

*UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT*  
*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-*

*ANNEE: 2017*

*THESE N°: 62*

# LA DENGUE

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Ahmed OUBELHOUS**  
*Né le 04 Juillet 1986 à Ait Wigman*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES :** Arbovirus – Dengue – Aèdes – Fièvre – Vaccin.

## JURY

<b>Mr. M. ZOUHDI</b> Professeur de Microbiologie	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. Y. SEKHSOKH</b> Professeur de Microbiologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. S. EL HAMZAOUI</b> Professeur de Microbiologie	} <b>JUGES</b>
<b>Mme. M. NAZIH</b> Professeur d'Hématologie Biologique	
<b>Mme. M. CHADLI</b> Professeur de Microbiologie	

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUHA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie



Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**  
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie



Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid

Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale



Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique

Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique



*(mise en disponibilité)*

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique

Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel

Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie

Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale



Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr. ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr. TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*

Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne



Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*

Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie

Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahti  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

\**Enseignants Militaires*



## **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

### **\*Enseignants Militaires**

## **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

*\*Enseignants Militaires*

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootchnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

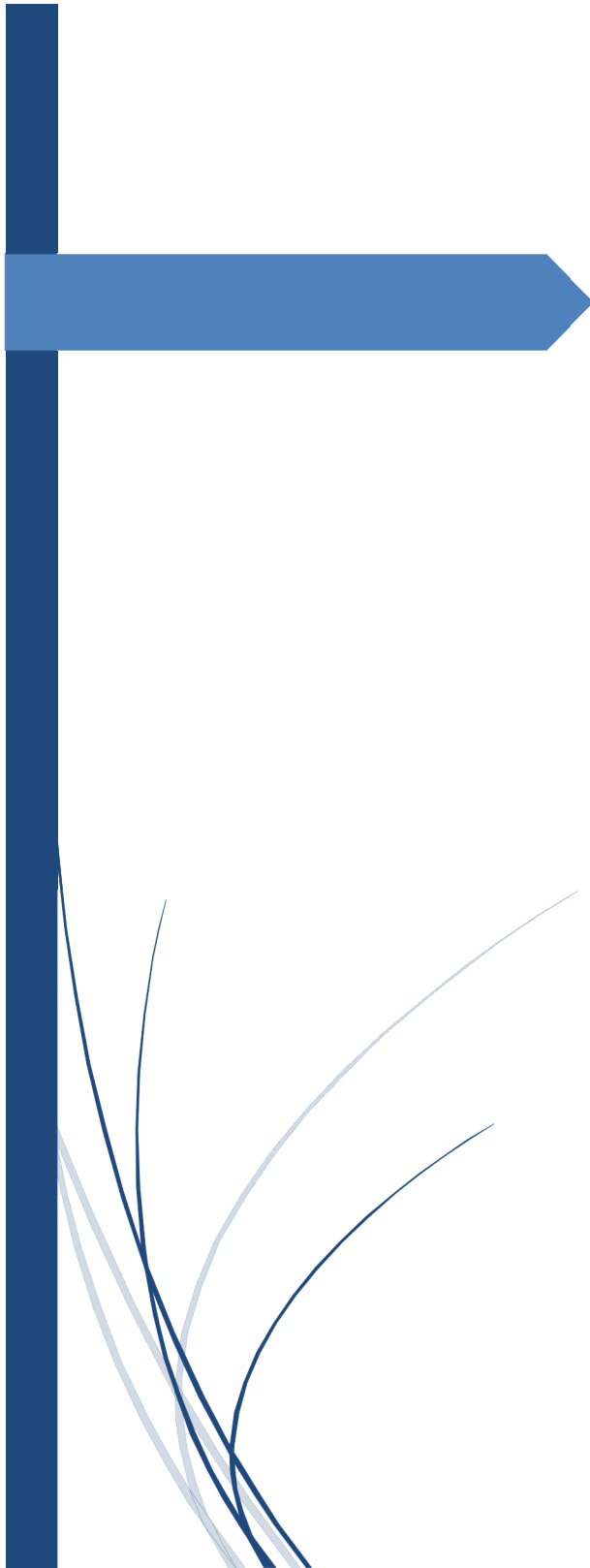
Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





# *Remerciements*

*A notre maître et Président de thèse :*

*Monsieur Mimoun ZOUHDI*

*Professeur de microbiologie*

*A l'hôpital Avicenne de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites  
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Vous nous avez accueillis avec simplicité, bonté et gentillesse.*

*Vous serez, pour nous, l'exemple de droiture et de sérieux  
dans l'exercice de la profession.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur  
et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration  
et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime  
et notre profond respect.*

*A notre maitre et Rapporteur de thèse*

*MONSIEUR Yassine SEKHSOKH*

*Professeur de microbiologie*

*A l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance, pour  
l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.*

*Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux. Nous  
espérons être dignes de votre confiance.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos vifs  
remerciements et de notre estime.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame Sakina ELHAMZAOUI*

*Professeur de microbiologie*

*A l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité  
et d'une grande gentillesse.*

*Veillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame Mona NAZIH*

*Professeur d'hématologie*

*A l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur  
que vous nous faites en siégeant dans ce jury.*

*Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre  
dévouement professionnel sans limites soient  
pour nous un exemple à suivre.*

*Veillez trouvez, chère Maître, le témoignage de notre grande  
estime et de notre sincère reconnaissance.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame Mariama CHADLI*

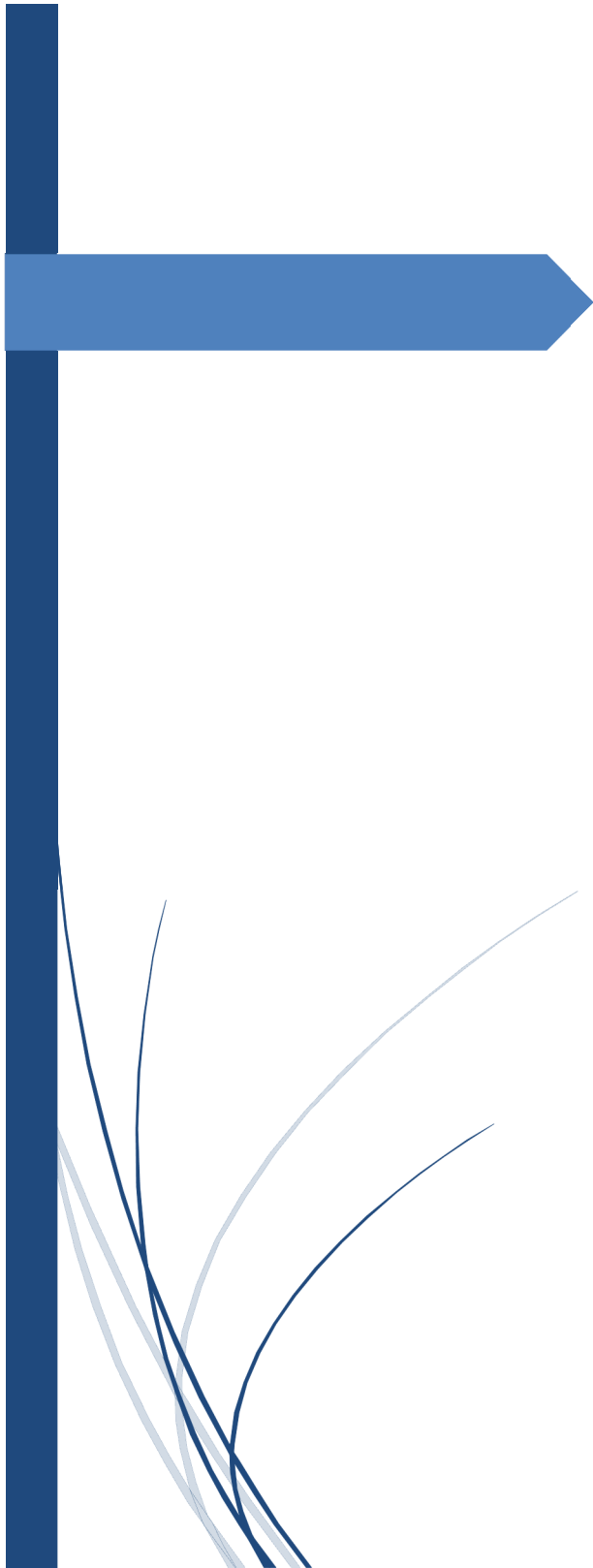
*Professeur de microbiologie*

*A l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège  
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité  
et d'une grande gentillesse.*

*Veillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail le  
témoignage de notre haute considération, de notre profonde  
reconnaissance et de notre sincère respect.*



*Dédicaces*

*A ma chère mère*

*Khadija BOUDERKA*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.  
A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer  
mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance  
pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez  
enduré afin de pouvoir nous éduquer et pour nous voir heureux.*

*Vous avez été et vous serez toujours un exemple à suivre  
pour qualités humaines, votre générosité et votre grand cœur.*

*Vous m'avez appris le sens du travail,  
de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Vos encouragements et vos prières m'ont toujours  
soutenu et guidé.*

*Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie  
de voir aboutir vos espoirs et j'espère ne jamais vous décevoir.  
Puisse dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie,  
santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum  
de ce que je vous dois.*

*Que dieu vous garde pour que demeuriez  
le flambeau illuminant mon chemin*

*Je vous dédie ce travail qui grâce à vous a pu voir le jour.*

*Je vous adore*

*Que Dieu vous protège*

*A mon cher père*

*Mohamed OUBELHOUS*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect,  
mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices  
que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.  
Vous avez été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire,  
l'ami et le conseiller.*

*Vous m'avez appris le sens du travail, de l'honnêteté,  
de l'engagement, du sérieux et de la responsabilité.  
Vos encouragements m'ont toujours soutenu et guidé.*

*Vos prières pour moi étaient*

*d'un grand soutien tout au long de mes études.*

*J'espère réaliser ce jour un de vos rêves et être digne  
de votre nom, de votre éducation, de votre confiance  
et des hautes valeurs que vous m'avez inculqué.*

*Je ferai de mon mieux afin que vous soyez toujours fier de moi.  
J'implore dieu qu'il vous garde, vous procure santé, prospérité, bonheur  
et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau  
illuminant mon chemin*

*Je vous dédie ce travail qui grâce à vous a pu voir le jour*

*Je vous adore*

*Que Dieu vous protège*

*A mes chers frères*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande  
affection et attachement.*

*Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.*

*Et que nous restions unis et fidèles à l'éducation  
que nos chers parents nous ont inculqué.*

*Que ce travail soit le symbole de toute l'affection  
et tout le respect que je vous porte.*

*Je suis et je serai toujours fière de vous.*

*Que Dieu vous protège*

*A mes chères sœurs*

*J'implore dieu qu'il vous apporte le bonheur  
et vous aide à réaliser vos vœux.*

*Que ce travail soit le symbole de toute l'affection  
que je vous porte.*

*Je suis et je serai toujours fier de vous,  
et je serai toujours à vos côtés pour vous soutenir.*

*Que Dieu vous protège*

*A la mémoire de mes chers grands parents*

*J'aurais bien voulu qu'ils soient auprès de moi  
en ce moment, mais le destin en a voulu autrement.*

*J'espère que, du monde qui est leur maintenant, ils apprécient cet  
humble geste comme preuve de reconnaissance  
de la part d'une chère qui a toujours prié pour le salut de leurs âmes.  
Puisse dieu, le tout puissant, les accorde sa clémence et sa miséricorde.  
Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon amour éternel.*

*A ma grande famille*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude  
et reconnaissance avec tous mes vœux de bonheur et de santé.*

*Acceptez-là, l'expression de ma gratitude et mon respect.  
Puissent nos liens nouveaux se pérennisent et se consolident.*

*Fière d'être des vôtres.*

*A mes chers amis :*

*J'ai le plaisir de dédier à chacun de vous ce modeste travail.*

*J'espère que vous y trouverez l'expression  
de mes sentiments les plus sincères.*

*Merci pour votre présence, votre compréhension  
votre patience et vous encouragements.*

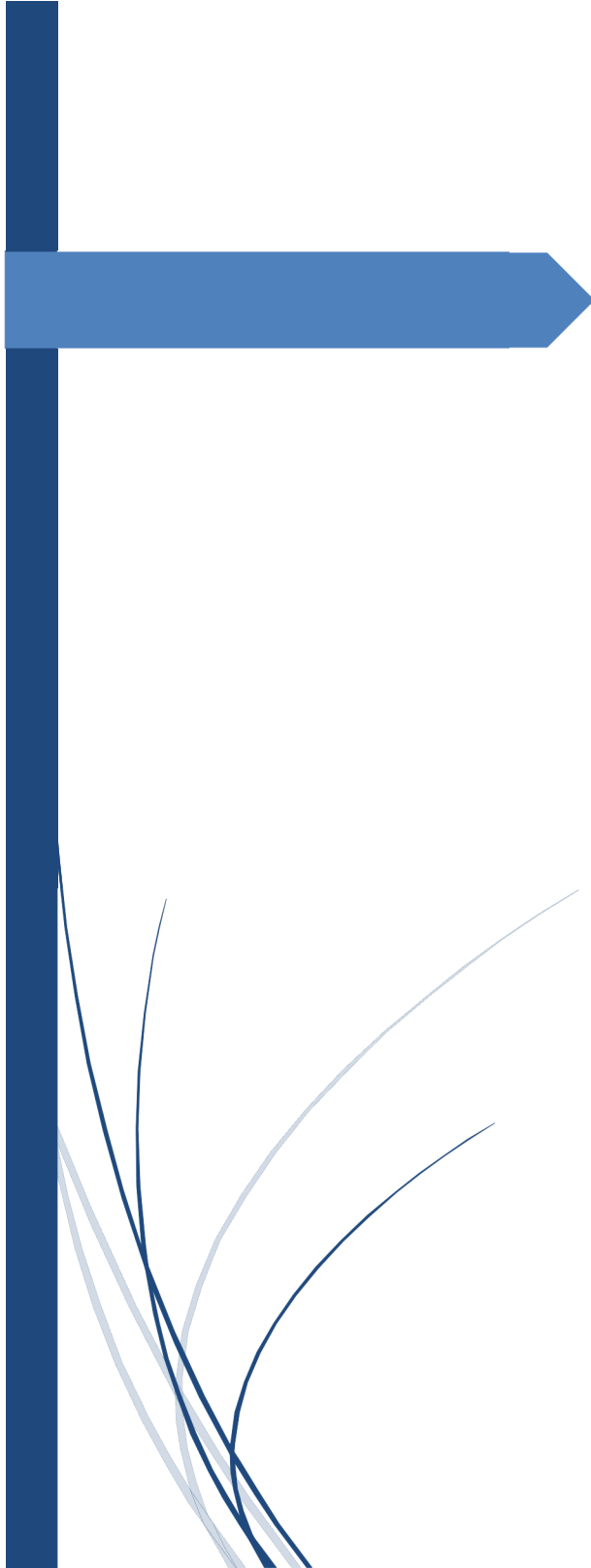
*Permettez-moi de saisir cette occasion pour exprimer  
mon profond respect et gratitude.*

*Puisse dieu vous comble de bonheur, de santé et de réussite*

*A tous mes chers enseignants  
A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin  
à l'élaboration de ce travail.  
A tous ceux qui m'ont dispensée le savoir,  
A tous les patients qui me seront confiés,  
j'espère ne jamais les décevoir, ni trahir leur confiance.  
A tous ceux et celles qui me sont chers  
Et que j'ai involontairement omis de citer  
Qu'ils me pardonnent...*

## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>ADNc</b>	: Acide désoxyribonucléique complémentaire
<b>Ag</b>	: Antigène
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messenger
<b>DENV</b>	: Virus de la dengue
<b>DFA</b>	: Départements Français d'Amérique
<b>DHF</b>	: Fièvre hémorragique de la dengue
<b>DSS</b>	: Syndrome de choc de la dengue
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>HCSP</b>	: Haut Conseil de la Santé Publique
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline de type G
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline de type M
<b>NC</b>	: Nucléocapside
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>Protéine NS1</b>	: Protéine non structurale 1
<b>RE</b>	: Réticulum endoplasmique
<b>RER</b>	: Réticulum endoplasmique rugueux
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcription polymerase chain reaction
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine



*Liste des  
illustrations*

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure 1:</b> Schéma du virus de la dengue. ....	11
<b>Figure 2:</b> Schéma du génome du Virus de La dengue. ....	12
<b>Figure 3:</b> Œufs d' <i>Aedes Albopictus</i> . ....	14
<b>Figure 4:</b> Larve d' <i>Aedes Albopictus</i> .....	15
Figure 5: Larve d' <i>Aedes Aegypti</i> . ....	15
<b>Figure 6:</b> Moustique <i>Aedes Aegypti</i> . ....	17
<b>Figure 7:</b> Moustique <i>Aedes Albopictus</i> . ....	18
<b>Figure 8:</b> Cycle de vie du moustique du genre <i>Aedes</i> . ....	20
<b>Figure 9:</b> Grandes étapes de la dissémination du virus de la dengue chez le moustique. ....	22
<b>Figure 10:</b> Cycle de transmission du virus de la dengue. ....	23
<b>Figure 11:</b> Pays / Zones à risque de transmission de la dengue. ....	27
<b>Figure 12:</b> Schéma du cycle de vie du virus de la dengue. ....	38
<b>Figure 13 :</b> Classification des formes graves de la dengue. ....	47
<b>Figure 14:</b> Schéma d'un emballage triple.....	53
<b>Figure 15:</b> Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection primaire par le virus de la dengue .....	65
<b>Figure 16:</b> Cinétique du virus et des anticorps de type igM et igG au cours d'une infection secondaire par un sérotype hétérologue du virus de la dengue. ....	66
<b>Figure 17 :</b> MAC ELISA.....	70
<b>Figure 18 :</b> ELISA Indirect. ....	71
<b>Figure 19:</b> Place des différents tests de diagnostic biologique de la dengue. ....	74

## LISTE DES TABLEAUX :

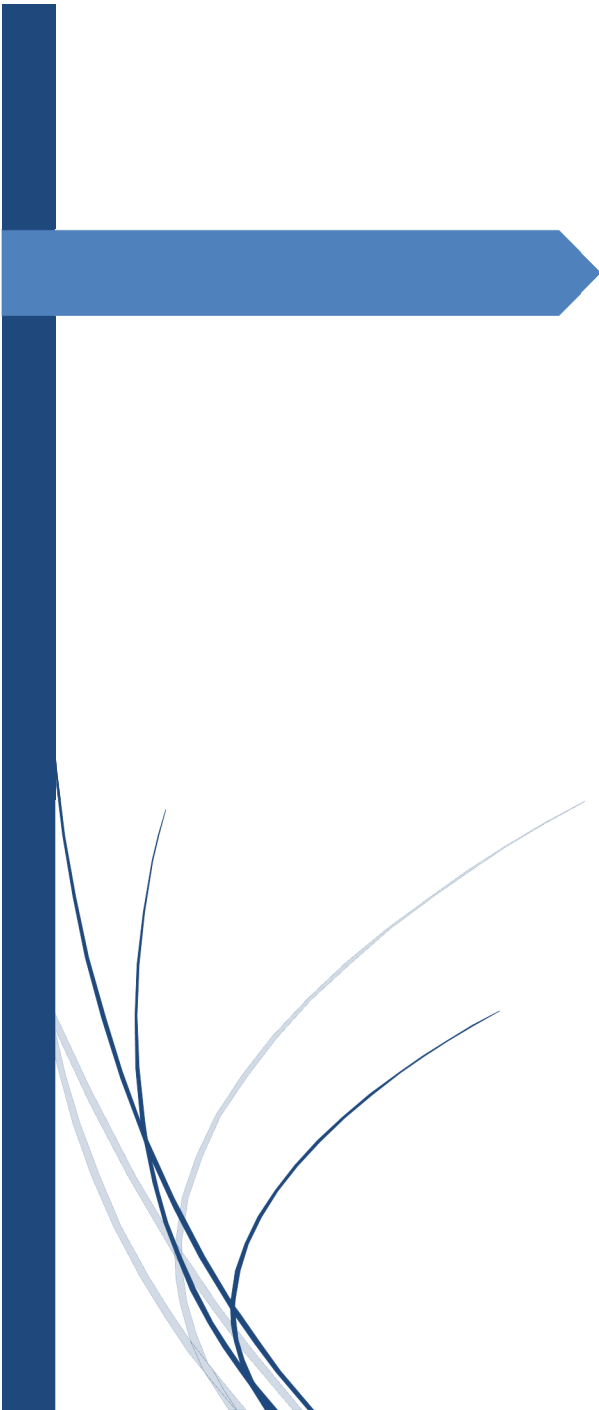
<b>Tableau I:</b> Principaux Arbovirus humains.....	10
<b>Tableau II:</b> Signes d'alerte de la dengue.....	41
<b>Tableau III:</b> Complications observées au cours des trois phases de la dengue.....	45
<b>Tableau IV:</b> Affections ressemblant à la phase fébrile et à la phase critique de la dengue.....	48
<b>Tableau V:</b> Diagnostic de la dengue et caractéristiques des échantillons.....	75

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>I. HISTOIRE DE LA DENGUE:</b> .....	6
<b>II. EPIDÉMIOLOGIE:</b> .....	10
1. Virus de la dengue: .....	10
1.1 Classification-taxonomies: .....	10
1.2 Structure: .....	11
1.2.1 Protéines structurales: .....	11
1.2.2 Protéines non structurales: .....	12
1.3 Génome: .....	12
2. Vecteurs: .....	13
2.1 Classification-taxonomies: .....	13
2.2 Genre Aedes: .....	14
2.2.1 Œufs: .....	14
2.2.2 Larves: .....	14
2.2.3 Adultes: .....	16
2.3 Cycle biologique du vecteur: .....	19
3. Modes de transmission: .....	21
4. Facteurs favorisants : .....	24
4.1 Facteurs liés aux vecteurs: .....	24
4.2 Facteurs liés à l'environnement: .....	24
4.3 Facteurs liés à l'hôte : .....	26
4.4 Facteurs liés aux virus: .....	26
5. Répartition géographique de la dengue : .....	26
5.1 Au niveau international : .....	26
5.2 Au niveau du Maroc : .....	30

<b>III. PHYSIOPATHOLOGIE :</b>	32
1. Généralités :	32
2. Cycle de vie du virus de la dengue:	34
3. Schéma général :	38
<b>IV. ETUDE CLINIQUE :</b>	40
1. Caractéristiques cliniques de la dengue :	40
1.1 Phase fébrile :	40
1.2 Phase critique :	41
1.3 Phase de convalescence :	44
2. Classification:	45
3. Diagnostics différentiels de la dengue:	48
<b>V. DIAGNOSTIC:</b>	50
1. Diagnostic biologique non spécifique :	50
2. Diagnostic virologique :	52
2.1 Diagnostic direct :	52
2.1.1 Prélèvements:	52
2.1.2 Transport des prélèvements:	53
2.1.3 Isolement du virus par culture:	54
2.1.4 Recherche de l'antigène (Ag) NS1:	54
2.1.5 Intérêt du sérotypage:	56
2.1.6 Tests de diagnostic rapide de la dengue :	57
2.1.7 Biologie moléculaire:	58
2.1.7.1 Réaction en chaine par polymérase (PCR) classique:	58
2.1.7.2 Réaction en chaine de polymérase par transcription inverse (RT-PCR):	59
2.1.7.3 Réaction en chaine par polymérase (PCR) en temps réel:	61
2.2 Diagnostic indirect:	63
2.2.1 Prélèvements :	63
2.2.2 Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus de la dengue :	64
2.2.2.1 Lors d'une infection primaire:	64

2.2.2.2 Lors d'une infection secondaire:.....	66
2.2.3 Inhibition de l'hémagglutination (IHA):.....	67
2.2.4 Réaction de fixation du complément (RFC): .....	68
2.2.5 Séroneutralisation: .....	68
2.2.6 Tests immuno-enzymatiques (ELISA): .....	68
2.2.6.1 Tests immuno-enzymatiques par capture .....	69
2.2.6.2 Tests immuno-enzymatiques indirects: .....	71
2.2.6.3 Rapport IgM/IgG (discriminer une infection primaire d'une réinfection par la dengue): .....	72
2.2.7 Recommandations : .....	72
<b>VI. TRAITEMENT :</b> .....	<b>77</b>
1. Traitement curatif:.....	77
2. Traitement préventif : .....	83
2.1 Prévention primaire: vaccination.....	83
2.2 Prévention secondaire: lutte anti-vectorielle : .....	84
2.2.1 Lutte mécanique: .....	85
2.2.2 Lutte chimique.....	86
2.2.2.1 Traitements larvicides: .....	86
2.2.2.2 Traitements adulticides :.....	87
2.2.3 Lutte biologique :.....	87
2.2.3.1 Bactéries: .....	87
2.2.3.2 Crustacés :.....	88
2.2.4 Concept de lutte intégrée:.....	88
2.2.5 Protection individuelle:.....	89
2.2.5.1 Répulsifs cutanés:.....	89
2.2.5.2 Produits d'imprégnation des tissus et moustiquaires : .....	89
3. Rôle du pharmacien d'officine:.....	90
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>92</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>94</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES</b> .....	<b>98</b>



# *Introduction*

Les arboviroses représentent un ensemble hétérogène de maladies dues à des virus de structure diverses infectant des vertébrés. Leur point commun est une transmission par des arthropodes hématophages, d'où le nom d'arbovirus (arthropode borne virus). Les moustiques, les tiques, et les phlébotomes sont les principaux vecteurs. Ceux-ci sont infectés à vie et une transmission trans-ovarienne de virus est possible chez certains d'entre eux.

Certaines arboviroses sont strictement animales (zoonoses). Elles peuvent toucher le bétail et entraîner de graves crises économiques dans les pays en voie de développement. D'autres sont essentiellement humaines comme la dengue (anthroponoses). La plupart sont communes à l'homme et aux animaux (anthropozoonoses).

Les mammifères constituent le réservoir principal des virus, la transmission à l'homme étant accidentelle. Soit l'homme s'introduit dans le foyer naturel et s'interpose dans le cycle zoonotique du fait de ses activités (chasse, travaux forestiers), soit le virus va à la rencontre de l'homme en empruntant des relais animés (arthropodes vecteurs, singes en quête de nourriture, oiseaux migrateurs).

Les arboviroses sont cosmopolites, touchant tous les continents mais surtout les zones tropicales. Chaque arbovirus a une répartition géographique qui lui est propre.

En raison de la multiplication des voyages internationaux, de la concentration des populations humaines, du relâchement de la lutte anti-vectorielle et de l'anthropisation des milieux naturels, nombre de ces arboviroses sont des maladies émergentes ou réurgentes, avec une extension récente de leur zone d'endémie.

La dengue est l'une des plus importantes arboviroses au monde, elle est due à une infection par l'un des quatre sérotypes existants du virus de la dengue (*DENV*).

Ces virus appartiennent à la famille des *flaviviridae* transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre *Aedes*. Ils provoquent généralement soit un syndrome bénin, soit une fièvre dengue, soit un syndrome de fuite capillaire sévère, une fièvre dengue hémorragique / syndrome de choc de la dengue (DSS).

La dengue est passée d'une maladie sporadique à un problème majeur de santé publique avec des effets sociaux et économiques importants en raison de l'extension géographique, du nombre de cas et de la gravité de la maladie. Elle est endémique dans plus de 100 pays d'Asie du Sud-est, des Amériques, de l'ouest du Pacifique, de l'Afrique et de la Méditerranée orientale et son incidence a été multipliée par 30 au cours des 50 dernières années.

En l'absence de modèle animal performant, la physiopathologie de la dengue n'est pas encore bien comprise. Deux hypothèses principales sont avancées afin d'expliquer l'apparition des formes sévères :

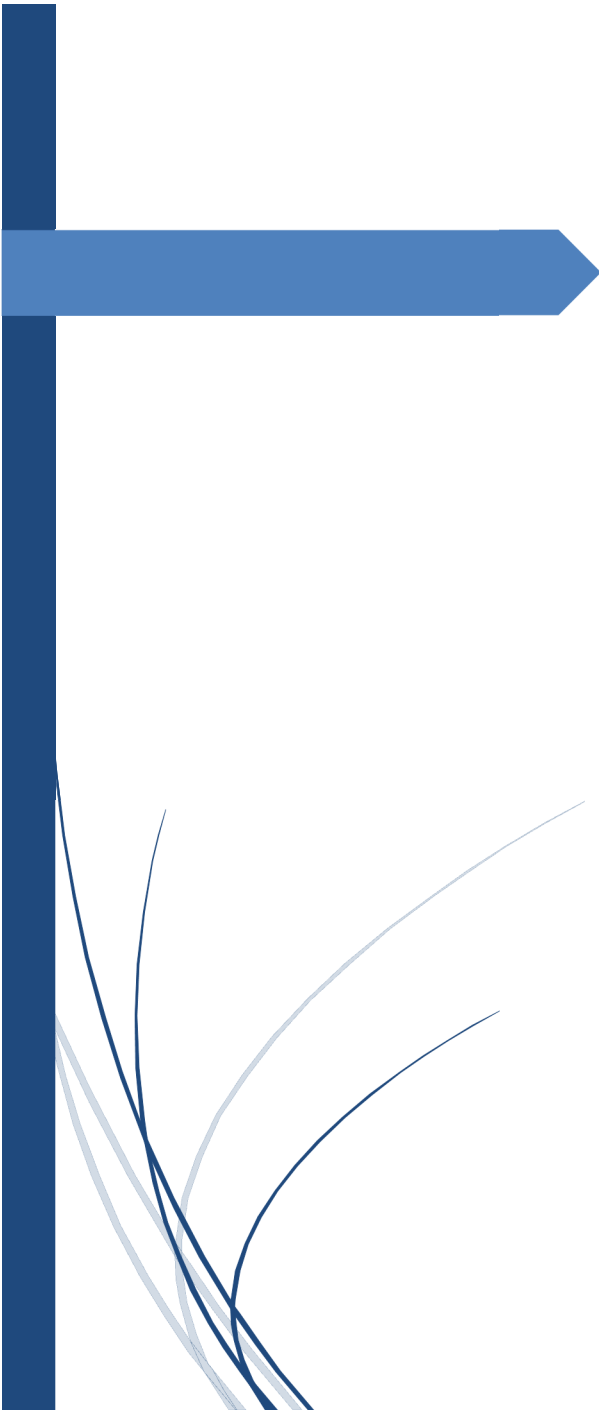
- La différence dans le pouvoir pathogène entre des souches de sérotypes différents et/ou entre les différents génotypes au sein d'un même sérotype.
- La facilitation immunologique par des anticorps non neutralisants, la plus souvent citée.

Pour la clinique de la maladie, elle se traduit par un large spectre qui comprend des manifestations cliniques sévères et non sévères. Après une incubation de 4 à 10 jours, la maladie débute brutalement et évolue en 3 phases : fébrile, critique et de guérison.

Le diagnostic en laboratoire de l'infection repose sur une analyse sérologique (titrage immuno-enzymatique des anticorps IgM [MAC-ELISA], titrage ELISA des IgG, épreuve de neutralisation par réduction des plages [PRNT]) ou sur des méthodes moléculaires (transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase [RT-PCR] et détection de la protéine 1 non structurale de la dengue [NS1]); l'isolement du virus est une méthode moins souvent employée.

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique contre la dengue. La prise en charge repose sur un traitement symptomatique. En plus des méthodes de lutte anti vectorielles et de prévention individuelles, Le vaccin mis au point récemment va permettre une meilleure prévention contre le virus.

L'objectif de ce travail est de faire un aperçu général sur la maladie de la dengue, son épidémiologie, ses manifestations cliniques. Etablir le diagnostic et donner les mesures de prévention et de prise en charge thérapeutique.



# *Histoire de la dengue*

## **I. HISTOIRE DE LA DENGUE:**

L'origine du virus de la dengue (*DENV*) a fait l'objet d'une intense spéculation; Certains pensent pour une origine africaine due à la même origine du vecteur principal, *Aedes aegypti* [1, 2], d'autres, argumentent (Travail écologique et sérologique de Smith et Rudnick [3, 4] , les analyses phylogénétique de Wang et al. 2000 [5]...) en faveur d'une origine asiatique.

Indépendamment de son origine géographique, le DENV a probablement évolué en tant qu'arbovirus avant de s'adapter aux primates inférieurs [6].

Le *DENV* s'est déplacé le plus probablement hors de la forêt vers l'environnement péri-domestique à la suite des événements intenses de déforestation et de développement des constructions humaines.

Les descriptions cliniques les plus anciennes d'une maladie de type dengue se retrouvent dans la littérature chinoise pendant la dynastie Chin (CE) 265-420, la dynastie Tang (CE 610) et la dynastie Sung du Nord (CE 992) [6].

Ces rapports décrivent une maladie appelée «poison d'eau», en raison de sa relation avec les insectes volants associés à l'eau, et dont la description clinique comprenait la fièvre, l'éruption, l'arthralgie, la myalgie et les manifestations hémorragiques.

Les rapports suivants d'une maladie semblable apparaissent presque sept siècles plus tard, décrivant une maladie aiguë avec la convalescence prolongée dans les Antilles françaises et au Panama pendant 1635 et 1699 respectivement [6].

Un siècle plus tard (1779-1788), les premiers rapports d'une éventuelle pandémie de dengue à Batavia (aujourd'hui Jakarta) [7], le Caire [8, 9], Philadelphie [10], Cadix et Séville, ont été décrits [8]. Ces comptes décrivent pour la première fois des preuves d'une distribution géographique étendue de la dengue (ou tout au moins d'une maladie très similaire), atteignant des proportions pandémiques vers 1788.

Les origines étymologiques du terme «dengue» sont incertaines. Christie a fourni un compte rendu précoce de l'origine du terme sur la base de ses expériences personnelles de l'épidémie de Zanzibar en 1870 [8].

Au début de l'épidémie, certains de ses jeunes patients natifs l'appelaient «baridiyabis», c'est-à-dire rhumatisme, et ses patients indiens utilisaient le terme «Homa mguu», ce qui signifie fièvre des jambes; Les Arabes « Hadramoutes » utilisaient « abou-ndefu », qui était adapté au « abou-madefu » par la population noire, signifiant père de barbes. Au fur et à mesure que l'épidémie s'intensifiait, les résidents plus âgés de Zanzibar reconnaissaient la maladie comme identique à celle de l'épidémie de 1822 et lui donnèrent sa désignation antérieure, « ki-dingapepo », qui signifie en swahili «une maladie caractérisée par une crise soudaine, causé par un mauvais esprit » [8]. On croit que cette expression est entrée dans les Caraïbes par l'intermédiaire du commerce des esclaves en Afrique de l'Est au début du XIXe siècle. Les premiers récits de Saint-Thomas se réfèrent à la maladie comme «fièvre de Dandy» et «le Dandy», ce qui reflète la rigidité en mouvement des personnes affectées par les douleurs articulaires et musculaires associées à la maladie [8].

Quelques années plus tard, lorsque la maladie est arrivée à Cuba, la dénomination a été changée en «dunga», qui a ensuite été transformée en «dengue», ce qui signifie fastidieux et pruderie de l'espagnol «andar en dengue» [8].

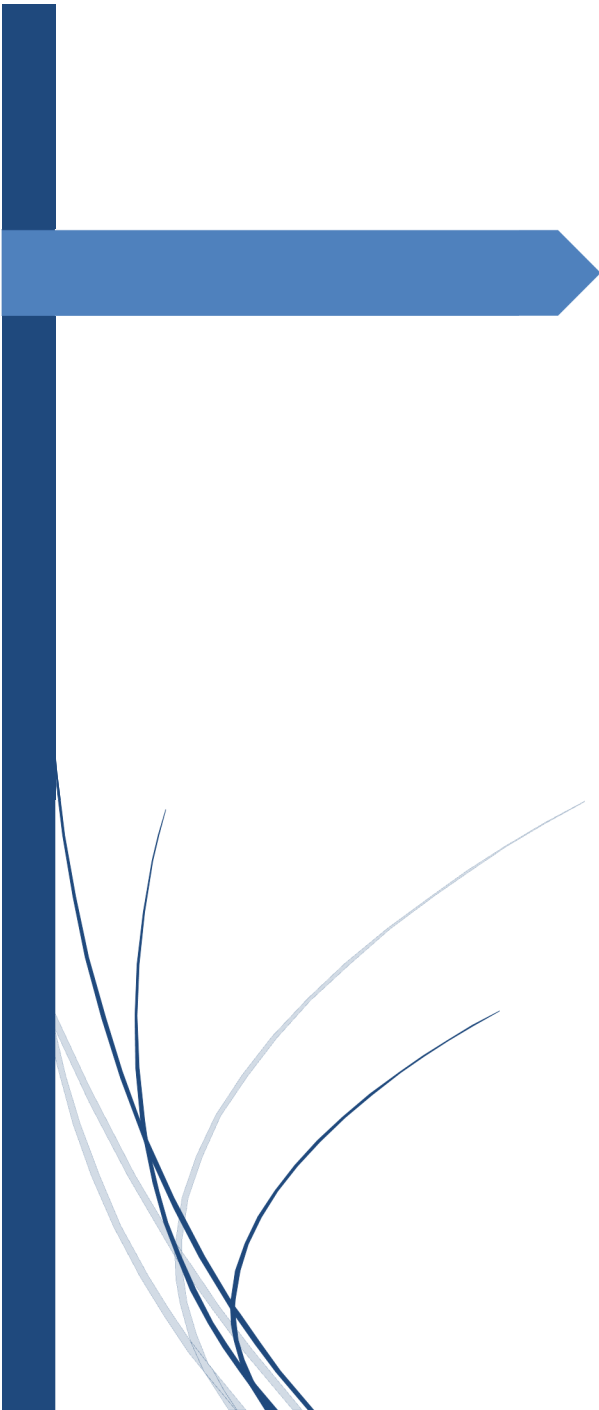
Bien que la maladie ait été connue avec plusieurs autres noms, reflétant des étymologies culturelles ou géographiques, le terme «dengue» avait été universellement adopté.

Bien que Benjamin Rush ait fourni les premières descriptions cliniques détaillées de la maladie que l'on croit maintenant représenter l'infection par le DENV, et a appliqué le terme «break-bonefever» pour décrire une épidémie à Philadelphie [10], le crédit devrait également être attribué à David Bylon, le médecin-hygiéniste qui a d'abord observé et décrit une épidémie de 1779 qui a lieu à Jakarta. Il a observé l'apparition soudaine et la propagation de la maladie qui a balayé la région, et à laquelle il a également été victime. Il l'appelait «knokkel-koorts» ou fièvre articulaire, et soulignait la sévérité des douleurs, la présence d'éruptions cutanées et la tendance à la rechute. Il a aussi suggéré que la maladie (probablement DENV endémique) avait été connue des Indonésiens pendant un certain temps [7]. Vers le même temps, une épidémie de maladie semblable se produisait au Caire, ainsi qu'à Alexandrie, en Égypte. Le début de l'épidémie dans la population locale a été décrit par le chroniqueur Gaberti, comme «aburokab» ou trouble du genou, et a été caractérisée par l'apparition soudaine de la fièvre, suivie d'une défervescence prolongée accompagnée de la douleur des articulations, des genoux et les extrémités [9].

Bien que les descriptions cliniques du Panama de 1699, ainsi que les épidémies de 1789 en Indonésie, à Batavia et au Caire aient été compatibles avec la fièvre dengue, il est possible que certaines de ces foyers aient été causées par le virus Chikungunya, qui provoque une maladie clinique presque indiscernable de la dengue [11]. Il est intéressant de noter que Theiler a posé des doutes semblables, mais seulement pour l'épidémie du Caire de 1779 [12].

le globe a connu une série d'épidémies de *DENV* ou de maladies semblables, de l'Afrique à l'Inde jusqu'à l'Océanie vers les Amériques, de 1823 à 1916 [8, 9, 13].

Le dossier historique suggère la survenance d'au moins cinq pandémies durant cette période de durée de trois à sept ans, probablement causée par le même sérotype *DENV* et transportée entre régions géographiques par le commerce des esclaves [6, 8].



# *Epidémiologie.*

## II. EPIDÉMIOLOGIE:

### 1. Virus de la dengue:

#### 1.1 Classification-taxonomies:

Le virus de la dengue (*DENV*) est un arbovirus (virus transmis par les arthropodes), de la famille des *Flaviviridae* et du genre *Flavivirus* [14].

Tableau I: Principaux arbovirus humains.

Famille	Genre	Espèce
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus</i>	<i>Bunyamwera</i> , <i>Bwamba</i> , <i>Guam</i> , <i>Tahina</i>
	<i>Nairovirus</i>	Fièvre hémorragique Crimée-Congo
	<i>Phlebovirus</i>	Fièvre de la Vallée du Rift, Fièvre des trois jours
	<i>Orthobunyavirus</i>	Virus <i>Toscana</i> , Encéphalite de Californie
<i>Flaviridae</i>	<b><i>Flavivirus</i></b>	Encéphalite japonaise (M) et Saint-Louis (M) Encéphalites à tiques européennes (T) <b><i>Dengue 1, 2,3, 4</i></b> (M) Fièvre jaune (M) Virus de la Fièvre de la forêt de Kyasanur (T) Fièvre hémorragique d'Omsk (T) Virus de l'encéphalite de la Murray valley (M) Virus du Nil occidental (virus West Nile) (M) Fièvre <i>Zika</i> (M), Virus <i>Usutu</i> (M)
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i>	<i>Chikungunya</i> , <i>O'Nyong-Nyong</i> , <i>Sindbis</i> , Fièvre de Mayaro Encéphalites équine Est, Ouest, du Venezuela Virus de la fièvre de la Ross River, Virus de la forêt de Barmah Virus de la forêt de Semliki, La maladie de Pogosta
<i>Reoviridae</i>	<i>Coltivirus</i>	Fièvre à tiques du Colorado
	<i>Orbivirus</i>	<i>Kemerovo</i> , <i>Lebongo</i> , <i>Orungo</i>

Transmission par (M): moustiques ; (T): tiques

## 1.2 Structure:

Il s'agit d'un virus à ARN, enveloppé, dont on distingue 4 sérotypes différents : DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN -4.

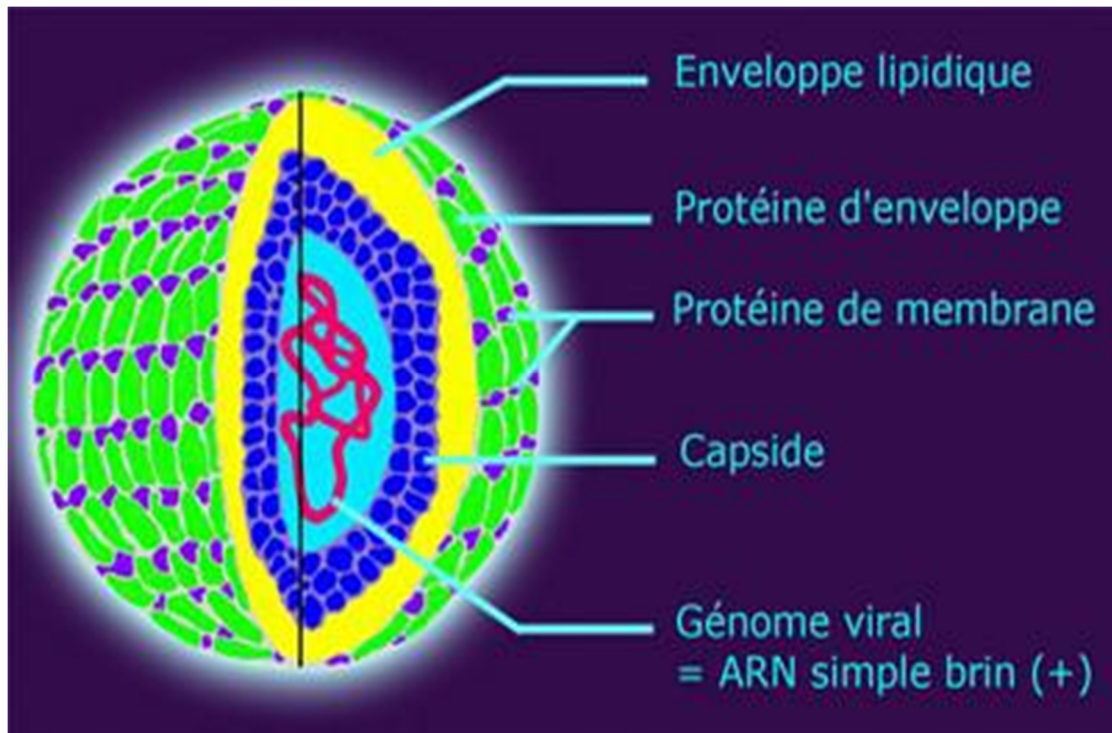


Figure 1: Schéma du virus de la dengue. [15]

### 1.2.1 Protéines structurales:

La protéine C, d'environ 13 kDa, forme la capside icosaédrique. Elle s'associe à l'ARN viral lors de l'encapsidation formant ainsi une nucléocapside. La protéine prM de 19 à 20 kDa est le précurseur de la protéine de membrane M chez le virion immature intracellulaire. Une enveloppe composée de la protéine d'enveloppe E de 50 à 60 kDa et de la protéine de membrane M de 7 à 8 kDa vient entourer la nucléocapside. Les glycoprotéines exposées à la surface du virion permettent l'adhésion de celui-ci à la cellule cible. De plus, ce virus est dit « enveloppé régulier »

c'est-à-dire que les protéines d'enveloppe E s'associent en homodimères qui eux-mêmes se disposent de manière à former une coque externe rigide lui conférant sa morphologie sphérique. La glycoprotéine E est à l'origine de la classification des différents sérotypes. Elle a surtout un rôle majeur dans l'adhésion et la fusion membranaire avec la cellule hôte [16].

### 1.2.2 Protéines non structurales:

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

### 1.3 Génome:

Le génome viral est constitué d'un ARN simple brin de sens positif de 11 kb [17].

Cet ARN code les trois protéines structurales (C, prM et E) qui forment les composants du virion et les sept protéines non structurales (NS1, NS2A / B, NS3, NS4A / B, NS5) impliquées dans la réplication de l'ARN viral [18].

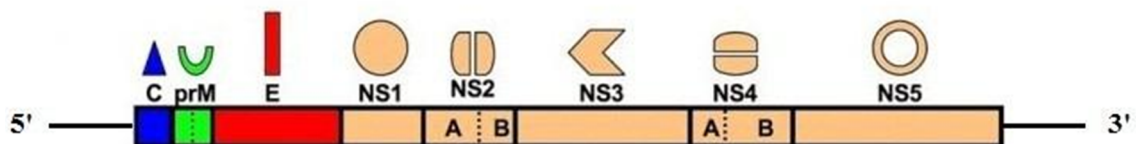


Figure 2: Schéma du génome du virus de la dengue. [19]

## 2. Vecteurs:

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

### 2.1 Classification-taxonomies:

Les vecteurs du *DENV* sont des moustiques appartenant à la famille des *Culicidae* et au genre *Aedes* [14] :

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

## 2.2 Genre *Aedes*:

### 2.2.1 Œufs:

Les œufs sont en forme de croissant, ils sont pondus groupés et cimentés les uns aux autres en radeau dans l'eau ou à sa proximité. Leur coque leur permet de résister à une dessiccation prolongée.



Figure 3: Œufs d'*Aedes albopictus*. [20]

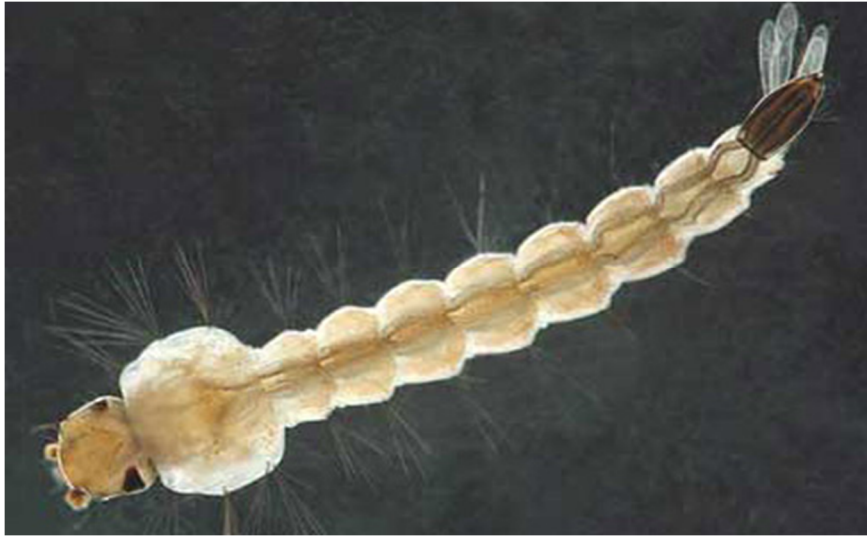
### 2.2.2 Larves:

Les larves sont constituées de trois parties :

- Une tête pourvue d'une paire d'antennes, d'une paire de mandibules armées de dents sur leur bord distal et qui forment avec le mentum l'appareil masticateur, l'ensemble flanqué d'une paire de brosses buccales qui entraînent les aliments vers cet appareil. On note la présence de deux paires d'yeux pigmentés.

- Un thorax plus large que la tête comportant le prothorax, le mésothorax et le métathorax, tous les trois pourvus de soies. Les larves de Culicidae sont apodes.

- Un abdomen pourvu au niveau du huitième segment d'un siphon respiratoire.



**Figure 4: Larve d'*Aedes albopictus***



**Figure 5: Larve d'*Aedes aegypti*. . [21]**

### 2.2.3 Adultes:

Les adultes ont des écailles sur l'abdomen et des soies insérées en arrière des spiracles antérieurs. Les femelles ont des palpes plus courts que la trompe et des cerques apparents à l'extrémité de l'abdomen [22].

Ces moustiques sont composés :

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

Les œufs et larves se trouvent en abondance dans tout l'espace péri-domiciliaire où vont pondre les femelles, notamment dans tout site ou dispositif pouvant retenir l'eau : troncs d'arbres creux, eaux stagnantes, réservoirs, citernes, gouttières, bacs à fleur, mais aussi encombrants de toutes sortes, bidons, vieux pneus, carcasses de voitures,...[23].



**Figure 6:** Moustique *Aedes aegypti*. [24]

*Aedes aegypti* est le principal vecteur de la dengue dans le monde. Ce moustique originaire d’Afrique est maintenant présent dans les zones intertropicales de tous les continents et il reste capable de recoloniser des zones d’où il a été éradiqué, comme l’Europe méditerranéenne [14].

Son importance dans la transmission du *DENV* est liée à son écologie domestique.

Il se reproduit dans l’environnement humain, en particulier dans des gîtes d’eaux domestiques et a développé une forte préférence à piquer l’être humain [25].

Toutes les régions dans lesquelles le vecteur est établi sont le siège, avéré ou potentiel, d’épidémies de dengue[14].

D’autres espèces du genre *Aedes* sont également capables de transmettre le virus de la dengue:



**Figure 7:** Moustique *Aedes albopictus*. [24]

*Aedes albopictus*: originaire des forêts d'Asie du Sud-est est une espèce envahissante qui se trouve actuellement en Asie tempérée et tropicale, en Europe, en Amérique du Nord et du Sud, en Afrique et dans un certain nombre d'endroits dans le pacifique et dans l'océan indien.

Il est principalement un moustique diurne et exo-phagique, préférant mordre tôt le matin et en fin d'après-midi [26].

*Aedes polynesiensis*: Il est essentiellement présent à Fidji et en Polynésie française[14].

D'autres espèces d'*Aedes* ont été trouvées porteuses de souches selvatiques des *DENV* comme *Aedes niveus* en Asie et *Aedes furcifer* en Afrique, mais ces espèces piquent plutôt des singes et ne sont pas responsables d'épidémies humaines [25].

### **2.3 Cycle biologique du vecteur:**

On distingue quatre périodes:

- Ponte des œufs par une femelle ; dans des conditions favorables de température et d'humidité, ceux-ci peuvent éclore pour donner naissance à des larves. Si les conditions sont défavorables, les œufs entrent dans une phase de quiescence qui leur permette de résister à la dessiccation.
- Stade de larve correspond à la période de croissance de l'individu. La larve a un siphon abdominal court, situé à l'extrémité de l'abdomen, lui permettant de respirer en surface. Elle ressemble à un ver puisque dépourvue d'ailes et de pattes, et est très mobile dans l'eau. Sa croissance est discontinue et subit quatre mues lui permettant de passer de 2 à 12 mm. Le passage du stade 1 au stade 4 la transforme en nymphe.
- Nymphe, de forme incurvée, moins mobile que la larve. Elle ne peut pas se nourrir et respire à l'aide de 2 trompettes situées sur son céphalothorax. Un individu adulte émerge après que la cuticule se soit fendue longitudinalement.
- Stade adulte, constitue la période de reproduction.
- Les trois premiers stades se déroulent donc en milieu aquatique tandis que le dernier a lieu en milieu aérien. Le cycle ainsi décrit dure 8 à 12 jours mais peut rester bloqué au stade œuf plusieurs mois.

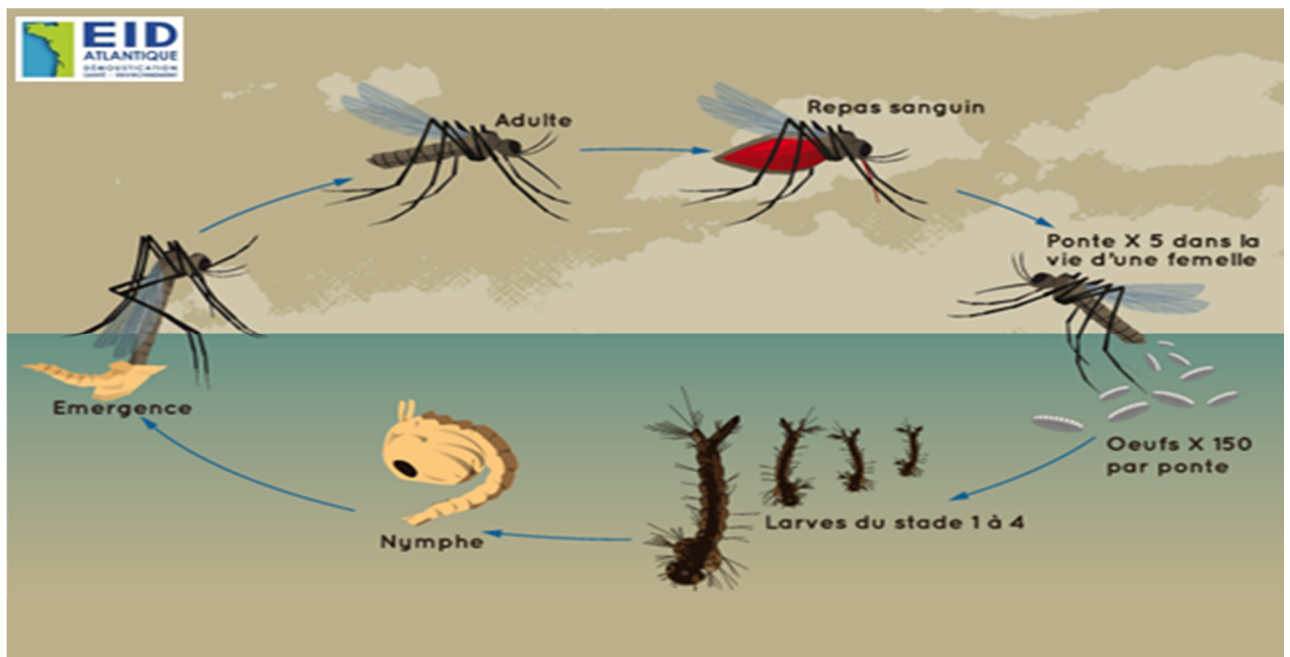


Figure 8: Cycle de vie du moustique du genre *Aedes*. [27]

### 3. Modes de transmission:

L'être humain représente à la fois le principal réservoir naturel pour *DENV* et le disséminateur de la maladie [28].

*DENV* est inoculé à l'homme par la pique d'un moustique femelle infecté suite à un repas pris au préalable chez un sujet en phase virémique (incubation extrinsèque de 5 à 10 jours).

Lorsque le sang contaminé arrive dans l'intestin moyen du moustique, le virus extracellulaire se lie à des récepteurs non définis sur la surface cellulaire de l'épithélium de l'intestin moyen.

Si le virus peut infecter et répliquer avec succès dans les cellules de l'épithélium, de nouveaux virus de la descendance sont versés dans l'hémocœle (la cavité dans laquelle circule l'hémolymphe, une partie du système circulatoire ouvert des invertébrés), où il peut diffuser et infecter les tissus secondaires, Y compris les glandes salivaires. Une fois qu'une réplication virale suffisante s'est produite dans les glandes salivaires et lors du prochain repas, le virus peut être transmis à un nouvel hôte par la salive du moustique infecté.

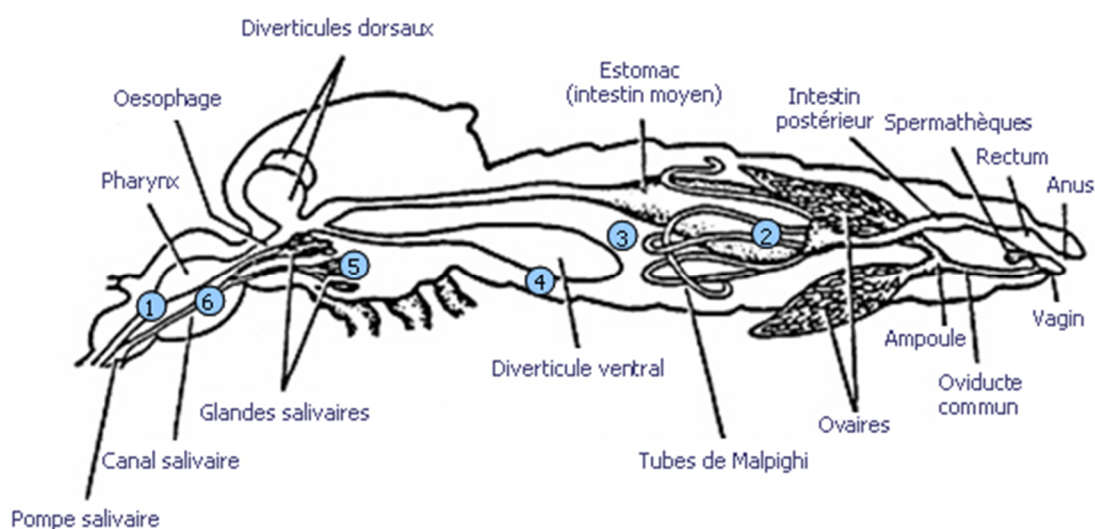
La femelle moustique se nourrit essentiellement en début et fin de la journée, reste infectée durant toute sa vie (en moyenne un à deux mois) et peut transmettre cette infection à sa descendance par voie trans-ovarienne. Elle ne joue donc pas seulement le rôle de vecteur mais constitue aussi, avec l'homme, le principal réservoir amplificateur de la maladie.

Si plusieurs cas de dengue peuvent être observés « simultanément » au sein d'une même famille, cela résulte d'une exposition commune aux moustiques mais en aucun cas d'une transmission interhumaine directe : la dengue n'est pas une maladie « contagieuse » [29].

Seules les femelles de moustiques prennent des repas sanguins pour se procurer les acides aminés nécessaires à l'ovogenèse. La capacité des moustiques femelles à transmettre le virus dépend de nombreux paramètres qui sont principalement la durée de l'amplification extrinsèque du virus dans le moustique, la durée moyenne de vie des moustiques, les densités de moustiques, les nombres de piqûres par moustique et le taux d'infection. Ces paramètres varient en fonction des conditions environnementales et climatiques. L'intensité de la transmission dépend aussi de l'immunité de la population humaine touchée [25].

D'autres modes de transmission sont occasionnellement rapportés :

Inoculation post-transfusionnelle ou secondaire à un accident d'exposition au sang, transmission verticale trans-placentaire de la mère au nouveau-né [29].



**Figure 9: Grandes étapes de la dissémination du virus de la dengue chez le moustique. [30]**

1. Le repas de sang infectant est ingéré. 2. Le virus infecte et se réplique dans les cellules épithéliales de l'estomac. 3. Le virus quitte les cellules épithéliales de l'estomac. 4. Le virus infecte et se réplique dans les cellules du tissu adipeux. 5. Le virus infecte et se réplique dans les cellules épithéliales des glandes salivaires (et dans d'autres tissus). 6. Le virus est libéré dans la salive avec laquelle il sera transmis lors du prochain repas sanguin.

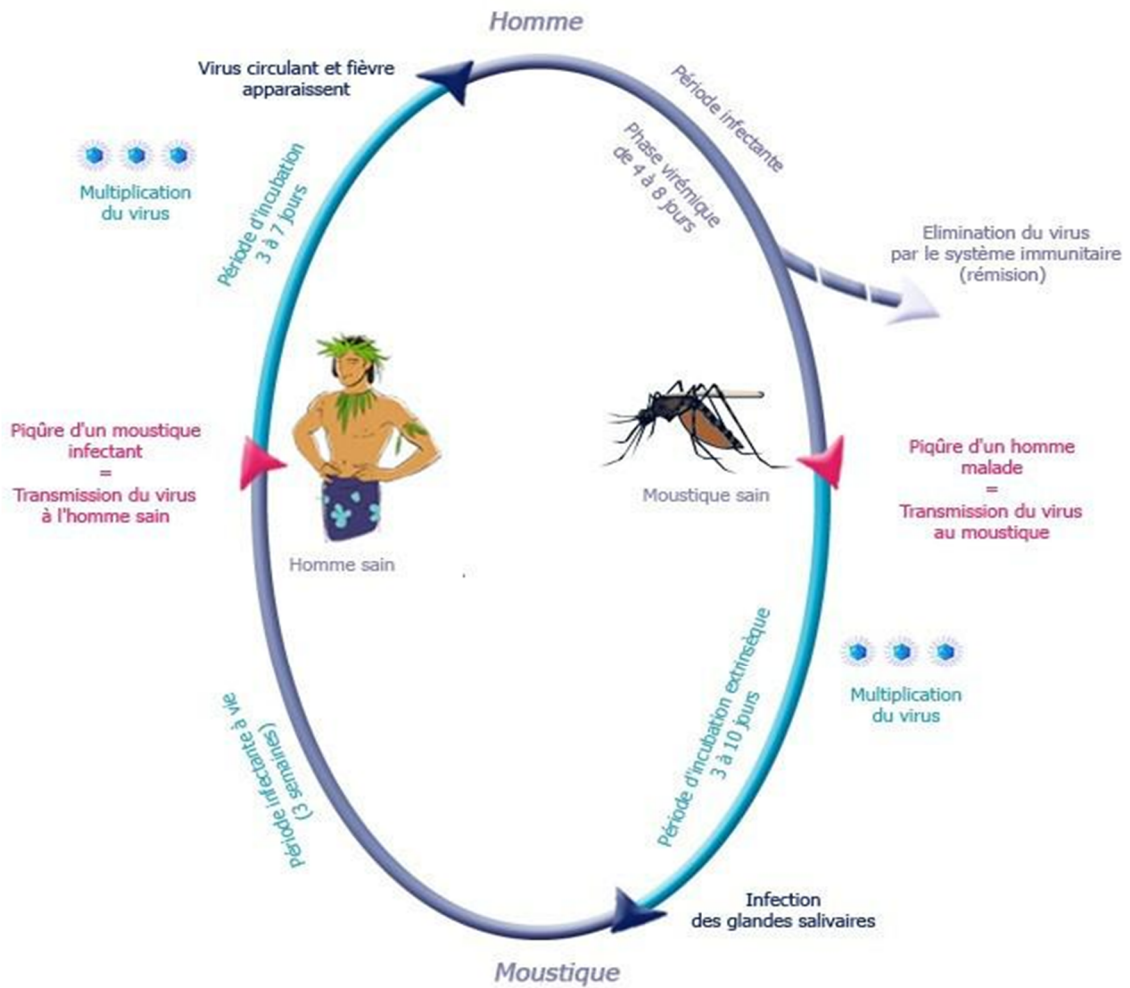


Figure 10: Cycle de transmission du virus de la dengue. [31]

## **4. Facteurs favorisants :**

### **4.1 Facteurs liés aux vecteurs:**

#### **❖ Extension progressive de la zone de répartition géographique d'*Aedes* :**

*Aedes albopictus* souvent considéré comme un vecteur de la dengue moins important qu'*Aedes aegypti*, sa présence complique l'épidémiologie et le contrôle de la dengue du fait de la diversité de ses gîtes larvaires, aussi bien naturels qu'anthropiques, de sa capacité à coloniser des régions éloignées de la zone intertropicale (USA, Europe ...) et de sa capacité à conserver (œufs en diapause) le virus de la dengue, dans des conditions environnementales défavorables [32, 33].

#### **❖ Plasticité du comportement des vecteurs :**

*Aedes aegypti* est capable de se développer dans des gîtes larvaires « atypiques », tels que les puits, les regards d'eau pluviale, les siphons de sol, les gouttières, les flaques, les feuilles engainantes, les trous d'arbres et les trous de crabes, voire des gîtes considérés « impropres » au développement de cette espèce, tels que les fosses septiques, et les égouts. Ces facultés d'adaptation peuvent conduire également à la colonisation de zones d'altitude inhabituelle, comme cela a été constaté au Costa Rica en 2002 [34-36].

### **4.2 Facteurs liés à l'environnement:**

#### **❖ Urbanisation et changements démographiques :**

Ces deux éléments représentent des facteurs de risque importants pour le développement et l'extension rapide d'épidémies de dengue. En effet, *Aedes aegypti* est un vecteur très bien adapté à l'environnement urbain qui lui fournit ses gîtes les plus productifs. La proximité d'une population humaine importante favorise en outre son anthropophilie et multiplie les chances de dissémination des virus [37].

### ❖ **Déplacements humains:**

Qu'ils soient internationaux (tourisme, commerce...) ou nationaux (déplacements réguliers pour le travail, loisirs...), les déplacements humains sont reconnus comme un facteur très important de dissémination de DENV. Alors que l'introduction de nouveaux vecteurs infectés est un phénomène plutôt limité, puisqu'il n'intéresse que les zones portuaires à trafic important.

La circulation des personnes n'a pas seulement pour effet potentiel de transporter des souches virales ; elle est parfois aussi à l'origine de l'introduction de sujets naïfs dans une zone d'endémie. Lorsqu'il y a une forte proportion localisée de sujets naïfs, la circulation virale peut se manifester sous forme de foyers épidémiques. Ce phénomène a été observé en Guadeloupe (DFA) ; certaines communes présentant une forte concentration de migrants venus de zones exemptes de dengue, ont été particulièrement affectées par l'épidémie de 2007-2008.

### ❖ **Changements climatiques (réchauffement global) :**

La température de l'eau serait le facteur déterminant qui, agissant sur le développement et la survie d'*Aedes aegypti*, limiterait sa distribution à la zone intertropicale. Si tel est le cas, il est à craindre une extension de sa zone de répartition en cas de réchauffement climatique notable. D'autres facteurs dépendent également de la température locale, c'est le cas de la durée du cycle extrinsèque [1]. Cette durée peut varier entre 8 et 15 jours et elle diminue lorsque la température augmente. Or, c'est un facteur déterminant du niveau de transmission de la dengue, puisque ce n'est qu'au-delà de cette durée que les vecteurs infectés sont susceptibles de transmettre le virus. Une élévation de la température pourrait donc se traduire par une augmentation du niveau de transmission [38].

### **4.3 Facteurs liés à l'hôte :**

Les facteurs liés à l'hôte sont très importants au cours des infections par la dengue et les arbovirus en général. A la fois le jeune âge et l'âge avancé ont été identifiés comme facteurs de risque d'apparition des formes graves de la maladie.

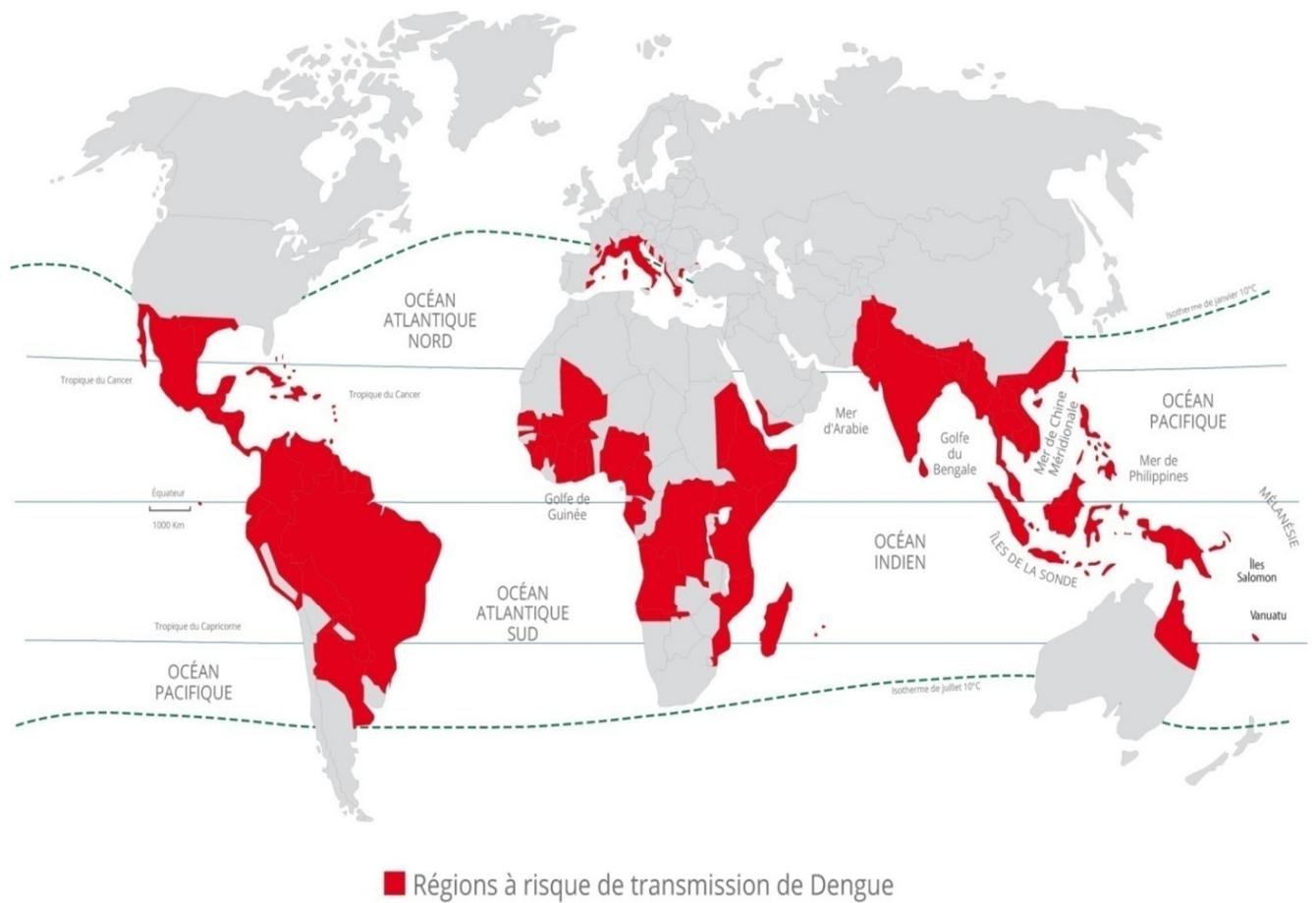
### **4.4 Facteurs liés aux virus:**

La présence des quatre sérotypes ; la présence de différents génotypes ; la co-circulation des sérotypes et la gravité de l'expression clinique sont les principaux facteurs.

## **5. Répartition géographique de la dengue :**

### **5.1 Au niveau international :**

La dengue, arbovirose la plus répandue au niveau mondial, représente un problème de santé publique majeur dans toutes les régions tropicales et subtropicales du globe. Sa prévalence a progressé de façon spectaculaire au cours des dernières décennies. Elle est devenue endémique dans plus d'une centaine de pays d'Afrique, du continent américain (sud des Etats-Unis d'Amérique, Amérique du Sud), de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-est et du Pacifique occidental. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 2,5 milliards d'individus sont exposés au risque d'infection par DENV (soit 40 % de la population mondiale). Chaque année dans le monde, il y aurait près de 50 millions d'infections, dont 500 000 formes sévères nécessitant une hospitalisation et responsables de 20 000 à 30 000 décès (principalement chez les enfants)[14].



**Figure 11: Pays / zones à risque de transmission de la dengue. [39]**

On compterait 390 millions de cas de dengue par an , dont 96 millions (67-136 millions) présentent des manifestations cliniques (quelle que soit la gravité de la maladie) selon des estimations récentes [40].

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 *DENV* [41].

En 2013, l'OMS a enregistré une augmentation du nombre de cas notifiés qui est passé de 2,2 millions en 2010 à 3,2 millions.

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 2 dernières régions étant les plus touchées.

Le nombre des cas dans les Amériques, en Asie du Sud-est et dans le Pacifique occidental a dépassé 1,2 million en 2008 et 3,2 millions en 2015 (sur la base des données officielles transmises par les États Membres à l'OMS).

En 2015, la région des Amériques a signalé à elle seule 2,35 millions de cas, dont 10 200 cas de dengue sévère qui ont provoqué 1181 décès.

Non seulement le nombre de cas augmente à mesure que la maladie se propage à de nouvelles zones, mais il ya également des flambées explosives. La menace d'une flambée de dengue existe désormais en Europe et une transmission locale a été rapportée pour la première fois en France et en Croatie en 2010, et des cas importés ont été détectés dans 3 autres pays européens. En 2012, une flambée sur l'archipel de Madère (Portugal) a provoqué plus de 2000 cas et des cas importés ont été détectés sur Portugal continental.

Chez les voyageurs de retour de pays à revenu faible ou intermédiaire, la dengue est la deuxième cause de fièvre la plus diagnostiquée après le paludisme.

En 2013, des cas se sont produits en Floride (États-Unis d'Amérique) et dans la province du Yunnan (Chine).

En Asie, Singapour a notifié une augmentation du nombre des cas après une absence de cas de plusieurs années et des flambées ont également été signalées au Laos.

En 2014, les tendances indiquent une augmentation du nombre de cas en Chine, dans les îles Cook, à Fidji, en Malaisie et à Vanuatu, le virus du type 3 (*DENV 3*) touchant les pays insulaires du pacifique après une absence de dix ans. La dengue a également été signalée au Japon après une absence de plus de 70 ans.

L'année 2015 a été caractérisée par des flambées épidémiques majeures de dengue dans le monde entier. Plus de 169 000 cas ont été signalés aux Philippines et la Malaisie a signalé plus de 111 000 cas suspects de dengue; soit une augmentation du nombre de cas de 59,5% et de 16% respectivement, par rapport à l'année précédente.

Le Brésil à lui seul a notifié plus de 1,5 millions de cas en 2015, soit un nombre environ 3 fois plus élevé qu'en 2014. Toujours en 2015, New Delhi a connu la pire flambée de son histoire depuis 2006 avec plus de 15 000 cas signalés.

L'île d'Hawaï (États-Unis d'Amérique) a été touchée par une flambée, avec 181 cas signalés en 2015.

Entre 1960 et 2010, 20 foyers de dengue confirmés ont été signalés dans 15 pays africains. Tous les quatre sérotypes du virus de la dengue (*DENV*) ont été isolés en Afrique, le *DENV2* étant le plus signalé dans les épidémies. En 2016, Burkinafaso a notifié une flambée localisée de dengue, avec 1061 cas [42].

## **5.2 Au niveau du Maroc :**

Au Maroc, aucune circulation de DENV n'a pas été rapportée.

Selon le service de la lutte antivectorielle au sein de la direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies (DELICM), *Aedes albopictus* a été déclaré en 2016 dans le quartier haut Agdal à rabat dans une zone bien limitée. Dès lors, le service a procédé au traitement de la zone par des insecticides. Cette année le service a contrôlé la même zone et aucune circulation du vecteur n'a pas été observée.

Aujourd'hui, le ministère de la santé entame une enquête au niveau national ; dont les objectifs sont la détection et le contrôle d'une éventuelle présence des vecteurs de la dengue.

Pour faire, des pièges pondoires (petits sots noirs remplis d'eau avec un morceau de polyester qui flotte sur la surface de l'eau) sont mis en place au niveau des aéroports, des ports, des aires de repos et des quartiers de résidences des étrangers.

Pour le moment aucune présence des vecteurs n'a pas été rapportée.



*Physiopathologie.*

### III. PHYSIOPATHOLOGIE :

#### 1. Généralités:

En l'absence de modèle animal performant, la physiopathologie de la dengue n'est pas encore bien comprise.

Après la piqûre d'un *Aedes* infecté par un DENV, les premières cibles virales sont les cellules dendritiques dermiques. De nouveaux virions sont produits localement et la migration de ces cellules vers les ganglions lymphatiques va permettre la présentation du DENV au lymphocyte T, et l'atteinte de nouvelles cellules cible (monocytes et macrophages).

L'issue de cette infection (asymptomatique ou non, sévère ou non) est sous la dépendance d'interactions complexes entre des facteurs viraux, les caractéristiques génétiques, et le statut immunologique de l'hôte vis-à-vis des DENV (immunité préexistante à un ou plusieurs sérotypes de DENV) [43-45].

Même si la fièvre dengue hémorragique peut survenir au cours d'une première infection par l'un des DENV, de nombreuses études épidémiologiques, menées en Asie comme en Amérique, ont montré que le risque de survenue de cette forme clinique était accru en cas de dengue secondaire.

La séquence des sérotypes infectants, la Co-circulation de plusieurs sérotypes et le délai entre deux infections semblent aussi moduler le risque de survenue d'une fièvre dengue hémorragique.

Ces observations ont permis à *Halstead* dans les années 1970 de proposer la théorie de la «Facilitation immunologique» par des anticorps non neutralisants hétérologues complexés aux DENV qui «facilitent» l'entrée de ces virus dans les cellules cibles par l'intermédiaire du récepteur du fragment FC des immunoglobulines (anti body-dependent enhancement [ADE]).

Les lymphocytes T répondant mieux au précédent virus qu'au virus de l'infection présente. Cette réponse immunologique inadaptée pourrait se traduire par une réplication virale plus importante, un délai dans l'élimination virale, une activation excessive de ces cellules T et une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires pouvant altérer la perméabilité de l'endothélium vasculaire.

Ainsi tout se passerait comme si une hypo-réactivité initiale du système immunitaire favorisant un inoculum viral élevé aboutissait dans un deuxième temps à une hyperréactivité avec libération massive de médiateurs conduisant aux manifestations sévères de la dengue.

Des facteurs génétiques et immunogénétiques semblent jouer un rôle important dans la survenue de la fièvre dengue hémorragique. Plusieurs études, dont une menée à Haïti, montrent un risque moins important d'évolution vers une fièvre dengue hémorragique chez les patients ayant des origines africaines. Le phénotype HLA semble avoir une importance avec, selon les populations, des allèles « Protectors » et d'autres associés à un risque accru de dengue hémorragique.

Enfin l'âge peut conditionner l'expression clinique de la dengue. L'infection primaire est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, le risque d'avoir des symptômes augmentant avec l'âge. La situation est différente pour une dengue secondaire. Actuellement la dengue hémorragique est observée le plus souvent chez l'enfant dans le Sud-est Asiatique et chez l'adulte dans la région des Amériques.

Une étude menée à Cuba a montré que la dengue hémorragique est plus sévère en termes de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adultes de plus de 50 ans. Cette étude confirme la plus grande sensibilité des enfants au syndrome de fuite plasmatique.

Les formes sévères de DHF / DSS sont associées au jeune âge, au sexe féminin, à l'ascendance non africaine et à la préexistence de l'immunité contre d'autres sérotypes. La plupart des cas graves sont associés à une réponse hétérotypique d'anticorps confirmant l'infection secondaire comme principal facteur de risque de DHF / DSS [46, 47].

L'immunité contre un sérotype différent n'est ni nécessaire ni suffisante pour le développement du DHF / DSS. Des formes sévères de DENV peuvent se produire au cours des infections primaires [48].

## **2. Cycle de vie du virus de la dengue:**

- Formation d'un complexe d'entrée et de fusion: protéine E et récepteurs cellulaires :

Les monocytes, les macrophages, les lymphocytes B et T, les hépatocytes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales, les cellules dendritiques et les fibroblastes sont tous des cibles potentielles pour l'infection et la réplication du DENV, et des antigènes viraux ont été détectés dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, et cellules de la peau [49].

Des preuves considérables suggèrent que la première étape dans une infection primaire est l'attachement de la glycoprotéine E qui est présente sur la surface des virions matures en tant qu'homodimère, aux récepteurs cellulaires à la surface des cellules permissives.

La protéine E se compose de trois domaines :

- Domaine I est dans la région N-terminale et fournit une structure organisationnelle.

- Domaine II ou domaine central est impliqué dans la dimérisation et qui contient une boucle de fusion hydrophobe essentielle pour la fusion de E à la membrane cellulaire.
- Domaine III dans la région C-terminale est considéré comme étant le domaine de reconnaissance et de liaison du récepteur et présente un repli analogue à celui des immunoglobulines [50].

L'interaction de la protéine E avec le ou les récepteurs conduits à une série d'événements sur la particule virale et dans la membrane cellulaire, ainsi que dans le cytosquelette permettant l'entrée du virus. Deux types de récepteurs cellulaires semblent être impliqués dans la facilitation de l'entrée du DENV dans la cellule cible humaine, en fonction de la cellule [50].

- Le premier type correspond à des récepteurs de faible affinité et de spécificité, à savoir des molécules d'adhésion du type aminoglycane comme l'héparane sulfate qui sont exprimées dans de nombreux types cellulaires [51].
- Le second type correspond à des récepteurs de type lectine tels que DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin) exprimés dans certaines cellules présentatrices d'antigène telles que des cellules dendritiques(DC) immatures [52, 53].

Ces molécules concentrent vraisemblablement les particules virales à la surface cellulaire et facilitent la reconnaissance du second type de récepteurs, tels que HSP 70 et 90 (HSP70 et HSP90). Cette interaction induit la formation d'endosomes; ce phénomène désignée "endocytose Médie par récepteur" permet l'entrée du virus dans la cellule [54].

Cependant, l'implication de HSP 70 / 90 en tant que récepteurs est encore une question de débat et pourrait dépendre des types de cellules examinés. Ces deux protéines sont associées à des micro-domaines, dont l'interaction est importante pour l'entrée du *DENV* [54, 55] .

L'interaction entre E et les protéines adaptatrices est désignée ici par "complexes de fusion". La présence de radeaux lipidiques ou de fosses enrobées dans des complexes de fusion virale indique que la formation de vésicules dépend du cholestérol (dans les cellules humaines) ou de la clathrine (dans les cellules des moustiques) [56, 57].

Ensemble, ces résultats montrent que, quelque soit le récepteur utilisé, au moins deux mécanismes d'entrée de « *flavivirus* » dans les cellules d'insectes et de mammifères existent:

l'entrée du virus peut se produire par fusion directe du virus à la membrane cellulaire ou par endocytose dépendant de la clathrine [58, 59].

- Adsorption et fusion du virus à la membrane d'endosome :

Les données obtenues à ce jour suggèrent que la voie d'entrée du *DENV* après fixation à la cellule hôte est principalement due à une endocytose dépendant de la clathrine.

A pH 6,2-6,4, la dissociation de l'homodimère est facilitée, et les monomères E résultants présentent une boucle de fusion qui s'ancre à la membrane d'endosome, catalysant la formation d'homotrimères de protéine E [60].

Cette association induit une courbure de la membrane endosomale favorisant la formation d'un pont (hémi-fusion) entre le virus et la membrane endosomale, conduisant à la fusion. Ainsi, la nucléocapside (NC) est libérée dans le cytoplasme. Après la décapsulation, le génome du *DENV* est mis en attente pour la traduction par la machinerie de la cellule hôte.

Bien que les processus conduisant à la formation de complexes de fusion et aux changements conformationnels de E impliqués dans la fusion membranaire soient établis, aucun accord satisfaisant n'a été atteint quant à savoir si les endosomes précoces et / ou tardifs sont le site où les complexes de fusion virale se forment [58].

- Transport intracellulaire du génome viral :

On sait peu de choses sur les mécanismes impliqués dans le désassemblage des NC, le transport des génomes entrants vers le réticulum endoplasmique rugueux (RER), ou le recrutement de ribosomes par l'ARN génomique. Le transport intracellulaire des NCs / génomes est médié par une interaction directe avec la machinerie de transport du cytosquelette [61].

- Expression génomique :

Libéré de ses protéines structurales, le génome DENV devient accessible pour accomplir ses trois fonctions principales:

Comme ARNm pour la synthèse de la polyprotéine virale (traduction) : L'ARN (+) est directement traduit en une seule poly-protéine liée au réticulum endoplasmique (RE). La structure 5' cap de l'ARNm viral favorise l'assemblage de facteurs d'initiation eucaryotes (eIF) tels que eIF4E et eIF4G et recrute des ribosomes sur l'ARNm. En outre, bien que l'ARNm ne possède pas de poly (A), la protéine de liaison poly (A) (PABP) interagit avec les 3' UTR, ce qui suggère que le génome viral est circularisé par l'interaction PABP-eIF4G. La polyprotéine est traitée par des protéases virales et cellulaires en trois protéines structurales et sept protéines NS.

Comme matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN (réplication) et comme génome incorporé dans de nouvelles particules virales (encapsidation).

Il est important de garder à l'esprit que la traduction du génome du DENV est couplée à la réplication puisque le génome viral doit être traduit pour synthétiser les protéines NS nécessaires à la réplication de l'ARN [62].

- Réplication génomique :

Il est connu qu'après traduction, les protéines NS virales avec des facteurs hôtes forment le complexe de réplication (CR) responsable de la synthèse de l'ARN (-) Complémentaire de l'ARN (+), ce qui conduit à un ARN double brin intermédiaire.

Le cycle complet de réplication de l'ARN de DENV comprend la synthèse de l'ARN (-) Et du nouvel ARN (+) qui fonctionne comme ARNm, et en tant qu'ARN génomique pour former une nouvelle descendance virale.

- Maturation et libération de *DENV* à partir de la cellule hôte :

Après assemblage et maturation, La particule virale mature migre vers la membrane cellulaire et est libérée de la cellule par exocytose.

### 3. Schéma général:

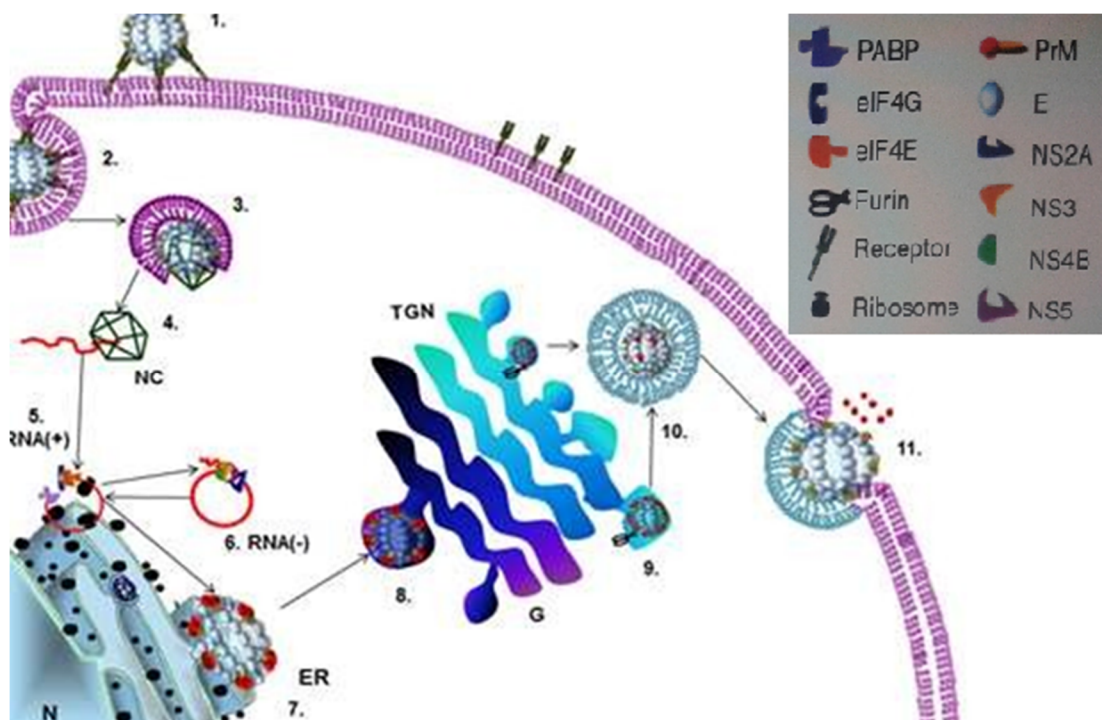
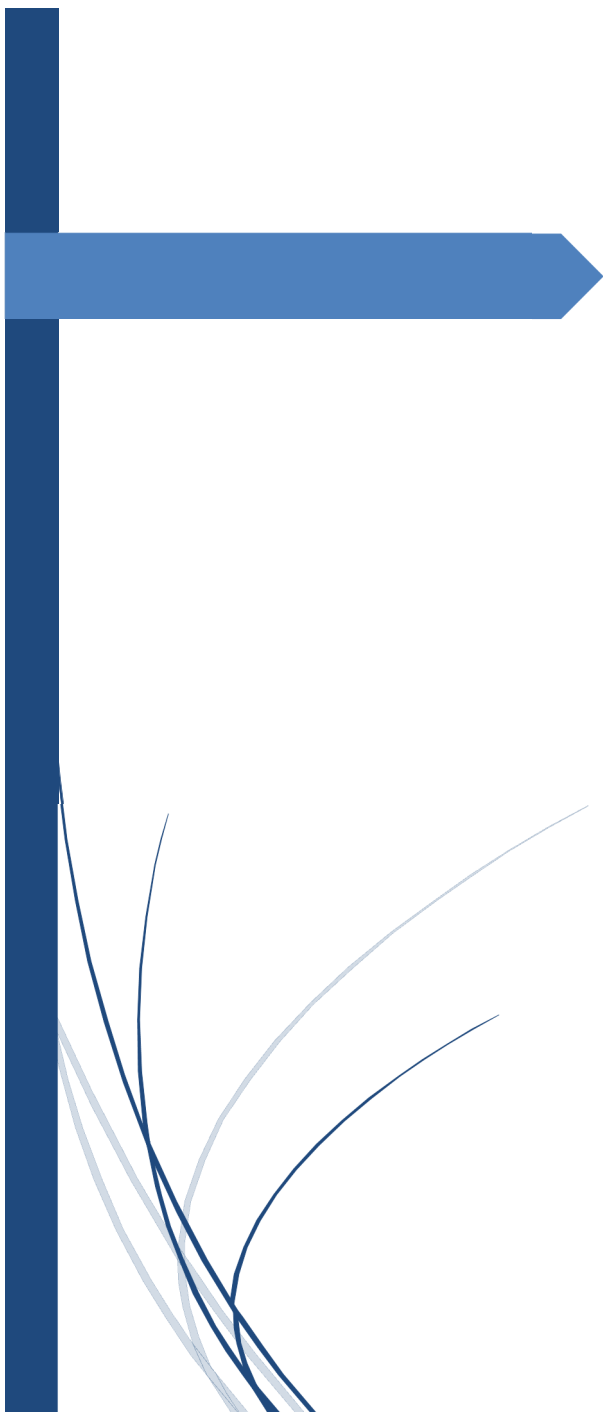


Figure 12: Schéma du cycle de vie du virus de la dengue. [63]

1. Attachement
2. Endocytose
3. Fusion des membranes
4. Décapsidation
5. Traduction
6. Réplication
7. Assemblage
- 8 et 9. Maturation
- 10 et 11. Exocytose et libération.



## *Etude clinique*

## **IV. ETUDE CLINIQUE :**

### **1. Caractéristiques cliniques de la dengue:**

La dengue est une maladie systémique et dynamique. Elle a un large spectre clinique qui comprend des manifestations cliniques sévères et non sévères. Après la période d'incubation, la maladie débute brutalement et évolue en trois phases : fébrile, critique et de convalescence.

#### **1.1 Phase fébrile :**

La maladie débute avec l'apparition brutale d'une forte fièvre. Cette phase fébrile aiguë dure habituellement 2 à 7 jours et s'accompagne souvent de rougeurs du visage, d'un érythème, de douleurs corporelles généralisées, de myalgie, d'arthralgie, de douleurs oculaires rétro-orbitaires, de photophobie, d'un exanthème rubéoliforme ou de céphalées [64].

L'anorexie, les nausées et les vomissements sont courants. Au début de la phase de fièvre, il peut être difficile de distinguer cliniquement la dengue d'autres maladies fébriles. La positivité du test du tourniquet pendant cette phase majore la probabilité que la maladie présente soit la dengue [65, 66].

On peut observer des manifestations hémorragiques bénignes telles que des pétéchies et des saignements des muqueuses (nez, gencives,). Dans certains cas, le malade présente facilement des ecchymoses ou des saignements au niveau des sites de ponction veineuse [66, 67].

Des hémorragies vaginales massives (chez les femmes en âge de procréer) ,des saignements gastro-intestinaux peuvent aussi se produire pendant cette phase, même si ces manifestations ne sont pas courantes [67].

L'hépatomégalie peut avoir lieu et le foie pris du volume et devenu sensible à la palpation après quelques jours de fièvre [65].

La première anomalie à apparaître dans la numération-formule sanguine est la diminution progressive de la numération leucocytaire totale[65].

En dehors de ces symptômes somatiques, le malade peut avec la fièvre devenir peu à peu incapable de s'acquitter des tâches quotidiennes telles que l'activité scolaire ou professionnelle ou les interactions avec autres individus [68].

### 1.2 Phase critique :

Au cours du passage de la phase fébrile à la phase non fébrile, les malades qui n'auront pas subi d'augmentation de leur perméabilité capillaire verront leur état s'améliorer sans passer par la phase critique.

Les malades dont la perméabilité capillaire a augmenté, au lieu de progresser vers un rétablissement avec la baisse de la fièvre, pourront présenter des signes d'alerte qui résulteront principalement d'une fuite plasmatique.

Les signes d'alerte marquent le début de la phase critique. L'état de ces malades empire autour du moment de la défervescence, lorsque la température descend à 37,5-38°C ou moins, et reste inférieure à ce niveau, habituellement entre le 3e et le 8e jour de la maladie.

**Tableau II: Signes d'alerte de la dengue.**

Clinique	Laboratoire
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Douleurs abdominales ou sensibilité à la palpation</li> <li>➤ Vomissements persistants</li> <li>➤ Léthargie ou agitation</li> <li>➤ Saignement des muqueuses</li> <li>➤ Hépatomégalie &gt;2 cm ou foie hypertrophié sensible à la palpation</li> <li>➤ Accumulation clinique de liquides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Augmentation de l'hématocrite parallèlement à une baisse rapide de la numération plaquettaire</li> </ul>

La fuite plasmatique est généralement précédée par l'apparition progressive d'une leucopénie, suivie d'une diminution rapide du nombre de plaquettes [65].

Une augmentation de l'hématocrite au-dessus du niveau de référence peut être l'un des signes supplémentaires les plus précoces [69, 70].

La période pendant laquelle la fuite plasmatique est importante sur le plan clinique dure habituellement entre 24 et 48 heures. L'intensité de cette fuite est variable. L'augmentation de l'hématocrite apparaît avant les modifications de la pression sanguine et de l'amplitude des pulsations.

Les épanchements pleuraux et les ascites ne sont habituellement détectables cliniquement qu'après le remplissage intraveineux, à moins que la fuite plasmatique ne soit importante.

La détection par échographie en décubitus latéral droit de liquide libre dans le thorax ou l'abdomen ou de la présence d'un œdème de la paroi vésiculaire peut précéder la détection clinique.

Outre la fuite plasmatique, des manifestations hémorragiques telles que l'apparition facile d'ecchymoses ou de saignements au niveau des sites de ponction veineuse sont fréquentes. Si l'état de choc apparaît lorsque la perte de plasma due à la fuite atteint un niveau critique, il est souvent précédé de signes d'alerte.

Il est possible que la température corporelle soit inférieure à la normale lorsque l'état de choc se manifeste. En cas de choc profond et/ou prolongé, l'hypo-perfusion entraîne une acidose métabolique, une atteinte progressive des organes et une coagulation intra-vasculaire disséminée. Cette situation peut à son tour conduire à une hémorragie sévère, responsable d'une baisse de l'hématocrite dans les cas de choc sévère.

Au lieu de la leucopénie généralement observée durant cette phase de la dengue, la numération leucocytaire totale peut augmenter en réponse au stress chez les malades victimes de saignements sévères.

En outre, des atteintes organiques sévères, telles qu'une hépatite, une encéphalite, une myocardite et/ou une hémorragie sévère, peuvent se développer chez des malades qui ne présentent ni fuite plasmatique ni état de choc manifesté [71].

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, indiquent l'apparition d'une fuite plasmatique.

Les signes d'alerte (tableau II) précèdent habituellement les manifestations de l'état de choc et apparaissent vers la fin de la phase fébrile, généralement entre le 3<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de maladie.

Les vomissements persistants et les douleurs abdominales sévères sont des indicateurs précoces de la fuite plasmatique et vont en s'aggravant avec la progression vers l'état de choc.

Le malade devient de plus en plus léthargique, mais reste habituellement vigile. Ces symptômes peuvent persister au cours de l'état de choc. Cet état se manifeste notamment par une faiblesse, des vertiges ou une hypotension orthostatique.

Les saignements spontanés au niveau des muqueuses ou des sites de ponctions veineuses antérieures sont des manifestations hémorragiques importantes.

On observe fréquemment une augmentation du volume et de la sensibilité à la palpation du foie. Néanmoins, l'accumulation de liquide ne peut être détectée cliniquement que si la fuite plasmatique est conséquente ou après l'administration intraveineuse de liquides.

Une baisse progressive, mais rapide, de la numération plaquettaire pour atteindre environ 100 000 cellules/mm<sup>3</sup> et une élévation de l'hématocrite par rapport au niveau de référence peuvent constituer les signes les plus précoces de la présence d'une fuite plasmatique. Ils sont habituellement précédés par l'apparition d'une leucopénie ( $\leq 5000$  cellules/mm<sup>3</sup>) [71].

### **1.3 Phase de convalescence :**

Lorsque le malade survit aux 24-48 heures que dure la phase critique, une réabsorption progressive des liquides présents dans le milieu extravasculaire se produit dans les 48-72 heures suivantes.

Le bien-être général s'améliore, l'appétit revient, les symptômes gastro-intestinaux régressent, l'état hémodynamique se stabilise et la diurèse suit.

Certains malades présentent en même temps une éruption érythémateuse ou de pétéchies, avec des zones limitées de peau normale, décrites comme des « îlots de blanc dans une mer de rouge » Ils souffrent alors parfois d'un prurit généralisé [70].

Une bradycardie et des modifications de l'électrocardiogramme sont courantes à ce stade. L'hématocrite se stabilise ou peut prendre une valeur plus faible en raison de l'effet de dilution des liquides réabsorbés.

La numération leucocytaire commence à remonter après la défervescence, mais le retour à la normale de la numération plaquettaire est typiquement ultérieur à celui de la numération leucocytaire.

Une détresse respiratoire résultant d'une ascite ou d'un épanchement pleural massif, d'un œdème pulmonaire ou d'une insuffisance cardiaque congestive se manifesterait durant la phase critique et/ou la phase de convalescence si une quantité excessive de liquide a été administrée.

Des complications médicales peuvent être observées au cours de la phase fébrile, critique et de convalescence de la dengue, elles sont résumées dans le tableau III :

**Tableau III: Complications observées au cours des trois phases de la dengue.**

	Complications
<b>Phase fébrile</b>	Déshydratation : la forte fièvre peut être à l'origine de troubles neurologiques et de convulsions fébriles chez un jeune enfant
<b>Phase critique</b>	État de choc résultant de la fuite plasmatique : hémorragie sévère, atteinte organique
<b>Phase de convalescence</b>	Hyper-volémie (seulement si le remplissage vasculaire a été excessif et/ou s'est prolongé au cours de cette dernière période) et œdème pulmonaire aigu

## **2. Classification:**

Les formes cliniques ont été classées en plusieurs catégories par l'OMS en 1997:

- Asymptomatiques
- Symptomatiques divisées en trois catégories:
  - Fièvre indifférenciée ;
  - Dengue classique ;
  - Dengue hémorragique, sans ou avec signes de choc.

Des difficultés d'application de cette classification, principalement en pédiatrie, ont conduit l'OMS à proposer une nouvelle classification en 2009, laquelle prend en compte le caractère imprévisible d'évolution de la dengue et on distingue :

- Dengue probable (résidence ou séjour en zone d'endémie, fièvre, et deux des signes suivants : nausées vomissements, rash cutané, arthralgies, signe du tourniquet positif [apparition de pétéchies suite à l'application d'un brassard à tension gonflé autour du bras, ce signe témoigne d'une

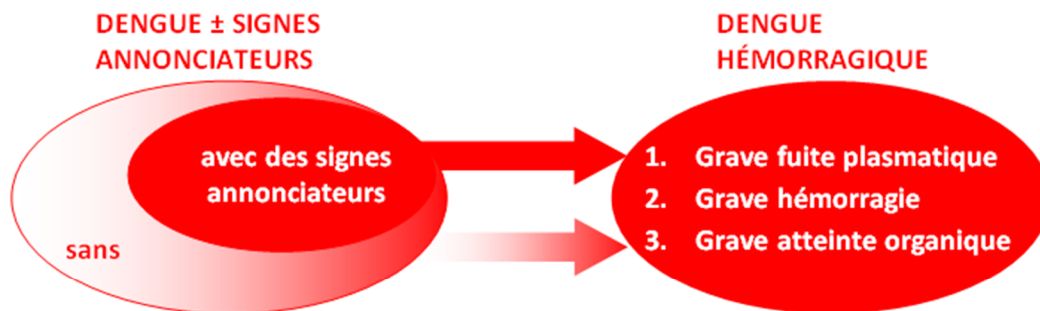
augmentation de la fragilité capillaire mais n'est ni sensible ni spécifique], leucopénie, tout signe d'appel) :

- sans signes d'alerte nécessitant une stricte observance médicale ;
- avec signes d'alerte nécessitant une stricte observance médicale (douleurs abdominales ou sensibilité à l'examen, vomissements persistants, signes d'épanchements liquidiens, saignement muqueux, léthargie ou agitation, hépatomégalie, augmentation de l'hématocrite avec une chute rapide des plaquettes) ;
- Dengue confirmée par des examens de laboratoire:
- sans signes d'alerte nécessitant une stricte observance médicale;
- avec signes d'alerte nécessitant une stricte observance médicale;
- Dengue sévère:
- syndrome de fuite plasmatique;
- saignement sévère;
- atteinte viscérale sévère

La classification en niveaux de sévérité à un fort potentiel d'utilisation pratique dans la décision des cliniciens quant à l'endroit et à l'intensité avec laquelle le patient doit être observé et traité [71].

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 et/ou accumulation liquidienne accompagnée d'une détresse respiratoire ;
- hémorragie sévère ;
- atteinte organique sévère.



### CRITÈRES DE DENGUE ± SIGNES ANNONCIATEURS

#### Dengue probable

Habite dans une région où la dengue est endémique ou s'y est rendu, fièvre et deux des critères suivants :

- Nausées, vomissements
- Éruptions
- Malaises et douleurs
- Test du tourniquet positif
- Leucopénie
- Tout signe annonciateur

#### Dengue confirmée en laboratoire

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

#### Signes annonciateurs\*

- Douleur ou sensibilité abdominale
- Vomissements persistants
- Accumulation clinique de liquides
- Saignement muqueux
- Léthargie, agitation
- Hépatomégalie >2 cm
- Laboratoire :  
Augmentation de l'HT, conjointement avec une rapide diminution de la numération plaquettaire

\*(exigeant une observation rigoureuse et une intervention médicale)

### CRITÈRES DE DENGUE HÉMORRAGIQUE

#### Grave fuite plasmatique

responsable des problèmes suivants :

- Choc (DSC)
- Accumulation de liquide et détresse respiratoire

#### Grave hémorragie

Selon l'évaluation du clinicien

#### Grave atteinte d'un organe

- Foie : AST ou ALT  $\geq$  1 000
- SNC : Altération du niveau de conscience
- Cœur et autres organes

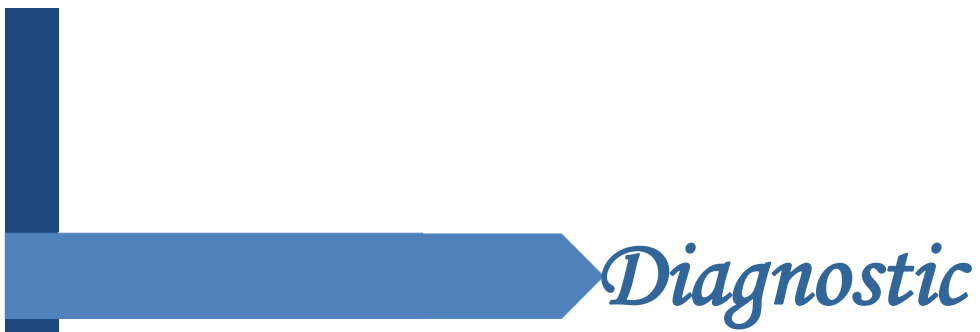
Figure 13 : Classification des formes graves de la dengue. [71]

### 3. Diagnostics différentiels de la dengue:

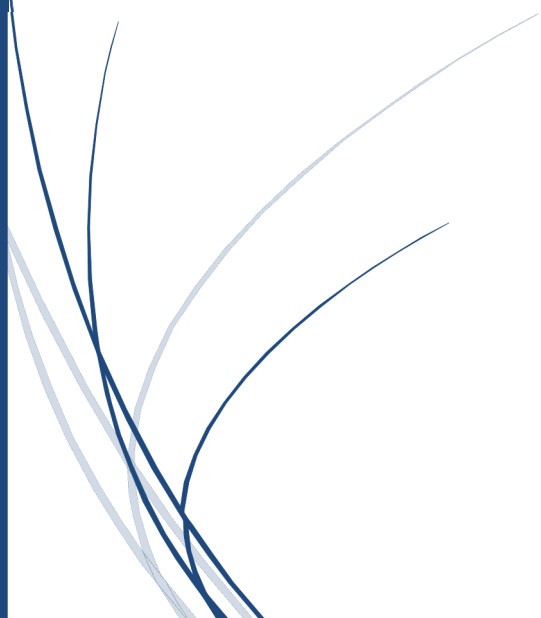
Plusieurs maladies infectieuses et non infectieuses imitent la dengue ou la dengue sévère dans leurs présentations.

**Tableau IV: Affections ressemblant à la phase fébrile et à la phase critique de la dengue.**

<i>Affections ressemblant à la phase fébrile de la dengue</i>	
<i>Syndromes grippaux</i>	<i>Grippe, rougeole, chikungunya, mononucléose infectieuse, syndrome de séroconversion du VIH</i>
<i>Maladies avec eruption cutanée</i>	<i>Rubéole, rougeole, scarlatine, infection à méningocoque, chikungunya, réactions indésirables aux médicaments</i>
<i>Affections diarrhéiques</i>	<i>Rotavirus, autres infections entériques</i>
<i>Maladies avec manifestations neurologiques</i>	<i>Méningo-encéphalite; Convulsions fébriles</i>
<i>Affections ressemblant à la phase critique de la dengue</i>	
<i>Infectieuses</i>	<i>Gastro-entérite aiguë, paludisme, leptospirose, typhoïde, typhus, hépatite virale, syndrome de séroconversion aiguë du VIH, septicémie, choc septique</i>
<i>Tumorales</i>	<i>Leucémie aiguë, autres affections tumorales</i>
<i>Autres tableaux cliniques</i>	<i>Abdomen aigu Appendicite aiguë Cholécystite aiguë Perforation viscérale Acidocétose diabétique Syndrome de Kawasaki Acidose lactique Leucopénie, thrombopénie et hémorragie Troubles plaquettaires Insuffisance rénale Détresse respiratoire (respiration de Kussmaul) Lupus érythémateux disséminé</i>



*Diagnostic*



## **V. DIAGNOSTIC:**

Après la suspicion clinique d'une atteinte par la dengue, le diagnostic de confirmation doit être mis en place. On procède à faire des analyses biologiques, à partir des échantillons prélevés avec les précautions nécessaires. Ces analyses peuvent être directes (détection du virus, de son génome ou d'antigènes viraux) au stade précoce de la maladie, ou indirectes (détection d'anticorps) privilégiées à partir du 5ème jour de la maladie.

### **1. Diagnostic biologique non spécifique:**

Le principal examen d'orientation et de suivi est la numération formule sanguine (NFS) qui doit être réalisée le plus tôt possible. Elle met classiquement en évidence :

- **Thrombopénie (< 100 000/ $\mu$ l) :**

Peu corrélée avec l'intensité des signes hémorragiques, elle peut être profonde ; principalement observée entre le 3e et le 8e jour après le début des signes cliniques, elle peut être absente, y compris dans les formes graves, donc une numération plaquettaire normale n'exclut pas le diagnostic ; elle peut passer inaperçue si les NFS ne sont pas répétées;

- **Leucopénie et lymphopénie ;**

- **Hyper-lymphocytose :**

La présence de lymphocytes « atypiques » est possible et potentiellement responsable d'erreurs diagnostiques;

- **Augmentation de l'hématocrite (> 20 %):**

Elle résulte de l'hémoconcentration secondaire à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et survient principalement entre le 3<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour ; une chute rapide des plaquettes associée à une augmentation de l'hématocrite sont des signes évoquant l'évolution vers un syndrome de fuite plasmatique. Les autres perturbations pouvant être observées sont:

- **Perturbations du bilan hépatique:**

Cytolyse hépatique : augmentation des transaminases, à plus de 10 fois la normale dans 10 % des cas, avec un pic vers le 7/8<sup>e</sup> jour et un retour à la normale en 3 semaines ; rarement sont rapportées une augmentation des gammas glutamyl transpeptidases (44 %), de la bilirubine (13,5 %) et des phosphatases alcalines (5,5 %) ; une baisse des immunoglobulines et de l'albumine;

- **Troubles de la coagulation :**

Baisse modérée du taux de prothrombine et augmentation modérée du temps de céphaline activé. Ces perturbations sont d'autant plus informatives en zone d'endémie et surtout en période épidémique. L'association thrombopénie/cytolyse hépatique le sera moins hors zone d'endémie, car elle peut être due à d'autres pathologies infectieuses bactériennes ou virales.

## **2. Diagnostic virologique:**

### **2.1 Diagnostic direct :**

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence du virus, de son génome, et des protéines virales [71, 72].

#### **2.1.1 Prélèvements:**

Les DENV sont des agents biologiques de classe 3, leur manipulation doit être réalisée au sein d'un laboratoire de confinement de niveau 3.

##### **▪ Tissus (d'une biopsie ou autopsie):**

Ils sont utilisables pour détecter le virus, son génome et son antigène. Le foie, la rate et les ganglions lymphatiques sont des sites de choix pour le prélèvement de tissus [73-75].

Ceux-ci doivent être prélevés immédiatement après le décès (cas mortel de la maladie) et congelés sans délai à -70°C ou transportés rapidement à 4°C au laboratoire pour traitement. Les tissus frais se prêtent aussi à l'isolement du virus.

##### **▪ Sang veineux :**

C'est le prélèvement classique utilisé en pratique courante de laboratoire, le sérum recueilli pendant les 4 premiers jours de fièvre utilisé pour détecter le virus de la dengue, son génome ou ses antigènes. Lorsque la collecte ou le transport d'échantillons de sérum est impossible, le recueil de sang sur des papiers filtres offre aussi la possibilité de détecter l'ARN viral [76].

##### **▪ Sang capillaire comme alternative :**

Il est plus facile à réaliser (simple ponction au niveau du doigt) qu'une ponction veineuse; il est adapté aux dispensaires et petites structures de santé fréquentes en régions tropicales et subtropicales ; il est accepté par les patients, en particulier en pédiatrie ; il peut être recueilli sur des papiers buvard stockés à température ambiante

en vue d'examens ultérieurs (le dépôt sur buvard permet d'éviter les problèmes liés au stockage et au transport des prélèvements veineux, qui nécessitent le respect de la chaîne du froid) ; ce type de prélèvement n'est pas utilisé en pratique courante, mais il représente une alternative intéressante dans les régions tropicales [77].

### 2.1.2 Transport des prélèvements:

Les échantillons doivent être transportés rapidement à +4/+8 °C au laboratoire et traités dès que possible, sinon ils doivent être congelés à -70°C. Un emballage triple assure trois couches successives destinées à protéger la matière pendant le transit. Les trois couches sont le récipient primaire, l'emballage secondaire et l'emballage extérieur.

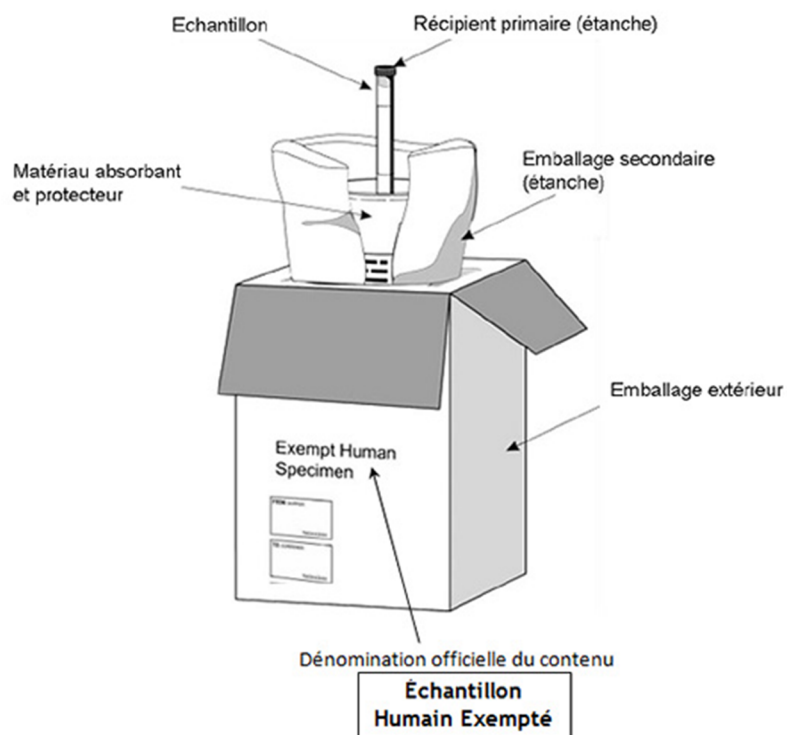


Figure 14: Schéma d'un emballage triple. [78]

### **2.1.3 Isolement du virus par culture:**

Le virus peut être isolé en moyenne dans les 5 premiers jours après le début des signes cliniques. Il est sensible à la chaleur. Le prélèvement doit être stocké immédiatement à +4/+8 °C, et à -80 °C pour les longues durées. Le virus est cultivable in vitro sur lignées cellulaires de moustiques (C6/36 ou AP61) ou de mammifères (VERO, LLC-MK2, BHK21).

La révélation est faite par immunofluorescence directe avec des anticorps (Ac) monoclonaux spécifiques de sérotype.

L'isolement viral est possible par inoculation intracérébrale de souriceaux ou inoculation de larves ou de moustiques adultes (technique la plus sensible).

L'amplification virale sur culture cellulaire est toujours utilisée dans le cadre d'activités de recherche.

L'isolement viral est possible à partir de sérum, de plasma, d'échantillons tissulaires issus de biopsie ou autopsie (foie, poumon, ganglion, thymus, moelle...).

Ces techniques ne sont plus utilisées en diagnostic de routine car elles sont longues (1 à 2 semaines). L'isolement viral par culture est maintenant supplanté par les techniques de biologie moléculaire.

### **2.1.4 Recherche de l'antigène (Ag) NS1:**

Le diagnostic viral précoce peut reposer sur le diagnostic antigénique. Pour la dengue, il se base sur la détection de la protéine non structurale NS1 [79].

Il s'agit d'une protéine de 46 à 50 kilo-dalton (kDa). Elle est sécrétée lors des infections par tous les sérotypes, mais elle ne permet pas de les différencier. Elle est retrouvée à des taux élevés dans le sérum (variant de 0,04 à 2 µg/ml entre J1 et J7), elle est détectable jusqu'à J18 selon les études [80].

Les premiers tests ELISA commercialisés remontent à 2006 [81], puis des tests rapides par immuno-chromatographie ont été proposés. Ces derniers ont l'avantage d'être rapides (15 à 30 minutes), de ne nécessiter aucun équipement spécifique (particulièrement adaptés aux zones d'endémies ne disposant pas de laboratoire) et de pouvoir être réalisés à l'unité (contrôles inclus dans les cassettes).

La performance moyenne de ces tests reste inférieure à celle des tests ELISA.

Elle est améliorée dans les tests combinés qui détectent aussi les Ac IgG et IgM anti-DENV.

La combinaison de la recherche antigénique et de la recherche d'Ac anti-DENV permet d'augmenter la sensibilité des tests, laquelle peut passer de 62 % lorsqu'ils sont utilisés séparément à 84 % lorsqu'ils sont combinés. Une légère perte de spécificité est néanmoins observée (de 100 à 98 %) due à la détection de faux positifs au niveau des Ac IgM/IgG (sans modification de spécificité au niveau de l'Ag NS1).

De plus la fenêtre de détection est augmentée, puisqu'elle inclut celle de la positivité de l'Ag NS1 (J5) et celle des IgM spécifiques (J5) [82, 83].

Lors des dengues secondaires, la formation de complexes IgG anti-DENV/protéine NS1 soluble entraînerait une baisse de la sensibilité des tests de détection, l'Ag NS1 pouvant conduire à des résultats faussement négatifs. Ce phénomène a des implications importantes en zone d'endémie où les patients autochtones adultes infectés ont fréquemment contracté une dengue antérieure due à un autre sérotype. Des résultats faussement négatifs lors des dengues secondaires sont d'autant plus préjudiciables que l'évolution vers une forme clinique sévère est plus fréquente que lors des dengues primaires.

Des résultats faussement négatifs peuvent être observés en cas de virémie faible. La sensibilité de certains kits peut varier suivant le sérotype [14].

L'Ag NS1 ne croise pas avec les autres *Flavivirus*. La performance de ces tests, principalement la sensibilité, dépend de la population étudiée. Les différentes performances ressortent bien lors des études menées dans différentes zones d'endémie.

Les recommandations de la haute autorité de la santé en France (HAS), sur l'utilisation de l'Ag NS1 sont les suivantes:

- Un résultat négatif doit conduire à la poursuite de la stratégie diagnostique (recherche de l'ARN viral jusqu'au 5/7e jour et recherche d'Ac après le 5e, associé à la recherche d'autres pathologies en fonction du tableau clinique et du contexte épidémiologique) ;
- La spécificité du test est très bonne, un résultat positif permet de poser le diagnostic de dengue ;
- La sensibilité est plus élevée lorsque le test est réalisé en phase précoce (du 1<sup>er</sup> au 5e jour après l'apparition des signes cliniques). L'utilisation du test est réservée à cette période, il est capital de limiter dans le temps l'utilisation de cet examen; C'est une technique réalisable par la plupart des laboratoires contrairement à la RT-PCR
- aucune étude comparative ne permet de conclure à une utilisation préférentielle de l'ELISA ou de l'immuno-chromatographie.

#### **2.1.5 Intérêt du sérotypage:**

Le sérotypage a un intérêt épidémiologique, pour la lutte anti-vectorielle et pour la recherche. Il n'a pas d'intérêt à titre diagnostic et pour la prise en charge individuelle des patients dans la mesure où tous les sérotypes sont susceptibles de donner des formes graves. Il est possible par culture cellulaire et par biologie moléculaire.

### **2.1.6 Tests de diagnostic rapide de la dengue :**

De nombreux kits de diagnostic rapide utilisant l'immuno-chromatographie ont été commercialisés sous forme de bandelettes ou cassette pour permettre la détection des IgG, des IgM et IgA spécifiques de la dengue et de l'antigénémie NS1 à partir de sang total, de sérum ou de plasma.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) de la dengue utilisent un mélange d'antigènes viraux ou d'anticorps monoclonaux marqués à l'or colloïdal (spécifique pour l'antigène NS1 ou les anticorps IgG, IgM et IgA) présents à l'extrémité d'une membrane de nitrocellulose ; celle-ci est imprégnée avec des anticorps anti-NS1, ou anti-IgG humaines de capture. Ainsi, la détection rapide d'antigènes ou d'anticorps par immuno-chromatographie sur cassette consiste à déposer l'échantillon à tester à l'une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support plastique ou carton. Si l'antigène ou l'anticorps recherché est présent, il se lie avec un anticorps marqué le plus souvent à l'or colloïdal. Sous l'effet d'un tampon de lyse migration, les complexes antigènes-anticorps migrent par capillarité et sont arrêtés par des anticorps de capture fixés sur la membrane. Un résultat positif se traduit par l'apparition d'une ligne colorée.

L'excès de complexe conjugué continue à migrer et est immobilisé par un anticorps (anti-lapin ou anti-souris), l'accumulation des complexes colorés entraîne l'apparition d'une ligne colorée, cette seconde ligne ou ligne de contrôle valide le bon fonctionnement de la réaction. En cas de réaction négative, seule la ligne contrôle est colorée. L'apparition des bandes est rapide : en 15 à 20 min. Le principe de la détection rapide d'anticorps par immuno-chromatographie sur bandelette est identique.

### **2.1.7 Biologie moléculaire:**

Elle est devenue la principale technique diagnostique de la dengue, mais nécessite une infrastructure, des équipements, et un savoir-faire spécifique. Plusieurs techniques sont utilisables.

La virémie est détectable entre le 2<sup>e</sup> jour précédant et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour suivant le début des signes cliniques, en moyenne elle dure les 5 premiers jours. La charge virale est très variable, de moins de 10<sup>3</sup> copies/ml à plus de 10<sup>9</sup> copies/ml.

#### **2.1.7.1 Réaction en chaîne par polymérase (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'ADN complémentaire.

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<sup>2+</sup>.

La PCR se déroule en trois étapes :

1. Dénaturation thermique : l'ADNc double brin est séparé par la chaleur (95°C) ;
2. Hybridation des amorces : après abaissement de la température (50 à 65°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°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.

La PCR nichée est une méthode d'amplification au cours de laquelle le produit issu d'une première PCR est de nouveau amplifié à l'aide d'un second couple d'amorces.

Ce couple d'amorces s'hybride à une partie interne (nichée) de la séquence amplifiée. Théoriquement, la sensibilité de la méthode est augmentée puisque deux PCR successives différentes sont réalisées. La spécificité est également augmentée puisque deux couples d'amorces sont utilisés.

La PCR semi-nichée est une variante où le produit issu de la première PCR est amplifié à l'aide d'un couple d'amorces dont l'une s'hybride à une partie interne de l'ADN, l'autre étant l'une des deux amorces utilisées au cours de la première PCR.

#### **2.1.7.2 Réaction en chaîne de polymérase par transcription inverse (RT-PCR):**

La RT-PCR correspond à une PCR après transcription inverse de molécules d'ARN en ADN complémentaire (ADNc), le protocole initial prévoit une première amplification d'une séquence de 511 paires de bases commune aux 4 sérotypes de dengue, puis une seconde amplification de séquences spécifiques de sérotypes et de tailles distinctes [84].

Une première étape d'extraction de l'ARN viral est suivie d'une étape de transcription inverse (*reverse transcriptase*) produisant un brin d'ADN complémentaire simple brin, puis d'une amplification (Taq-polymerase) avec des amorces universelles pan-DENV produisant un ADN double brin (les 2 étapes peuvent être combinées), suivi d'une révélation par électrophorèse sur gel d'agarose. Le typage viral peut ensuite être réalisé par deux méthodes:

-Dot Blot : hybridation avec des sondes spécifiques de sérotype sur membrane ;

-Seconde amplification (PCR semi-nichée) : amplification avec l'amorce sens pan-DENV utilisée pour la première amplification et 4 amorces anti-sens spécifiques de sérotypes avec une révélation sur gel d'agarose. Technique plus simple et plus performante que l'hybridation (meilleure sensibilité et standardisation plus facile).

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 [25].

Comparée à la culture virale, la sensibilité varie de 93 à 100 % selon les sérotypes. Le problème est la durée totale de la technique qui prend environ 30 heures (de la phase d'extraction au typage final).

La technique précédente a été améliorée et simplifiée par une RT-PCR multiplex en un temps permettant de réaliser le diagnostic de la dengue et le typage en même temps [85].

La sensibilité varie de 1 à 50 PFU (*plaque forming unit*)/ml selon le sérotype, ce qui est équivalent à la technique initiale en 2 temps, un contrôle interne (ARN transcrit) est inclus. Toutefois ces techniques demeurent longues et sont soumises au risque de contamination inter échantillons.

### **2.1.7.3 Réaction en chaîne par polymérase (PCR) en temps réel:**

L'introduction d'une molécule fluorescente dans le milieu réactionnel de PCR et la détection des produits de PCR par fluorimétrie a conduit au développement des techniques de PCR quantitatives en temps réel. Celles-ci ne reposent plus sur la détection en point final des produits de PCR, mais sur une analyse cinétique de la réaction, au moyen d'un système capable de détecter « en tube fermé » les produits de PCR formés après chaque cycle d'amplification. Le travail en tube fermé diminue les risques de contamination.

Les résultats sont obtenus rapidement, puisqu'il n'y a plus nécessité de réaliser une électrophorèse pour mettre en évidence les fragments amplifiés.

De nombreux protocoles ont été publiés, utilisant principalement les systèmes de détection TaqMan<sup>TM</sup> (sondes) ou SYBR<sup>TM</sup> Green (agent intercalant) [86].

La technique SYBR<sup>TM</sup> Green est plus simple, le SYBR Green est un agent s'intercalant dans la molécule d'ADN. La fluorescence est émise lorsqu'il se lie à l'ADN sous sa forme double brin. Dans les réactions d'amplification d'ADN, il permet de quantifier l'augmentation des produits PCR en mesurant la fluorescence émise et cela en l'absence d'utilisation de sondes. Cependant, cette méthode présente le désavantage d'être non spécifique car elle dépend seulement de la présence d'ADN double brin (bicaténaire) et non de la séquence spécifique d'un ADN cible [87].

Un contrôle des produits d'amplification par électrophorèse est donc nécessaire afin de s'assurer que la taille du fragment obtenu correspond bien à la taille de la séquence recherchée.

La technique TaqMan<sup>TM</sup> est plus spécifique. Comme pour la PCR, on utilise pour l'amplification du produit deux amorces, auxquelles est ajoutée une sonde fluorogénique (fragment d'ADN monobrin non extensible par l'ADN polymérase, spécifique du fragment cible amplifié) pour la mesure en temps réel. Cette sonde est

complémentaire d'une séquence interne du fragment d'ADN à amplifier, elle-même située entre les deux amorces (appariement de la sonde et des deux amorces au cours de l'étape d'hybridation).

À son extrémité 5' se trouvent un fluorophore (reporter) et à son extrémité 3', une molécule quencher qui absorbe l'émission du reporter lorsque les deux molécules sont proches.

Durant l'étape d'élongation, le fluorophore se dissocie de la sonde suite à l'activité 5'-3' exonucléasique de la polymérase, permettant dès lors l'émission de fluorescence étant donné que le reporter s'éloigne du quencher. L'intensité de la fluorescence est directement proportionnelle à la quantité d'ADN répliquée pendant la réaction de PCR, permettant de visualiser l'amplification en temps réel après chaque cycle.

Les techniques peuvent être « singleplex » (une détection à la fois) ou « multiplex » (plusieurs détections simultanées, au prix parfois d'une perte de sensibilité). Initialement ont été développées des techniques permettant le diagnostic ou le typage du DENV, puis des techniques permettant dans une même réaction à la fois le diagnostic et le typage :

-Technique RT-PCR (one step SYBR™ Green) permettant le diagnostic de groupe avec une sensibilité de 4,1 à 43,5 PFU/ml et une sensibilité avec les amorces spécifiques de sérotype de 4,1 à 10 PFU/ml [88].

-Technique RT-PCR (one step TaqMan™ quadriplex) permettant un diagnostic et un sérotypage dans la même réaction, grâce à l'utilisation de 4 couples d'amorces différentes et 4 sondes marquées avec des fluorochromes distincts.

La sensibilité de la technique varie de 0,002 à 0,5 PFU/ml. La durée de la technique est d'approximativement 3 heures [89].

Les avantages de la RT-PCR en temps réel sont sa rapidité, la possibilité d'obtenir des résultats quantitatifs (virémie quantitative), un faible taux de contamination, une grande sensibilité et spécificité, une standardisation accrue.

En revanche, ces techniques sont chères et requièrent un matériel spécifique. En pratique, elles ont supplanté les techniques initiales de RT-PCR dans le diagnostic moléculaire de la dengue.

## **2.2 Diagnostic indirect:**

Les techniques sérologiques sont les plus utilisées pour le diagnostic d'une infection par le *DENV*. Initialement, ce sont les réactions d'inhibition de l'hémagglutination (IHA), de fixation du complément et les techniques de séroneutralisation qui étaient utilisées pour la détection des Ac anti-dengue. Aujourd'hui, ces méthodes ont été supplantées par les techniques Elisa.

### **2.2.1 Prélèvements :**

Sérum de phase aiguë prélevé du 1<sup>er</sup> au 5<sup>e</sup> jour de fièvre et second sérum prélevé 15 à 21 jours après.

La salive : La détection des IgA salivaires montre une faible sensibilité (36 %) dans les infections primaires, et une sensibilité de 100 % en cas de dengue secondaire [90].

Lorsque la collecte ou le transport d'échantillons de sérum est impossible, le recueil de sang sur des papiers filtres offre aussi la possibilité de déterminer les titres d'IgG et d'IgM [76].

## **2.2.2 Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus de la dengue :**

Après la 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.

### **2.2.2.1 Lors d'une infection primaire:**

Les immunoglobulines M (IgM) anti-dengue spécifiques apparaissent aux alentours du 5ème jour après les premiers signes cliniques [91].

Les anticorps seraient détectables chez 50 % des patients après 3 à 5 jours, chez environ 80 % au 5ème jour et 99 % au 10ème jour. Le titre des anticorps atteint son pic en deux semaines environ 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 immunoglobulines G (IgG) apparaissent vers le 10ème jour après l'apparition des signes cliniques puis diminuent progressivement tout en restant détectables pendant plusieurs années [71].

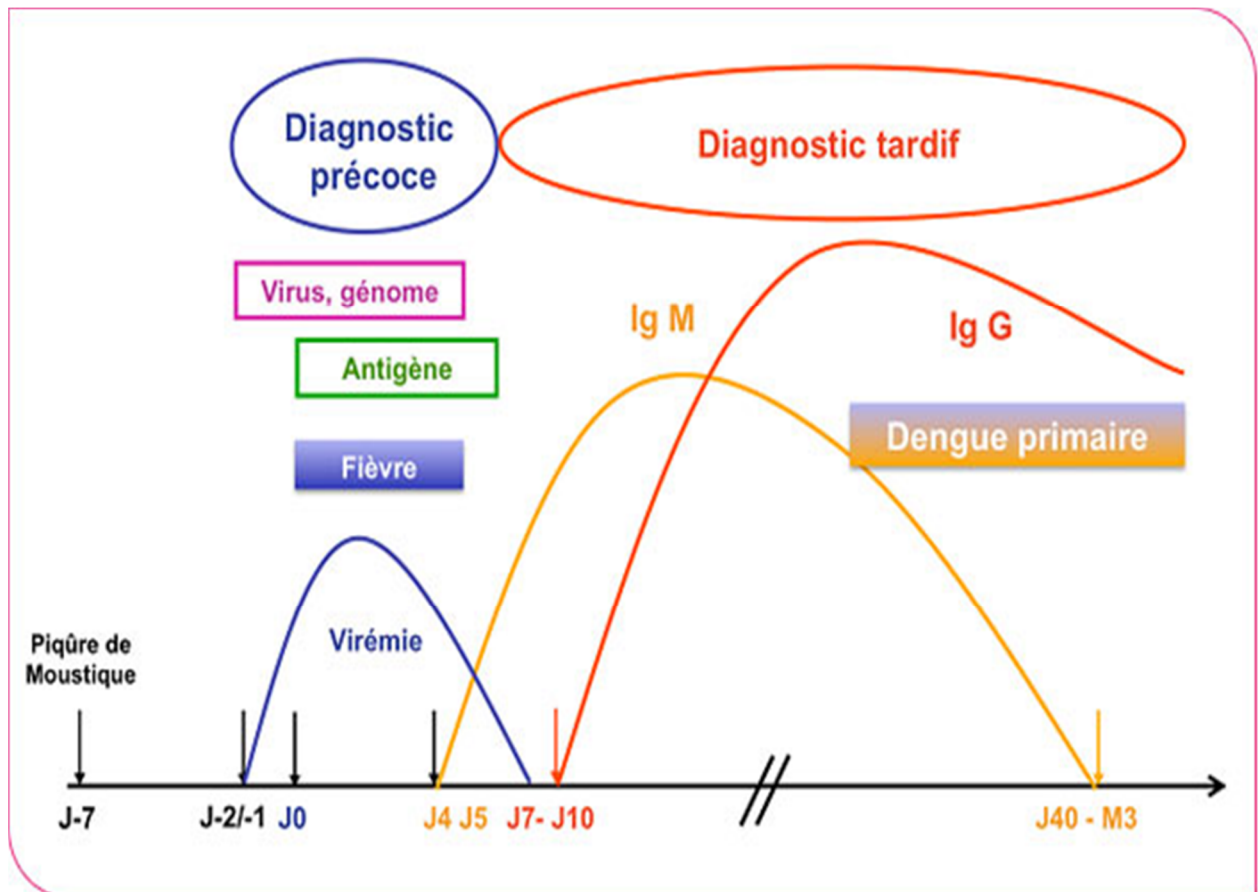


Figure 15: Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection primaire par le virus de la dengue. [92]

### 2.2.2.2 Lors d'une infection secondaire:

La réponse des IgG est plus rapide dès la phase aiguë (1 à 2 jours après le début des signes cliniques). Leur titre est plus élevé que lors d'une infection primaire et elles persisteront plus longtemps. Les taux d'IgM sont plus faibles qu'en cas d'infection primaire (voire indétectables dans certains cas).

La détermination du ratio IgM/IgG peut être utilisée pour distinguer une dengue secondaire d'une dengue primaire [71].

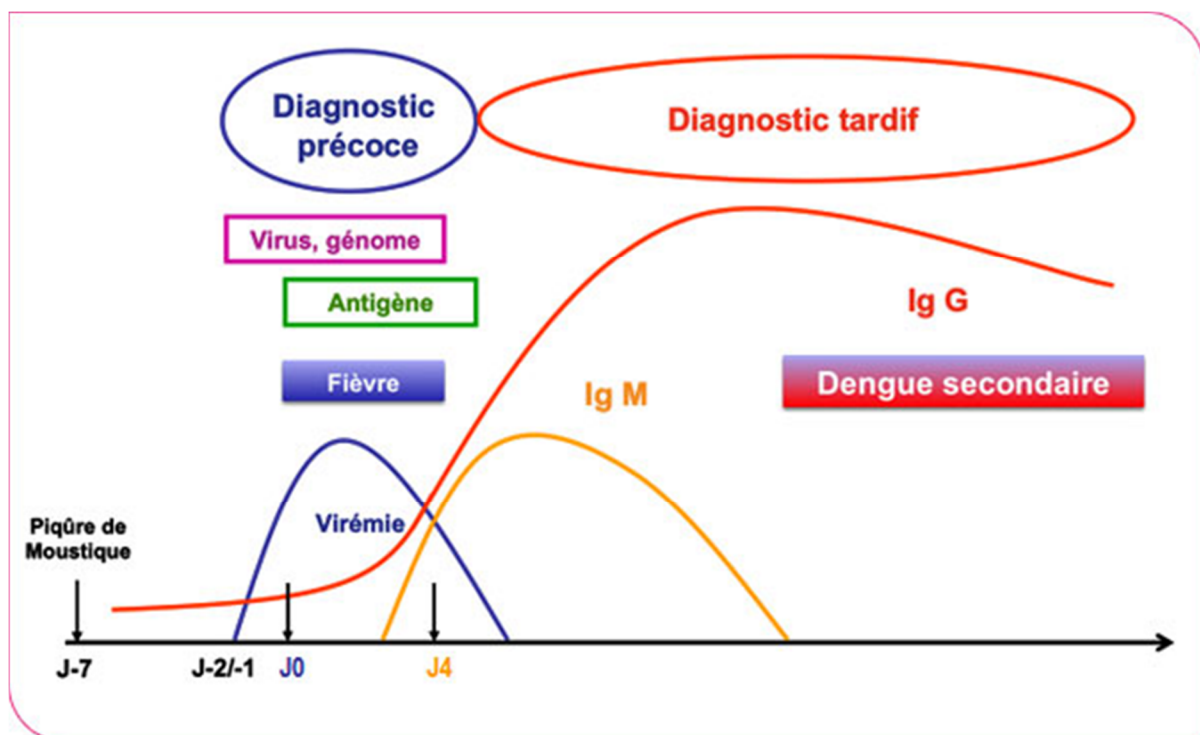


Figure 16: Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection secondaire par un sérotype hétérologue du virus de la dengue. [92]

### 2.2.3 Inhibition de l'hémagglutination (IHA):

Le test d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) est basé sur l'aptitude des antigènes de la dengue à agglutiner les globules rouges humains trypsinisés. Les anticorps anti-dengue dans le sérum peuvent inhiber cette agglutination.

Les échantillons de sérum sont traités avec de l'acétone ou du kaolin pour éliminer les inhibiteurs non spécifiques de l'hémagglutination, puis adsorbés avec des globules rouges humains de type O trypsinisé pour éliminer les agglutinines non spécifiques [93].

Cette technique a longtemps été considérée comme la méthode de référence. Elle est simple, sensible et reproductible. C'est une technique adaptée aux études de séroprévalence [94].

Cependant, cette méthode ne permet pas d'identifier le sérotype et les réactions croisées avec les autres *Flavivirus* limitent son utilisation [95].

Ce test d'IHA permet de mesurer l'augmentation du titre des anticorps totaux sécrétés entre un prélèvement précoce et un prélèvement tardif provenant d'un même patient. Si l'on ne dispose que d'un échantillon unique (précoce), un patient sera défini comme développant une dengue primaire si son titre en anticorps totaux est inférieur ou égal  $1/2\ 560$ , alors qu'il sera classé comme ayant une dengue secondaire si le titre en anticorps est supérieur à  $1/2\ 560$  [96] .

Pour une meilleure interprétation des résultats, il est préférable de disposer de deux échantillons sériques obtenus dans un intervalle de temps approprié. Dans ce cas, un patient sera classé comme développant une dengue primaire si son titre en anticorps totaux entre ces deux prélèvements excède un facteur 4. Dans le cas contraire, le patient sera classé comme développant une dengue secondaire.

#### **2.2.4 Réaction de fixation du complément (RFC):**

Le principe de cette technique est le même pour tous les virus. Par rapport à l'IHA, la mise en évidence des anticorps par la RFC est plus tardive et plus limitée dans le temps. L'intérêt de cette méthode est donc relatif [95].

#### **2.2.5 Séroneutralisation:**

La technique de séroneutralisation la plus utilisée est celle de réduction de plages de lyse causées par le virus (plaque reduction neutralization test [PRNT]). L'inhibition du pourcentage de plages de lyse est fixée à 50 ou 90 % selon les auteurs (PRNT 50 ou PRNT 90).

Une inhibition de 90 % équivaut généralement à une infection primaire, alors qu'une inhibition de 50 à 70 % se rapporte à une dengue secondaire. La cinétique des anticorps neutralisants se rapprochant de celle de l'IHA, cette méthode peut aussi être utilisée lors des enquêtes épidémiologiques[97]. De plus, elle permet de déterminer le sérotype du virus lors d'une infection primaire [95].

Cette technique, sensible et spécifique, a une importance majeure dans l'évaluation de l'efficacité d'un vaccin. Néanmoins, elle est coûteuse, longue, délicate à mettre en œuvre et nécessite la maîtrise de la culture cellulaire. Elle est donc peu utilisée en routine pour le diagnostic des infections par le DENV.

#### **2.2.6 Tests immuno-enzymatiques (ELISA):**

La mise au point des techniques immuno-enzymatiques a révolutionné le diagnostic sérologique de la dengue avec l'apport de méthodologies plus souples et plus sensibles en comparaison des tests IHA et de séroneutralisation. Ces tests permettant la détection des IgM et des IgG spécifiquement dirigés contre le DENV sont simples, rapides et sensibles. Ils ont donc une place prépondérante en routine, même s'ils n'apportent pas un diagnostic de certitude, ni toutes les informations nécessaires à la surveillance épidémiologiques du virus.

Afin de faciliter le diagnostic sérologique d'infection par le DENV, des tests commerciaux ont été mis au point. Ils permettent de détecter la présence individuelle ou couplée des IgM et IgG par différentes approches, MAC ou GAC ELISA ou ELISA indirect, ou encore par immuno-chromatographie ou «dot plots».

Globalement, les tests offrent une bonne sensibilité du fait de valeurs seuil faibles, ce qui a cependant pour conséquence de diminuer considérablement leur spécificité. Par conséquent, les résultats obtenus par ces tests sont à considérer avec prudence dans les régions où plusieurs *flavivirus* circulent. Les principes de ces tests immuno-enzymatiques sont les suivants :

### **2.2.6.1 Tests immuno-enzymatiques par capture**

Le diagnostic sérologique du DENV par la technique d'immunocapture des IgM (MAC ELISA pour IgM antibody capture) est la technique utilisée en routine en laboratoire. Elle a pour principe de détecter les IgM spécifiques de la dengue dans le sérum de patients en capturant ces dernières avec des anticorps dirigés contre des IgM humaines, sensibilisés sur un support solide.

Suivant la même approche, il est aussi possible de détecter des IgA et les IgG.

Les antigènes viraux ajoutés se complexent aux IgM humaines. Ces antigènes peuvent être des extraits de broyats de cerveaux de souris ou des lignées de cellules d'insectes ou de mammifères infectés par des souches virales, ou bien des protéines virales recombinantes prM/E selon qu'il s'agisse d'un test dit « maison » ou d'un test commercial. Les complexes immuns IgM-antigènes viraux formés sont mis en évidence par des ascites polyclonales anti-dengue produits chez la souris, puis par l'association d'un anticorps marqué à un substrat qui peut être de la peroxydase ou de la phosphatase alcaline[98, 99].

La détection des IgM dirigées contre le DENV signe une infection récente et probable par le DENV.

Toutefois, le terme « infection récente » doit être utilisé avec prudence du fait de la persistance des IgM jusqu'à six mois après l'infection.

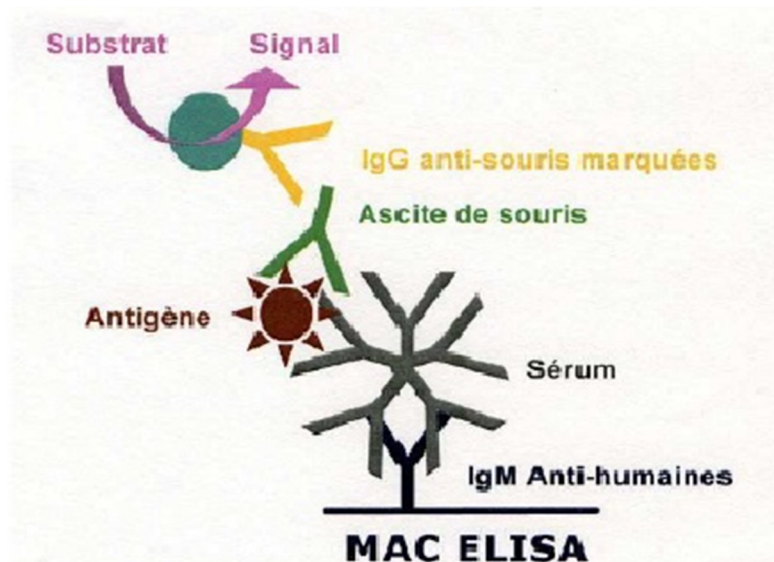


Figure 17 : MAC ELISA.

Pour mieux dater l'infection, la détection des IgA sériques par immunocapture parallèlement à la détection des IgM a été proposée comme un marqueur biologique pouvant faciliter l'interprétation des résultats sérologiques[100].

Les IgA dirigées contre le DENV et sécrétées dès le 6e jour après le début de la maladie persistent une quarantaine de jours après l'infection avec un pic sécrétoire observé entre le 8e et le 18e jour de l'infection. Ainsi, la détection couplée de ces deux isotypes d'anticorps (M et A) est un bon indicateur pour diagnostiquer sur des critères sérologiques une infection récente par le DENV.

De même, le terme « probable », déjà évoqué plus haut, doit être pris en considération dans les régions où d'autres flavivirus circulent.

Enfin, il n'est possible de poser un diagnostic de certitude d'infection sur des bases sérologiques que si une séroconversion est observée entre deux échantillons sériques d'un même patient obtenus dans un intervalle de temps donné [96].

### 2.2.6.2 Tests immuno-enzymatiques indirects:

La détection des IgG peut être réalisée par des tests immuno-enzymatiques indirects. Pour réaliser ces tests, des antigènes viraux (broyats de virus ou protéines recombinantes) sont sensibilisés sur un support solide. Après saturation des sites non spécifiques, les IgG sériques et spécifiques complexées aux antigènes viraux sont révélées par des anticorps couplés à un substrat, peroxydase ou phosphatase alcaline, et dirigés contre les IgG humaines. Ces techniques sont disponibles sous forme de kits commerciaux, dont la sensibilité et la spécificité sont discutables et varient en fonction des kits.

Les IgG induites lors d'une vaccination, contre la fièvre jaune par exemple, peuvent induire des réactions croisées qui compromettent l'interprétation des résultats.

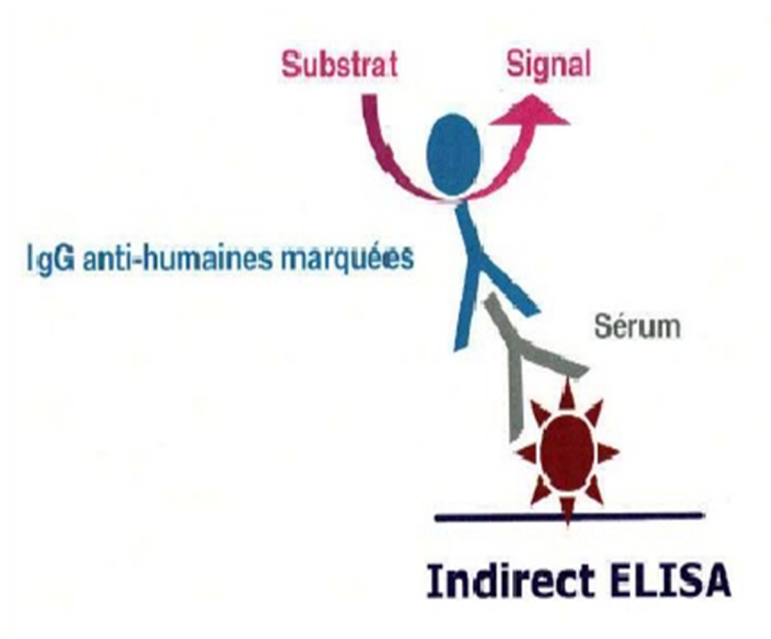


Figure 18 : ELISA indirect.

En ce qui concerne les IgG, l'Elisa indirect possède un seuil de détection plus bas que l'Elisa capture et est donc plus sensible.

L'Elisa capture ne détecte que les IgG à un taux élevé. L'Elisa indirect semble donc plus approprié pour les études de séroprévalence, alors que l'Elisa capture paraît plus pertinent pour le diagnostic des infections récentes par le DENV, surtout dans les régions endémo-épidémiques, où la majorité de la population a déjà contracté au moins une fois le virus.

### **2.2.6.3 Rapport IgM/IgG (discriminer une infection primaire d'une réinfection par la dengue):**

Du fait des contraintes du test IHA préconisé par l'OMS pour définir le statut immunologique du patient, une approche basée sur la mesure du rapport IgM/IgG spécifiques dirigées contre le DENV a été proposée[98].

Par cette technique immuno-enzymatique, il est possible de distinguer une infection primaire ( $IgM/IgG \geq 1$ ), d'une infection secondaire ( $IgM/IgG \leq 1$ ). Bien que cette méthode soit maintenant fréquemment utilisée, la persistance des IgM spécifiques dans certains cas, jusqu'à 6 mois après l'infection conjuguée aux réactions croisées possibles des IgM induites par d'autres flavivirus, rend cependant toujours difficile la classification des cas.

### **2.2.7 Recommandations :**

En France le HCSP et HAS ont établis des recommandations sur l'indication de ces tests diagnostiques. Celle-ci dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes cliniques :

- ✓ Jusqu'à 5 jours après le début des signes cliniques (J5) : test direct RT-PCR en première intention. Dans les cinq premiers jours de la maladie, le diagnostic direct de la dengue peut être réalisé dans le cas d'une primo-infection par la mise en évidence de l'antigène NS1 pour assurer les

diagnostics dans les zones d'épidémie avérée. Dans tous les cas, les résultats négatifs devront continuer à être investigués par un test d'amplification génique (RT-PCR en temps réel). Dans tous les cas, un test anti-NS1 négatif isolé ne peut exclure le diagnostic et doit être complété par une sérologie et/ou PCR ;

- ✓ Entre J5 et J7 : test direct RT-PCR et sérologie ;
- ✓ Après J7 : sérodiagnostic uniquement (IgG et IgM). Il est impératif de rappeler aux prescripteurs (cliniciens et biologistes) la nécessité de réaliser une 2ème sérologie de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement. Le test par RT-PCR ne doit être réalisé que dans les 7 jours suivant les premiers signes cliniques pour établir le diagnostic ; au-delà, seules les sérologies par IgM ou IgG peuvent être réalisées. L'algorithme diagnostique proposé est présenté par la figure 15 :

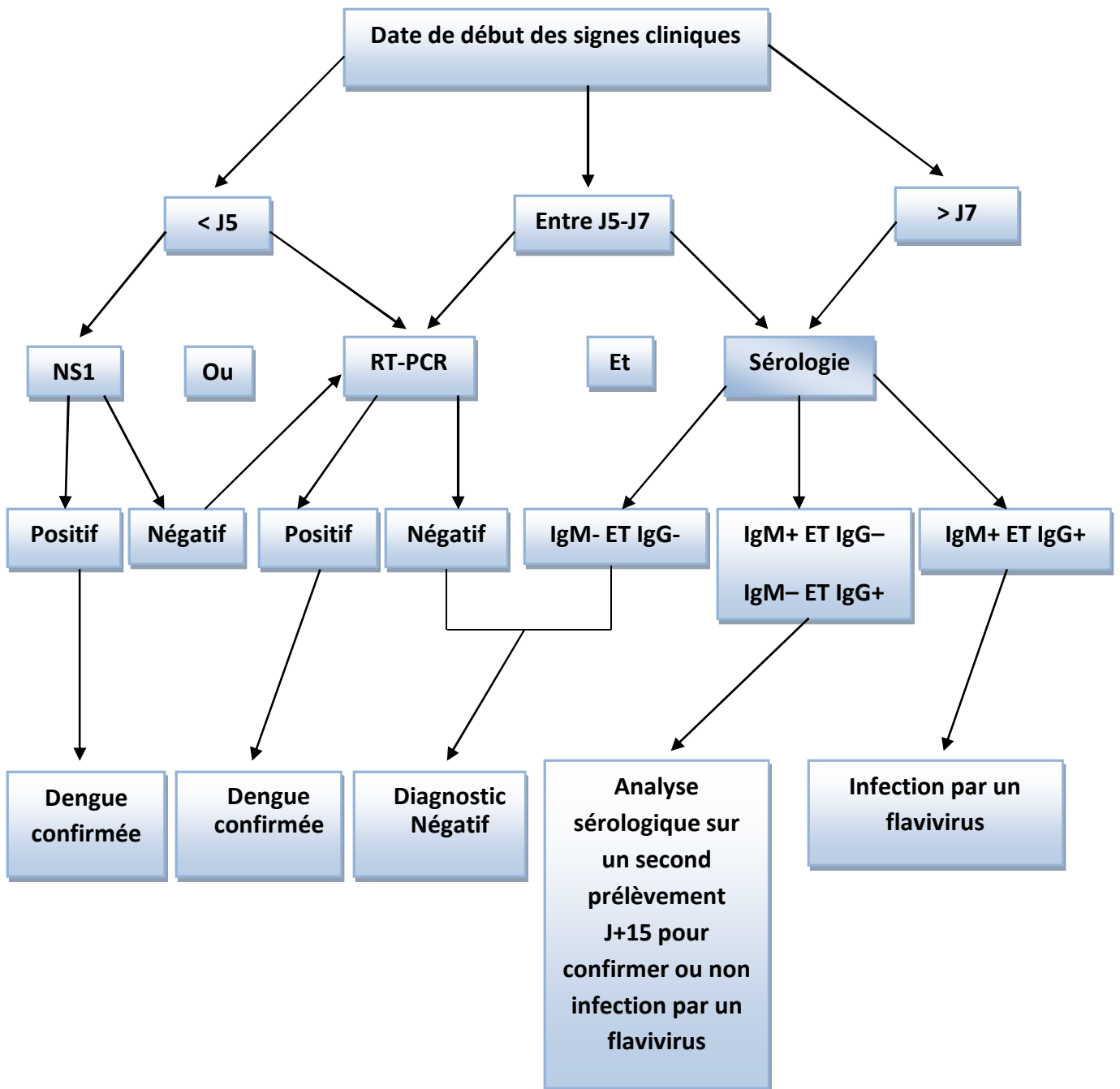
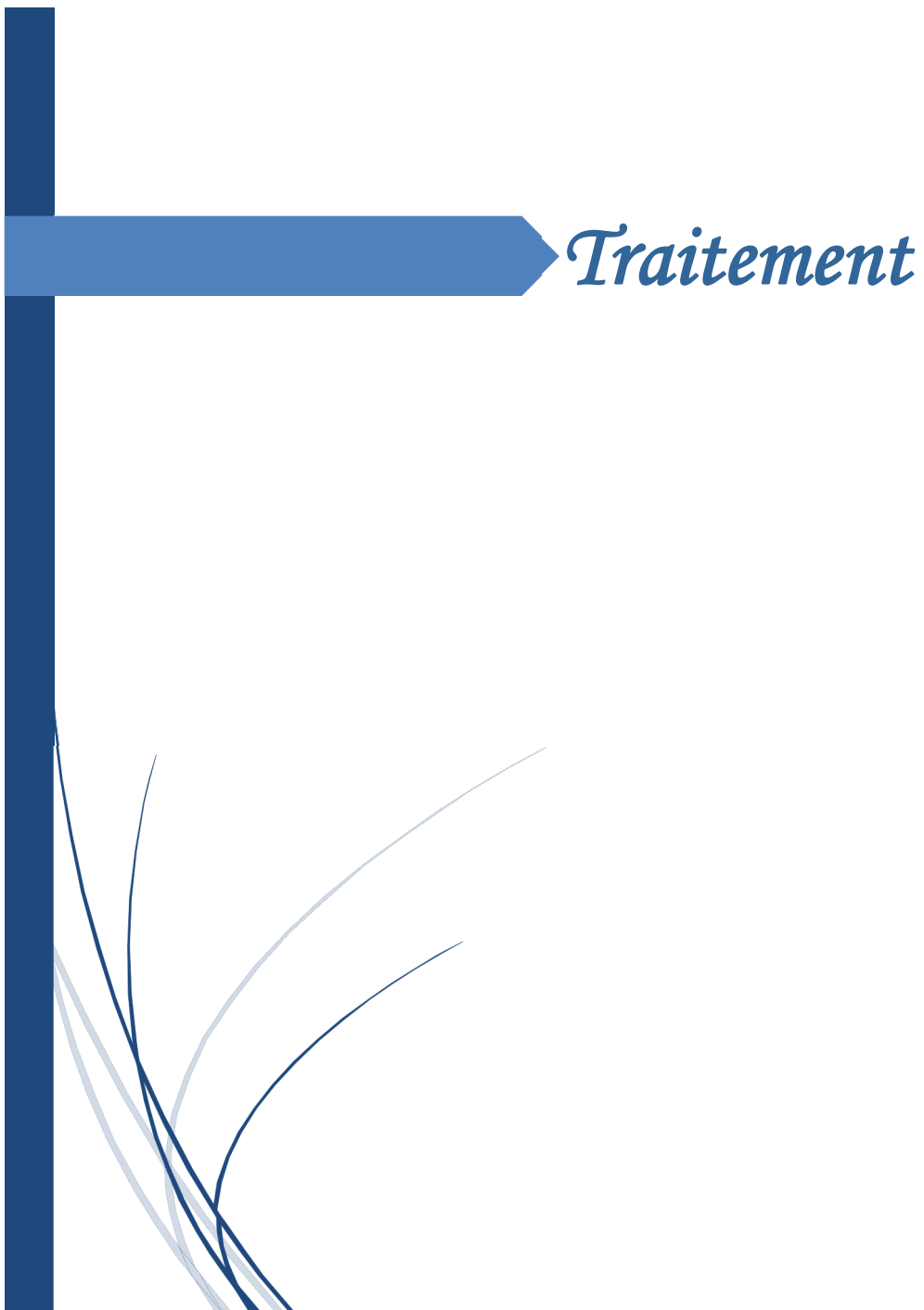


Figure 19: Place des différents tests de diagnostic biologique de la dengue.

**Tableau V: Diagnostic de la dengue et caractéristiques des échantillons.**

	<b>Échantillon Clinique</b>	<b>Méthode diagnostique</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Délai d'attente des resultants</b>
<b>Détection du virus et de ses composants</b>	Sérum de phase aiguë (1 <sup>er</sup> au 5 <sup>e</sup> jour de fièvre) et tissus d'autopsie	Isolement du virus	Inoculation de moustiques ou d'une culture cellulaire de moustique	Une semaine ou plus
		Détection de l'acide nucléique	RT-PCR et PCR en temps réel	1 ou 2 jours
		Détection d'un antigène	Détection de l'Ag NS1 par test rapide	Minutes
			Détection de l'Ag NS1 par test ELISA	1 jour
			Immunohistochimie	2-5 jours
<b>Réponse sérologique</b>	Sérums compatibles (sérum de phase aiguë prélevé du 1 <sup>er</sup> au 5 <sup>e</sup> jour de fièvre et second sérum prélevé 15 à 21 jours après)	Séroconversion des IgM ou des IgG	ELISA IHA	1 -2 jours
			Test de neutralization	7 jours minimums
	Sérum prélevé après le 5 <sup>e</sup> jour de fièvre	Détection des IgM (infection récente)	ELISA	1 ou 2 jours
			Tests rapides	Minutes
		Détection des IgG	IgG par test ELISA IHA	1 ou 2 jours



## **VI. TRAITEMENT :**

### **1. Traitement curatif:**

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique contre la maladie de la dengue. Le traitement est uniquement symptomatique. Selon l'organisation mondiale de la santé la prise en charge symptomatique des patients atteints de la dengue se fait comme suit:

Une évaluation globale à savoir : les antécédents tels que l'existence de cas de dengue dans la famille ou le voisinage, les déplacements dans des zones d'endémie de cette maladie, les situations ou affections concomitantes,...

Un examen physique, qui doit comprendre l'évaluation de l'état d'hydratation ; la recherche d'une tachypnée au repos, d'une sensibilité abdominale à la palpation, d'une hépatomégalie et d'une ascite, un examen des manifestations éruptives ou hémorragiques,...

Des investigations à savoir une numération formule sanguine, test de l'hématocrite, tests d'évaluation de la fonction hépatique,...

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

Notification de la maladie : dans les pays d'endémie de la dengue, les cas présumés, probables et confirmés de dengue doivent être notifiés précocement pour permettre la mise en place de mesures de santé publique appropriées.

Décisions en matière de prise en charge : en fonction des manifestations cliniques et d'autres circonstances, les malades sont renvoyés chez eux (groupe A) ou orientés vers une prise en charge hospitalière (groupe B), ou encore doivent bénéficier d'un traitement d'urgence et d'un transfert sans délai vers un établissement spécialisé (groupe C).

### ❖ Groupe A :

Il s'agit des patients qui peuvent être renvoyés chez eux. Ils sont en mesure de tolérer des volumes suffisants de liquide par voie orale, urinent au moins une fois toutes les six heures et ne présentent aucun des signes d'alerte.

Les patients qui ont été malades pendant  $\geq 3$  jours doivent être réexaminés quotidiennement pour évaluer la progression de la maladie jusqu'à ce qu'ils soient sortis de la phase critique.

Ceux dont l'hématocrite est stable peuvent être renvoyés chez eux et de suivre les actions suivantes :

Un apport de liquide par voie orale suffisant pour remplacer les pertes dues à la fièvre et aux vomissements. Boire de petites quantités de liquide pour les malades souffrant de nausée ou d'anorexie. Ces liquides peuvent être de l'eau de coco dans certains pays et de l'eau de riz ou de l'orgeat dans d'autres. Une solution de réhydratation orale, de la soupe ou des jus de fruits.

Les boissons carbonatées du commerce qui dépassent le niveau isotonique (5 % de sucre) doivent être évitées. Elles sont susceptibles d'exacerber l'hyperglycémie liée au stress physiologique dû à la dengue ou au diabète.

Un apport liquidien par voie orale suffisant devrait se traduire par une fréquence des mictions de 4 à 6 fois par jour au moins.

Administrer du paracétamol en cas de forte fièvre. La posologie recommandée est de 10 mg/kg/dose à une fréquence ne dépassant pas 3 à 4 fois par 24 heures chez l'enfant et 3 g/jour chez l'adulte. Tamponner avec une éponge imbibée d'eau tiède si le malade a encore une forte fièvre.

Ne pas administrer d'acide acétylsalicylique (aspirine), d'ibuprofène ou d'autre anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou encore d'injection intramusculaire car cela peut aggraver la gastrite ou les saignements.

Aviser les personnes qui s'occupent du malade que celui-ci doit être amené immédiatement à l'hôpital dans tous les cas suivants : absence d'amélioration clinique, détérioration autour du moment de la défervescence, douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, extrémités froides et moites, léthargie ou irritabilité/agitation, saignements (selles noires ou vomissements ressemblant à des grains de café,...), souffle court, absence de miction pendant plus de 4-6 heures.

#### ❖ **Groupe B :**

Rassemble les patients admis dans un hôpital pour y être pris en charge et placés sous surveillance étroite lorsqu'ils approchent de la phase critique. Il s'agit des patients manifestant des signes d'alerte, de ceux présentant une affection ou un état concomitant (telles que grossesse, petite enfance, âge avancé, obésité, diabète, hypertension, insuffisance cardiaque ou rénale, maladies hémolytiques chroniques comme la drépanocytose et maladies auto-immunes) et de ceux se trouvant dans certaines situations sociales (vivant seul ou à distance d'un établissement de soins).

Le principal moyen pour prévenir l'évolution vers l'état de choc des patients présentant des signes d'alerte réside dans un remplacement liquidien rapide par voie intraveineuse.

Le plan d'action à mettre en œuvre est le suivant ; il s'applique aux nourrissons, aux enfants et aux adultes.

- Obtenir une valeur de référence de l'hématocrite avant que le remplissage vasculaire intraveineux ne commence.

Solution à utiliser : solution saline à 0,9 % (5-7 ml/kg/h pendant 1 -2 heures, puis ramener ce débit à 3-5 ml/kg/h pendant 2-4 heures, et puis ramener à 2-3 ml/kg/h ou moins en fonction de la réponse clinique.

- Réévaluer l'état clinique et doser à nouveau l'hématocrite.

Si celui-ci reste identique ou n'augmente que de façon minimale, continuer à administrer le même débit (2-3 ml/kg/h) pendant 2-4 heures supplémentaires.

Si les signes vitaux s'aggravent et l'hématocrite augmente rapidement, relever le débit à 5-10 ml/kg/h pendant 1 -2 heures. Réévaluer l'état clinique, renouveler le dosage de l'hématocrite et revoir les débits de perfusion liquidienne en conséquence.

- Perfuser le volume de fluide minimum nécessaire pour maintenir une bonne irrigation et un débit urinaire d'environ 0,5 ml/kg/h.

L'administration de liquides par voie intraveineuse n'est habituellement nécessaire que pendant 24-48 heures. Réduire progressivement le débit de perfusion lorsque le débit de fuite plasmatique diminue vers la fin de la phase critique. Cette diminution est indiquée par une amélioration de la diurèse et/ou de la prise de liquides par voie orale, ou encore par la baisse de l'hématocrite au-dessous de la valeur de référence chez un patient stable.

- Les soignants doivent surveiller les patients présentant des signes d'alerte jusqu'à ce que la période à risque soit passée. Il convient de tenir à jour un bilan liquidien détaillé.

Les paramètres à surveiller sont notamment les signes vitaux et l'irrigation périphérique (toutes les 1 -4 heures jusqu'à ce que le patient soit sorti de la phase critique), la diurèse (toutes les 4-6 heures), l'hématocrite (avant et après le remplissage vasculaire, puis toutes les 6-12 heures), le taux de glucose sanguin et d'autres fonctions organiques (bilan rénal, bilan hépatique, profil de coagulation, selon l'indication).

Si le patient présente une dengue accompagnée d'une affection concomitante, mais sans signe d'alerte, il convient de suivre le plan d'action suivant :

- Encourager la prise de liquides par voie orale. Si cette prise n'est pas tolérée, débiter un remplissage vasculaire par voie intraveineuse avec une solution saline à 0,9 % ou du lactate de Ringer avec ou sans glucose, au débit d'entretien approprié (Encadré H). Utiliser le poids corporel idéal pour le calcul de la perfusion pour les patients obèses ou en surpoids (Encadrés J et K). Les patients devraient être en mesure d'absorber des liquides par voie orale après quelques heures de remplissage vasculaire intraveineux. Il est donc nécessaire de revoir la perfusion fréquemment. Administrer le volume minimum nécessaire pour maintenir une bonne irrigation et une diurèse correcte. L'administration de liquides par voie intraveineuse n'est habituellement nécessaire que pendant 24-48 heures.

Les soignants devront surveiller l'évolution de la température des patients, le volume des pertes et des apports liquidiens, la diurèse (volume et fréquence), les signes d'alerte, l'hématocrite et les numérations leucocytaire et plaquettaire.

En fonction du tableau clinique et des installations dont dispose l'hôpital ou le centre de santé, d'autres examens de laboratoire (tels que des tests de la fonction hépatique et rénale) peuvent aussi être effectués.

#### ❖ **Groupe C :**

Le groupe C est celui des patients ayant une dengue sévère et nécessitant d'urgence un traitement et un transfert dans un établissement spécialisé car ils sont dans la phase critique de la maladie et présentent:

Une fuite plasmatique sévère entraînant un état de choc lié à la dengue et/ou une accumulation de liquide avec détresse respiratoire ;des pertes hémorragiques sévères ; des lésions organiques sévères (lésion hépatique, atteinte rénale, cardiomyopathie, encéphalopathie ou encéphalite).

Tous les patients atteints de dengue sévère doivent être admis dans un hôpital ayant accès à un service de transfusion.

Une réanimation liquidienne intraveineuse judicieusement menée est la principale intervention à pratiquer et habituellement aussi la seule nécessaire.

Le soluté de cristaalloïdes administré doit être isotonique et son volume juste suffisant pour maintenir une circulation efficace pendant la durée de la fuite plasmatique.

Les pertes plasmatiques doivent être remplacées immédiatement et rapidement avec le soluté de cristaalloïdes isotonique : en cas de choc hypotensif, il est préférable d'utiliser un soluté de colloïdes.

Dans la mesure du possible, mesurer l'hématocrite avant et après la réanimation liquidienne.

Poursuivre en remplaçant les pertes ultérieures de plasma de manière à maintenir une circulation efficace pendant 24-48 heures. Pour un patient en surpoids ou obèse, on utilisera le poids corporel idéal pour calculer les débits de perfusion.

Il convient de déterminer le groupe sanguin de tous les patients en état de choc et de réaliser un appariement croisé.

On ne pratiquera une transfusion sanguine que chez les cas présentant une hémorragie sévère établie ou chez lesquels on suspecte une hémorragie sévère associée à une hypotension par ailleurs inexplicée.

La réanimation liquidienne doit être clairement distinguée de l'administration simple de liquide. Il s'agit d'une stratégie dans laquelle on perfuse de plus grands volumes de liquide (bolus de 10-20 ml/kg, par exemple) sur un laps de temps limité et sous supervision étroite pour évaluer la réponse du patient et éviter l'apparition d'un œdème pulmonaire. Les liquides injectés ne contiennent pas de glucose.

En cas de choc dû à la dengue, la déplétion du volume vasculaire est variable. Les apports sont habituellement nettement plus importants que les pertes et le rapport apports/pertes ne peut servir à juger des besoins en termes de réanimation liquidienne pendant cette période.

Les objectifs de la réanimation liquidienne sont :

- l'amélioration de la circulation centrale et périphérique – c'est-à-dire la régression de la tachycardie, l'amélioration de la tension artérielle et de l'amplitude des pulsations, et l'obtention d'extrémités chaudes et colorées et d'un temps de remplissage capillaire <2 secondes ;
- l'amélioration de l'irrigation des organes distaux – c'est-à-dire l'obtention d'un niveau de conscience stable (patient plus vigile ou moins agité) et d'un débit urinaire  $\geq 0,5$  ml/kg/h ou d'une régression de l'acidose métabolique [101].

## **2. Traitement préventif :**

### **2.1 Prévention primaire: vaccination**

Un vaccin contre la dengue est actuellement homologué dans plusieurs pays (CYD-TDV, ou Dengvaxia®). Il s'agit d'un vaccin tétravalent vivant atténué (recombinant).

L'OMS a formulé des recommandations pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins.

Le CYD-TDV est un vaccin viral tétravalent vivant atténué prophylactique.

Le calendrier de vaccination prévoit 3 injections de 0,5 ml, administrées à 6 mois d'intervalle. Dans les premières homologations obtenues, le vaccin est indiqué pour la prévention de la dengue due aux virus de sérotypes 1, 2, 3 et 4 chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ou de 9 à 60 ans (selon l'homologation) qui vivent dans des zones d'endémie de la dengue.

La limite d'âge inférieure de 9 ans établie dans ces indications a été choisie en raison de problèmes de sécurité identifiés chez les enfants de 2 à 5 ans dans les essais cliniques de phase 3.

Le vaccin CYD-TDV contre la dengue contient, comme substances actives, 4 virus recombinants vivants atténués représentant les sérotypes 1, 2, 3 et 4.

Plusieurs autres vaccins candidats sont en cours de développement clinique. Après le CYD-TDV, les 2 vaccins candidats les plus avancés, actuellement évalués dans le cadre d'essais de phase 3, sont également des vaccins tétravalents vivants atténués (recombinants) [102].

## **2.2 Prévention secondaire: lutte anti-vectorielle :**

Avant la mise au point d'un vaccin, le seul moyen de prévenir la transmission du virus de la dengue consistait à mener une lutte anti-vectorielle.

Le contrôle des moustiques peut être envisagé sous plusieurs formes: il peut être mécanique, par suppression physique des gîtes larvaires, chimique, par l'utilisation de produits insecticides contre les adultes ou les larves, et biologique, par l'utilisation d'agents prédateurs (poissons, crustacés) ou de parasites [103].

L'élément le plus efficace de la lutte anti-vectorielle repose sur l'aménagement de l'environnement, c'est-à-dire la planification, l'organisation, la mise en œuvre et la surveillance d'activités visant à modifier ou à manipuler les facteurs environnementaux dans l'intention de prévenir ou de diminuer la propagation du vecteur et le contact homme-vecteur-agent pathogène.

En 1980, le Comité OMS d'experts de la Biologie des Vecteurs et de la Lutte anti-vectorielle a défini trois méthodes d'aménagement de l'environnement:

- ✓ Modification de l'environnement : transformation physique à long terme des habitats du vecteur.

- ✓ Manipulation de l'environnement : modifications temporaires de l'habitat des vecteurs suite à des activités planifiées visant à produire des conditions défavorables pour la reproduction du vecteur.
- ✓ Modifications de l'habitat et du comportement humain : efforts visant à réduire les contacts homme-vecteur-agent pathogène.

### **2.2.1 Lutte mécanique:**

Ces aménagements visent à réduire les contacts homme-vecteur-agent pathogène. Ils passent par l'amélioration de l'approvisionnement et du stockage de l'eau, la gestion des déchets solides et la modification des habitats larvaires fabriqués par l'homme :

Amélioration de l'approvisionnement en eau et du stockage de l'eau en milieu urbain, l'approvisionnement en eau potable courante en qualité et quantité suffisantes et de façon régulière afin de diminuer le recours aux réservoirs de stockage d'eau (bidons, réservoirs et jarres) servant d'habitats larvaires. A défaut, les réservoirs, bidons ou pots utilisés pour stocker l'eau doivent être recouverts de couvercles ou d'écrans afin d'éviter l'intrusion de moustique, et doivent faire l'objet d'inspections régulières.

Gestion des déchets solides consiste à éliminer tous les récipients inutiles susceptibles de contenir de l'eau. Ainsi les pneus usagés doivent être recyclés ou incinérés ou coupés en petits morceaux afin d'être enterrés dans des décharges qui le permettent. Les bouteilles en verre, les boîtes de conserves et autres petits récipients inutilisés doivent être enterrés dans des décharges ou recyclés à des fins industrielles.

Modification des gîtes larvaires créés par l'homme, elle a pour objectif de réduire les possibilités pour *Aedes aegyptide* se reproduire à l'intérieur et autour des habitations humaines. 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. Partout où cela est possible, on construira des logements de manière à réduire au maximum, les possibilités pour le moustique de pénétrer et de se reproduire, en mettant systématiquement des moustiquaires aux fenêtres par exemple [104].

### **2.2.2 Lutte chimique**

L'utilisation sans aucun discernement des insecticides pour la prévention et la lutte contre la dengue est à proscrire. Tous les pesticides sont plus ou moins toxiques; il faut donc observer des précautions lors de leur utilisation, notamment en ce qui concerne la manipulation des pesticides, les bonnes pratiques d'application et les indications d'utilisation à l'intérieur et autour des logements occupés.

Les substances chimiques sont largement utilisées pour lutter contre les moustiques et autres insectes ayant une importance en santé publique. Il s'en est suivi dans plusieurs pays l'émergence d'une résistance aux insecticides couramment employés.

Il est donc conseillé d'obtenir, avant de commencer les opérations de lutte, des données de référence sur la sensibilité aux insecticides et de continuer ensuite à surveiller cette sensibilité.

#### **2.2.2.1 Traitements larvicides:**

Trois larvicides peuvent être utilisés pour traiter les récipients d'eau de boisson: les granules à noyau de sable de téméphos à 1 % (Abate®), le méthoprène, produit hormonal régulateur de la croissance des insectes, sous forme de briquettes, le BTI (*Bacillus thuringiensis*H - 14).

Ces larvicides ont une toxicité extrêmement faible pour les mammifères, et une eau de boisson correctement traitée ne présente aucun danger pour la consommation humaine.

### **2.2.2.2 Traitements adulticides :**

La lutte au sol se fait grâce à des pulvérisateurs montés sur des véhicules qui parcourent les quartiers infestés. Les insecticides utilisés sont le malathion, la deltaméthrine ou le K-othrine.

Les pulvérisations se font en début de matinée ou de soirée au moment où les moustiques sont en activité. La population, avertie par les médias, doit ouvrir portes et fenêtres pour laisser entrer le produit afin d'assurer une efficacité optimale.

Le vent et la pluie étant des facteurs d'échec du traitement, les conditions météorologiques sont vérifiées avant les séances de pulvérisations. Des pulvérisateurs portables sont utilisés pour l'épandage dans les zones inaccessibles en véhicule. La lutte aérienne est organisée exclusivement en période d'épidémie du fait d'un coût élevé et d'une efficacité incertaine. C'est le malathion qui est utilisé pour l'épandage par avion [103].

### **2.2.3 Lutte biologique :**

La résistance aux insecticides chimiques a incité à chercher d'autres solutions alternatives ou complémentaires. La lutte biologique est basée sur l'introduction de prédateurs. De parasites ou d'organismes qui entrent en compétition avec *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus* ou qui en réduisent le nombre.

Les avantages de la lutte biologique sont essentiellement l'absence de contamination chimique de l'environnement et la capacité d'auto dispersion dans des milieux difficilement accessibles avec d'autres moyens de lutte.

#### **2.2.3.1 Bactéries:**

Certaines toxines bactériennes détruisent le tube digestif des larves après ingestion. La plus utilisée est issue du *Bacillus thuringiensis israelensis* H-14 (BTI).

Le BTI est un larvicide anti-moustique attesté, inoffensif pour l'environnement et sans danger pour l'homme. La dégranulation de la toxine contenue dans la bactérie n'a lieu que dans le milieu alcalin de l'intestin moyen de la larve. Son avantage est qu'il est très sélectif ; en effet, il ne détruit que les larves de moustiques et épargne les prédateurs entomophages qui peuvent être présents.

Le facteur limitant actuel réside dans la rémanence trop courte des formulations disponibles ; ces formulations ont tendance à s'accumuler au fond des récipients, engendrant ainsi la nécessité de renouveler fréquemment leur utilisation. En outre, la toxine est photolabile et est donc détruite par la lumière du soleil.

#### **2.2.3.2 Crustacés :**

L'utilisation de microcrustacés prédateurs du genre *Mesocyclops*. Ils se nourrissent entre autres de larves néonates de moustiques et persistent longtemps dans les gîtes permanents.

Il s'agit d'un prédateur très efficace qui a donné d'excellents résultats, notamment à Tahiti en 1980 où une évaluation de son rôle prédateur a montré que *Mesocyclops aspericornis* pouvait engendrer une mortalité de 99,3% chez les larves d'*Aedes*, ou au Viêt Nam, où l'introduction de ces crustacés dans les citernes de six communes-test, a permis d'éradiquer totalement les larves du vecteur. Leur utilisation est surtout appropriée dans de grands réservoirs qui ne peuvent être nettoyés régulièrement. Ils peuvent s'employer en association avec le BTI [104].

#### **2.2.4 Concept de lutte intégrée:**

Elle consiste à associer de façon simultanée et coordonnée les différentes méthodes de lutte possibles contre le vecteur *aedes* de la manière la plus efficace et la plus économique. Ce concept implique obligatoirement la participation active des individus et des collectivités, qui, pour être efficace, doit passer par une information et une prise de conscience de l'importance de l'élimination du moustique *Aedes* en tant qu'enjeu majeur de santé publique.

## **2.2.5 Protection individuelle:**

*Aedes* piquent le jour, les moyens de protection individuelle semblent donc être peu utiles. Néanmoins, ils peuvent être appliqués à certains groupes particuliers comme les nourrissons, les personnes alitées ou les gens qui doivent dormir pendant la journée, ainsi qu'aux touristes et visiteurs occasionnels qui séjournent dans des zones d'endémie de la dengue. Dans ces cas, il est conseillé d'utiliser des répulsifs anti-insectes et des moustiquaires imprégnées

### **2.2.5.1 Répulsifs cutanés:**

Les répulsifs cutanés sont composés d'une substance active qui a pour but d'éloigner les insectes sans pour autant les tuer de façon systématique. Ils doivent être appliqués sur toutes les parties découvertes du corps, y compris le visage, sans oublier les parties découvertes à l'occasion de mouvements.

La protection dure de 6 à 12 heures, il est donc impératif de renouveler les applications. Il est à noter que l'utilisation concomitante de crèmes solaires anti-UV diminue l'efficacité de protection des répulsifs et réciproquement. Ainsi, l'application de répulsif doit avoir lieu après un délai d'au moins 20 minutes et la crème solaire doit toujours être appliquée avant le répulsif. Concernant les enfants de moins de 30 mois, l'ANSM recommande de ne pas appliquer de produit sur le visage et sur les mains en raison du risque d'ingestion orale. Chez la femme allaitante, leur utilisation est possible en respectant les mêmes précautions que chez les autres adultes et en veillant à la non-application au niveau du sein ainsi qu'au lavage des mains avant la mise au sein.

### **2.2.5.2 Produits d'imprégnation des tissus et moustiquaires :**

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

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

Les moustiquaires de berceau si possible imprégnées d'insecticides pyréthriinoïdes (perméthrine, deltaméthrine), sont d'une grande sécurité d'emploi et de longue durée d'action.

Elles constituent le moyen prioritaire de protection chez les jeunes enfants. En dehors des périodes de séjour dans le berceau, la protection par le port de vêtements couvrants imprégnés de pyréthriinoïdes est une alternative.

### **3. Rôle du pharmacien d'officine:**

Le pharmacien est le premier acteur de santé. Il doit donc être en mesure de conseiller les patients ayant des interrogations relatives à la problématique de l'émergence des arboviroses.

Il a essentiellement un rôle de conseil sur la lutte contre les moustiques vecteurs de ses maladies, principalement de la dengue. Il doit rappeler à la population la nécessité d'appliquer les recommandations concernant la lutte anti-vectorielle (LAV) : d'une part, la protection individuelle par l'utilisation de répulsifs adaptés à l'individu concerné, et d'autre part l'entretien des habitations et jardins (élimination de l'eau stagnante,...).

Lorsqu'il est en présence d'un cas fébrile, le pharmacien doit penser à l'éventualité d'une atteinte par la dengue ou d'autres arbovirus.

Afin d'éviter toute propagation, il doit insister sur la protection immédiate de la personne concernée et de son entourage contre les piqûres de moustiques.

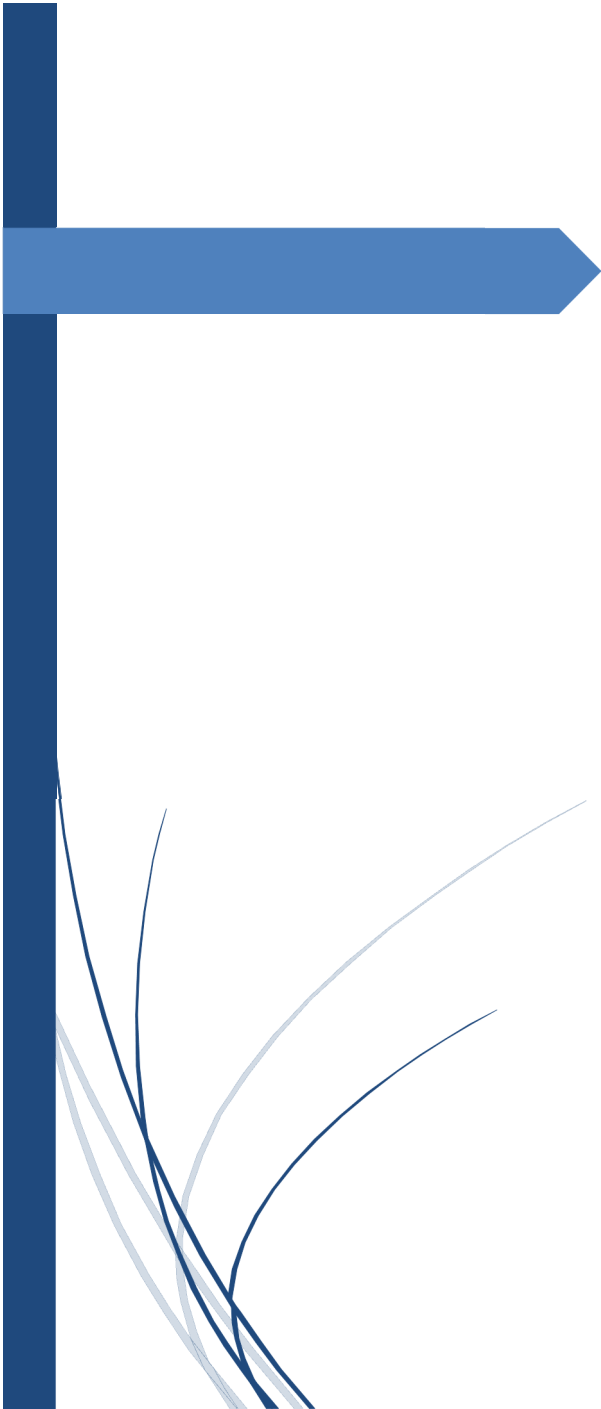
Un cas fébrile n'est pas systématiquement révélateur d'une atteinte par la dengue mais, si le pharmacien, après avoir questionné le patient pense être en présence d'un cas d'arbovirose, il doit alors l'orienter vers un médecin, lequel déterminera la prise en charge adéquate.

Lors d'une dissémination du DENV, le pharmacien a un rôle essentiel dans la prévention de l'expansion de l'épidémie. Par ses conseils, il doit inciter la population à se prévenir des piqûres de moustiques, aussi bien les personnes contaminées que les saines et veiller à ce que les plus fragiles (nourrissons, femmes enceintes, personnes affaiblies,...) soient correctement protégées.

De plus, les patients doivent être informés des premiers symptômes induits par la dengue pour une prise en charge plus précoce.

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

Le pharmacien a un rôle d'information (sur la maladie et sa prévention), de détection d'éventuels cas suspects, d'orientation du patient vers un médecin ou vers un établissement de soin pour une prise en charge adéquate.



## *Conclusion*

La dengue est l'arbovirose émergente la plus préoccupante à l'échelle mondiale d'abord par la fréquence des formes graves qui ne cessent d'augmenter et qui posent un problème de santé publique dans les pays d'endémie, ensuite par l'extension progressive du nombre de cas et de régions touchées.

L'absence d'un traitement antiviral spécifique ou d'un vaccin a posé d'énormes problèmes pour la prise en charge de la maladie qui a reposé uniquement sur un traitement symptomatique de soutien. Cependant la lutte contre les principaux vecteurs *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, était le seul moyen de prévention disponible même s'il n'était pas suffisant.

Aujourd'hui, la situation semble être améliorée ; le vaccin (CYD-TDV) contre la dengue actuellement homologué dans plusieurs pays va permettre une meilleure prévention de la dengue, ainsi l'impact de cette arbovirose va en fin être diminué.

Plusieurs autres vaccins candidats sont en cours de développement clinique. Après le CYD-TDV, les 2 vaccins candidats les plus avancés, actuellement évalués dans le cadre d'essais de phase 3, sont également des vaccins tétravalents vivants atténués (recombinants).

Le corps médicale au niveau mondial doit unir ses efforts pour que toute les régions où sévit les épidémies, essentiellement les pays où les ressources économiques sont faibles et l'infrastructure sanitaire est rare et non équipée, bénéficieront des moyens nécessaires pour mieux caractériser, reconnaître et prendre en charge la maladie.



## *Résumés*

## RESUMES :

**Titre :** La dengue

**Auteur :** Oubelhous Ahmed

**Mots clés :** Arbovirus, Dengue, Aedes, Fièvre, Vaccin.

Les virus de la dengue au nombre de 4 sérotypes sont des arbovirus transmis à l'homme par des moustiques du genre *Aedes*. La dengue est passée d'une maladie sporadique à un problème majeur de santé publique avec des effets sociaux et économiques importants en raison de l'extension géographique, du nombre de cas et de la gravité de la maladie. Cette arbovirose est endémique dans plus de 100 pays d'Asie du Sud-est, des Amériques, de l'ouest du Pacifique, de l'Afrique et de la Méditerranée orientale et son incidence a été multipliée par 30 au cours des 50 dernières années. Elle provoque généralement soit un syndrome bénin, soit une fièvre dengue, soit un syndrome de fuite capillaire sévère, une fièvre dengue hémorragique / syndrome de choc de la dengue. Les manifestations cliniques de ces formes peuvent dépendre des mécanismes immunopathologiques comme le laissent supposer la théorie de la facilitation immunologique. Le diagnostic en laboratoire de l'infection repose sur une analyse sérologique (titrage immuno-enzymatique des anticorps IgM [MAC-ELISA], titrage ELISA des IgG, épreuve de neutralisation par réduction des plages [PRNT]) ou sur des méthodes moléculaires (transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase [RT-PCR] et détection de la protéine 1 non structurale de la dengue [NS1]); l'isolement du virus est une méthode moins souvent employée.

L'absence d'un traitement antiviral spécifique contre ces virus, a privilégié la lutte contre les moustiques vecteurs comme la seule méthode de prévention disponible. Actuellement, la mise sur le marché d'un vaccin tétravalent contre les virus de la dengue va permettre un meilleur contrôle des infections.

## SUMMARY :

**Title:** The dengue

**Author:** Oubelhous ahmed

**Keywords:** *Arbovirus*, Dengue, *Aedes*, Fever, Vaccine

Dengue viruses numbering 4 serotypes are arboviruses transmitted to humans by mosquitoes of the genus *Aedes*. Dengue has evolved from a sporadic disease to a major public health problem with significant social and economic effects due to geographic spread, the number of cases and the severity of the disease. This *arbovirus* is endemic in more than 100 countries of South-East Asia, the Americas, the western Pacific, Africa and the eastern Mediterranean, and its incidence has multiplied by 30 over the last 50 years . It usually causes either benign syndrome, dengue fever, severe capillary leak syndrome, dengue haemorrhagic fever / dengue shock syndrome.

The clinical manifestations of these forms may depend on the immunopathological mechanisms as suggested by the theory of antibody-dependent enhancement. Laboratory diagnosis of infection is based on serological analysis (enzyme-linked immunosorbent assay of IgM antibodies [MAC-ELISA], IgG ELISA, PRNT) or molecular methods (transcription Inverse and polymerase chain reaction [RT-PCR] and detection of non-structural dengue protein 1 [NS1]); Virus isolation is a less commonly used method.

The absence of specific antiviral treatment against these viruses has favored the control of mosquito vectors as the only prevention method available. Currently, the introduction of a tetravalent vaccine against dengue viruses will allow better control of infections.

## ملخص

العنوان: الضنك

المؤلف: اوبلجوس احمد

الكلمات الاساسية: اربوفيروس, ضنك, زاعجة, حمى, لقاح

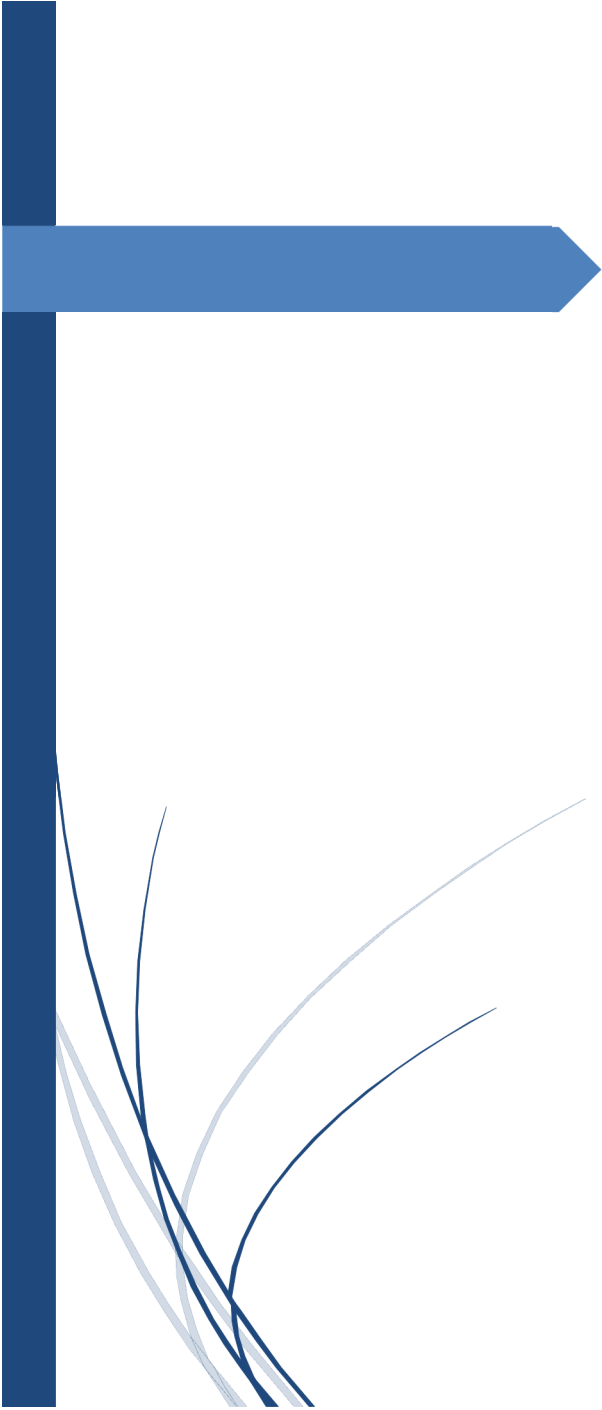
تنقسم فيروسات حمى الضنك إلى أربعة أنماط, وهي عبارة عن اربوفيروسات. تنتقل إلى الإنسان بواسطة نوع من البعوض يسمى بالزاعجة. تطور هذا الفيروس من مرض ناذر إلى مشكلة صحية عامة, مع آثار اجتماعية و اقتصادية مهمة, باعتبار الامتداد الجغرافي, عدد حالات الإصابة, وشدة المرض.

هذه الفيروسات المنقولة بواسطة نواقل تنتهي إلى مفصليات الأرجل متوطنة في ما يفوق مئة بلد في جنوب شرق آسيا, الأمريكتين, غرب المحيط الهادي, إفريقيا و شرق المتوسط, فوقعها تضاعف ثلاثين مرة خلال الخمسين سنة الأخيرة.

تتنوع أعراض هذا المرض من حمى عادية و حمى الضنك إلى متلازمة التسرب الشعيري و حمى الضنك النزفية ويمكن أن تصل إلى متلازمة صدمة حمى الضنك. هذا التنوع في الأعراض السريرية يمكن إرجاعه إلى مختلف الآليات المناعية المتدخلة, استنادا إلى نظرية التيسير المناعي.

يعتمد التشخيص المخبري للعدوى على التحليل المصلي, معايرة الأجسام المضادة, عملية التحييد أو على الطرق الجزيئية وكذلك الكشف عن البروتين غير الهيكلي واحد للفيروس. طريقة عزل الفيروس اقل استعمالا.

لا يوجد علاج بمضاد فيروسات خاص, ما جعل من مكافحة البعوض الناقل أهم وسيلة للوقاية من المرض. حاليا وبفضل اكتشاف لقاح رباعي التكافؤ ضد الأنماط الأربعة لفيروس حمى الضنك, ستصبح السيطرة والحد من انتشار العدوى ميسرة.



*Références  
bibliographiques  
et webographiques*

1. **Christophers S.** *Aedes aegypti* (L.) the yellow fever mosquito: its life history, bionomics and structure 1960: 21-53.
2. **Edwards F.** *Genera Insectorum. Diptera. Fam. Culicidae. Fascicle 194.* Desmet-Verteneuil, Brussels 1932.
3. **Rudnick A.** Dengue virus ecology in Malaysia. *Inst. Med. Res. Malays. Bull* 1986. **23**: 51-152.
4. **SMITH C.** The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito *Aedes aegypti*. *The Journal of tropical medicine and hygiene* 1956. **59**(10): 243-51.
5. **WANG E. et al.** Evolutionary Relationships of Endemic/Epidemic and Sylvatic Dengue Viruses. *J.virol* 2000.74(7): 3227-34.
6. **Gubler D.J.** Dengue and dengue hemorrhagic fever. in *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 1997. Elsevier.
7. **Pepper O.H.P.** A note on David Bylon and dengue. *Ann. Med History* 1941. **3**.
8. **Christie J.** On epidemics of dengue fever: their diffusion and etiology. *Glasgow Medical Journal* 1881. **16**: 161-76.
9. **Hirsch A.** Dengue, a comparatively new disease: its symptoms. *Handbook of geographical and historical pathology* 1883. **1**: 55-81.
10. **Rush B.** An account of the bilious remitting fever: As it appeared in philadelphia, in the summer and autumn of the year 1780. *The American Journal of Medicine* 1951. **11**(5): 546-50.
11. **Carey D.E.** Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 1971. **26**(3): 243-62.
12. **Theiler M. Downs W.G.** The arthropod-borne viruses of vertebrates. An account of The Rockefeller Foundation Virus Program, 1951-1970. 1973: 147-208.

13. **Brown A.** Yellow fever, dengue and dengue haemorrhagic fever. A world geography of human diseases 1977: 271-317.
14. **Musso D. Cao-Lormeau V.M.** Diagnostic biologique de la dengue. Revue Francophone des Laboratoires 2012. **2012**(447): 53-62.
15. **Girdary L.** Analyse géographique de la transition de la dengue suivant les contextes d'habitations en Guadeloupe 2012 Antilles-Guyane.
16. **Guzman M.G. et al.** Dengue: a continuing global threat. Nature Reviews Microbiology 2010. **8**: S7-S16.
17. **Renaudat C.** Le point sur la dengue. Revue Francophone des Laboratoires 2012. **2012**(439): 40-3.
18. **Perera R. Kuhn R.J.** Structural Proteomics of Dengue Virus. Current opinion in microbiology 2008. **11**(4): 369.
19. [https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Effects\\_of\\_Pathogen\\_Vector\\_Interactions\\_on\\_the\\_Transmission\\_of\\_Dengue\\_Virus](https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Effects_of_Pathogen_Vector_Interactions_on_the_Transmission_of_Dengue_Virus).
20. <http://www.eidatlantique.eu/page.php?P=147>.
21. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Moustique#Stadelarvaire>.
22. **Delaunay P Fauran. P. Marty P.** Les moustiques d'intérêt médical. Revue Française des Laboratoires 2001. **2001**(338): 27-36.
23. **Strobel M. Lamaury I.** Fievre dengue: mise au point. La Revue de médecine interne 2001. **22**(7): 638-47.
24. <https://moustiques.fr/aedes.htm>
25. **H.C.d.I.S. Publique.** Stratégie de diagnostic biologique de la dengue. Collection documents. 2011.
26. **Paupy C. et al.** Aedes albopictus, an arbovirus vector: from the darkness to the light. Microbes and Infection 2009. **11**(14): 1177-85.
27. <http://www.eidatlantique.eu/page.php?P=144>

28. **Blateau A. et al.** Guide pour la surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire 1999.
29. **Lamaury I.** La fièvre dengue: une arbovirose au premier plan des préoccupations sanitaires mondiales. Revue Francophone des Laboratoires 2005. **2005**(374): 27-33.
30. <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>.
31. [http://www.glaudinet.org/wp-content/uploads/2010/08/Cycle\\_dengue2.jpg](http://www.glaudinet.org/wp-content/uploads/2010/08/Cycle_dengue2.jpg).
32. **Eritja R. et al.** Worldwide invasion of vector mosquitoes: present European distribution and challenges for Spain, in Issues in bioinvasion science. Springer 2005: 87-97.
33. **Gratz N.** Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. Medical and veterinary entomology 2004. **18**(3): 215-27.
34. **Barrera R. et al.** Unusual productivity of *Aedes aegypti* in septic tanks and its implications for dengue control. Medical and veterinary entomology 2008. **22**(1): 62-9.
35. **Hammond S.N. et al.** Characterization of *Aedes aegypti* (Diptera: Culcidae) production sites in urban Nicaragua. Journal of medical entomology 2007. **44**(5): 851-60.
36. **Iturrino-Monge R. et al.** Seroprevalence of dengue virus antibodies in asymptomatic Costa Rican children, 2002-2003: a pilot study. Revista Panamericana de Salud Pública 2006. **20**(1): 39-43.
37. **Kuno G.** Review of the factors modulating dengue transmission. Epidemiologic reviews 1995. **17**(2): 321-35.
38. **Rodhain F. Perez C.** Précis d'entomologie médicale et vétérinaire; notions d'épidémiologie des maladies à vecteurs. 1985.
39. <http://www.insectecran.com/maladie/la-dengue/dans-le-monde>.
40. **Bhatt S. et al.** The global distribution and burden of dengue. Nature 2013. **496**: 504-7

41. **Brady O.J. et al.** Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012. **6(8)**: e1760.
42. **Amarasinghe A.** Dengue Virus Infection in Africa-Volume 17, Number 8—August 2011-Emerging Infectious Disease journal-CDC 2011.
43. **Rothman A.L.** Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *The Journal of clinical investigation* 2004. **113(7)**: 946-51.
44. **Halstead S.B.** Dengue. *The Lancet* 2007. **370(9599)**: 1644-52.
45. **Appanna R. et al.** Susceptible and protective HLA class 1 alleles against dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients in a Malaysian population. *PloS one* 2010. **5(9)**: e13029.
46. **SANGKAWIBHA N. et al.** Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand I. The 1980 outbreak. *American journal of epidemiology* 1984. **120(5)**: 653-69.
47. **Kliks S.C. et al.** Antibody-dependent enhancement of dengue virus growth in human monocytes as a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *American journal of tropical medicine and hygiene* 1989. **40(4)**: 444-51.
48. **Morens D.M. et al.** Dengue shock syndrome in an American traveler with primary dengue 3 infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1987. **36(2)**: 424-6.
49. **Upanan S. Kuadkitkan A. Smith D.R.** Identification of dengue virus binding proteins using affinity chromatography. *Journal of virological methods* 2008. **151(2)**: 325-8.
50. **Huerta V. et al.** Characterization of the interaction of domain III of the envelope protein of dengue virus with putative receptors from CHO cells. *Virus research* 2008. **137(2)**: 225-34.
51. **Germi R. et al.** Heparan sulfate-mediated binding of infectious dengue virus type 2 and yellow fever virus. *Virology* 2002. **292(1)**: 162-8.

52. **Lozach P.Y. et al.** Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN)-mediated enhancement of dengue virus infection is independent of DC-SIGN internalization signals. *Journal of Biological Chemistry* 2005. **280**(25): 23698-708.
53. **Tassaneeritthep B. et al.** DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *Journal of Experimental Medicine* 2003. **197**(7): 823-9.
54. **Reyes-del Valle J. et al.** Heat shock protein 90 and heat shock protein 70 are components of dengue virus receptor complex in human cells. *Journal of virology* 2005. **79**(8): 4557-67.
55. **Cabrera-Hernandez A. et al.** Dengue virus entry into liver (HepG2) cells is independent of hsp90 and hsp70. *Journal of medical virology* 2007. **79**(4): 386-92.
56. **Acosta E.G. Castilla V. Damonte E.B.** Functional entry of dengue virus into *Aedes albopictus* mosquito cells is dependent on clathrin-mediated endocytosis. *Journal of General Virology* 2008. **89**(2): 474-84.
57. **Lee C.J. et al.** Cholesterol effectively blocks entry of flavivirus. *Journal of virology* 2008. **82**(13): 6470-80.
58. **Krishnan M.N. et al.** Rab 5 is required for the cellular entry of dengue and West Nile viruses. *Journal of virology* 2007. **81**(9): 4881-5.
59. **Suksanpaisan L. Susantad T. Smith D.R.** Characterization of dengue virus entry into HepG2 cells. *Journal of biomedical science* 2009. **16**(1): 17.
60. **Heinz F.X. Stiasny K. Allison S.** The entry machinery of flaviviruses, in *Emergence and Control of Zoonotic Viral Encephalitides*. Springer 2004: 133-7.
61. **Kanlaya R. et al.** Alterations in actin cytoskeletal assembly and junctional protein complexes in human endothelial cells induced by dengue virus infection and mimicry of leukocyte transendothelial migration. *Journal of proteome research* 2009. **8**(5): 2551-62.

62. **Urcuqui-Inchima S. et al.** Recent developments in understanding dengue virus replication. *Advances in virus research* 2010. **77**: 1.
63. **Pedraza S.M.T.** Early events in dengue virus infection. University of Groningen Library 2014.
64. **Rigau-Pérez J.G.et al.** Dengue and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet* 1998. **352**(9132): 971-7.
65. **Kalayanarooj S. et al.** Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *Journal of Infectious Diseases* 1997. **176**(2): 313-21.
66. **Cao X. Ngo T. Wills B. et al.** Paediatric Hospital Study Group. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Vietnam. *Trop. Med. Int. Health* 2002: 125-32.
67. **Balmaseda A. et al.** Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2005. **73**(6): 1059-62.
68. **Lum L.C.et al.** Quality of life of dengue patients. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2008. **78**(6): 862-7.
69. **Srikiatkachorn A. et al.** Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *The Pediatric infectious disease journal* 2007. **26**(4): 283-90.
70. **Nimmannitya S. et al.** Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-64. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1969. **18**(6, Pt. 1): 954-71.
71. **W.H. Organization.** Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control* 2009.
72. **Shu P.Y. Huang J.H.** Current advances in dengue diagnosis. *Clinical and Diagnostic laboratory immunology* 2004. **11**(4): 642-50.

73. **Guzmán M.G. et al.** Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *International Journal of Infectious Diseases* 1999. **3**(3): 130-5.
74. **Limonta D. et al.** Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. *Journal of Clinical Virology* 2007. **40**(1): 50-4.
75. **Rosen L. M. Drouet T. Deubel V.** Detection of dengue virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction in the liver and lymphoid organs but not in the brain in fatal human infection. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1999. **61**(5): 720-4.
76. **Prado I. et al.** PCR detection of dengue virus using dried whole blood spotted on filter paper. *Journal of virological methods* 2005. **125**(1): 75-81.
77. **Matheus S. et al.** Use of capillary blood samples as a new approach for diagnosis of dengue virus infection. *Journal of clinical microbiology* 2007. **45**(3): 887-90.
78. O.mondiale de la Santé.Guide pratique sur l'application du Règlement relatif au Transport des matières infectieuses 2015-2016, en vigueur le 1er janvier 2015. 2015.
79. **Young P.R. et al.** An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. *Journal of clinical microbiology* 2000. **38**(3): 1053-7.
80. **Xu H. et al.** Serotype 1-specific monoclonal antibody-based antigen capture immunoassay for detection of circulating nonstructural protein NS1: Implications for early diagnosis and serotyping of dengue virus infections. *Journal of clinical microbiology* 2006. **44**(8): 2872-8.
81. **Dussart P. et al.** Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. *Clinical and vaccine immunology* 2006. **13**(11): 1185-9.
82. **Tricou V. et al.** Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *BMC Infectious Diseases* 2010. **10**(1): 142.

83. **Fry S.R. et al.** The diagnostic sensitivity of dengue rapid test assays is significantly enhanced by using a combined antigen and antibody testing approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2011. **5**(6): e1199.
84. **Lanciotti R. et al.** Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Journal of clinical microbiology* 1992. **30**(3): 545-51.
85. **Harris E. et al.** Typing of dengue viruses in clinical specimens and mosquitoes by single-tube multiplex reverse transcriptase PCR. *Journal of clinical microbiology* 1998. **36**(9): 2634-9.
86. **Tse C. Capeau J.** Quantification des acides nucléiques par PCR quantitative en temps réel. in *Annales de Biologie Clinique*. 2003.
87. **Poitras E. Houde A.** La PCR en temps réel: principes et applications. *Reviews in biology and biotechnology* 2002. **2**(2): 2-11.
88. **Shu P.Y. et al.** Development of group-and serotype-specific one-step SYBR green I-based real-time reverse transcription-PCR assay for dengue virus. *Journal of clinical microbiology* 2003. **41**(6): 2408-16.
89. **Johnson B.W. Russell B.J. Lanciotti R.S.** Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. *Journal of clinical microbiology* 2005. **43**(10): 4977-83.
90. **Yap G. Sil B.K. Ng L.C.** Use of saliva for early dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2011. **5**(5): e1046.
91. **H.C.d.I.S. Publique.** Stratégie de diagnostic biologique de la dengue[en ligne]. 2011: 01-43.
92. **W.H. Organization.** Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. 2009.
93. **W.H. Organization et al.** Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009.

94. **Gubler D.J.** Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical microbiology reviews* 1998. **11**(3): 480-96.
95. **De Paula S.O. Fonseca B.A.L.d.** Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004. **8**(6): 390-8.
96. **Lanciotti R.S. et al.** Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Journal of clinical microbiology* 1992. **30**(3): 545-51.
97. **Gubler D.** The global pandemic of dengue/dengue haemorrhagic fever: current status and prospects for the future. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1998. **27**(2): 227-34.
98. **Innis B. et al.** An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1989. **40**(4): 418-27.
99. **Kuno G. Gomez I. Gubler D.** An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *Journal of virological methods* 1991. **33**(1): 101-13.
100. **Talarmin A. et al.** Immunoglobulin A-specific capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of dengue fever. *Journal of clinical microbiology* 1998. **36**(5): 1189-92.
101. **O.mondiale de la Santé et UNICEF.** Guide pour la prise en charge clinique de la dengue. 2013.
102. **W.H. Organization.** Dengue vaccine: WHO position paper July 2016. *Wkly Epidemiol Rec* 2016. **30**: 349-64.
103. **Corriveau R. Philippon B. Yébakima A.** La dengue dans les départements français d'Amérique: comment optimiser la lutte contre cette maladie? = Dengue in Martinique, Guadeloupe and French Guiana. 2003.
104. **W.H. Organization.** Dengue hémorragique: diagnostic, traitement, prévention et lutte. 1998.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم



## أقسم بالله العظيم

- أنا أراقب الله في مهنتي
- أنا أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أنا أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أنا ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أنا لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

# الضنك

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد: أحمد أوبلحوس**

المزود في: 04 يوليوز 1986 بآيت وكمان

## لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أربوفيروس - الضنك - زاعجة - حمى - لقاح.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء