÉRALITÉS SUR LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :	41
A. LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :	41
1. <i>Diagnostic direct :</i>	41
2. <i>Diagnostic indirect – sérologie :</i>	45
B. LA PRISE EN CHARGE :	46
1. <i>Stratégie diagnostique :</i>	46
2. <i>Définition des cas selon le ministère de la santé :</i>	48

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE :	49
1. <i>Repérage des cas :</i>	49
2. <i>Critères d'inclusion :</i>	49
3. <i>Recueil des données :</i>	49
III. RÉSULTATS :	50
A. DESCRIPTION DES DONNÉES :	53
1. <i>Critères d'inclusion :</i>	53
1. <i>Signes cliniques :</i>	53
2. <i>Critères biologiques :</i>	54
3. <i>Contexte :</i>	54
B. LES DONNÉES NATIONALES :	58
C. ANALYSE DES RÉSULTATS :	59
PARTIE 3 :	61
I. LES ACTIONS POUR LIMITER LES RISQUES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE :	62
A. ORGANISATION ET SURVEILLANCE EN FRANCE MÉTROPOLITAINE :	63
1. <i>Surveillance entomologique :</i>	63
2. <i>Surveillance épidémiologique :</i>	67
B. LA LUTTE ANTI-VECTORIELLE ENVIRONNEMENTALE:	69
1. <i>Lutte mécanique :</i>	69
2. <i>Lutte chimique :</i>	71
3. <i>Lutte biologique :</i>	73
4. <i>Organisation des actions à mener :</i>	74
5. <i>Perspectives futures :</i>	75
II. MOYEN DE PRÉVENTION INDIVIDUEL :	76
A. LES RÉPULSIFS CUTANÉS :	77
1. <i>Caractéristiques d'un répulsif « idéal » :</i>	77
2. <i>Substances extraites de plantes :</i>	78
3. <i>Substances synthétiques d'origine naturelle :</i>	79
4. <i>Produits à base de substances chimiques :</i>	79
5. <i>Formes galéniques :</i>	80
B. AUTRES MOYENS DE PROTECTION :	81
1. <i>Moustiquaires et vêtements imprégnés d'insecticide :</i>	81
2. <i>Les diffuseurs électriques :</i>	82
3. <i>Vaccins :</i>	82
C. RÔLE DU PHARMACIEN :	85
1. <i>Choix de la PPAV et du répulsif cutané :</i>	87
2. <i>Rôle dans la lutte anti-vectorielle :</i>	93
3. <i>Sources d'informations pour le pharmacien d'officine :</i>	96
CONCLUSION/DISCUSSION :	97
BIBLIOGRAPHIE :	99
ANNEXES :	107

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARS: Agence Régionale de santé

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

Bti : Bacillus thuringiensis israelensis

CHIK : Chikungunya

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Contre-Indiqué

Cire : Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie

CNR : Centre National de Référence

CRAT : Centre de référence sur les Agents Tératogènes

DDS : Date de Début des Signes

DENV : Dengue Virus

DEET : N,N-diéthyl-m-toluamide

DFA : Département Français d'Amérique

DGS : Direction Générale de la Santé

DMP : Diméthylphtalate

DENV : Virus de la dengue

DGS : Direction Générale de la Santé

DH : Dengue hémorragique

DOM-TOM : Département Outre-Mer/Territoire Outre-mer

EID : Etablissement Interdépartemental pour la Démoustication

InVS : Institut de veille sanitaire

IR3535 : Insect repellent 3535

Fc : Fragment cristallisable

HE : Huile essentielle

HPST : Hôpital patients Santé Territoires

IgD : Immunoglobuline de type D

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

IR3535 : Insect Repellent 3535

LAV : Lutte Anti-Vectorielle

Mg²⁺ : Magnésium

NFS : Numération de la Formule Sanguine

OMS : Organisme Mondial de Santé

PCR : Polymérase Chain Reaction

PPAV : Protection personnelle Anti-Vectorielle

PS : Pression Sanguine

PTBM : Plateau Technique de Biologie Moléculaire

RE : Réticulum Endoplasmique

RT-PCR : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction

SCD : Syndrome de choc dû à la dengue

SFP : Société Française de Parasitologie

SMV : Société de Médecine de Voyage

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Cas de dengue, incluant les cas importés dans la région de l'Ouest du pacifique en 2011 (30).....	15
Tableau 2 : Données biologiques des cas importés de dengue au CHU de Bordeaux entre 2014-2015.....	50
Tableau 3 : Contexte des cas importés de dengue au CHU de Bordeaux entre 2014-2015.....	51
Tableau 4 : Données cliniques des cas importés de dengue au CHU de Bordeaux entre 2014-2015.....	52
Tableau 5 : Risque de transmission de maladies vectorielles selon le ministère de la santé (69).....	62
Tableau 6 : Efficacité relatives de moyens de prévention des piqûres de moustiques type Aedes (80)	76
Tableau 7 : Ratio hommes/femmes et âge des personnes ayant répondu au sondage	86

Liste des figures :

Figure 1 : Symptômes de la dengue (11).....	4
Figure 2 : Classification de la dengue (2).....	8
Figure 3 : Cinétique des marqueurs biologiques au cours d'une infection par le virus de la dengue (19)	10
Figure 4 : Nombre de cas annuels de dengue et DH rapportés à WHO entre 1955 – 2007 (2).....	11
Figure 5 : Pays à zone de risque de transmission de dengue en 2008 (2)	12
Figure 6 : <i>Aedes aegypti</i> adulte sur lequel on peut voir le « violon blanc » ou « lyre blanche » caractéristique (39)	19
Figure 7 : Œufs d' <i>Aedes aegypti</i> en dépôt en ligne (34).....	20
Figure 8 : Stade larvaire et stade nymphe d' <i>Aedes aegypti</i> (34)	21
Figure 9 : Distribution mondiale d' <i>Aedes aegypti</i> en 2015 (42).....	22
Figure 10 : Exemples de sites de reproduction d' <i>Aedes aegypti</i> (38).....	23
Figure 11 : Distribution mondiale d' <i>Aedes albopictus</i> en 2015 (37).....	25
Figure 12 : Présence d' <i>Aedes albopictus</i> en France métropolitaine en 2015 (41).....	25
Figure 13 : Représentation schématique du virus de la dengue (37).....	28
Figure 14 : Organisation du génome de la dengue (52) : A) Schéma du brin simple de l'ARN B) Organisation et fonction de la protéine virale C) Disposition (possible) de la topologie des protéines de la membrane du virion	29
Figure 15 : Schéma d'entrée du virus de la dengue dans les cellules de moustiques et de mammifères (37)	31
Figure 16 : Cycle du virus de la dengue dans une cellule de mammifère (52)	32
Figure 17 : Cycles du virus de la dengue : le cycle selvatique et le cycle humain-moustique-humain (57).....	34
Figure 18 : Trafic aérien mondial en 2014 (64)	37
Figure 19 : Urbanisation croissante en Asie et Amériques entre 1950 et 2010 (65).....	38
Figure 20 : Risque de dengue en Europe (67).....	39
Figure 21 : Stratégie des examens afin de diagnostiquer la dengue en fonction de la date du début des symptômes (3)	47
Figure 22 : Signes cliniques observés chez les patients atteints de la dengue au CHU entre 2014-2015	53
Figure 23 : Nombre de cas en fonction de l'âge	55
Figure 24 : Nombre de cas de dengue en fonction du mois	56
Figure 25 : Zone géographique visitée.....	57
Figure 26 : Répartition des cas de dengue rapportés par le réseau national par département de résidence, 2014 .	58
Figure 27 : Piège pondoir mis en place en Rhône-Alpes (73).....	65
Figure 28 : Construction des vaccins recombinants (93)	83
Figure 29 : personne(s)/organisme(s) cité(s) pour des conseils de santé lors d'un voyage dans un pays du Sud...	87
Figure 30 : Pathologies citées à la question « savez-vous quelles maladies le moustique tigre peut transmettre? » ...	93
Figure 31 : Moyens de lutte anti-vectorielle cités.....	94

Liste des annexes :

Annexe 1 : Exemple de plaquette informative destinée aux professionnels de santé	108
Annexe 2 : Algorithme décisionnel devant un cas suspect importé de dengue (69)	109
Annexe 3 : Algorithme décisionnel devant un cas suspect autochtone (69)	110
Annexe 4 : Principaux lieux de pontes d' <i>Aedes Albopictus</i> (79).....	111
Annexe 5 : Synthèse des actions à mener par opérateurs	113
Annexe 6 : Description des modes opératoires associés aux différents niveaux de plan	114
Annexe 7 : Enquête réalisée auprès de 116 personnes choisis aléatoirement dans la rue Sainte Catherine, Bordeaux	115
Annexe 8 : Tableaux récapitulatifs des résultats de l'enquête	116

INTRODUCTION :

La dengue est une arbovirose : une affection d'origine virale provoquée par un arbovirus. Les arbovirus sont des virus transmis par des insectes : moustiques, tiques, ou autres. Les vecteurs de la dengue sont des moustiques diurnes du genre *Aedes* : principalement *Aedes aegypti* mais aussi *Aedes albopictus* et *Aedes polynesiensis* (1,2). Le virus de la dengue appartient au genre Flavivirus de la famille des *Flaviviridae*. Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4 (3).

Le plus souvent, l'infection est asymptomatique ou se traduit par une fièvre non spécifique. La DEN classique est bénigne et entraîne un syndrome grippal avec fièvre, myalgies, rachialgies, éruption maculeuse, hépato-mégalie. Dans de rares cas, la dengue peut évoluer en forme sévère, entraînant des hémorragies, des perturbations de la NFS : c'est la dengue hémorragique (DH). Lors de cas extrêmes, cette dengue peut évoluer vers un état de choc par fuite plasmatique : c'est le SCD (1).

Les quatre sérotypes du virus de la dengue étant étroitement apparentés, ils entraînent les mêmes signes cliniques (4–6). De plus, l'immunité acquise en réponse à l'infection par l'un des sérotypes confère une immunité protectrice contre le sérotype infectant mais pas contre les autres sérotypes. En conséquence, un individu peut potentiellement être infecté par chacun des quatre sérotypes de la dengue au cours de sa vie. Des infections ultérieures par d'autres sérotypes accroissent le risque de développer une dengue sévère (DH) (7).

La dengue est considérée comme la plus fréquente des maladies virales transmises par les arthropodes. En effet, durant les cinquante dernières années, l'incidence a été multipliée par 30 avec une augmentation des zones géographiques touchées ainsi que des zones rurales à urbaines. Selon l'OMS, on estime que 50 millions de personnes sont infectées par an par la dengue et que environ 2,5 milliards de personnes vivent dans un pays où la dengue est endémique (6). Bien que difficile à évaluer, les conséquences économiques pour un pays où la dengue est endémique sont importantes (8).

Depuis quelques années, *Aedes albopictus* s'est installé dans certaines régions de France. Aujourd'hui, le nombre de français voyageurs a considérablement augmenté avec plus de 4 millions de personnes (touristes, professionnels, migrants) qui visitent chaque année des zones à risques sanitaires élevés (9). Le pharmacien d'officine est un acteur de santé souvent au premier rang pour la demande de conseils à l'occasion d'un voyage. Sa proximité avec les patients lui confère un rôle important d'information et de prévention auprès de la population. De plus, la présence d'un vecteur en France métropolitaine constitue un risque d'émergence. Il est donc nécessaire pour un pharmacien d'officine de connaître cette maladie afin de réaliser son rôle de conseils et d'orienter vers un médecin si nécessaire.

Il n'existe aujourd'hui ni traitement spécifique ni vaccin commercialisé pour combattre cette maladie, mais de nombreuses études multi-disciplinaires sont en cours. Les seuls moyens de lutte existants sont le contrôle des moustiques vecteurs dans les zones concernées et la protection individuelle contre les piqûres de moustiques (5). Un vaccin a toutefois obtenu l'AMM dans trois pays (Mexique, Brésil et Philippines), mais il n'est pas encore disponible en France (10).

J'ai approfondi mes connaissances sur cette virose durant mon stage hospitalier dans le service « Santé Voyages » lors de la réalisation hebdomadaire du bulletin épidémiologique des pathologies importantes déclarées dans le monde. Les nombreux rapports sur la dengue (notamment les épidémies dans les DOM-TOM) ont attisé ma curiosité sur cette pathologie dont qui m'était alors inconnu.

Ce travail présente dans une première partie des généralités sur la dengue, sur ses vecteurs, le virus et le risque d'émergence en France métropolitaine.

Ensuite, nous ferons l'état des lieux sur la dengue d'importation au CHU de Bordeaux. Pour ceci, nous verrons les différentes méthodes de diagnostic, puis nous analyserons les résultats collectés sur le CHU entre 2014 et 2015.

Dans la dernière partie, nous étudierons les moyens de surveillance et de lutte anti-vectorielle appliquées en France métropolitaine. Puis nous verrons les différents moyens de prévention personnelle qui peuvent être appliqués. Et pour finir, nous discuterons du rôle et des recommandations du pharmacien d'officine concernant la lutte anti-vectorielle en France métropolitaine ou pour un conseil sur un voyage en zone endémique de dengue.

PARTIE 1

I. Généralités sur la dengue :

A. Clinique de la dengue :

La dengue est une maladie systémique qui comprend une grande variété de formes cliniques souvent pauci-symptomatiques ou asymptomatiques. À l'issue de la période d'incubation de 3 à 10 jours, la maladie débute de façon brutale et, chez les malades atteints d'une forme modérée à sévère, évolue ensuite en trois phases : fébrile, critique et de guérison (ou phase de convalescence). Les différents symptômes pour chaque phase sont représentés sur la figure 1. Du fait de la nature dynamique de la maladie, sa gravité n'apparaît habituellement qu'autour de la défervescence, c'est-à-dire pendant la transition entre phase fébrile et phase afebrile, qui coïncide souvent avec l'entrée dans la phase critique.

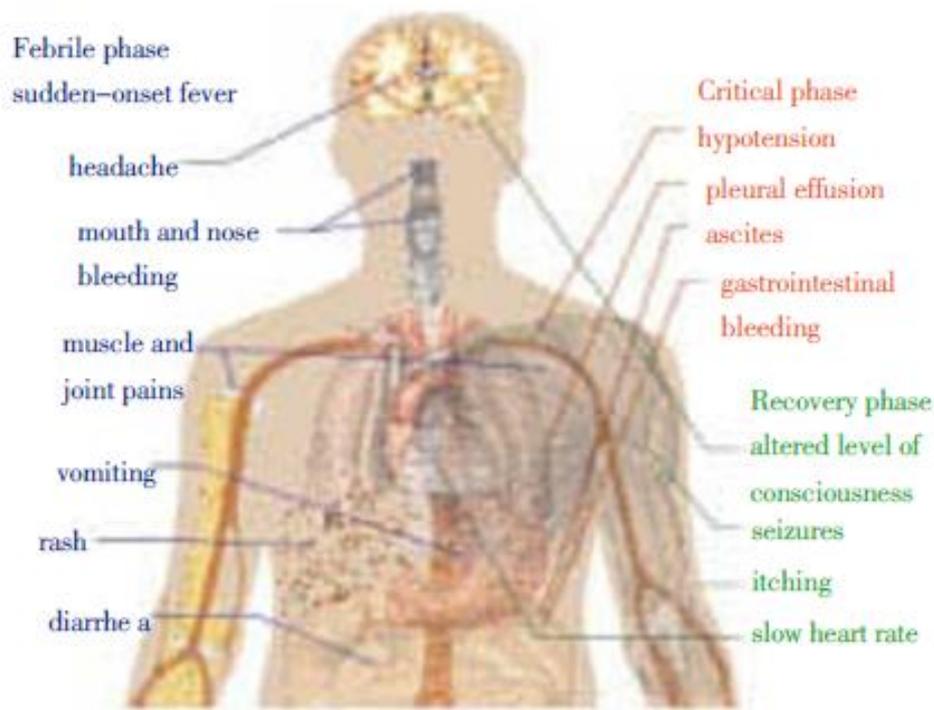


Figure 1 Symptômes de la dengue (11)

1. La phase fébrile :

Les patients développent une forte fièvre qui dure 2 à 7 jours. Cette fièvre est accompagnée de symptômes peu spécifiques : céphalées (80%), syndrome algique diffus en particulier douleurs rétro-orbitaires (26%), douleurs musculo-articulaires (respectivement 69,2% et 60,8%), asthénie (59,2%), rash (9,6%), et de façon inconstante éruption maculo-papuleuse (9,6%), saignement (5,2%). Les signes digestifs (anorexie, douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements) sont fréquents (respectivement 81,2%, 11,6%, 14,8%, 50% et 16,4%). Les pourcentages sont tirés d'une étude portant sur 250 patients atteints de dengue (12).

Des signes hémorragiques localisés sont également possibles à type de pétéchies, purpura, gingivorragies, épistaxis ou saignement digestif. Un test du « *signe du lacet* » positif à cette phase augmente la probabilité diagnostique, mais en pratique ne doit plus être effectué.

Un niveau de la numération sanguine, la première variation est une diminution du nombre total de globules blancs (2).

2. La phase critique :

Entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour de la maladie, au moment de la défervescence, les malades qui n'auront pas subi d'augmentation de leur perméabilité capillaire verront leur état s'améliorer sans passer par la phase critique.

Au lieu de progresser vers un rétablissement avec la décroissance thermique, les malades dont la perméabilité capillaire a augmenté pourront présenter des « signes d'alerte » (figure 2) qui résulteront principalement d'une fuite plasmatique. Cela marque le début de la phase critique. La période de fuite de plasma cliniquement significative dure habituellement 24-48 heures. Une leucopénie progressive, suivie d'une diminution rapide du taux de plaquettes précèdent habituellement la fuite plasmatique. Le degré de la fuite plasmatique varie. L'augmentation de l'hématocrite apparaît avant les modifications de la pression sanguine (PS) et de l'amplitude des pulsations. Un épanchement pleural et une ascite peuvent également apparaître. L'état de choc apparaît lorsque la perte de plasma due à la fuite atteint un niveau critique.

Certains malades parviennent à la phase critique associant fuite plasmatique et état de choc avant la défervescence. Chez ces malades, une élévation de l'hématocrite et l'instauration rapide d'une thrombopénie, ou encore des « signes d'alerte » (voir figure 2), indiquent l'apparition d'une fuite plasmatique.

3. Phase de convalescence :

Si le patient survit à la phase critique de 24 à 48 heures, une résorption progressive du fluide du compartiment extravasculaire a lieu dans les 48-72 heures suivantes. L'état général s'améliore, l'appétit revient, les symptômes gastro-intestinaux disparaissent, l'état hémodynamique se stabilise et la diurèse s'améliore.

4. La dengue sévère :

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

- fuite plasmatique sévère conduisant à un état de choc (état de choc dû à la dengue) et/ou accumulation liquidienne accompagnée d'une détresse respiratoire ;
- hémorragie sévère ;
- atteinte organique sévère.

Les facteurs de risque individuels peuvent contribuer à la gravité de la maladie et comprennent : une infection secondaire (*où dengue secondaire, c'est-à-dire une personne ayant déjà été infectée par un sérotype auparavant et contractant une dengue d'un sérotype différent*), l'âge, l'origine ethnique et les maladies chroniques éventuellement (asthme bronchique, la drépanocytose et le diabète sucré). Les jeunes enfants en particulier peuvent être moins aptes que les adultes à compenser les fuites capillaires et sont donc plus à risque de choc de la dengue.

La dengue secondaire pourrait provoquer un tableau plus grave en raison d'un détournement des réponses immunitaires (13). On évoque un mécanisme de facilitation immunologique lié aux anticorps mais également à des réponses T inappropriées. Lors d'une infection secondaire caractérisée par un contact avec un virus hétérologue, les IgG apparaissent plus précocement et leur taux croît progressivement durant environ deux semaines. D'une manière générale, le titre global en anticorps augmente très rapidement dès la phase aiguë de l'infection et ces anticorps présentent une réactivité croisée significative vis-à-vis d'autres antigènes de Flavivirus.

Certaines études en Amérique, notamment à Cuba, montrent des taux de dengue sévère plus faibles chez les personnes d'ascendance africaine que pour d'autres groupes ethniques. Cela s'expliquerait par des contraintes variables imposées par l'environnement aux populations Africaines et Européennes. Ces pressions naturelles entraînent une sélection de gènes différents aboutissant à une réponse immunitaire inégale en fonction des origines ethnique de la population (14).

La fuite plasmatique, l'hémoconcentration et les anomalies de l'homéostasie caractérisent la dengue sévère. Les mécanismes conduisant à la DH ne sont pas bien définis, mais la réponse immunitaire, le capital génétique de l'individu et les caractéristiques du virus peuvent tous contribuer à la dengue sévère. Des données récentes suggèrent que l'activation des cellules endothéliales pourrait servir de médiateur à la fuite plasmatique (15,16). L'activation des monocytes infectés et des cellules T, le système du complément et la production de médiateurs, monokines, des cytokines et des récepteurs solubles peuvent également être impliqués dans le dysfonctionnement des cellules endothéliales.

La thrombopénie s'installe au cours de la phase fébrile et atteint son nadir lors de la phase critique. Elle résulte de différents processus (17). Tout d'abord, une diminution de la production médullaire. L'augmentation du nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse associée à la survie raccourcie des plaquettes sont des indicateurs de la destruction accrue des plaquettes. Par ailleurs, l'augmentation de la consommation de plaquettes et l'interaction entre les plaquettes et cellules endothéliales infectées par le virus de la dengue ont été démontrées in vitro et cela a suggéré que certaines cellules endothéliales infectées par la dengue pourraient promouvoir l'adhésion plaquettaire et la lyse. Des complexes immuns contenant l'antigène de la dengue ont été trouvés sur les plaquettes. Enfin, l'augmentation de la liaison des plaquettes et des neutrophiles à l'endothélium a été démontrée in vitro.

Classification des cas de dengue par gravité

Dengue ± signes d'alerte

Dengue sévère



Critères définissant la dengue ± signes d'alerte

Dengue probable

Vie/séjour lors d'un voyage dans une zone d'endémie de la dengue. Présence de fièvre et de 2 des critères suivants :

- Nausées/vomissements
- Éruption cutanée
- Douleurs
- Signe du lacet positif
- Leucopénie
- Tout signe d'alerte

Dengue confirmée en laboratoire

(important en l'absence de signe de fuite plasmatique)

Signes d'alerte*

- Douleur ou sensibilité à la palpation au niveau abdominal
- Vomissements persistants
- Accumulation liquidienne clinique
- Saignement au niveau des muqueuses
- Léthargie; anxiété
- Hépatomégalie >2 cm
- élévation de l'hématocrite mesurée en laboratoire intervenant en même temps qu'une diminution rapide de la numération plaquettaire

* nécessitant une observation étroite et une intervention médicale

Critères de la dengue sévère

1. Fuite plasmatique sévère entraînant :

- État de choc (SCD)
- Accumulation liquidienne avec détresse respiratoire

2. Saignements sévères

- Selon l'évaluation du clinicien

3. Atteintes organiques sévères

- Taux d'AST ou d'ALT hépatiques ≥ 1000
- SNC : détérioration de l'état de conscience
- Cœur et autres organes

ALT = alanine aminotransférase ; AST = aspartate aminotransférase ; SNC = système nerveux central ; SCD = syndrome de choc dû à la dengue ; HCT = hématocrite

Figure 2 : Classification de la dengue (2)

B. Réponse biologique de l'organisme :

Bien connaître la réponse de l'organisme face au virus de la dengue est important pour le diagnostic clinique. Cela est d'autant plus essentiel que la symptomatologie de la dengue est non caractéristique et peut être facilement confondue avec d'autres arboviroses.

Après une période d'incubation (3 à 10 jours), les premiers signes cliniques apparaissent suite à la réplication du virus dans l'organisme. La période de virémie s'étend d'environ 2 jours avant le début des signes cliniques jusqu'à environ 7 jours après. Cette période correspond à la phase fébrile. Le virus peut alors être détecté pendant environ 5 à 7 jours. Ensuite, les particules virales disparaissent (2).

Selon qu'il s'agit d'une infection primaire ou secondaire à un virus type *flavivirus*, la réponse de l'organisme sera différente.

1. Infection primaire :

Lors d'une infection primaire (Figure 3), les IgM anti-dengue spécifiques apparaissent aux alentours du 5^{ème} à 6^{ème} jour après les premiers signes cliniques. Les anticorps seraient détectables chez 50 % des patients après 3 à 5 jours, chez environ 80 % au 5^{ème} jour et 99 % au 10^{ème} jour (2).

Le titre des anticorps type IgM atteint son pic à J14 puis diminue pour devenir indétectable au bout de trois mois. Ce délai est parfois beaucoup plus long, ce qui peut, à l'échelle individuelle, compliquer l'interprétation d'un seul prélèvement.

Les IgG apparaissent vers le 10^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques puis diminuent progressivement tout en restant détectables pendant plusieurs années (figure 3).

La primo-infection induit une immunité protectrice permanente au sérotype infectant (18). Cependant, elle ne protège pas contre les autres sérotypes au long terme.

2. Infection secondaire :

Lors d'une infection secondaire (figure 3), le taux d'IgG augmente précocement (J2) et rapidement (pic vers J4). Ce taux persiste pendant environ 10 mois (13,19).

Le taux d'IgM a une cinétique proche de l'infection primaire, mais l'augmentation est plus modérée (figure 3). Dans certains cas (30%), les IgM restent même indétectables.

Cette différence de taux d'anticorps IgM/IgG entre la primo infection ou infection secondaire est utilisée pour distinguer les infections de dengue primaire et secondaire.

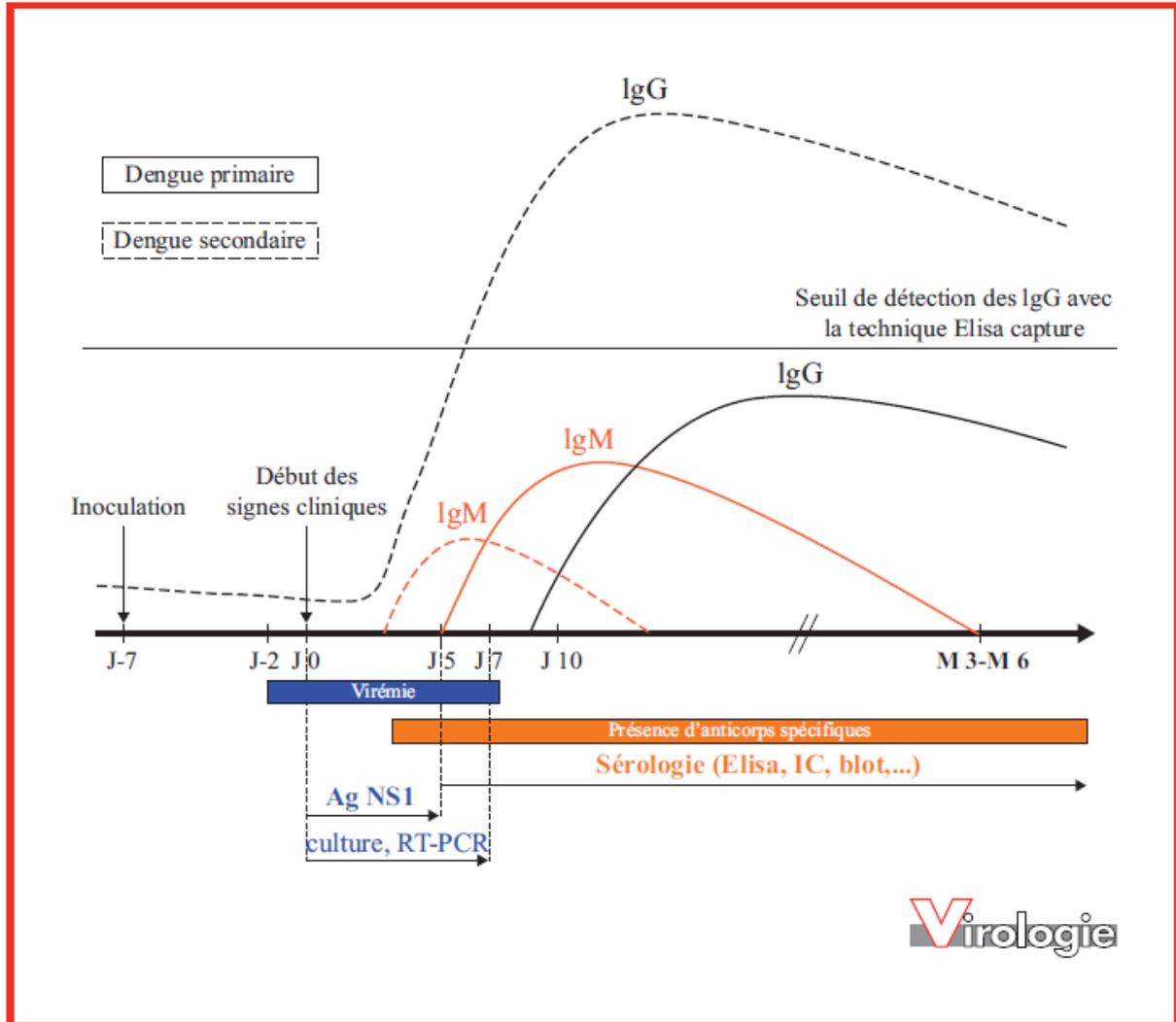


Figure 3 : Cinétique des marqueurs biologiques au cours d'une infection par le virus de la dengue (19)

C. Épidémiologie :

Les quatre virus de la dengue seraient originaires des singes et seraient passés indépendamment à l'homme en Afrique ou en Asie du Sud il y a quelques centaines d'années (20, 21, 22). Bien que des épidémies de dengue-like ont été décrites avant le vingtième siècle, ce n'est qu'en 1943 que les deux premiers virus de la dengue (DEN1 et DEN2) ont été identifiés (23).

Les perturbations écologiques et les flux de populations produites lors de la seconde guerre mondiale dans la région Asie du Sud Est et du Pacifique ont créé les conditions optimales pour la transmission des arboviroses, menant à la première pandémie de dengue. La première épidémie de DH n'a été décrite qu'en 1953 aux Philippines (24).

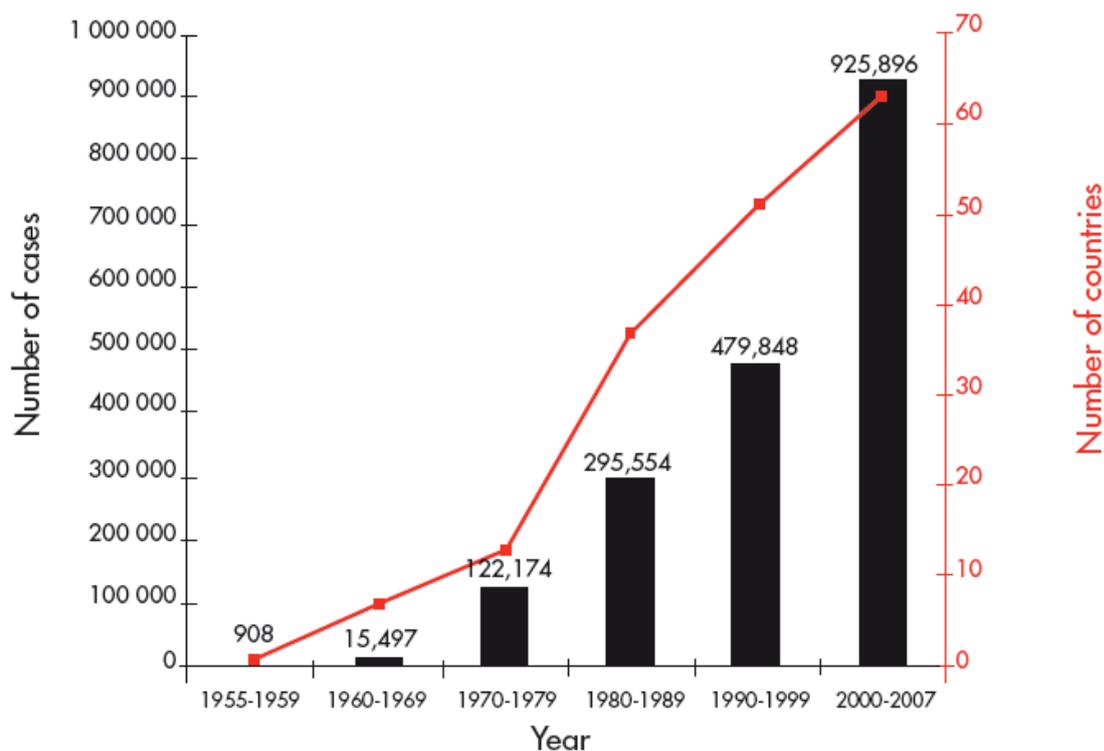


Figure 4 : Nombre de cas annuels de dengue et DH rapportés à WHO entre 1955 – 2007 (2)

Avant 1970, seuls 9 pays avaient connu des épidémies de dengue sévère. Désormais, la maladie est endémique dans plus de 100 pays en Afrique, dans les Amériques, en Méditerranée orientale, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental, ces deux dernières régions étant les plus touchées (figure 4 et 5).

Aujourd'hui, on compterait 390 millions de cas de dengue par an (intervalle crédible à 95% 284-528 millions), dont 96 millions (67-136 millions) présentent des manifestations cliniques (quelle que soit la gravité de la maladie) (25). Une autre étude de la prévalence de la dengue estime que 3,9 milliards de personnes, dans 128 pays, sont exposées à l'infection par les virus de la dengue (26). On estime que, chaque année, 500 000 personnes sont atteintes de dengue sévère, dont une très forte proportion d'enfants, nécessitent une hospitalisation. Environ 2,5% d'entre eux en meurent. Les États Membres de trois régions OMS déclarent régulièrement le nombre annuel de cas ; en 2010, près de 2,4 millions de cas ont été notifiés.

Toutes les données épidémiologiques, notamment la flambée du nombre de cas de dengue sont à nuancer du fait de l'évolution des méthodes de diagnostic et de l'augmentation des moyens mis en œuvre pour surveiller les cas de dengue. De plus, au vu de la clinique, il est difficile d'estimer le nombre réel de cas ; il faudra donc différencier les cas « Dengue-like » et les cas confirmés. Enfin, certaines régions manquent toujours de moyens (financiers et/ou humains) et il est donc difficile d'avoir une estimation correcte du nombre réel de cas (27).

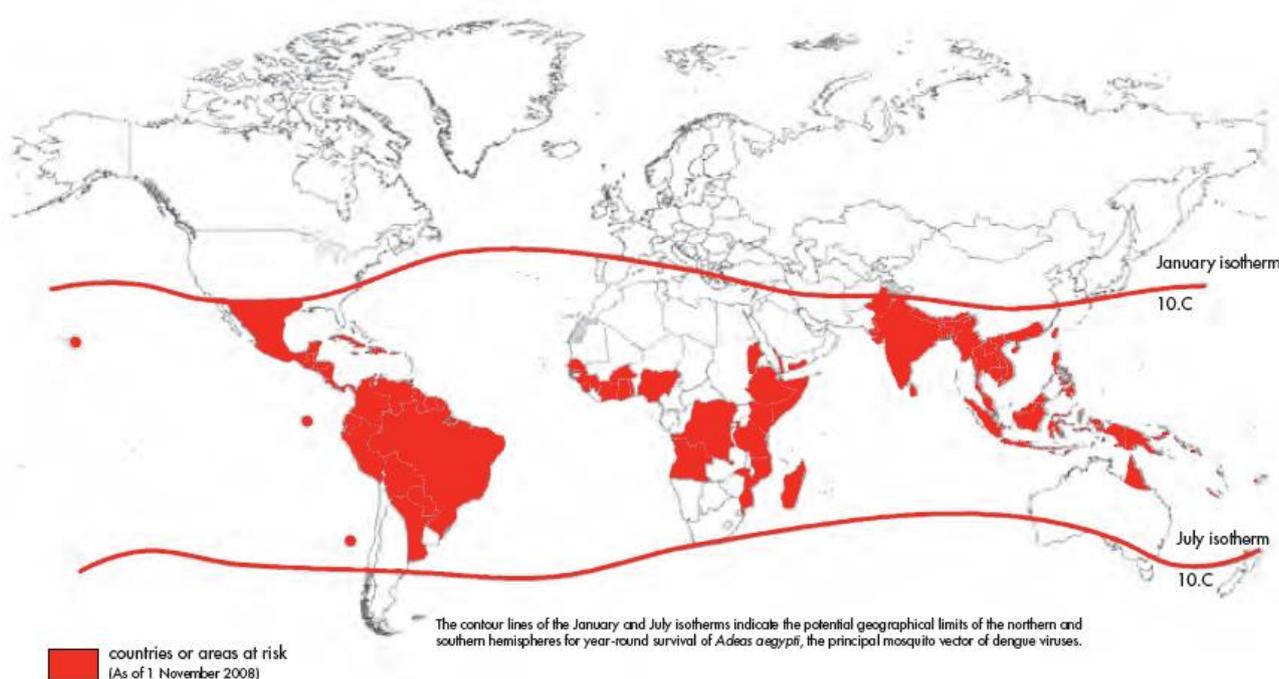


Figure 5 : Pays à zone de risque de transmission de dengue en 2008 (2)

1. La dengue en Asie et dans le Pacifique :

Environ 1,8 milliard de la population à risque de dengue (soit plus de 70% de la population à risque) vit dans les régions d'Asie et du Pacifique. Il y a dans ces régions un accroissement des zones géographiques touchées avec un fort taux de mortalité (75% des décès dus à la dengue ont lieu dans cette région du monde) (2).

a) *Région Sud Est d'Asie :*

Depuis les années 2000, l'épidémie de dengue se propage dans de nouvelles aires et augmente dans les régions déjà touchées.

En 2003, 8 pays (Bangladesh, Inde, Indonésie, Maldives, Myanmar, Sri Lanka, Thaïlande et Timor Oriental) ont rapporté des cas de dengue (2). En 2004, Le Bhutan déclare pour la première fois une épidémie. En 2006, le Népal rapporte son premier cas autochtone. La République Démocratique de Corée est le seul pays de cette région à ne pas déclarer de cas (2).

En 2013, l'Inde rapporte 75 454 cas confirmés avec 167 décès(28). Selon une autre étude, il y aurait 700 000 cas de dengue (non confirmés) par an en Inde (25).

En Indonésie : 150 000 cas confirmés ont été rapportés en 2007 avec un taux de mortalité de 1% (2).

Au Myanmar, 9578 cas confirmés ont été rapportés entre janvier et septembre 2007 avec un taux de mortalité de 1% (2).

En Thaïlande (région du Nord, Centre, Nord-Est et Nord-Ouest), de janvier à novembre 2007, 58 836 cas confirmés ont été signalés avec un taux de mortalité de 0,2% (2).

Au Bangladesh, les estimations sont à 1 million de cas de dengue par an, mais les rapports nationaux émis signalent uniquement environ 1000 cas confirmés par an (28).

Au Pakistan, il y a environ 5000 cas confirmés par an sauf en 2010-2011 où 252 000 cas suspects sont rapportés dont 17 000 cas confirmés (28).

Au Sri Lanka, 30 000 à 40 000 cas suspects par an sont rapportés. Cependant, certaines études estiment à 670 000 cas « dengue-like » par an (28).

Au Népal, les statistiques rapportées sont de 100 cas confirmés par an ; les estimations sont à 570 000 cas par an (28).

Au Bhutan, 100 cas confirmés par an sont rapportés. Les estimations sont à 4 700 cas par an (28).

Aux Maldives, il est rapporté 1000 cas confirmés par an. Les estimations sont à 6000 cas par an (28).

b) Région du Pacifique occidental :

La dengue est un véritable problème de santé publique dans cette région. Depuis la dernière pandémie en 1998, des épidémies ont récidivé dans une majeure partie de la région. Entre 2001 et 2008, 1 020 333 cas ont été signalés au Cambodge, Viet Nam, Malaisie, Philippines dont 4 798 décès.

La dengue s'est aussi répandue dans les îles du Pacifique, provoquant entre 2000 et 2008 environ 35 869 cas en Polynésie française, 6 836 cas en Nouvelle Calédonie, 3 735 cas aux îles Cook, 1 816 cas dans les Samoa Américaines, 1 108 cas à Palau, et 664 cas dans les états fédérés de Micronésie. De plus, Kiribati a rapporté un total de 837 cas (2).

En 2011, les états de la région du Pacifique occidental ont signalé 244 855 cas, dont 839 morts (0,34%). L'Australie a rapporté 1 000 cas entre 2009 et 2010, pas de décès (29). Les cas pays par pays apparus en 2011 sont résumés dans le tableau 1.

Countries/territories†	Cases	Notification (per 100 000)	Deaths	Case fatality rate (%)	Population (per 1000)
Asia subregion					
Brunei Darussalam	25	6.16	0	0	408
Cambodia	15 980	119.29	73	0.46	13 398
China	124	0.01	0	0	1 370 537
Hong Kong (China)	30	0.42	0	0	7 068
Japan	104	0.08	0	0	128 058
Republic of Korea	72	0.15	0	0	48 875
Lao People's Democratic Republic	3 905	63.72	7	0.18	6 128
Macao (China)	3	0.54	0	0	552
Malaysia	19 884	70.38	36	0.18	28 251
Mongolia	0	0.00	0	0	2 780
Philippines	125 975	134.00	654	0.52	94 013
Singapore	5 330	102.82	6	0.11	5 184
Viet Nam	69 680	81.00	61	0.09	86 025
Total for subregion	241 112	13.46	837	0.35	1 791 271
Pacific subregion					
Australia	820	3.67	0	0	22 342
Cook Islands	0	0.00	0	0	23
Fiji	245	28.69	0	0	854
French Polynesia	12	4.46	0	0	269
Marshall Islands	1 257	2327.78	0	0	54
Federated States of Micronesia	1 024	994.17	2	0.20	103
New Caledonia	1	0.41	0	0	246
New Zealand	42	1.01	0	0	4 143
Palau	334	1590.48	0	0	21
Vanuatu	33	14.10	0	0	234
Total for subregion	3 768	13.32	2	0.05	28 289
TOTAL	244 880	13.46	839	0.34	1 819 560

Tableau 1 : Cas de dengue, incluant les cas importés dans la région de l'Ouest du Pacifique en 2011 (30)

2. Région des Amériques :

Malgré la diminution des cas dans les années 1960 suite aux campagnes d'éradication d'*Aedes aegypti*, les Amériques connaissent depuis quelques années une flambée de cas de dengue (2). Entre 2001 et 2007, environ 30 pays d'Amérique ont rapporté un total de 4 332 731 cas de dengue avec 106 037 cas de DH et 1 299 décès. De plus, les 4 sérotypes circulent dans la région.

En 2014, 1 176 529 cas de dengue ont été déclarés (31) :

- Amérique sur Nord, centrale et Mexique : 299 233 cas, dont 109 décès
- Andes : 238 591 cas, 209 décès
- Cône Sud : 604 390 cas, dont 415 décès
- Caraïbes hispaniques : 17 676 cas, dont 62 décès
- Caraïbes : 16 639 cas dont 3 décès

3. Région d'Afrique :

Bien que la surveillance et donc les données épidémiologiques soient parcimonieuses, il est évident que la dengue circule en Afrique (2). Selon l'OMS, il y aurait 50 000 000 de cas de dengue chaque année en Afrique, entraînant environ 500 000 hospitalisations et un taux de décès de 5%. De plus, il semble évident que les 4 sérotypes circulent.

Entre 2000 et 2012, on estime que la dengue est présente dans 34 pays (cas confirmés dans 20 pays, les autres concernent des voyageurs ayant visité le pays). Le détail du nombre de cas n'est pas disponible, mais les pays touchés sont : Burkina Faso, Ghana, Sénégal, Cameroun, Côte d'Ivoire, Cap Vert, Guinée Équatoriale*, Gabon*, Mali*, Togo*, Madagascar, Zimbabwe, Éthiopie*, Tanzanie*, Ouganda*, Angola*, République Démocratique du Congo*, Namibie*, Zambie* (32).

** = pays où la dengue a été diagnostiquée chez un voyageur.*

Dans un continent où plusieurs pathologies déclenchant des symptômes plus ou moins similaires circulent (dengue, chikungunya, paludisme, fièvre jaune, ...), il semble nécessaire d'augmenter les contrôles ou les enquêtes épidémiologiques.

4. Région Méditerranée orientale :

Des épidémies connues de dengue existent dans cette région depuis les années 1980. Mais, depuis les années 2005-2006, des flambées de dengue ont été observées au Pakistan, en Arabie Saoudite, au Soudan et au Yémen, Djibouti(2,33).

Peu de données épidémiologiques sont disponibles, mais on a observé une extension des zones touchées en Arabie Saoudite, Yémen et Pakistan. De plus, il a été mis en évidence une co-circulation des sérotypes de la dengue.

5. Autres régions :

Il n'y a pas d'épidémie de dengue dans le reste du monde. La plupart des cas de dengue en Europe sont des dengues d'importation. Il est à noter qu'il y a eu dans le passé des cas d'épidémie dans les Balkans et les zones méditerranéennes (2).

En France, en 2014, il y a eu 4 cas autochtones de dengue (région Provence-Alpes-Côte d'Azur). Les deux premiers cas sont survenus le 20 août et 11 septembre dans le département du Var. Ils ne sont pas liés car de sérotypes différents (sérotypage 1 et sérotypage 2). Les deux autres cas ont été confirmés le 18 septembre et le 3 octobre dans le département des Bouches du Rhône. Ces deux cas sont liés et constituent un micro-foyer ; en effet, les deux patients résidaient dans le même voisinage et ont contracté une dengue du même sérotypage 2. Ils ne sont pas apparentés aux cas du Var (34).

En 2015, 6 cas autochtones ont été confirmés dans la région Languedoc-Roussillon (35). Deux des six cas proviennent de la même famille (département du Gard) et les quatre autres cas ont été identifiés suite à une investigation épidémiologique.

II. Les vecteurs de la dengue :

Traditionnellement, en médecine, en biologie animale ou en phytopathologie, un vecteur est un organisme qui ne provoque pas lui-même une maladie mais qui disperse l'infection en transportant les agents pathogènes d'un hôte à l'autre.

Dans la plupart des cas, les vecteurs sont des arthropodes hématophages qui assurent une transmission biologique d'un agent pathogène d'un vertébré à un autre (36). C'est le cas des vecteurs de la dengue : *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* principalement, mais aussi *Aedes polynesiensis* (37). Ces moustiques (diptères nématocères) appartiennent à la sous famille des *Culicinae* et au genre *Aedes*.

Il est essentiel de bien étudier et analyser ces moustiques. En effet, la première action de lutte contre la dengue est l'éradication des vecteurs. Pour cela, il faut savoir identifier, comprendre et étudier les habitudes du moustique afin de proposer des moyens de lutte efficaces.

A. Description des vecteurs :

1. *Aedes (Stegomyia) aegypti* :

Le moustique vecteur de la fièvre jaune, *Aedes aegypti* (Linné) est le vecteur de plusieurs arboviroses dont la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya, et le virus Mayaro et Zika. Parmi ces virus, la dengue est le virus avec la plus forte prévalence et la plus forte extension géographique (38).

Originaire d'Afrique, il a probablement été introduit en Amérique grâce aux navires utilisés pour l'exploration et la colonisation européenne entre le 17^{ème} et 19^{ème} siècle. Dès le début du 20^{ème} siècle, suite à l'urbanisation et à l'augmentation des flux maritimes, *Ae aegypti* s'est installé partout en Amérique du Nord et du Sud, d'abord dans les villes portuaires puis à l'intérieur des terres (38,39).

Aedes aegypti peut aussi être nommé *Culex aegypti*, *Culex excitans* ou *Culex taeniatus*. Son nom français est « stégomyie » (40). C'est le principal vecteur de la dengue.

a) Morphologie et cycle de vie :

Aedes aegypti est une espèce polytypique, à large distribution géographique, qui se caractérise par une grande variabilité morphologique, physiologique et éco-éthologique (37). La stégomyie adulte est un petit moustique d'environ 4 – 7 millimètres. A l'œil nu, il est difficile de différencier *Ae aegypti* d'*Ae albopictus*. En effet, la morphologie du thorax est différente. Chez la stégomyie, on peut distinguer des écailles blanches sur la surface dorsale supérieure du thorax, formant un « violon » ou une « lyre » de couleur blanche. Chaque segment du tarse des pattes postérieures possède des bandes blanches, formant des rayures (39).

Les femelles sont plus grandes que les mâles et peuvent être distinguées par des palpes terminées par une couleur argentée ou des écailles blanches (figure 6). On peut aussi les différencier par les antennes : les mâles ont des antennes plumeuses alors que les femelles présentent des poils courts clairsemés (39).



Figure 6 : *Aedes aegypti* adulte sur lequel on peut voir le « violon blanc » ou « lyre blanche » caractéristique (39)

La stégomyie est un insecte holométabole, c'est-à-dire qu'il passe par une métamorphose complète avec un stade œuf, larve, nymphe et adulte :

- Adultes : La durée de vie d'un adulte peut varier de deux semaines à un mois selon les conditions environnementales (41). L'adulte stégomyie présente trois formes : domestique (se développe en milieu urbain, autour ou dans les maisons), sylvestre (préférence rurale, en se reproduisant dans les trous d'arbres) et péri-domestiques (préférence pour les environnements modifiés par l'homme tel que les plantations) (39,41).

- Œufs : Après avoir pris un repas sanguin, les femelles produisent en moyenne 100 – 200 œufs par lot en fonction de la quantité de sang prélevée. Les femelles peuvent pondre jusqu'à cinq lots d'œufs au cours d'une vie. Les œufs sont pondus sur des zones humides, dans des zones susceptibles d'être inondées (figure 7), généralement à une distance variable d'une ligne d'eau. Tous les œufs d'un lot ne sont pas pondus en même temps (répartition sur plusieurs heures) ni au même endroit (39,41).

Les œufs sont longs, lisses, ovoïdes et d'environ 1 millimètre de long (figure 7). Lors de la ponte, les œufs apparaissent blancs, mais ils deviennent noirs brillants dans les minutes suivantes.

Les œufs peuvent se développer en deux jours dans les pays chauds ou en 1 semaine dans les régions plus tempérées. Les œufs peuvent survivre pendant des mois s'ils ne sont pas rentrés en contact avec l'eau, rendant le contrôle d'*Aedes aegypti* compliqué (34,36).

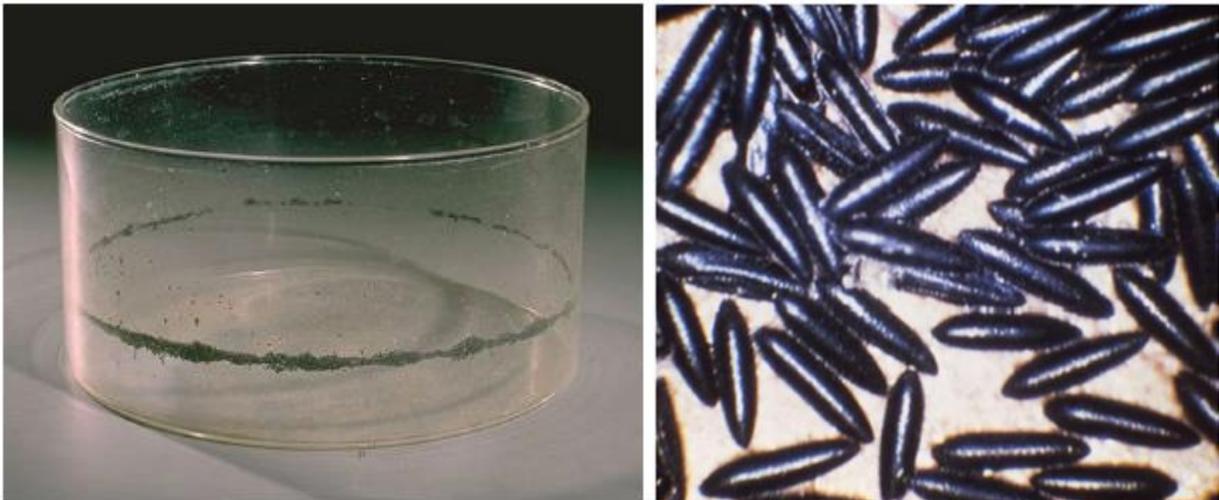


Figure 7 : Œufs d'*Aedes aegypti* en dépôt en ligne (34)

- Larves : Les larves (figure 8) se situent généralement en surface de l'eau, mais elles peuvent nager au fond si elles sont dérangées ou si elles manquent de nutriments. Le stade larvaire passe par quatre stades, avec le quatrième stade plus important (3 jours). La rapidité du développement dépend de la température (39,41).
- Nymphes : Les nymphes (figure 8) sont mobiles et répondent aux stimuli. Elles ne se nourrissent pas, et il faudra environ deux jours pour leur développement. Les adultes émergent par l'ingestion de l'air, permettant de fendre la coque et de sortir la tête la première (39,41).



Figure 8 : Stade larvaire et stade nymphe d'*Aedes aegypti* (34)

b) Distribution :

À l'origine du continent africain, l'aire de répartition d'*Aedes aegypti* se serait étendue à l'ouest dès le XVII^{ème} siècle, au bassin méditerranéen au XVIII^{ème}, à l'Asie du Sud-Est puis aux îles du Pacifique à partir du XIX^{ème}. Si dans les années 1950-1960, l'espèce a été éradiquée dans le bassin méditerranéen et une grande partie de l'Amérique du Sud, elle a depuis ré-infesté la plupart de ces zones.

Aujourd'hui, *Aedes aegypti* est présent dans pratiquement toutes les zones tropicales et intertropicales du globe (figure 9). L'aire de répartition de la dengue dans le monde se calque sur celle d'*Aedes aegypti* et toutes les régions dans lesquelles le vecteur s'est établi sont le siège, avéré ou potentiel, d'épidémies de dengue (37,42).

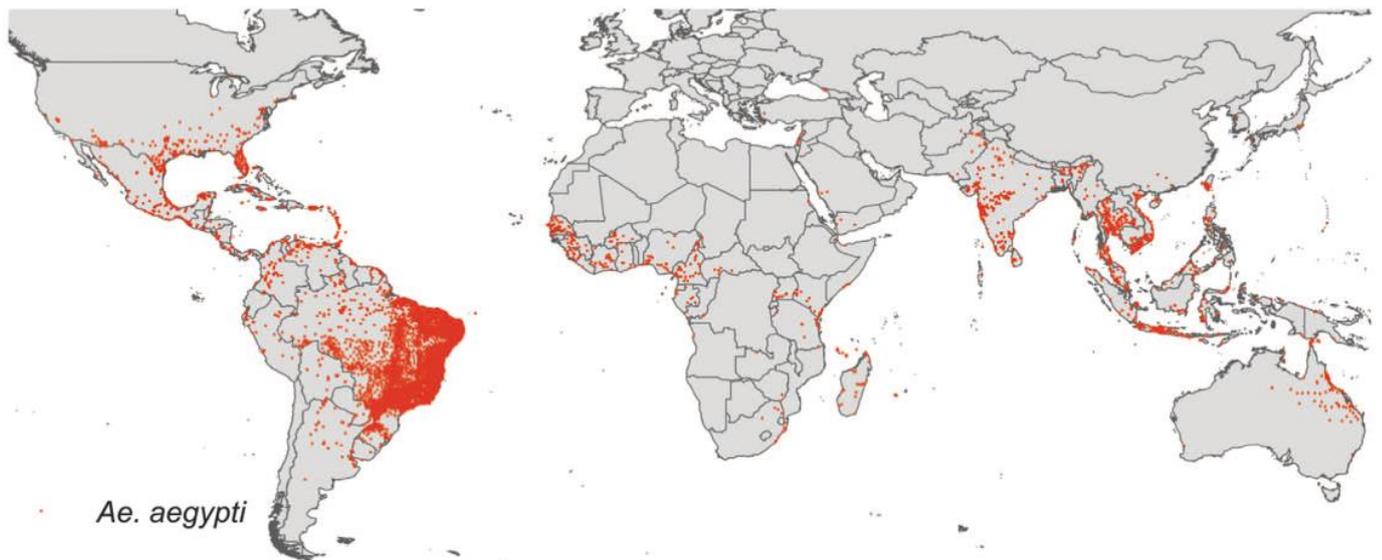


Figure 9 : Distribution mondiale d'*Aedes aegypti* en 2015 (42)

c) *Habitat, préférences, caractéristiques :*

Les stégomyies sont des moustiques très proches de l'homme : ils se nourrissent presque essentiellement de sang humain (42) et les lieux de reproduction qu'ils utilisent sont domestiques dans la plupart des cas (figure 10). En effet, *Aedes aegypti* utilise les petits réservoirs d'eau comme des pots de fleurs, des citernes d'eau, gamelles d'animaux, jouets d'extérieurs, fosses septiques, ... Ils peuvent aussi utiliser des trous dans les arbres ou des bambous pour se reproduire, mais ils peuvent très bien vivre et se reproduire sans végétation (43).

Aedes aegypti est un moustique diurne, avec un pic d'agressivité le matin et en fin d'après-midi. C'est un moustique sournois, et il pique à l'intérieur ou à l'extérieur d'une habitation. Il ne migre pas ou presque pas depuis la zone où il est né (300 mètres) (44). Ce paramètre est très important car ceci signifie que la dispersion du moustique est assurée par l'homme.

La stégomyie se caractérise par une grande variabilité morphologique, physiologique, éco-éthologique et génétique (37). Cette hétérogénéité génétique intra espèce est à l'origine de variabilité de compétence vectorielle. La différenciation génétique des populations *d'Aedes aegypti* est fortement dépendante de facteurs environnementaux, aussi bien naturels (saison des pluies) que liés aux activités humaines (traitement insecticide, modalités de stockage des réserves d'eau) (37).



Figure 10 : Exemples de sites de reproduction *d'Aedes aegypti* (38)

2. *Aedes (Stégomyia) albopictus* :

Aedes albopictus, communément appelé moustique tigre, est classé quatrième espèce parmi les 100 plus invasives du monde vivant (45). Il est vecteur de beaucoup de maladies endémiques telles que la dengue, le chikungunya, mais aussi la fièvre jaune, la virose West Nile, ...

Originaire du Sud Est de l'Asie, le moustique tigre a su se répandre largement grâce à une capacité d'adaptation exceptionnelle (37). On le retrouve aujourd'hui dans certaines régions de France métropolitaine, avec un risque d'expansion de la virose aux régions colonisées.

a) *Morphologie et cycle de vie :*

Aedes albopictus est une espèce qui se caractérise par sa couleur zébrée noire et blanche responsable du nom commun moustique tigre. Il mesure entre 5 à 10 millimètres, avec la femelle légèrement plus grande que le mâle. Les principaux caractères d'identification sont la présence de fines bandes basales blanches élargies latéralement sur l'abdomen, d'une bande centrale sur le thorax et d'anneaux blancs situés sur les pattes après les articulations. Les ailes sont blanches, sans taches, légèrement transparentes (46).

Le cycle de vie d'*Aedes albopictus* ressemble fortement au cycle de vie d'*Aedes aegypti* ; il ne sera donc pas développé.

b) *Distribution :*

Le moustique tigre serait originaire des forêts du Sud-Est asiatique. Jusqu'au début du XX^{ème} siècle, l'aire de répartition d'*Aedes albopictus* était restreinte à une partie de l'Asie et aux îles de l'Océan Indien. Depuis, elle s'est étendue aux Etats-Unis, à de nombreux pays d'Amérique du Sud et à certaines îles du Pacifique, puis à certains pays d'Europe et Afrique (46) (figure 11).

Aedes albopictus est présent dans plus d'une dizaine de pays européens : il a colonisé successivement l'Albanie (1979), l'Italie (1990), la France (1999), la Belgique (2000), la Serbie et le Monténégro (2001), la Suisse (2003) et l'Espagne (2004) (37).

En France métropolitaine, il a été détecté à Nice dès 2004. En 2014, on retrouve ce moustique dans 20 départements répartis dans 7 régions : Provence-Alpes-Côte-D'azur, Languedoc-Roussillon, Aquitaine, Midi-Pyrénées, Corse, Rhône-Alpes et Bourgogne (47). En 2015, deux départements supplémentaires ont été inclus dans la liste des départements où le moustique est implanté : le Tarn et la Vendée (35) (figure 12).

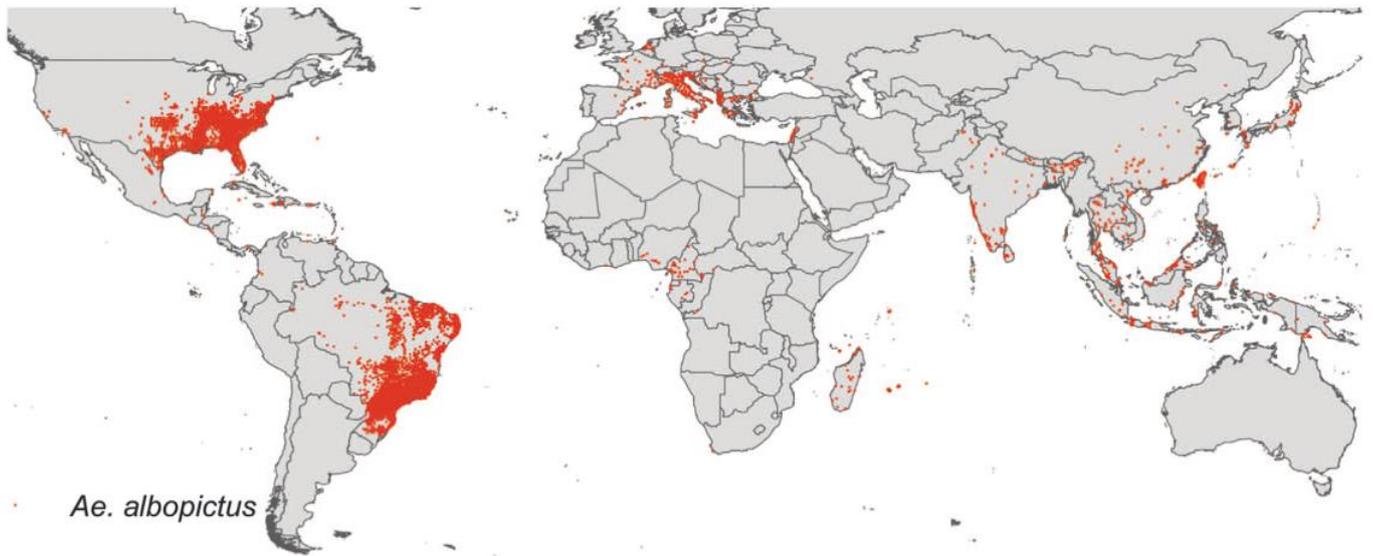


Figure 11 : Distribution mondiale d'*Aedes albopictus* en 2015 (37)

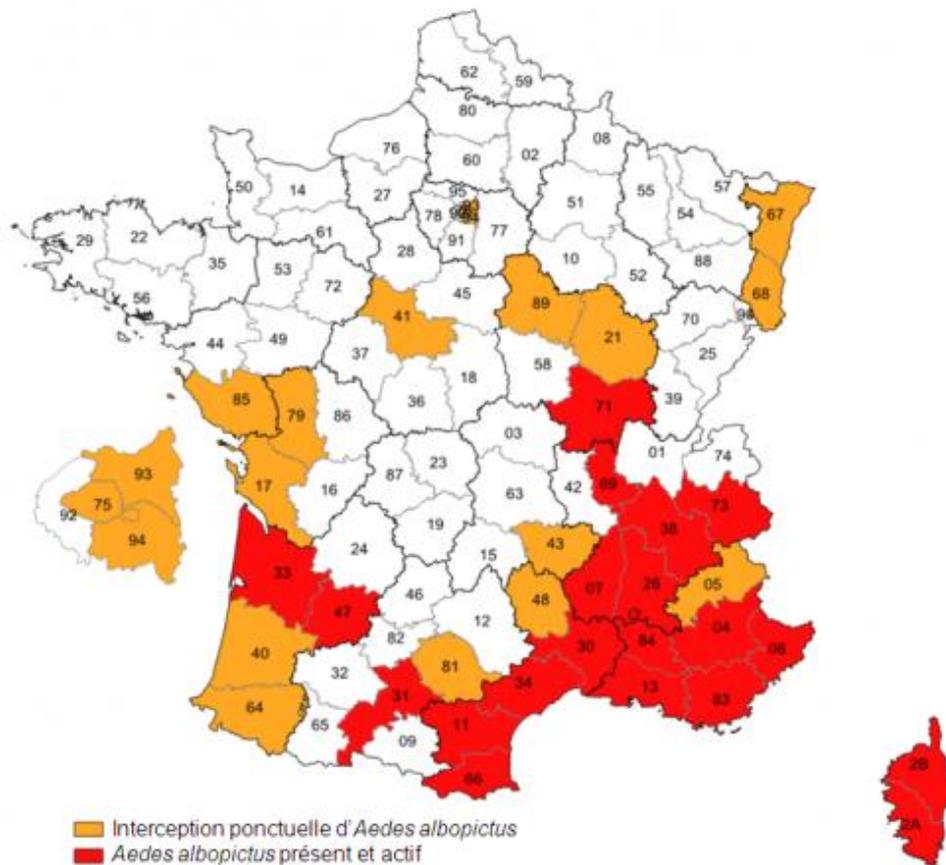


Figure 12 : Présence d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine en 2015 (41)

c) *Habitat, préférences, caractéristiques :*

Aedes albopictus se nourrit préférentiellement sur l'homme, mais aussi d'autres mammifères. Les gîtes larvaires peuvent être de deux types : récipients artificiels du même type que pour *Aedes aegypti*, ou récipients naturels tel que les trous d'arbres en fonction des conditions de l'environnement (48).

C'est un moustique qui pique surtout en journée avec un pic d'agressivité important deux heures avant le coucher du soleil et un autre pic moindre en fin de matinée. Le moustique tigre pique toute peau exposée d'un observateur immobile, avec préférentiellement les chevilles et les genoux. Il peut piquer en extérieur ou en intérieur (47,48).

Bien qu'il soit de très petite taille, les piqûres d'*Aedes albopictus* sont douloureuses. Elles provoquent généralement un nodule ressemblant à une « cloque un peu plate », de 5mm à 2cm de diamètre, pouvant devenir érythémateuse et s'élargir selon la réaction de la peau de certaines personnes. Le prurit est quasi immédiat mais bref. Il peut réapparaître après la douche pendant plusieurs jours.

En région tropicale, la tolérance au froid entre *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* est similaire. Par contre, en région tempérée, la résistance est beaucoup plus faible pour *Aedes aegypti* qu'*Aedes albopictus* avec moins de 50% de mortalité pour les œufs d'*Aedes albopictus* (48).

Selon certaines études, les régions où *Aedes aegypti* était implanté ont vu leur population diminuer voir disparaître suite à la colonisation par *Aedes albopictus* (42,48).

Le moustique tigre est défini par une **grande capacité d'adaptation**. En effet, il a adapté son lieu de ponte en passant d'un milieu rural à urbain. Il s'est aussi accommodé au climat tempéré alors qu'il est issu des zones tropicales grâce à la diapause, lui permettant de coloniser de nouvelles régions.

B. Le cycle virus-moustique-homme :

1. Le virus :

L'agent étiologique de la dengue est un Flavivirus de la famille des *Flaviviridae* transmis par des moustiques du genre *Aedes*. Comme vu précédemment, il existe quatre sérotypes de dengue (DEN1, DEN2, DEN3 et DEN4), lesquels sont sérologiquement liés mais antigéniquement distincts.

Chaque sérotype comprend une variété de sous-types classés par l'analyse phylogénétique de leur génome, essentiellement des parties ou de la totalité de la séquence du gène d'enveloppe E (37). Rappelons que l'infection par le virus de la dengue induit une immunité durable contre le sérotype infectant, mais il n'y a pas d'immunité croisée à long terme contre les autres sérotypes.

a) *Caractéristiques :*

Viabilité, résistance physico-chimique :

A température ambiante, le virus reste vivant dans le sang et les exsudats séchés pendant plusieurs jours. Il est sensible aux antiseptiques habituellement utilisés tels que l'éthanol à 70 %, à l'hypochlorite de sodium à 1 %, au glutaraldéhyde à 2 %. Il est également sensible à la chaleur ; un pH bas inactive le virus de la dengue (49). Il est à noter que la transmission de la dengue n'est pas possible en dessous de 11,9°C, protégeant ainsi, durant certaines saisons, les zones tempérées.

Infectiosité :

Dose infectante : 10 à 20 copies de virus lors de la piqûre des moustiques (une quantité supérieure semble être nécessaire pour les contaminations par piqûre avec aiguille).

b) *Structure du virus :*

Comme tous les *Flaviviridae*, le virus de la dengue est un virus enveloppé (figure 13), de structure icosaédrique et d'un diamètre d'environ 50 nanomètres. Son enveloppe est une bicouche lipidique dérivée de la cellule-hôte, dans laquelle sont ancrées deux glycoprotéines structurales virales, la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de membrane (M). Son génome est contenu dans une nucléocapside de structure icosaédrique, composée d'une troisième protéine structurale, la protéine de capsid (C).

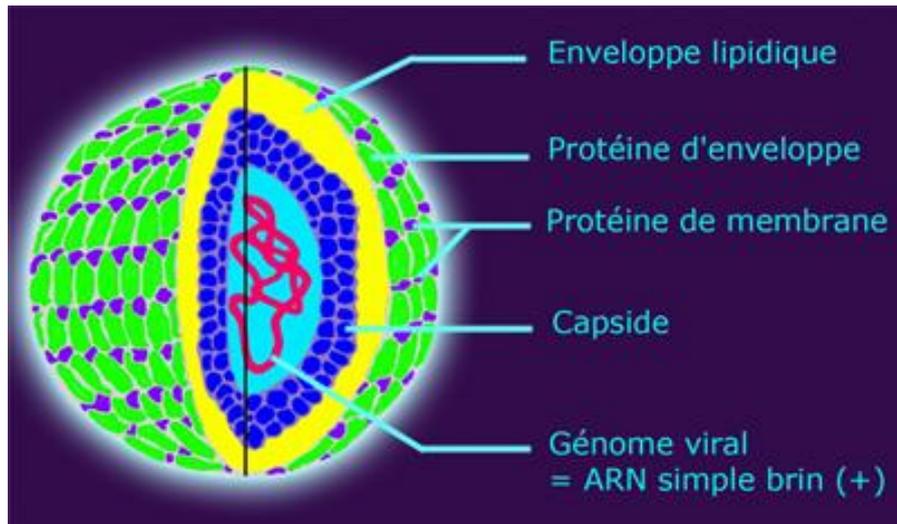


Figure 13 : Représentation schématique du virus de la dengue (37)

Le génome du virus de la dengue est un ARN monocaténaire (figure 14), linéaire, non-segmenté, de polarité positive et d'environ 11 kilobases (kb). Cet ARN génomique possède une coiffe de type I (m⁷GpppA) à son extrémité 5' et aucune queue poly(A) à son extrémité 3'. Il ne présente qu'une seule phase ouverte de lecture, laquelle code pour une polyprotéine unique. Le précurseur polyprotéique est clivé, co- et post-traductionnellement, par des protéases virales et cellulaires. Ce clivage donne naissance à trois protéines structurales (C, prM, E) et sept protéines non-structurales (NS1, NS2a et b, NS3, NS4a et b, NS5) (37).

c) Les différentes protéines :

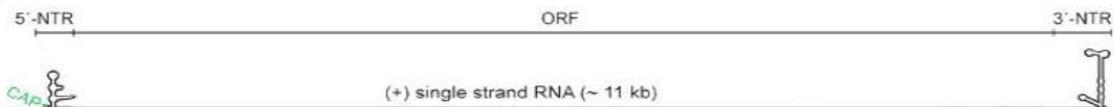
Protéines structurales (figure 14) :

- La protéine C sert à neutraliser les charges négatives de la molécule d'ARN et joue un rôle dans l'assemblage des nouveaux virions : c'est la nucléo-capside (37,50).
- La glycoprotéine M, dont deux formes ont été identifiées. Elle sert à réaliser toutes les modifications post traductionnelles, et elle est utile pour assurer la fusion lors de la pénétration du virus dans la cellule hôte (37,50).
- La glycoprotéine E est la protéine qui va permettre la fusion du virus afin de pénétrer dans la cellule. C'est le composant majeur de la surface virale. (37,50)

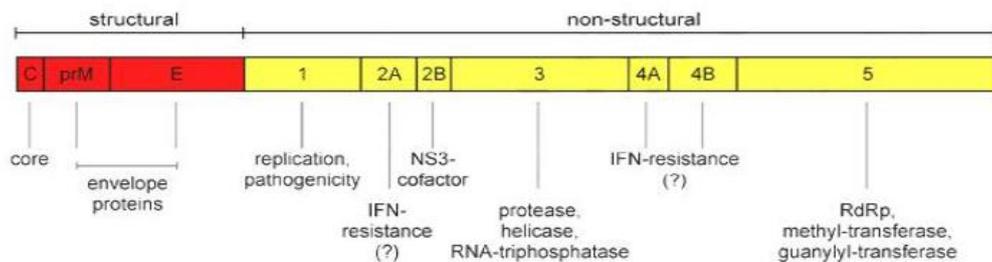
Protéines non structurales (figure 14) :

- NS1 : elle est retrouvée sous forme soluble ou associée à la membrane ; elle joue un rôle dans la maturation du virion, mais est aussi impliquée dans la réponse humorale des patients. Une forme circulante de NS1 peut être détectée dans le sérum des patients infectés par la dengue (37,50,51).
- NS2b et NS3 : sérine protéase, clivage des protéines virales et rôle d'hélicase pour le RNA (37,51).
- NS5 : Rôle d'ARN polymérase et coiffe de l'ARN. Protéine hautement conservée parmi les *flavivirus* (37,51).
- NS2a, NS2b, NS4a, NS4b : possèdent une partie hydrophobe : rôle dans la membrane. Ces protéines ont aussi un rôle pour la synthèse et l'assemblage du virion. NS4b, et dans une moindre mesure NS4a et NS2a peuvent bloquer les voies de réponse aux interférons (éléments centraux de la réponse immunitaire innée aux virus) (37,51).

A) Flavivirus RNA



B) Flavivirus Polyprotein: Protein-Functions



C) Flavivirus Polyprotein: (Putative) Membrane Topology

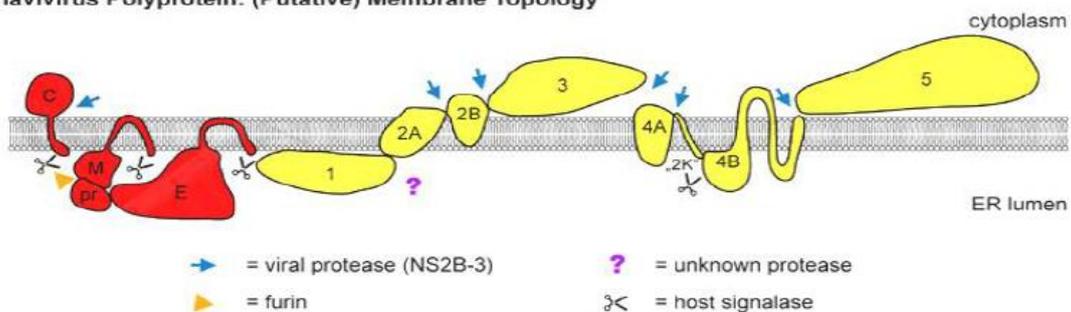


Figure 14 : Organisation du génome de la dengue (52) : A) Schéma du brin simple de l'ARN B) Organisation et fonction de la protéine virale C) Disposition (possible) de la topologie des protéines de la membrane du virion

d) Le cycle viral :

Au cours de l'infection chez l'homme, les cellules de la lignée mononucléaires (monocytes, macrophages et cellules dendritiques) y compris les cellules de Langerhans de la peau sont les principales cibles de l'infection de DENV (53).

Chez le moustique, DENV infecte d'abord l'intestin moyen puis se multiplie dans de nombreux organes. DENV est capable d'infecter de nombreux types cellulaires, prouvant qu'il peut se lier à une surface cellulaire omniprésente ou exploiter de multiples récepteurs de médiation. Au cours de la dernière décennie, plusieurs récepteurs ou facteurs de fixation ont été identifiés, laissant pencher la balance vers la théorie de multiples récepteurs de médiation pour la fusion de DENV (53).

Entrée dans la cellule du DENV (figure 15) :

Dans le cas d'une cellule de mammifère, l'attachement du virus sur la surface cellulaire implique une interaction entre la protéine d'enveloppe E et des récepteurs spécifiques de la surface cellulaire. Un processus d'endocytose récepteur-dépendante conduit alors à l'internalisation de la particule virale dans une vésicule à clathrines. L'acidification de l'endosome induit ensuite la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane endosomale, libérant ainsi la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule cible. Dans les lignées cellulaires de moustiques, l'interaction du virus avec des récepteurs de la cellule-cible est immédiatement suivie de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique (37,51,53).

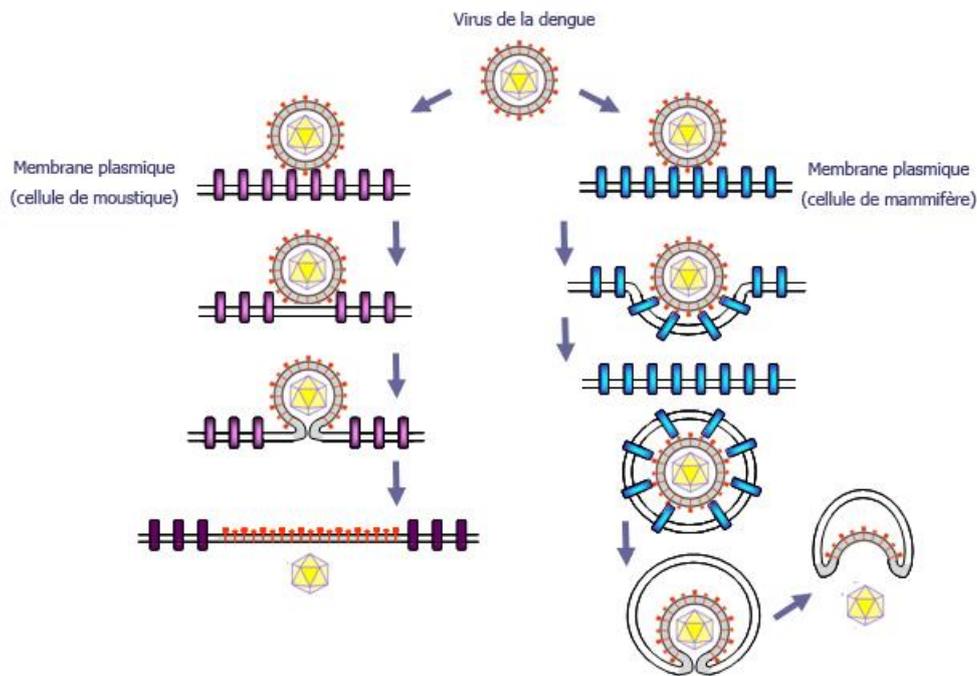


Figure 15 : Schéma d'entrée du virus de la dengue dans les cellules de moustiques (à gauche) et de mammifères (à droite) (37)

Pour l'infection de la lignée monocyte-macrophage, le mécanisme est différent : en primo infection, le virus rentre selon le modèle vu précédemment. Par contre, lors d'une infection secondaire, un mécanisme potentialise l'entrée du virus dans ce type cellulaire : c'est l'ADE (Antibody Dependent Enhancement). Les anticorps hétérologues, induit par la primo-infection, favoriseraient l'incorporation du virus via un mécanisme d'endocytose dépendant des récepteurs pour le domaine Fc des IgG (37).

Réplication et formation de nouveaux virions (figure 16) :

Quel que soit la cellule infectée, la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme est suivie de la décapsidation de l'ARN (+) génomique viral. Cet ARN va jouer le rôle d'ARNm : il sera traduit par des enzymes cellulaires en une polyprotéine virale. Cette polyprotéine virale subira une série de clivages et de maturations, générant les trois protéines structurales et les sept protéines non structurales vues précédemment (37,52,53).

Grâce aux protéines virales nouvellement formées, l'ARNm viral qui a initialement servi pour la traduction va être répliqué. On obtiendra alors des brins ARN (-) qui serviront de matrices à la formation d'ARN (+) destiné à être traduit ou à être encapsidé pour les virions à venir (37,52,53).

L'assemblage de la capside et l'encapsidation de l'ARN génomique viral se feraient à proximité du RE. Les nucléocapsides nouvellement formés seraient ensuite internalisés dans la lumière du RE selon un processus de bourgeonnement. La membrane du RE, dans laquelle sont ancrées les protéines E et prM, formerait ainsi l'enveloppe des virions immatures. Ces derniers seraient ensuite transportés, dans des vésicules de sécrétion, vers l'appareil de Golgi. Dans le réseau trans-golgien, il a été démontré qu'une protéase cellulaire assure la maturation de l'enveloppe virale par le clivage de prM en M. La libération des virions dans le milieu extracellulaire se ferait ensuite par exocytose au travers de la membrane plasmique (37,52,53).

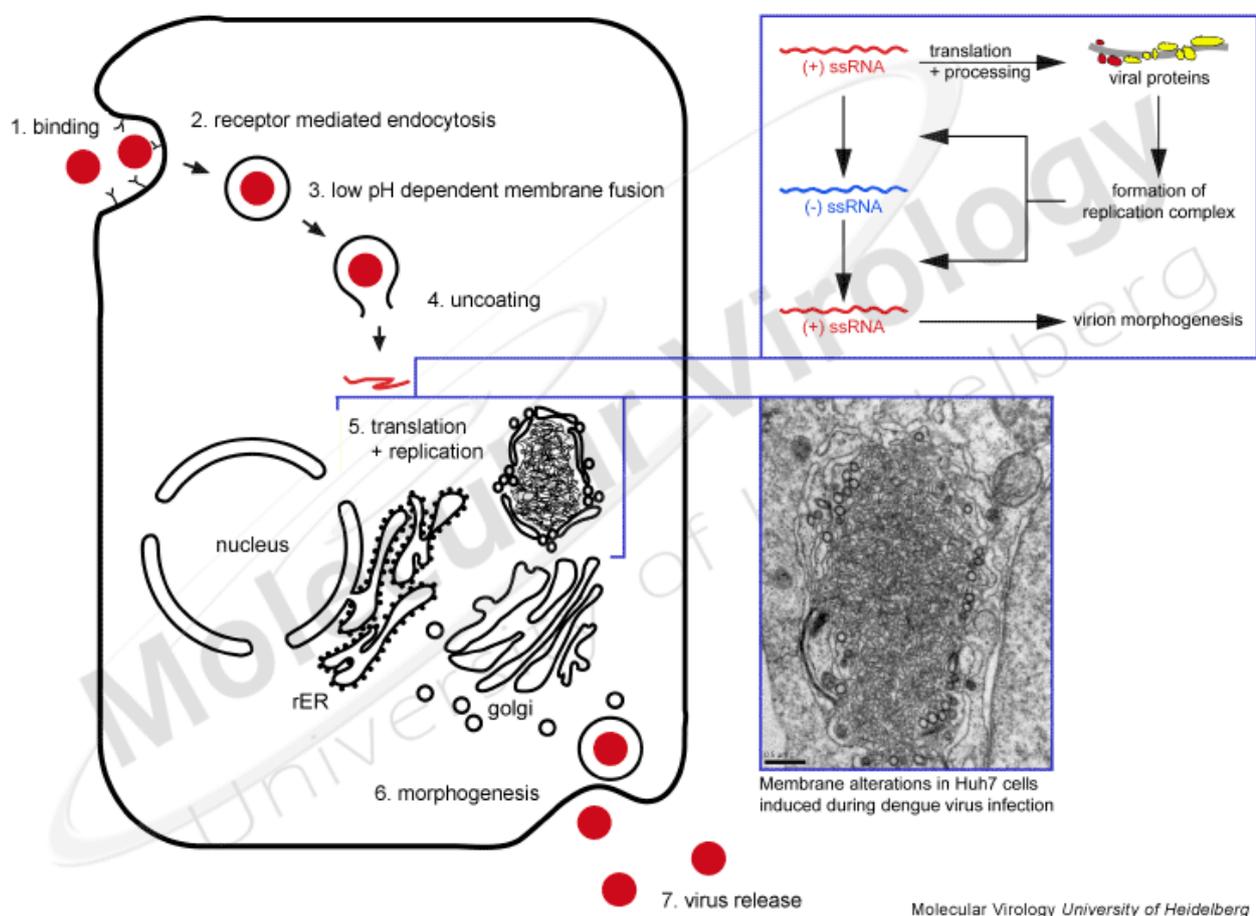


Figure 16 : Cycle du virus de la dengue dans une cellule de mammifère (52)

2. Le cycle de transmission :

La transmission principale est un cycle humain-moustique-humain (figure 17). L'infection du moustique femelle a lieu au cours de la prise d'un repas sanguin sur un homme infecté en phase virémique : le moustique pique, puis ingère à la fois du sang et du virus. Dans la dizaine de jours qui suit l'ingestion du repas de sang infectant, le virus se réplique dans différents tissus et organes chez le moustique pour finalement atteindre les glandes salivaires. Lorsque le virus est présent dans les glandes salivaires le moustique est alors capable à son tour de transmettre le virus. La transmission du virus, du moustique infectant à un homme sain a lieu au cours d'un repas sanguin, par l'injection de salive contenant du virus. Un moustique infectant le reste toute sa vie et est donc capable de transmettre le virus à plusieurs individus. Une fois inoculé à l'homme, le virus va se multiplier ; l'homme sera donc contaminant pour un moustique de J4 à J8.

Bien que le moustique soit le seul vecteur de la dengue pour l'homme, il existe d'autres cas de transmission du virus. En effet, il a été prouvé qu'un passage trans-ovarien existe pour les 4 DENV (54,55). Donc, lorsqu'une femelle *Aedes* pond des œufs, un pourcentage de la progéniture sera infecté par le virus. Les descendants d'un moustique infecté seront donc potentiellement des vecteurs de DENV. On appelle ce phénomène la transmission « verticale ». De plus, ce phénomène a été observé malgré une diapause des œufs chez *Aedes albopictus* (56).

En plus de la transmission verticale, un autre cycle n'incluant pas l'homme existe : c'est le cycle selvatique. Ce cycle met en jeu des moustiques et des primates, permettant aux singes d'être un réservoir du virus.

Il existe d'autres modalités de transmission à l'homme, mais ce sont des cas rares : Transmission materno-fœtale (passage trans-placentaire lorsque l'infection survient au voisinage du terme de la grossesse, se traduisant par une infection congénitale), transfusion de sang et greffe d'organes (2 cas rapportés, une greffe rénale et une greffe de moelle osseuse) (56).

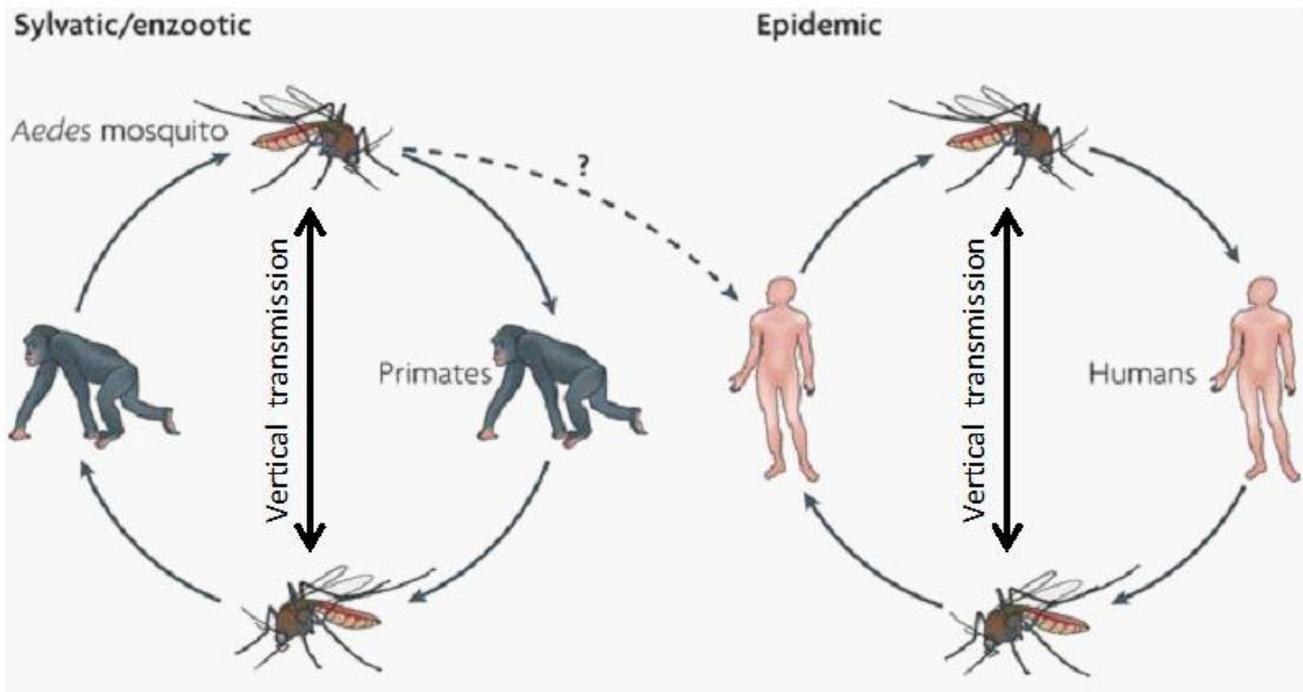


Figure 17 : Cycles du virus de la dengue avec à gauche le cycle selvatique et à droite le cycle humain-moustique-humain (57)

C. Les risques d'expansion :

Comme vu précédemment, la dengue est un véritable problème de santé publique. Depuis sa découverte, cette arbovirose est en expansion aussi bien en nombre de cas qu'en zone géographique touchée. L'homme, dans le contexte actuel, voyage de plus en plus. Or, les vecteurs, moustiques anthropophiles, profitent de ces flux pour se propager et coloniser de nouvelles aires. L'urbanisation, la déforestation et l'augmentation démographique de la population mondiale sont aussi des facteurs de risque. Enfin, les vecteurs apprécient les zones tropicales ; les changements climatiques à venir vont donc jouer un rôle dans la propagation du virus.

Dans cette situation d'endémie de la dengue, on peut donc se demander quelle sera l'évolution de cette arbovirose.

1. Le triangle moustique-homme-environnement :

Le taux de propagation d'une maladie transmise par les moustiques dans une population non immunisée peut être représenté par l'équation de Ross MacDonald (58) :

$$R_0 = \frac{ma^2\alpha\beta p^n}{r[-\log_e(p)]}$$

R₀ est le nombre d'infections secondairement générées à partir d'un seul être humain infecté dans une population non immunisée

m est le rapport entre le nombre de moustiques vecteurs et le nombre d'êtres humains

a est le nombre moyen de repas sanguin pris par un moustique par jour

α est la probabilité de transmission de l'agent pathogène à partir d'un humain infecté à un moustique piqueur

β est la probabilité de transmission de l'agent pathogène à partir d'un moustique infecté à un humain non immunisé au cours d'un repas sanguin

p est la probabilité quotidienne de survie du moustique vecteur

n est la durée, en jours, de l'infection d'un moustique piqueur jusqu'à ce que le moustique devienne capable d'infecter l'homme après que l'agent pathogène ai subi le développement obligatoire dans le moustique. Ceci est également appelé la période d'incubation extrinsèque

r = taux de récupération chez les humains (inverse de la durée moyenne de l'infectiosité dans les jours)

La formule Ross-McDonald est fondamentale pour visualiser l'impact d'un changement climatique, ou l'augmentation des flux touristique sur la transmission de maladies par les moustiques. Cependant, elle ne prend pas en compte certains facteurs, comme les habitudes de vie, qui peuvent réduire considérablement ce risque d'expansion.

a) *Les changements climatiques :*

À ce jour, l'impact exact des changements climatiques à venir sur la transmission des arboviroses est inconnu.

Il a été mis en évidence qu'une augmentation de température augmenterait la survie des moustiques (p) et accélérerait le développement des moustiques (augmente la densité du vecteur par rapport à l'homme et réduit la période n) (58,59).

Il existe un fort risque de changement de précipitations, entraînant une modification de l'humidité dans l'air. L'humidité est en corrélation directe avec le taux de survie (p) des moustiques. Une augmentation de l'humidité aura tendance à augmenter la disponibilité des sites de ponte pour le vecteur, influençant m. Cependant, la question est plus complexe, car des pluies excessives ont tendance à diminuer la population de moustiques car les crues purgent les sites de pontes, et réduisent les petites retenues d'eau (58).

Selon certaines études, les changements climatiques à venir modifieront les risques possibles de transmission de la dengue dans les zones tempérées où le moustique s'est déjà établi mais où le développement du virus est limité pendant une partie de l'année. Les zones tropicales quant à elles seront peut touchées car le facteur limitant la propagation de la dengue est l'immunité (60).

Ces études menées sont à nuancer car les modèles ne prennent pas en compte les facteurs démographiques, comportementaux et sociétaux. Par exemple, il a été mis en évidence au Texas que certains styles de vie des habitants réduisent le risque de transmission, comme l'éloignement des maisons, des climatiseurs plus performants où des moustiquaires en bon état (61).

b) *La mondialisation :*

Etant donné que le vecteur est un moustique qui ne se disperse pas (il reste dans les 300 mètres du lieu de son éclosion) (44), la colonisation de nouvelles zones est possible uniquement grâce à l'homme.

Selon le dernier baromètre OMT (Organisation Mondiale du Tourisme), les arrivées de touristes internationaux ont atteint 1 milliard 138 millions en 2014 (62). Ces chiffres sont en croissance constante depuis plusieurs années, de même que le trafic aérien, qui progresse de 8% par an. La France reste le pays avec le plus d'arrivées de touristes (63). On peut constater sur la figure 18 la complexité et la densité des flux aériens mondiaux.

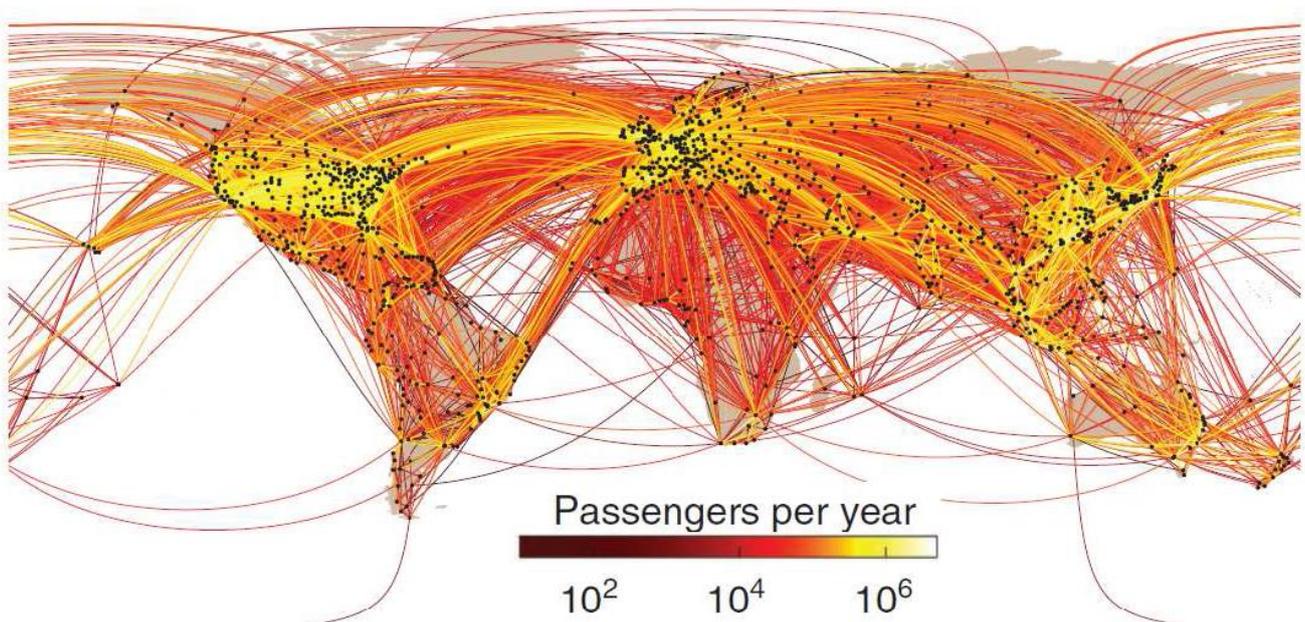


Figure 18 : Traffic aérien mondial en 2014 (64)

L'urbanisation a également explosé depuis la fin de la seconde guerre mondiale comme on peut le constater sur la figure 19.

Comme vu précédemment, les vecteurs de la dengue et l'agent pathogène ont colonisé de nouvelles zones géographiques grâce au développement de moyens de transports lors de la seconde guerre mondiale. Couplé à l'urbanisation croissante et au manque de contrôle du vecteur, ceci fournit le mécanisme idéal pour une extension de la dengue (65).

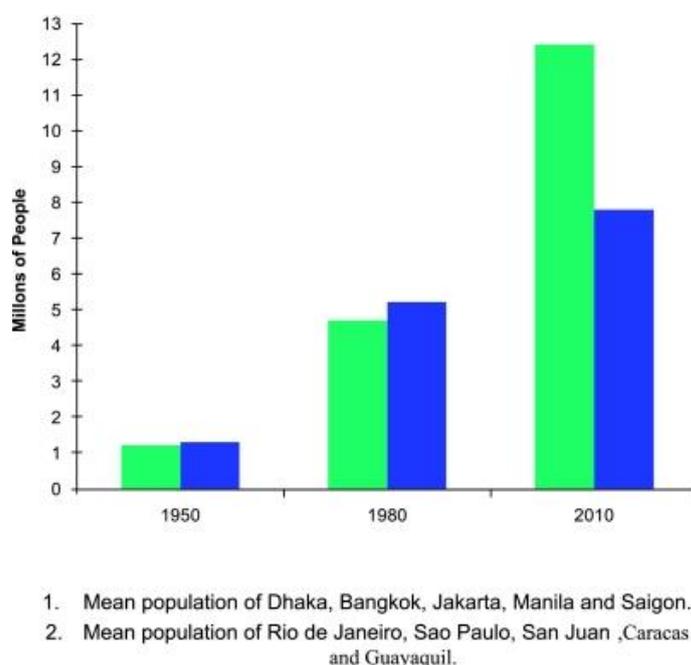


Figure 19 : Urbanisation croissante en Asie et Amériques entre 1950 et 2010 (65)

2. Modélisation spatio-temporelle de la dengue :

De nombreuses modélisations de carte représentant les risques de transmission de la dengue ont été effectuées. Le principe (très simplifié) est le suivant : les auteurs prennent en compte des facteurs de risque de transmission de la dengue :

- Facteurs en rapport avec le virus : présence du vecteur, nombre de cas/ an, ...
- Facteurs en rapport avec l'environnement : humidité, températures, ...
- Facteurs en rapport avec l'homme : densité de la population, moyens de préventions, niveau de revenus, ...

Les auteurs recherchent à partir de base de données pré-existantes les statistiques qui les intéressent. Ensuite, à l'aide d'algorithmes, ils créent une carte sur le risque de transmission de la dengue (66).

Bien que ces cartes soient utiles, elles présentent de nombreuses lacunes. En effet, ces modélisations ne prennent pas en compte de nombreux facteurs primordiaux comme l'immunité, le(s) sérotype(s) circulant(s) et les déplacements humains (66).

Malgré certains défauts, ces cartes permettent d'anticiper et de surveiller les sites à fort risque. Par exemple, selon cette étude (67), les risques en Europe sont plus forts dans le Nord de l'Italie, en Slovénie, en Croatie, dans l'Est et les Alpes de la France, ainsi que les grandes villes. Ce risque élevé est indiqué en rouge sur la figure 20; les étoiles indiquent les lieux où des cas de dengue autochtone ont été récemment déclarés.

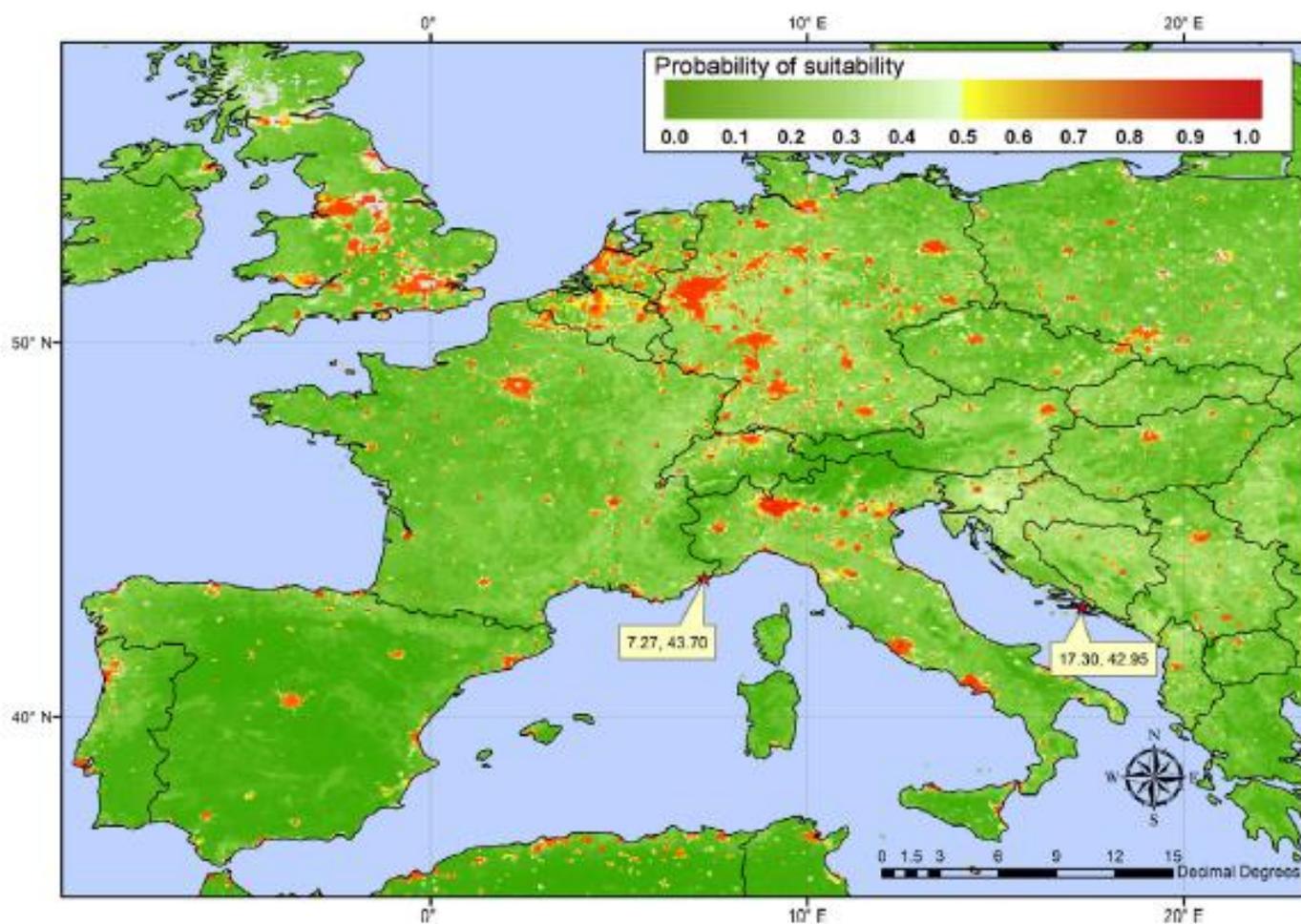


Figure 20 : Risque de dengue en Europe (67)

PARTIE 2

I. Généralités sur le diagnostic biologique :

La dengue présente une symptomatologie peu spécifique ; le diagnostic biologique est essentiel afin d'écartier d'autres infections pouvant se présenter avec une symptomatologie très proche (le chikungunya mais également la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise, l'infection à virus Zika, le virus West Nile, le paludisme, la leptospirose, la typhoïde, les fièvres hémorragiques, ...). La confirmation du diagnostic permet de mettre en place le traitement adapté, surtout en cas de paludisme. En effet, le paludisme est une maladie nettement plus mortelle que la dengue. Si un cas de dengue est diagnostiqué, un traitement symptomatique et une surveillance du patient seront en général suffisant pour s'assurer de l'évolution résolutive (13).

A. Les différentes techniques de diagnostic biologique :

Dans cette partie, toutes les techniques possibles de diagnostic de la dengue seront développées; certaines méthodes sont néanmoins abandonnées car elles sont inefficaces.

1. Diagnostic direct :

Ces méthodes sont réservées aux diagnostics précoces.

a) *Détection du virus par isolement viral par culture cellulaire :*

A partir de sérums obtenus entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour de la maladie, la détection du virus peut être effectuée par isolement sur lignées continues de cellules de moustiques.

Cette méthode ne permet de poser un diagnostic que dans un délai de 3 à 10 jours et n'est donc pas adaptée aux situations d'urgence. De plus, cette technique est réservée aux centres nationaux de référence ou aux laboratoires de recherche ou hospitaliers équipés d'un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (LSB 3) du fait de la classification des DENV comme agents biologiques de classe 3 (3,13). Cette méthode ne fait pas partie des techniques « classiques » (ou de routine) de diagnostic de la dengue.

b) Détection antigénique de la protéine NS1 :

Les tests utilisés pour la détection de la protéine non structurante NS1, rapides et réalisables dans la plupart des laboratoires, permettent la mise en évidence de l'antigène NS1 dans le sérum des patients du 1^{er} au 5^{ème} jour après l'apparition des signes cliniques.

La sensibilité de ces tests est variable (58 à 93 % selon les études), et un résultat négatif ne permet pas d'exclure formellement un diagnostic de dengue.

Il existe plusieurs techniques de détection antigénique de NS1 : la méthode immuno-enzymatique ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) fondée sur la détection de l'antigène NS1 par immuno-capture et une méthode rapide d'immuno-chromatographie avec lecture visuelle (ICT) rendant encore plus accessible le diagnostic précoce de la dengue. Mais d'après le Haut conseil de santé publique, les performances des tests ICT seraient inférieures à celles des tests immuno-enzymatiques(3,13).

Cette méthode ne fait pas non plus partie des techniques « classiques » de diagnostic de la dengue.

c) Détection du génome du virus par RT-PCR « classique » et RT-PCR en temps réel :

Rappel technique (13) :

Transcription inverse :

La détection du génome du virus nécessite l'extraction et l'amplification spécifique et l'identification des acides nucléiques viraux. La PCR est une technique d'amplification des fragments d'ADN. Par conséquent, pour évaluer l'ARN viral par PCR, il faut passer par une étape intermédiaire, la transcription inverse, qui transforme l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc). Le brin d'ADNc est ensuite amplifié au cours de la PCR. L'ensemble des deux réactions est appelé RT-PCR.

PCR « classique » :

La PCR est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser un nouveau brin d'ADN à partir de la matrice de l'ADNc (15).

Le protocole standard nécessite deux amorces oligo-nucléotidiques pour les deux extrémités de la région d'ADN ciblée que l'on souhaite amplifier. Le milieu réactionnel comprend l'ADNc matrice, les deux amorces, l'ADN-polymérase, les 4 désoxyribonucléotides et le cation Mg^{2+} .

La PCR se déroule en trois étapes :

- 1) dénaturation thermique : l'ADNc double brin est séparé par la chaleur ($95^{\circ}C$) ;
- 2) hybridation des amorces : après abaissement de la température (50 à $65^{\circ}C$), les amorces se fixent à chaque brin séparé d'ADN et déterminent les bornes de la séquence à amplifier ;
- 3) extension des amorces : après élévation de la température ($72^{\circ}C$), l'ADN polymérase allonge les amorces en y incorporant les désoxyribonucléotides complémentaires de la séquence de la matrice. A la fin du cycle, deux copies de l'ADN cible sont obtenues.

En PCR classique, environ 30 cycles sont effectués. En quelques heures, 230 copies sont théoriquement générées, le rendement de chaque cible n'atteignant cependant jamais 100 %.

L'analyse des produits amplifiés peut être effectuée par plusieurs méthodes : électrophorèse sur gel d'agarose ou d'acrylamide, chromatographie, hybridation en microplaque ou en tube.

Il existe des méthodes qui permettent d'augmenter la sensibilité et la spécificité de la méthode (méthode nichée ou semi nichée).

RT-PCR en temps réel :

A l'inverse des techniques de RT-PCR classiques dont les étapes d'amplification et d'analyse du produit amplifié sont séparées, la RT-PCR en temps réel est une technique en une seule étape, utilisée pour quantifier l'ARN viral.

L'utilisation de sondes fluorescentes permet la détection de la réaction en temps réel, avec un équipement spécialisé, sans nécessité de recourir à une électrophorèse.

Son principe est fondé, pendant la réaction spécifique d'amplification, sur la détection et la quantification d'un signal fluorescent émis par un fluorophore dont l'intensité d'émission est proportionnelle à la quantité de produit amplifié.

Elle permet donc une analyse qualitative voire quantitative de l'amplification du génome présent. Sa réalisation en tube fermé permet de réduire les risques de contamination. De plus, la PCR en temps réel est très rapide (environ 60 minutes pour 30 cycles). Elle permet également le multiplexage (un ou plusieurs agents pathogènes peuvent être recherchés et mis en évidence simultanément dans le même tube). Les méthodes moléculaires basées sur la RT-PCR permettent également d'identifier le sérotype du virus de la dengue responsable de l'infection, ce qui est intéressant dans un but de surveillance épidémiologique plus qu'à des fins diagnostiques.

Cette méthode est utilisée pour le diagnostic de la dengue en routine.

2. Diagnostic indirect - sérologie :

Cette méthode est réservée au diagnostic plutôt tardif.

Tests immuno-enzymatiques ELISA (IgM et IgG) :

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

La détection de ces anticorps se fait par une technique d'inhibition de l'hémagglutination (HIA - Hemmagglutination-Inhibition Assay), accessible à certains laboratoires, ou par une méthode ELISA, accessible à tous les laboratoires.

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

Les tests immuno-enzymatiques MAC-ELISA (IgM Antibody-Capture Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) permettent de détecter les IgM.

Les tests immuno-enzymatiques ELISA détectent les IgG et permettent le diagnostic tardif d'une infection en cours ou passée (cicatrice sérologique) car elles apparaissent vers le 10^{ème} jour.

L'interprétation de ces tests indirects pourrait être compliquée par l'existence de réactions croisées (manque de spécificité) vis-à-vis d'autres pathogènes (en premier lieu les autres flaviviroses : dengue antérieure, Zika, West-Nile ou d'autres micro-organismes tels que ceux responsables du paludisme ou de la leptospirose).

La cinétique d'apparition des IgM et des IgG étant différente en cas d'infection secondaire et d'infection primaire, le ratio IgM/IgG peut être utilisé pour différencier une dengue primaire d'une dengue secondaire (cf Partie 1, B. Réponse biologique de l'organisme).

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

Tests immunochromatographiques rapides (ICT) (IgM)

D'après des données de l'OMS, ces tests ICT ne montreraient pas de performance acceptable.

B. La prise en charge :

1. Stratégie diagnostique :

Il est primordial d'identifier avec précision la date du début des signes cliniques afin d'orienter sur le test le plus performant. Selon le stade de la maladie, le diagnostic sera basé sur des techniques différentes (68).

La démarche diagnostique recommandée dans le plan ministériel « anti-dissémination du chikungunya et de la dengue » est la suivante (figure 21) :

- Jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : RT-PCR sur plasma EDTA
- Entre J5 et J7 : RT-PCR sur plasma EDTA et sérologie
- Après J7 : sérologie uniquement (IgG et IgM) avec un second prélèvement de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement

Les prélèvements sanguins peuvent être prélevés par tout laboratoire d'analyses et de biologie médicale. Ceux-ci adresseront les échantillons pour analyse sérologique aux laboratoires qui réalisent cet examen. Les analyses par RT-PCR peuvent être réalisées par le CNR ou autre laboratoire équipé (CERBA, ...). Dans le cadre de la surveillance renforcée du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine, c'est-à-dire, du 1er mai au 30 novembre dans les départements où le moustique *Aedes albopictus* est implanté, les prélèvements pour RT-PCR doivent être adressés au CNR des arbovirus ou, le cas échéant, au laboratoire de virologie du CHU où le patient est hospitalisé. Chaque échantillon doit être accompagné d'une fiche de renseignements cliniques.

Il est à noter qu'au CHU de Bordeaux, les tests IgM ne sont réellement fiables que depuis avril 2015 (source : Assistant Hospitalo-Universitaire du laboratoire de virologie-PTBM du CHU de Bordeaux). En effet, avant cette date, aucun kit commercial n'avait pu être évalué par le CNR des arbovirus. Les sérologies étaient donc systématiquement contrôlées par le CNR avec un rendu de résultat définitif. Cependant, depuis avril 2015, le laboratoire de Virologie du CHU de Bordeaux utilise un nouveau kit commercial, validé par le CNR et marqué CE.

Ainsi, concernant les données antérieures à avril 2015, seules les sérologies confirmés CNR ont été retenues.

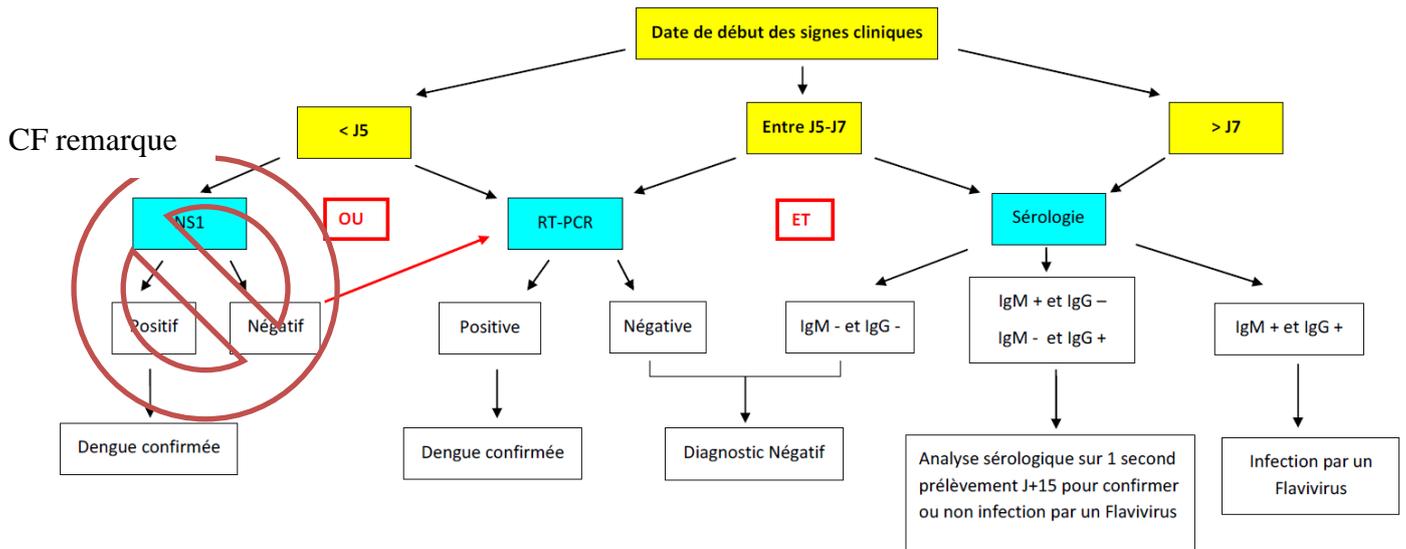


Figure 21 : Stratégie des examens afin de diagnostiquer la dengue en fonction de la date du début des symptômes (3)

Remarque :

Un diagnostic précoce (dans la semaine qui suit la date de début des signes cliniques) peut être obtenu par l'amplification génique (RT-PCR) ou par la recherche de l'antigène NS₁. Néanmoins, en France métropolitaine, l'utilisation du test de recherche de l'antigène NS₁ ne pourra être recommandée pour le diagnostic de cas cliniquement suspects de dengue, que dans l'éventualité d'une épidémie avérée et dans le but de soulager les capacités diagnostiques des laboratoires réalisant le diagnostic direct par RT-PCR. En effet, dans les zones géographiques où l'incidence de la maladie est faible, la valeur prédictive positive du test de recherche de la protéine NS₁ est faible et son intérêt limité.

2. Définition des cas selon le ministère de la santé :

Cas suspect sont définis (69) par la présence d'une fièvre supérieure à 38,5°C d'apparition brutale et d'au moins un signe algique (céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies ou douleur rétro-orbitaire) en l'absence de tout autre point d'appel infectieux.

Cas probable : Cas suspect avec une sérologie dengue positive en IgM uniquement.

Cas confirmé : Cas suspect et confirmation biologique : séroconversion ou multiplication par 4 des IgG sur 2 prélèvements distants de plus de 10 jours ou RT-PCR positive ou test NS1 positif.

Cas importé : cas ayant séjourné en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes.

Cas autochtone : cas n'ayant pas séjourné en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes.

II. Matériel et méthode :

1. Repérage des cas :

En tout premier lieu, il a fallu identifier le nom des patients dépistés pour la dengue entre 2014 et 2015. Ces noms ont été trouvés grâce à deux documents provenant du laboratoire de Virologie du CHU de Bordeaux. Un premier tableau répertoriant les patients testés pour la dengue et/ou le chikungunya. Malheureusement, ce tableau n'étant pas mis à jour automatiquement, il nécessite une intervention humaine. C'est le personnel travaillant dans le service (souvent les internes) qui se charge de renseigner ce tableau. Par conséquent, une marge d'erreur est toujours possible et il se peut que mon travail soit incomplet. Le deuxième document provient d'une requête initiée avec la base de données du laboratoire de Virologie qui « screen » tous les dossiers d'une période sélectionnée selon les modalités de recherche.

2. Critères d'inclusion :

Les cas inclus dans l'étude sont les cas de dengue probables ou confirmés par le CNR.

3. Recueil des données :

Un relevé des noms des patients PCR positifs et/ou IgM positifs pour la sérologie du CHU et/ou CNR a été entrepris. Tous les dossiers ont été consultés sur DxCare (dossier patient informatisé). Seuls les patients PCR positive et/ou IgM positive pour la sérologie du CNR ont été inclus.

Pour chaque dossier, les paramètres retenus ont été :

- Age à la date de consultation et sexe
- Pays visité(s)
- Date du prélèvement
- Délai de consultation suite à l'apparition des premiers symptômes
- Signes cliniques
- Paramètres biologiques (hémoglobine, PNN, plaquettes)
- Sérotype de la dengue
- Sérologie/PCR

III. Résultats :

Toutes les données sont disponibles dans les tableaux 2, 3 et 4 ci-dessous :

		DONNEES BIOLOGIQUES				
	PCR	IgM	plaquettes (mm ³)	Hb	PNN	Sérotype DENV
2015	Nd	pos	106	13,8	1,55	nr
	Nd	pos	63	11,9	1,5	nr
	Pos	pos	130	14,6	1,55	DEN2
	Nd	pos	96	nr	1,06	nr
	Pos	pos	53	13,4		nr
	Nd	pos	174	13,3	2,27	nr
	Pos	pos	115	14,6	1,35	nr
	Nd	pos	253	14,4	2,85	nr
	Nd	pos	250	14,9	1,79	nr
	Nd	pos	350	13,9	3,9	nr
	Pos	nd	143	13,9	1,24	nr
	Pos	nd	aa	15,6	1,42	DEN3
	Pos	nd	91	13,7	1,64	DEN2
	2014	Pos	nd	105	14,1	1,18
Pos		nd	113	11,9	4,26	nr
Pos		nd	150	14,2	2,22	DEN2
Pos		nd	137	14,9	0,54	DEN2
Pos		pos	144	14,8	1,51	DEN1
Pos		nd	218	9,7	5,03	DEN1
Nd		pos	111	13,2	2,29	DEN2
Pos		nd	86	15,3	1,4	DEN1
Nd		pos	174	14,9	2,96	nr
Pos		nd	65	14,9	1,22	DEN1 DEN2
Pos		nd	65	16,9	1,72	DEN2
Pos		nd	43	16,7	1,29	DEN2
Pos		nd	179	14,5	3,63	DEN1
Nd		pos	76	13,8	0,38	nr
Pos		nd	80	13,3	1,94	DEN1
Nd		pos	184	14,1	2,84	nr
Pos		nd	71	14,5	1,79	DEN1
Nd	pos	89	13,6	2,72	nr	

Pos = positif
Aa = annulé

Nr = non renseigné
Nd = non demandé

Tableau 2 : Données biologiques des cas importés de dengue au CHU de Bordeaux entre 2014-2015

		CONTEXTE					
		âge	genre	mois de l'examen	pays visité(s)	zone géo	délais consultation après apparition 1 ^{er} symptômes (j)
2015		32	M	mars	Bali	Asie du SE	nr
		25	F	avril	Thaïlande	Asie du SE	21
		32	M	novembre	Thaïlande, Hong Kong	Asie du SE	5
		51	F	août	Mexique	Amérique	3
		57	F	mars	Bali	Asie du SE	7
		36	M	décembre	Colombie	Amér. du Sud	2
		40	F	novembre	Bali	Asie du SE	1
		22	F	octobre	Togo	Afrique	nr
		24	M	octobre	Togo	Afrique	nr
		23	F	juin	Sénégal	Afrique	10
		33	F	avril	Malaisie, Thaïlande, Philippines, Indonésie	Asie du SE	nr
		67	M	mars	Bali	Asie du SE	7
		59	M	février	Thaïlande	Asie du SE	5
	2014		62	M	février	Guadeloupe	Antilles
		65	F	février	Guadeloupe	Antilles	2
		43	M	février	Philippines, Hong Kong	Asie du SE	6
		42	M	mars	Guadeloupe	Antilles	7
		26	M	avril	Malaisie	Asie du SE	5
		32	F	juin	Guadeloupe	Antilles	6
		48	H	juillet	Cote d'Ivoire	Afrique	3
		37	H	juillet	Thaïlande	Asie du SE	6
		64	H	août	Guyane	Amér. du Sud	46
		24	H	août	Birmanie, Thaïlande	Asie du SE	9
		45	F	août	Thaïlande	Asie du SE	6
		48	H	août	Thaïlande	Asie du SE	8
		26	H	août	Bangkok, Bali	Asie du SE	1
		27	F	août	Cote d'Ivoire	Afrique	nr
		22	F	septembre	Thaïlande	Asie du SE	7
		28	H	septembre	Burkina Faso	Afrique	15
		35	H	octobre	Bali	Asie du SE	2
	40	F	décembre	Viet Nam	Asie du SE	48	

M = Masculin

F = féminin

SE = Sud-Est

Tableau 3 : Contexte des cas importés de dengue au CHU de Bordeaux entre 2014-2015

		DONNEES CLINIQUES										
		Éruption cutanée	hémorragie	diarrhée	nausée	vomissement	myalgie	céphalée	fièvre	arthralgie	asthénie	anorexie
2015		1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0
		1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
		0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0
		1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1
		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0
		0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0
		0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
2014		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
		0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1
		0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
		1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0
		1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
		1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
		0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0
		0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
		1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	
	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	
	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	

1 = présence du signe sur le bilan lors de l'hospitalisation

0 = symptôme négatif/non précisé sur le bilan lors de l'hospitalisation

Tableau 4 : Données cliniques des cas importés de dengue au CHU de Bordeaux entre 2014-2015

A. Description des données :

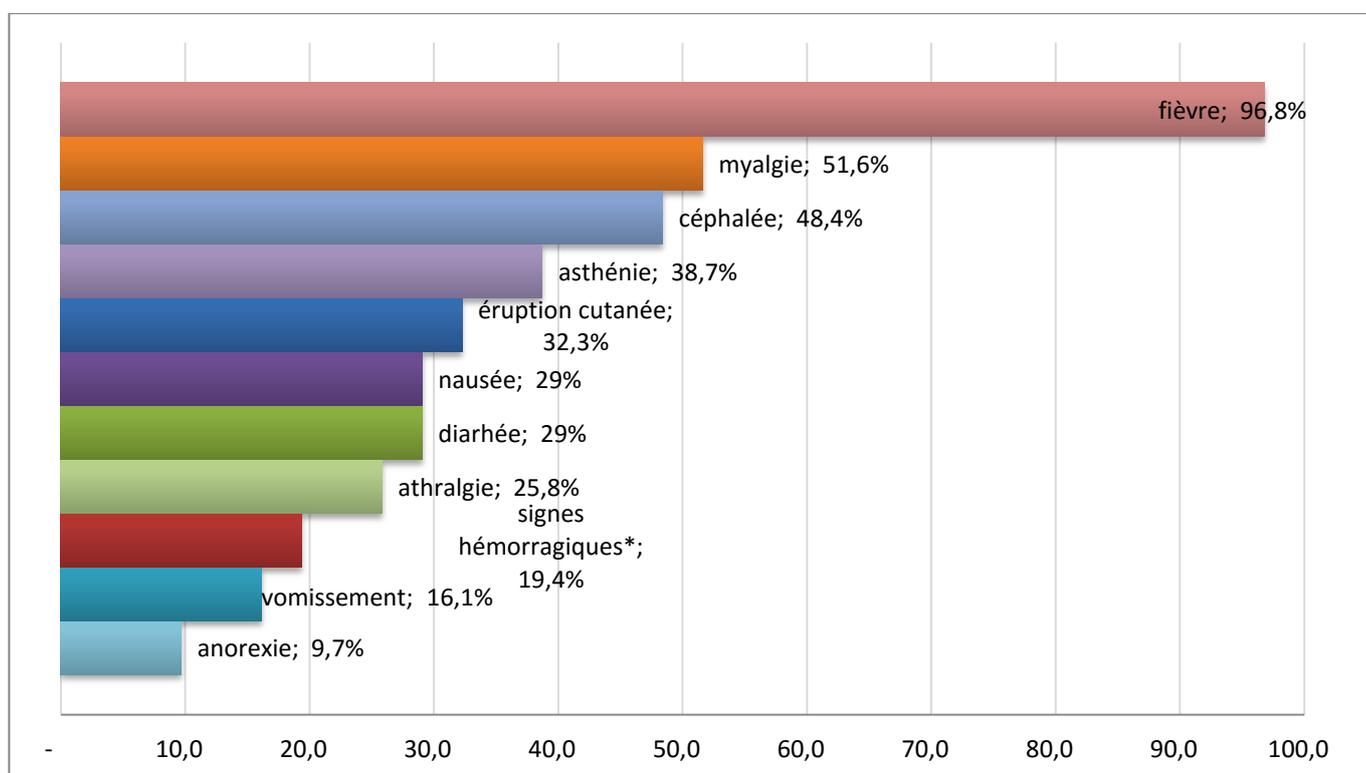
1. Critères d'inclusion :

Selon le fichier cité ci-dessus, en 2014, 303 personnes ont été dépistées pour la dengue et/ou le chikungunya. Sur 2014 et 2015, 31 cas ont été retenus.

1. Signes cliniques :

Les signes cliniques ont été relevés sur les bilans de la visite lors de la première consultation pour chaque patient. Les signes cliniques étudiés sont les symptômes les plus courants suite à une infection par le virus de la dengue.

Les résultats sont présentés dans la figure 22 selon leur ordre de fréquence.



*signes hémorragiques = purpura, gingivorragie, pétéchie, ecchymoses, hémorragies des muqueuses.

Figure 22 : Signes cliniques observés chez les patients atteints de la dengue au CHU entre 2014-2015

2. Critères biologiques :

Sur les 31 cas, 19 sont des cas confirmés (PCR positive) et 12 sont probables (IgM positifs). Ils ont tous été confirmés par le CNR. Sur les cas confirmés, il y a six sérotypes DEN1, sept DEN2, un DEN3 et un cas avec deux sérotypes DEN1 et DEN2.

Concernant les plaquettes, 22 patients présentent une thrombopénie avec un taux inférieur à 150 000 plaquettes/mm³, dont 8 pour qui ce taux est inférieur à 80 000/mm³.

Concernant les PNN, 11 patients présentent une neutropénie (<1,5G/L), dont 1 avec une neutropénie profonde (<0,5G/L).

3. Contexte :

a) Sexe-ratio :

Le sexe-ratio des cas inclus est de 13 femmes pour 18 hommes, soit 42% de femmes et 58% d'hommes.

b) Age des patients :

L'âge moyen au moment de l'infection est 39 ans (extrêmes 22-67). La figure 23 présente le nombre de cas en fonction de l'âge. On observe qu'aucun cas ne concerne les très jeunes ni les personnes âgées. La tranche d'âge la plus touchée est la classe des 25-54 ans.

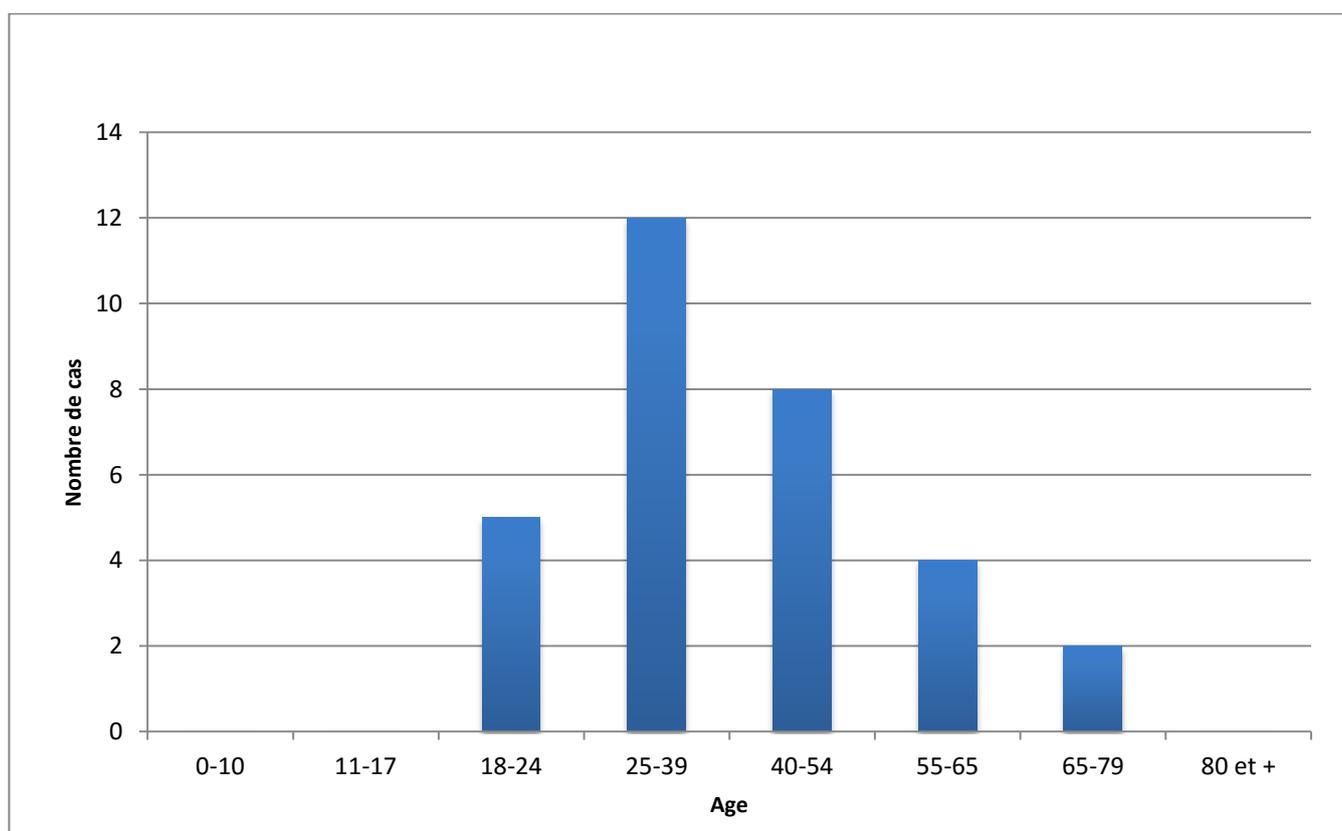


Figure 23 : Nombre de cas en fonction de l'âge

c) Critère temporel :

La figure 24 montre le nombre de cas en fonction du mois de l'année. On observe une incidence régulière tout le long de l'année, avec un fort pic au mois d'août qui correspond au mois où les retours de vacances sont les plus importants. 58% des cas importés ont été déclarés pendant la période d'activité d'*Aedes albopictus*.

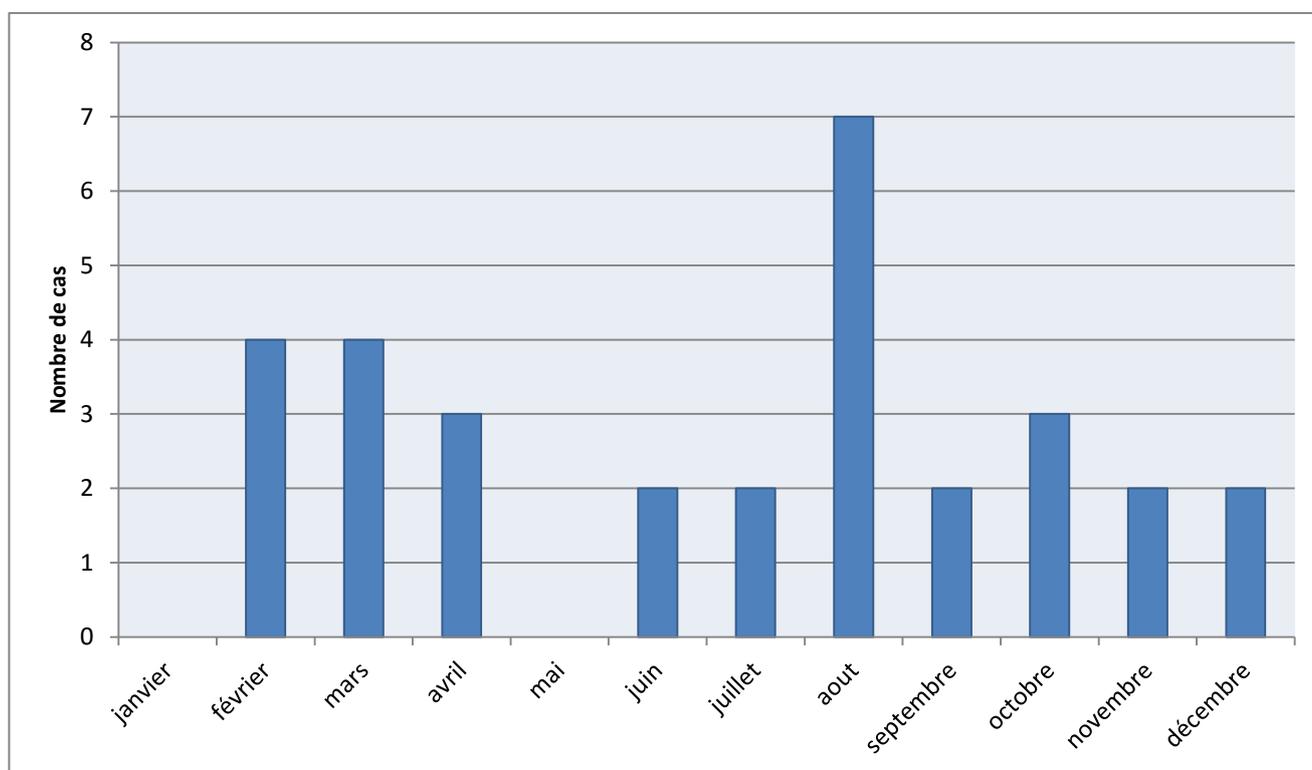


Figure 24 : Nombre de cas de dengue en fonction du mois

19 patients ont consulté dans les 1-7 jours après l'apparition des premiers symptômes, 5 ont consulté entre 14 et 30 jours après et 2 ont consulté après plus d'un mois (les autres ne sont pas renseignés).

d) Critère géographique :

La zone géographique visitée par les patients inclus dans l'étude est présentée dans la figure 25. On observe une nette majorité de cas importés d'Asie du Sud-Est (58%), avec 9 cas provenant de Thaïlande et 5 de Bali.

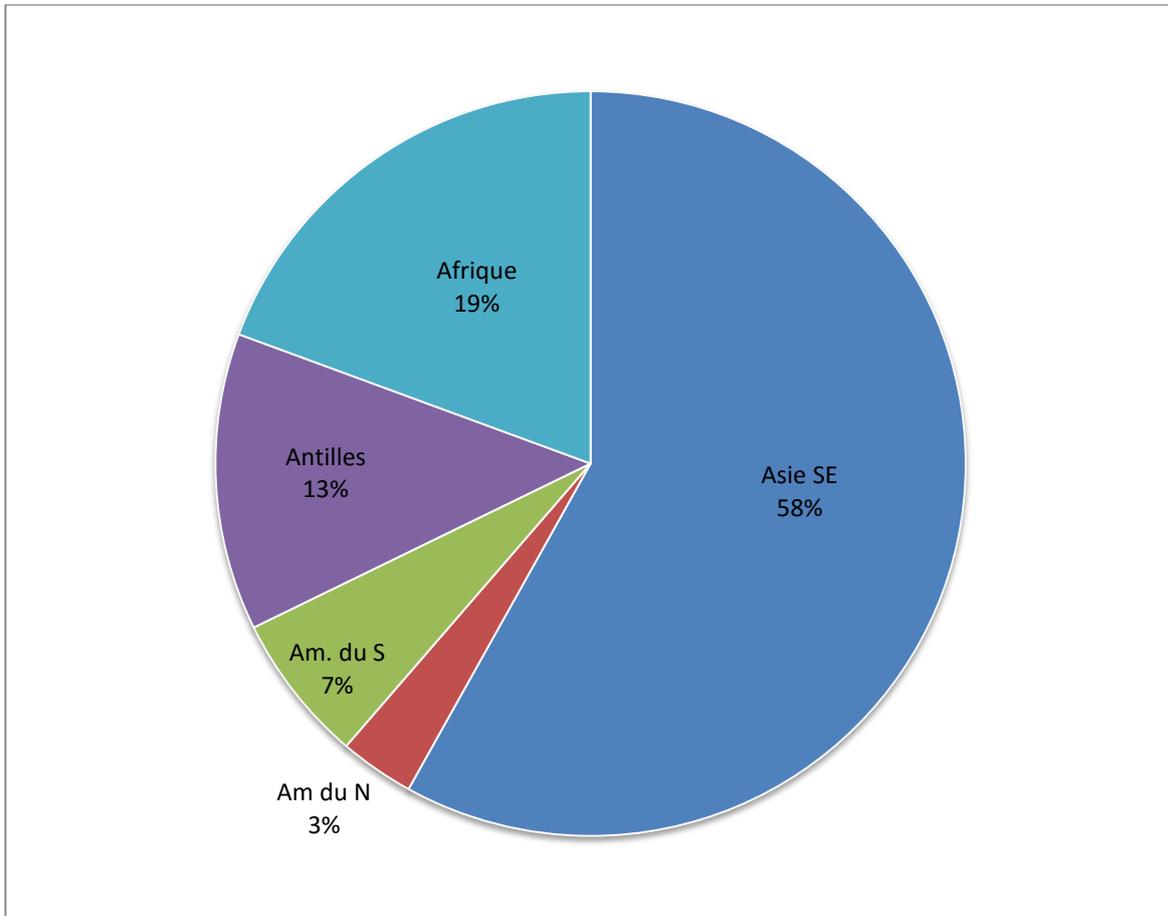


Figure 25 : Zone géographique visitée

B. Les données nationales :

En 2014, 201 cas de dengue ont été rapportés en France métropolitaine, dont 4 cas autochtones en région Provence-Alpes-Côte d'Azur et 27 cas importés confirmés en Aquitaine (34,70).

L'âge médian national était de 36 ans (extrêmes 6-91) et le sexe-ratio était de 1.

82 personnes ont été hospitalisées et trois sont décédées (région non précisée) (70). La majorité des cas (79%) étaient présents en France métropolitaine pendant la période de virémie. 49% des cas ont été déclarés pendant la période d'activité d'*Aedes albopictus*. 39% des cas importés revenaient d'Asie du sud-est, 26% d'Amérique latine et Caraïbes et 11% d'Afrique centrale (70).

La répartition géographique en France métropolitaine est détaillée sur la figure 26.



Figure 26 : Répartition des cas de dengue rapportés par le réseau national par département de résidence, 2014

Remarque : les cas sont répartis de manière aléatoire dans les départements.

En 2015, 127 cas de dengue ont été confirmés, dont 6 cas autochtones en région Languedoc-Roussillon et 9 cas confirmés importés en Aquitaine.

C. Analyse des résultats :

A propos du nombre de cas inclus, il est important de noter que le nombre de patient est faible. Par ailleurs, les noms des patients ne proviennent que de deux sources, il est possible que l'étude soit incomplète. En comparant les données de l'InVS avec les données de l'étude (36 cas confirmés en Aquitaine contre 19 au CHU en 2014-2015), les résultats semblent concorder avec les données de l'InVS qui concernent toute l'Aquitaine.

Le nombre de cas importés au niveau national est toujours en diminution par rapport aux années précédentes (596 en 2010, 271 en 2013, 201 en 2014 et 127 en 2015) (70). Ceci est certainement à mettre en relation avec l'arrêt de l'épidémie de dengue dans les DFA en fin 2010, même si d'autres critères sont à prendre en compte.

Au niveau des signes cliniques, les données sont à considérer avec précaution. En effet, l'absence d'un signe ne signifie pas que le patient ne présentait pas le symptôme. Il se peut qu'il n'ait pas été tracé sur le dossier du patient lors de sa visite. De plus, les examens n'ont pas été réalisés par le même médecin, apportant un biais supplémentaire. Malgré cela, certains critères sont bien identifiés dans l'étude du CHU, notamment les myalgies, les nausées, l'asthénie, les troubles digestifs (sauf l'anorexie) et les céphalées. Sur le plan biologique, une thrombopénie est observée quasi systématiquement avec 22 patients thrombopéniques sur les 24 patients ayant consulté dans les 30 jours après l'apparition des premiers symptômes. La neutropénie est moins présente avec 11 patients ayant un taux inférieur à 1,5G/L.

Le sexe-ratio de l'étude ne concorde pas avec les données théoriques. En effet, la dengue touchant autant l'homme que la femme, il aurait dû être à 1. L'âge médian des patients infectés par la dengue en 2014 au niveau national en 2014 est similaire à celui du CHU (36 contre 39). Il semble logique que la tranche d'âge la plus touchée soit les 25-50 ans car celle-ci représente les personnes voyageant le plus (71).

Concernant l'incidence des cas de dengue, on note un pic en août, correspondant au mois où le nombre de voyages à l'étranger est le plus élevé (71). La majorité des cas sont déclarés pendant la période d'activité du moustique, et 61% des patients sont sur le territoire français en période virémique. Au niveau national, les données sont similaires en 2014 avec 79% des patients en France métropolitaine lors de la phase virémique et 49% des cas déclarés entre mai et novembre.

La zone géographique entraînant le plus de cas importés est l'Asie du Sud-Est, notamment la Thaïlande, sur l'étude du CHU (58%) et au niveau national (39%). Il est à noter que la période de la mousson en Asie du Sud Est est entre fin mai et octobre, favorisant la prolifération des moustiques.

Au vu des résultats démontrant qu'il y a bien des patients en période virémique en Aquitaine pendant la période d'activité d'*Aedes albopictus*, on peut donc conclure qu'il y a un risque réel d'apparition de cas autochtone. Ce constat est en faveur d'une gestion maîtrisée du risque par les professionnels du CHU de Bordeaux.

PARTIE 3

I. Les actions pour limiter les risques en France métropolitaine :

Aedes albopictus est implanté dans 20 départements français, représentant un risque potentiel de transmission de la dengue à partir d'un voyageur infecté en métropole. Au cours de l'année 2014, 4 cas autochtones de dengue ont été déclarés en France métropolitaine (42) et 6 cas autochtones l'ont été en 2015 (35).

En 2006, le ministère chargé de la santé a élaboré un plan national anti-dissémination du chikungunya et de la dengue. Ce plan prévoit, pour la métropole, la mise en place d'une surveillance entomologique et épidémiologique pour prévenir et évaluer les risques de dissémination, renforcer la lutte contre les moustiques vecteurs, informer et mobiliser la population et les professionnels de santé et développer la recherche et les connaissances (69).

Selon les instructions du ministère de la santé (69), les mesures de prévention, de surveillance et de gestion applicables en France métropolitaine sont définies en fonction d'un niveau de risque selon le tableau 5.

Niveau albopictus 0	0a absence d' <i>Aedes albopictus</i> . 0b Présence contrôlée d' <i>Aedes albopictus</i>
Niveau albopictus 1	<i>Aedes albopictus</i> implanté et actif.
Niveau albopictus 2	<i>Aedes albopictus</i> implanté et actif et présence d'un cas humain autochtone confirmé de transmission vectorielle de chikungunya ou dengue.
Niveau albopictus 3	<i>Aedes albopictus</i> implanté et actif 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> implanté et actif 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> implanté et actif et épidémie 5a répartition diffuse de cas humains autochtones au-delà des foyers déjà individualisés. 5b épidémie sur une zone élargie avec un taux d'attaque élevé qui dépasse les capacités de surveillance épidémiologique et entomologique mises en place pour les niveaux antérieurs et nécessite une adaptation des modalités de surveillance et d'action.

Tableau 5 : Risque de transmission de maladies vectorielles selon le ministère de la santé (69)

A noter que les niveaux albopictus 0 et albopictus 1 sont définis sur les seuls critères entomologiques. La détection de l'espèce est réalisée par l'observation d'œufs d'*Aedes albopictus* sur un piège pondoir du réseau de surveillance, ou lors d'investigations ciblées suite à un signalement par un tiers (69). Les niveaux albopictus 2 à 5 sont définis par des critères de surveillance humaine.

Remarque : on s'intéressera particulièrement à *Aedes albopictus* dans cette partie car il est installé dans certaines régions de France métropolitaine. Par ailleurs, on verra également la surveillance d'*Aedes aegypti* dans les DOM-TOM, ce qui permettra d'aborder les différences entre une zone à risque d'épidémie et une zone endémique.

A. Organisation et surveillance en France métropolitaine :

1. Surveillance entomologique :

La surveillance entomologique est pratiquée pendant la période d'activité d'*Aedes albopictus*, moustique vecteur potentiel de la dengue et du chikungunya qui s'étend en principe **du 1^{er} mai au 30 novembre**. Devant l'adaptation continue de ce moustique au climat de la France métropolitaine, chaque année, de nombreux organismes suivent l'entrée et la sortie de diapause du moustique.

En plus de la surveillance effectuée par les instances publiques, la population est également invitée à participer. En effet, le site « <http://www.signalement-moustique.fr/> » est disponible afin que toute personne puisse signaler un moustique tigre. Le signalement sera ensuite étudié par les autorités compétentes.

a) *Objectif du réseau de surveillance entomologique :*

Selon les instructions du ministère de la santé (69), la surveillance entomologique relative au risque de transmission de la dengue et du chikungunya en métropole a pour objectif de :

- Détecter la présence d'*Aedes albopictus* pour éviter son implantation sur les territoires non colonisés ;
- Evaluer l'évolution de son aire d'implantation sur les territoires où l'espèce est implantée ;
- Limiter la densification et l'expansion géographique du moustique en vue de protéger la population des risques vectoriels ;
- Réaliser des enquêtes entomologiques autour des cas suspects, probables et confirmés importés et des cas probables et confirmés autochtones signalés par les ARS, pour faciliter la mise en place des mesures de lutte anti-vectorielle adaptées et proportionnées au niveau de risque autour de cas suspects importés ou de cas confirmés de dengue ou de chikungunya signalés par les ARS.
- Confirmer l'implication d'*Aedes albopictus* en cas de circulation autochtone, et éventuellement incriminer d'autres espèces.

b) *Organisation de la surveillance :*

En fonction du niveau de risque (tableau 5), les instances responsables de la surveillance entomologique ne sont pas les mêmes.

Dans les départements au niveau albopictus 0 (0a et 0b) :

La surveillance est établie entre la DGS et les structures partenaires. Elle consiste en un suivi de pièges pondoires (relevés au minimum une fois par mois) installés sur des sites à risque, principalement (liste non limitative) (69,72) :

- sites en bordure de la zone colonisée (année n-1) ;
- principaux axes de transport routier en provenance de la zone colonisée ;
- communes et agglomérations un peu plus éloignées, mais à proximité de la zone colonisée ;
- points d'arrêts des axes de communication (tous types confondus) partant de la zone colonisée (française, italienne ou espagnole), dont les aires d'autoroute ;
- grandes agglomérations sensibles (axes routiers, distance de la zone colonisée, fret, plateformes logistiques, plateformes de ferroutage, marchés d'intérêt national) ;
- Autres : ports, aéroports, ferroutage etc ;

En 2013, plus de 2200 pièges pondoires sont disposés sur tout le territoire métropolitain dont l'objectif est de détecter précocement la présence du moustique *Aedes albopictus* (72).

Le piège pondoire est un outil permettant la détection d'espèces de moustiques pondant dans des petits gîtes sombres (trous d'arbres en milieu naturel, containers artificiels). Le but est de proposer un site de ponte attractif pour l'espèce cible, stable dans le temps et dans l'espace, localisé dans un environnement lui-même attractif pour l'espèce ciblée.

Le piège est constitué d'un seau noir, étiqueté, contenant de l'eau, une pastille d'insecticide (par exemple du Bti) et un support de ponte constitué d'un carré de polystyrène d'environ 5x5 cm (figure 27). Ce support de ponte flottant suit les variations de niveau d'eau. Les moustiques femelles gravides viennent pondre sur la tranche (qui reste humide) et les œufs ne sont pas submergés par la remontée du niveau d'eau, ce qui limite considérablement la possibilité d'éclosion des œufs. L'insecticide est tout de même ajouté pour garantir l'absence de tout développement larvaire (espèce cible ou autre), et empêcher l'émergence de larves issues d'œufs d'*Aedes albopictus*.



Figure 27 : Piège pondoire mis en place en Rhône-Alpes (73)

En cas de détection d'*Aedes albopictus* (œufs, larves ou adultes) dans un piège pondoire, ou en cas de signalement de présence du moustique vecteur validé par la structure chargée de la surveillance entomologique, la surveillance par pièges pondoires est renforcée aux alentours des sites concernés (pose de pièges supplémentaires et augmentation de la fréquence des relevés).

La mise en œuvre de traitements anti-larvaires et/ou anti-adultes, décidée en tenant compte de l'évaluation entomologique et des conditions environnementales, est réalisée sur demande de la DGS.

Dans les départements classés en niveau albopictus 1 :

Un arrêté préfectoral définit les modalités de la surveillance entomologique et des traitements (69).

La surveillance entomologique d'un département classé au niveau albopictus 1, a pour objectif de délimiter la zone colonisée connue, d'estimer la densité des vecteurs et de suivre l'efficacité des actions de contrôle et de prévention. Elle permet également de surveiller l'arrivée d'autres moustiques invasifs vecteurs de chikungunya, de dengue ou d'autres maladies vectorielles.

Transmission des données de la surveillance entomologique et de la lutte anti-vectorielle

Les opérateurs publics de démoustication transmettent mensuellement par voie électronique les informations concernant la surveillance entomologique et les traitements réalisés à l'ARS et à la DGS. Ces données d'informations sont intégrées directement dans le système d'information national développé par la DGS, le SI-LAV (69).

c) Dans les DOM-TOM :

Une surveillance entomologique du vecteur de la dengue est réalisée tout au long de l'année par les équipes du service de Lutte Anti-Vectorielle de l'ARS. Les agents assurent un contrôle à l'intérieur et autour des habitations (à l'exclusion des immeubles collectifs dans la mesure où les densités de gîtes larvaires y sont généralement très faibles d'une part et que d'autre part la majorité est fermée lors du passage des agents).

Au cours de leur visite, les agents vont rechercher les différents gîtes larvaires, noter par type de gîte, la présence ou non de larves du moustique *Aedes aegypti*. L'ensemble des gîtes larvaires seront détruits toutes les fois où cela sera possible, ou traités. Des conseils de prévention et des recommandations seront également diffusés aux occupants lors de ces visites domiciliaires.

A l'échelle de la Guadeloupe on observe globalement que le taux de maisons visitées est de 60% (2 maisons sur 5 sont fermées lors du passage des agents de l'ARS) (74).

2. Surveillance épidémiologique :

La surveillance épidémiologique consiste à détecter et caractériser les cas humains de dengue. Cette activité est essentielle dans les zones où le vecteur est endémique afin de prévenir une dissémination éventuelle.

Les professionnels de santé impliqués dans la surveillance humaine font l'objet de la part des ARS d'actions de formation et sensibilisation. Des documents sont disponibles sur <http://www.sante.gouv.fr/> pour les professionnels de santé (Annexe 1).

a) Objectifs :

Selon le ministère de la santé (69), la surveillance humaine participe à l'objectif de prévention ou limitation de l'instauration d'un cycle de transmission autochtone de la dengue. Elle est adaptée au niveau de transmission et ses modalités sont précisées en fonction du niveau de risque.

Au niveau national, la surveillance est fondée sur la notification obligatoire de la dengue.

b) Signalement et investigations épidémiologiques :

Le médecin ou le biologiste responsable de laboratoire de biologie médicale signale sans délai tous les cas suspects ou confirmés à la plateforme régionale de veille et d'urgences sanitaires de l'ARS en indiquant notamment, les identités et coordonnées du patient, la date de début des signes (DDS), la description sommaire des signes (fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgie, douleur rétro orbitaire), la notion de voyage à l'étranger dans les 15 jours précédant la DDS et dans l'affirmative le(s) pays visité(s).

Le signalement s'effectue par tout moyen et de préférence au moyen du formulaire de signalement disponible auprès des ARS et des Cires concernées ainsi que de l'InVS.

En fonction du niveau albopictus, des mesures LAV seront mises en place ou non (pour toutes informations supplémentaires, se rapporter aux instructions du ministère de la santé (69)). De plus, les cas autochtones sont automatiquement confirmés par le CNR des arbovirus. Des investigations épidémiologiques sont menées autour des cas autochtones. Une recherche active de cas est engagée par exemple au moyen d'enquêtes « au porte à porte » dans un périmètre de cent à deux cent mètres autour du domicile et éventuellement des lieux visités en période de virémie. Les professionnels de santé de la zone concernée par les cas sont alertés et sensibilisés.

Les différentes actions en fonction d'un cas suspect importé ou d'un cas suspect autochtone sont résumées respectivement dans les Annexes 2 et 3.

B. La lutte anti-vectorielle environnementale :

Des actions de lutte anti-vectorielle sont mises en œuvre pour limiter le risque de circulation autochtone des virus de la dengue. Ces mesures sont déclenchées à la réception d'une déclaration de suspicion ou de confirmation de cas humain (dengue ou chikungunya) transmise par l'ARS au Conseil départemental et à son opérateur de lutte. Faute de traitement spécifique efficace, la lutte anti-vectorielle est le seul moyen pour prévenir et enrayer les épidémies de dengue.

Dans les années 1940, des campagnes « d'éradication » d'*Aedes aegypti* ont été lancées en Amérique (75) et en 1968 en DFA (76). Aujourd'hui, suite à l'échec de cette éradication, on parle plutôt de « contrôle » du vecteur.

Ce contrôle peut se faire à l'aide de différents moyens : mécanique, chimique ou biologique.

En France métropolitaine, les moyens mis en œuvre pour lutter contre *Aedes albopictus* sont uniquement des moyens mécaniques et/ou chimiques. Cependant, il pourrait être intéressant de compléter ces moyens de lutte par des moyens biologiques, notamment si la population d'*Aedes albopictus* venait à croître. Les moyens de protection individuelle seront traités ultérieurement.

1. Lutte mécanique :

La lutte mécanique consiste à réduire les contacts homme-vecteur-agent pathogène (2). Comme vu précédemment, le moustique tigre utilise les eaux stagnantes comme lieu de ponte. La lutte contre le vecteur passe par l'aménagement du stockage et approvisionnement en eau, gestion des déchets solides, modification des habitats larvaires fabriqués par l'homme. Un récapitulatif des principaux lieux des eaux stagnantes est disponible en Annexe 4 (77).

Amélioration de l'approvisionnement et du stockage de l'eau

En France métropolitaine, l'accès à l'eau potable est assuré en quasi-totalité par les canalisations. Ce moyen est le plus efficace pour éviter les réserves en eaux stagnantes. Cependant, pour des raisons économiques et/ou écologiques, des citernes d'eau, bacs, bidons, puits sont parfois utilisés. Il est essentiel de bien isoler ces réserves afin que le moustique ne puisse y accéder pour y pondre. Des billes de polystyrène peuvent être disposées sur la surface de l'eau afin d'empêcher la ponte dans les fosses septiques ou autres conteneurs (2).

Dans les zones où *Aedes albopictus* est installé, il pourrait être intéressant de signaler ces pratiques aux instances de santé afin d'effectuer des contrôles.

Gestion des déchets solides :

Dans le cadre du contrôle de vecteur de la dengue, "déchets solides" se réfère principalement à des éléments non-biodégradables de ménage, des communautés et des déchets industriels telles que des bouteilles en verre, boîtes métalliques, pneus, ... (2).

Un stockage adéquat, la collecte et l'élimination des déchets sont essentiels pour protéger la santé publique. La règle de base de «réduire, réutiliser, recycler» est tout à fait applicable. Les pneus usagés sont des gîtes larvaires communs qui peuvent justifier une attention particulière dans les zones urbaines. Les vieux pneus doivent être collectés, recyclés ou éliminés par une incinération appropriée.

Modification des gîtes larvaires créés par l'homme :

Il s'agit de réduire les possibilités pour *Aedes albopictus* de se reproduire à l'intérieur ou autour des maisons. Les gros récipients situés à l'extérieur doivent être recouverts puis entreposés sous un appentis, les seaux et autres petits récipients sont retournés. Au sol, les systèmes d'évacuation d'eau doivent être nettoyés et recouverts. Les gouttières, évier, bassins doivent être vidés et nettoyés de tout débris. L'eau des vases à fleurs doit être changée régulièrement. (Cf annexe 4)

Limiter les lieux de repos des moustiques adultes (78) :

Il conviendra de débroussailler et tailler les herbes hautes et les haies, élaguer les arbres, ramasser les fruits tombés et les débris végétaux, réduire les sources d'humidité (limiter l'arrosage) et entretenir les jardins collectifs et individuels.

2. Lutte chimique :

La lutte chimique consiste à diminuer les densités vectorielles par un traitement larvicide et plus ou moins un traitement adulticide.

Traitement larvicide :

Au niveau du domaine public, des actions de traitements insecticides contre les larves, au Bti, par engin terrestre ou de façon manuelle, dans les gîtes larvaires publics connus et qui ne peuvent être contrôlés par une action physique. Pour être efficace, ce travail de traitement doit reposer sur une cartographie précise de ces gîtes larvaires (77).

Concernant les actions chez les particuliers, où se trouve l'essentiel des gîtes larvaires à moustiques tigres, les actions principales portent sur la participation communautaire. Les traitements anti-larvaires seront réservés aux situations ne pouvant être gérées ni par vidange régulière des eaux (2 fois/semaine), ni par étanchéification, ni par condamnation définitive du gîte. Ces traitements seront très locaux, la plupart par épandage manuel, et nécessiteront, à la suite de leur réalisation, une solution préventive pérenne pour éviter la production de larves (77).

Traitement adulticide :

Le recours à un traitement adulticide grâce à un insecticide est possible, tout en restant raisonné et conforme à la réglementation. L'usage de ce moyen de lutte est uniquement une « aide complémentaire ponctuelle » et doit être associé à des actions anti-larvaires.

En pratique, un insecticide (famille des pyréthrinoïdes) est nébulisé à très faible dose dans l'air (traitement spatial), de manière à couvrir l'ensemble du périmètre ciblé et prédéfini. L'insecticide agit pendant une période très courte (< 1 heure) sur les moustiques présents et n'a aucun effet de persistance : d'où l'indispensable action « à la source », pour éviter des phénomènes de recolonisation de la zone dans les heures suivantes par d'autres moustiques voisins.

Efficacité : l'effet d'une application spatiale d'« adulticide » est transitoire et souvent incomplète, en raison de la configuration urbaine, des contraintes de terrain et du potentiel de recolonisation des moustiques, si aucune action efficace de lutte « à la source » n'est engagée (lutte mécanique et lutte anti-larvaire) (77).

Le risque d'exposition des populations : la nébulisation spatiale d'insecticides présente un risque d'exposition des applicateurs et des populations. Elle nécessite donc des précautions d'emploi importantes (avertissement préalable de la commune, traitements réalisés tôt le matin, port d'équipements de protection individuels, etc) (77).

Les effets non intentionnels : bien que la dose recommandée (1 à 2 g/ha) soit largement inférieure (de 4 à 12 fois) à celles utilisées en agriculture, les pyréthrinoïdes sont peu sélectifs et peuvent toucher les insectes non cibles, tels que les abeilles. Un grand nombre de contraintes réglementaires s'appliquent, notamment par le biais des arrêtés préfectoraux annuels de démoustication (77).

Les phénomènes de résistance : à grande échelle, l'utilisation exclusive et intensive d'une seule famille d'insecticides peut induire, à moyen terme, des phénomènes de résistance (gène Kdr / knockdown résistance, pour les pyréthrinoïdes). Leur occurrence est favorisée chez les espèces plurivoltines (plusieurs générations par an) et se déplaçant peu, ce qui est le cas d'*Aedes albopictus*. Si une résistance était avérée, l'efficacité des traitements de LAV serait alors réduite. La mesure régulière de la sensibilité des populations de moustiques aux pyréthrinoïdes est nécessaire et effectuée au minimum tous les deux ans ou en cas de suspicion d'apparition d'une résistance sur le terrain (77).

3. Lutte biologique :

Elle consiste à l'introduction de prédateurs, parasites ou organismes qui entrent en compétition avec le vecteur. A l'heure actuelle, ces interventions sont très expérimentales et ne sont réalisables qu'à petite échelle. De plus, elles ne représentent que des solutions complémentaires. La lutte biologique n'est pas du tout mise en avant en France métropolitaine.

On peut utiliser :

- Les poissons larvivores qui peuvent être placés dans les plans d'eau, bassins. Ils présentent une action anti larvaire prolongée. Les espèces employées par exemple en Guadeloupe sont *Poecilia reticulata* et *Gambusia affinis*.
- Les bactéries : en France, seule une substance, le Bti est autorisée. C'est un bio insecticide très sélectif à l'égard de la faune non cible. Il agit uniquement sur les larves par ingestion. Son efficacité dépend, en particulier, de la capacité des larves à l'avaler (79). Il est inoffensif pour l'homme. Son seul défaut est une rémanence courte.
- Les crustacés : l'utilisation de micro-crustacés prédateurs du genre *Mesocyclops* permet de réduire les larves de moustiques et ils persistent longtemps dans les gîtes permanents. Il s'agit de prédateurs très efficaces qui ont donné d'excellents résultats, notamment à Tahiti en 1980 où une évaluation a montré que *Mesocyclops aspericornis* pouvait engendrer une mortalité importante chez les larves *d'Aedes* (80).

Il est important de citer la ville de Marmande (Lot-et-Garonne) qui mise sur les chauves-souris pour lutter contre le moustique tigre (81). En effet, la ville a créé des abris pour chauve-souris afin de réimplanter cet animal dans les villes. Une chauve-souris serait capable d'ingurgiter 4 000 moustiques par jour. Le problème est la période d'activité des deux espèces : alors que les chauves-souris vivent la nuit, le moustique tigre présente son pic d'activité la journée. Aucune étude scientifique n'a, à ce jour, été réalisée sur le sujet.

4. Organisation des actions à mener :

L'organisation théorique est assez complexe (77) :

- tant qu'il n'y a pas de risque ou de problèmes sanitaires avérés, l'état est, sur le plan opérationnel, discret et là où les moustiques tigres sont présents, les opérateurs territoriaux de démoustication ont la main, au titre du contrôle habituel de la nuisance.
- dès qu'intervient une problématique sanitaire (au simple niveau du risque), les ARS sont à la manœuvre, pouvant et même devant, au titre du plan national « anti-dissémination », s'activer dans des volets (notamment la communication) sur lesquels les opérateurs territoriaux sont préalablement positionnés.

Faute d'un cadre de gouvernance précis, les relations entre les divers acteurs et intervenants, notamment entre les ARS et les opérateurs territoriaux – ces derniers étant les plus proches du terrain et de la demande sociale –, sont de nature variable selon les territoires concernés. Les approches sont différentes d'une région à l'autre, parfois départementalisées, parfois régionalisées.

Selon le ministère de la santé, les tableaux en (Annexes 5 et 6) résument les différentes actions à mener.

5. Perspectives futures :

Plusieurs procédés de lutte anti-vectorielle sont actuellement en recherche afin d'augmenter la panoplie de moyens possibles. Parmi ces diverses méthodes, nous développerons deux stratégies testées en France ainsi qu'une technique prometteuse.

Une de ces techniques est l'auto-dissémination de biocide (77). Ceci consiste à contaminer, à l'aide d'un larvicide, les femelles *Aedes albopictus* gravides. Elles déposeront ainsi l'insecticide dans tous les gîtes larvaires qu'elles visiteront. Ceci permet de traiter de façon autonome les sites larvaires, même s'ils sont inaccessibles. Grâce à l'emploi d'un insecticide à rémanence acceptable, cette technique permettrait d'avoir une durée d'action longue (2 mois). Cependant, les effets sur l'environnement (notamment les abeilles) ne sont pas évalués à ce jour.

L'autre procédé testé en France est le piégeage massif de moustiques urbains et ruraux (77). Ceci consiste à la pose de réseau de pièges attractifs (à CO₂). Ces pièges agiront comme un « faux hôte », un leurre, afin de détourner les moustiques des hommes. Cette stratégie n'est efficace que selon certaines configurations (zone restreinte, plusieurs pièges).

Enfin, la dernière méthode n'est pas testée en France. Elle consiste à modifier génétiquement les moustiques afin de réduire voire éradiquer *Aedes albopictus* ou alors remplacer la souche à compétence vectorielle par une souche incompétente pour transmettre la dengue (82). Bien que le premier procédé soit assez avancé dans certains pays, cette stratégie pose des questions éthiques non négligeables.

II. Moyen de prévention individuel :

La dengue est endémique dans 128 pays (26), principalement dans l'hémisphère Sud. En 2014, environ 23% des arrivées du tourisme mondial était en Asie ou dans la Pacifique, 5% en Afrique et 16% sur le continent américain (comprenant Amérique du Nord et Amérique du Sud) (9). Il semble donc essentiel d'informer les voyageurs visitant une zone endémique des risques potentiels et de la prévention de la dengue.

Bien qu'un vaccin pour la prévention de la dengue soit aujourd'hui disponible dans plusieurs pays, il n'existe aucun vaccin qui possède d'AMM en France. La seule prévention possible actuellement est l'emploi de protection individuelle anti-vectorielle.

Selon l'InVS, les méthodes les plus utiles pour se protéger contre les *Aedes* sont les répulsifs cutanés, les moustiquaires (imprégnées d'insecticide ou aux fenêtres de la maison), les vêtements imprégnés d'insecticide et les diffuseurs électriques (tableau 6).

Moyens	Maladies potentiellement transmises
	Aedes <i>Piquent souvent le jour</i> Arboviroses (Dengue et Chikungunya) Filarioses
Moustiquaire imprégnée ou non, de berceau, de poussette... pour un enfant avant l'âge de la marche	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++
Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes	+++
Répulsifs cutanés	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++
Raquettes électriques	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)	+
Climatisation	+
Ventilation	+
Serpentin fumigène (extérieur)	+

Tableau 6 : Efficacité relatives de moyens de prévention des piqûres de moustiques type *Aedes* (80)

A. Les répulsifs cutanés :

En entomologie, la définition d'un répulsif est : « une substance qui induit chez l'arthropode un mouvement de retrait ». Ils sont classés parmi les biocides (83).

Dans le cadre de la prévention personnelle anti-vectorielle, un répulsif est « une substance naturelle ou de synthèse qui présente une propriété répulsive vis-à-vis des arthropodes hématophages » (36). Repoussant le vecteur potentiel, elles limitent le contact homme-vecteur. Ceci permet d'éviter la gêne, l'inflammation voire une éventuelle allergie liée au contact de l'arthropode.

Dans le cadre de la lutte anti-vectorielle collective, les répulsifs représentent une stratégie non négligeable pour limiter la propagation d'une maladie vectorielle.

L'utilisation de répulsif est utilisée depuis le début de l'humanité. Durant la préhistoire les hommes se tenaient près du feu et s'enduisaient le corps de boue afin d'éviter les piqûres de moustique. Plus tard, les Indiens d'Amérique s'enduisaient le corps de graisse d'ours (84). Au fil de l'histoire, les techniques ont évolué. Aujourd'hui, on peut classer les substances répulsives cutanées utilisées en deux catégories : les extraits de plantes et les produits de synthèse.

1. Caractéristiques d'un répulsif « idéal » :

Bien que certains paramètres soient suggestifs (prix, odeur, toucher), selon la SMV et SFP le répulsif idéal aurait ces propriétés (36) :

- Une efficacité prolongée sur un large spectre d'arthropodes
- L'absence d'effet irritant sur la peau
- L'absence d'absorption cutanée et de toxicité
- Absence d'altération des fibres textiles lors de l'application vestimentaire
- Absence de résidus gras sur la peau
- Une résistance éprouvée au lavage et au frottement
- L'absence d'effet sur les plastiques usuels
- Une stabilité chimique
- Un coût raisonnable
- L'absence d'odeur ou une odeur agréable

2. Substances extraites de plantes :

Les Huiles essentielles (HE) sont des mélanges complexes extraits de plantes de plus en plus utilisées pour leur action répulsive contre les arthropodes (36). A cause de leur composition contenant plusieurs molécules (dérivés terpéniques, aromatiques,) et variant d'un fabricant à un autre, la substance active ayant l'action répulsive n'est pas clairement identifiée (36). On considère que c'est la synergie des molécules contenues dans l'HE qui possède l'action répulsive (84).

Plusieurs HE extraites de plantes différentes peuvent être utilisées. L'HE de citronnelle est la plus utilisée ; il en existe deux types. L'HE de citronnelle Ceylan, extraite de *Cymbopogon nardus* Wats ; le principal composant est le citronellal (environ 20%). L'HE de Java, extraite de *Cymbopogon winterianus* Jowitt est moins utilisée car très odorante (environ 40% de citronellal) (85).

D'autres HE auraient des activités répulsives (basilic, menthe Pouliot, l'œillet, la cannelle, le géranium, l'huile de palmerose et de neem) mais selon certaines études, elles seraient moins efficaces que l'HE de citronnelle (84,85).

Bien qu'étant un « produit naturel », les HE sont à utiliser avec précaution. Chaque HE possède un « mode d'emploi » différent, avec une utilisation possible ou pas en voie cutanée, en diffusion ou en voie orale. De plus, les HE s'utilisent rarement pures ; il faut les diluer dans une huile végétale. Par voie cutanée, elles peuvent entraîner des irritations locales, voir des réactions allergiques. De plus, en fonction de l'HE, elles seront déconseillées voir contre-indiquées pour certaines populations comme les asthmatiques, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes ayant des antécédents de convulsions et les jeunes enfants (86). Enfin, **les huiles essentielles ne font pas partie des recommandations officielles** (87) car l'efficacité et la durée de protection sont trop faibles (Cf partie C - Rôle du pharmacien d'officine).

3. Substances synthétiques d'origine naturelle :

Deux molécules utilisées en tant que répulsifs ont été extraites d'HE : la perméthrine (insecticide) et le citriodiol (36). Il existe aussi l'IR3535, dérivé de la bêta-alanine.

Citriodiol : c'est un dérivé de l'eucalyptus citronné *Corymbia citriodora* (36). Il n'a pas d'avantage démontré vis-à-vis des autres répulsifs et son recul d'utilisation est moindre (88).

IR3535 : c'est un analogue de la bêta-alanine, un acide aminé. Cette molécule peut être utilisée chez l'enfant et la femme enceinte. Dosé à 35%, il représente une alternative au DEET et à l'icaridine, bien qu'un peu moins efficace (88).

4. Produits à base de substances chimiques :

DEET : c'est le répulsif cutané de référence, son efficacité ayant été démontrée vis-à-vis des principaux moustiques vecteurs (dont *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*). Son profil toxicologique est le plus complet (36,88). La protection du DEET est concentration dépendante et il est le plus efficace des répulsifs cutanés (89,90). Sa durée d'efficacité dépend de la dose appliquée, atteignant souvent 3 à 7 heures, selon la quantité, la concentration et la surface d'étalement. Les effets indésirables graves sont exceptionnels, généralement liés à un surdosage par utilisation excessive (irritation cutanée ou oculaire) (88). Le problème majeur de ce produit est sa consistance grasseuse, son odeur et la détérioration de certains matériaux (notamment le plastique des lunettes, montres, bijoux ou certains textiles). Sa concentration est de 50% pour les adultes et 30% chez les enfants (36,88).

Icaridine ou picaridine (KBR3023) : c'est une molécule de synthèse dosée de 20 % à 25 %. Son efficacité et ses effets indésirables sont similaires à ceux du DEET à 50 %. Son recul d'utilisation est un peu moindre que celui du DEET, mais elle a l'avantage d'être sans odeur, de consistance sans particularité et de ne pas détériorer les objets en plastique, ce qui facilite son emploi en routine.

5. Formes galéniques :

Il existe de nombreuses formes galéniques de répulsifs cutanés telles que des laits, gels, lotions, crèmes. Ces substances peuvent être appliquées directement sur la peau ou grâce à des roll-on, stick ou autres.

Il a été mis en évidence que la galénique avait une certaine importance. En effet, certaines études ont prouvé que la durée d'action du DEET pouvait être augmentée par l'association de certains polymères afin de limiter son évaporation et son absorption (85). De plus, la durée d'efficacité du produit varie en fonction de la galénique du produit (91).

La forme galénique impacte directement l'observance. En effet, un produit désagréable à appliquer, ou difficile à appliquer ne va pas être renouvelé aussi souvent que nécessaire, entraînant une perte d'efficacité (92).

Enfin en ce qui concerne les différentes formes, les sprays sont généralement faciles à utiliser. Le problème concerne le risque de projection oculaire, d'ingestion ou d'inhalation. La forme en roll-on ou stick paraît donc adaptée uniquement pour le visage (limite le risque de projection) ou des zones peu étendues telles que les chevilles.

La forme « bracelet » est à bannir selon les recommandations officielles (36,87). Sa portée de répulsion serait de 4 centimètres autour du bracelet.

B. Autres moyens de protection :

1. Moustiquaires et vêtements imprégnés d'insecticide :

Les vêtements imprégnés représentent une grande part de la stratégie de protection anti-moustique. Grâce au port de vêtements amples et couvrants recouverts de répulsif ou insecticide, une double protection est réalisée : physique et chimique.

Il existe des moustiquaires imprégnées d'insecticide à placer au-dessus du lit afin de se protéger la nuit. On trouve soit des moustiquaires imprégnées industriellement, soit des produits pour imprégner les moustiquaires et/ou vêtements chez soi.

Les substances permettant l'imprégnation des moustiquaires/vêtements peuvent être nocives pour les personnes ayant une pathologie pulmonaire. Pour celles-ci, l'utilisation des moustiquaires imprégnées industriellement est donc recommandée (36).

La seule molécule utilisable est la perméthrine (La deltaméthrine a fait l'objet d'une interdiction de mise sur le marché depuis le 01/04/2014). Elle est obtenue à partir de principes actifs issus de *Chrysanthemum cinerariifolium*.

Elle présente une action répulsive et insecticide vis-à-vis des moustiques (36). Elle est peu volatile, utilisée à faible dose (peu de risque de toxicité) et l'absorption cutanée est faible. De ce fait, elle est rapidement métabolisée en dérivés non toxiques. Ces lotions offrent une protection passive de longue durée (rémanence de l'insecticide malgré plusieurs lavages), ce qui améliore l'observance.

Pour l'imprégnation individuelle des moustiquaires, les fabricants ont mis au point des « kits » d'utilisation simple. Une moustiquaire doit généralement être ré-imprégnée après trois lavages ou tous les trois mois (76).

Les moustiquaires imprégnées industriellement présentent une rémanence plus importante.

2. Les diffuseurs électriques :

Les diffuseurs électriques anti-moustiques permettent de diffuser des insecticides de type pyréthrianoïde sous forme de plaquettes chauffantes ou sous forme liquide, de manière continue, à l'intérieur des habitations. Les plaquettes chauffées permettent un relargage de l'insecticide pendant 8 à 10 heures, alors que les formes liquides offrent une diffusion pendant environ un mois.

3. Vaccins :

La mise au point d'un vaccin est devenue l'un des principaux objectifs de la lutte contre la dengue notamment devant l'augmentation du nombre de cas sévères, les difficultés de mise en place des programmes de contrôle du vecteur et l'accroissement rapide de son territoire. Depuis plusieurs décennies, les organismes de santé publique appellent au développement d'un vaccin pour contrôler la maladie. Pour être efficace, ce vaccin doit offrir une protection longue contre les quatre sérotypes et une sécurité d'emploi sans réactions significatives.

Plusieurs types de vaccins ont été testés (93). Les vaccins vivants atténués classiques n'ont pas montré de résultats probants. Sanofi s'est alors porté vers un vivant atténué recombinant d'un type particulier, à savoir un virus chimère basé sur la machinerie répliquative du vaccin fièvre jaune 17D et exprimant les gènes d'enveloppe des quatre sérotypes du virus de la dengue (93). Il s'agit de Dengvaxia®.

A l'heure actuelle, la stratégie de vaccination de Dengvaxia® est basée sur un schéma vaccinal à trois doses : 0, 6 et 12 mois.

a) Principes de fabrication :

Les gènes prM et E du virus vaccinal fièvre jaune 17D sont remplacés par les gènes correspondants de chacun des quatre sérotypes du virus de la dengue (figure 28). Ces gènes proviennent de virus ayant subi un minimum de passages in vitro après isolement sur le terrain. Après obtention des ADNc, transcription et transfection de l'ARN correspondant dans des cellules Vero, 4 virus vaccins chimériques sont obtenus, dont la combinaison forme un vaccin tétravalent (93). Chaque vaccin monovalent présente un phénotype de surface correspondant à un sérotype de virus dengue, tout en ayant en commun le même moteur de réplication du virus vaccinal fièvre jaune 17D.

Ces vaccins sont cultivés sur cellules Vero avec un milieu sans sérum ni aucun produit d'origine animale. Le produit a été développé en conformité avec les standards de calibration de la pharmacopée européenne et selon les normes de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'OMS (93).

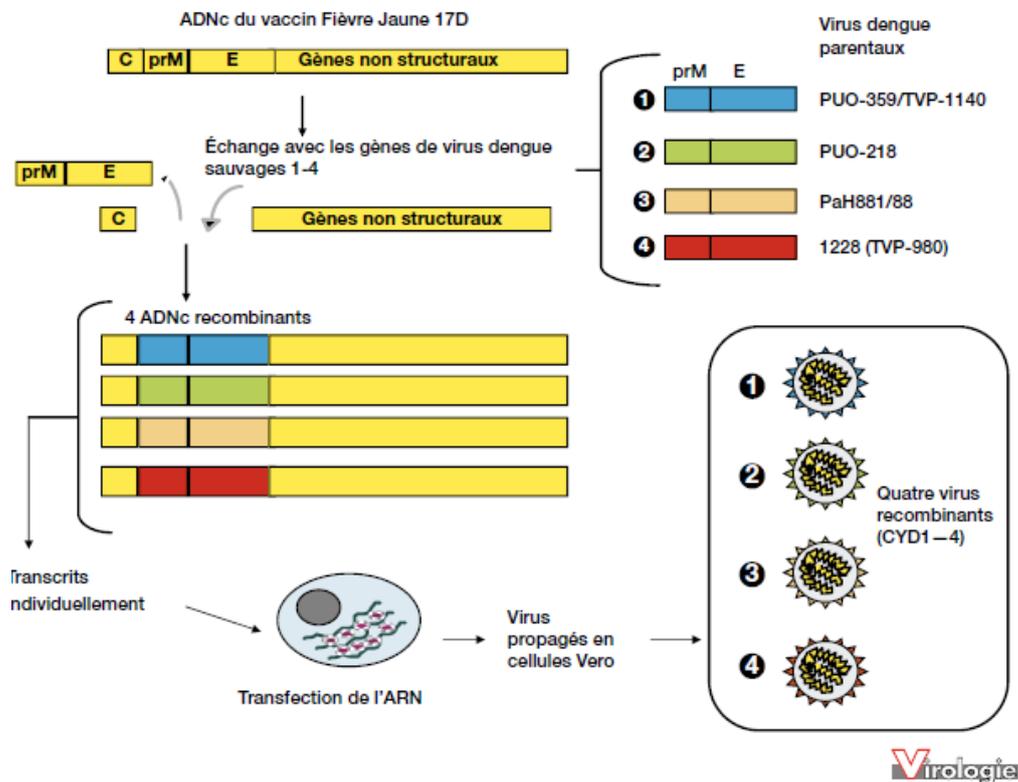


Figure 28 : Construction des vaccins recombinants (93)

b) Résultats des essais cliniques et commercialisation :

Plusieurs campagnes de vaccination ont caractérisé la phase III des essais cliniques, notamment en Asie/Pacifique et en Amérique Latine et Amérique Centrale. Entre 2011 et 2012, 20 875 enfants en bonne santé ont participé à l'essai clinique en Amérique Latine et Centrale (94), et 10 275 enfants en Asie/Pacifique (95).

Les résultats des deux études sont similaires. Le vaccin est efficace à 60,8% contre les quatre sérotypes après trois injections sur des enfants entre 9 et 16 ans. De plus, l'efficacité est de 80,3% contre les hospitalisations dues à la dengue et de 95,5% contre les cas de dengue sévère sur les 25 mois d'observation (94). Cependant, l'efficacité du vaccin est plus importante chez les enfants séropositifs pour un sérotype de la dengue. (83,7% contre 43,2% pour l'étude en Amérique Latine). L'efficacité du vaccin est également plus importante contre les sérotypes du virus de la dengue 3 et 4

que contre les 1 et 2. Dans l'essai clinique réalisé en Asie, l'efficacité contre le sérotype 2 n'est pas démontrée (95).

Les résultats des études montrent une certaine protection après la première injection, mais la seconde et la troisième injection permettraient d'augmenter la réponse de l'organisme (94). Le mécanisme exact de protection du vaccin n'est pas encore élucidé.

En ce qui concerne la sécurité d'emploi du vaccin, aucun événement indésirable grave n'a été identifié en Amérique (94). Un cas d'encéphalomyélite conduisant au décès du patient a été observé en Asie/Pacifique, sans qu'un lien avec le vaccin puisse être mis en évidence (95).

Actuellement (février 2016), le vaccin a obtenu l'AMM au Mexique (9 décembre 2015), Philippines (22 décembre 2015) et Brésil (28 décembre 2015). Les premières injections auront lieu dès mars 2016 (10). Selon certains sites journalistiques, l'AMM en France pourrait être obtenue courant 2016. Aucune communication officielle n'a été effectuée à ce sujet.

c) Conclusions personnelles :

Bien que représentant une révolution dans la lutte contre la dengue, Dengvaxia® ne répond pas à toutes les attentes. Néanmoins, ce vaccin est à l'heure actuelle le seul à avoir montré des preuves pour réduire le nombre de cas de dengue. De plus, son innocuité (dans les études cliniques) en fait le vaccin idéal. Cependant, la réduction du nombre de cas de dengue n'est que de 60,8%, et ce chiffre diminue à environ 50% pour les personnes séronégatives pour la dengue.

A mon sens, Dengvaxia® est très utile pour limiter la propagation de la dengue en zone endémique (indication pour laquelle il a obtenu son AMM notamment au Brésil). De plus, sa compétence de réduction du nombre de cas sévères de dengue prend toute sa place afin de limiter l'impact économique d'une épidémie de dengue. Le vaccin pourrait donc présenter une importante utilité en cas d'épidémie de dengue en France métropolitaine (ou dans les DOM-TOM).

En ce qui concerne la prévention pour le voyageur qui visite une zone endémique, l'utilité du vaccin reste à démontrer. En effet, la faible efficacité du vaccin, couplée avec un schéma vaccinal long restreint l'utilisation du vaccin. La seule application possible serait pour les voyages longs afin d'éviter la contraction d'une dengue sévère (surtout pour les enfants). Concernant un vaccin pour lequel le recul est nul (innocuité réelle ? durée de la protection ?), la balance bénéfices/risques est donc à évaluer. De plus, à l'heure actuelle nous n'avons aucune indication sur le coût du vaccin.

C. Rôle du pharmacien :

Le pharmacien est le second professionnel de santé le plus proche des patients, juste après le médecin généraliste (96). La pharmacie d'officine présente de nombreux avantages tels que la proximité géographique (23 000 pharmacies en maillage sur le territoire Français), l'accessibilité et la disponibilité (plage horaire importante) et le contact avec le public (environ 4 millions de personnes franchissent chaque jour la porte d'une officine) (97).

Les rôles du pharmacien d'officine sont divers et nombreux. Certaines missions sont amenées à évoluer, comme en témoigne les nouvelles implications de la loi HPST de 2009 (98). En effet, les dispositifs énoncés sont destinés à placer le pharmacien d'officine au cœur du système de santé.

Il existe différentes situations où le pharmacien d'officine va pouvoir proposer des conseils de PPAV ou de lutte anti-vectorielle.

Pour un voyage en zone endémique de dengue, deux cas peuvent se présenter au comptoir. Soit la personne vient spontanément pour un conseil, soit la personne a déjà consulté un praticien qualifié (service de Santé-Voyages, médecin généraliste, ...).

Dans le premier cas, il faudra orienter le patient vers un professionnel de santé adéquat 1 à 2 mois avant le départ. En effet, la dengue est souvent présente dans des pays où sévissent d'autres pathologies. On peut citer le paludisme, la fièvre jaune, le chikungunya, mais aussi les hépatites, les parasitoses, ... De plus, il faudra vérifier que toutes les vaccinations sont bien à jour afin d'être protégé contre certaines maladies, rares en France métropolitaine, mais plus fréquentes dans certaines zones. La liste des centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination anti-amarile est disponible sur <http://social-sante.gouv.fr/>. Le pharmacien doit tout de même être capable de répondre aux questions du voyageur ; pour cela, il peut appuyer ses propos à l'aide de brochures telles que « conseils aux voyageurs » provenant du Cespharm.

Si le patient a déjà consulté le praticien adéquat, le pharmacien pourra alors exercer son rôle lors de la délivrance des ordonnances : s'assurer de l'absence de contre-indication et vérifier que le schéma posologique est intégré (notamment pour les anti-paludiques). Il pourra également rappeler des mesures hygiéno-diététiques, conseiller d'emporter une trousse d'urgence, une crème solaire, les règles et conduites à tenir en cas de diarrhée, ... En ce qui concerne la dengue, le pharmacien a pour rôle de délivrer l'arsenal le plus adapté pour la prévention selon les recommandations en vigueur. La délivrance des produits sera accompagnée de conseils afin d'éviter les mésusages et de favoriser l'efficacité.

Le pharmacien peut également être sollicité par un patient désirant se protéger contre *Aedes albopictus* en France métropolitaine. Il pourra alors sensibiliser aux deux moyens de lutte possible : la PPAV et la lutte anti-vectorielle contre *Aedes albopictus*.

Afin de démontrer certains points, j’ai réalisé une courte étude (questionnaire disponible en Annexe 7) en questionnant de manière aléatoire 116 personnes dans la rue. Les tableaux présentant les résultats sont disponibles en Annexe 8.

Il est à noter que malgré la sélection aléatoire des personnes interrogées, les moins de 50 ans sont beaucoup plus représentés que les plus de 50 ans. Ceci s’explique par les difficultés d’obtenir le consentement de ces derniers (tableau 7). Il faut également tenir compte de la date du sondage (26/01/2016) qui coïncide avec l’explosion médiatique sur le virus Zika. Les participants auront probablement été plus enclins à s’intéresser aux arboviroses. Enfin, le nombre de personnes sondées est trop faible pour pouvoir en tirer des conclusions significatives.

Sexe et âge	Nombre	%
femme < 50	60	51,7
femme > 50	19	16,4
Homme < 50	27	23,3
Homme > 50	10	8,6

Tableau 7 : Ratio hommes/femmes et âge des personnes ayant répondu au sondage

A la question « Demain, vous partez en voyage dans un pays du Sud (Asie, Amérique du Sud, Afrique), vers qui vous tournez-vous pour des conseils de prévention pour la santé? », les résultats sont présentés dans la figure 29. Selon l’enquête, 7% des gens consultent spontanément un pharmacien. En tenant compte du fait que plus la population est âgée, plus elle consulte le pharmacien d’officine (96) et que les jeunes ont plus tendance à consulter des proches (99), on peut supposer que ce chiffre est plus élevé dans la population générale.

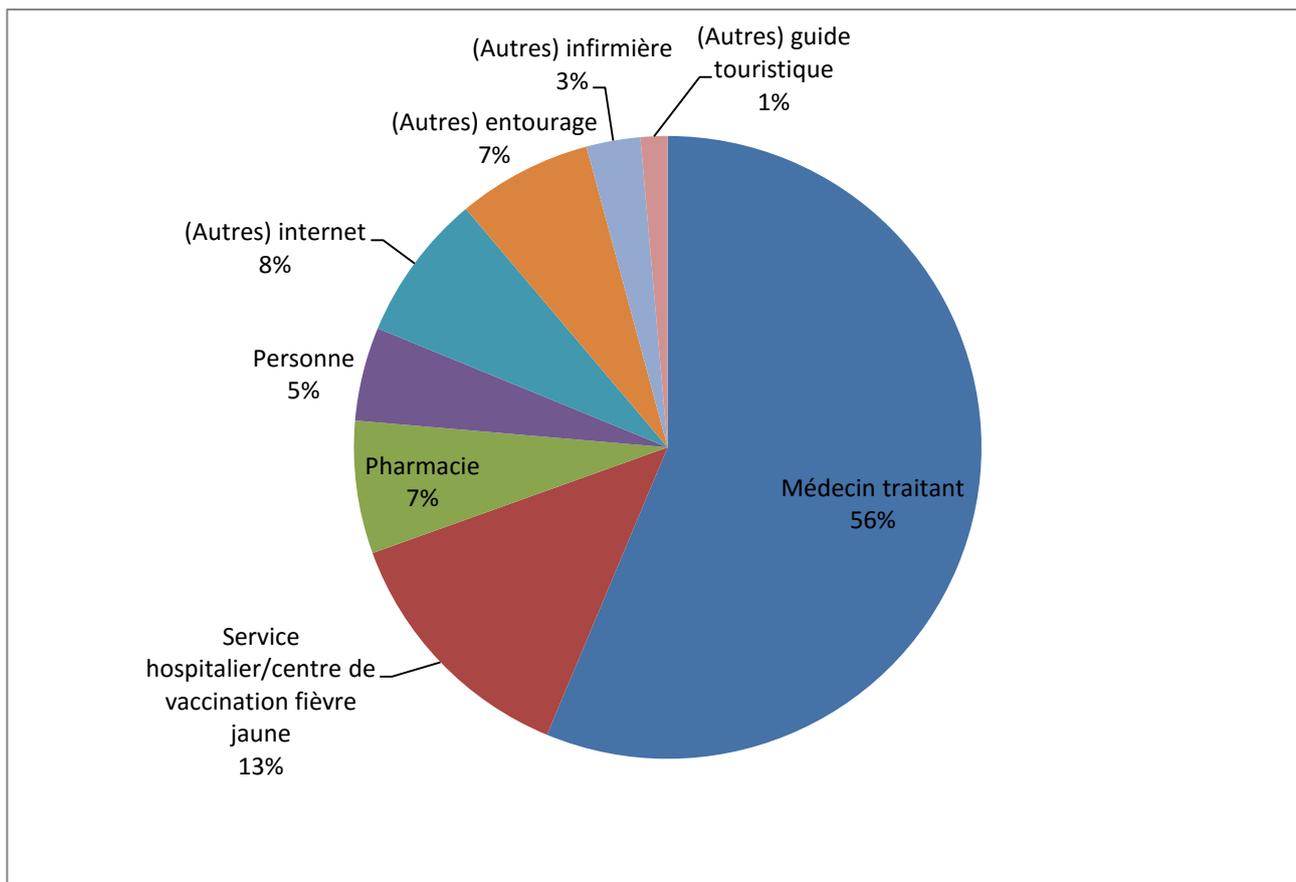


Figure 29 : Personne(s)/organisme(s) cité(s) pour des conseils de santé lors d'un voyage dans un pays du Sud

1. Choix de la PPAV et du répulsif cutané :

Les mesures de PPAV utiles pour la dengue sont décrites aux II-Moyens de prévention personnelle.

Concernant les répulsifs cutanés, il est fortement recommandé d'utiliser les produits dont les molécules actives ont été étudiées en terme d'innocuité et d'efficacité : le DEET, la picaridine, l'IR3535 et le Citriodiol (36).

Parmi ces substances répulsives, la sélection d'une d'entre elles tient compte de différentes conditions. Le choix du répulsif cutané adéquat et de sa concentration est déterminé par l'âge (enfant ou adulte et pas de recommandations particulières pour les personnes âgées), la condition physiologique (grossesse, allaitement), la nature de la substance active (tolérance), la forme galénique (spray, lotion, etc.) ou encore la durée de protection. Ces critères doivent être pris en compte par le pharmacien pour un conseil adapté et sécurisé. De plus, après délivrance d'un répulsif cutané, les conseils d'utilisation devront être rappelés.

a) *Cas général (adulte sans condition particulière) :*

Il est recommandé de se protéger contre les piqûres d'insectes, notamment avec des répulsifs sur les parties non couvertes. La protection consiste également à dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide (correctement installée et en s'assurant de l'intégrité du maillage), à porter des vêtements légers et couvrants (manches longues, pantalons, chaussures fermées) et enfin à utiliser des vêtements imprégnés d'insecticides en cas de risques importants.

Concernant le choix du répulsif cutané pour un adulte, les critères principaux seront la forme galénique, la durée d'action et la nature de la substance active. La forme galénique et la nature de la substance active sont importantes afin de respecter l'observance. Les formes spray sont jugées plus pratiques que les formes gels (92,100). De plus, l'éthanol peut provoquer des irritations.

En ce qui concerne la durée d'efficacité, elle varie beaucoup en fonction de certains facteurs tels que la température, la sueur, l'humidité ambiante, le vent, ... (100). Les données apportées par les recommandations de la SMV indiquent une protection de 4 heures contre les *Anophèles*, et supérieure à quatre heures contre *Aedes* et *Culex* avec le DEET (à une concentration minimale comprise entre 30 et 50%), l'IR3535 (à une concentration minimale comprise entre 20 et 35%), le Citriodiol ou l'icaridine (à une concentration minimale comprise entre 20 et 30%) (36).

Vêtements couvrants imprégnés
Moustiquaires imprégnées

+

	Nombre maximal d'applications quotidiennes	DEET ¹	IR3535 ²	Icaridine ²	Citriodiol ²
Adulte	3	20-50%	20-35%	20%	19-25%

¹ Les produits contenant du DEET vont bientôt faire l'objet d'une AMM. Les recommandations sur le nombre d'applications seront précisées sur l'AMM.

² L'IR3535, l'icaridine et le citriodiol sont en cours d'évaluation au niveau européen. Pendant la période transitoire actuelle, les produits mentionnés ne peuvent encore être évalués selon les exigences de la directive européenne biocides et sont commercialisés sous la responsabilité des fabricants.

b) Cas de l'enfant :

Chez l'enfant, il n'y a pas de règle internationale pour les recommandations de protection anti-moustique (36).

Selon les recommandations sanitaires pour les voyageurs (87,100), avant 6 mois, aucun répulsif n'est recommandé car la barrière hématoencéphalique est trop immature (100). L'usage d'une moustiquaire imprégnée sur la poussette (journée) et le berceau (nuit) associée au port de vêtements longs imprégnés est la seule protection possible. A partir de 6 mois, l'utilisation de répulsif cutané est recommandée par la SMV et l'InVS **en cas de risque élevé de maladie grave à transmission vectorielle** selon le tableau suivant.

Il est à noter que l'Afssaps ne recommande pas l'application cutanée d'insectifuge avant l'âge de 30 mois en raison de « l'immaturité du système enzymatique de la barrière hématoencéphalique avant cet âge et de l'absence de données d'innocuité des insectifuges chez l'animal juvénile » (100).

Vêtements couvrants imprégnés
Moustiquaires imprégnées

} A privilégier, surtout pour les séjours longs

+

	Nombre maximal d'applications quotidiennes	DEET ^{1 2}	IR3535 ³	Icaridine ³	Citriodiol ³
Avant 6 mois	CI	CI	CI	CI	CI
A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	1	20-30%	20%	CI	19-25%
Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	2	20-30%	20%	CI	19-25%
> 24 mois jusqu'à 12 ans	2	23-30%	25-35%	25-25%	19-25%
>12ans	3	20-50%	20-35%	20-25%	19-25%

¹ Le DEET a fait l'objet d'une expertise au niveau européen dans le cadre de la directive biocides 98/8/CE, une restriction d'usage est émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

² Les produits contenant du DEET vont bientôt faire l'objet d'une AMM. Les recommandations sur le nombre d'applications seront précisées sur l'AMM.

³ L'IR3535, le KBR3023 et le PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen. Pendant la période transitoire actuelle, les produits mentionnés ne peuvent encore être évalués selon les exigences de la directive européenne biocides et sont commercialisés sous la responsabilité des fabricants.

Dans le choix du répulsif pour un enfant, en plus de l'âge et du risque de maladie, il faudra aussi considérer la durée d'exposition aux vecteurs. En effet, pour les séjours de longue durée (3 mois ou plus) en zones à risque, les recommandations concernant l'utilisation quotidienne de répulsifs sont plus prudentes : les autres mesures de protection anti-vectorielle doivent être privilégiées, c'est-à-dire les moustiquaires imprégnées, vêtements couvrants et imprégnés, etc. De plus, les recommandations d'une application d'insectifuge par jour sont difficilement réalisables afin de protéger contre des moustiques ayant une plage horaire importante comme les *Aedes*.

L'insectifuge sera uniquement appliqué sur les zones découvertes (chevilles, pieds, coudes) en respectant le nombre maximal d'applications journalières (36,87,100). L'application de répulsif sur les mains est contre indiquée.

Concernant la forme galénique, la forme spray est à utiliser avec précaution à cause du risque de projection oculaire, d'ingestion accidentelle ou d'inhalation par l'enfant. Les lotions sont préférables (100).

c) *Cas des femmes enceintes ou qui allaitent :*

Chez la femme enceinte, il est fortement recommandé d'utiliser une moustiquaire imprégnée, de privilégier les moyens de lutte physique et de limiter les périodes d'exposition au vecteur (36,101). Les données de toxicologie de la reproduction et les données cliniques n'ayant pas mis en évidence à ce jour de signal inquiétant, certains répulsifs cutanés peuvent être utilisés à la concentration minimale efficace en cas de risque élevé de maladies graves à transmission vectorielle (36,101).

Concernant la femme qui allaite, l'utilisation de répulsifs est possible en suivant le même schéma que pour l'adulte, en veillant à la non application sur le sein et au lavage de main avant la mise au sein.

Les produits utilisables sont présentés dans le tableau suivant selon la SMV et le CRAT :

Vêtements couvrants imprégnés
Moustiquaires imprégnées } A privilégier, surtout pour les séjours longs
+

	Nombre maximal d'applications quotidiennes	DEET ¹	IR3535 ²	Icaridine ²	Citriodiol ²
Femme enceinte	3	20-30%	20-35%	20%	CI

¹ Les produits contenant du DEET vont bientôt faire l'objet d'une AMM. Les recommandations sur le nombre d'applications seront précisées sur l'AMM.

² L'IR3535, l'icaridine et le citriodiol sont en cours d'évaluation au niveau européen. Pendant la période transitoire actuelle, les produits mentionnés ne peuvent encore être évalués selon les exigences de la directive européenne biocides et sont commercialisés sous la responsabilité des fabricants.

d) Règle de base d'utilisation des répulsifs cutanés :

Pour une protection efficace contre les piqûres de moustiques vecteurs ou nuisants, ainsi qu'une bonne tolérance vis-à-vis des substances répulsives, il convient de respecter quelques recommandations concernant l'utilisation des insectifuges. Ces conseils de bon usage font partie de la mission de prévention du pharmacien ; ils doivent accompagner la vente de ces produits.

- Appliquer l'insectifuge sur un petit espace de peau pour tester une éventuelle réaction secondaire (allergie...). De plus, l'insectifuge doit convenir à la personne (texture, odeur, conditionnement), afin d'assurer l'observance
- Ne pas appliquer d'insectifuge sur les blessures, les coupures, les irritations, les yeux, la bouche et les mains.
- Appliquer l'insectifuge uniquement sur les zones découvertes
- Ne pas le vaporiser directement sur la face (éviter le spray)
- Concentration minimale efficace pour protéger contre les anophèles : DEET 30-50%, IR3535 20-35%, picaridine 20-30%, citriodiol 20-30%.
- Ne pas mettre plus de répulsif cutané que nécessaire, mais plutôt de façon régulière et uniquement sur la peau exposée
- Se protéger en fonction de la période d'activité du moustique de la zone visitée (journée pour *Aedes*, soirée/nuit pour *Anophèle* et *Culex*). Pour le nombre d'applications quotidiennes, se référer aux tableaux précédents (particulièrement pour la femme enceinte et l'enfant)
- L'insectifuge peut être appliqué sur un vêtement, mais ne pas utiliser de DEET sur les synthétiques qu'il dissout (plastiques, vernis, verres de montres et lunettes)
- Pour les porteurs de lentilles de contact, un lavage des mains attentif est recommandé avant toute manipulation. Il existe un risque d'irritation avec tous les répulsifs et un risque particulier d'altération des lentilles par le DEET
- Laver l'insectifuge avec de l'eau et du savon lorsqu'il n'est plus nécessaire (surtout avant de dormir sous une moustiquaire imprégnée pour les enfants)
- Garder l'insectifuge avec soi et le réappliquer quand son effet semble se réduire. La durée d'efficacité de l'insectifuge n'est pas toujours aussi longue qu'elle est annoncée
- Appliquer l'écran solaire 20 minutes avant l'insectifuge, si nécessaire (l'écran solaire diminuerait d'un tiers l'efficacité du répulsif cutané (36))
- Renouveler l'application après une baignade
- Si vous suspectez une réaction secondaire sérieuse à l'insectifuge laver la peau immédiatement et consulter un médecin
- Conserver le contenant de l'insectifuge hors de portée des enfants
- Ne pas utiliser de bracelet anti-moustique
- Ne pas utiliser d'HE en raison de leur durée d'efficacité en général inférieure à vingt minutes et des risques allergiques et photo-sensibilisants reconnus.
- Ne pas utiliser les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide car ces produits sont non ou insuffisamment efficace.

2. Rôle dans la lutte anti-vectorielle :

Parmi tous ses anciens et nouveaux rôles, le pharmacien d'officine a un devoir important d'information, de dépistage et de prévention des maladies. Il peut participer aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique, en délivrant un message adapté et accessible au public ; la remise de brochure personnalisée peut être très utile pour renforcer ce message. Enfin, il participe au repérage des personnes à risque (dans le cas de la dengue, toute personne présentant une fièvre en retour d'une zone endémique) pour les orienter vers une consultation (97).

a) Résultats du sondage :

L'enquête que j'ai réalisée a pour but d'évaluer l'état des connaissances de la population générale en ce qui concerne le moustique tigre et les moyens de lutte anti-vectorielle.

Au sujet du moustique tigre en lui-même, les réponses étaient correctes. En effet, 85% des gens interrogés connaissent le moustique tigre, et 45% savent qu'il est implanté en Aquitaine (contre 17% de gens qui pensent le contraire et 37% qui ne savent pas).

Par contre, sur les maladies qu'*Aedes albopictus* peut transmettre (figure 30), les connaissances étaient moins précises. En effet, seulement 30% des participants ont cité uniquement la dengue (3%), ou uniquement le chikungunya (22%) ou ces deux arboviroses (7%). Il aurait été intéressant d'avoir l'information concernant le virus Zika mais l'épidémie n'était pas encore notifiée lors de l'enquête.

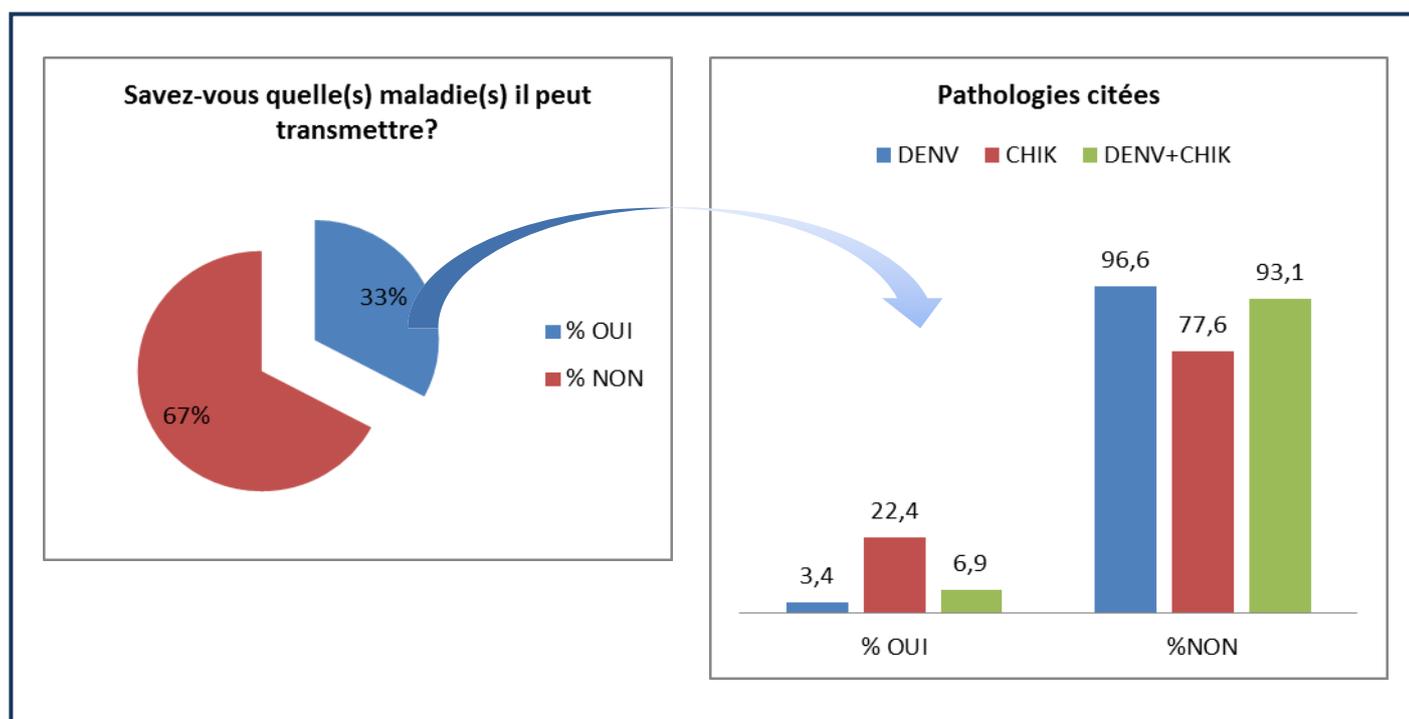


Figure 30 : Pathologies citées à la question "Savez-vous quelles maladies le moustique tigre peut transmettre ? »

Enfin, la dernière question s'intéressait à la lutte anti-vectorielle (figure 31). 30% des participants ont déclaré avoir un rôle à jouer. Parmi eux, seulement 18% savaient que le meilleur moyen de lutte anti-vectorielle est de limiter les eaux stagnantes. Ensuite, 29% ont cité la protection personnelle. Une seule personne a cité la déclaration du moustique tigre à la mairie.

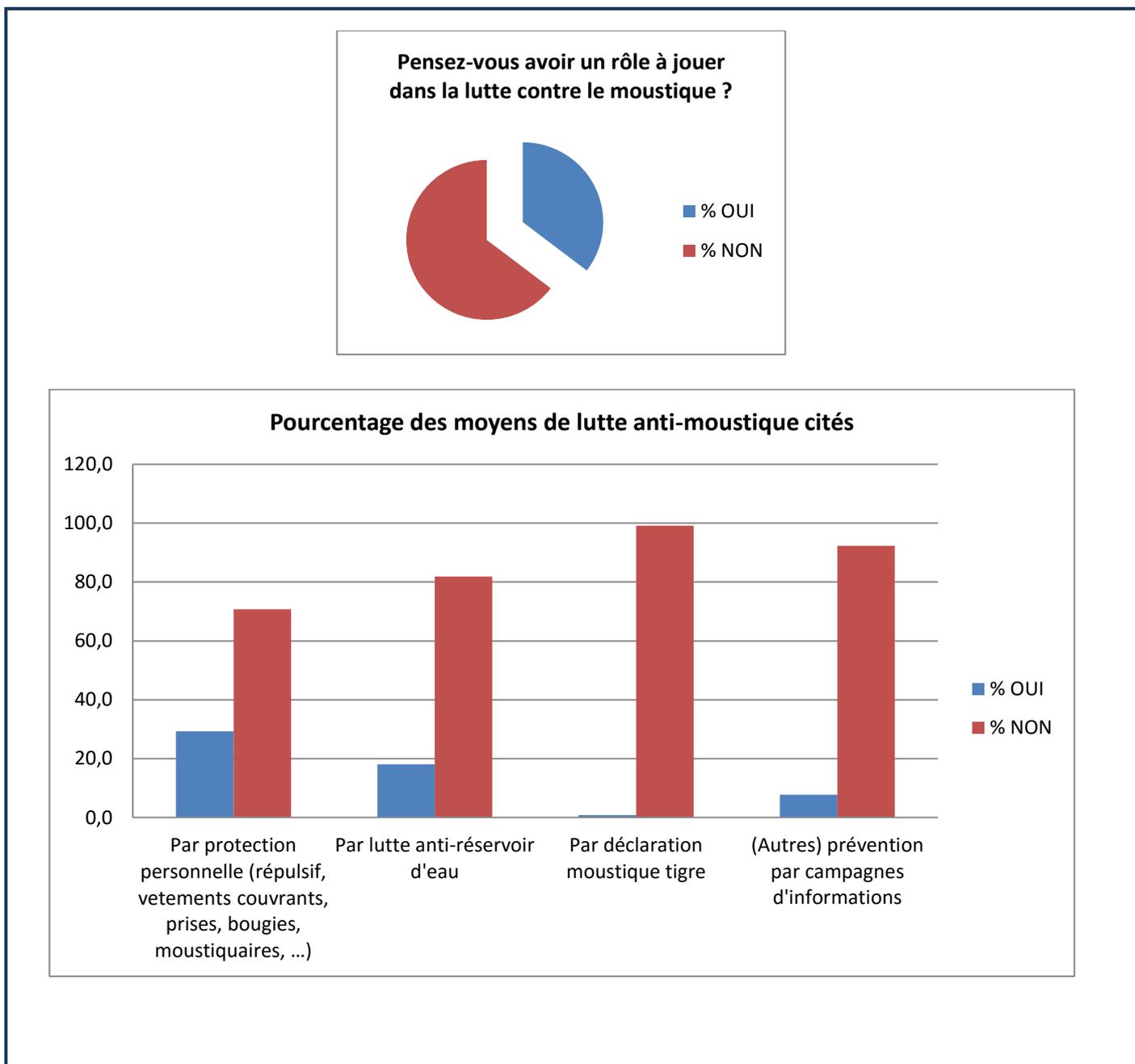


Figure 31 : Moyens de lutte anti-vectorielle cités

b) Analyse et conclusion :

Cette enquête, bien que non significative met en évidence les connaissances de la population générale sur le moustique tigre et, dans une moindre mesure, sur les pathologies qu'il peut transmettre.

En effet, bien que plus des trois quart des participants connaissent le moustique tigre, moins de la moitié savent qu'il est présent en Aquitaine. Les connaissances sur les maladies transmises par *Aedes albopictus* sont assez pauvres. Seul un petit tiers des personnes interrogées a évoqué au moins une pathologie transmise par le moustique tigre. La dengue reste quant à elle méconnue avec moins de 10% des participants qui l'ont citée.

Ces chiffres démontrent que la population n'est pas du tout informée sur le risque de contracter la dengue en France métropolitaine. Cette pathologie qui peut être asymptomatique ou peu symptomatique va toucher des patients qui ne vont pas forcément consulter. Ainsi, certains cas autochtones peuvent passer inaperçus. Le pharmacien a ici tout son rôle en orientant vers un médecin une personne ayant une fièvre indifférenciée depuis plusieurs jours (+/- les signes cliniques de la dengue).

Le seul moyen de protection contre la dengue est la lutte anti-vectorielle et la PPAV. La lutte anti-vectorielle est efficace uniquement si l'ensemble de la population participe. A la question « Pensez-vous avoir un rôle à jouer dans la lutte contre le moustique tigre », moins d'une personne sur cinq a répondu « en éliminant les réserves d'eaux stagnantes ». Seulement 30% des participants ont cité un moyen de protection personnelle. Nous avons rassemblé dans le sondage tous les moyens de protection dans la réponse « protection personnelle », mais beaucoup ont cité les prises électriques et les bougies à la citronnelle, qui ne représentent pas les meilleurs moyens de PPAV.

La Gironde est un des départements de France métropolitaine où le moustique tigre est installé. Le niveau d'alerte « albopictus » est donc de 1 depuis 2014 puisqu'aucun cas autochtone n'a été déclaré dans la région. Au vu des résultats du sondage, il est impératif d'informer la population afin de limiter les risques d'une épidémie de dengue/chikungunya et de limiter la propagation d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine. En effet, le moustique est, depuis 2015, présent en Vendée et dans le Tarn (35). Il est primordial de réagir avant que les premiers cas autochtones ne soient déclarés.

Nous avons vu précédemment que le pharmacien est un professionnel privilégié en ce qui concerne le contact avec la population. En effet, 71% des français franchissent la porte d'une pharmacie au moins une fois par mois (99). Le pharmacien a comme nouvelle mission de participer aux campagnes de prévention. Il semble donc évident que le pharmacien d'officine a un véritable rôle à jouer dans la lutte contre la dengue en France métropolitaine. Pour ceci, il peut s'appuyer sur de nombreux dépliants disponibles tels que « Moustique tigre, *Aedes albopictus* : nuisances et maladies, ce qu'il faut savoir sur le moustique » de l'ARS, ou les affiches « Dengue-chikungunya, protégeons-nous » disponibles sur le site du ministère de la santé, ou encore « soyez sec avec les moustiques » de l'EID Méditerranée. Bien que tous ces dépliants soient accessibles sur internet pour le grand public, il est important de confier à un professionnel de santé la promotion de ces dépliants de manière à susciter l'intérêt et le questionnement et pour assurer une information de qualité auprès des patients et leur entourage. L'affichage de pancartes publicitaire sur le moustique tigre pourrait aussi inciter les gens à engager la conversation sur le moustique et permettre aux pharmaciens d'expliquer les différents moyens de lutte.

3. Sources d'informations pour le pharmacien d'officine :

Afin d'être perspicace, le pharmacien se doit d'être informé sur les éventuelles alertes ou informations. Il pourra s'appuyer sur des de nombreux organismes comme :

- EID méditerranée (<http://www.eid-med.org/>) ou EID Atlantique (<http://www.eidatlantique.eu/>)
- Le site santé du Ministère des Affaires sociales et de la Santé : <http://social-sante.gouv.fr/>
- Bulletin épidémiologique hebdomadaire et les recommandations sanitaires pour les voyageurs disponibles sur le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/>
- Les lettres destinées aux professionnels de santé
- Le bulletin d'informations de l'ordre des pharmaciens
- Le site du Cespharm : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante>
- Les sites des ARS
- Le site WHO : <http://www.who.int/csr/don/en/>

CONCLUSION ET DISCUSSION :

Depuis les cinquante dernières années, la dengue est une pathologie en expansion au niveau mondial. Le nombre de cas et la zone géographique impactée augmentent toujours. Les vecteurs, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, colonisent de plus en plus les régions tempérées jusqu'alors épargnées. Les déplacements humains de plus en plus nombreux au niveau national et international permettent au moustique de migrer sur de longues distances. L'urbanisation croissante fournit de nouvelles niches écologiques à *Aedes albopictus*. Depuis quelques années, le moustique tigre est présent en France métropolitaine et notamment en Aquitaine. Il accroît son territoire grâce à son important potentiel d'adaptation. Les modifications climatiques en cours et à venir pourraient également favoriser son installation dans des régions jusqu'alors hostiles au moustique.

En Aquitaine, la dengue d'importation est une réalité, même si le nombre de cas semble légèrement diminuer au cours de ces dernières années (tout comme au niveau national). Ces données sont toutefois à pondérer car la surveillance de la dengue et du chikungunya a évolué, notamment en raison du risque de transmission autochtone. L'augmentation constante des flux de voyageurs couplée à l'expansion géographique des zones endémiques pour la dengue laissent à penser que le nombre de cas d'importation peut repartir à la hausse, notamment si une épidémie d'un sérotype différent venait à toucher les DOM-TOM.

La présence de patients en phase virémique sur le territoire lors de la période d'activité du moustique tigre favorise le risque de transmission autochtone de dengue. Rappelons qu'au niveau national, en 2014 nous avons observé 4 cas autochtones et 6 cas autochtones en 2015.

En l'absence d'un traitement efficace de la dengue, le seul moyen de prévention est la lutte antivectorielle. Pour effectuer une action efficace et durable, cette lutte demande la participation de toute la population, et ceci le plus rapidement possible. Afin d'informer le plus largement la population, les médias sont certainement le meilleur moyen. Cependant, cela ne peut se substituer aux interventions de professionnels de santé qui auront à répondre directement aux interrogations des personnes. En effet, prenons exemple sur le « Virus Zika », l'arbovirose la plus médiatisée en 2016. La surmédiatisation de ce virus a provoqué un vent de panique, occultant d'autres pathologies plus répandues comme la dengue, le chikungunya, ou le paludisme. Il semble crucial que les personnes puissent se tourner vers un professionnel de santé informé afin de ne pas relayer d'informations parcellaires ou erronées.

Nous avons vu que le pharmacien d'officine est un réel acteur de santé publique grâce à ses nouvelles missions. La dengue et le chikungunya sont des pathologies dont la France métropolitaine peut craindre une épidémie dans les années à venir. Il est capital de réagir maintenant, afin de limiter la propagation et la multiplication d'*Aedes albopictus*. Pour cela, il faudrait tout d'abord informer les pharmaciens d'officine afin qu'ils puissent répondre aux questions des patients. On peut également envisager une campagne publicitaire qui serait relayée par les médias pour inciter la population à dialoguer avec son pharmacien ou son médecin traitant sur les moyens de lutte anti-vectorielle.

Malheureusement, cela fait maintenant dix années que le moustique tigre progresse en France. Les recommandations ministérielles ont évolué avec la mise en place d'une surveillance entomologique et humaine et la mise en place de protocoles incluant de nombreuses instances de santé publique. Cependant, la population reste insuffisamment informée. L'apparition de cas autochtones de dengue et de chikungunya ainsi que la propagation du moustique tigre dans le Tarn et en Vendée mettent en avant un échec partiel de ces dispositifs.

L'information de la population sur la lutte anti-vectorielle représente un enjeu majeur de prévention où tous les professionnels de santé, et notamment le pharmacien d'officine, ont un rôle à jouer. Bien sûr, l'information médiatique est présente et contribue en général assez bien au dispositif. Mais, sur un travail de fond, touchant le domaine éducationnel de la population, c'est aux professionnels de terrain de s'emparer du sujet. Éduquer, c'est savoir diffuser un message mesuré et pertinent, adapté aux différents publics, qui s'appuie sur les évolutions de la science. N'est-il pas essentiel que, nous, pharmaciens d'officine, occupions ce rôle sans attendre que l'on nous l'impose ?

BIBLIOGRAPHIE :

1. CMIT. e-pilly TROP : maladie infectieuses tropicales [Internet]. 2012 [cité 22 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ePillyTROP/ePillyTROP.pdf>
2. WHO | Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition [Internet]. WHO. [cité 19 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/rpc/guidelines/9789241547871/en/>
3. HCSP. Stratégie de diagnostic biologique de la dengue [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 janv [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=200>
4. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet Lond Engl*. 19 sept 1998;352(9132):971-7.
5. OMS. Guide pour la prise en charge clinique de la dengue. 2013.
6. OMS | Dengue hémorragique: diagnostic, traitement, prévention et lutte [Internet]. WHO. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/Denguepublication/fr/>
7. Dengue [Internet]. Institut Pasteur. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/dengue>
8. Gubler DJ. The Economic Burden of Dengue. *Am J Trop Med Hyg*. 1 mai 2012;86(5):743-4.
9. UNWTO Annual Report 2014 | World Tourism Organization UNWTO [Internet]. [cité 8 janv 2016]. Disponible sur: <http://www2.unwto.org/annualreport2014>
10. Zoom sur la Dengue, Sanofi Pasteur, conception et fabrication de vaccins, information vaccination | Dossiers de presse [Internet]. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur: http://sanofipasteur.com/fr/espace_presse/dossiers_de_presse/zoom_sur_la_dengue/
11. Chawla P, Yadav A, Chawla V. Clinical implications and treatment of dengue. *Asian Pac J Trop Med*. mars 2014;7(3):169-78.
12. Low JGH, Ong A, Tan LK, Chaterji S, Chow A, Lim WY, et al. The Early Clinical Features of Dengue in Adults: Challenges for Early Clinical Diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 31 mai 2011;5(5):e1191.
13. Haute Autorité de Santé - Diagnostic biologique direct précoce de la dengue par détection génomique du virus avec RT-PCR (transcription inverse et amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne) [Internet]. [cité 22 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1253629/fr/diagnostic-biologique-direct-precoce-de-la-dengue-par-detection-genomique-du-virus-avec-rt-pcr-transcription-inverse-et-amplification-genique-par-reaction-de-polymerisation-en-chaîne
14. de la C Sierra B, Kourí G, Guzmán MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol*. 2007;152(3):533-42.

15. Avirutnan P, Malasit P, Seliger B, Bhakdi S, Husmann M. Dengue virus infection of human endothelial cells leads to chemokine production, complement activation, and apoptosis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 déc 1998;161(11):6338-46.
16. Cardier JE, Mariño E, Romano E, Taylor P, Liprandi F, Bosch N, et al. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine*. 21 juin 2005;30(6):359-65.
17. Chuansumrit A, Chaiyaratana W. Hemostatic derangement in dengue hemorrhagic fever. *Thromb Res*. janv 2014;133(1):10-6.
18. Halstead SB. Etiologies of the experimental dengues of Siler and Simmons. *Am J Trop Med Hyg*. 1974;23(5):974-82.
19. Fatiha Najjioullah, Florent Viron. diagnostic biologique de la dengue [Internet]. 2012 [cité 22 oct 2015]. Disponible sur: http://www.jle.com/download/--vir-291791-diagnostic_biologique_de_la_dengue-Vij2-H8AAQEAAAQPWekAAAAC.pdf
20. Holmes EC, Twiddy SS. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect Genet Evol*. mai 2003;3(1):19-28.
21. Wang E, Ni H, Xu R, Barrett ADT, Watowich SJ, Gubler DJ, et al. Evolutionary Relationships of Endemic/Epidemic and Sylvatic Dengue Viruses. *J Virol*. avr 2000;74(7):3227-34.
22. CDC - Epidemiology - Dengue [Internet]. [cité 16 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/>
23. Hotta S. Experimental Studies on Dengue I. Isolation, Identification and Modification of the Virus. *J Infect Dis*. 1 janv 1952;90(1):1-9.
24. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev*. 7 janv 1998;11(3):480-96.
25. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 25 avr 2013;496(7446):504-7.
26. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 7 août 2012 [cité 19 sept 2015];6(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3413714/>
27. OMS | Dengue et dengue sévère [Internet]. WHO. [cité 19 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/fr/>
28. WHO. Dengue bulletin Volume 38, 2014 [Internet]. 2014. Disponible sur: http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B5158.pdf
29. Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clin Epidemiol*. 20 août 2013;5:299-309.
30. Arima Y, Edelstein ZR, Han HK, Matsui T. Epidemiologic update on the dengue situation in the Western Pacific Region, 2011. *West Pac Surveill Response J WPSAR*. 14 mai 2013;4(2):47-54.

31. Dengue: Annual Cases Reported of Dengue [Internet]. [cité 21 sept 2015]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=6290&Itemid=40734&lang=en
32. Were F. The dengue situation in Africa. *Paediatr Int Child Health*. mai 2012;32(s1):18-21.
33. WHO Bureau régional de la méditerranée orientale. Dengue : call for urgent interventions for a rapidly expanding emerging disease. 2011.
34. Données épidémiologiques / Dengue / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Donnees-epidemiologiques>
35. Chikungunya et dengue - Données de la surveillance renforcée en 2015 / France métropolitaine / Données épidémiologiques / Dengue / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 12 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Donnees-epidemiologiques/France-metropolitaine/Chikungunya-et-dengue-Donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-2015>
36. Société de Médecine des Voyages (SMV), Société Française de Parasitologie (SFP). Protection personnelle antivectorielle ou Protection contre les insectes piqueurs et les tiques [Internet]. 2010 [cité 2 nov 2015] p. 36. Disponible sur: <http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>
37. De la dengue et de ses vecteurs - Vecteurs | www.ilm.pf [Internet]. [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>
38. Guagliardo SA, Barboza JL, Morrison AC, Astete H, Vazquez-Prokopec G, Kitron U. Patterns of Geographic Expansion of *Aedes aegypti* in the Peruvian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 7 août 2014 [cité 29 oct 2015];8(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4125293/>
39. Kaufman CZ and P. Yellow fever mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus) (Insecta: Diptera: Culicidae) [Internet]. 2014 [cité 28 oct 2015]. Disponible sur: <http://edis.ifas.ufl.edu/in792>
40. ITIS Standard Report Page: *Aedes aegypti* [Internet]. [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=126240
41. Home :: Vector Control :: Mosquito Information :: Mosquito General Info [Internet]. [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.maricopa.gov/EnvSvc/VectorControl/Mosquitos/MosqInfo.aspx>
42. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne A, Shearer FM, Brady OJ, et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Sci Data* [Internet]. 7 juill 2015 [cité 3 nov 2015];2. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493829/>
43. CDC - Mosquito Main aquatic habitats - Dengue [Internet]. [cité 3 nov 2015]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/dengue/entomologyEcology/m_habitats.html

44. Vazquez-Prokopec GM, Stoddard ST, Paz-Soldan V, Morrison AC, Elder JP, Kochel TJ, et al. Usefulness of commercially available GPS data-loggers for tracking human movement and exposure to dengue virus. *Int J Health Geogr.* 30 nov 2009;8:68.
45. Global Invasive Species Database [Internet]. [cité 5 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.issg.org/database/species/search.asp?st=100ss&fr=1&str=&lang=EN>
46. JEANNIN C, JOURDAIN F. *Aedes albopictus*, le moustique tigre. Sciences; 2013.
47. Je m'informe sur le moustique-tigre [Internet]. [cité 6 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/Je-m-informe-sur-le-moustique.181331.0.html>
48. Vacus G. Expansion géographique d'*Aedes albopictus* [Internet]. 2012 [cité 6 nov 2015]. Disponible sur: http://www.inma.fr/files/file/diplome/dip_mem/dip_mem_2012_26_vacus.pdf
49. VIRUS DE LA DENGUE - Agent de la Dengue [Internet]. [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCDengue?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCDengue?OpenDocument)
50. Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev.* oct 1990;3(4):376-96.
51. Chu Jang Hann J. Basic Virology of Dengue virus [Internet]. [cité 18 nov 2015]. Disponible sur: ftp://ftp.wpro.who.int/scratch/DSE/4th%20Asia-Pacific%20Dengue%20Workshop/Training%20Materials/Group%201-%20Laboratory%20Surveillance/1%20September%202014/L4-%20Basic%20Virology%20of%20Dengue%20Virus_JustinChu.pdf
52. UniversitätsKlinikum Heidelberg: 1. Genome Organization & Viral Protein Expression [Internet]. [cité 19 nov 2015]. Disponible sur: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/1-Genome-Organization-Viral-Protein-Expression.104949.0.html>
53. Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut J, Smit JM. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cell Mol Life Sci CMLS.* août 2010;67(16):2773-86.
54. Joshi V, Mourya DT, Sharma RC. Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of *Aedes aegypti* mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg.* août 2002;67(2):158-61.
55. Rosen L, Shroyer DA, Tesh RB, Freier JE, Lien JC. Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg.* sept 1983;32(5):1108-19.
56. ispwiv, fédération wallonie bruxelles. Dengue [Internet]. 2014 [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/dengue.pdf>
57. Broad Antiviral Activity of Carbohydrate-Binding Agents Against Dengue Virus Infection | InTechOpen [Internet]. [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/carbohydrates-comprehensive-studies-on-glycobiology-and-glycotechnology/broad-antiviral-activity-of-carbohydrate-binding-agents-against-dengue-virus-infection>
58. Ramasamy R, Surendran SN. Global climate change and its potential impact on disease transmission by salinity-tolerant mosquito vectors in coastal zones. *Front Physiol.* 2012;3:198.

59. Naish S, Dale P, Mackenzie JS, McBride J, Mengersen K, Tong S. Climate change and dengue: a critical and systematic review of quantitative modelling approaches. *BMC Infect Dis.* 2014;14:167.
60. IPCC - Intergovernmental Panel on Climate Change [Internet]. [cité 23 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.ipcc.ch/ipccreports/tar/wg2/index.php?idp=361>
61. Reiter P, Lathrop S, Bunning M, Biggerstaff B, Singer D, Tiwari T, et al. Texas Lifestyle Limits Transmission of Dengue Virus. *Emerg Infect Dis.* janv 2003;9(1):86-9.
62. Plus de 1,1 milliard de touristes ont voyagé à l'étranger en 2014 | Organisation Mondiale du Tourisme OMT [Internet]. [cité 24 nov 2015]. Disponible sur: <http://media.unwto.org/fr/press-release/2015-01-27/plus-de-11-milliard-de-touristes-ont-voyage-l-etranger-en-2014>
63. Ministère de l'économie. 2015 Chiffres clés tourisme édition 2015 [Internet]. [cité 24 nov 2015]. Disponible sur: http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/stats-tourisme/chiffres-cles/2015-Chiffres-cles-tourisme-FR.pdf
64. Grady D, Thiemann C, Brockmann D. Robust classification of salient links in complex networks. *Nat Commun.* 2012;3:864.
65. Gubler DJ. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21st Century. *Trop Med Health.* déc 2011;39(4 Suppl):3-11.
66. Louis VR, Phalkey R, Horstick O, Ratanawong P, Wilder-Smith A, Tozan Y, et al. Modeling tools for dengue risk mapping - a systematic review. *Int J Health Geogr.* 2014;13:50.
67. Rogers DJ, Suk JE, Semenza JC. Using global maps to predict the risk of dengue in Europe. *Acta Trop.* janv 2014;129:1-14.
68. Points sur les connaissances / Dengue / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 4 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Points-sur-les-connaissances>
69. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction plan anti dissémination du chikungunya et de la dengue - Instruction et Guide chik dengue 16 avril 2015.pdf [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_et_Guide_chik_dengue_16_avril_2015.pdf
70. Septfonds A, Noël H, Leparc-Goffart I. Bulletin épidémiologique hebdomadaire : Surveillance du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine, 2014. *BEH* [Internet]. 28 avr 2015 [cité 17 mars 2016];(13-14). Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/13-14/2015_13-14_1.html
71. DGE. Analyses : Bilan du tourisme en 2013 [Internet]. Martine Automne; 2014 [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/stats-tourisme/bilans/2014-11-Bilan-tourisme-2013.pdf
72. Réseaux de surveillance | EID Mediterranee [Internet]. [cité 9 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.eid-med.org/page/reseaux-de-surveillance>

73. Entente Interdépartementale Rhône-Alpes pour la Démoustication [Internet]. [cité 9 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.eid-rhonealpes.com/nuisances.htm>
74. Surveillance entomologique [Internet]. [cité 9 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.ars.guadeloupe.sante.fr/Surveillance-entomologique.159456.0.html>
75. OMS. Seminar on the ecology, etiology, biology, control and eradication of *Aedes aegypti* [Internet]. 1965 [cité 21 déc 2015]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76517/1/VC_Aedes_Sem_9.65_eng.pdf
76. 1968 dfa aedes aegypti - Recherche Google [Internet]. [cité 21 déc 2015]. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=1968+dfa+aedes+aegypti&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=dMN3Vty-G8GHAP6vsfAI
77. EID méditerranée. plaquette strategie operationnelle de lutte contre le moustique tigre [Internet]. 2015 [cité 21 déc 2015]. Disponible sur: http://www.eid-med.org/sites/default/files/plaquette_strategie_operationnelle.pdf
78. ARS, EID Atlantique, prefet de la gironde. Dossier de presse. Le moustique tigre en gironde : point de situation [Internet]. 2015 [cité 21 déc 2015]. Disponible sur: http://www.gironde.fr/upload/docs/application/pdf/2015-05/dp_moustiquetigre_33_2015_def.pdf
79. Contrôle sélectif | EID Mediterranee [Internet]. [cité 2 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.eid-med.org/page/controle-selectif>
80. Riviere F, Thirel R. La présentation du copépoïde MESOCYCLOPS LEUCKARTI PILOSA (CRUSTACEA) sur les larves de Aedes (STEGOMYIA) AEGYPTI et de AE. (ST.) POLYNESESIENSIS (DIP. : CULICIDAE) : essais préliminaires d'utilisation comme agent de lutte biologique - 24589.pdf. 1981 [Internet]. [cité 2 janv 2016]; Disponible sur: http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_5/b_fdi_18-19/24589.pdf
81. Lot-et-Garonne : des chauves-souris contre les moustiques-tigres - SudOuest.fr [Internet]. [cité 16 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.sudouest.fr/2016/02/26/batman-joker-con-tre-le-tigre-2284442-3755.php>
82. Bonizzoni M, Gasperi G, Chen X, James AA. The invasive mosquito species *Aedes albopictus*: current knowledge and future perspectives. *Trends Parasitol.* sept 2013;29(9):460-8.
83. EUR-Lex - 121178 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 11 janv 2016]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=URISERV%3A121178>
84. Charpentier G. Antennae : Les répulsifs contre les insectes hématophages [Internet]. 2006 [cité 11 janv 2016]. Disponible sur: http://seq.qc.ca/antennae/archives/articles/Article_13-2-Hematophages_et_repulsifs.pdf
85. Combemale P. La prescription des répulsifs [Internet]. *Med. Trop.* 2001 61 ; 99-103; 2001 [cité 11 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/MedSanteTrop/2001/61.1/099-103%20La%20prescription%20des%20r%C3%A9pulsifs%20\(Combemale\).pdf](http://www.jle.com/fr/MedSanteTrop/2001/61.1/099-103%20La%20prescription%20des%20r%C3%A9pulsifs%20(Combemale).pdf)

86. Les huiles essentielles sont-elles dangereuses? [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 12 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.centreantipoisons.be/autre/les-huiles-essentielles-sont-elles-dangereuses>
87. InVS. BEH : Recommendations sanitaires pour les voyageurs, 2015 [Internet]. InVS; 2015 [cité 15 janv 2016]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/reco/pdf/2015_reco.pdf
88. Revue Prescrire, article en une, Mieux se protéger des infections liées aux moustiques, juin 2008 [Internet]. [cité 12 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierSeProtegerMoustiques.php>
89. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med.* 4 juill 2002;347(1):13-8.
90. Rodriguez SD, Drake LL, Price DP, Hammond JI, Hansen IA. The Efficacy of Some Commercially Available Insect Repellents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *J Insect Sci* [Internet]. 6 oct 2015 [cité 12 janv 2016];15(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667684/>
91. Izri A, Konate L, Dieng Y. Efficacité de l'association E T(20%)etE H D(1 5 %)contre les piqûres de moustiques. [Internet]. 2001 [cité 15 janv 2016]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?q=Efficacit%C3%A9+de+l%E2%80%99associationD+E+E+T\(20%25\)etE+H+D\(+1+5+%25+\)contre+les+piq%C3%BBres+de+moustiques.&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=5wuZVvfNDsWnU6GLrAF#q=Efficacit%C3%A9+de+l%27association+E+T\(20%25\)etE+H+D\(+1+5+%25+\)contre+les+piq%C3%BBres+de+moustiques](https://www.google.fr/search?q=Efficacit%C3%A9+de+l%E2%80%99associationD+E+E+T(20%25)etE+H+D(+1+5+%25+)contre+les+piq%C3%BBres+de+moustiques.&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=5wuZVvfNDsWnU6GLrAF#q=Efficacit%C3%A9+de+l%27association+E+T(20%25)etE+H+D(+1+5+%25+)contre+les+piq%C3%BBres+de+moustiques).
92. Lundwall E, Pannetier C, Corbel V. Paludisme : se protéger des piqûres d'anophèles [Internet]. *La revue du praticien*; 2005 [cité 15 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/dus/diumedvoyages/Lundwall1.pdf>
93. Guy B, Saville M, Lang J. Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue [Internet]. *Virologie*; 2010 [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: http://www.jle.com/download/--vir-286382-developpement_d_un_vaccin_tetravalent_contre_la_dengue-Vq85pH8AAQEAAFIbJXIAAAAG.pdf
94. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):113-23.
95. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 11 oct 2014;384(9951):1358-65.
96. Ordre national des pharmaciens. Image et attachement des Français à la profession de pharmacien Enquête quantitative réalisée pour l'Ordre national des pharmaciens. [Internet]. 2009 [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/7142896-Image-et-attachement-des-francais-a-la-profession-de-pharmacien-enquete-quantitative-realisee-pour-l-ordre-national-des-pharmaciens.html>
97. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>

98. Dupuy M. Les nouvelles missions du pharmacien d'officine apportées par la loi Hôpital-Patient-Santé-Territoire, illustrées par l'entretien pharmaceutique des patients insuffisants respiratoires [Internet]. Université de Rouen UFR de Médecine et de Pharmacie; 2014 [cité 3 févr 2016]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01075406/document>
99. GIPHAR. Les français et la pharmacie [Internet]. 2014 [cité 9 févr 2016]. Disponible sur: http://www.ifop.com/media/poll/2673-1-study_file.pdf
100. Sorge F, Imbert P, Laurent C, Minodier P, Banerjee A, Khelifaoui F, et al. [Children arthropod bites protective measures: insecticides and repellents]. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. déc 2007;14(12):1442-50.
101. CRAT. Répulsifs-Grossesse et Allaitement [Internet]. [cité 8 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/spip.php?article444>

ANNEXES :

Annexe 1 : Exemple de plaquette informative destinée aux professionnels de santé



Prévention de la dengue et du chikungunya en France métropolitaine

La dengue et le chikungunya sont des arboviroses tropicales transmises par des moustiques du genre *Aedes*. Elles sont en progression constante dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé estime à 50 à 100 millions le nombre annuel de cas de dengue, dont l'incidence a été multipliée par 30 au cours des cinquante dernières années. En décembre 2013, le virus chikungunya a été mis en évidence pour la première fois dans la zone Amérique-Caraïbes, dans la partie française de l'île de Saint-Martin. Il est responsable, depuis, d'une épidémie dans les Antilles françaises, qui diffuse dans les Caraïbes et menace le continent américain.

Introduit en France métropolitaine en 2004 dans les Alpes-Maritimes, le moustique vecteur *Aedes albopictus* est, en 2014, présent dans cinq régions¹ et sa zone d'implantation est en expansion constante.



Aedes albopictus est un moustique diurne surnommé « moustique tigre » en raison de ses rayures noires et blanches.

© EID - Méditerranée. Taille réelle.

Quand y penser ?

- Chez les personnes de retour depuis moins de quinze jours d'un séjour en zone de circulation de ces virus. Il s'agit majoritairement de la zone intertropicale.
- En métropole, dans les départements colonisés par *Aedes albopictus* et en cas de symptômes évocateurs, en l'absence d'autre point d'appel infectieux, car la présence du moustique vecteur rend possible une transmission autochtone à partir d'un cas virémique.

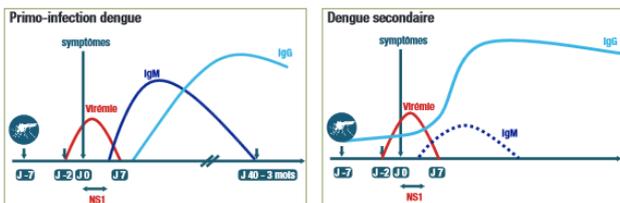
1. Au 1^{er} avril 2014, 18 départements sont placés en niveau 1 *albopictus*: Alpes-Maritimes, Alpes-de-Haute-Provence, Var, Haute-Corse, Corse-du-Sud, Bouches-du-Rhône, Vaucluse, Gard, Hérault, Aude, Pyrénées-Orientales, Haute-Garonne, Lot-et-Garonne, Gironde, Drôme, Ardèche, Isère et Rhône.

DENGUE

- de J0 à J5 : RT-PCR seule
- de J5 à J7 inclus : RT-PCR et sérologie
- après J7 : sérologie seule.

Un résultat IgM positif isolé manque de spécificité (possibilité de faux positifs) et nécessite d'être confirmé par un deuxième prélèvement, au plus tôt dix jours après le premier.

CINÉTIQUE DU VIRUS ET DES ANTICORPS AU COURS D'UNE INFECTION PAR LE VIRUS DE LA DENGUE



Le test de détection de l'antigène NS1 est indiqué *uniquement en zone d'épidémie* de J0 à J5 et un test AgNS1 négatif doit être confirmé par RT-PCR et/ou sérologie.

Traitement

Il n'existe pas de traitement antiviral de la dengue et du chikungunya. Le traitement est avant tout symptomatique, notamment antalgique ou antipyrétique. En cas de dengue, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués du fait du risque hémorragique.

Les dengues compliquées relèvent d'un traitement symptomatique hospitalier.

Pendant la phase de virémie (en moyenne sept jours à partir du début des signes), des mesures de protection individuelle doivent être appliquées chez le patient et son entourage (voir infra).

Signalement et déclaration obligatoire

La dengue et le chikungunya sont des maladies à déclaration obligatoire (DO) sur l'ensemble du territoire métropolitain et toute l'année. Dans les départements d'outre-mer, il existe des dispositifs de surveillance et de signalement spécifiques.

Dans les départements de métropole où *Aedes albopictus* est implanté et pendant sa période d'activité (du 1^{er} mai au 30 novembre), le plan ministériel anti-dissémination de la dengue et du chikungunya prévoit le signalement à l'agence régionale de santé (ARS) de tous les cas « suspects »

de dengue ou de chikungunya, en précisant si la personne a séjourné en zone de circulation de ces virus (cas importés) dans les quinze jours précédant le début des signes.

Ce signalement déclenche une enquête entomologique et, si nécessaire, des actions de lutte antivectorielle pour prévenir une transmission locale à partir de ces cas importés.

La liste des départements dans lesquels la transmission des données est obligatoire peut être modifiée en cas d'épidémie.

Diagnostic clinique

> Dengue

- Incubation de 4 à 7 jours en moyenne (maximum 12 jours).
- Asymptomatique dans 50 à 80 % des cas.
- Fièvre > 38,5 °C d'apparition brutale ET au moins un signe algique : asthénie, céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies, douleurs rétro-orbitaires, douleurs musculo-articulaires (en l'absence d'autre point d'appel infectieux). La dengue peut se compliquer de forme hémorragique, de choc hypovolémique ou de défaillance viscérale. Cette phase critique survient classiquement au moment de la défervescence thermique, entre le 3^e jour et le 7^e jour, et comprend les signes suivants : douleurs abdominales, vomissements persistants, saignements muqueux, léthargie ou agitation, hépatomégalie.

> Chikungunya

- Incubation de 2 à 7 jours (maximum 15 jours).
- Asymptomatique dans 5 à 25 % des cas.
- Fièvre > 38,5 °C d'apparition brutale ET douleurs articulaires invalidantes (en l'absence de tout autre point d'appel infectieux), gonflement articulaire (« maladie de l'homme courbé »), manifestations cutanées (rash). Le chikungunya peut évoluer vers des formes chroniques. Selon les études, des douleurs articulaires persistent plusieurs mois chez 13 à 70 % des patients.

Diagnostic biologique

La symptomatologie clinique étant peu spécifique, le diagnostic doit être confirmé biologiquement.

Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue : DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. L'infection par un sérotype donné apporte une immunité définitive contre ce sérotype mais ne protège pas contre les autres. Le choix des examens de diagnostic biologique dépend du délai par rapport à la date de début des signes (J0). La RT-PCR2, désormais inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale, est réalisable jusqu'au 7^e jour suivant l'apparition des symptômes. Toute prescription doit être accompagnée de

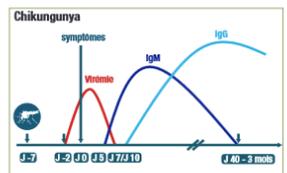
renseignements cliniques et chronologiques (date de début des signes, date du prélèvement). Elle n'est prise en charge que pour une symptomatologie évocatrice :

- chez un patient revenant d'une zone touchée par le virus de la dengue et/ou du chikungunya ;
- chez un patient se trouvant dans une zone d'activité du vecteur pendant une période d'activité du vecteur. Le diagnostic sérologique repose sur la détection d'IgM et d'IgG en fonction de leur cinétique d'apparition dans le temps.

CHIKUNGUNYA

CINÉTIQUE DU VIRUS ET DES ANTICORPS AU COURS D'UNE INFECTION PAR LE VIRUS DU CHIKUNGUNYA

- de J0 à J5 : RT-PCR seule
- de J5 à J7 inclus : RT-PCR et sérologie
- après J7 : sérologie seule
- un deuxième test sérologique est nécessaire à partir de J15.



2. Arrêté du 5 mars 2014 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la Sécurité sociale.

Protection individuelle et collective contre les moustiques

> Protection individuelle

Elle s'adresse aux personnes se rendant en zone endémique et aux patients résidant ou revenant d'une zone endémique, qui présentent des symptômes compatibles avec une dengue ou un chikungunya.

- Privilégier le port de vêtements adéquats, amples et longs.
- Utiliser des répulsifs cutanés.
- Utiliser des moustiquaires (moustiquaires de lit, de berceau), de préférence imprégnées, et penser à vérifier leur intégrité.
- Imprégner par un insecticide tissus et vêtements.
- Limiter les activités en extérieur en fin d'après-midi, au crépuscule et à l'aube (pic d'activité du moustique).

Les répulsifs anti-moustiques comprennent les répulsifs cutanés, les biocides insecticides pour tissu et les moustiquaires préimprégnées³.

> Protection collective

Suppression des gîtes larvaires, c'est-à-dire suppression de toute eau stagnante au domicile et autour.

- Vider les vases, les soucoupes des pots de fleurs ou les remplir de sable humide.
- Supprimer ou vider régulièrement les petits récipients pouvant contenir de l'eau dans les jardins.
- Rendre les bidons de récupération d'eau de pluie inaccessibles aux moustiques (les couvrir d'une moustiquaire ou d'un tissu fin), retourner les arrosoirs.
- Prévoir une pente suffisante pour que l'eau ne stagne pas dans les gouttières, veiller à la bonne évacuation des eaux de pluie.
- Ranger à l'abri de la pluie tous les stockages pouvant contenir de l'eau : pneus, bâches plastique, jeux d'enfants.

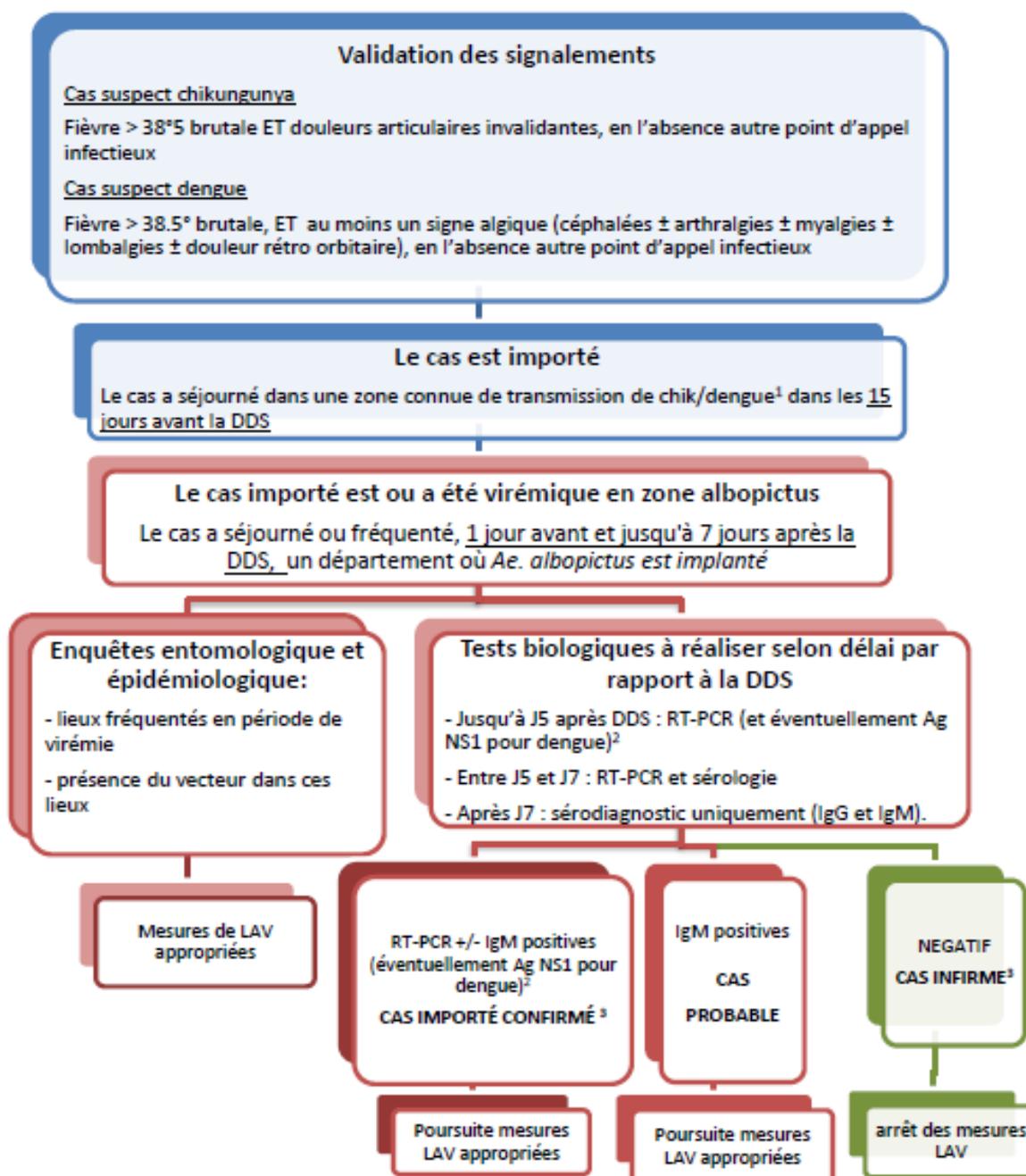
Pour plus d'informations

- Dossiers thématiques Dengue et Chikungunya du ministère des Affaires sociales et de la Santé : <http://www.sante.gouv.fr/moustiques-vecteurs-de-maladies.html>
- Dossier thématique Maladies transmises par les moustiques de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) : <http://www.inpes.sante.fr/index2.asp?page=10000/themes/maladies-moustiques/index.asp>
- Dossiers thématiques Dengue et Chikungunya de l'Institut de veille sanitaire : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle>
- Stratégie de diagnostic biologique de la dengue. Rapport du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20110121_dengue.pdf

Actualisation 2014 de ce document : direction générale de la Santé (DGS), Institut de veille sanitaire (InVS), Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes).
Coordination éditoriale : Khoudouja Chemal et Christine Jestin (Inpes).



Annexe 2 : Algorithme décisionnel devant un cas suspect importé de dengue (69)

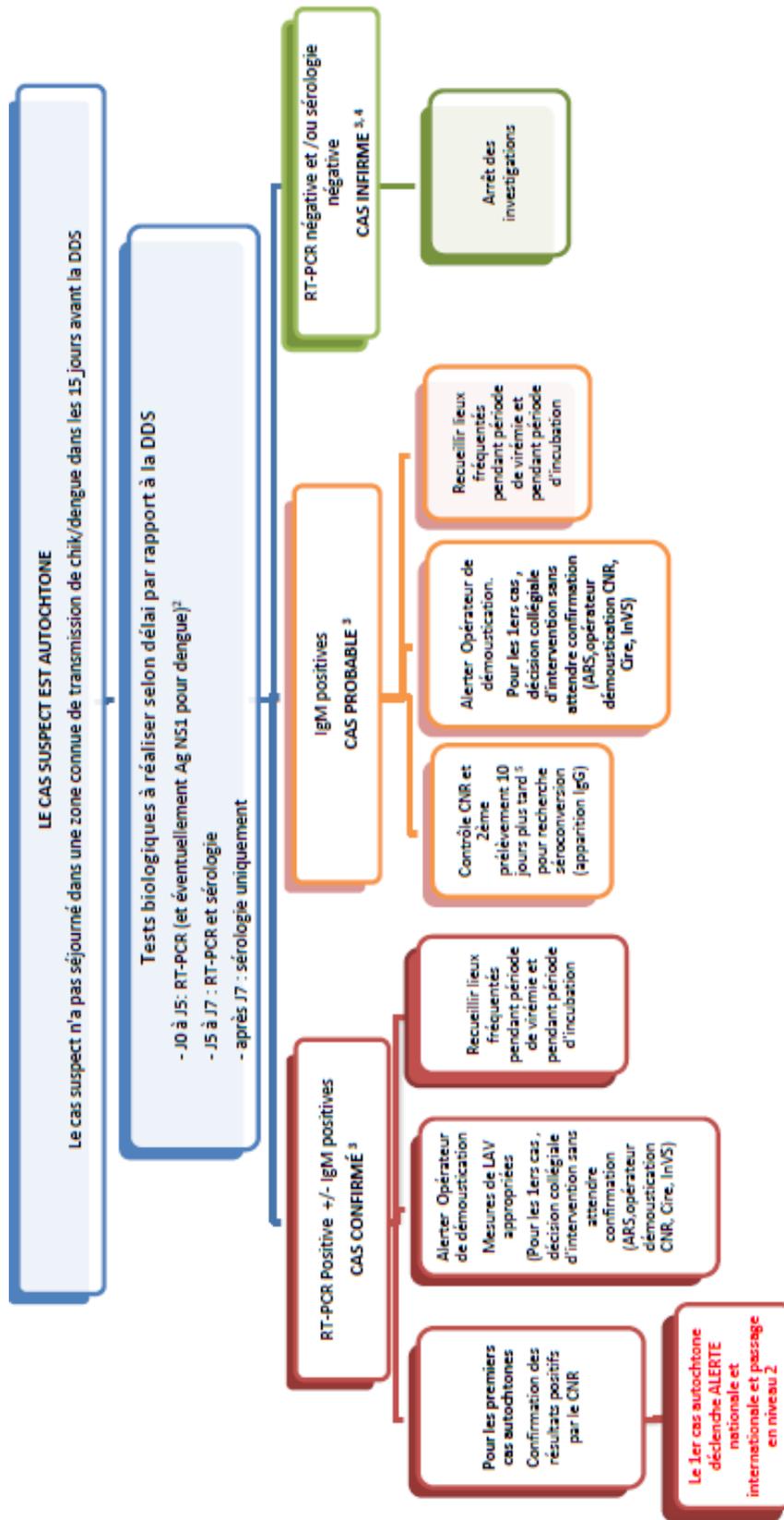


¹ : Une zone de transmission connue est habituellement une zone endémo-épidémique hors métropole (cf. figures 6 et 7). A noter que lorsqu'une transmission autochtone est mise en évidence en métropole la zone géographique affectée par cette transmission devient aussi une zone de transmission connue (niveau 2 et plus)

² : Test non recommandé en zone non endémique mais pratiqué par certains laboratoires et qui a son intérêt au retour de zones endémo-épidémiques

³ : les résultats des tests biologiques s'interprètent en fonction de la DDS

Annexe 3 : Algorithme décisionnel devant un cas suspect autochtone (69)



- 1 : En niveau 1 les cas autochtones ne sont pas signalés au stade de suspicion. L'ARS et la Cire ont connaissance de ces cas à l'étape du résultat biologique. A partir du niveau 1 les cas suspects probables autochtones doivent être signalés à l'ARS
- 2 : Test non recommandé en zone non endémique mais pratiqué par certains laboratoires
- 3 : Les résultats des tests biologiques s'interprètent en fonction de la DDS
- 4 : Si doute clinique et épidémiologique : Contrôle CNR et 2ème prélèvement 10 jours plus tard pour recherche séroconversion
- 5 : 10 jours après le 1^{er} prélèvement

Annexe 4 : Principaux lieux de pontes d'*Aedes Albopictus* (79)

HABITATS / SITUATIONS	GÎTES LARVAIRES
<p>1</p> <p>2</p> <p>Habitat individuel & Habitat collectif dense</p>	<p>Coupelles / Pots / Jardinières / Bacs à réserve d'eau Gamelles pour animaux Jouets pour enfants Pieds de parasol Bouturages Plis de bâches Eléments de décoration Pluviomètres Brouettes / Arrosoirs Seaux de jardinage, de chantier, de vendanges Pneumatiques Cendriers vides Poubelles Casseroles / Caisses / Récipients divers Récupérateurs / Fûts / Cuves / Citernes Chéneaux / Gouttières / Réceptacles pluviaux Siphons d'éviers / Bondes d'évacuation Rigoles / Regards / Bornes d'arrosage Boîtes de conserve métalliques / Cannelles / Gobelets / Tout autre petit récipient Déchets de chantier Piscines abandonnées Pièges à sable Bassins d'agrément Pompes de relevage Terrasses en dalles à plots Piscines et bâches</p>    
<p>3</p> <p>Campings</p>	<p>Collecteurs / Regards pluviaux Chéneaux <i>Mobil Home</i> Bassins Bondes d'arrosage Regards / Rigoles eaux de lavage (partie technique et sanitaire) Outils de jardinage Creux d'arbres Récupérateurs d'eau de pluie Coupelles et pots de fleurs</p>   
<p>4</p> <p>Voirie Espaces verts Espaces publics non bâtis</p>	<p>Bouches et plaques d'égouts Avaloirs d'eaux pluviales (avec retenue et piège à sable) Regards France télécom / tram Collecteurs réseau pluvial Séparateurs de voie Bornes & Plots de chantier / Godets d'engins Rigoles d'eau d'arrosage Bondes Arrosoirs Bassins / Fontaines Creux d'arbres Brouettes / Outillages / Matériels d'entretien</p>   
<p>5</p> <p>Patrimoine bâti public (ERP)</p>	<p>Avaloirs d'eaux pluviales Chéneaux / Réceptacles chéneaux Containers / Poubelles Toits terrasses Pots / Vases Fontaines / Bassins Creux d'arbres</p>  
<p>6</p> <p>Cimetières</p>	<p>Coupelles Pots Seaux Vases Statues Arrosoirs Points de prise d'eau Rigoles derrière pierres tombales Creux d'arbres</p>  
<p>7</p> <p>Commerces et activités à risques</p>	<p>Pots Vases Coupelles Bondes à réceptacle Bidons / Seaux Pneus Bâches Pièces détachées automobile (cf bouclier AV ou AR)</p>  

HABITATS / SITUATIONS	GÎTES LARVAIRES
<p>8 Bâts non résidentiels Friches urbaines</p>	<p>Toits terrasses Réceptacles chéneaux Réserves d'eau Avaloirs pluviaux Rigoles eaux de lavage Déchets à « ciel ouvert »</p> 
<p>9 Exploitations et friches agricoles</p>	<p>Bennes Bâches Réserves d'eau / Baignoires / Abreuvoirs Comportes Bidons / Fûts / Seaux Creux d'arbres</p> 
<p>10 Installations portuaires</p>	<p>Bâches de bateau Barques / Bateaux sur quai Pneus le long des ports Toits terrasses (capitainerie) Rails (grues de levage) Bondes de lavage Avaloirs d'eaux pluviales Bidons et autres matériels stockés dehors</p> 
<p>11 Constructions individuelles et collectives</p>	<p>Vides sanitaires Fosses septiques Toits terrasses Terrasses à plots</p> 

Annexe 5 : Synthèse des actions à mener par opérateurs :

PHASE DE L'INTERVENTION	ETAPES	OBJECTIFS	ACTIONS MISES EN ŒUVRE
1. Préparation de l'intervention	Périmètre d'intervention	Définition d'une zone d'intervention adaptée au contexte : cas isolé, en foyer simple ou multiple	Analyse des ressources disponibles Analyse des actions de LAV déjà menées en cas de foyers Choix du périmètre en concertation avec l'ARS
	Cartographie et suivi des données	Edition de la zone d'intervention Recherche des données environnementales connues sur la zone si disponibles Compilation des données sur les actions déjà menées	Dessin de la zone selon le périmètre choisi Intégration des données environnementales disponibles Intégration des données de LAV Préparation des rapports d'action
	Enquête entomologique	évaluer la présence du vecteur pour définir le risque de transmission	Collecte préalable des informations nécessaires à la décision (pièges positifs...) Echanges avec les partenaires Consignation des données
	Recherche des contraintes de traitement aduiticide	Récolter les informations sur le terrain sur rucher, bassin piscicole, agriculture biologique, captage d'eau etc, (de visu, si accessibles) non connus initialement et contrôle des données connues Limiter les impacts non-intentionnels de l'intervention	Prise de contact et entretien avec la personne Consignation des données Recommandations auprès du gestionnaire du site sensible pour la protection de son activité
	Prospection entomologique et lutte contre les gîtes	Recenser les gîtes larvaires productifs en <i>Ae. albopictus</i> en leur attribuant une typologie	Eliminer les gîtes larvaires Pulvérisation de larvicide avec un appareil portatif pour les gîtes ne pouvant être éliminés
2. Prospection et définition de l'intervention	Campagne d'information, réalisée conjointement si possible	Informier les partenaires (collectivités locales) et la population de la zone d'intervention Informier sur le traitement spatial Transmettre le message de prévention aux personnes atteintes ou potentiellement exposées à une arbovirose	Prise de contact Message de protection contre les piqûres (délivré par l'ARS et l'OPD) Message de protection vis-à-vis des produits insecticides Transmission de la carte prévisionnelle et des modalités de traitement aux ARS, Conseil départemental et DREAL
	3. Traitement aduiticide	Choix de l'aduiticide	Possibilité de choix selon contraintes environnementales Limiter les impacts non-intentionnels en garantissant l'efficacité des traitements
Traitement péri domiciliaire		Thermonubilisation dans l'espace péri-domiciliaire (adresse du cas et maisons contiguës), selon la configuration de la zone	Préparation de l'intervention Information préalable des personnes présentes et des voisins Traitement Consignation des données
Pulvérisation spatiale d'aduiticide		Eliminer des moustiques adultes par épandage de produit insecticide aduiticide à l'échelle de la zone en Ultra Bas Volume (UBV)	Préparation de l'intervention Information préalable des personnes présentes et des voisins Traitement Consignation des données
Recherche des absents		Augmenter l'exhaustivité du contrôle de la zone	Traitement Consignation des données Planification sur plusieurs jours ciblée sur les personnes absentes lors des contrôles précédents (cas autochtones)
4. Rattrapage de la phase de prospection			

Annexe 6 : Description des modes opératoires associés aux différents niveaux de plan

modes opératoires	niveau albopictus 1	niveau albopictus 2	niveau albopictus 3	niveau albopictus 4	niveau albopictus 5
périmètre	150m en intégrant les données historiques et les retours du terrain	150m en intégrant les données historiques et les retours du terrain	fusion des périmètres des cas du foyer adaptée à la morphologie urbaine	fusion des périmètres adaptée à la morphologie urbaine	
cartographie et rétro information	rapport systématique et individuel	rapport systématique et individuel	selon rythme et nombre de signalements: rapport systématique et individuel - bilan des actions par foyers	rapport des actions par foyers	
prospection entomologique et lutte antilarvaire	oui si absence de connaissances préalables (piège pondoir positif, enquête antérieure...)	oui , idem	oui, idem	oui, idem	
recherche des contraintes de traitement adulteicide	oui pour informer les propriétaires afin d'appliquer des mesures de prévention	oui pour informer les propriétaires afin d'appliquer des mesures de prévention	oui pour informer les propriétaires afin d'appliquer des mesures de prévention	oui pour informer les propriétaires afin d'appliquer des mesures de prévention	
campagne d'information	oui pour la prévention des gîtes et des piqûres	oui pour la prévention des gîtes et des piqûres	oui pour la prévention des gîtes et des piqûres. Mobilisation de relais dans les quartiers touchés	oui pour la prévention des gîtes et des piqûres. Mobilisation de relais dans les quartiers touchés	dans les foyers : non applicable car arrêt de la gestion individuelle des cas - procédure maintenue autour des cas isolés
traitement péridomiciliaire	Oui dans périmètre rapproché (~50m autour du cas, selon la configuration du terrain)	Oui dans périmètre rapproché (~50m autour du cas)	oui selon rythme des signalements et taille du foyer - uniquement dans périmètre rapproché (~50m autour du cas)	oui selon rythme des signalements et taille des foyers - uniquement dans périmètre rapproché (~50m autour du cas)	
recherche des absents	Oui, à proximité immédiate du cas si nécessité absolue pour l'efficacité du traitement	Oui, sur 2-3 jours, autour du cas initial sur un pourcentage de la surface considérée. Un passage en journée, un le soir.	Oui, sur 2-3 jours	Oui, sur 2-3 jours	
traitement spatial du périmètre	1 pulvérisation	2 pulvérisations à 3-4 jours d'intervalle autour des cas autochtones	2 pulvérisations espacées de 3-4 jours dans chaque foyer - poursuite des actions tant qu'il y a des cas autochtones	2 pulvérisations espacées de 3-4 jours dans chaque foyer - poursuite des actions tant qu'il y a des cas	
choix de l'adulticide	selon contraintes environnementales et efficacité de l'alternative (ex : pyréthre naturel)	Deltaméthrine	Deltaméthrine	Deltaméthrine	

Annexe 7 : Enquête réalisée auprès de 116 personnes choisis aléatoirement dans la rue Sainte Catherine, Bordeaux

Femme < 50ans	Femme > 50 ans
Homme < 50 ans	Femme > 50 ans

Enquête :

➤ Habitez-vous en Aquitaine ?

OUI	NON
-----	-----

Si oui,

Connaissez-vous le moustique tigre (*Aedes albopictus*) ?

OUI	NON
-----	-----

➤ Si oui, savez-vous s'il est implanté dans notre région ?

OUI	NON	NE SAIT PAS
-----	-----	-------------

➤ Savez-vous quelle maladie il peut transmettre ?

OUI	NON
-----	-----

➤ Pensez-vous qu'il y a un risque potentiel ?

OUI	NON	NE SAIT PAS
-----	-----	-------------

Pensez-vous pouvoir avoir un rôle à jouer dans la lutte contre le moustique ?

OUI	NON	NE SAIT PAS
-----	-----	-------------

Si oui, comment ?

➤ Protection personnelle

OUI	NON
-----	-----

➤ Lutte anti réservoir d'eau

OUI	NON
-----	-----

➤ Déclaration moustique tigre en ligne

OUI	NON
-----	-----

➤ Autres :

Demain, vous partez en voyage dans un pays du Sud (Afrique, Amérique du Sud, Asie) ;

Vers qui vous tournez vous pour avoir des conseils de prévention (palu, autres maladies) ?

➤ Médecin traitant

OUI	NON
-----	-----

➤ Santé voyage

OUI	NON
-----	-----

➤ Pharmacie

OUI	NON
-----	-----

➤ Personne

OUI	NON
-----	-----

➤ Autres (précisez)

Annexe 8 : Tableaux récapitulatifs des résultats de l'enquête

Questions :	Nombre OUI	Nombre NON	Nombre NE SAIT PAS	% OUI	% NON	% NE SAIT PAS
Connaissez vous le moustique tigre?	100	16		86,2	13,8	
Savez-vous s'il est implanté dans notre région?	53	20	43	45,7	17,2	37,1
Savez-vous quelle(s) maladie(s) il peut transmettre?	38*	78		32,8*	67,2	
Pensez-vous qu'il y a un risque potentiel?	60	26	30	51,7	22,4	25,9
Pensez vous avoir un rôle à jouer dans la lutte contre le moustique?	35	64	17	30,2	55,2	14,7
Par protection personnelle (répulsif, vêtements couvrants, prises, bougies, moustiquaires, ...)	34	82		29,3	70,7	
Par lutte anti-réservoir d'eau	21	95		18,1	81,9	
Par déclaration moustique tigre	1	115		0,9	99,1	
(Autres) prévention par campagne d'informations	9	107		7,8	92,2	
(Autres) éviter les zones à risques	1	115		0,9	99,1	
(Autres) limiter le réchauffement climatique	1	115		0,9	99,1	
Demain, vous partez en voyage dans un pays du Sud (Asie, Amérique du Sud, Afrique), vers qui vous tournez vous pour des conseils de prévention pour la santé?						
Médecin traitant	81	35		69,8	30,2	
Santé voyage	19	97		16,4	83,6	
Pharmacie	9	107		7,8	92,2	
Personnes	7	109		6,0	94,0	
(Autres) internet	11	105		9,5	90,5	
(Autres) entourage	10	106		8,6	91,4	
(Autres) infirmière	4	112		3,4	96,6	
(Autres) guide touristique	2	114		1,7	98,3	
(Autres) ARS	1	115		0,9	99,1	
(Autres) OMS	1	115		0,9	99,1	

Pathologies citée	OUI	NON	% OUI	%NON
DENV	4	112	3,4	96,6
CHIK	26	90	22,4	77,6
DENV+CHIK	8	108	6,9	93,1

*Tableau du détail des pathologies citées à la question « Savez-vous quelle(s) maladie(s) il peut transmettre ? »

Sexe et Age	Nombre	%
femme < 50	60	51,7
femme > 50	19	16,4
Homme < 50	27	23,3
Homme > 50	10	8,6

Tableau présentant le sexe ratio et l'âge moyen des personnes ayant acceptées de répondre

RÉSUMÉ :

La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques qui s'est propagée rapidement dans le monde ces dernières années. En 2014, il y aurait eu environ 390 millions de cas de dengue. Cette pathologie présente une symptomatologie assez variée. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome grippal mais elle peut nécessiter une hospitalisation et dans de rares cas, entraîner le décès du patient.

Les changements climatiques en cours et à venir, l'urbanisation croissante et l'augmentation des déplacements humains permettent aux vecteurs de la dengue, *Aedes aegypti* et surtout *Aedes albopictus*, de coloniser de nouvelles régions.

Depuis quelques années, le moustique tigre est présent en dans presque tout le Sud de la France métropolitaine et il remonte progressivement sur le centre. En Aquitaine, la dengue d'importation représente 31 cas probables ou confirmés sur 2014-2015, d'où un risque de transmission autochtone.

En l'absence d'un traitement efficace de la dengue, les seuls moyens de prévention sont la lutte anti-vectorielle et la protection personnelle anti-vectorielle. L'apparition de cas autochtones de dengue et la propagation du moustique tigre en France métropolitaine traduisent l'insuffisance des moyens mis en œuvre. Organiser une « lutte anti moustique tigre » efficace et durable suppose l'adhésion et la participation de toute la population, et ceci le plus rapidement que possible.

Le pharmacien d'officine est un réel acteur de santé publique grâce à ses nouvelles missions. Ce professionnel de proximité est en capacité d'informer et d'éduquer la population, notamment sur la lutte anti-vectorielle et les moyens de protection anti-vectorielle.

MOTS CLÉS :

Dengue – CHU de Bordeaux – Pharmacien d'officine – 2014 – 2015 – Epidémiologie - Lutte anti-vectorielle – Répulsif - *Aedes albopictus* – Moustique tigre – Diagnostic de la dengue - PPAV

INTITULÉ DE L'UFR :

Université de Bordeaux

UFR des Sciences Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX Cedex