

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 66

LA MALADIE DU CHIKUNGUNYA
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohammed Amine SAHLAOUI
Né le 01 Janvier 1993 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Aedes – Arthralgies – Antalgiques – Prévention –
Chikungunya.

JURY

Mme. S. EL HAMZAOU
Professeur de Microbiologie
Mr. Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie
Mr. A. GAOUZI
Professeur de Pédiatrie
Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31





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. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

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

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. BENSOUDA 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. BENSOUDA 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

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

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
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*

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

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



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

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

Novembre 1998

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

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

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

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



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
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*

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL 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. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
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
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 *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

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*

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
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK 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. ACHOUR Abdessamad*

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

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

Chirurgie générale



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 Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 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*

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
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 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

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*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE 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

Médecine interne
Pédiatrie
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
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

Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

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

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 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

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

Pr. EL JOUDI Rachid*

Toxicologie



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
 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*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 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

Avril 2013

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

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.

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

***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

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.

**Enseignants Militaires*



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 OUZZANI 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 IDRISI 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
Zootechnie
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*





Dédicaces

À ceux qui me sont les plus chers

À ceux qui ont toujours cru en moi

À ceux qui m'ont toujours encouragé

✍ Je dédie cette thèse à ... ✨

A mon très cher père Mohammed

*Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifices
déployés pour notre éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Vous avez fourni beaucoup d'efforts aussi bien physiques
et moraux à notre égard.*

*Vous n'avez jamais cessé de nous encourager
et de prier pour nous.*

*C'est grâce à vos percepts que nous avons
appris à compter sur nous-mêmes.*

*Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne
les prix « Père Exemplaire ».*

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant
pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.*

A ma très chère mère Naima

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,
la source de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer
ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner
depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

*A la mémoire de mes grands- parents maternels
et celle de mon grand-père paternel*

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous
en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde
apaise vos âmes.*

A ma très chère grand-mère paternelle Fatima

*Malgré l'éloignement, tu ne cessais de me prodiguer prière et bon
souhait de réussite, Dieu t'accorde longue vie et bonne santé.*

A ma très chère sœur Rajaâ

*Tu as toujours été une amie fidèle.
Ton grand cœur, tes qualités humaines
m'ont toujours impressionnée
Tu m'as soutenue dans les différentes étapes
de ma vie et de mes études.
Mon amour pour toi est si profond.*

A ma très chère sœur Mouna

*Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve
le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.
Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense
de tes sacrifices.*

*Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur
et la confidente sur qui je peux compter.*

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

*A Ma très chère sœur Ahlam,
son mari Younes et sa fille Lina*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements
ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour
et mon affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé,
bonheur et prospérité.*

*A toute la famille SAHLAOUI,
TAJANY et LAMSSAOUI*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour
et du soutien que vous m'avez toujours donné.*

*Je vous remercie énormément pour votre soutien
et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés
qui nous unissent.*

A tous mes amis (es)

*Ait Kadir , Aarji, Mguissi, Abounasr , Morchid El Idrissi,
Hajjar , Ouhaga, Essad, Erraji, Ibnourras, Bouqssim, Rahmaoui,
Tahali, Metjjal, Beztami, Laghmari, Razrazi Kkhalil Allah,
Souaf, Elmoujahid, El Bekkali ...*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères
et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passés ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine
de santé et de bonheur.*

A la mémoire de notre cher camarade

BENDRISS Mohamed Reïda

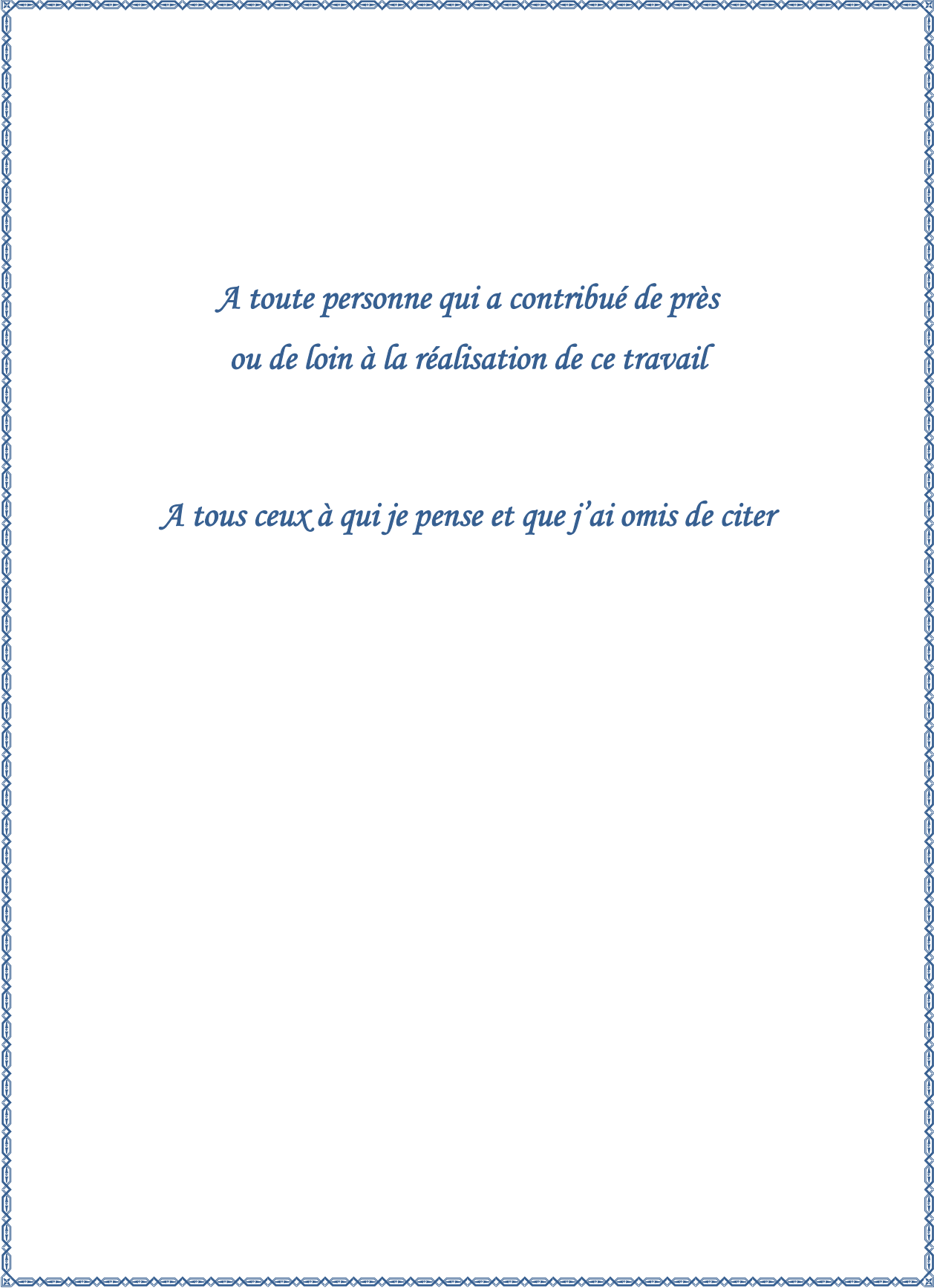
*Votre image et votre sourire étaient et resteront
toujours devant mes yeux,*

*J'aurais tant souhaité vous avoir à mes côtés,
mais Dieu en a voulu autrement.*

*Vous êtes toujours présente dans mon cœur et je ne cesse
de prier Dieu pour que votre âme repose en paix*

*A tous mes enseignants de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat*

*Au personnel de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat*

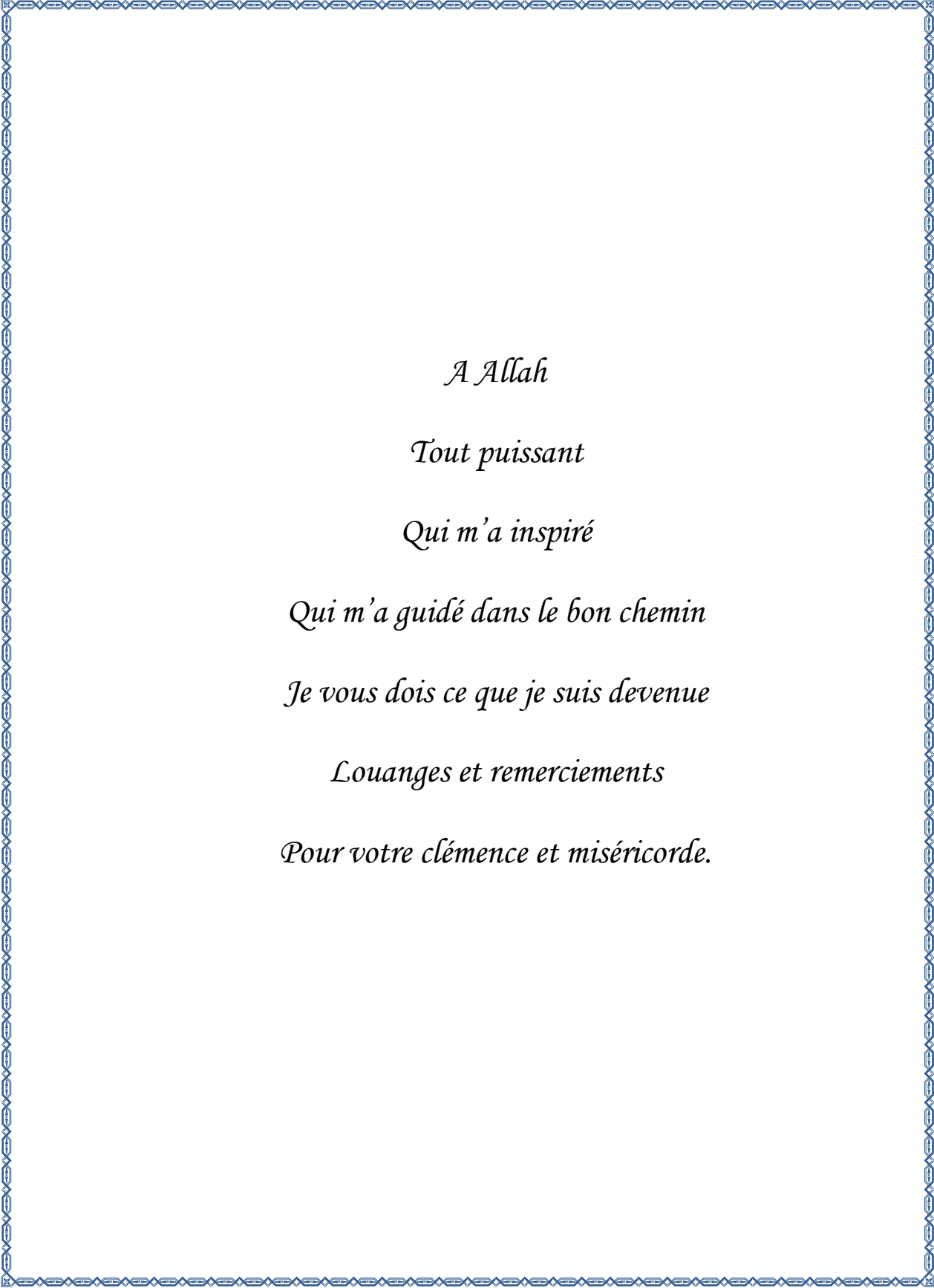
A decorative border made of a repeating geometric pattern, consisting of small squares and diamonds, surrounds the entire page.

*À toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail*

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer



Remerciements



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

*A notre maître et Président de thèse
Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOU
professeur de Microbiologie.*

*Si votre présidence du jury de cette thèse est
pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités
professionnelles et humaines que reconnaissent tous
les étudiants et résidents qui sont passés par votre service.*

*Votre compétence, votre rigueur et votre profond
humanisme font de vous un modèle d'éducateur.*

*Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter
nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que
vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents
les touchent profondément.*

*Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli
votre devoir d'éducateur.*

*Nous vous renouvelons, notre profonde estime
et admiration pour ce que vous êtes.*

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction,
et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous
a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités
humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,
votre gentillesse est d'une immense inspiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer
notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de jurer notre travail.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect

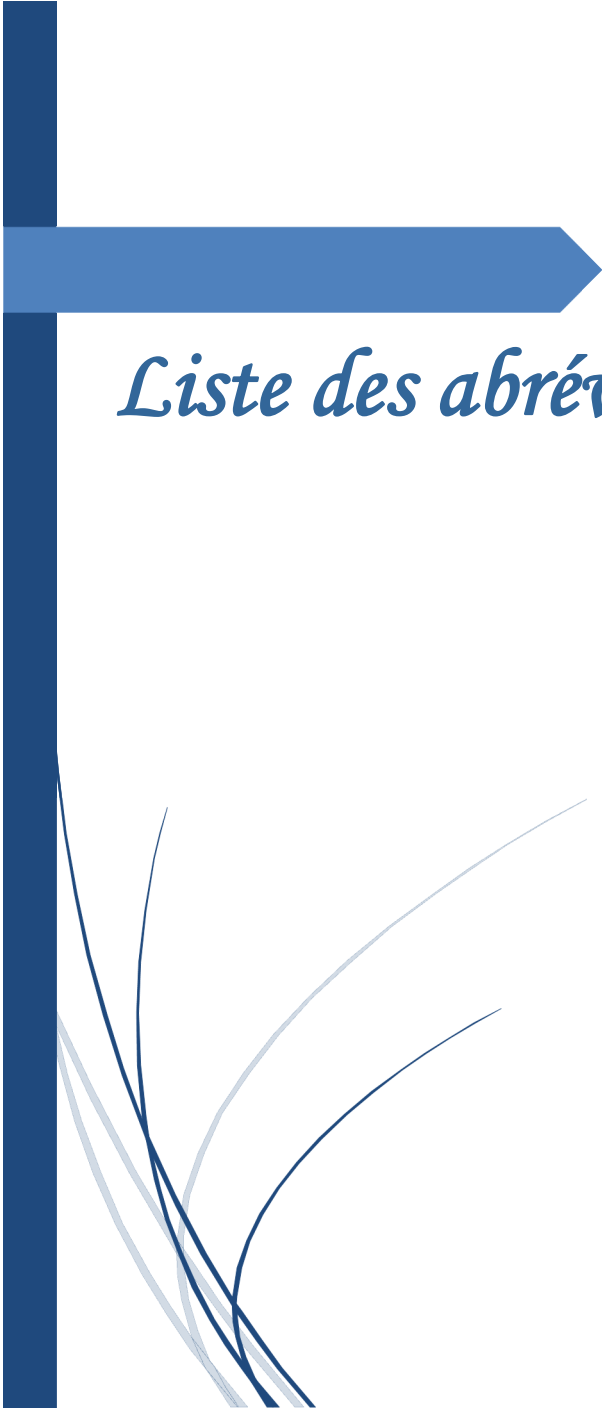
A notre maître et Juge de thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*C'est pour nous un grand honneur de vous
voir siéger dans notre jury.*

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.
Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer
nos sincères remerciements et notre profond respect.*



Liste des abréviations

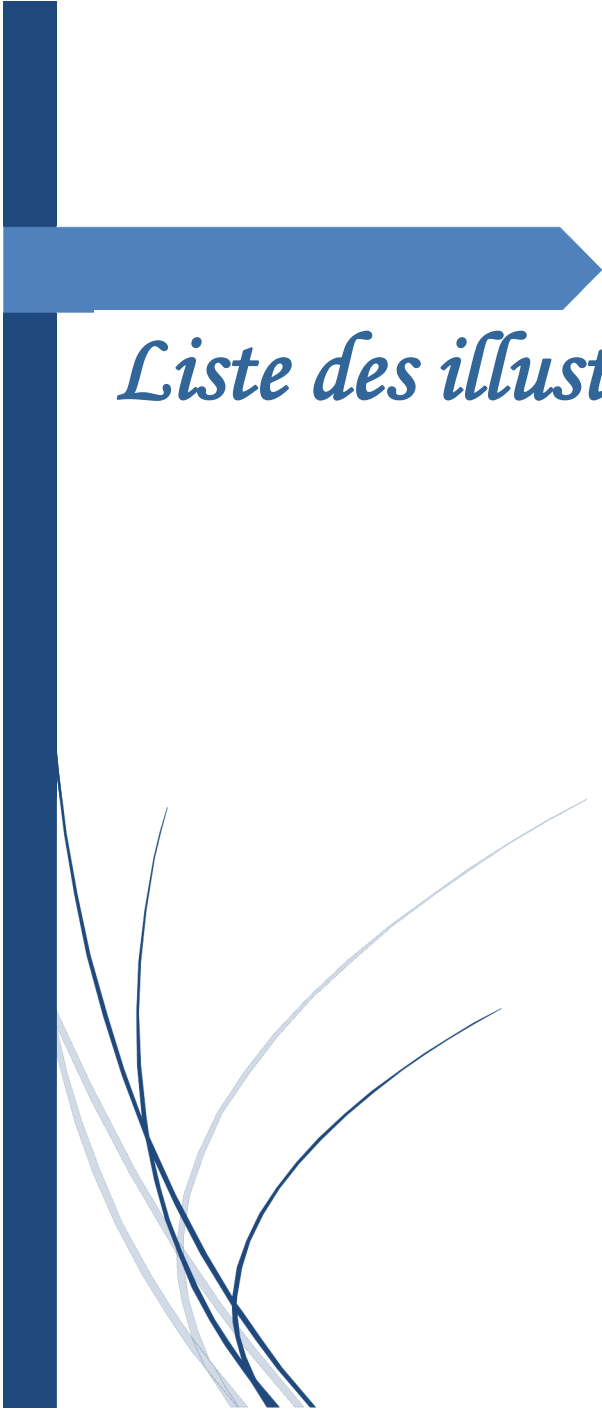
LISTE DES ABBREVIATIONS

AA	:	Acide aminé
ADH	:	Hormone Antidiurétique
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ADNc	:	Acide désoxyribonucléique complémentaire
AFSSA	:	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AINS	:	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	:	Alanine Amino Transférase
ARN	:	Acide Ribonucléique
ARNi	:	ARN interférents
ASAT	:	Aspartate Amino Transférase
AURAV	:	<i>Auara Virus</i>
BEBV	:	<i>Bebaru Virus</i>
BFV	:	<i>Barmah Forest Virus</i>
BHK-21	:	Baby Hamster Kidney-21
BTI	:	<i>Bacillus Thuringiensis Israelensis</i>
CABV	:	<i>Cabassou Virus</i>
CD	:	Cluster de Différenciation
CH	:	Centésimales Hahnemanniennes
CHIKV	:	<i>Virus du Chikungunya</i>
CRP	:	Protéine C Réactive
DEET	:	Diéthyltoluamide (N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide)

DENV	:	<i>Virus de la Dengue</i>
EEEV	:	<i>Eastern Equine Encephalitis Virus</i>
ECDC	:	European Centre for Disease prevention and Control
ELISA	:	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ECSA	:	Est/Centre/Sud Afrique
EVEV	:	<i>Everglades Virus</i>
FMV	:	<i>Fort Morgan Virus</i>
GETV	:	<i>Getah Virus</i>
GTP	:	Guanosine TriPhosphate
HAS	:	Haute Autorité de Santé
HJV	:	<i>Highlands J Virus</i>
HSP	:	Heat Shock Protein
IL	:	Interleukine
INF	:	Interféron
IgG	:	Immunoglobuline de type G
IgM	:	Immunoglobuline de types M
IRES	:	Internal Ribosome Entry Sequence
IR3535	:	Aminopropionate (ester éthylique de l'acide 3-[N-acétyl-N-butyl]-aminopropionique)
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
KBR 3023	:	Icaridine
LCR	:	Liquide Céphalo Rachidien
MAC-ELISA	:	Immunoglobulin M Antibody Capture Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

MAYV	:	<i>Mayaro Virus</i>
MDPV	:	<i>Mosso Das Pedras Virus</i>
MDUV	:	<i>Middelburg Virus</i>
ME	:	Micrographie Electronique
mL	:	Millilitre
MUCV	:	<i>Mucambo Virus</i>
NCs	:	Nucléocapsides
NDUV	:	<i>Ndumu Virus</i>
NSP	:	Protéine Non Structurale
NTP ase	:	Nucléotide Triphosphate Phosphohydrolase
NTR	:	Région Non Traduite
OMS	:	Organisation Mondiale de Santé
ONNV	:	<i>O’Nyong-Nyong Virus</i>
ORF	:	Open Reading Fram (phase ouverte de lecture)
PCR	:	Réaction en Chaîne par Polymérase
pE2	:	Précurseur de E2
pH	:	Potentiel Hydrogène
PIE	:	Période d’Incubation Extrinsèque
PIXV	:	<i>Pixuma Virus</i>
PRNT	:	Plaque Reduction Neutralization Test
RANTES	:	Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted
RNV	:	<i>Rio Negro Virus</i>
RRV	:	<i>Ross River Virus</i>

RT-PCR	:	Reverse Transcription Polymérase Chaîne Reaction
SAGV	:	<i>Sagiyama Virus</i>
SESV	:	<i>Southern Elephant Seal Virus</i>
SFV	:	<i>Semliki Forest Virus</i>
shRNA	:	Petit ARN en épingle à cheveux
siRNA	:	Petit ARN interférent
SINV	:	<i>Sindbis Virus</i>
SNC	:	Système Nerveux Central
SPDV	:	<i>Salamon Pancreas Disease Virus</i>
Taq Polymérase	:	Thermos Aquaticus Polymerase
TLR3	:	Toll Like Receptor
TNF	:	Facteur de Nécrose Tumorale
TLR	:	Toll-like Receptor
TONV	:	<i>Tonate Virus</i>
TROV	:	<i>Trocaro Virus</i>
IU	:	Unité Internationale
UNAV	:	<i>Una Virus</i>
VEEV	:	<i>Venezuelan Equine Encephalitis Virus</i>
VIH	:	<i>Virus de l'Immunodéficience Humaine</i>
VLP	:	Virus Like Particule
WEEV	:	<i>Western Equine Encephalitis Virus</i>
WHAV	:	<i>Whataroa Virus</i>
ZIKV	:	<i>Virus du Zika</i>
µL	:	Microlitre



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Aspects micro-structuraux du CHIKV	9
Figure 2: Schéma de la structure protéique du CHIKV	9
Figure 3: Organisation du génome du CHIKV et les produits des gènes	11
Figure 4: Schéma des étapes de réplication du CHIKV	15
Figure 5: Cycle de transmission du CHIKV.....	16
Figure 6: Schéma du cycle biologique du moustique	18
Figure 7 : Œufs de moustique de genre <i>Aedes</i>	20
Figure 8: Larve de moustique de genre <i>Aedes</i>	21
Figure 9: Nympe de moustique du genre <i>Aedes</i>	21
Figure 10: Schémas du cycle de transmission de CHIKV	24
Figure 11: Les différentes étapes du développement du virus dans le moustique vecteur.....	24
Figure 12: Relations phylogénétiques entre 80 souches de CHIKV isolées lors des épidémies (1955-2007)	28
Figure 13: Principales épidémies de CHIKV (1952-2012).....	30
Figure 14: Extension mondiale du Chikungunya en 2013.	32
Figure 15: Aspect de différentes atteintes articulaires.	39
Figure 16: Eruption morbilliforme typique de la phase aiguë.....	40
Figure 17: Hypérpigmentation résiduelle persistante	40
Figure 18: Bulle du type syndrome de Stevens Johnson ou Lyell avec décollement de la couche supérieure de l'épiderme chez un adulte.	46
Figure 19: Œdème articulaire du pied chez un nouveau-né	48
Figure 20: Eruption bulleuse chez un nouveau-né.....	49
Figure 21: Exemples d'éruptions cutanées.....	49
Figure 22: Schéma d'un emballage triple	55
Figure 23: RT-PCR (méthode de Taqman).	58
Figure 24 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par CHIKV	59
Figure 25: Principe du diagnostic sérologique par la méthode MAC- ELISA pour la détection des IgM.	60
Figure 26: La méthode ELISA indirecte de détection des IgG.	62

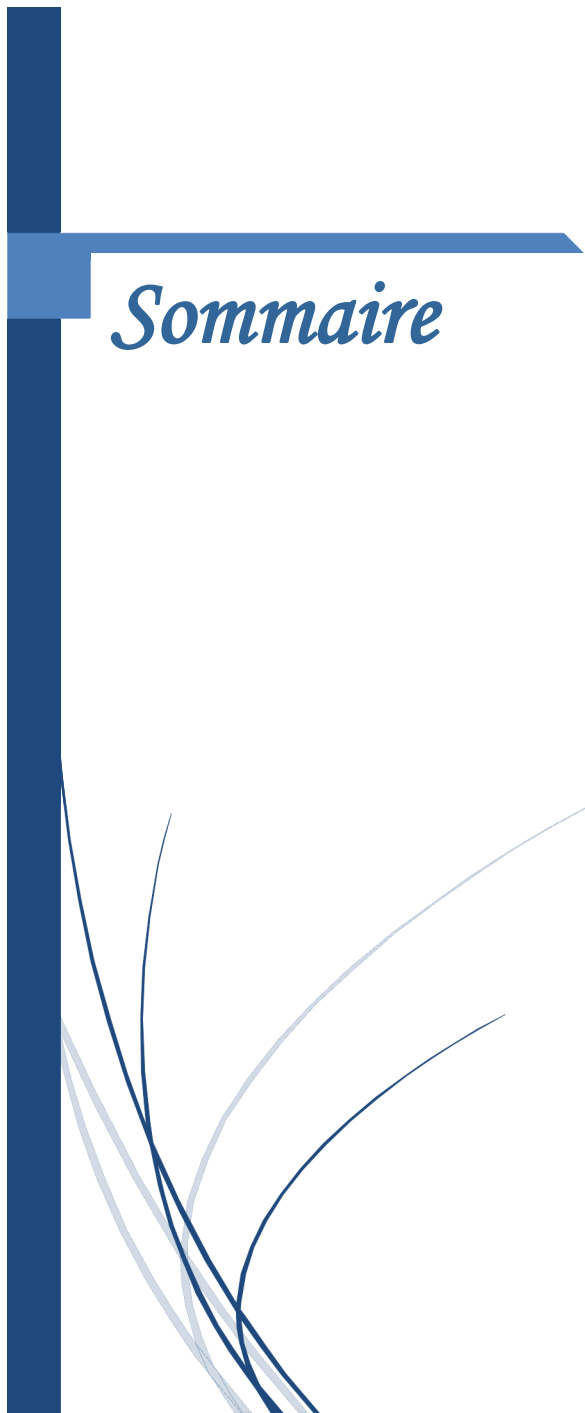
Figure 27: Structure chimique de la chloroquine.....	68
Figure 28: Structure chimique de l'arbidol.....	69
Figure 29: Structures chimiques de l'harringtonine (a) et de l'homoharringtonine (b).	71
Figure 30: Structure chimique de id1452-2.....	72
Figure 31: Structure chimique du composé 1	72
Figure 32: Structure chimique de la ribavirine	73
Figure 33: Structure chimique de la 6-azauridine.....	74
Figure 34: Structure chimique de l'acide mycophenolique.....	74
Figure 35: Structure chimique de la décanoyl-rvkr-chlorométhylcétone.....	76
Figure 36: Exemple d'aerosol.	85
Figure 37: Exemples de diffuseurs électriques.....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Taxonomie des Togaviridae.	7
Tableau II : Tableau de comparaison entre les femelles <i>Aedes Albopictus</i> et <i>Aedes Aegypti</i>	17
Tableau III: Principaux signes cliniques survenant lors de la phase subaiguë.	41
Tableau IV: Critères de diagnostic de Chikungunya.	50
Tableau V: Comparaison des aspects cliniques de la dengue et du Chikungunya.	52

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Structures chimiques des phénothiazines.	100
Annexe 2: Flyers distribués dès octobre 2005 et disponible dans tous les lieux publics stratégiques : mairies, écoles, aéroport.	102



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE :SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
I. Historique du Chikungunya	5
II. Epidémiologie.....	6
1. Virus du <i>Chikungunya</i>	6
1.1 Classification-taxonomie	6
1.2 Structure et propriétés physico-chimiques	8
1.3 L'organisation génomique	10
1.4 Cycle de réplication de CHIKV.....	11
1.5 Réservoirs du virus	15
2. Vecteur	16
2.1 Présentation des moustiques vecteurs	16
2.2 Caractéristique et différenciation des moustiques femelles <i>Aedes Albopictus</i> et <i>Aedes Aegypti</i>	17
2.3 Cycle biologique du moustique	18
2.3.1 Phase terrestre	18
2.3.2 Phase aquatique	20
3. Mode de transmission	22
4. Facteurs favorisants	25
4.1 Facteurs liés aux vecteurs	25
4.2 Facteurs liés à l'environnement	25
4.3 Facteurs liés à l'hôte.....	27
4.4 Facteurs liés aux virus	27
5. Répartition géographique du virus du Chikungunya	28
5.1 Au niveau mondial	28
5.2 Au niveau du Maroc	33

III. Physiopathologie	34
1. Inoculation	34
2. Virémie	34
3. Organes cibles.....	35
3.1 Articulations	35
3.2 Système nerveux central (SNC).....	35
3.3 Barrière placentaire	36
3.4 Autres organes	36
4. Persistance après infection	36
5. Immunité	37
5.1 Immunité innée	37
5.2 Immunité spécifique.....	37
IV. Etude clinique	38
1. Caractéristiques du Chikungunya virus	38
1.1 Formes typiques	38
1.1.1 Phase aiguë (J1 à J10)	38
1.1.2 Phase subaiguë (J10 à J90)	41
1.1.3 Phase chronique (au-delà de J90).....	42
1.2 Formes atypiques	43
1.2.1 Formes neurologiques	43
1.2.2 Formes optiques	44
1.2.3 Formes cardiovasculaires.....	44
1.2.4 Formes rénales	45
1.2.5 Formes cutanées	45
1.2.6 Formes hépatiques	46
1.2.7 Autres formes atypiques	46
1.3 Cas particulier	47
1.3.1 Femmes enceintes et allaitement	47
1.3.2 Nouveau-né	48
2. Diagnostic différentiel du CHIKV	50

V. Diagnostic.....	53
1. Diagnostic biologique non spécifique.....	53
1.1 La numération la formule sanguine.....	53
1.2 Marqueur de l'inflammation.....	53
1.3 Autres éléments biologiques.....	54
2. Diagnostic virologique	54
2.1 Diagnostic direct	54
2.1.1 Prélèvements.....	54
2.1.1.1 Tissus (biopsie ou autopsie).....	54
2.1.1.2 Sang veineux.....	54
2.1.1.3 Sang capillaire comme alternative	55
2.1.1.4 Transport des prélèvements	55
2.1.2 Isolement du virus.....	55
2.1.3 Détection de l'ARN viral par RT-PCR	56
2.1.5 Détection rapide d'antigène viral.....	59
2.2. Diagnostic indirect	59
2.2.1 Prélèvements	60
2.2.2 Détection des IgM	60
2.2.3 Détection des IgG.....	61
2.2.4 Autres tests de diagnostic	62
VI. Traitement	63
1. Traitement curatif	63
1.1 Traitements symptomatiques	63
1.1.1 Les antalgiques	63
1.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	64
1.1.3 Les corticoïdes	65
1.1.4 Autres traitements.....	65
1.2 Les approches du traitement spécifique	67
1.2.1 Les inhibiteurs de l'endocytose virale	68
1.2.1.1 La chloroquine.....	68

1.2.2.2 Arbidol	68
1.2.1.3 10H-phénothiazines	69
1.2.2 Les inhibiteurs de la traduction virale	70
1.2.2.1 Les ARN interférents (ARNi)	70
1.2.2.2 Harringtonine et homoharringtonine	70
1.2.3 Inhibiteur de la réplication virale	71
1.2.3.1 Les inhibiteurs de la protéine NSP2	71
1.2.3.1 La ribavirine :	72
1.2.3.2 La 6-azauridine	73
1.2.3.3 L'acide mycophénolique	74
1.2.3.4 Les modulateurs de la réponse immunitaire :	75
1.2.5 Inhibiteur de la maturation des glycoprotéines virales	75
2. Traitement préventif	76
2.1 Prévention primaire : vaccination	76
2.1.1 Les vaccins inactivés	76
2.1.2 Vaccin vivant atténué	77
2.1.3 Vaccins recombinants	77
2.1.4 Vaccin à ADN	78
2.1.5 Vaccin Virus Like Particule (VLP) :	79
2.1.6 Vaccins chimériques	79
2.2 Prévention secondaire : lutte anti-vectorielle	80
2.2.1 Au niveau collectif	81
2.2.1.1 Lutte mécanique	81
2.2.1.2 Lutte chimique	82
2.2.1.3 Lutte biologique	83
2.2.2 Au niveau individuel	84
2.2.2.1 La protection physique	84
2.2.2.2 La protection chimique	84
3. Rôle du pharmacien d'officine	86

PARTIE PRATIQUE : RAPPORT DE CAS	88
I. Introduction	89
II. Rapport de cas	90
1. Présentation clinique et résultats du laboratoire	90
2. Résultats virologiques	91
III. Discussion	91
IV. Conclusion	93
CONCLUSION	94
RESUMES	96
ANNEXES	100
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	103



Introduction

Introduction :

Les arboviroses représentent un ensemble hétérogène de maladies infectieuses 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). Un grand nombre de ces virus se caractérisent par leur capacité à provoquer des épidémies explosives dans la population humaine, qui contribuent à la propagation du virus vers de nouvelles régions non endémiques, devenant ainsi un problème majeur de santé publique. 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 (anthroponoses), mais la plupart entre eux sont communes à l'homme et aux animaux (anthropozoonoses).

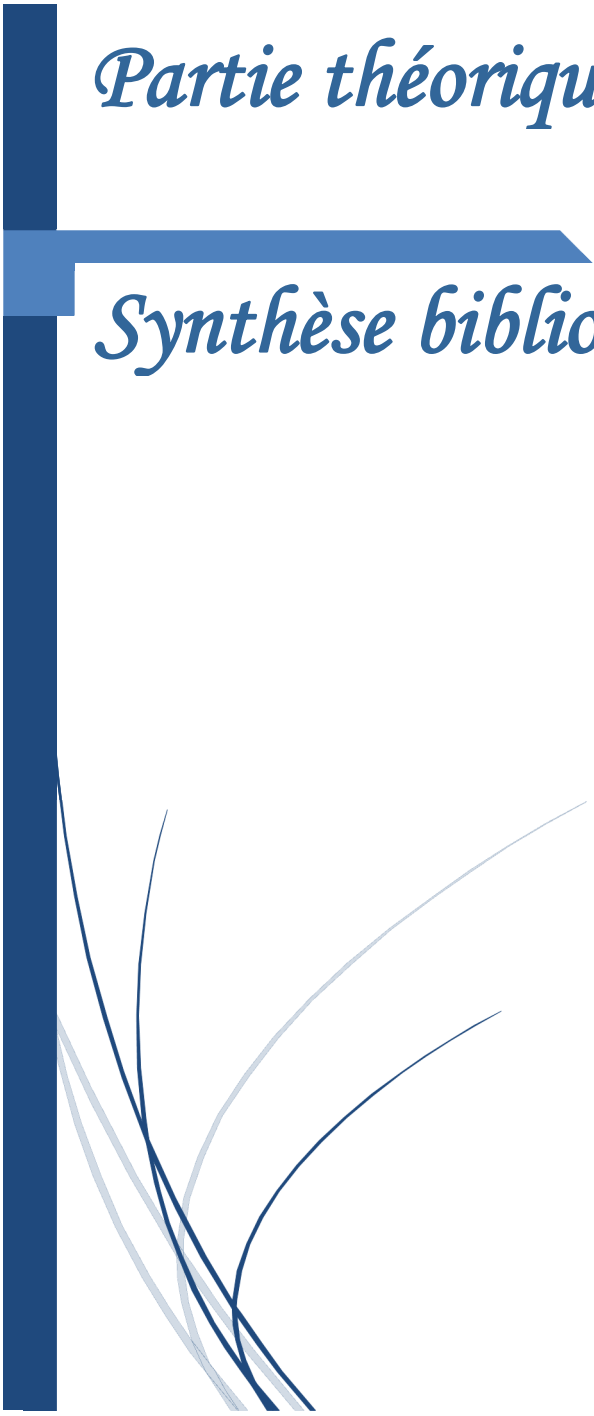
Les mammifères constituent le principal réservoir des virus, la transmission à l'homme étant accidentelle. Soit l'homme s'introduit dans le foyer naturel et s'interpose dans le cycle zoonotique du fait de ses activités (chasse, travaux forestiers...), soit le virus va à la rencontre de l'homme en empruntant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

Aujourd'hui les maladies à transmission vectorielle et notamment les arboviroses, figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité chez l'homme et les animaux. Parmi elles, plus d'une centaine sont transmises par les moustiques, proclamés comme l'espèce animale la plus mortelle dans le monde. En effet, les moustiques transmettent des arboviroses telles que la *Dengue*, qui affecte plus de 100 millions de personnes chaque année [1], ou encore le Chikungunya. Cette dernière, connue aussi comme la « maladie de l'homme courbé » en raison des arthralgies persistantes et incapacitantes qu'elle

provoque chez le patient, est causée par le virus du même nom essentiellement transmis par les moustiques *Aedes Aegypti* et *Aedes Albopictus*. L'intensification des transports transcontinentaux de voyageurs, l'anthropisation des milieux naturels et l'expansion de la distribution géographique de ces deux vecteurs ont favorisé l'émergence et la réémergence du virus du *Chikungunya* (*CHIKV*) dans le monde. En effet, malgré de bonnes évolutions de la recherche dans ce domaine, la stratégie thérapeutique actuelle reste dans un premier temps une prévention individuelle et collective afin d'éviter la transmission du virus et dans un deuxième temps un traitement symptomatique de la maladie en cas de contamination.

Ce travail est divisé en deux parties, dont l'objectif de la première est de faire un aperçu général sur la maladie du Chikungunya afin de rappeler ses aspects épidémiologiques, ses manifestations cliniques, son diagnostic ainsi que les mesures de prévention et de prise en charge thérapeutique. La deuxième partie sera réservée pour la description d'un cas importé de cette maladie.



Partie théorique

Synthèse bibliographique.

I. Historique du Chikungunya :

Le virus du *Chikungunya* (*CHIKV*) fut découvert et isolé en 1952-1953 par Robinson et Lumsden à partir de sérum de patients fébriles [2] lors d'une épidémie de fièvre massive ayant touchée le plateau de Makondé dans la province de Newala au sud de la Tanzanie actuelle [3,4]. Cette épidémie s'était développée rapidement au cours de la saison des pluies de Juillet à Février de la même année. De par la posture du malade ayant contracté cette maladie, le virus responsable fut nommé « *Chikungunya* » ce qui signifie en swahili « plié en deux » d'où l'autre nom de cette maladie : « maladie de l'Homme courbé ». En 1956, une épidémie moins importante toucha l'Afrique du Sud dans la province du Transvaal. De même, quelques cas furent rapportés au Congo belge (actuelle République démocratique du Congo) la même année. En 1956 et 1958, en Thaïlande, aux Philippines, le *CHIKV* fut identifié à partir de l'étude virologique des cas de fièvre hémorragique du sud-est asiatique. Puis, ce virus fut retrouvé dans les années 60 au Cambodge (1961) et en Inde (1964) ainsi qu'au Vietnam où il aurait été responsable de fièvres contractées par les militaires américains durant la guerre. Avant 1952, des épidémies éventuelles de Chikungunya ont pu être mises en évidence par l'étude corrélée des épidémies survenues durant cette période et les connaissances actuelles de la maladie. Ainsi, Carey, a montré que de nombreuses épidémies historiques attribuées au virus de la *Dengue* étaient en fait dues au *CHIKV*. De ce fait, celles survenues au Caire en 1779 et en Inde en 1823, seraient dues à cette arbovirose et auraient été attribuées au virus de la *Dengue* à l'époque, du fait de la grande similitude des symptômes observés lors de la contamination par ces agents pathogènes [5-8].

II. Epidémiologie :

1. Virus du *Chikungunya* :

1.1 Classification-taxonomie :

Le *CHIKV* appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Alphavirus* qui comprend 31 espèces (tableau I) [9]. Les *Alphavirus* sont présents sur quasiment l'ensemble de la planète et affectent aussi bien l'animal que l'homme. Ils sont classés en 8 complexes antigéniques et le *CHIKV* appartient au complexe Semliki Forest [10]. La transmission entre individus et entre espèces se fait par l'intermédiaire des moustiques, ce qui permet de ranger les *Alphavirus* dans le groupe des arbovirus ou *Arthropod Borne Virus* [11]. La majorité des *Alphavirus* sont pathogènes donnant des tableaux cliniques mineurs à graves, pour cela on distingue les *Alphavirus* dits arthritogènes comme *CHIKV*, *Semliki Forest virus (SFV)*, *O'nyong-nyong virus (ONNV)* ... qui sont à l'origine de syndromes fébriles arthralgiques chez l'homme, et les *Alphavirus* causant des encéphalites chez l'homme comme *Eastern equine encephalitis virus (EEEV)*, *Western equine encephalitis (WEEV)*, *Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV)*.

Tableau I: Taxonomie des Togaviridae [9].

Famille : Togaviridae	Venezuelan Equine Encephalitis
Genre: Rubivirus	<u>complex</u>
• <i>Rubella virus</i>	• <i>Cabassou virus (CABV)</i> • <i>Everglades virus (EVEV)</i> • <i>Mosso das Pedras virus (MDPV)</i> • <i>Mucambo virus (MUCV)</i> • <i>Pixuna virus (PIXV)</i> • <i>Rio Negro virus (RNV)</i> • <i>Tonate virus (TONV)</i> • <i>Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV)</i>
Genre: Alphavirus	<u>Western Equine Encephalitis complex</u>
<u>Barmah Forest complex</u>	<u>Recombinants</u>
• <i>Barmah Forest virus (BFV)</i>	• <i>Aura virus (AURAV)</i> • <i>Fort Morgan virus (FMV)</i> • <i>Highlands J virus (HJV)</i> • <i>Trocar virus (TROV)</i> • <i>Western equine encephalitis virus (WEEV)</i> • <i>Whataroa virus (WHAV)</i>
<u>Middelburg complex</u>	<u>Virus aquatiques</u>
• <i>Middelburg virus (MDUV)</i>	• <i>Salmon pancreas disease virus (SPDV)</i> • <i>Southern elephant seal virus (SESV)</i>
<u>Ndumu complex</u>	
• <i>Ndumu virus (NDUV)</i>	
<u>Eastern Equine Encephalitis complex</u>	
• <i>Eastern equine encephalitis virus (EEEV)</i>	
<u>Semliki Forest complex</u>	
• <i>Bebaru virus (BEBV)</i> • <i>Chikungunya virus (CHIKV)</i> • <i>Getah virus (GETV)</i> • <i>Sindbis virus (SINV)</i> • <i>Madariaga virus</i> • <i>Mayaro virus (MAYV)</i> • <i>O'nyong-nyong virus (ONNV)</i> • <i>Ross River virus (RRV)</i> • <i>Sagiyama Virus (SAGV)</i> • <i>Semliki Forest virus (SFV)</i> • <i>Una virus (UNAV)</i>	

1.2 Structure et propriétés physico-chimiques :

Concernant la structure du virus, les résultats proviennent surtout d'études réalisées sur le virus *Sindbis* appartenant au même complexe Semliki Forest que le *CHIKV* [6].

Le *CHIKV* est un virus enveloppé, sphérique dont le diamètre est compris entre 65 et 70 nm (figure1). L'enveloppe du virus se présente sous la forme d'une bicouche lipidique issue par bourgeonnement de la membrane plasmique cellulaire, dans laquelle sont enchâssées deux types de protéines E1 et E2. Celles-ci présentent une hélice transmembranaire et sont glycosylées. On les retrouve au nombre de 240 exemplaires au sein de la particule virale leur conférant un rôle important dans la rigidité de la structure membranaire. C'est l'ensemble des glycoprotéines composant le virus qui est à l'origine de la formation de la nucléocapside icosaédrique protégeant le génome viral. D'autres protéines appelées 6K, C (capside) ou encore E3 sont retrouvées en quantité variable au sein de la particule virale (figure 2). La bicouche lipidique présente quant à elle, un très grand nombre de molécules de cholestérols et de sphingolipides du fait de leur importance dans les étapes d'entrée et de bourgeonnement du cycle de réplication du virus [12].

Le virus est sensible à la dessiccation et inactivé par la chaleur, sèche ou humide > à 58°C mais aussi à l'éthanol à 70° et aux détergents. A 37°C, sa demi-vie est estimée à 7 jours. Il est stable à pH compris entre 7 et 8, mais est rapidement inactivé à pH acide [13]. Il peut être conservé en carboglace (-70 °C) ou dans l'azote liquide (-196°C) (14).

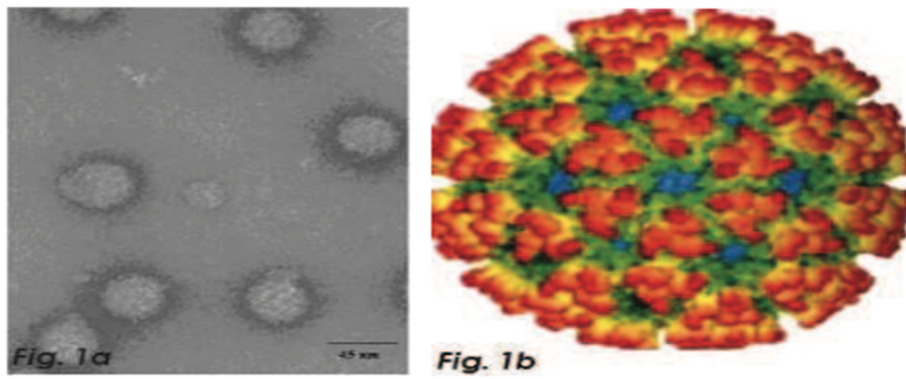


Figure 1: Aspects micro-structuraux du *CHIKV* [15,16]. Micrographie électronique (ME) de virions de *CHIKV* purifiés (Fig.1a). Reconstruction tridimensionnelle possible à partir d'une ME du *SFV* (Fig.1b).

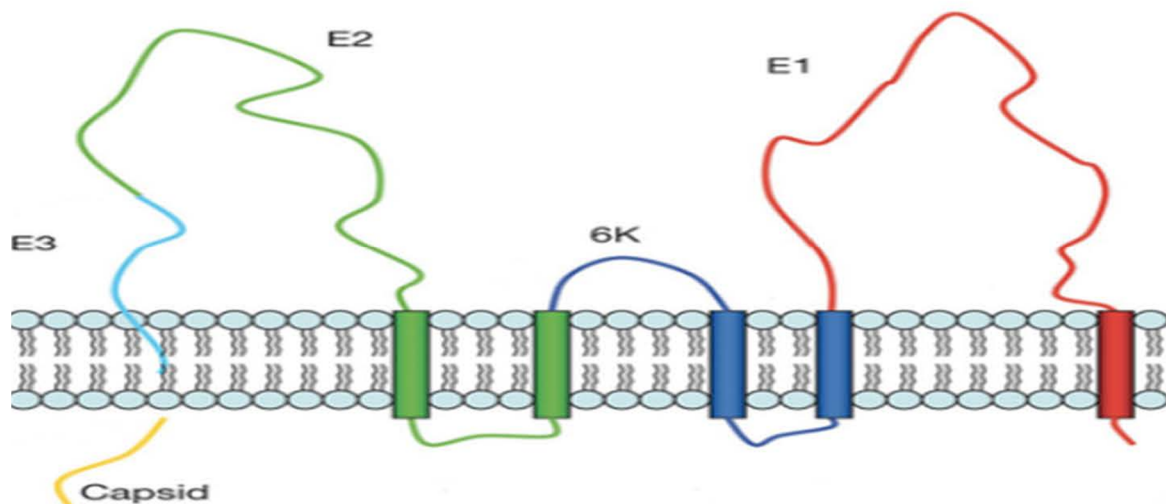


Figure 2: Schéma de la structure protéique du *CHIKV* [17].

1.3 L'organisation génomique :

Le génome viral est un acide ribonucléique (ARN) monocaténaire linéaire de polarité positive, il ressemble à un acide ribonucléique messager (ARNm) eucaryote puisqu'il porte une coiffe à l'extrémité 5' et une queue polyadénylée ((poly (A)) à l'extrémité 3' [18]. La longueur totale du génome est d'environ 11805 nucléotides en excluant la coiffe en 5' et la queue polyadénylée en 3'. Le génome est organisé suivant la séquence : 5' coiffe-NSP1-NSP2- NSP3-NSP4- (zone de jonction) -C- E3- E2-6K-E1- poly(A)-3'. L'ARN viral est infectieux, c'est-à-dire, qu'il peut, à lui seul, initier la réplication. Il existe deux phases ouvertes de lecture (Open Reading Frames [ORF]) dans le génome, une ORF non structurale et une ORF structurale. La première, non structurale (7424 nucléotides), code pour les protéines non structurales (NSP) nécessaires à la transcription et à la réplication de l'ARN viral (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4), et la seconde, structurale, (3732 nucléotides) code pour quatre protéines de structure : la protéine C de la capsid, les glycoprotéines d'enveloppe E1, E2 et E3 [13,19] (figure 3). Chacune des deux extrémités 5'et 3' présente des régions non traduites (NTR) respectivement de 526 et de 76 nucléotides [19], l'extrémité 5' possède des régions conservées impliquées dans la réplication de l'ARN, la promotion de la synthèse des brins (-) et (+) ainsi que le signal d'encapsidation spécifique de l'ARN viral et l'extrémité 3' possède un signal de polyadénylation et un site de liaison à la protéine de capsid du virus [20].

La zone de jonction (J), non traduite, est composée de 68 nucléotides. Elle délimite la région non structurale et structurale du génome viral, elle est constituée du domaine carboxy-terminal de la séquence codant les NSP et du promoteur localisé en 5' de la séquence codant les protéines structurales [21].

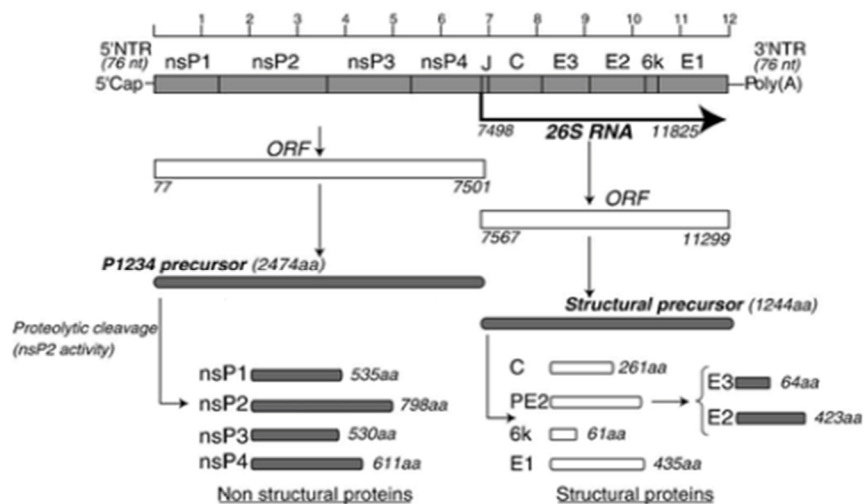


Figure 3: Organisation du génome du CHIKV et les produits des gènes [19].

1.4 Cycle de réplication de CHIKV :

Le cycle de réplication de *CHIKV* est encore largement méconnu. La plupart des mécanismes intracellulaires de réplication n'ont jamais été étudiés et sont donc extrapolés à partir de la connaissance de cycles d'autres Alphavirus. Le cycle du virus se déroule en plusieurs étapes (figure 4) :

❖ Liaison du virus à la cellule hôte :

CHIKV pénètre au sein de la cellule hôte par fixation à des récepteurs cellulaires spécifiques via les glycoprotéines virales présentes à sa surface. Un de ces récepteurs a été identifié au niveau des cellules de la microglie et porte le nom de prohibitine. Ainsi, ce sont majoritairement les glycoprotéines E2 présentes sous la forme d'hétérodimères E1/E2 au sein de l'enveloppe virale, qui sont responsables de l'interaction avec les récepteurs spécifiques bien qu'il semble que les protéines E1 puissent favoriser celle-ci, mais à un degré moindre. Les récepteurs n'ont pas encore tous été mis en évidence à ce jour hormis la prohibitine.

❖ Endocytose du CHIKV :

Suite à la fixation sur le récepteur spécifique de la particule virale survient le phénomène d'endocytose. Il s'agit d'une invagination de la membrane plasmique de la cellule hôte qui aboutit à la formation d'une vésicule libre contenant la particule virale appelée

endosome. Cette invagination se produit au niveau de petits domaines sphingolipidiques membranaires dynamiques et riches en cholestérols appelés radeaux lipidiques [19,22]. Il a été montré *in vitro* que l'entrée du virus au sein de la cellule hôte faisait diminuer la concentration en cholestérol membranaire de façon importante (jusqu'à 65%) mettant ainsi en avant l'importance de cette molécule dans l'endocytose du *CHIKV*. L'invagination et la formation de la vésicule endosomale nécessite aussi la présence de clathrine qui est une protéine structurale intervenant dans la formation d'enveloppe de certaines vésicules et qui semble indispensable au phénomène d'endocytose du *CHIKV* [17,23].

❖ Fusion du *CHIKV* avec la membrane endosomale :

Pour les virus enveloppés utilisant l'endocytose comme voie d'entrée, le transport de l'endosome le long du cytosquelette est assuré par des protéines de la famille Rab. La protéine Rab5 agit au sein de l'endosome primitif permettant d'une part le recyclage des récepteurs participant à la fixation de la particule virale sur la cellule hôte et d'autre part le transport de l'endosome le long des microtubules du cytosquelette. La protéine Rab7 agit lors de la fusion de l'endosome tardif avec le lysosome de la cellule hôte et assure le tri des endosomes primitifs permettant ou non leur entrée dans la voie tardive de fusion lysosomale. Cependant, il a été montré grâce à des analyses par microscopie confocale et en utilisant des cellules exprimant Rab5 et Rab7, que le potentiel infectieux du *CHIKV* était fortement modifié en l'absence de Rab5 et très faiblement voire non modifié en l'absence de Rab7. Ces résultats tendent à mettre en évidence une fusion de la particule virale avec l'endosome avant son entrée dans la voie tardive. Ainsi, cette fusion s'effectuerait rapidement après la formation de l'endosome primitif et nécessiterait de nombreux éléments indispensables à sa réalisation comme la présence de domaines enrichis en cholestérol [19,22,23]. En effet, l'absence de cholestérol diminue de façon importante l'entrée du virus au sein du cytoplasme. Cette étape nécessite une réorganisation conformationnelle des hétérodimères glycoprotéiques E1/E2 situés à la surface de l'enveloppe.

❖ Transcription, traduction et réplication du génome viral :

Suite à la fusion membranaire, la nucléocapside se retrouve au sein du cytoplasme. A ce stade de l'infection survient alors l'étape de désassemblage de la nucléocapside appelée étape de décapsidation. Celle-ci se produit suite à l'activation des enzymes cellulaires et permet la libération du génome viral. Ainsi, l'ARN simple brin positif (49S) constituant le génome du *CHIKV* est libre dans le cytoplasme de la cellule hôte. Celui-ci sert alors directement d'ARNm viral, et est traduit au niveau des ribosomes de la cellule hôte. La traduction aboutit à la synthèse d'un précurseur des protéines non structurales appelé NSP 1234. Le premier clivage de ce précurseur aboutit à la formation de deux protéines : une polyprotéine qui permettra la synthèse de NSP1 NSP2, NSP3 et une protéine non structurale mature NSP4. Ces deux protéines vont se lier et s'associer aux protéines de réplication de la cellule hôte afin de former le complexe de réplication virale (appelé réplicase) précoce qui s'intégrera au sein de la membrane plasmique de la cellule hôte via le domaine de fixation de NSP1 situé dans la polyprotéine. Ce complexe ne pourra être formé qu'en présence des protéines Heat Shock Protein 90 (HSP 90) dont la sous-unité alpha interagit avec NSP4 pour permettre l'assemblage. En effet, il a été montré sur modèle animal (la souris) que l'inhibition des protéines HSP 90 entraînait une diminution de la virémie et de l'inflammation par inhibition de l'activité de NSP4 [24]. Ainsi, le complexe de réplication précoce permet la synthèse du brin complémentaire d'ARN de polarité négative (42S) indispensable à la réplication virale. Ensuite, lorsque la concentration en polyprotéines P123 devient suffisante, survient le clivage de celle-ci pour aboutir à la formation de protéines non structurales matures libres NSP1, NSP2 et NSP3 [25]. Dès lors, se forme le complexe de réplication tardif qui initie la transcription des ARNm viraux (26S) à partir d'une séquence promotrice interne contenue dans l'ARN de polarité négative ainsi que la réplication du génome viral (brin d'ARN de polarité positive). Les ARNm viraux ainsi synthétisés permettent la synthèse de polyprotéines précurseurs (1244 acides aminés) des protéines structurales appelées C-pE2-6K-E1. Ensuite, de par son activité enzymatique autoprotéolytique de type sérine protéase la protéine de la capsid C induit le clivage de ce précurseur aboutissant à la formation de nouvelles polyprotéines pE2-6K-E1 et de protéines de la capsid C matures. Dès lors, les protéines de la capsid mature restent dans le cytoplasme tandis que les polyprotéines pE2-6K-E1, à l'aide

d'un site d'attachement formé par une asparagine en position 13 faisant office de signal de translocation, sont reconnues par une protéine signalase de la cellule hôte et se retrouvent au sein du réseau post-traductionnel formé par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Dans le réticulum endoplasmique, se produit alors le clivage des polyprotéines pE2-6K-E1 en une protéine 6K mature et une polyprotéine pE2-E1. Ces polyprotéines pE2-E1 sont alors transportées dans le trans-golgi après avoir subi des modifications post-traductionnelles telles que la glycosylation où la palmitoylation. Les polyprotéines migrent ensuite vers la surface cellulaire. C'est au niveau de la membrane qu'une furine (protéase à sérine) s'active et clive pE2 en E2 et E3 juste avant leur intégration à la membrane plasmique de la cellule hôte. Aujourd'hui, cette étape du cycle viral fait encore l'objet de recherche comme le prouve la découverte récente d'une protéine spécifiquement humaine interagissant avec NSP2 du complexe tardif et qui semble indispensable à la multiplication cellulaire : la NDP52 [26-28].

❖ Assemblage et bourgeonnement viral :

L'assemblage du virion est initié au sein du cytoplasme par l'association entre le génome viral (brin positif d'ARN) et 120 dimères de protéines C de la capsid [24,25]. Ceci est rendu possible par la présence de signal d'encapsidation au sein des protéines de la capsid mais aussi par des interactions électrostatiques non spécifiques entre la séquence N terminal des protéines C de charge positive et le brin d'ARN viral de charge négative. Ces nucléocapsides ainsi formées se déplacent librement au sein du cytoplasme de la cellule hôte et migrent vers la membrane plasmique où s'effectue le bourgeonnement. Celui-ci consiste à recouvrir les nucléocapsides précédemment formées par une bicouche lipidique formant une enveloppe de protection dans lesquelles sont présentes les glycoprotéines E1/E2 associées sous la forme de spicules (environ 80) ainsi que les glycoprotéines E3 et les protéines 6K. Le virion est alors formé [26-28].

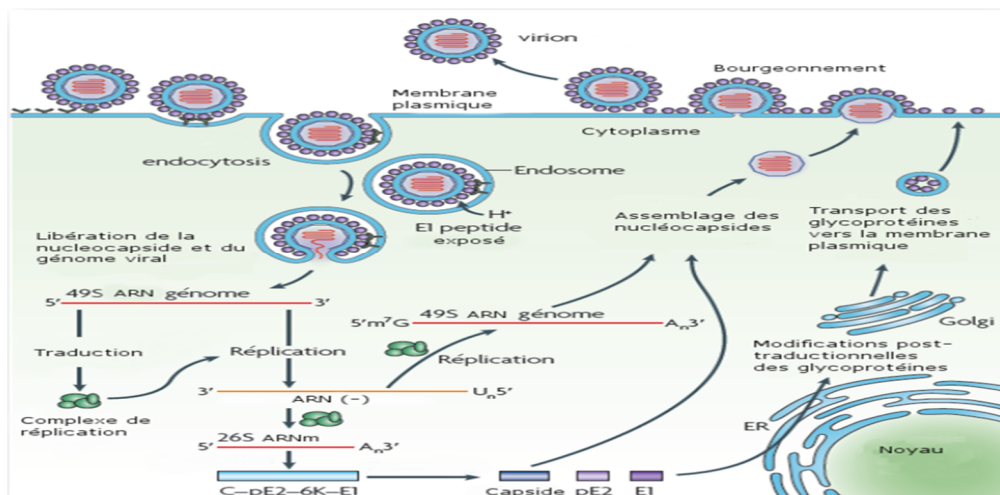


Figure 4: Schéma des étapes de réplication du *CHIKV* [29].

1.5 Réservoirs du virus :

A l'origine, le virus effectuait un cycle sylvestre dans les forêts africaines entre les primates non-humains (chimpanzés, singes...) qui constituent le réservoir en dehors des périodes épidémiques et des moustiques primatophiles tels qu'*Aedes Furcifer*, *Aedes taylori*, *Aedes Africanus*, *Aedes Neoafricanus* et *Aedes Luteocephalus* [30,31]. A partir de ces foyers, la transmission au sein des populations humaines voisines est assurée par *Aedes Aegypti* et de plus en plus souvent par *Aedes Albopictus* [32]. L'homme est un hôte accidentel mais, en période épidémique, constitue le réservoir principal en tant qu'hôte amplificateur [33].

En Asie, *Aedes Aegypti* est le principal vecteur en milieu urbain de souches locales d'importation africaine séculaire. Ces cycles urbains « homme-moustique-homme » suffisent pour entretenir l'infection [18] mais un cycle sylvestre est également possible [34].

C'est à partir de ces foyers que l'infection s'est étendue à de nombreux pays. Avec l'expansion du virus, l'homme en est devenu le principal réservoir naturel et le disséminateur de la maladie. Cependant la virémie chez l'homme est de très courte durée tandis que le virus restera présent chez le vecteur infecté durant toute sa vie. Ainsi, aucun cas de transmission interhumaine directe n'a été confirmé à ce jour [35], bien que la transmission par transfusion sanguine soit théoriquement possible. L'homme sert essentiellement d'agent amplificateur et disséminateur de la maladie en permettant à d'autres moustiques vecteurs de s'infecter (figure 5).

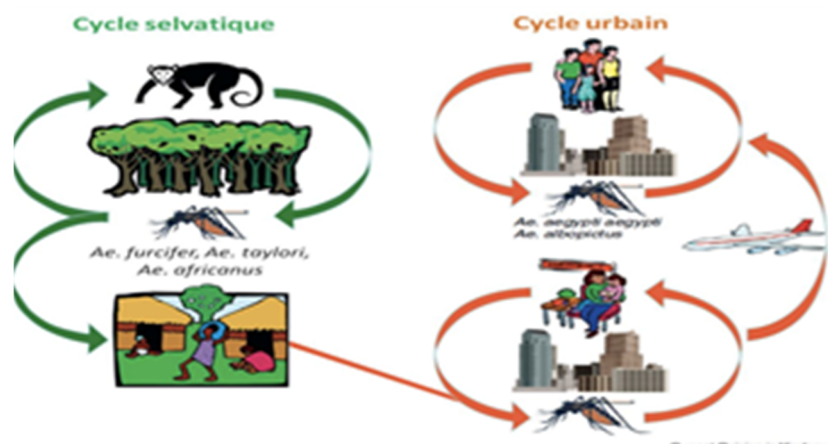


Figure 5: Cycle de transmission du CHIKV [36].

2. Vecteur :

2.1 Présentation des moustiques vecteurs :

Les moustiques responsables de la transmission du *CHIKV* sont les femelles (seules à piquer, le mâle est végétarien) appartenant au genre *Aedes*, avec deux espèces principales responsables essentiellement de la transmission humaine, du fait de leur cycle majoritairement urbain : *Aedes Albopictus* (encore appelé moustique tigre ou moustique tigré d'Asie) et *Aedes Aegypti* (encore appelé moustique de la fièvre jaune). Au contraire de ces deux espèces, d'autres moustiques du même genre présentant un cycle majoritairement selvatique sont responsables essentiellement de la transmission animale (préférentiellement les singes) comme par exemple : *Aedes Africanus*, *Aedes Furcifer*, *Aedes Dalzieli*, *Aedes Taylari*. De plus, leur répartition n'est pas homogène. Ainsi, les moustiques vecteurs du cycle urbain se retrouvent sur les cinq continents tandis que ceux à l'origine du cycle selvatique sont majoritairement présents sur le continent Africain [37]. Dans ce travail, je m'intéresserai principalement aux deux vecteurs responsables de la transmission humaine du *CHIKV*: *Aedes Albopictus* et *Aedes Aegypti*.

2.2 Caractéristique et différenciation des moustiques femelles *Aedes Albopictus* et *Aedes Aegypti* :

Dans un pays à risque il convient de pouvoir identifier et différencier ces deux types d'espèces comme le montre le tableau II.

Tableau II: Tableau de comparaison entre les femelles *Aedes Albopictus* et *Aedes Aegypti* [38-41].

Critères comparatifs	 <i>Aedes Aegypti</i> [42]	 <i>Aedes Albopictus</i> [43]
Morphologie	-Petite taille : 7mm -Tâche blanc argent sur fond noir clair ou marron -écailles argentées en forme de lyre sur fond noir au niveau de la partie dorsale du thorax	-Petite taille : 5mm -Tâche blanc argent sur fond noir foncé - les argentées prenant la forme d'une ligne médiale au niveau de la partie dorsale du thorax
Hôte préférentiel	-Homme principalement	-Homme et animal (sauvage ou domestique)
Comportement	-Piqûre silencieuse -Pique principalement à l'intérieur des habitations -Actif majoritairement au lever du soleil, avant le coucher du soleil et la nuit dans les lieux bien éclairés	-Piqûre agressive et rapide -Pique à l'extérieur et à l'intérieur des habitations -Actif majoritairement au lever du soleil et en fin d'après midi
Lieu de piqûre	-Cheville et coude	-Toute surface de peau exposée
Lieu de ponte	-A l'ombre sur des supports humides retrouvés en milieu naturel (tous d'arbre...), ou domestique (vase, pneus usés...)	-A l'ombre sur des supports humides retrouvés en milieu naturel (tous d'arbre...), ou domestique (vase, pneus usés...)

2.3 Cycle biologique du moustique :

Le cycle biologique du moustique dure de 8 à 12 jours et comporte six étapes (figure 6) dans lesquelles on retrouve quatre stades d'évolution morphologique, ainsi que deux phases : une terrestre et une aquatique.

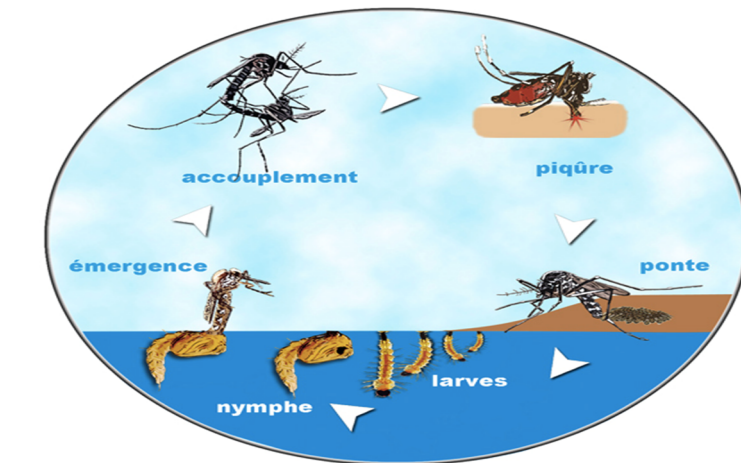


Figure 6: Schéma du cycle biologique du moustique [44].

2.3.1 Phase terrestre :

❖ Première étape : la reproduction

Cette étape consiste en l'accouplement d'un moustique mâle avec un moustique femelle. Ce sont les vibrations de la femelle en vol qui attirent le mâle. L'accouplement peut avoir lieu aussi bien en vol que sur un support [45]. Les spermatozoïdes sont conservés par la femelle dans une spermathèque puis relâchés pour féconder les œufs au moment de la ponte qu'aura toujours lieu après un repas sanguin de la femelle. Il ne faut pas confondre cette étape avec la fécondation qui n'aura lieu qu'au moment de la ponte des œufs. L'accouplement ne se produit en général qu'une fois lors de la vie du moustique, le sperme étant stocké dans les spermathèques femelles jusqu'à la mort de l'insecte [44,46].

❖ Deuxième étape : la piqûre

A l'âge adulte, les moustiques se nourrissent essentiellement du nectar de plante qui a une composition extrêmement faible en acides aminés, cependant les moustiques femelles ont un besoin important en protéine pour la maturation de leurs œufs, c'est pour cette raison que les moustiques utilisent l'Homme comme « source » d'acides aminés via le sang. Celui-ci est donc ingéré par le moustique femelle via la piqûre [44]. C'est la trompe du moustique femelle aussi appelée proboscis qui permet la piqûre et le repas sanguin. La piqûre du moustique se déroule en trois étapes :

- Détection de l'odeur du sang et orientation du moustique femelle vers la cible via les antennes et les palpes sensoriels.
- Fixation à la peau via ses pattes dentées.
- Introduction des stylets dans l'épiderme après repli du labium jusqu'aux capillaires sanguins. Les mandibules et maxilles permettent de maintenir dans la même position le labre (canal alimentaire par lequel passe le sang) et l'hypo-pharynx durant le repas sanguin. L'hypo-pharynx contient le canal salivaire permettant lors de la piqûre une injection de salive possédant des propriétés anesthésiantes (piqûre moins douloureuse), anticoagulantes (pas d'obstruction du canal alimentaire) et vasodilatatrices (quantité de sang plus importante au sein du capillaire) [45,48].

❖ Troisième étape : la ponte

Suite au repas sanguin, la femelle « gorgée » de sang cherche un lieu pour s'abriter et se protéger de tous prédateurs jusqu'à la maturation de ses œufs. Une fois ceux-ci développés survient alors l'étape de la ponte qui se produit au sein de petites collections d'eau naturelles telles que les creux de rocher, les trous d'arbres, les plantes engainantes, les bambous..., ou artificielles, telles que les pots, les vases à fleurs, les pneus usagés, les boîtes de conserves ou les récipients utilisés par l'homme pour stocker l'eau ... [49 ;50]. Les œufs sont bruns, de forme ovale et mesurant environ un millimètre de long, ils sont dits « quiescents » car ils peuvent rester viables pendant plusieurs mois voire un an grâce à un chorion imperméable à base de chitine qui protège l'embryon de la dessiccation [47,51,52]. Lors de la ponte, ces œufs peuvent se présenter soit associés sous la forme de nacelle (figure 7B), soit isolés les uns

par rapport aux autres (figure 7A) [46,47]. Ils se maintiennent pour la plupart en surface via des flotteurs, collerettes ou par leur forme de nacelle. Ainsi, lorsque les conditions favorables sont réunies (température et humidité) et que l'embryon est totalement développé survient l'éclosion en deux à cinq jours.

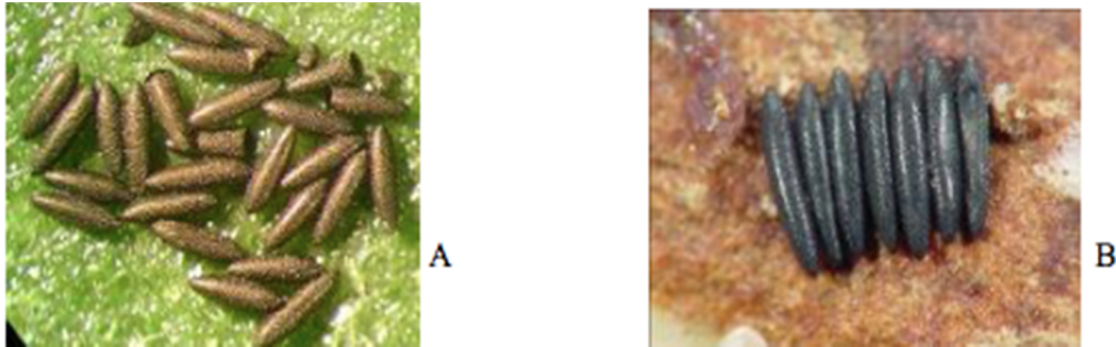


Figure 7 : Œufs de moustique de genre *Aedes*

A : Œufs d'*Aedes Aegypti* [53] / B : Œufs *Aedes Albopictus* [54].

2.3.2 Phase aquatique :

❖ Quatrième étape : le stade larvaire

L'éclosion des œufs donne naissance à une larve, qui évoluera suivant quatre stades dit larvaires, toujours aquatiques quelle que soit l'espèce [44]. Les larves se nourrissent essentiellement de microorganismes (bactéries, plancton) et sont très mobiles (se déplacent par saccades) ce qui leur permet de plonger si une menace extérieure se présente ou si la recherche de nourriture le nécessite. La respiration de celles-ci s'effectue à la surface de l'eau à l'aide d'un siphon respiratoire retrouvé sur la partie distale de l'abdomen (figure 8). En fonction de la température, le développement de la larve sera plus ou moins long [44]. Ainsi, en hiver il pourra être de plusieurs mois contre quelques jours en été [44-47].

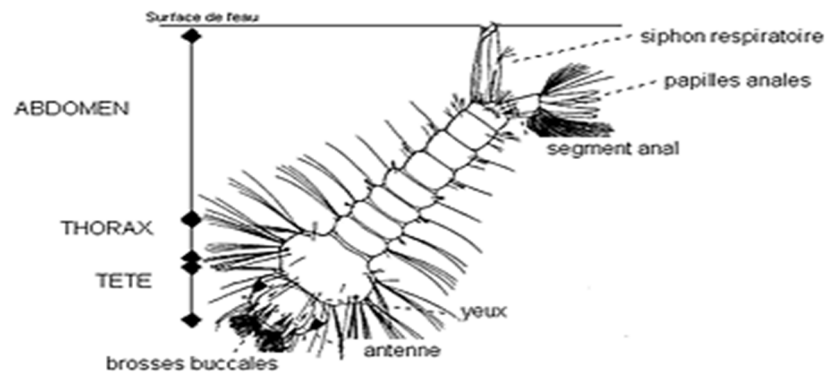


Figure 8: Larve de moustique de genre *Aedes* [55].

❖ Cinquième étape : la nymphe

La fin du stade larvaire se caractérise par une dernière mue de la larve qui aboutit à l'apparition de la nymphe. D'une durée courte (24 à 48h), cette étape constitue la première étape du passage du moustique d'un milieu aquatique à un milieu terrestre. Aussi appelée pupa, la nymphe est présente à la surface de l'eau sous la forme d'une virgule et respire via deux « trompettes » localisées au niveau du céphalothorax (figure 9). Elle est mobile grâce à la présence de deux palettes natatoires situées sur l'abdomen. Ainsi, cette particularité lui permet de plonger lorsqu'elle se sent menacée par des mouvements de déploiement et reploiement de l'abdomen. Durant cette étape, la nymphe ne se nourrit pas et puise dans ses réserves énergétiques acquises au cours du stade larvaire [44,46].

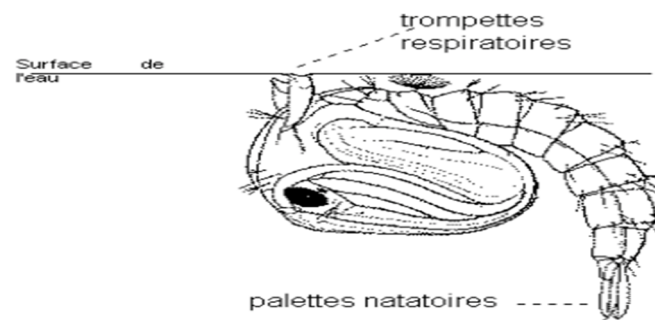


Figure 9: Nymphe de moustique du genre *Aedes* [56].

❖ Sixième étape : l'émergence

La fin du stade nymphal se caractérise par l'apparition du moustique adulte via une étape appelée l'émergence. L'adulte peut mesurer entre 5 et 20 mm et comme pour le reste des insectes, son corps est constitué d'une tête, un thorax et un abdomen. Au niveau de la tête, on trouve les pièces buccales de type piqueur-suceur et les organes sensoriels tels que les yeux composés et les antennes. Le thorax est divisé en trois parties : pro, méso et métathorax, chacune portant une paire de pattes. Le méso et le métathorax portent respectivement une paire d'ailes membraneuses et une paire d'haltères (ailes atrophiées) qui confèrent de la stabilité pendant le vol. L'abdomen est composé de dix segments dont les derniers correspondent aux appendices génitaux qui comportent chez la femelle deux ovaires et une spermathèque, et chez le mâle, deux testicules et une vésicule séminale [57].

3. Mode de transmission :

La transmission du *CHIKV* par le moustique vecteur se déroule en plusieurs étapes [58,59]. Tout d'abord, le moustique s'infecte en récupérant le virus par succion au cours d'un repas sanguin sur un hôte vertébré virémique (figure 10). Le virus présent dans le bol alimentaire se retrouve alors dans l'intestin moyen du vecteur. A ce stade, le virus doit pénétrer dans les cellules épithéliales de l'intestin ou protéger par une structure à base de chitine, dont la synthèse est déclenchée par la prise du repas de sang, avant qu'il ne soit altéré par les enzymes digestives (figure 11). Grâce à une reconnaissance spécifique par interaction d'une protéine virale avec un récepteur non définis présent à la surface de l'épithélium digestif, le virus pénètre dans la cellule épithéliale par endocytose et s'y réplique [19]. Après réplication, les virions néoformés doivent franchir la lame basale qui soutient l'épithélium digestif pour être ensuite libérés dans la cavité générale de l'insecte ou hémocèle où circule l'hémolymph (liquide circulatoire des arthropodes). En effet, une fois que le virus a atteint le système circulatoire, il peut se disséminer dans différents tissus et organes comme le tissu musculaire, le tissu nerveux, le corps gras, les organes reproducteurs et les glandes salivaires. Quant au *CHIKV*, sa dissémination dans les différents tissus peut être rapide et homogène [60]. La présence du virus dans les ovaires et les œufs peut favoriser sa transmission verticale (des femelles infectées aux œufs). Le virus présent dans les glandes salivaires assure la

transmission horizontale à un nouvel hôte vertébré par la salive émise lors de la piqure de la femelle [11,58]. Ainsi, le tube digestif du moustique et les glandes salivaires constituent les deux principales barrières physiques à la transmission du virus par un moustique [61]. La première pouvant bloquer l'arrivée du virus dans l'hémocèle et sa dissémination, la deuxième pouvant empêcher la libération du virus avec la salive et par conséquent, sa transmission à un nouvel hôte vertébré. L'infection virale est en général persistante chez la femelle capable d'infecter un hôte vertébré après chaque piqure. Ainsi, une fois infecté, le moustique pourra transmettre le virus pendant toute sa vie. De plus, certains moustiques comme les *Aedes Aegypti* effectuent des repas sanguins multiples au cours du même cycle gonotrophique (temps s'écoulant entre le repas de sang et la ponte), augmentant ainsi la probabilité et fréquence de la transmission horizontale des virus [62]. Le temps qui s'écoule entre l'ingestion du repas infectieux et le moment où le moustique devient apte à transmettre le virus présent dans la salive, correspond à la période d'incubation extrinsèque (PIE). La PIE varie en fonction de la dose du virus ingérée par le moustique, du génotype viral et du vecteur, et enfin des facteurs externes tels que la nutrition des larves et la température [58,63]. Par exemple, il a été expérimentalement démontré que la PIE du *CHIKV* est généralement de 2-3 jours chez les moustiques *Aedes Aegypti* et *Aedes Albopictus* [64,65]. Pour une transmission effective d'un agent pathogène, la PIE doit être plus courte que la durée de vie du vecteur. Ainsi, la PIE est un paramètre clé de la transmission vectorielle.

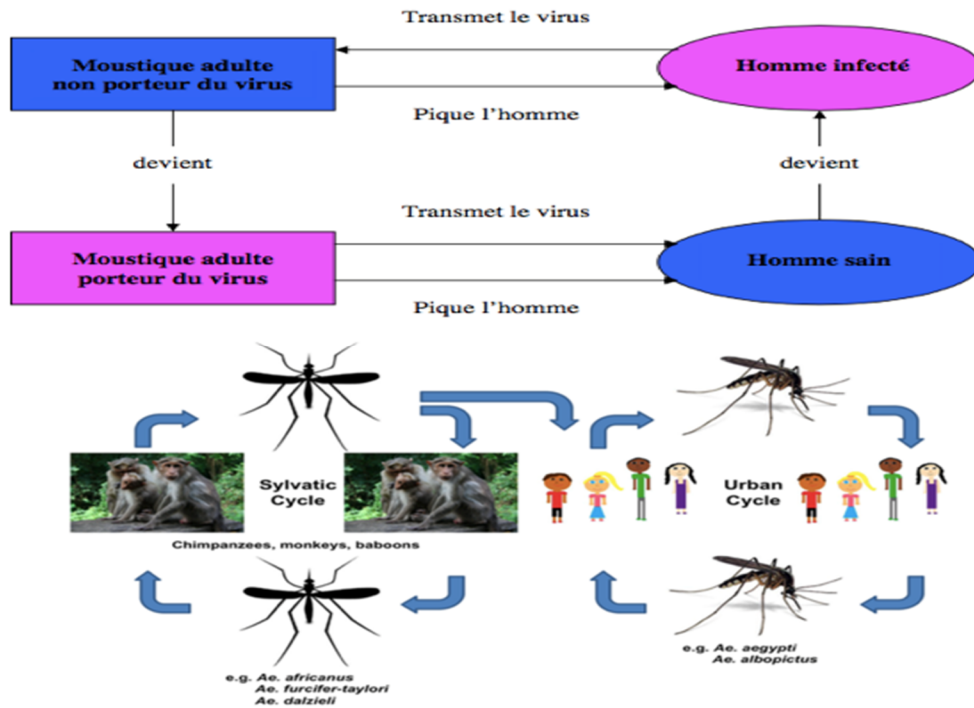


Figure 10: Schémas du cycle de transmission de *CHIKV* [37].

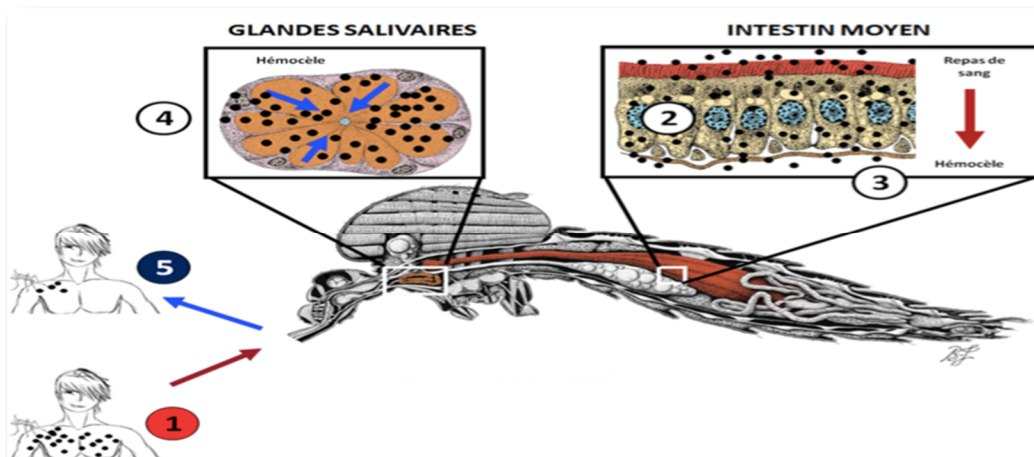


Figure 11: Les différentes étapes du développement du virus dans le moustique vecteur.

- (1) Ingestion d'un repas sanguin infectieux ; (2) Le virus infecte et se réplique dans les cellules épithéliales de l'intestin moyen ; (3) Les virions bourgeonnent et sont libérés dans l'hémocèle ; (4) le virus infecte d'autre organe dans les glandes salivaires ; (5) le virus est sécrété via la salive et un nouvel hôte vertébré peut ainsi être infecté.

4. Facteurs favorisants :

4.1 Facteurs liés aux vecteurs :

Aedes Albopictus souvent considéré comme un vecteur du *CHIKV* moins important qu'*Aedes Aegypti*, il est détecté beaucoup plus au nord et à plus haute altitude, sa présence complique l'épidémiologie et le contrôle du *CHIKV* du fait de la diversité de ses gîtes larvaires; allant de milieux naturels (souches de bambou, broméliacées, trous d'arbres...) aux contenants artificiels (bacs de stockage d'eau, carcasses de voiture, déchets électroménagers...) [66]; et de sa capacité à coloniser des régions éloignées de la zone intertropicale (USA, Europe ...) en utilisant un phénomène complexe de conservation d'œufs lorsque les conditions environnementales sont défavorables [67,68], ce phénomène est nommé la diapause [69] et s'observe notamment lors de la période hivernale, il est sous contrôle d'un neuropeptide (diapause hormone), qui permet l'activation de nombreux mécanismes physiologiques permettant d'une part, l'augmentation d'hydrocarbure au sein de la cuticule protégeant l'œuf contre la dessiccation, d'autre part l'augmentation du stock de lipides et la diminution du métabolisme permettant à l'œuf de survivre sur une longue période ainsi que la production de polyols et de protéine Heat Shock Protein (HSP) permettant la survie de celui-ci à basse température [70]. Il a été montré que des larves pouvaient rester viables après congélation [71], et que certaines populations se maintiennent dans des régions désertiques où la température peut atteindre 40°C [72], ce qui explique le caractère invasif du genre *Aedes* aussi bien en régions tropicales qu'en régions tempérées.

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 du *CHIKV*. 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 [73].

L'urbanisation des pays en voie de développement dont les réseaux de distribution et d'évacuation de l'eau sont inexistants impliquent la constitution de réserves d'eau facilement accessibles pour les moustiques et jouent aussi un rôle dans la progression territoriale des deux vecteurs principaux du CHIKV *Aedes Aegypti* et *Aedes Albopictus* [74].

❖ Mondialisation :

La mondialisation des échanges joue un rôle dans la progression géographique des arthropodes vecteurs du CHIKV. En effet, le commerce international de pneus usagés en Europe et les échanges de marchandises avec le Sud de la Chine tel que la canne chinoise appelée aussi « lucky bambou », constituent à eux seuls des gîtes larvaires pour ces moustiques permettant leurs transports d'un pays à l'autre et l'apparition de nouvelles espèces vecteurs dans des zones géographiques, auparavant dépourvues de celles-ci [75,76]. *Aedes Albopictus* aurait ainsi été introduit en Europe via les navires provenant d'Asie et transportant ces deux types de marchandises [76]. De la même façon, très récemment, *Aedes Aegypti* aurait été introduit au Pays bas par le commerce de pneumatiques via des navires provenant de Floride [77]. Une autre conséquence de la mondialisation est celui de l'augmentation des transports individuels et collectifs (bus, habitacle de voiture, train) qui jouent eux aussi un rôle dans la progression géographique des moustiques sur de courtes distances.

❖ Changements climatiques :

La progression géographique des moustiques *Aedes Albopictus* et *Aedes Aegypti* dans le monde pourrait aussi être due aux modifications climatiques observées ces dernières années. En effet, il a été observé une concordance temporelle entre le réchauffement climatique et la progression des arboviroses, ce qui viendrait étayer cette hypothèse. L'augmentation récente des températures, facteur climatique censé limiter la distribution géographique des moustiques, est à l'origine de l'observation, par exemple au Mexique, de moustique du genre *Aedes Aegypti* à des altitudes élevées supérieures à celles habituelles. De même, l'augmentation des précipitations et de l'humidité joue un rôle dans cette progression puisqu'elle favorise le développement et donc la prolifération des moustiques vecteurs. Le vent joue lui aussi un rôle puisqu'il a été montré que des vents de force faible voire modérée pouvaient favoriser la dispersion des vecteurs arthropodes sur parfois plusieurs centaines de kilomètres [75,76]. Ainsi, les catastrophes naturelles favorisent la dissémination et la reproduction vectorielle.

4.3 Facteurs liés à l'hôte :

Les facteurs liés à l'hôte sont très importants au cours des infections par *CHIKV* 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 :

❖ Variabilité génétique :

La présence de trois génotypes, la gravité de l'expression clinique et les mutations possibles du virus sont les principaux facteurs.

❖ Dose infectieuse :

La quantité de virus introduite dans l'organisme semble être un facteur déterminant dans l'évolution des symptômes associés à l'infection, les mécanismes de l'immunité naturelle ou spécifique éliminant plus facilement un nombre très faible de virus.

❖ Cytopathogénicité et tropisme du virus :

L'effet pathogène du virus dans la cellule infectée dépend des mécanismes intervenant dans la réplication du virus et de l'intensité de cette réplication. En effet il dépend de l'influence sur la synthèse cellulaire, de l'accumulation de matériels viraux dans la cellule, des protéines virales et de leurs effets cytotoxiques, des mécanismes d'apoptose induits. Ainsi, la rapidité et l'intensité de la destruction cellulaire au sein de l'organisme sont des éléments importants de la virulence surtout au niveau des sites préférentiels du virus.

5. Répartition géographique du virus du Chikungunya :

5.1 Au niveau mondial :

Le *CHIKV* serait apparu en Afrique il y a environ 500 ans et aurait été introduit en Asie il y a 70 à 90 ans depuis l'Afrique de l'Est [78]. Les analyses des séquences partielles du gène E1, codant la glycoprotéine E1 [18,79], ainsi que le séquençage de 80 souches de *CHIKV* ont permis de différencier trois groupes génétiques ou phylogroupes : (i) le groupe Est/Centre/Sud Afrique (ECSA) ; (ii) le groupe Ouest africain ; et (iii) le groupe asiatique (figure 12). Malgré leur proximité géographique, les deux génotypes africains restent indépendants d'un point de vue génétique [78].

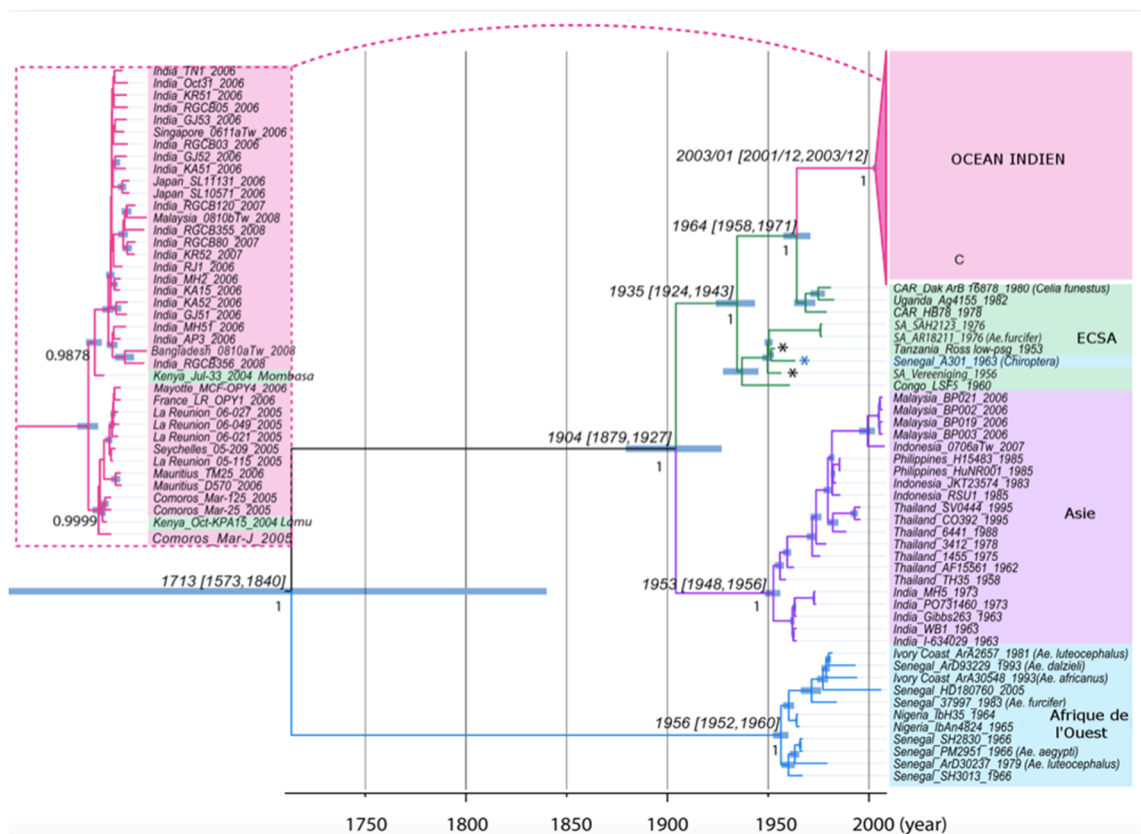


Figure 12: Relations phylogénétiques entre 80 souches de *CHIKV* isolées lors des épidémies (1955- 2007) [78].

Depuis sa découverte en 1952 et jusqu'en 2012, le *CHIKV* a été isolé à de nombreuses occasions, notamment en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud et du Sud-Est (figure 13). En effet, entre 1960 et le début des années 2000, le virus a émergé ou ré-émergé dans différents pays d'Afrique tropicale : Afrique de l'Est (Tanzanie, Kenya, Ouganda, Burundi et Soudan), Afrique Australe (Zimbabwe, Afrique du Sud et Malawi), Afrique de l'Ouest (Sénégal, Guinée, Côte d'Ivoire, Bénin, Nigéria) et en Afrique Centrale (République Centrafricaine, Gabon et République Démocratique du Congo) [18,30,33][80-82]. En Asie, le virus a été isolé pour la première fois en Thaïlande en 1958 et a sévi par la suite en Asie du Sud-Est (Vietnam, Cambodge, Laos, Thaïlande, Birmanie, Malaisie, Indonésie et Philippines), ainsi que dans le sous-continent Indien (Inde, Bangladesh et Pakistan)[18] [83-85].

Les épidémies les plus récentes de Chikungunya datent de 2005. Suite à la réémergence du *CHIKV* en Afrique de l'Est en 2004 au Kenya [86], une épidémie sans précédent a touché les îles de l'Océan Indien entre 2005 et 2006, incluant les Comores, l'île Maurice, Mayotte, Madagascar, les Seychelles et la Réunion [79,87,88]. A la Réunion l'épidémie a duré de mars 2005 à avril 2007, pendant laquelle plusieurs milliers de cas ont été recensés avec un total de 266 000 personnes et 203 à 256 décès [89]. Par ailleurs, des formes graves et mortelles de la maladie non décrite auparavant, ont pu être observées au cours de ces émergences [79,90].

Date d'émergence	Pays	Génotype	Vecteur impliqué
1952-1953	Tanzanie	ECSA	<i>Ae. aegypti</i>
1961-1963	Cambodge	ND	ND
1956, 1975-1977	Afrique du Sud	ECSA	Pas d' <i>Ae. aegypti</i> impliqué
1957, 1961-1962, 1971	Zimbabwe	ECSA	Pas d' <i>Ae. aegypti</i> impliqué
1958, début 60	Thaïlande	Asiatique	<i>Ae. aegypti</i> suspecté
1962-1965	Inde (Calcutta, Madras)	Asiatique	<i>Ae. aegypti</i> suspecté
1962-1964	Bangkok, Thaïlande	Asiatique	<i>Ae. aegypti</i>
1966	Viet Nam	ND	ND
1969	Nigeria	ND	ND
1998	Selangor, Malaisie	ND	ND
1999-2000	République Démocratique du Congo	ECSA	ND
2004-2005	Côtes du Kenya, île Lamu	IOL	<i>Ae. aegypti</i> dans l'île Lamu
2005-2011	Comores, Île Maurice, La Réunion	IOL	<i>Ae. albopictus</i>
2005-2008	Inde, Sri Lanka	IOL	<i>Ae. aegypti</i> et <i>Ae. albopictus</i>
2006	Malaisie (Bagan Panchor)	Asiatique	ND
2006	Douala and Yaoundé, Cameroun	ECSA	<i>Ae. africanus</i>
2006-2007	Libreville, Gabon	ECSA	<i>Ae. albopictus</i>
2007	Italie (Emilie Romagne)	ECSA	<i>Ae. albopictus</i>
2007-2008	Tanzanie (Moshi)	ND	ND
2008	Thaïlande	IOL	<i>Ae. albopictus</i>
2008	Rural Malaysia	IOL	<i>Ae. albopictus</i>
2008	Singapore	IOL	<i>Ae. aegypti</i>
2010	France (Fréjus)	IOL	<i>Ae. albopictus</i>
2010	Gabon (Ndanguï)	ND	<i>Ae. albopictus</i>
2010	Chine (Guangdong)	IOL	<i>Ae. albopictus</i>
2011	Cambodge	IOL	ND
2012	Bhutan	IOL	ND

Figure 13: Principales épidémies de CHIKV (1952-2012) [91].

Les souches isolées lors des épidémies de CHIKV dans les îles de l'Océan Indien forment un groupe monophylétique au sein du génotype ECSA (Figure 13). Il est important de noter qu'au cours de ces épidémies, une micro évolution du virus s'est opérée. En effet, les souches détectées chez les patients en début d'épidémie à la Réunion possédaient une alanine en position 226 de la protéine d'enveloppe E1 (E1-226A), alors que vers la fin de l'épidémie, un nouveau variant viral présentant une valine à cette même position (E1-226V) est devenu majoritaire permettant l'adaptation au vecteur *Aedes Albopictus*, beaucoup plus présent sur l'île qu'*Aedes Aegypti*, le vecteur traditionnel [79].

Dès 2006, le génotype ECSA a été introduit au Pakistan, au Sri Lanka, aux Maldives et en Inde, où plus d'un million de personnes ont été atteintes [92]. Un fort taux de mortalité a été observé en Inde, bien qu'aucun décès n'ait été directement attribué au virus [90]. Le continent africain n'a pas été épargné puisqu'une épidémie a sévi au Cameroun [93], plus de 10 000 cas suspects ont été répertoriés au Gabon [80] et les premiers cas de CHIKV ont été détectés au Congo [94]. La détection des souches ECSA de CHIKV ayant la mutation E1-A226V lors de ces épidémies suggèrent un phénomène de convergence évolutive [95-96]. Par ailleurs, il semblerait que les souches du génotype ECSA portant la substitution E1-A226V seraient en train de déplacer le génotype asiatique dans le sous-continent Indien et l'Asie du Sud-Est [36]. En effet, depuis 2008, des souches de génotype ECSA ont circulé en Asie du Sud-Est : en Malaisie, à Singapour, en Thaïlande, en Indonésie, en Birmanie et au Cambodge. Quant au génotype asiatique, la circulation récente des souches est plutôt sporadique, étant responsable des épidémies notamment en Malaisie en 2006 [97], en Nouvelle Calédonie en 2011 [98] et en Philippines en 2012, 2013 [99].

Ces épidémies récentes de Chikungunya ont conduit à l'importation de souches ECSA de *CHIKV* en Europe notamment en Belgique, en Allemagne [100], en Italie [101] et en France [102]. En 2007, un voyageur infecté provenant du Kerala (Inde) a été à l'origine de la première épidémie de Chikungunya en Europe (217 cas confirmés) qui a touché la province de Ravenne, dans la région d'Emilie Romagne en Italie [103]. En septembre 2010, l'importation du *CHIKV* par un voyageur infecté revenant du Rajasthan (Inde) a été à l'origine des cas autochtones répertoriés dans le sud de la France (département du Var) [104].

Le vecteur *Aedes Albopictus*, présent en Europe, fut identifié comme vecteur responsable de l'épidémie en Italie [105], ainsi que des cas autochtones du sud de la France [104]. De plus, il a été démontré que la compétence vectorielle des *Aedes Albopictus* européens est très importante vis-à-vis des souches ECSA de CHIKV [65,106,107], indiquant ainsi que l'Europe n'est pas à l'abri d'épidémies liées à des arbovirus jusqu'alors essentiellement « exotiques ». De nombreux cas de Chikungunya ont été également importés sur le continent américain et la Caraïbe : au Brésil [108], au Canada, aux Etats-Unis [109], en Martinique, en Guadeloupe et en Guyane (Pan American Health Organization (PAHO) 2013), soulignant ainsi le risque potentiel d'émergence de *CHIKV* sur le continent. Cependant, jusqu'en octobre 2013, aucune transmission de CHIKV n'avait été décrite sur le continent américain (figure 14) [36].

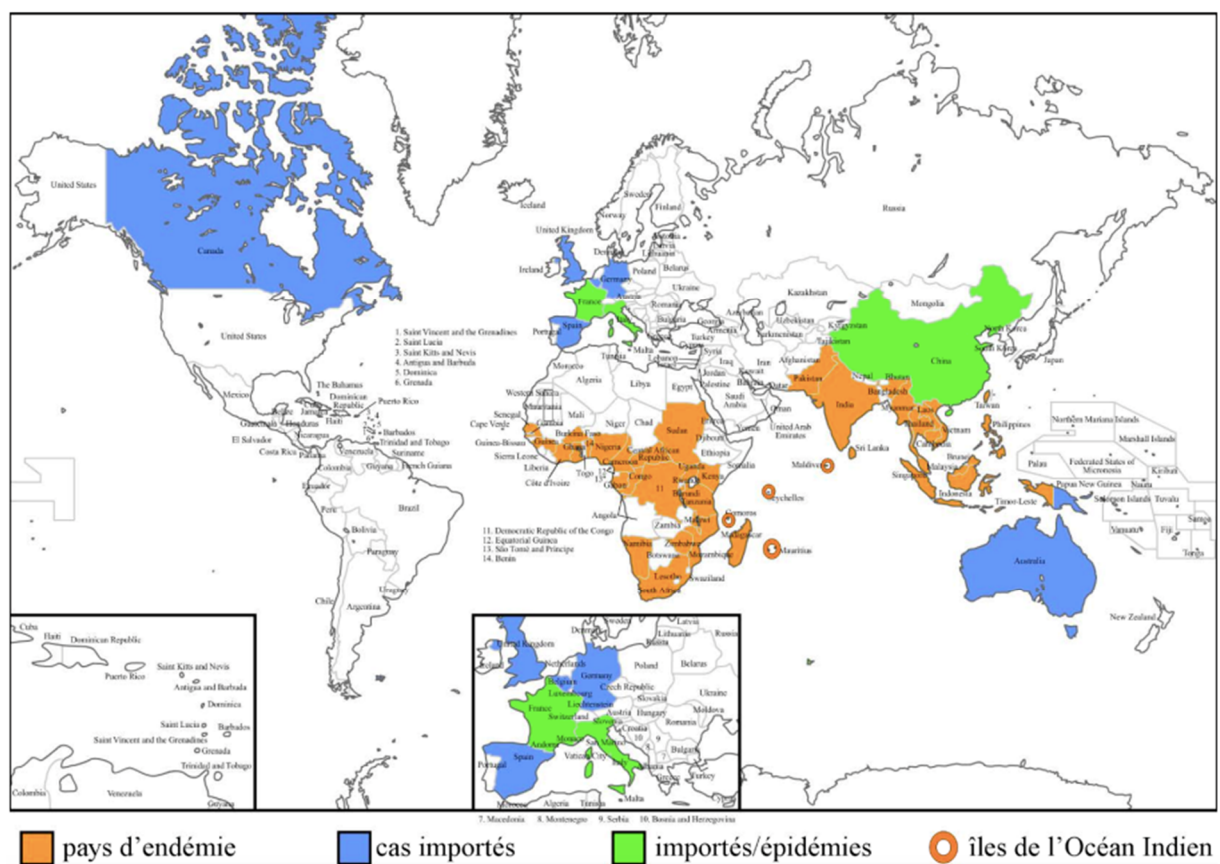


Figure 14: Extension mondiale du Chikungunya en 2013 [36].

5.2 Au niveau du Maroc :

Les seuls enregistrements d'*Aedes Albopictus* en Afrique du nord se réfèrent à des collectes occasionnelles en 2010 et 2014 en Algérie [110,111], mais au début de septembre 2015 dans un jardin privé au quartier Agdal à Rabat, une femelle d'*Aedes Albopictus* a été identifiée, ainsi que quinze larves et quatre nymphes ont été recueillies à partir d'un petit verre de bougie abandonné et d'un vase de fleurs. Plus tard, vingt-sept larves ont été trouvées dans l'eau collectée dans des plantes de broméliacées situées environ cent mètres du jardin privé. Ces résultats ont été confirmés en se basant à la fois sur l'identification morphologique et l'analyse moléculaire. Un an plus tard, Juin 2016, des collectes de deux larves, de trois nymphes dans des broméliacées et de dix-neuf adultes en utilisant des filets aériens d'insectes confirment qu'*Aedes Albopictus* a hiverné et s'est installée dans ce quartier [112]. C'est pour ça que le service de la lutte anti-vectorielle au sein de la direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies (DELCM) 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.

L'introduction de ce genre de moustiques dans le territoire marocain peut se faire soit par voie maritime ou aérien, donc Rabat n'est probablement pas le principal point d'entrée de la population d'*Aedes Albopictus*, c'est pour cela que le ministère de la santé a entamé une enquête au niveau national, en particulier dans la ville de Casablanca et Tanger qui présentent un flux important de voyageurs et de marchandise (7,97 millions de voyageurs par an à l'aéroport international de Casablanca et trafic annuel estimée de 39 millions au port méditerranéen de Tanger), dont les objectifs sont la détection et le contrôle d'une éventuelle présence des vecteurs du Chikungunya. Pour faire, des pièges pondoires (petits pots 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.

La présence de population d'*Aedes Albopictus* au Maroc représente une menace majeure pour la santé publique, car elle augmente le risque de transmission autochtone non seulement du *CHIKV*, mais aussi du virus de la *Dengue* et *Zika* suite à l'apparition de cas importés.

III. Physiopathologie :

La physiopathologie du Chikungunya est assez mal connue et les données obtenues proviennent surtout d'observations cliniques.

1. Inoculation :

La piqûre du moustique entraîne l'injection du virus avec la salive. Localement, les seules cellules permissives chez l'homme sont les fibroblastes du derme [113] ainsi que les macrophages où le virus se réplique malgré les réactions locales d'immunité non spécifique (IFN- α , TNF- α) sous l'action du Toll-like Receptor (TLR3). Les réactions d'immunité locale pourraient être diminuées par les immun-modulateurs présents dans la salive du moustique. A partir des fibroblastes du derme, le virus se dissémine par voie lymphatique puis sanguine et gagne les organes cibles.

2. Virémie :

L'essaimage de *CHIKV* pourrait être assuré par des interactions avec les cellules de Langherans ou les cellules dendritiques qui assureraient son transport vers les formations lymphoïdes. La réplication virale locale entraîne un drainage lymphatique et le déversement des virions dans la circulation sanguine. Ceux-ci peuvent alors atteindre leurs organes cibles. La réplication dans des sites secondaires comme les cellules de Küpfer entraîne une virémie très élevée (jusqu'à $3,3 \cdot 10^9$ copies d'ARN/mL). Elle dure de 2 à 10 jours et disparaît avant l'apparition des anticorps. La production de cytokines, et en particulier d'IFN- α , à un taux élevé (*CHIKV* est un puissant inducteur de production des IFN-I auxquels le virus est très sensible) pourrait être responsable de la baisse de la virémie et de la fièvre élevée. Cette production revient à la normale après l'élimination du virus et la disparition de la fièvre [114].

L'infection des plaquettes et des cellules endothéliales pourrait être responsable de la thrombopénie et de la micro-vascularite décrites au cours des infections à *CHIKV*. Mais l'infection des cellules endothéliales varie avec les tissus concernés. Ainsi les cellules dérivées de la moelle osseuse sont touchées alors que ce n'est pas le cas de celles dérivées de la corde neuronale ou du cordon ombilical. Les cellules immunitaires (lymphocytes,

dendrocytes, monocytes) ne sont pas sensibles à l'infection. Les macrophages sont infectés mais présentent une faible efficacité de réplication. Malgré ces résultats obtenus chez la souris, l'étude de l'infection chez les primates laisse à penser que les macrophages pourraient cependant jouer un rôle important dans l'infection et son évolution chronique [115].

3. Organes cibles :

3.1 Articulations :

Il n'existe pas de modèle animal reproduisant les atteintes inflammatoires articulaires chroniques de l'Homme. Chez ce dernier, un phénomène inflammatoire intense au sein des articulations entraîne une destruction tissulaire, conséquence d'une concentration locale importante de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) et d'une séquestration de macrophages et de médiateurs pro-inflammatoires solubles. Dans la phase aiguë de la maladie, le virus se réplique activement dans les fibroblastes des articulations, des muscles et des insertions tendineuses [114]. Cependant, le mécanisme des arthralgies reste inconnu [116]. *CHIKV* pourrait persister au sein des macrophages sans que l'on puisse établir de lien entre cette présence et les phénomènes inflammatoires [117]. Les cytokines semblent jouer un rôle important dans le déroulement de la maladie et la survenue de séquelles. En particulier des expressions de IL-1 β , IL-6 et RANTES (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) sont associées à une sévérité des symptômes et permettraient de définir les patients à mauvais pronostic [118].

3.2 Système nerveux central (SNC) :

CHIKV infecte le SNC, se réplique dans le cerveau de la souris et, in vitro, dans les cellules gliales, les astrocytes et les neurones [119]. Un abaissement du seuil de la barrière hémato-encéphalique, provoqué par les cytokines inflammatoires tel que décrit pour le West-Nile Virus, permettrait l'infection du SNC. Comme chez le singe, le virus infecterait les plexus choroïdes, les leptoméniges et les cellules épendymaires, entraînant la synthèse locale d'IgM présentes dans le liquide céphalo rachidien (LCR). Dans la plupart des cas, le parenchyme n'est pas altéré, ce qui est confirmé par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Une atteinte cérébrale, réversible, serait la conséquence de cette réplication locale.

Cependant, à partir de ces foyers, une réplication neuronale est possible avec le développement d'une encéphalite accompagnée d'anomalies de la substance blanche et des images de démyélinisation à l'IRM. L'infection du SNC entraîne une production importante d'INF-I ainsi que l'activation de la synthèse des molécules pro-inflammatoires ($\text{NO}^\bullet$, $\text{TNF-}\alpha$, cytokines, ...) qui ont indirectement une action neurotoxique. Le pouvoir pro-apoptotique de ces dernières s'oppose à l'action anti-apoptotique de *CHIKV*. Ces phénomènes peuvent avoir des conséquences dommageables pour les neurones et les cellules souches [120].

3.3 Barrière placentaire :

Lors de l'infection de la femme enceinte, le fœtus n'est contaminé qu'exceptionnellement, le placenta faisant barrière à *CHIKV*. Les contaminations observées chez les nouveau-nés sont donc, dans la quasi-totalité des cas, des infections de la période périnatale, entre 4 jours avant et un jour après l'accouchement [113]. •

3.4 Autres organes :

Les mécanismes mis en jeu dans les atteintes des autres organes sont mal connus. Lors des atteintes musculaires, des antigènes viraux sont présents uniquement dans les cellules souches (cellules satellites) [116]. Le foie est atteint, sans doute du fait d'une réplication virale dans les cellules de Küpfer.

4. Persistance après infection :

Les Alphavirus persistent dans l'organisme après une infection malgré la forte réponse immunitaire. Chez le macaque, *CHIKV* peut ainsi être isolé à partir du foie et de la rate plus de 3 mois après une infection. Cette persistance dans les sanctuaires est mal comprise et pourrait être liée à un contrôle de la production d'IFN-I. Il en va de même des manifestations articulaires chroniques liées à la persistance virale décrite pour d'autres Alphavirus et qui pourraient être, pour *CHIKV*, liées à la mise en jeu de plusieurs phénomènes tels qu'un échappement à la réponse immunitaire, une production virale continue, une réponse inflammatoire non contrôlée et peut-être une réaction auto-immune. La persistance du virus dans les cellules musculaires souches serait responsable de myalgies chroniques et le petit nombre de cellules CD8^+ présentes pourrait expliquer un échappement au système immunitaire permettant cette persistance.

5. Immunité :

Au cours de l'infection, la réaction immunitaire innée est très forte. L'immunité humorale assure la synthèse d'anticorps neutralisants. Par contre l'immunité cellulaire est mal connue.

5.1 Immunité innée :

Une forte réponse de l'immunité innée à l'infection par *CHIKV* est indispensable pour le contrôle de l'infection. En plus de la sécrétion d'IFN-I mais aussi d'IFN- γ , de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires sont produites . Les IFN- γ , IL-4, IL-7 et IL-12p40 assurent l'installation de l'immunité cellulaire spécifique et induisent la production de lymphocytes CD8⁺. Dans les deux premiers jours de l'infection, la production de cellules CD3⁺ et CD4⁺ est freinée et la lymphopénie pourrait être liée à une apoptose des cellules CD4⁺. Le taux de lymphocytes revient cependant rapidement à la normale, permettant la production d'anticorps [120].

5.2 Immunité spécifique :

Les anticorps sériques sont neutralisants. Cependant, on ne sait pas s'il peut exister des variants du virus qui échapperaient à ces systèmes de défense de l'organisme. Après une infection, la réponse immunitaire se traduit par l'élimination du virus du sang, et la résistance à toute surinfection. Il est vraisemblable que le virus persiste dans l'organisme et qu'il se multiplie faiblement dans des sites isolés comme les articulations et les muscles, continuant à entretenir une inflammation locale sans qu'une virémie soit observée. Les IgM apparaissent à la fin de la phase aiguë de la maladie. Les IgG apparaissent après l'élimination du virus. Les épitopes correspondant aux anticorps neutralisants ne sont pour le moment pas identifiés chez l'homme. La présence d'anticorps facilitants n'est pas démontrée pour *CHIKV*, contrairement à ce qui est observé avec Ross River Virus par exemple.

IV. Etude clinique :

1. Caractéristiques du Chikungunya virus :

1.1 Formes typiques :

Les symptômes observés lors d'une contamination classique par *CHIKV* sont diverses. Les formes asymptomatiques sont rares (13% des cas lors de l'épidémie survenue à l'Ile de la Réunion) et l'évolution d'une phase aiguë peut parfois aboutir à une chronicité vis-à-vis de la maladie [121]. De même, dans certains cas, la phase aiguë pourra être suivie de périodes de récurrences plus ou moins longues et séparées de façon irrégulières dans le temps par des phases asymptomatiques. Enfin, le schéma du déroulement d'une infection au *CHIKV* chez l'Homme comporte trois phases de durée variable : la phase aiguë, la phase subaiguë et la phase chronique. Cependant, bien que non négligeable les deux dernières phases ne seront pas observables chez tous les patients [122,123].

1.1.1 Phase aiguë (J1 à J10) :

Le Chikungunya est une maladie touchant toutes les personnes quel que soit l'âge ou le sexe. La période d'incubation du virus est en moyenne de 4 à 7 jours avec toutefois des extrêmes pouvant aller de 1 à 12 jours avant l'apparition des premiers symptômes. La phase aiguë persiste durant 5 à 10 jours et est assimilée à la phase virémique de la maladie. C'est durant cette phase, que l'Homme est considéré comme potentiellement infectieux et peut entretenir via le repas sanguin du moustique le cycle de transmission du virus. Lors de l'infection, la phase aiguë se caractérise par l'apparition brutale d'une fièvre élevée (supérieure à 38,5°C), des frissons associés à des ténosynovites très caractéristiques et des douleurs articulaires parfois intenses, entraînant un gonflement plus ou moins important des articulations mais sans collection liquidienne [124]. Ces douleurs seront notamment exacerbées le matin et lors d'exercices physiques violents, sollicitant de façon importante les zones articulaires. De plus, celles-ci sont localisées principalement au niveau des petites articulations tels que la cheville, le poignet et les phalanges mais peuvent s'étendre parfois, mais moins fréquemment à des articulations plus importantes comme l'épaule, les genoux ou la colonne vertébrale (figure 15). En outre, d'autres symptômes peuvent communément

apparaître : douleurs musculaires, maux de tête ou encore des manifestations cutanées qui ne sont présentes que dans un cas sur deux. Elles débutent par une rougeur précoce de la face et du cou, puis apparaît une éruption morbilliforme (figure 16) qui évolue vers des lésions prurigineuses maculo-papulaires ou maculaires qui s'étendent au thorax et parfois aux membres [125,126]. Cette éruption peut laisser une hyperpigmentation résiduelle (figure 17). Dans certains cas des atteintes muqueuses (aphtes, vésicules) peuvent être observées. Parfois, il sera aussi observé mais à un degré moindre des symptômes de type photophobie, nausée, vomissement, diarrhée ainsi des hémorragies bénignes (gingivorragie, épistaxis) ont aussi été observées chez environ un patient sur dix.



Figure 15: Aspect de différentes atteintes articulaires. A : Métacarpo- phalangienne, B : Metatorso-digitale, C : Fémoro-tibiale [126].



Figure 16: Eruption morbilliforme typique de la phase aiguë [127].



Figure 17: Hyperpigmentation résiduelle persistante [127].

1.1.2 Phase subaiguë (J10 à J90) :

Plus de la moitié des patients ayant été infectés par *CHIKV* sont concernés par cette phase. De plus, il semblerait que l'âge constitue un facteur prédictif à sa survenue puisque les études réalisées montrent que son incidence augmente après 40 ans [128,129]. S'étendant sur plusieurs semaines, la phase subaiguë intervient soit dans la continuité de l'apparition des symptômes initiaux, soit par poussées ou rechutes entrecoupées par des phases asymptomatiques. Les symptômes exprimés durant cette phase sont divers et principalement inflammatoires (tableau III).

Tableau III: Principaux signes cliniques survenant lors de la phase subaiguë.

Attente inflammatoire intra articulaire	Atteinte inflammatoire péri-articulaire	Complications liés à l'inflammation	Complication post-infectieuse
- Inflammation de la membrane synoviale - Arthrite - Arthralgies graves	- Tenosynovite - Tendinites - Enthésites - Bursites - Capsulites - Péri-ostites	- Réveil douloureux au niveau des zones inflammées - Raideurs articulaires - Œdèmes des extrémités - Syndrome canalaire - Neuropathie - Atteinte vasculaires périphériques : ➤ Syndrome de Raynaud ➤ Erythermalgie	- Asthénie - Atteinte cutanée - Chute de cheveux - Dépression - Troubles de la concentration - Troubles de la mémoire - Décompensations : ➤ Métabolique ➤ Endocrinienne

1.1.3 Phase chronique (au-delà de J90) :

Succédant parfois à la phase subaiguë, la phase chronique se caractérise par une absence de guérison plus de trois mois après le début d'apparition des premiers symptômes et elle touche plus volontiers les femmes [125]. Les signes cliniques observés durant cette phase, sont sensiblement les mêmes que ceux observés durant la phase subaiguë. Cependant, dans de rares cas, des rhumatismes inflammatoires articulaires chroniques post-Chikungunya comme la polyarthrite rhumatoïde, des spondylarthropathies ou des polyarthrites indifférenciées pourront être exprimées par le patient. A la différence de la polyarthrite rhumatoïde auto-immune ces rhumatismes inflammatoires articulaires n'engendrent aucune érosion des cartilages ou des os, donc ils ne sont pas forcément accompagnés d'une élévation des biomarqueurs de la polyarthrite rhumatoïde tels que les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) ou le facteur rhumatoïde [130,131]. En effet, la présence de signes inflammatoires touchant plus de 4 articulations peut être observée à l'auscultation chez certains patients orientant le diagnostic vers ces atteintes articulaires chroniques. Ainsi, un patient en phase chronique peut présenter une incapacité partielle plus ou moins longue pouvant dépasser 12 mois. Les études réalisées sur les facteurs prédisposant à la phase chronique d'une infection au *CHIKV*, montrent que l'âge joue un rôle important, puisque celle-ci s'observe en moyenne principalement chez les personnes dépassant les 45 ans. De même, la présence antérieure de comorbidités articulaires et la sévérité de l'épisode initial (échelle de la douleur, dosage de la protéine c réactive (CRP) et charge virale initiale) prédispose à la survenue de cette phase. L'établissement de cette chronicité post-Chikungunya chez le patient est fréquent. En effet, une étude réalisée sur l'Ile de la Réunion auprès de 176 patients par l'Institut National de Veille Sanitaire, durant l'année 2006-2007, montre que 75% d'entre eux ont présenté des arthralgies 12 mois après l'apparition des premiers symptômes. Une autre étude menée par le même organisme au sein de la clientèle d'un cabinet de médecine générale, a révélé la persistance pour un tiers des patients, des douleurs articulaires 9 mois après la phase aiguë. L'importance de l'âge dans l'établissement de la phase chronique est également rapportée, puisque 70% des personnes parmi les 50 ans ont présenté des arthralgies chroniques contre 6% chez les moins de 16 ans [122].

1.2 Formes atypiques :

Cette maladie a été très longtemps considérée comme bénigne avant l'épidémie qui a touché la Réunion. Des études majoritairement menées à l'Ile de la Réunion ont permis de mettre en évidence des manifestations cliniques atypiques. Celles-ci sont notamment observables en période épidémique, et touchent principalement des sujets vulnérables tels que les patients présentant une pathologie chronique, un alcoolisme chronique ou encore les patients des âges extrêmes de la vie. Ainsi, les formes atypiques rencontrées lors des études diverses ont été classées en fonction de l'organe atteint. On retrouve donc des atteintes neurologiques, cardiovasculaires, rénales, oculaires, cutanées, hépatiques ainsi que d'autres manifestations cliniques beaucoup plus rares [132].

1.2.1 Formes neurologiques :

Peu fréquentes, ces atteintes peuvent néanmoins présenter des formes graves pouvant conduire au décès du patient. Elles se caractérisent chez l'adulte par l'apparition de neuropathie, myélopathie et méningo-encéphalite [132]. Une étude menée sur l'Ile de la Réunion durant la période épidémique, a montré que sur 610 patients hospitalisés, 147 présentaient des manifestations neurologiques soit 24,1%. Les formes observées étaient des encéphalites (11%), des méningo-encéphalites, des crises d'épilepsie (2%), des syndromes de Guillain Barré (4.1%) [133], des syndromes cérébelleux (moins de 1%), des accidents vasculaires cérébraux (moins de 1%), des myélo-méningo-encéphalites (moins de 1%), elles sont presque toujours associées à des troubles du comportement et de la conscience (confusion, délires) et des céphalées [134,135]. De plus, une autre étude a montré la présence, dans le liquide cérébro-spinal de patients présentant ce type de signes atypiques (sauf pour le syndrome de Guillain Barré), d'un taux élevé de protéines Colony Stimulating Factor (CSF) et de leucocytes mettant en évidence l'atteinte neurologique [124,136]. Une autre étude menée en Inde et regroupant 60 patients de 12 à 84 ans a mis en évidence dans 1/3 des cas, des atteintes neurologiques équivalentes à celles observées lors de l'étude effectuée à l'Ile de la Réunion. Seuls deux patients ont exprimé une atteinte non décrite au décours de l'infection au *CHIKV* : la névrite optique [124].

1.2.2 Formes optiques :

L'infection du patient par le *CHIKV* peut entraîner des atteintes oculaires et des altérations de la vision par le biais de l'atteinte neurologique. En effet, une étude réalisée en Inde regroupant 14 patients atteints par le *CHIKV* a permis de mettre en évidence, pour un total de 19 yeux atteints 8 yeux atteints de papillite, 4 yeux atteints d'une névrite rétrobulbaire, 4 yeux présentant une atteinte des voies optiques ainsi que 3 yeux atteints d'une neuro-rétinite. Ces manifestations cliniques étaient associées à une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle ainsi qu'à une altération du champ de vision et de la distinction des couleurs. Une autre étude menée en Inde, à partir de neuf patients présentant des signes cliniques oculaires atypiques a permis de mettre en évidence une iridocyclite (5 patients), une rétinite (3 patients), une épisclérite nodulaire (1 patient). Bien que décrites, ces manifestations neuro-ophtalmiques restent rares. Beaucoup plus fréquemment peuvent être observées diverses atteintes conjonctivales (hémorragies, hyperhémies) précoces qui régressent rapidement. Cependant, ces études étant réalisées sur une faible cohorte de patients, la fréquence des atteintes optiques ne peut être déterminée à l'échelle d'une population. Dès lors, de nouvelles investigations sur des cohortes de patients plus importante devront être réalisées pour la déterminer [124,135].

1.2.3 Formes cardiovasculaires :

Bien que citées dans la littérature comme manifestations cliniques atypiques du Chikungunya, il reste difficile de déterminer l'incidence réelle du *CHIKV* dans les atteintes cardiaques et vasculaires. En effet, les études menées sur les formes cardiovasculaires observées suites à une infection par ce virus, montrent que dans la majorité des cas les patients présentent initialement une pathologie cardiaque ou vasculaire sous-jacente. Ainsi par exemple, une étude réalisée à l'Ile de la Réunion durant l'épidémie de 2005 a montré que 84 patients sur 610 présentant une forme atypique, ont présenté une insuffisance cardiaque au cours de la phase aiguë [124]. Cependant, 59 de ces patients présentaient déjà initialement une atteinte cardiaque sous-jacente. De plus au cours de la même étude, 44 cas d'arythmies cardiaques ont été mis en évidence [124,132,137]. Parmi eux, 16 patients exprimaient comme précédemment une pathologie cardiaque sous-jacente et 4 patients ont subi un infarctus du

myocarde dont 2 présentaient initialement des atteintes coronariennes [124]. Ainsi, comme le montre cette étude, il est difficile de déterminer si les symptômes cardiaques observés des suites d'une infection au *CHIKV*, sont dus uniquement à celui-ci ou à son association aux facteurs cardiaques préexistants. Enfin, des cas de myocardites et de péricardites ont aussi été répertoriés durant une étude menée en 2005 sur l'Ile de la Réunion chez des patients sans atteintes cardiaques initiales connues [124,132,137].

1.2.4 Formes rénales :

Des cas d'atteintes rénales ont été répertoriés au cours d'une étude durant l'épidémie survenue sur l'Ile de la Réunion en 2005. Ainsi, sur 610 patients, 120 ont présenté une atteinte rénale de cause fonctionnelle durant la phase aiguë de l'infection. De plus, parmi ces patients atteints, 41 ont exprimé cette forme atypique suite à une exacerbation d'une pathologie rénale initiale. En effet, 36 d'entre eux avaient une insuffisance rénale chronique, 2 une néphropathie et 3 avaient eu une transplantation rénale. De même, un cas de syndrome néphrotique chez un patient de seize ans a été décrit durant l'épidémie de Delhi en Inde [124,137,138].

1.2.5 Formes cutanées :

En sus de l'éruption caractéristique, des manifestations dermatologiques gênantes voire graves qui peuvent donner naissance à des complications esthétiques persistantes. Les formes cutanées peuvent être observées au décours d'une infection au *CHIKV* et sont particulièrement nombreuses. La plus communément décrite est l'éruption maculo-papuleuse observable initialement sur le visage et le cou avant de s'étendre. Une étude menée en Inde rapporte une modification fréquente de la coloration pigmentaire cutanée (42% des cas), suivie d'une éruption maculo-papuleuse (33% des cas) et de l'aphtose buccale (21,37% des cas) [124,137]. Les éruptions vésiculobulleuses quant à elles sont rares (2,75%) (figure 18) et sont observées majoritairement chez l'enfant [124]. Des ulcérations scrotales et à la base du pénis ou sur les grandes lèvres ont été observées chez une vingtaine d'enfant durant l'épidémie de 2008 en Inde [124]. Enfin, ont été répertoriés au cours des différentes études, des macules hyperpigmentées sur le nez et les joues, des érythèmes polymorphes et noueux, des urticaires généralisées ainsi que des poussées de psoriasis ou de lichen plan et des démangeaisons. Dans la plupart des cas, ces manifestations atypiques cutanées ont été rapidement résolues par un traitement symptomatique adapté [124,137].



Figure 18: Bulle du type syndrome de Stevens Johnson ou Lyell avec décollement de la couche supérieure de l'épiderme chez un adulte [124].

1.2.6 Formes hépatiques :

Des hépatites aiguës sévères voire fulminantes avec comme facteurs aggravants, un éthyisme chronique et probablement la consommation de paracétamol ont été rapportées [139,140]. Une étude à propos de cinq patients fait en service de réanimation à Saint-Denis de la Réunion à montrer une atteinte hépatique vraisemblablement due au *CHIKV* qui est confirmé par RT-PCR. Les patients étaient tous alcooliques chroniques avec pour certains des antécédents d'hépatites (B et A) et des états pré-cirrhotiques [141].

1.2.7 Autres formes atypiques :

D'autres formes atypiques ont été décrites au cours de différentes études. Ainsi, des atteintes d'organes diverses mais à un degré moindre ont été observées telles que des pneumonies, des insuffisances respiratoires, pancréatite, rhabdomyolyse voire des atteintes multi-viscérales diverses. Des décompensations endocrinologiques ont été répertoriées très rarement telles que des hypersécrétions d'hormone antidiurétique (ADH) ou des hyposécrétions d'adrénaline [124]. De plus, bien qu'une infection au *CHIKV* soit dans la

majorité des cas non létale, certains cas de décès sont survenus sur l'Ile de la Réunion durant l'épidémie de 2005 imputables au virus et aux complications qu'il a pu entraîner. En effet, une étude menée durant l'épidémie et regroupant 610 patients présentant des signes cliniques atypiques a répertorié 65 décès dus à ce virus soit un taux de mortalité de 10,6%. Les causes des décès observées ont été multiples : insuffisance cardiaque, défaillance viscérale multiple, hépatite, myocardite, péricardite, dermatose bulleuse, méningo-encéphalite, encéphalite [137]. Selon cette étude, les décès survenaient majoritairement chez les patients âgés (plus de 85 ans) et chez les éthyliques chroniques.

1.3 Cas particulier :

1.3.1 Femmes enceintes et allaitement :

Les différentes études menées sur la possibilité d'une transmission materno-fœtale du *CHIKV* se sont révélées positives [142,143]. En effet, la mise en évidence systématique du virus au niveau placentaire montre que celle-ci est réelle. Le virion passerait par la voie transplacentaire durant le pré-partum avec un risque élevé (près de 50%) quand la mère a été infectée 2 à 4 jours avant l'accouchement [144], cette observation s'explique par l'absence de protection efficace du nouveau-né vis-à-vis du *CHIKV* durant les premiers jours suivant l'infection. En effet, les IgM apparaissent dans les 4 à 5 jours suivant la contamination et ne permettent pas d'assurer une protection efficace du fœtus car elles ne traversent pas la barrière placentaire, donc tous les nouveau-nés étaient symptomatiques à 3-7 jours de vie et l'intervalle entre les signes cliniques maternels et les signes cliniques chez le nouveau-né était approximativement de 5 jours. Cependant, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de fausse couche, de mort fœtale in utero ou retard de croissance de fœtus lors d'infection virale au cours de la grossesse. Concernant l'allaitement il reste possible puisqu'à ce jour aucune particule virale n'a été mise en évidence dans le lait maternel. Toutefois suite à une infection au *CHIKV*, les nouveaux nés infectés présentent régulièrement des problèmes de succion ce qui amène souvent la mère à utiliser un tire-lait, il est préconisé aussi par principe de précaution pendant la période de virémie, de tirer le lait et de le porter à ébullition ou de le jeter transitoirement.

1.3.2 Nouveau-né :

L'infection néonatale par le *CHIKV* reste rare. Il peut être transmis au nouveau-né soit par la mère (transmission materno-fœtale), soit par le moustique via la piqûre. Les symptômes exprimés par le nouveau-né sont constants avec une triade symptomatique caractéristique marquée par des difficultés de succion, des algies à l'origine de pleurs incessants et une fièvre importante. D'autres manifestations cliniques ont été observées mais à un degré moindre, comme des hémorragies (pétéchies, épistaxis, gingivorragies) [145], des œdèmes au niveau des extrémités (figure 19), des pétéchies ou encore des exanthèmes ressemblant à une rubéole ou une roséole infantile [146] (figure 20 et 21). L'incubation du virus est en moyenne de 4 jours mais peut s'étendre sur une période plus ou moins longue allant de 3 à 7 jours. Sur le plan biologique, on notait une diminution de la concentration des plaquettes associée à une diminution du nombre de lymphocytes et à une élévation des transaminases hépatiques ainsi une diminution du temps de prothrombine [142]. En outre, des formes graves chez le nouveau-né ont été observées mais de façon moins fréquentes. L'infection se traduit alors par le développement d'encéphalopathies associées à un œdème cérébral et dans certains cas par un trouble hémodynamique à l'origine d'un tableau clinique de sepsis sévère [147]. Une coagulation intravasculaire ou des pathologies du myocarde peuvent parfois participer à la clinique, ainsi qu'une atrophie sous-corticale [148].



Figure 19: Œdème articulaire du pied chez un nouveau-né [145].



Figure 20: Eruption bulleuse chez un nouveau-né[145].



Figure 21: Exemples d'éruptions cutanées[145].

2. Diagnostic différentiel du CHIKV :

Plusieurs arbovirus, et en particulier 6 Alphavirus peuvent également provoquer des arthralgies qui peuvent évoluer en arthrite (*ONNV*, *SFV*, *RRV*, *SINV*, *MAYV* et *BFV*) [149]. Aussi le diagnostic clinique de Chikungunya ne peut-il être porté qu'après élimination des autres arboviroses, et en particulier le virus de la *Dengue* (*DENV*). Il est conforté en période d'épidémie. Le laboratoire fournit un diagnostic de certitude (tableau IV) [150].

Tableau IV: Critères de diagnostic de Chikungunya [120].

Critères cliniques	Critères épidémiologiques	Critères de laboratoire
-Température > 38.5. -Arthralgies sévères, non expliquées par d'autres conditions médicales. -Erythème de la face et du tronc précoce ; éruption maculo-papuleuse plus tardive.	-Résidence dans une région d'endémie. -Provenance ou retour d'une de ces régions moins de 15 jours avant le début des symptômes.	-Isolement du virus. -Présence d'ARN viral par RT-PCR. -Présence d'IgM spécifiques dans un sérum recueilli en phase aiguë ou de convalescence. -Titre d'IgG augmenté de plus de 4 fois entre deux sérums à au moins 3 semaines d'intervalle.

Les principales infections virales associées à des atteintes articulaires sont :

- ❖ La Dengue : c'est le diagnostic le plus souvent évoqué et les deux maladies, quand elles sont présentes dans le même territoire, sont parfois confondues (tableau V). Cependant, dans le Chikungunya la fièvre est de durée limitée et les manifestations cutanées et articulaires sont plus fréquentes [37,151].
- ❖ La fièvre de Ross River ou polyarthrite épidémique : bien que proche cliniquement de Chikungunya, elle n'est pas présente sur le même territoire et elle est moins fréquente. La maladie est observée en Papouasie-Nouvelle Guinée, en Australie et dans les Iles du Pacifique Sud.
- ❖ La fièvre de Barmah Forest : les symptômes sont proches de ceux de la précédente avec une éruption plus importante mais avec des arthralgies modérées qui peuvent cependant durer jusqu'à 6 mois. La maladie est présente en Australie.

Chikungunya peut enfin être confondu, surtout chez un voyageur au retour d'un pays tropical, avec le paludisme, mais ce dernier n'est pas associé à des arthralgies.

Tableau V: Comparaison des aspects cliniques de la dengue et du Chikungunya.

Caractéristiques cliniques	Chikungunya	Dengue
Fièvre (température supérieure à 38,9 °)	+++	++
Myalgies	+	++
Arthralgies	+++	+/-
Céphalées	++	++
Rash	++ (J1-4) Œdème cutané	+
Troubles de l'hémostase et de la coagulation	+/-	++
Syndrome de choc	-	+/-
Leucopénie	++	+++
Neutropénie	+	+++
Lymphopénie	+++	++
Thrombocytopénie	+	+++
Evolution	Arthrite chronique	Asthénie

V. Diagnostic :

Il existe plusieurs méthodes de diagnostic qui se complètent et qui seront choisies selon le contexte épidémiologique ou le délai entre la date d'apparition des symptômes et la date de manifestation du patient auprès du médecin.

Selon les différentes instances internationales (OMS, ECDC, HAS) tout patient présentant un des trois signes cliniques principaux de l'infection au *CHIKV* doit être considéré comme potentiellement contaminé. Ces signes sont : l'apparition brutale de fièvre, les douleurs articulaires et les atteintes cutanées. De plus, la découverte de ce symptôme doit être associée à un contexte épidémiologique tel que résider dans une zone d'épidémie ou avoir voyagé dans une zone à risque. Dès lors, tout patient ayant présenté une piqûre de moustique 15 jours avant l'établissement des signes cliniques, et présentant ces deux critères doit être considéré comme probablement infecté, et doit faire l'objet d'un diagnostic de certitude permettant d'obtenir la confirmation de l'infection. Celui-ci reposera sur le caractère positif d'un des tests biologiques permettant de mettre en évidence l'infection tels que l'isolement du virus par culture cellulaire, la reconnaissance de l'ARN viral par transcription inverse et amplification génique par réaction de polymérase en chaîne (RT-PCR) ou encore la mise en évidence de l'augmentation importante des anticorps spécifiques IgG et IgM [152].

1. Diagnostic biologique non spécifique :

Les anomalies biologiques sont mineures et non spécifiques.

1.1 La numération la formule sanguine :

La numération de la formule sanguin montre souvent une lymphopénie modérée c'est-à-dire 500 à 800 cellules/ mm³, mais il peut parfois y avoir également une légère thrombopénie.

1.2 Marqueur de l'inflammation :

La CRP s'élève en moyenne à 50 mg/L (normale <5 mg/L).

1.3 Autres éléments biologiques :

Classiquement les enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) peuvent être légèrement augmentées. La fonction rénale reste toujours normale et ceci est mis en évidence par la clairance à la créatinine.

2. Diagnostic virologique :

2.1 Diagnostic direct :

Il constitue le diagnostic de référence jusqu'à 7 jours après l'apparition des premiers signes cliniques, et repose sur la mise en évidence du virus, de son génome ou des protéines virales.

2.1.1 Prélèvements :

Le CHIKV est un agent biologique de classe 3, donc la manipulation doit être réalisée au sein d'un laboratoire de confinement de niveau 3. On distingue différents types de prélèvement :

2.1.1.1 Tissus (biopsie ou autopsie) :

Ils sont utilisables pour détecter le virus, son génome ou son antigène. Le foie, la rate et les ganglions lymphatiques... sont des sites de choix pour le prélèvement de tissus. 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 [153].

2.1.1.2 Sang veineux :

C'est le prélèvement classique utilisé en pratique courante de laboratoire, le sérum recueilli pendant les 7 premiers jours suivant l'apparition des premiers symptômes utilisé pour détecter *CHIKV*, 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 [154].

2.1.1.3 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 aux 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 [155].

2.1.1.4 Transport des prélèvements :

Les échantillons doivent être transportés rapidement à $+4/+8^{\circ}\text{C}$ 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 22) [156].

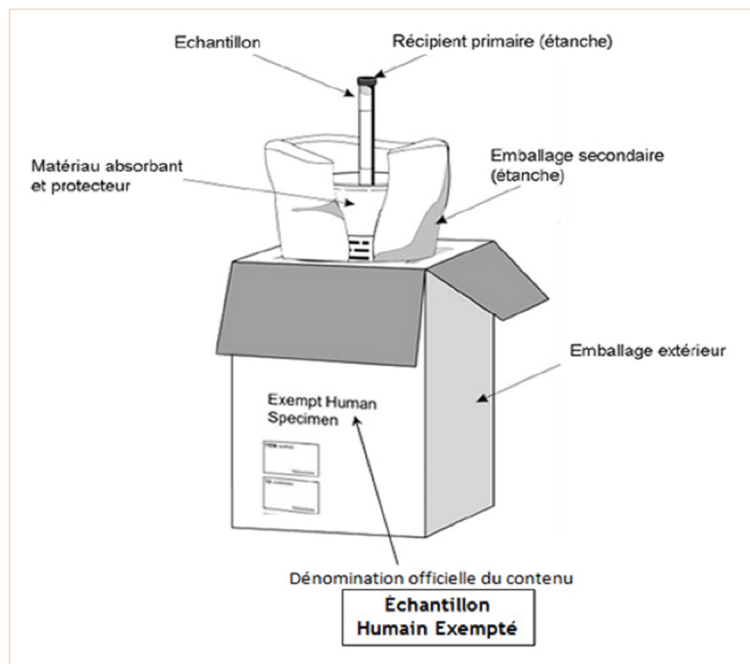


Figure 22 : Schéma d'un emballage triple [156].

2.1.2 Isolement du virus :

L'isolation du virus par culture cellulaire, doit être effectuée dans des laboratoires de niveau 3 spécialisés pour les arboviroses, elle est utile en début d'épidémie pour confirmer avec certitude la nature du virus en cause. Ce test peut être réalisé entre le 1er et le 7ème jour suivant l'apparition des premiers signes clinique [103]. Il constitue le test de référence selon l'OMS [152]. La détection du virus sera effectuée soit in vivo par inoculation du prélèvement à l'animal (souris) ou à un insecte (moustique), soit in vitro par inoculation du prélèvement sur cellules issues de lignées continues telles que les cellules C6/36 d'*Aedes Albopictus*, HeLa, VERO et BHK-21[157,158]. Une étude menée à l'Ile Maurice durant l'épidémie survenue à l'Ile de la Réunion en 2006, a montré que les cellules HEL issues de poumons embryonnaires humains pouvaient être elles aussi utilisées dans l'isolement du *CHIKV* et présentaient une sensibilité à ce dernier supérieure aux cellules VERO [159]. Les cultures cellulaires sont observées après 2 à 3 jours au microscope optique inversé, afin de mettre en évidence toutes modifications morphologiques dues à l'effet cytopathogène du virus : un gonflement cellulaire, une augmentation de la réfringence cellulaire et une forme arrondie et granuleuse des cellules [82,157,158].

2.1.3 Détection de l'ARN viral par RT-PCR :

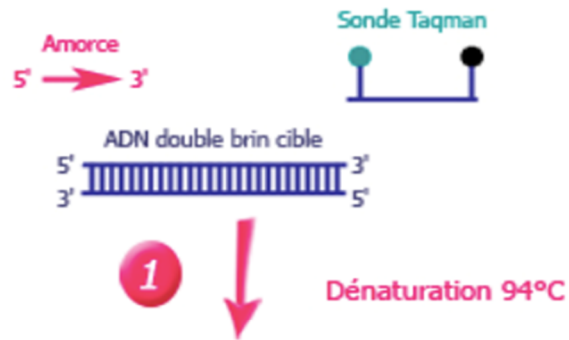
Ce test peut être réalisé dans les 7 jours suivants l'apparition des premiers symptômes. Cependant, les études ont montré qu'au-delà du 5ème jour, les résultats obtenus par RT-PCR devaient être confirmés par une sérologie, pour une meilleure efficacité diagnostique [152]. En effet, la virémie commence à décliner à partir du 6ème jour. Lors d'une infection au *CHIKV*, cette technique permet de détecter la présence dans le sang du génome du virus constitué d'un simple brin d'ARN positif [152,160]. Elle se caractérise dans un premier temps, par la réalisation d'un prélèvement (sérum, liquide de bulles, biopsie...) chez le patient suspecté, ce prélèvement doit parvenir 24 heures au plus tard au laboratoire et doit être conservé à 4°C. Dans un deuxième temps, survient l'extraction de l'ARN génomique du *CHIKV*. Cette étape se traduit par une lyse cellulaire et une inhibition des nucléases par l'intermédiaire de diverses techniques afin d'obtenir un ARN purifié intact. Dans un troisième temps, le génome du *CHIKV* ainsi obtenu est ensuite transcrit en ADN complémentaire (ADNc) par une reverse transcriptase, en utilisant des amorces oligo-nucléotidiques

complémentaires d'une séquence nucléotidique constitutive d'un ou de plusieurs gènes viraux (le plus souvent ceux de la glycoprotéine E1 et/ou de NSP1) et en suivant des températures très précises. Enfin, dans un quatrième temps survient l'amplification du génome viral par réaction en chaîne par polymérase (PCR) comprenant les étapes suivantes : une dénaturation permettant la séparation des deux brins d'ADNc, une hybridation des amorces sur chaque brin d'ADNc et une phase d'élongation grâce à une Taq polymérase (ADN polymérase) [161,162]. Parfois, une deuxième amplification (PCR nichée) est nécessaire. Elle permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'amplification du génome viral. De plus, la détection du génome du *CHIKV* au cours de la PCR peut être suivie en temps réel en utilisant une sonde marquée (par exemple la sonde TaqMan présentant un fluochrome inhibé par la proximité d'un suppresseur). Ainsi, lorsque la Taq polymérase hydrolyse la sonde lors de la phase d'élongation, le fluochrome émet une fluorescence (figure 23) [162,163].

Taqman

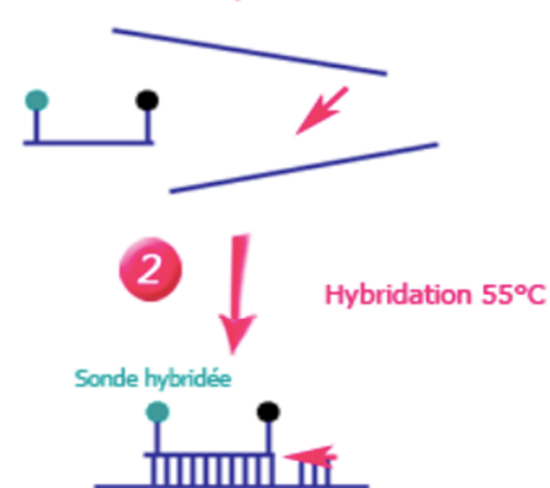
1

Le fluorochrome est inhibé par la proximité du suppresseur



2

L'amorce et la sonde s'hybrident sur leurs séquences cibles



3

La polymérase déplace et hydrolyse la sonde.
Le fluorochrome émet de la fluorescence.
Plus on a de sondes hydrolysées, donc de cibles, plus on a de fluorescence

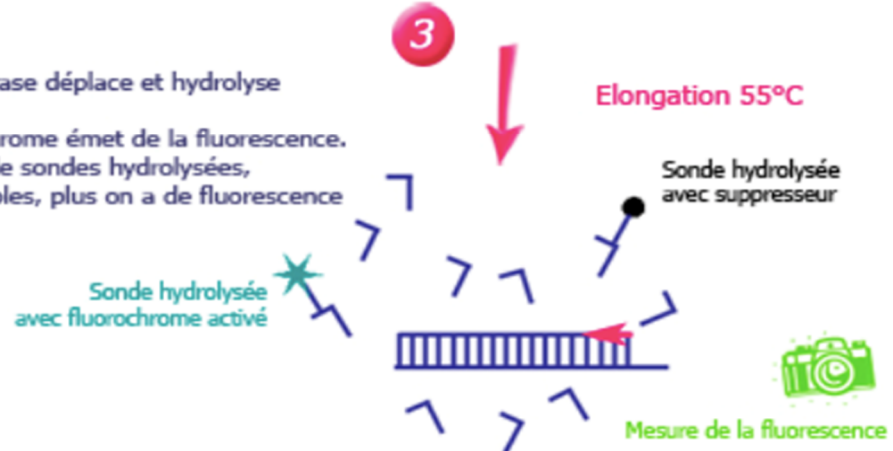


Figure 23: RT-PCR (méthode de Taqman) [163].

2.1.5 Détection rapide d'antigène viral :

La recherche d'antigènes viraux directement dans les prélèvements à l'aide d'anticorps monoclonaux en immunofluorescence est rapide et permet d'éviter les aléas de la culture cellulaire. Une immunocapture ELISA est également décrite. La recherche d'antigènes est positive dès le deuxième jour des symptômes. Elle est effectuée à partir de sécrétions muqueuses, frottis de lésions, du LCR ou du sang [157].

2.2. Diagnostic indirect :

Ce diagnostic repose sur la détection par la technique ELISA des IgM et IgG spécifiques de l'infection au *CHIKV*. La présence de ces immunoglobulines respectivement à J5 et entre J7 et J15 font de ce test l'examen de référence à partir du 7ème jour après l'apparition des premiers symptômes. Dans les recommandations de l'OMS, le diagnostic sérologique doit être effectué sur deux échantillons prélevés à deux semaines d'intervalles (généralement un durant la phase aiguë et l'autre 10 à 14 jours après). En effet, il est important de bien connaître la cinétique du virus et des anticorps IgG et IgM (figure 24) afin de permettre le choix le plus judicieux qui permettra d'établir le diagnostic de l'infection [152,160].

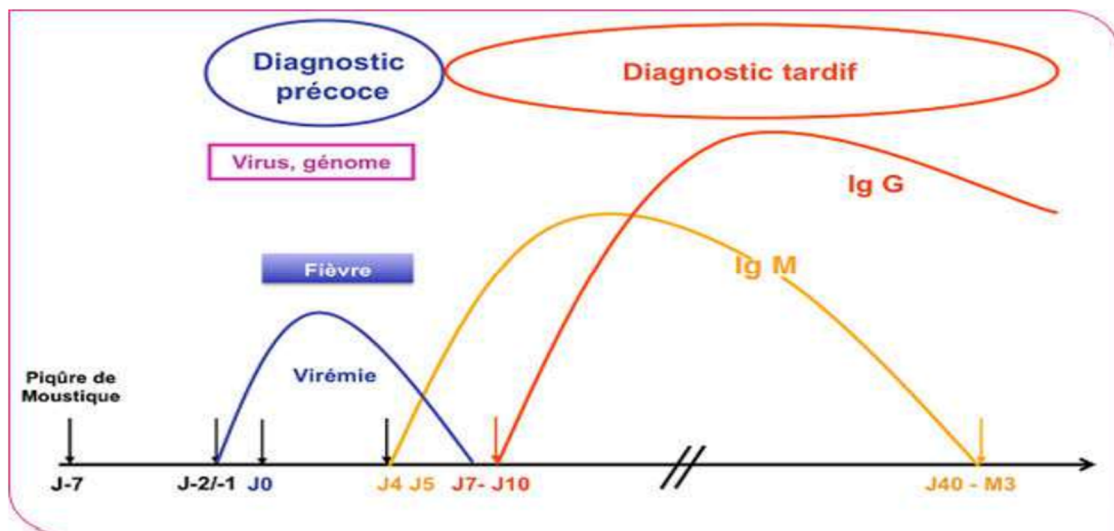


Figure 24 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par *CHIKV* [164].

2.2.1 Prélèvements :

Sérum de phase aiguë prélevé du au 5^{ème} jour après l'apparition des premiers symptômes, et second sérum prélevé 15 à 21 jours après. 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 [154].

2.2.2 Détection des IgM :

Les IgM, anticorps les plus précoces et les plus spécifiques, ne sont détectés dans le sérum en moyenne que 5 jours après le début des signes cliniques, elles persistent plusieurs jours et jusqu'à trois mois après l'apparition des premiers signes cliniques [165]. Lors d'une infection au *CHIKV*, leur détection est possible par plusieurs technique ELISA dont la plus sensible et spécifique est la technique d'immunocapture MAC-ELISA (figure 25) [152]. Cependant, des réactions croisées peuvent être observées avec d'autres Alphavirus comme par exemple le *SINV* [160] et le *ONNV* [166,167].

• IgM antibody capture ELISA

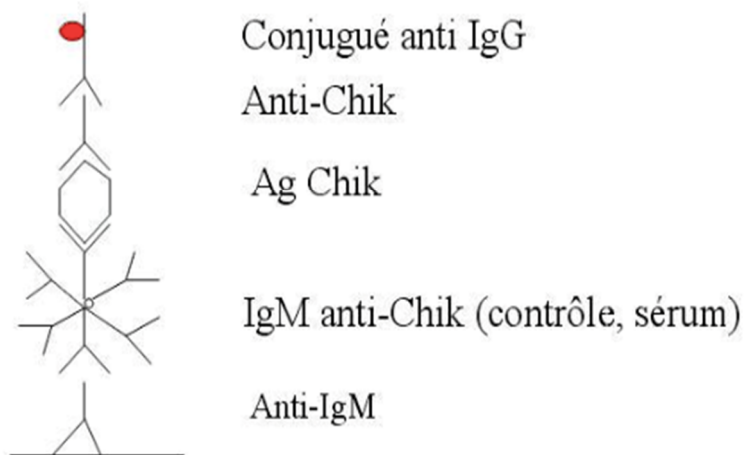


Figure 25: Principe du diagnostic sérologique par la méthode MAC-ELISA pour la détection des IgM [152].

Cette méthode comporte plusieurs étapes :

- Fabrication d'un support où sont fixés artificiellement des anti-IgM.
- Le support est mis en contact avec le sérum du patient à dépister.
- Si des IgM anti-Chikungunya sont présentes, elles seront fixées sur le support par l'intermédiaire des anti-IgM et ne seront pas éliminées au rinçage.
- Des antigènes de Chikungunya sont mis en contact et seront fixés si les IgM anti-Chikungunya sont présentes.
- Un rinçage supplémentaire est effectué. •
- Un complexe IgG-conjugué anti-IgG marqué permet d'obtenir une réaction colorée qui pourra être comparée à un témoin de contrôle.

Si l'IgM est absente, cette série de fixations ne pourra pas se faire et le complexe marqué ne sera pas présent donc pas détectable, ce qui indique un diagnostic négatif.

2.2.3 Détection des IgG :

Les IgG se détectent de la même manière que les IgM, mais ce dépistage est beaucoup moins utilisé en première intention car ces anticorps ne sont décelables que deux semaines après l'apparition des premiers signes cliniques. On utilise cette technique pour confirmer le diagnostic s'il n'a pas pu être établi auparavant. La présence d'IgG dans le sérum d'un patient peut être due à une exposition présente ou passée au *CHIKV*. En effet, les IgG peuvent être présentes dans l'organisme pendant plusieurs années suite à une infection [114]. Leurs détections sont effectuées par une méthode ELISA indirecte quantitative. Dans ce procédé, les anticorps à doser réagissent dans un premier temps avec l'antigène spécifique immobilisé. Dans un deuxième temps, la quantité d'anticorps fixé sur l'antigène en excès est mesurée à l'aide d'un deuxième anticorps (anti-immunoglobuline) conjugué à une enzyme. L'activité enzymatique est élevée quand il y'a beaucoup d'anticorps marqué fixés et elle est proportionnelle à la quantité d'anticorps à doser (figure 26). Chaque étape est précédée de lavages qui éliminent les molécules non fixées [168].

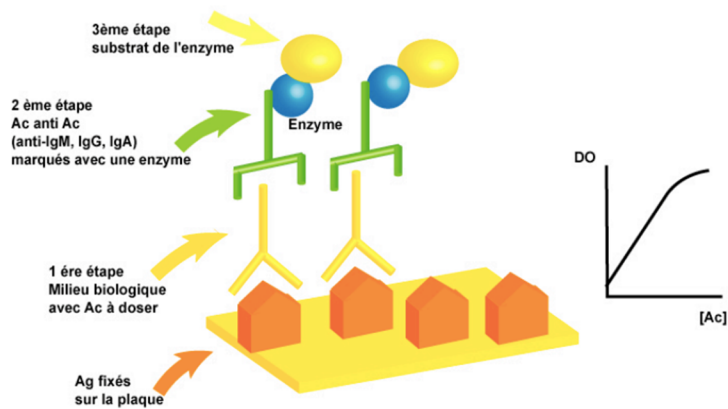


Figure 26: La méthode ELISA indirect de détection des IgG.

2.2.4 Autres tests de diagnostic :

Absents des recommandations diagnostiques de l'OMS, d'autres tests peuvent être utilisés pour le diagnostic d'une infection au *CHIKV*. Ainsi, les tests d'immunofluorescence directe ou indirecte présentant une sensibilité et une spécificité suffisante peuvent être utilisés. Le test PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test) est intéressant du fait de sa sensibilité vis-à-vis des Alphavirus. Il permet de quantifier le titre d'anticorps neutralisants contre le *CHIKV*. Le sérum du patient, dilué est mis en présence du *CHIKV*, puis le mélange est réparti sur une culture de cellules hôtes du virus. La surface du tapis cellulaire est couverte par une couche d'agarose, ce qui empêche le virus de se répandre dans la culture cellulaire. Des plaques qui correspondent aux régions où les cellules sont infectées vont alors se former. La concentration du virus en unité formant plaque (UFP) est estimée par le nombre de plaques quelques jours après l'infection. Ce test est parfois utilisé pour confirmer les tests sérologiques. Cependant, l'inconvénient majeur de ce test l'utilisation de virus vivants et il ne peut donc être réalisé que dans les laboratoires de niveau de biosécurité 3. Enfin, le test d'inhibition de l'héماغglutination peut aussi être utilisé pour le diagnostic. Le virus est mis en présence d'anticorps spécifiques qui reconnaissent les héماغglutinines virales et la réaction d'héماغglutination est alors inhibée après addition d'hématies. La sensibilité de cette technique reste inférieure à la méthode ELISA et est donc peu utilisée pour le diagnostic [160].

VI. Traitement :

La prise en charge des patients atteints est strictement symptomatique, les traitements spécifiques relevant pour le moment du domaine expérimental. Elle passe en premier lieu par du repos et une hydratation abondante pour assurer le fonctionnement des organes vitaux et éviter les complications graves. La connaissance par le médecin traitant des pathologies annexes du patient est indispensable pour évaluer les atteintes possibles et le degré de gravité de l'infection. Aussi, les insuffisances cardiaques, hépatiques, coronaires, rénales chroniques et le diabète doivent être portés à la connaissance du soignant ainsi que les traitements pris, qu'ils soient prescrits ou d'automédication, certaines molécules pouvant s'avérer néfastes en cas d'infection par *CHIKV*. De même, le seul moyen de prévention reste la lutte anti-moustique.

1. Traitement curatif :

On ne peut pas réellement parler de traitement curatif, dans la mesure où les seuls traitements disponibles aujourd'hui sont symptomatiques.

1.1 Traitements symptomatiques :

1.1.1 Les antalgiques :

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

❖ Palier 1 :

Le paracétamol reste le produit de référence en première intention. Le risque d'hépatite impose la prudence en particulier en cas d'hépatopathie alcoolique préexistante, de consommation excessive d'alcool ou de prises répétées à doses supra-thérapeutiques de paracétamol, de malnutrition chronique, de déshydratation, d'insuffisance rénale sévère, et de manière générale lors de toute situation susceptible de diminuer les réserves en glutathion hépatique. Conseils aux patients : ne pas dépasser 4g de paracétamol par jour, en raison de la toxicité hépatique. Il faut noter qu'en cas de suspicion d'infection par le virus de la dengue ou

de cas de co-infection Chikungunya et Dengue, seul le paracétamol parmi les antalgiques de palier 1 peut être utilisé. En effet le risque de complication hémorragique lié à l'infection par la dengue fait vivement déconseiller les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les salicylés, en raison de leur effet sur l'hémostase et de l'allongement du temps de saignement. En effet, il faut éviter les salicylés en raison des risques hémorragiques et la survenue d'un syndrome de Reyes surtout chez l'enfant [126].

❖ Palier 2 :

Tramadol, codéine, dextropropoxyphène plus ou moins associés au paracétamol. Ils sont utilisés si les douleurs ne sont pas soulagées avec le paracétamol mais leurs effets secondaires ne doivent pas être négligés surtout en cas de pathologies associées car leurs effets indésirables sont ceux des opiacés (sommolence, vertiges, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire...). Le tramadol ne peut être proposé que chez l'enfant de plus de 3 ans. Le dextropropoxyphène est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

❖ Palier 3 :

Morphine par voie orale ou sous cutanée. Elle est utilisée plus rarement et seulement lorsque les antalgiques de palier 2 restent insuffisants. Chez l'enfant, la nalbuphine est parfois proposée en dernier recours. Les dérivés morphiniques sont déconseillés en cas d'insuffisance respiratoire sévère et chez les personnes âgées en raison d'une sensibilité particulière aux effets centraux des opiacés.

La kinésithérapie est parfois associée à ces antalgiques à des fins anti-douleurs complémentaires avec mobilisation précoce après la phase fébrile. Ainsi, la prescription de cryothérapie, massages ou application de chaleur locale peuvent compléter les traitements per-os.

1.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

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

- Patients suivant un traitement anticoagulant.
- Femmes enceintes de plus de 26 semaines d'aménorrhée.
- Nourrissons de moins de 3 mois.

Les salicylés partagent les mêmes effets indésirables que les AINS, mais il faut également rappeler le risque de survenue du syndrome de Reyes, essentiellement chez l'enfant [126]. Il reste possible d'utiliser les AINS locaux en absence de lésions cutanées.

1.1.3 Les corticoïdes :

Les corticoïdes peuvent être efficaces sur les douleurs inflammatoires mais ils doivent être utilisés avec prudence dans un contexte d'affection virale en vue de possible d'immunodépression (augmentation du risque infectieux). Ils ne sont donc utilisés que dans les formes chroniques, rebelles ou sévères [169]. Cependant, le traitement à long terme par les corticoïdes présente le risque de nombreux effets indésirables : obésité facio-tronculaire, diabète, hyperlipidémie, hypercatabolisme protidique, hypertension artérielle, hypokaliémie, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance chez l'enfant, myopathie cortisonique, ruptures tendineuses, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, acné, infections cutanéomuqueuses, troubles de la pigmentation, retards de cicatrisation, ulcères gastro-duodénaux, insuffisance surrénale aiguë, insomnie. De plus, certaines crèmes ou pommades dermocorticoïdes associées à un photo-protecteur sont utilisées en cas de manifestations cutanées avec prurit.

1.1.4 Autres traitements :

Face à cette maladie très méconnue et extrêmement redoutée, chacun (médecin ou patient) a tenté de nouvelles approches thérapeutiques avec plus ou moins de résultats. Nous décrirons certaines de ces alternatives, légales pour certaines un peu moins pour d'autres, mais qui ont eu le mérite de soulager quelques-uns des patients touchés par la maladie.

1.1.4.1 Homéopathie :

Le traitement homéopathique classique recommandé par ensemble de médecins et pharmaciens pendant l'épidémie de la Réunion est le suivant :

- Arnica Montana 5CH: utilisé pour traiter la fièvre et les douleurs musculaires.
- Belladonna 5CH : utilisée en cas de très forte fièvre.
- Bryonia 5CH: utilisé pour les douleurs articulaires, la fièvre et la prostration.
- Rhus Toxicodendron 5CH : utilisé pour les manifestations articulaires.
- Apis mellifica 9CH : utilisé pour les manifestations cutanées (éruptions, démangeaisons, plaques rouges) et/ou les articulations gonflées.
- Eupatorium 9CH : utilisé dans un tableau classique de Chikungunya.

En début de maladie, le patient prendra 3 granules trois fois par jour de Bryonia 5CH, Rhus Toxicodendron 5CH et Eupatorium 9CH. Dans la phase aigüe il prendra toutes les heures 3 granules de chaque souche sauf Apis mellifica s'il n'y a pas de manifestations cutanées ou de gonflement des articulations. En cas de passage de la pathologie à la chronicité, le patient prendra 3 granules trois fois par jour de Bryonia 9CH et Rhus Toxicodendron 9CH plus ou moins associé à Apis mellifica 9CH, et ce jusqu'à disparition des symptômes.

1.1.4.2 Les plantes et huiles essentielles :

❖ La propolis :

C'est une matière résineuse âcre d'odeur agréable que les abeilles prélèvent sur les écorces et les bourgeons, et dont elles se servent pour boucher les trous et les fentes de leurs ruches. Elle a des propriétés anti-inflammatoires, stimulant les défenses immunitaires, antivirales et cicatrisantes entre autres. Il serait conseillé de prendre 5 gouttes 3 fois par jour dans un verre d'eau pendant 10 jours.

❖ La corbeille d'or :

C'est une plante dont les feuilles étaient autrefois utilisées contre le paludisme. Elles peuvent être aujourd'hui utilisées pour faire baisser la fièvre. Il est conseillé de faire bouillir 4 ou 5 feuilles dans une grande casserole, d'attendre le refroidissement et de boire la décoction à la place de l'eau.

❖ Huile essentielle de Gaulthérie et d'eucalyptus :

Ces huiles essentielles sont de remarquables anti-inflammatoires, très appréciées des sportifs tant avant que pendant et même après l'effort. Elles seraient utilisées en onction sur toutes les douleurs rhumatismales ou inflammatoire du type de celles provoquées par le Chikungunya. Il est conseillé de diluer 20 gouttes d'huile essentielle dans 20 mL d'une huile végétale et qu'on applique en massage sur toutes les parties douloureuses du corps sauf au niveau du visage.

❖ Le Noni : fruit du *Morinda citrifolia* :

Le Noni est le fruit d'un arbre connu comme étant l'arbre antidouleurs surtout en Polynésie. Il se présente sous forme de gouttes, d'ampoules ou de jus. Mais il faut être très vigilant car cette plante présente une toxicité hépatique non négligeable et son goût est très désagréable car très âpre. L'AFSSA recommande une consommation maximale de 30 mL par jour.

❖ L'harpagophytum :

Cet élément de phytothérapie a une activité vérifiée pour toutes les douleurs articulaires et par conséquent pour le Chikungunya aussi. Il est recommandé de le prendre en ampoule ou en gélule à une dose allant de 1,5 à 3 grammes par jour.

1.2 Les approches du traitement spécifique :

Les cibles d'un traitement antiviral spécifique les plus prometteuses, à priori, sont les protéines NSP1, NSP2 (domaine de la protéase) et NSP4 (ARN polymérase ARN dépendante). Mais si aucun traitement antiviral n'a à ce jour été validé, plusieurs molécules ont fait l'objet d'études cliniques ou peuvent être envisagées. Ainsi des essais empiriques avec des traitements anti-inflammatoires ou antiviraux ont été menés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) par les médecins pour trouver une alternative à la corticothérapie en traitement au long cours, ou pour trouver un traitement efficace de la phase aigüe.

1.2.1 Les inhibiteurs de l'endocytose virale :

1.2.1.1 La chloroquine :

Traditionnellement utilisé dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de paludisme, la chloroquine (figure 27) a démontré une action antivirale sur plusieurs autres virus (*VIH*, coronavirus et Alphavirus). Ainsi, les études menées sur le *CHIKV* ont montré in vitro, que cette molécule pouvait empêcher la réplication virale aux différents stades de l'infection [170]. Son mécanisme d'action interviendrait au stade de la fusion endosomale et reposerait sur l'inhibition de l'acidification de l'endosome nécessaire à la formation des homotrimères de fusion, empêchant ainsi l'internalisation du virus. C'est pourquoi, d'autres études doivent être mises en place afin de déterminer l'efficacité de la chloroquine au cours de la phase aigüe de l'infection [171].

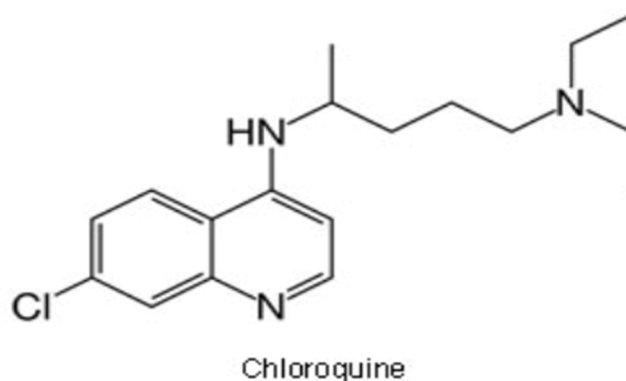


Figure 27: Structure chimique de la chloroquine [172].

1.2.2.2 Arbidol :

L'arbidol (figure 28) est une molécule antivirale à large spectre et ayant été développée à l'Institut de Recherche Chimique et Pharmaceutique de Russie. Sa principale utilisation s'applique aux infections respiratoires aigües incluant notamment la grippe. En outre, de par son activité antivirale importante vis-à-vis de nombreux virus à ARN ou ADN enveloppés ou non, de nombreuses études ont été menées dans le but de déterminer l'efficacité de l'arbidol pour traiter une infection au *CHIKV*. Ainsi, l'exploitation des résultats obtenus lors des différentes investigations menées ont montré que cette molécule agirait en inhibant la fixation

du *CHIKV* et par conséquent son endocytose au sein de la cellule saine. En effet, l'arbidol agirait sur les glycoprotéines E2 de l'enveloppe virale, empêchant son interaction avec le récepteur cellulaire. De plus, son utilisation en clinique depuis plus de 15 ans en Russie a permis de montrer que cette molécule ne présente que très peu d'effets indésirables. C'est pourquoi, l'arbidol constitue une solution intéressante dans le traitement d'une infection au *CHIKV* [172-174].

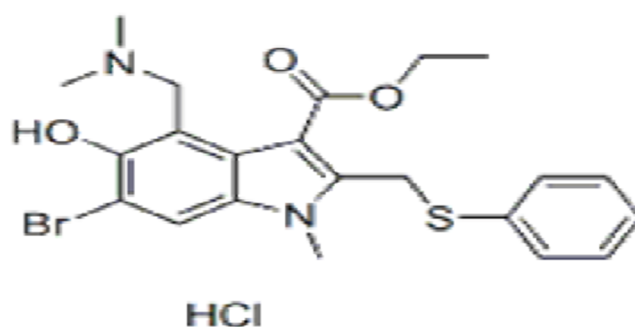


Figure 28: Structure chimique de l'arbidol [172].

1.2.1.3 10H-phénothiazines :

Six composés testés et porteurs d'un noyau 10H-phénothiazine ont montré au cours de certaines études une activité antivirale vis-à-vis du *CHIKV*. Parmi eux, on retrouve : la chlorpromazine, la thioridazine, la perphénazine, la thiéthylpérazine, la methdilazine et l'éthopropazine (annexe 1). Ces molécules interviendraient en empêchant l'entrée du virus par désassemblage de l'enveloppe des clathrines indispensable à la formation de l'endosome. Dès lors, elles inhiberaient l'endocytose virale au sein de la cellule cible [175], mais l'étude de leurs potentielles cibles spécifiques doit encore faire l'objet de recherches approfondies [172,173].

1.2.2 Les inhibiteurs de la traduction virale :

1.2.2.1 Les ARN interférents (ARNi) :

Cette interférence appelée aussi ARNi repose sur l'inhibition de la traduction des ARN messagers viraux. Ce mécanisme conduit à l'arrêt de l'expression protéique et donc à l'inhibition de la réplication virale [176,177]. Cette technique repose sur deux types d'ARN dit « interférents » : les petits ARN interférents (siRNA) et les ARN en épingle à cheveux (shRNA). Les siRNA sont synthétisés lors du clivage par une ARN polymérase III d'un ARN double brin introduit au début du processus d'inhibition post-transcriptionnel. Les shRNA sont des ARN ayant une structure en tige et boucle qui sont incorporés au sein de plasmides ou de vecteurs viraux ou bactériens et exprimés *in vitro* par les cellules après transfection. Ainsi, les différentes investigations menées sur les siRNA dans le cadre d'une inhibition de la réplication du *CHIKV*, montrent que ceux-ci interviendraient au niveau des gènes codants les protéines NSP3 et E1 [178]. Cependant, les résultats ont montré que cette inhibition n'était que transitoire sans doute en raison de la multiplication extrêmement rapide du *CHIKV* et de la sensibilité des siRNA à la dégradation intracellulaire. Les shRNA quant à eux, interviendraient au niveau des gènes codants pour E1, E2 et NSP1 inhibant ainsi leurs productions. Dès lors, les résultats obtenus suggèrent une efficacité potentielle de cette approche technique vis-à-vis du *CHIKV* qui pourrait, après de nouvelles études complémentaires, constituer une stratégie antivirale de choix [172,173].

1.2.2.2 Harringtonine et homoharringtonine :

Ces molécules sont des alcaloïdes, dérivées des céphalotoxines et provenant de *Cephalototaxus harringtonia* autrement appelé pin japonais queue de vache. Elles interviendraient dans l'inhibition du *CHIKV* avec une cytotoxicité minimale. Ainsi, leurs mécanismes d'actions résulteraient d'une diminution de la fixation des aminoacyl-ARNt au niveau du site A de la sous unité 60S du ribosome, empêchant ainsi la phase d'élongation de la traduction de l'ARNm viral. Les différentes investigations montrent que ces molécules inhiberaient majoritairement la production des protéines NSP3 et E2. L'homoharringtonine, différente de l'harringtonine, par la présence d'un groupement méthyle supplémentaire

semblerait plus puissante (figure 29). En effet, elle persisterait plus longtemps au niveau des zones cibles. De plus, les différentes études ont mis en évidence une caractéristique très intéressante de ces deux molécules, puisqu'elles auraient une action beaucoup plus puissante et efficace sur la souche virale E1-A226V, responsable de l'épidémie survenue sur l'Ile de la Réunion en 2006. Utilisées actuellement dans le cadre de la prise en charge des leucémies, harringtonine et homoharringtonine nécessitent la réalisation d'études supplémentaires *in vivo*, afin de déterminer laquelle de ces deux molécules serait la plus appropriée dans la prise en charge d'un patient infecté par le *CHIKV* [172,173].

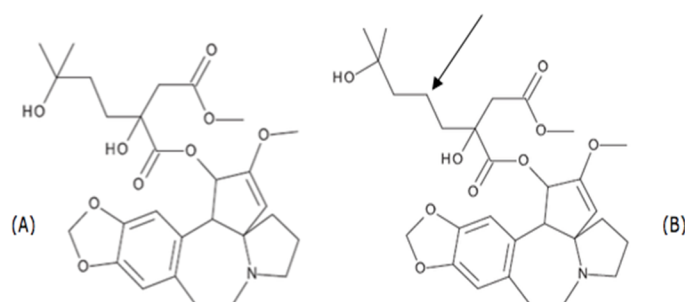


Figure 29: Structures chimiques de l'harringtonine (A) et de l'homoharringtonine (B) [172].

1.2.3 Inhibiteur de la réplication virale :

1.2.3.1 Les inhibiteurs de la protéine NSP2 :

Porteuse de nombreuses fonctions enzymatiques nécessaires à la réplication du *CHIKV* la protéine NSP2 semble être une cible de choix dans l'établissement d'un traitement antiviral spécifique. En effet, une étude a montré qu'une simple mutation de la protéine NSP2 (glycine en position 718 remplacée par une proline) bloquait la réplication du virus. Ainsi, un dérivé de composé naturel ID1452-2 (figure 30) aurait montré une efficacité d'action *in vitro* vis-à-vis de la protéine NSP2. Par inhibition de NSP2, cette molécule entraînerait une inhibition de la réplication virale. Cependant, la réalisation d'autres études semble nécessaire, afin de déterminer la relation structure-activité existant entre ID1452-2 et la protéine NSP2 du chikungunya virus. En outre, une autre étude ayant testé de nombreux composés a mis en évidence pour l'un d'entre eux appelé composé 1 (figure 31), une inhibition de l'effet cytopathique induit par le virus en se liant à la partie centrale de la protéine NSP2 [172,173].

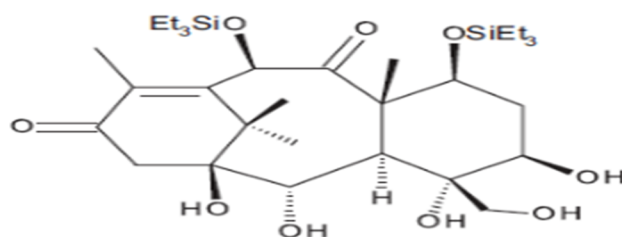


Figure 30: Structure chimique de ID1452-2 [172].

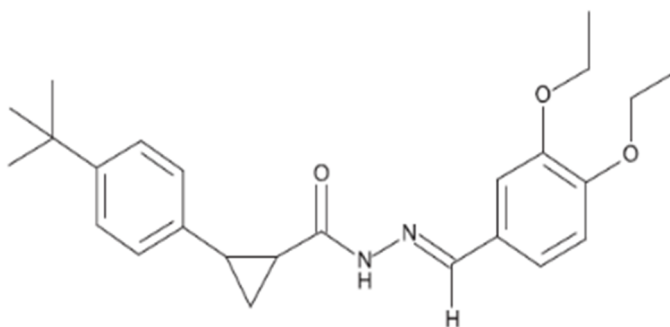


Figure 31: Structure chimique du composé 1 [172].

1.2.3.1 La ribavirine :

Présentant une structure nucléosidique analogue à la guanosine, la ribavirine (figure 32) est un antiviral à large spectre utilisé pendant plusieurs années dans le traitement de l'hépatite C en association avec des interférons pour éviter la sélection rapide de mutant résistants, elle présente aussi une activité sur le virus respiratoire syncytial ou d'autres virus à ARN ou ADN [172,173]. La ribavirine aurait un rôle dans l'inhibition de la réplication du *CHIKV* au sein de la cellule cible, elle est utilisée en association avec des interférons [150,179]. En effet, il a été montré que celle-ci entraînerait une diminution du gonflement des tissus mous et de l'intensité des arthralgies. Cependant, l'étude ayant permis d'établir cette constatation se base sur les résultats d'une cohorte de patient très faible (10 patients) ; les résultats obtenus bien que prometteurs ne permettent pas de conclure sur l'efficacité réelle de la ribavirine [180]. Son mécanisme d'action quant à lui, reposerait sur l'inhibition par compétition d'une enzyme cellulaire l'inosine monophosphate déshydrogénase. L'inactivation de cette enzyme, impliquée physiologiquement dans la synthèse de guanosine triphosphate

entraînerait successivement un appauvrissement du pool de cette dernière et une destruction de l'ARN viral. Une étude menée à partir d'un autre Alphavirus, le *SINV*, a permis de mettre en évidence une mutation possible du gène codant NSP1, à l'origine d'une augmentation de l'affinité de l'ARN guanylyltransférase pour la guanosine triphosphate (GTP), permettant ainsi la réplication virale malgré la faiblesse du pool de GTP due à l'action de la ribavirine. D'autres études doivent être réalisées afin de confirmer le mode d'action de la ribavirine sur la réplication du *CHIKV* et la résistance de ce dernier à la ribavirine [172,173].

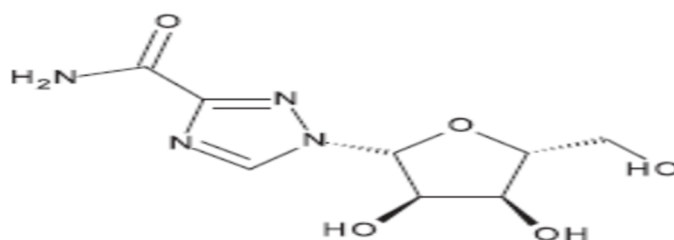


Figure 32: Structure chimique de la ribavirine [172].

1.2.3.2 La 6-azauridine :

Présentant une structure nucléosidique analogue à l'uridine, la 6-azauridine (figure 33) est classiquement utilisée dans le traitement de psoriasis sévère. Molécule à large spectre antiviral, elle interviendrait dans l'inhibition de la réplication virale du *CHIKV*. En effet, différentes études menées *in vitro* ont montré que cette dernière présentait une activité antivirale importante supérieure à celle de la ribavirine. En outre, son mécanisme d'action reposerait sur l'inhibition d'une enzyme, l'orotidine monophosphate decarboxylase, à l'origine d'une diminution de la synthèse des pyrimidines et donc de l'ARN viral. La posologie utilisée dans le cadre d'une infection au *CHIKV* semble être inférieure à celle utilisée dans le traitement du psoriasis, l'inhibition des Alphavirus ne nécessitant pas de concentrations plasmatiques élevées de la molécule. Cependant, malgré des résultats prometteurs, l'activité antivirale de la 6-azauridine vis-à-vis du *CHIKV* est difficile à démontrer *in vivo*. C'est pourquoi, de nouvelles études doivent être réalisées afin de mettre en évidence l'efficacité de cette molécule [172,173].

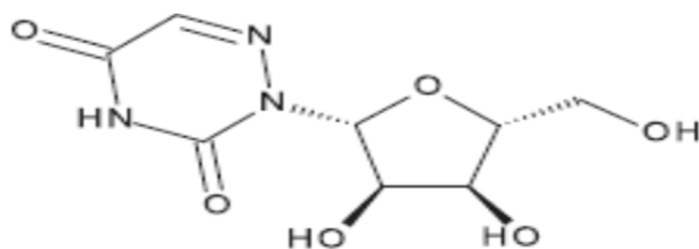


Figure 33: Structure chimique de la 6-azauridine [172].

1.2.3.3 L'acide mycophénolique :

Acide organique faible caractérisé par ses propriétés immunosuppressives, l'acide mycophénolique est une molécule (figure 34) dont l'efficacité vis-à-vis de nombreux virus est à ce jour reconnue. Les résultats obtenus sur *CHIKV* ont montré une action de l'acide mycophénolique par inhibition non compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase. De plus l'acide mycophénolique empêcherait la réplication et la dissémination par destruction cellulaire [172,173]. Cependant, ces constatations ont été obtenues à l'issue d'études menées *in vitro*. Elles ne permettent pas de conclure définitivement sur l'efficacité de cette molécule chez les patients infectés par le *CHIKV* tant que ces résultats ne seront pas démontrés par des études *in vivo* [181].

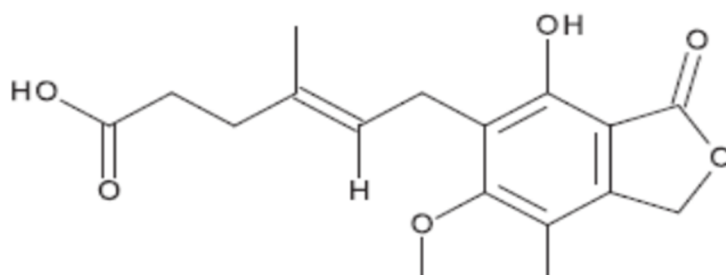


Figure 34: Structure chimique de l'acide mycophénolique [161].

1.2.3.4 Les modulateurs de la réponse immunitaire :

Dans le cas d'une infection au *CHIKV*, deux modulateurs de la réponse immunitaire présentent une activité antivirale marquée : l'IFN α et l'acide polyinosinique. Comme pour la plupart des virus, l'IFN α joue un rôle central dans la guérison clinique [182]. C'est la fixation de l'ARN viral sur un récepteur Toll like ou RIG like qui déclenche sa synthèse [173]. Il agit de manière à stimuler la transcription du gène RSDA2 permettant notamment une production importante de vipérine. Celle-ci ainsi synthétisée et majoritairement présente au sein des monocytes inhibe alors la réplication virale du *CHIKV* [172]. De plus, l'IFN α présenterait une caractéristique particulière puisque comme l'harringtonine, il agirait de façon plus sensible sur le virus muté E1-A226V que sur le génotype sauvage. L'acide polyinosinique, analogue synthétique de l'ARN double brin joue un rôle antiviral, après fixation sur le récepteur Toll like. Celui-ci se caractérise par une augmentation de la production des interférons de type 1 qui seront à l'origine d'une diminution de la charge virale. Toutefois, ces modulateurs de la réponse immunitaire nécessitent la réalisation d'études supplémentaires pour déterminer leur efficacité « réelle » vis-à-vis du *CHIKV* [173].

1.2.5 Inhibiteur de la maturation des glycoprotéines virales :

Lors du cycle de réplication du *CHIKV*, le précurseur pE2 est clivé par une furine, permettant ainsi la synthèse des glycoprotéines de l'enveloppe matures E2 et E3 [172]. De nombreuses études menées sur les molécules potentiellement inhibitrices de la maturation de ces glycoprotéines ont permis de mettre en évidence, l'efficacité de l'une d'entre elles : la décanoyl-RVCR-chlorométhylcétone (figure 35) [172,173,183]. Le mécanisme d'action décrit repose sur l'inhibition de la furine, responsable de la maturation des protéines d'enveloppe [172]. Dès lors, une diminution de la synthèse des protéines matures E2 et E3 ainsi qu'une accumulation de pE2 sont observées. Cela conduit à la formation de particules virales immatures. Ainsi, une inhibition de la propagation du *CHIKV* vers les cellules saines et une inhibition significative du titre viral sont observées [172,183]. Cela permet d'établir une hypothèse quant à un autre aspect du mécanisme d'action de la décanoyl-RVCR-chlorométhylcétone, celle de l'inhibition de certaines étapes de la réplication virale. Cependant, des études supplémentaires doivent être effectuées afin de confirmer celle-ci et de préciser la cible de cette molécule au cours de la réplication [183].

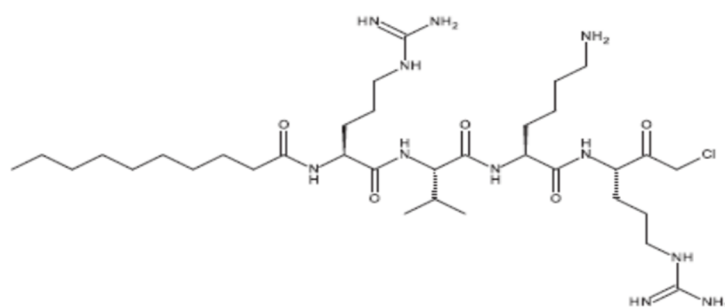


Figure 35: Structure chimique de la décanoyl-RVCR-chlorométhylcétone [172].

2. Traitement préventif :

2.1 Prévention primaire : vaccination

De nombreux essais vaccinaux ont été menés depuis les années 70 avec des virus atténués, des virus inactivés, des virus recombinants, des vaccins à ADN, des sous-unités recombinantes et des pseudo-virus [8]. Les premiers essais chez l'homme se sont soldés par des arthralgies post-vaccinales qui ont conduit à un arrêt du développement. Les travaux d'immunisation chez la souris et les primates non-humains ont montré que les antigènes viraux induisaient une protection contre l'infection. Les anticorps naturels sont protecteurs et cette protection n'est pas limitée à la souche infectante. Cependant, aucun vaccin humain n'est actuellement proposé.

2.1.1 Les vaccins inactivés :

Un des premiers vaccins financé et réalisé par les chercheurs de l'armée américaine en 1967 fut un vaccin inactivé au formol. Préparé à partir d'une souche issue du Tanganika (Afrique), nommée souche 168, ce vaccin a montré une immunogénicité et une innocuité chez l'Homme et la souris lorsqu'il était cultivé sur cellules rénales de singe vert. Cependant, une stimulation immunitaire plus importante a été observée chez la souris lorsque la souche était inactivée par un mélange tween80/éther ou par lumière ultraviolette. Des effets secondaires similaires ont été constatés avec les deux types de vaccins [173]. Ce dernier vaccin dont le coût reste élevé est encore à l'heure actuelle en phase préclinique [8].

2.1.2 Vaccin vivant atténué :

Un vaccin candidat au traitement préventif du *CHIKV* a été développé par l'US Medical Research Institute of Infectious Diseases en 1986. Il est basé sur une souche atténuée appelée souche 181/25. Celle-ci a été obtenue à partir d'une souche provenant du Sud-Est asiatique (Thaïlande) appelée souche 15561, dont les passages successifs sur des cultures de cellules rénales de singe vert et sur des cultures de cellules pulmonaires humaines a permis son atténuation. Les études réalisées ont montré une diminution de la virémie chez l'animal (singe, souris) lors de son utilisation. Le vaccin a été testé en phase 1 démontrant une sûreté d'utilisation et une immunogénicité de ce dernier chez l'Homme. Lors de la phase 2 réalisée en double aveugle entre un groupe recevant un placebo et un autre recevant le vaccin en une seule injection sous cutanée, les résultats obtenus chez les patients ayant reçu le vaccin ont confirmé le fait que ce vaccin était sûr et immunogène. Cependant, des effets indésirables de faible gravité ont été observés, tels que des arthralgies douces transitoires dans les 14 jours suivant la vaccination, laissant craindre une résurgence de sa virulence. Bien que se présentant comme un vaccin prometteur, l'essai clinique a été arrêté ne permettant pas de poursuivre le développement de la souche pour des raisons inconnues [8].

2.1.3 Vaccins recombinants :

Un vaccin vivant atténué obtenu par recombinaison génétique a fait l'objet d'une autre étude aux Etats-Unis en 2010. Il associe une souche de *CHIKV* atténuée à une séquence permettant la traduction des ARNm de manière interne appelée IRES (Internal Ribosome Entry Sequence) issue du virus de l'*encéphalomyocardite* (*EMCV*). Cette dernière insérée en amont des séquences codantes pour les protéines structurales du *CHIKV* permet leurs traductions préférentielles. Sa conception repose sur l'amplification des ARNm viraux et de la séquence IRES à l'origine de la synthèse de clones d'ADNc, qui une fois associés et incorporés au sein d'un plasmide permettent la synthèse d'ARNm puis d'ADNc de *CHIKV*/IRES. L'injection du vaccin chez la souris et chez le moustique a notamment permis de conclure sur le caractère immunogène et efficace de ce dernier, ainsi que sur l'absence de réplication chez le moustique [184,185]. En effet, ces derniers ne possèdent pas le « matériel cellulaire » permettant de reconnaître la séquence IRES empêchant ainsi la traduction des

séquences en aval. Dès lors, toute propagation du virus est impossible. Malgré des résultats prometteurs, ce vaccin est toujours aujourd'hui en phase préclinique et nécessite la réalisation d'autres études afin de pouvoir être testé chez l'Homme [8]. De même, très récemment un vaccin vivant atténué obtenu par recombinaison génétique a été développé et étudié par la société Themis Bioscience. Il correspond à une association entre le vaccin vivant atténué issue de la souche Schwarz (rougeole) et une séquence synthétisée chimiquement codante pour les protéines structurales C, E1, E2, E3 et 6K du *CHIKV*. C'est l'incorporation des ADNc au sein d'un plasmide qui permet sa synthèse et sa croissance au sein des cellules Vero. Au cours de la phase préclinique réalisée chez la souris, une bonne immunogénicité a été observée ainsi qu'une protection efficace en cas d'injection de doses létales de *CHIKV*. De plus, une immunité préalable au vaccin de la rougeole ne diminue pas la capacité protectrice du vaccin [186]. L'étude en phase clinique 1 s'est elle aussi avérée concluante et a placé ce vaccin en tant que « candidat prometteur » dans le traitement préventif. Réalisée sur un ensemble de 42 individus sains volontaires (18-45 ans) répartis en 3 groupes et recevant soit des doses faibles, moyennes ou fortes du vaccin test. Les résultats obtenus ont révélé une bonne immunogénicité des trois groupes soumis au vaccin indépendamment de la dose injectée. En effet, environ 90% des individus ayant reçus une dose moyenne ou forte ont séroconvertis contre environ 44% pour ceux ayant reçus une dose faible. Un rappel effectué à 1 ou 3 mois entraîne une séroconversion de 100% chez tous les patients et ceci indépendamment de la dose administrée. Enfin, aucun effet indésirable grave n'a été recensé au cours de cette étude et l'innocuité du vaccin était bonne.

2.1.4 Vaccin à ADN :

Ce vaccin a été conçu à partir de séquences génétiques codant pour les glycoprotéines E1, E2 et E3 de l'enveloppe du *CHIKV*. Introduites sous forme d'une cassette au sein d'un plasmide, elles sont adaptées pour permettre leur expression au sein des cellules de mammifères. Ces séquences sont liées entre elles par des sites de clivages sensibles à la furine. Après la traduction, la polyprotéine produite est clivée pour permettre l'expression des antigènes constitutifs. Au cours d'une étude, le vaccin ainsi constitué a été injecté en intramusculaire chez la souris et le primate. Une électroporation in vivo a immédiatement

suivi l'injection permettant l'entrée du plasmide au sein de la cellule. Trois injections ont été réalisées avec un intervalle de deux semaines entre chacune d'entre elles [8,187]. Les résultats obtenus chez la souris et le primate ont montré une immunogénicité à la fois humorale et cellulaire, associée à une bonne tolérance au vaccin. Ce vaccin est à l'heure actuelle en phase préclinique et nécessite la réalisation d'autres études afin de déterminer son efficacité vis-à-vis du *CHIKV* [187].

2.1.5 Vaccin Virus Like Particule (VLP) :

Récemment, un vaccin VLP a fait l'objet d'une étude aux Etats-Unis. Sa conception fut assez complexe. En effet, après introduction des gènes codant pour les protéines de l'enveloppe et de la capsid E1, E2, E3 et 6K au sein d'un vecteur lentiviral, une transfection au sein de cellules épithéliales rénales humaines a été réalisée pour permettre la formation de pseudo-virions dépourvus de génome [188]. Après purification et injection chez le primate, un titre élevé d'anticorps ainsi qu'une bonne tolérance au vaccin ont été observés. De même après injection, une nouvelle exposition au *CHIKV* a montré une réponse humorale importante du primate démontrant l'efficacité de la protection induite par le vaccin. Suite à cette phase préclinique ce vaccin a fait l'objet d'une phase clinique 1 en 2014 [8]. Réalisée sur une cohorte de 25 patients répartis en 3 groupes recevant 3 injections à des doses différentes, celle-ci a permis de conclure à une bonne tolérance et une immunogénicité élevée (supérieure à celle du vaccin à ADN) de ce vaccin notamment après la troisième injection [189,190].

2.1.6 Vaccins chimériques :

Trois vaccins chimériques ont fait l'objet d'une étude aux Etats-Unis en 2008. Les Alphavirus utilisés dans la conception de ceux-ci étaient : *EEEV*, *VEEV* et *SINV*. Chacun d'entre eux a été associé à une souche du *CHIKV*. Leur conception repose sur la production d'un plasmide associant des séquences codantes pour les protéines non structurales des Alphavirus et des séquences codantes pour les protéines structurales du *CHIKV*. Une fois produit, celui-ci est introduit en culture au sein de cellules BHK- 21 par électroporation in vitro, afin de produire les virus chimériques atténués. Lors de la vaccination animale (souris), aucun effet indésirable n'a été exprimé quel que soit le vaccin utilisé. De plus, une bonne

immunogénicité a été observée notamment au sein des vaccins *EEEV/CHIKV* et *VEEV/CHIKV*. En outre, ne présentant ni la possibilité de muter ou de retrouver leur virulence, ces vaccins présentent une plus grande sécurité d'utilisation que le vaccin vivant atténué produit à partir de la souche 181/25 [191]. Les essais cliniques de phase 1 ont été complétés, ces essais comprenaient 3 doses différentes ; le groupe de patient recevant la dose la plus faible ne présentaient que de faibles taux de séroconversion après la première dose, tandis que le groupe de patient recevant des doses moyennes et élevées eu 90% de séroconversion après une seule dose ; les titres d'anticorps étaient plus élevés dans le groupe à forte dose et ont atteint un sommet après la dose de rappel. En effet, plusieurs effets indésirables apparaissent après la vaccination, y compris les maux de tête, les douleurs au point d'injection, les syndromes grippaux et les douleurs musculo-squelettiques, particulièrement dans le groupe à dose élevée, faisant de la dose moyenne le meilleur compromis immunogénicité et tolérabilité [190].

2.2 Prévention secondaire : lutte anti-vectorielle :

Comme on l'a vu aux paragraphes précédents, aucun vaccin humain n'est actuellement proposé, donc la seule prévention reste l'évitement des piqûres de moustiques qui se fait selon différents axes, au niveau collectif et au niveau individuel. Pour cela, 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 (bactéries, crustacés) ou de parasites [192]. 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.

2.2.1 Au niveau collectif :

2.2.1.1 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 de manière à éviter les eaux stagnantes.

Modification des gîtes larvaires créés par l'homme, elle a pour objectif de réduire les possibilités pour *Aedes Aegypti* de 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, éviers, 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 [193].

La difficulté de cette lutte anti-vectorielle relève de l'éducation et du maintien de la sensibilisation de la population, ce qui nécessite régulièrement des rappels. Pour cela des flyers contenant toutes ces recommandations ont été distribués et relayés par les médias pendant l'épidémie de la Réunion de manière à sensibiliser la plus grande partie de la population (annexe 2).

2.2.1.2 Lutte chimique :

L'utilisation sans aucun discernement des insecticides pour la prévention et la lutte contre le *CHIKV* 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.

❖ Traitements larviques :

On utilise des larviques pour traiter les gîtes larvaires que l'on ne peut ni assécher, ni combler et sur lesquels toute autre mesure serait inopérante ou trop onéreuse. Les larviques agissent comme des poisons gastriques, que les larves doivent ingérer en prenant leur nourriture, ou comme poisons de contact, ou encore par asphyxie, pour cela plusieurs larviques peuvent être utilisés notamment, le téméphos, le méthoprène et le *Bacillus Thuringiensis Israelensis* (BTI). Ces larviques présentent une toxicité extrêmement faible pour les mammifères, et une eau de boisson correctement traitée ne présente aucun danger pour la consommation humaine [194].

❖ 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 perméthrine. 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 électriques d'insecticides 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 [192].

2.2.1.3 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.

❖ Bactéries :

Certaines toxines bactériennes détruisent le tube digestif des larves après ingestion. La plus utilisée est issue du BTI qui 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.

❖ Crustacés :

L'utilisation de microcrustacés prédateurs du genre *Mesocyclops* qui 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 Vietnam, où l'introduction de ces crustacés dans les citernes, 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 [193].

2.2.2 Au niveau individuel :

La prévention individuelle permettant de réduire le risque de survenue d'infection, elle repose essentiellement sur la protection de l'individu vis-à-vis les moustiques et leurs piqûres. En effet, la maladie se transmettant d'un Homme à l'autre via la piqûre du moustique, éviter celle-ci permet de préserver notre santé et celle de notre entourage.

2.2.2.1 La protection physique :

Le port de vêtements longs qui peuvent être imprégnés d'insecticides (car le moustique peut piquer à travers un tissu léger) et de chaussures fermées constitue un excellent moyen de prévention aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant surtout entre le coucher et le lever du soleil et lors d'activités à l'extérieur. En effet au sein des tissus, l'insecticide s'évapore lentement conférant une protection sur le long terme de l'individu ainsi la réduction du contact avec la peau diminue le risque de la toxicité du produit. On privilégiera aussi les couleurs allant du blanc au pastel, les couleurs plus foncées qui emmagasinent la chaleur attirant plus les moustiques que les teintes claires. L'utilisation de moustiquaires (sur les portes, fenêtres et lits...) imprégnées d'insecticides est également fortement recommandée, la nuit étant un moment favorable à la piqûre par les moustiques. Les moustiquaires de lit sont surtout recommandées pour les nouveau-nés et personnes alitées [195].

2.2.2.2 La protection chimique :

❖ Les répulsifs cutanés :

Les répulsifs cutanés sont composés d'une substance active (Diéthyltoluamide : DEET, Aminopropionate : IR3535 et l'Icaridine : KBR 3023), 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 avec des précautions à respecter, chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 12 ans [196]. Chez les nourrissons, il convient de ne pas utiliser de produit répulsif en raison du risque d'ingestion orale mais privilégier l'emploi de moustiquaires imprégnées d'insecticides. La durée de protection allant de 6 à 12h, l'application devra être renouvelée à intervalle de temps régulier notamment en cas de transpiration accrue, bain ou douche. 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. Ces produits sont à employer avec précaution car ils sont toxiques par ingestion et irritants pour les muqueuses (œil).

❖ Les insecticides et répulsifs pour usage intérieur :

On distingue deux types de dispositif pour usage intérieur, les diffuseurs électriques et les aérosols.

Les diffuseurs électriques (figure 37) utilisant des pyréthrinoïdes comme insecticides (perméthrine, deltaméthrine) sont redoutables. Les moustiques présents dans la pièce meurent en moins de 3 minutes. Les recharges en plaquette ou en liquide ont une efficacité équivalente. Ces diffuseurs sont indispensables en zone infestée et à risque sanitaire mais ils restent agressifs pour les voies respiratoires. Le diffuseur électrique doit être branché pendant une heure grand maximum chaque soir, après avoir fermé la fenêtre ou descendu la moustiquaire et en évitant de rester dans la pièce. Ils doivent impérativement être débranchés avant le coucher.

Les aérosols (figure 36) sont également efficaces mais un peu plus lents. Les insectes leur résisteraient de 4 à 6 minutes. Lors de l'utilisation d'un aérosol, il faut vaporiser et sortir de la pièce pendant un moment car ils entraînent la présence d'une forte quantité de particules dans l'air qui peut être toxique pour les voies aériennes.



Figure 36: Exemple d'aérosol.



Figure 37: Exemples de diffuseurs électriques.

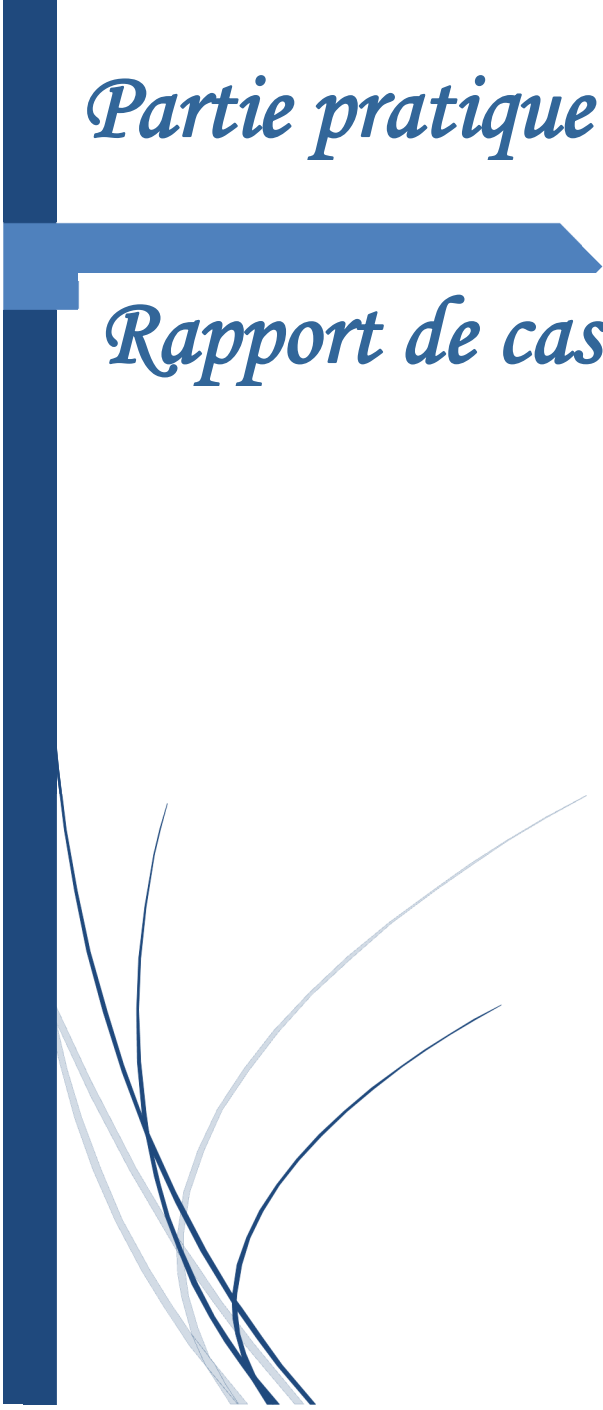
3. Rôle du pharmacien d'officine :

Le pharmacien d'officine a toujours un rôle de conseil, il est souvent le premier interlocuteur du patient. Il doit donc être en mesure pour répondre aux questions des patients ayant des interrogations relatives à la problématique de l'émergence des arboviroses en particulier *CHIKV*, d'où la nécessité de connaître la maladie, les modalités de transmission ainsi que les zones d'endémo-épidémie.

Il a essentiellement un rôle de conseil sur la lutte contre les moustiques vecteurs de *CHIKV*. Il doit rappeler à la population la nécessité d'appliquer les recommandations concernant la lutte anti-vectorielle : 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...). De plus, il doit informer les patients des premiers symptômes induits par *CHIKV* pour une prise en charge plus précoce. Cependant un cas fébrile n'est pas systématiquement révélateur d'une atteinte par *CHIKV* 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 qui déterminera la prise en charge adéquate.

Lors d'une dissémination du *CHIKV*, le pharmacien a un rôle essentiel dans la prévention de l'expansion de l'épidémie. Par ses conseils, il doit inciter la population à se prévenir des piqûres de moustiques, aussi bien les personnes contaminées que les saines et veiller à ce que les plus fragiles (nourrissons, femmes enceintes, personnes affaiblies...) soient correctement protégées, ainsi il doit insister sur le bon usage du traitement anti-inflammatoire et antalgique prescrit et de sensibiliser les patients aux risques de l'automédication.

Le pharmacien face au Chikungunya a donc essentiellement un rôle de veille sanitaire, par la détection de cas suspects, d'information et de sensibilisation de la population sur la maladie et la lutte anti-vectorielle, d'accompagnement et d'orientation des patients vers un médecin ou vers un établissement de soin pour une prise en charge adéquate des malades.



Partie pratique :

Rapport de cas

Infection à Chikungunya confirmée chez un voyageur marocain en retour du Bangladesh [197].

I. Introduction :

Chikungunya est une arbovirose tropicale transmise par des moustiques appartenant au genre *Aedes*. L'infection est caractérisée par un début aigu de fièvre, d'éruption cutanée et de douleurs articulaires invalidantes [198]. Le virus a été isolé pour la première fois en Tanzanie en 1953, il est maintenant endémique dans de nombreux pays tropicaux d'Afrique et d'Asie où les taux de séoprévalence atteignent 75% [86,199].

Bien que des épidémies périodiques se soient produites tout au long de l'Afrique ainsi que dans le Sud-Est de l'Asie. L'Inde, le Sri Lanka, l'Indonésie, Singapour et la Malaisie ont été touchés successivement, y compris le sud de la Thaïlande en fin 2008 [200]. Récemment au Bangladesh, le Chikungunya est devenu un important problème de santé publique [201]. Au cours des années précédentes, trois foyers ont été signalés, le dernier en juillet 2017 [201-204].

Au Maroc, jusqu'à présent, de nombreux arbovirus tels que le virus de la dengue (*DENV*), zika (*ZIKV*) et *CHIKV* ne sont pas encore détectés même sous forme importée, malgré le fait que le vecteur *Aedes Albopictus* a été découvert récemment dans la ville de Rabat [112].

Nous décrivons ici le cas d'un fonctionnaire marocain qui s'est présenté dans notre hôpital avec une infection au *CHIKV* après avoir séjourné exclusivement dans la ville de Dhaka, au Bangladesh.

II. Rapport de cas :

1. Présentation clinique et résultats du laboratoire :

Le 18 Août 2017, une femme de 37 ans a été admise au centre de virologie et de maladies infectieuses et tropicales à l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, à cause de la fièvre persistante, des arthralgies et une éruption qui s'est produite abruptement 30 jours avant.

Elle était revenue trois jours auparavant, de Dhaka, au Bangladesh, où elle est restée les 18 mois précédents et a développé des symptômes avant le 18 juillet. Quand elle a quitté le Maroc, elle a été vaccinée contre la fièvre jaune et elle ne se souvient pas d'une piqûre de moustique pendant son séjour au Bangladesh. Elle a développé une forte fièvre jusqu'à 39 °C. Quelques jours après, elle ressentait des arthralgies symétriques aux chevilles, aux genoux, aux poignets et aux coudes, mais aussi dans les petites articulations de ses mains et de ses pieds. Ses arthralgies se sont détériorées, alors elle pouvait à peine marcher.

Une éruption cutanée prurigineuse est apparue sur sa tronc, et le lendemain elle s'est étendue à son visage, aux extrémités, ainsi que les paumes et semelles. Dans le même temps, elle est devenue afebrile, tandis que les arthralgies sont restées approximativement vingt jours de sa maladie, après elle se sentait bien, mais épuisée.

Les tests de laboratoire de routine, effectués au moment de la présentation, étaient normaux, 4170000 érythrocytes / μ L, 6300 leucocytes / μ L, 2580 lymphocytes / μ L, 193000 plaquettes / μ L, protéine C réactive 102 (normale <5IU / L), aspartate aminotransférase 11IU / L (<35IU / L) et la lactate déshydrogénase 11IU / L (<40IU / L). Les frottis sanguins pour le paludisme et les hémocultures étaient négatifs. La patiente a été traitée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le paracétamol. Elle a été régulièrement suivie pendant les prochains jours afin de traiter ses arthralgies et aussi observer les progrès de sa maladie. Ses symptômes ont été diminués 15 jours après de sa première visite au centre de Rabat.

2. Résultats virologiques :

En raison de symptômes cliniques similaires et de co-infections possible, *CHIKV*, *DENV* et *ZIKV* ont été inclus dans le diagnostic différentiel [205]. L'échantillon de sérum, prélevé le 23 juillet, a été testé au Bangladesh (laboratoire de pathologie, hôpital Uni de Dhaka) pour *CHIKV* IgM et IgG anticorps. La positivité des anticorps anti-*CHIKV* IgM ainsi que la négativité des anticorps anti-*CHIKV* IgG ont indiqué une infection aiguë par *CHIKV*. En outre, et dans notre laboratoire, l'échantillon a été testé pour la présence de l'ARN du virus de la dengue, Zika et l'ARN du *CHIKV* en utilisant la RT-PCR. L'isolement de l'acide nucléique a été effectué sur un système automatisé MagMax™ en utilisant un kit d'isolation de 96 ARN viral (Life Technologies Ltd, Paisley, Royaume-Uni). L'amplification et la détection ont été effectuées sur un système de PCR en temps réel ABI 7500 (Applied Biosystems®, Foster City, CA, USA). En utilisant des kits RT-PCR RealStar® (Altona Diagnostics, Hambourg, Allemagne). Seul l'ARN du *CHIKV* était positif.

Selon la définition de cas suggérés par le groupe d'experts international de Chikungunya (2015), notre patiente a été classée comme un cas clinique aigu [206]. À la réception du résultat positif du test, les autorités nationales de santé ont été notifiées. Notre laboratoire fait partie d'un réseau national d'enquêtes sur la fièvre hémorragique, arboviroses et les maladies tropicales (Ebola, *virus du Nil occidental*, Chikungunya, *virus Zika*, *virus Dengue*).

III. Discussion :

Depuis la première apparition du *CHIKV* en 1952-53 en Tanzanie, plusieurs épidémies de Chikungunya ont eu lieu dans différents pays [207,208]. Au cours des années précédentes, des épidémies s'étaient produites en Inde, au Pakistan et au Brésil [209-211]. Au Bangladesh, trois foyers ont été signalés en 2008, 2011 et en 2017 [201,212,213].

Suite à ces vagues épidémies qui s'étendent de l'Afrique de l'Est à l'Asie du Sud-Est, l'infection au *CHIKV* a été signalée de plus en plus chez les voyageurs ou les travailleurs revenant de leur pays d'origine au cours de dernières années [100,165] [214-217]. Le virus a été contracté sans aucun doute à Dhaka, Bangladesh. À notre connaissance, il s'agit du premier cas importé de Chikungunya au Maroc et en Afrique du Nord.

Au Bangladesh, au cours des deux dernières décennies, la Dengue et le Chikungunya ont été reconnus comme des maladies endémiques à forte incidence pendant les saisons des pluies, en particulier dans les grandes villes. L'épidémie de Chikungunya de cette année correspond également aux mêmes caractéristiques saisonnières et environnementales de la Dengue à Dhaka, au Bangladesh. *Aedes Albopictus* était le principal vecteur de l'épidémie de 2011 à Dohar, Dhaka [218]. Notre patiente quitte Dhaka pour une visite au Maroc exactement pendant la dernière épidémie de Chikungunya. Cette épidémie a été déclarée par l'Institut d'épidémiologie, de contrôle des maladies et de recherche du Bangladesh (IEDCR) [213]. Notre patiente n'a pas montré de lymphopénie, de thrombocytopénie et de fortes valeurs d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase dans le sang, comme décrit par de nombreux auteurs, mais ses médecins au Bangladesh avaient raison de prescrire un test immunologique de Chikungunya en raison des examens cliniques et de l'épidémiologie du pays [100,165] [214-219]. Ces arguments justifiant le fait qu'elle a bénéficié d'un test sérologique d'immunoglobuline IgM et IgG. La positivité de l'ARN du *CHIKV* démontre que la virémie était encore positive, et la maladie était dans la phase aiguë quand elle a quitté Bangladesh.

❖ Risque pour le Maroc :

Au cours des dernières années, le risque d'émergence du *CHIKV* en Europe augmente, car les cas importés de Chikungunya sont continuellement signalés (214). Cela a été amplement démontré par l'épidémie de Chikungunya en Italie à l'été 2007 et en France en 2010 [220,221].

Tout pays où le moustique *Aedes* est présent, représente une zone potentielle pour l'apparition de futures épidémies de Chikungunya.

Depuis que le vecteur est établi au Maroc et que le *CHIKV* est diagnostiqué chez les voyageurs de retour, le Chikungunya a un potentiel de transmission autochtone au Maroc. En raison de l'intensification des voyages dans les zones endémiques suite au développement des relations économiques et diplomatiques entre le Maroc et divers pays d'Afrique et d'Asie, le risque d'épidémies locales, bien qu'extrêmement limité, devrait augmenter.

Ainsi, des mesures de contrôle doivent être régulièrement effectuées, en particulier dans les zones où la population *Aedes Albopictus* est établie. Un diagnostic correct des infections à arbovirus chez les voyageurs est obligatoire pour reconnaître l'infection. Les médecins généralistes sont en première ligne pour envisager une infection à arbovirus dans leur diagnostic différentiel chez les patients présentant un syndrome fébrile aigu associé à des arthralgies.

IV. Conclusion :

Nous avons observé un cas bien diagnostiqué de la maladie de Chikungunya importé de Dhaka, au Bangladesh. Dhaka n'est pas une destination touristique ou commerciale populaire pour les Marocains, mais d'autres pays en particulier en Asie et en Afrique le sont. Cela augmentera la probabilité d'autres cas importés au Maroc. La détection d'une fièvre de Chikungunya importée au Maroc souligne la nécessité pour les cliniciens d'envisager le Chikungunya dans le diagnostic différentiel de l'arthralgie chez tous voyageurs revenant de pays où la transmission du *CHIKV* est documentée.



Conclusion

Le *CHIKV* est un arbovirus actuellement en réémergence dans le monde, il est à l'origine de la survenue d'épidémie dans des zones jusque-là non touchées. Les mutations possibles du virus, les différents génotypes, les changements climatiques, le contexte politique (guerre, mondialisation...) et les réservoirs du virus difficiles à identifier sont autant de facteurs rendant le contrôle de la dissémination virale très compliqué.

Le Chikungunya est une maladie de mieux en mieux comprise, ce progrès global des connaissances constitue un facteur d'optimisme pour l'avenir. Cependant, l'absence de traitement antiviral spécifique et de vaccin a posé d'énormes problèmes pour la prise en charge de la maladie qui a reposée uniquement sur un traitement symptomatique de soutien. De plus, la prévention individuelle et collective reste le moyen de lutte le plus efficace contre la dissémination du virus. C'est pourquoi la lutte contre les principaux vecteurs notamment *Aedes Albopictus* et *Aedes Aegypti* constitue l'atout majeur de cette prise en charge préventive. La pierre angulaire pour lutter contre ce fléau est les professionnels de santé en particulier le pharmacien d'officine, comme étant le premier interlocuteur, qui a un rôle important à jouer dans la lutte anti-vectorielle, notamment chez les personnes âgées, les nouveaux nés et les femmes enceintes, chez qui les conséquences d'une infection peuvent être graves. De ce fait, le suivi de formations adéquates et une bonne coordination des différents acteurs du système de santé seront nécessaires afin d'assurer une prise en charge efficace du patient.

Au Maroc, à la suite de la mise en évidence du vecteur et en raison du développement des relations économiques et diplomatiques avec divers pays Africains et Asiatiques, la probabilité d'apparition d'autres cas importés du Chikungunya devra augmenter et donc *CHIKV* peut être à l'origine d'une transmission autochtone au Maroc, ce qui favorise la survenue d'épidémies locales.



Résumés

RESUME

Titre : La maladie du Chikungunya à propos d'un cas et revue de la littérature.

Auteur : SAHLAOUI Mohammed Amine

Mots clés : Aedes, Arthralgies, Antalgiques, Prévention, Chikungunya.

Introduction :

Chikungunya est une maladie virale provoquée par le virus du *Chikungunya* qui est un Alphavirus. Il représente un véritable problème dans les régions tropicales de l'Asie du Sud-Est et d'Afrique. Ce virus est transmis à l'homme par les moustiques infectés principalement *Aedes Albopictus* et *Aedes Aegypti*. La clinique est caractérisée par fièvre, éruption cutanée et des arthralgies invalidantes. Le présent travail fait le point sur cette maladie qui n'est pas habituellement diagnostiquée au Maroc mais qui peut être à l'origine d'une transmission autochtone.

Observation :

Une femme de 37 ans revenue au Maroc, après avoir séjourné à Dhaka-Bangladesh pendant 18 mois. Elle a été admise au centre de virologie et de maladies infectieuses et tropicales à l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat à cause des arthralgies sévères, des éruptions cutanées et de la fièvre. Les résultats de laboratoire n'ont pas montré de lymphopénie, de thrombocytopénie ou d'élévation des transaminases hépatiques. Les tests sérologiques étaient positifs pour les anticorps anti-Chikungunya IgM et négatifs pour les IgG. L'ARN du virus du *Chikungunya* a été détecté par RT-PCR. La patiente a été traitée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens et du paracétamol. Après 15 jours d'hospitalisation, les symptômes sont progressivement calmés mais les arthralgies persistent.

Conclusion :

Suite à la mise en évidence du vecteur et l'apparition de cas importés de la maladie dans le territoire marocain, Chikungunya peut être à l'origine d'une transmission autochtone au Maroc. Cependant, la prévention individuelle et collective reste le moyen de lutte le plus efficace contre la dissémination du virus. C'est pourquoi, la lutte anti-vectorielle constitue l'atout majeur de cette prise en charge préventive.

ABSTRACT

Title: Chikungunya disease about a case and review of literature.

Author: SAHLAOUI Mohammed Amine

Keywords: Aedes, Arthralgias, Analgesics, Prevention, Chikungunya.

Introduction :

Chikungunya is a viral disease caused by the Chikungunya virus which is an arbovirus of the genus Alphavirus. It represents a real public health problem in the tropical regions of Southeast Asia and Africa. This virus is transmitted to humans through infected mosquitoes of the genus *Aedes*, mainly *Aedes Albopictus* and *Aedes Aegypti*, its clinical picture is characterized by fever, rash and disabling arthralgias. The present work takes stock of this disease which is not usually diagnosed in Morocco, but which can be the origin of an autochthonous transmission.

Observation :

It's about a 37-year-old woman returned to Morocco on 15 August 2017, after she stayed in Dhaka-Bangladesh for 18 months. She was admitted to the Center of Virology and Infectious and Tropical Diseases in Mohammed V Military Teaching Hospital of Rabat, on account of a severe arthralgias, rash and fever up to 39 °C. Laboratory findings didn't show lymphopenia, thrombocytopenia or elevated liver transaminases. Serological tests were positive for CHIKV IgM and negative for IgG antibodies. *CHIKV*-RNA was detected by RT-PCR. The patient was treated with non-steroid anti-inflammatory drugs and paracetamol. After 15 days of hospitalization, the symptoms are gradually subsided but arthralgias persists.

Conclusion :

After revealing the vector and the appearance of imported cases of the disease in the Moroccan territory, Chikungunya can be the origin of an autochthonous transmission in Morocco. At present, individual and collective prevention remains the most effective means of combating the spread of the virus. This is why the fight against vector is the major asset of this preventive care.

ملخص:

العنوان: مرض شيكونغونيا بصدد حالة واحدة ومراجعة الأدبيات.

المؤلف: سهلاوي محمد أمين

الكلمات الأساسية: الزاعجة، إلتهاب المفاصل، مسكنات، وقاية، شيكونغونيا.

مقدمة:

شيكونغونيا هو مرض فيروسي يسببه فيروس شيكونغونيا وهو فيروس منقول بمفصليات من جنس فيروس ألفا. ويمثل مشكلة صحية عامة حقيقية في المناطق المدارية لجنوب شرق آسيا وأفريقيا. ينتقل هذا الفيروس إلى البشر من خلال البعوض المصاب من جنس الزاعجة، خصوصا الزاعجة المنقطة بالأبيض والزاعجة المصرية، وتتميز صورته السريرية بالحمى والطفح الجلدي بالإضافة إلى إلتهاب المفاصل. يستعرض العمل الحالي هذا المرض، الذي لا يتم تشخيصه عادة في المغرب، لكنه قد يتسبب في انتقال العدوى.

ملاحظة:

إنها امرأة تبلغ من العمر 37 عامًا عادت إلى المغرب في 15 أغسطس 2017، بعد أن أقامت في دكا بنغلادش لمدة 18 شهرًا. وقد تم إدخالها إلى مركز علم الفيروسات والأمراض المعدية والمدارية في مستشفى محمد الخامس التعليمي العسكري بالرباط بسبب آلام مفصالية وطفح وحمى بلغت 39 درجة مئوية. لم تظهر النتائج المخبرية قلة الفاويات، نقص الصفائح أو ارتفاع ناقلة الأمين الكبدية. الاختبارات المصلية كانت إيجابية للأجسام المضادة لشيكونغونيا IgM و سلبية لـ IgG. تم الكشف عن الحمض النووي الريبوزي لشيكونغونيا بواسطة RT-PCR. عولجت المريضة بالعقاقير المضادة للالتهاب غير الستيرويدية والباراسيتامول. بعد 15 يومًا من الاستشفاء، تنخفض الأعراض تدريجيًا مع إستمرار الإلتهابات المفصالية.

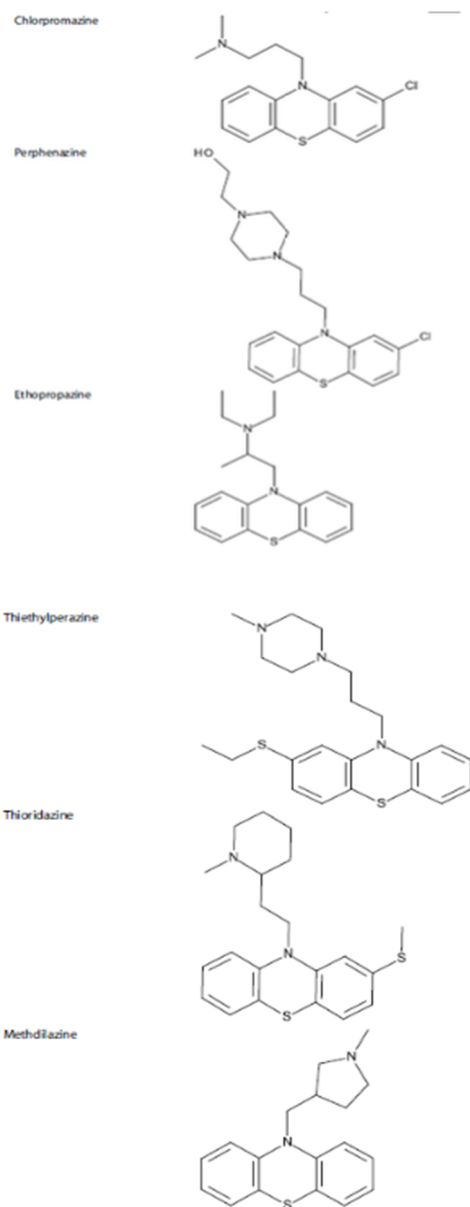
خاتمة:

بعد وجود ناقلات الأمراض وظهور حالات مستوردة من المرض في الأراضي المغربية، يمكن لشيكونغونيا أن تكون أصل انتقال العدوى إلى السكان المحليين في المغرب. غير أن الوقاية الفردية والجماعية لا تزال في الوقت الحاضر هي الوسيلة الأكثر فعالية لمكافحة انتشار الفيروس. هذا هو السبب في أن مكافحة ناقلات الأمراض هي المصدر الرئيسي لهذه الرعاية الوقائية.



Annexes

Annexe 1: Structures chimiques des phénothiazines [172].



**Annexe 2: Flyers distribués dès octobre 2005 et disponible dans tous
les lieux publics stratégiques : mairies, écoles, aéroport.**



ÉLIMINONS LES LIEUX DE PONTE



Les moustiques pondent dans l'eau stagnante. Les œufs deviennent des larves qui se transforment en moustiques.



recouvrir fûts et citernes



vider une fois par semaine les soucoupes, vases, seaux...



Lutter contre les moustiques, c'est protéger notre santé et celle de notre entourage.



vérifier le bon écoulement des gouttières



supprimer les débris (pneus, boîtes de conserve...)



éliminer les eaux stagnantes

A La Réunion, les piqûres de certains moustiques peuvent transmettre des maladies telles que la dengue ou le chikungunya.

comment se transmettent ces maladies?
Le moustique prélève le virus en piquant une personne atteinte de la maladie. Lors d'une autre piqûre, il peut la transmettre à une personne saine. Il est donc important, quand on est atteint du chikungunya ou de la dengue, de continuer à se protéger des piqûres pour éviter de propager la maladie.

la dengue
C'est une maladie virale généralement bénigne dont les symptômes se rapprochent de ceux de la grippe (forte fièvre, courbatures, maux de tête). Certaines formes de la maladie (dengue hémorragique, dengue avec syndrome de choc) peuvent être très graves et entraîner la mort.

le chikungunya
C'est une maladie virale qui se traduit par une fièvre élevée à début brutal, des douleurs vives aux articulations des membres (poignets, chevilles, mains). Ces douleurs peuvent parfois être persistantes et gênantes pour la vie courante. Des cas plus graves, qui restent rares et jusqu'à inconnus, sont observés à la Réunion chez des personnes fragiles (nourrissons, personnes âgées, personnes ayant des maladies chroniques). Pour la première fois aussi, quelques cas de transmission du virus de la maman à l'enfant, en particulier en fin de grossesse, ont été constatés.

que faire aux premiers symptômes?
Consultez votre médecin, continuez à vous protéger et contactez la Drass.

la drass vous informe
 **0 800 110 000**
appel gratuit de puis un poste fixe

Préfecture de La Réunion
Pôle régional santé publique et cohésion sociale
Direction régionale des affaires sanitaires et sociales

février 2006 - ne pas jeter sur la voie publique - image: lunan



Bibliographie et webographie

- [1] Harvey A, Martínez E, Pelegrino, JL, Guzmán, MG, Buchy P. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology* 2010; 8(12supp):S7
- [2] Hapuarachchi HC, Bandara KBAT, Sumanadasa SDM, Hapugoda MD, Lai YL, Lee KS, Abeyewickreme W. Re-emergence of Chikungunya virus in South-east Asia: virological evidence from Sri Lanka and Singapore. *Journal of General Virology* 2010; 91(4): 1067-76.
- [3] Lumsden WHR. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. General description and epidemiology. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1955; 49(1): 33-57.
- [4] Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1955; 49(1): 28-32.
- [5] Carey DE (1971). Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 1971; 26(3): 243.
- [6] Ripert C. *Epidémiologie des maladies parasitaires : Affections provoquées ou transmises par les arthropodes*. 1ère édition, Lassay les Chateaux : Edition Médicales internationales 2007. Chap 5: Infection à virus chikungunya .p: 506- 28.
- [7] Beran GW. *Handbook of zoonoses*. 2nd edition, Floride: CRC Press 1994. Chap 1: Bacterial zoonoses. p: 101-6.
- [8] Weaver SC, Osorio JE, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT. Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert review of vaccines* 2012; 11(9): 1087-1101.
- [9] (ICTV), *Classification des espèces conforme au plus récent rapport du comité international de taxonomie des virus*.
- [10] Arie J. *Principles and Practice of Clinical Virology*. Sixth editions, Chichester: John Wiley and Sons Ltd 2009. Chap 27: Alphaviruses. p: 643-5.
- [11] Weaver SC, Barrett AD. Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nature Reviews Microbiology* 2004; 2(10): 789-801.
- [12] Jose, Joyce, Snyder, Jonathan E, Kuhn, Richard JA. Structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. *Future microbiology* 2009; 4(7): 837-56.

- [13] Strauss JH, Strauss EG. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. *Microbiological reviews* 1994; 58(3): 491-562.
- [14] Pialoux G, Gauzer BA, Strobel M. Infection à virus Chikungunya: revue générale par temps d'épidémie. *Médecine et maladies infectieuses* 2006; 36(5): 253-63.
- [15] Simizu, B., Yamamoto K, Hashimoto K, Ogata T. Structural proteins of Chikungunya virus. *Journal of virology* 1984; 51(1): 254-8.
- [16] Mancini EJ, Clarke M, Gowen BE, Rutten T, Fuller SD. Cryo-electron microscopy reveals the functional organization of an enveloped virus, Semliki Forest virus. *Molecular cell* 2000; 5(2): 255-66.
- [17] Li L, Jose J, Xiang Y, Kuhn RJ, Rossmann MG. Structural changes of envelope proteins during alphavirus fusion. *Nature* 2010; 468(7324): 705-8.
- [18] Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *Journal of General Virology* 2007, 88(9): 2363-77.
- [19] Solignat M, Gay B, Higgs S, Briant L, Devaux C. Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus. *Virology* 2009; 393(2): 183-97.
- [20] Frolov I, Hardy R, Rice CM. Cis-acting RNA elements at the 5' end of Sindbis virus genome RNA regulate minus-and plus-strand RNA synthesis. *Rna* 2001; 7(11): 1638-51.
- [21] Grakoui ARASH, Levis ROBIN, Raju RAMASWAMY, Huang HV, Rice CM. A cis-acting mutation in the Sindbis virus junction region which affects subgenomic RNA synthesis. *Journal of virology* 1989; 63(12): 5216-27.
- [22] Leung JYS, Ng MML, Chu JJH. Replication of alphaviruses: a review on the entry process of alphaviruses into cells. *Advances in virology* 2011.
- [23] Issac THK, Tan EL, Chu JJH. Proteomic profiling of chikungunya virus-infected human muscle cells: reveal the role of cytoskeleton network in CHIKV replication. *Journal of proteomics* 2014; 108: 445-64.
- [24] Rathore AP, Haystead T, Das PK, Merits A, Ng ML, Vasudevan SG. Chikungunya virus nsP3 & nsP4 interacts with HSP-90 to promote virus replication: HSP-90 inhibitors reduce CHIKV infection and inflammation in vivo. *Antiviral research* 2014; 103, 7-16.

- [25] Singh SK, Unni SK. Chikungunya virus: host pathogen interaction. *Reviews in medical virology* 2011; 21(2): 78-88.
- [26] Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology* 2010; 8(7): 491.
- [27] Rana J, Rajasekharan S, Gulati S, Dudha N, Gupta A, Chaudhary VK, Gupta S. Network mapping among the functional domains of Chikungunya virus nonstructural proteins. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 2014; 82(10): 2403-2411.
- [28] Bisen PS, Raghuvanshi R. *Emerging epidemics: Management and control*. John Wiley & Sons 2013.
- [29] Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology* 2010; 8(7): 491.
- [30] Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1999; 60(2): 281-6.
- [31] Jupp PG, McIntosh BM. *Aedes furcifer* and other mosquitoes as vectors of chikungunya virus at Mica, northeastern Transvaal, South Africa. *J Am Mosq Control Assoc* 1990; 6(3):415-20.
- [32] Gould EA, Higgs S. Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2009; 103(2): 109-21.
- [33] McCrae AWR, Henderson BE, Kirya BG, Sempala SDK. Chikungunya virus in the Entebbe area of Uganda: isolations and epidemiology. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1971; 65(2): 152-68.
- [34] Tsetsarkin KA, Weaver SC. Sequential adaptive mutations enhance efficient vector switching by Chikungunya virus and its epidemic emergence. *PLoS pathogens* 2011; 7(12): e1002412.
- [35] Lamaury I. La fièvre dengue: une arbovirose au premier plan des préoccupations sanitaires mondiales. *Revue Francophone des Laboratoires* 2005;(374): 27-33.

- [36] Tsetsarkin KA, Chen R, Sherman MB, Weaver SC. Chikungunya virus: evolution and genetic determinants of emergence. *Current opinion in virology* 2011; 1(4): 310-7.
- [37] Thiboutot MM, Kannan S, Kawalekar OU, Shedlock DJ, Khan AS, Sarangan G, Muthumani K. Chikungunya: a potentially emerging epidemic. *PLoS neglected tropical diseases* 2010; 4(4): e623.
- [38] Reinert JF, Harbach RE, Kitching IJ. Phylogeny and classification of tribe Aedini (Diptera: Culicidae). *Zoological Journal of the Linnean Society* 2009; 157(4): 700-94.
- [39] <https://www.cdc.gov/dengue/resources/30Jan2012/aegyptifactsheet.pdf>, consulté le 30/01/2018. [En ligne]
- [40] <https://www.cdc.gov/dengue/resources/30Jan2012/albopictusfactsheet.pdf>, consulté le 30/01/2018. [En ligne]
- [41] Reinert JF. New classification for the composite genus *Aedes* (Diptera: Culicidae: Aedini), elevation of subgenus *Ochlerotatus* to generic rank, reclassification of the other subgenera, and notes on certain subgenera and species. *Journal of the American Mosquito Control Association-Mosquito News* 2000; 16(3): 175-88.
- [42] <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=9252>. Consulté le 10 avril 2018. [En ligne]
- [43] <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=2165>. Consulté le 10 avril 2018. [En ligne]
- [44] EID Méditerranée. Le cycle biologique du moustique, <http://www.eid-med.org/page/biologie-ecologie>, consulté le 01/02/2018. [En ligne]
- [45] Frimat P and Cleenewerk MB. Progrès en dermato allergologie. 1ère édition, Lille : John Libbey eurotext, 2004. Chap 7: Peau et moustique. p: 91-105.
- [46] <https://www.cdc.gov/dengue/resources/factSheets/MosquitoLifecycleFINAL.pdf>, consulté le 01/02/2018. [En ligne]
- [47] Dégallier N, Hervé JP, Travassos da Rosa AP, Sa GC. *Aedes aegypti* (L.): importance of its bioecology in the transmission of dengue and other arboviruses. I. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique et de ses filiales* 1988; 81(1): 97-110.
- [48] James AA. Molecular and biochemical analyses of the salivary glands of vector mosquitoes. *Bulletin de l'Institut Pasteur (France)* 1994.

- [49] Delatte H, Dehecq JS, Thiria J, Domerg C, Paupy C, Fontenille D. Geographic distribution and developmental sites of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) during a Chikungunya epidemic event. *Vector-Borne and zoonotic diseases* 2008; 8(1): 25-34.
- [50] Pourrut X, Nkoghé D, Souris M, Paupy C, Paweska J, Padilla C, Leroy EM. Rift Valley fever virus seroprevalence in human rural populations of Gabon. *PLoS neglected tropical diseases* 2010; 4(7): e763.
- [51] Hawley WA, Reiter P, Copeland RS, Pumpuni CB, Craig GB. *Aedes albopictus* in North America: probable introduction in used tires from northern Asia. *Science* 1987; 236(4805): 1114-6.
- [52] Russell BM, Kay BH, Shipton W. Survival of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) eggs in surface and subterranean breeding sites during the northern Queensland dry season. *Journal of medical entomology* 2001; 38(3): 441-5.
- [53] http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/#un_vecteur_redoutable consulté le 03/02/2018. [En ligne]
- [54] <http://www.eidatlantique.eu/page.php?P=147> consulté le 03/02/2018. [En ligne]
- [55] <http://tom-le-termite.over-blog.com/article-2368595.html>, consulté le 03/02/2018. [En ligne]
- [56] EID. La vie du moustique, <http://www.eid-rhonealpes.com/cycle.htm>, consulté le 03/02/2018. [En ligne]
- [57] Rodhain F, Perez C. Précis dentomologie médicale et vétérinaire. Ed. by Maloine SA Paris 1985; p: 458.
- [58] Hardy JL, Houk EJ, Kramer LD, Reeves WC. Intrinsic factors affecting vector competence of mosquitoes for arboviruses. *Annual review of entomology* 1983; 28(1): 229-62.
- [59] Mellor PS. Replication of arboviruses in insect vectors. *Journal of comparative pathology* 2000; 123(4): 231-47.

- [60] Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, Despres P. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PloS one* 2007; 2(11): e1168.
- [61] Beerntsen BT, James AA, Christensen BM. Genetics of mosquito vector competence. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2000; 64(1): 115-37.
- [62] Harrington LC, Fleisher A, Ruiz-Moreno D, Vermeulen F, Wa CV, Poulson RL, Scott TW. Heterogeneous feeding patterns of the dengue vector, *Aedes aegypti*, on individual human hosts in rural Thailand. *PLoS neglected tropical diseases* 2014; 8(8): e3048.
- [63] Xiao FZ, Zhang Y, Deng YQ, He S, Xie HG, Zhou XN, Yan YS. The effect of temperature on the extrinsic incubation period and infection rate of dengue virus serotype 2 infection in *Aedes albopictus*. *Archives of virology* 2014; 159(11): 3053-7.
- [64] Dubrulle M, Mousson L, Moutailler S, Vazeille M, Failloux AB. Chikungunya virus and *Aedes* mosquitoes: saliva is infectious as soon as two days after oral infection. *PloS one* 2009; 4(6): e5895.
- [65] Vega-Rua A, Zouache K, Caro V, Diancourt L, Delaunay P, Grandadam M, Failloux AB. High efficiency of temperate *Aedes albopictus* to transmit chikungunya and dengue viruses in the Southeast of France. *PloS one* 2013; 8(3): e59716.
- [66] Hawley WA (1988). The biology of *Aedes albopictus*. *Journal of the American Mosquito Control Association* 1988; Supplement 1: 1-39.
- [67] Eritja R, Escosa R, Lucientes J, Marques E, Roiz D, Ruiz S. Worldwide invasion of vector mosquitoes: present European distribution and challenges for Spain. *Biological invasions* 2005; 7(1): 87.
- [68] Gratz NG. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Medical and veterinary entomology* 2004; 18(3): 215-27.
- [69] Hanson SM, Craig Jr GB. Cold acclimation, diapause, and geographic origin affect cold hardiness in eggs of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Journal of medical entomology* 1994; 31(2): 192-201.

- [70] Denlinger DL, Yocum GD, Rinehart JP. Insect endocrinology. 1ère édition, London: Academic press 2011. Chap 10: Hormonal Control of Diapause. p: 430-63.
- [71] Bliss Jr AR, Gill JM. The Effects of Freezing on the Larvae of *Aedes Aegypti*l. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1933; 1(6): 583-8.
- [72] Tyagi BK, Hiriyan J. (2004). Breeding of Dengue Vector *Aedes aegypti* (Linnaeus) in Rural Thar Desert, North-western Rajasthan, India.
- [73] Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. Epidemiologic reviews 1995; 17(2): 321-35.
- [74] Toussaint JF, Kerkhofs P, De Clercq K. Influence des changements climatiques globaux sur la progression des arboviroses. Ann. Méd. Vét 2006; 150: 56-63.
- [75] <http://www.eidatlantique.eu/page.php?P=147> consulté le 21/02/2018. [En ligne]
- [76] <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-albopictus> consulté le 21/02/2018. [En ligne]
- [77] <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti> consulté le 21/02/2018. [En ligne]
- [78] Volk SM, Chen R, Tsetsarkin KA, Adams AP, Garcia TI, Sall AA, Maharaj PD. Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. Journal of virology 2010; 84(13): 6497-6504.
- [79] Schuffenecker I, Itman I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC, Biscornet L. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. PLoS medicine 2006; 3(7): e263.
- [80] Leroy EM, Nkoghe D, Ollomo B, Nze-Nkogue C, Becquart P, Grard G, De Lamballerie X. Concurrent chikungunya and dengue virus infections during simultaneous outbreaks, Gabon, 2007. Emerging infectious diseases 2009; 15(4): 591.
- [81] Moore DA, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, Kemp GE. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970. Annals of Tropical Medicine & Parasitology 1975; 69(1): 49-64.

- [82] Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP, Peyrefitte CN. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. *Journal of medical virology* 2004;74(2): 277-82.
- [83] Carey DE, Myers RM, DeRanitz CM, Jadhav M, Reuben R. The 1964 chikungunya epidemic at Vellore, South India, including observations on concurrent dengue. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1969; 63(4): 434-45.
- [84] Sarkar JK, Chatterjee SN, Chakravarti SK, Mitra AC. Chikungunya virus infection with haemorrhagic manifestations. *Indian Journal of Medical Research* 1965; 53(10): 921-5.
- [85] Thaung U, Ming CK, Swe T, Thein S. Epidemiological features of dengue and chikungunya infections in Burma. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 1975; 6(2): 276-83.
- [86] Serگون K1, Njuguna C, Kalani R, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS, et al. Seroprevalence of Chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78(2): 333-7.
- [87] Ratsitorahina M, Harisoa J, Ratovonjato J, Biacabe S, Reynes JM, Zeller H, Soares JL. Outbreak of dengue and Chikungunya fevers, Toamasina, Madagascar, 2006. *Emerging infectious diseases* 2008; 14(7): 1135.
- [88] Sissoko D, Malvy D, Giry C, Delmas G, Paquet C, Gabrie P, Pierre V. Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005–2006. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2008; 102(8): 780-6.
- [89] Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, Ille D. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005–2006. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2007; 77(4): 727-31.
- [90] Renault P, Josseran L, Pierre V. Chikungunya-related fatality rates, Mauritius, India, and Reunion Island. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(8): 1327.
- [91] Weaver SC. Arrival of chikungunya virus in the new world: prospects for spread and impact on public health. *PLoS neglected tropical diseases* 2014; 8(6): e2921.

- [92] Saxena SK, Singh M, Mishra N, Lakshmi V. Resurgence of chikungunya virus in India: an emerging threat. *Weekly releases (1997–2007)*. 2006; 11(32): 3019.
- [93] Peyrefitte CN, Rousset D, Pastorino BA, Pouillot R, Bessaud M, Tock F, Vessiere A. Chikungunya virus, Cameroon, 2006. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13(5): 768.
- [94] Kelvin AA. Outbreak of Chikungunya in the Republic of Congo and the global picture. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2011; 5(06): 441-4.
- [95] Kumar NP, Joseph R, Kamaraj T, Jambulingam P. A226V mutation in virus during the 2007 chikungunya outbreak in Kerala, India. *Journal of General Virology* 2008; 89(8): 1945-8.
- [96] Santhosh SR, Dash PK, Parida M, Khan M, Rao PV. Appearance of EI: A226V mutant Chikungunya virus in Coastal Karnataka, India during 2008 outbreak. *Virology journal* 2009; 6(1): 172.
- [97] AbuBakar S, Sam IC, Wong PF, MatRahim N, Hooi PS, Roslan N. Reemergence of endemic chikungunya, Malaysia. *Emerging infectious diseases* 2007; 13(1): 147.
- [98] Alibert A, Pfannstiel A, Grangeon JP. Chikungunya outbreak in New Caledonia in 2011 Status report as at 22 August 2011. *Surveillance et réponse* 2011; 3–9.
- [99] Kawashima KD, Suarez LAC, Labayo HKM, Liles VR, Salvoza NC, Klinzing DC, Natividad FF. Complete genome sequence of chikungunya virus isolated in the Philippines. *Genome announcements* 2014; 2(3): e00336-14.
- [100] Bottieau E, Van Esbroeck M, Cnops L, Clerinx J, Van Gompel A. Chikungunya infection confirmed in a Belgian traveller returning from Phuket (Thailand) 2009.
- [101] Fusco FM, Puro V, Di AC, Nicastri E, Carannante N, Faella FS, Ippolito G. Cases of Chikungunya fever in Italy in travellers returning from the Indian Ocean and risk of introduction of the disease to Italy. *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive* 2006; 14(4): 238-45.
- [102] Receveur M, Ezzedine K, Pistone T, Malvy D. Chikungunya infection in a French traveller returning from the Maldives, October, 2009. *Eurosurveillance* 2010; 15(8): 19494.

- [103] Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Silvi G. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *The Lancet* 2007; 370(9602): 1840-6.
- [104] Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souares Y, Failloux AB, Desprès P. Chikungunya virus, southeastern France. *Emerging infectious diseases* 2011; 17(5): 910.
- [105] Bonilauri P, Bellini R, Calzolari M, Angelini R, Venturi L, Fallacara F, Dottori M. Chikungunya virus in *Aedes albopictus*, Italy. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(5): 852.
- [106] Moutailler S, Barre H, Vazeille M, Failloux AB. Recently introduced *Aedes albopictus* in Corsica is competent to Chikungunya virus and in a lesser extent to dengue virus. *Tropical Medicine & International Health* 2009; 14(9): 1105-9.
- [107] Zouache K, Fontaine A, Vega-Rua A, Mousson L, Thiberge JM, Lourenco-De-Oliveira R, Failloux AB. Three-way interactions between mosquito population, viral strain and temperature underlying chikungunya virus transmission potential. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 2014; 281(1792): 20141078.
- [108] Chaves TDSS, Pellini ACG, Mascheretti M, Jahnel MT, Ribeiro AF, Rodrigues SG, Boulos M. Travelers as sentinels for chikungunya fever, Brazil. *Emerging infectious diseases* 2012; 18(3): 529.
- [109] 109. Gibney KB, Fischer M, Prince HE, Kramer LD, St George K, Kosoy OL, Staples JE. Chikungunya fever in the United States: a fifteen year review of cases. *Clinical infectious diseases* 2011; 52(5): e121-e126.
- [110] Izri A, Bitam I, Charrel RN. First entomological documentation of *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse, 1894) in Algeria. *Clinical Microbiology and Infection* 2011; 17: 1116–8.
- [111] Lafri I, Bitam I, Beneldjouzi A, Benmahdi MH. An inventory of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Algeria. *Bull. Soc. Zool. Fr* 2014; 139(1-4): 255-61.

- [112] Bennouna A, Balenghien T, El Rhaffouli H, Schaffner F, Garros C, Gardès L. First record of *Stegomyia albopicta* (=Aedes albopictus) in Morocco: a major threat to public health in North Africa *Med Vet Entomol* 2017; 31(1):102-06.
- [113] Couderc T, Lecuit M. Focus on Chikungunya pathophysiology in human and animal models. *Microbes and infection* 2009; 11(14-15): 1197-205.
- [114] Kam YW, Ong EK, Rénia L, Tong JC, Ng LF. Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. *Microbes and infection* 2009; 11(14-15): 1186-96.
- [115] Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, Frenkiel MP. Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS pathogens* 2007; 3(6): e89.
- [116] Pardigon N. The biology of chikungunya: A brief review of what we still do not know. *Pathologie Biologie* 2009; 57(2): 127-132.
- [117] Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS neglected tropical diseases* 2012; 6(3): e1446.
- [118] Ng LF, Chow A, Sun YJ, Kwek DJ, Lim PL, Dimatatac F, Kourilsky P. IL-1 β , IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. *PloS one* 2009; 4(1): e4261.
- [119] Das T, Jaffar-Bandjee MC, Hoarau JJ, Trotot PK, Denizot M, Lee-Pat-Yuen G, Alessandri JL. Chikungunya fever: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Progress in neurobiology* 2010; 91(2): 121-9.
- [120] Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoi-Mbiguino A, Leroy EM. The acute phase of Chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *Journal of Infectious Diseases* 2010; 204(1): 115-23.
- [121] Gérardin P, Perrau J, Fianu A, Favier F. Determinants of Chikungunya virus in the Reunion Island: results of the Serochik seroprevalence survey, August-October 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008; 38: 361-3.

- [122] Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, Renault P, Moscetti F, Ledrans M, Pierre V. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS neglected tropical diseases* 2009; 3(3): e389.
- [123] Jeandel P, Josse R, Durand JP . Exotic viral arthritis: role of alphavirus. *Medecine tropicale: revue du Corps de sante colonial* 2004; 64(1): 81-8.
- [124] Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2010; 104(2): 89-96.
- [125] Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, Sugunan AP, Singh SS, Rai SK, Guruprasad DR. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2010; 104(6): 392-9.
- [126] Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, Charrel R. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine* 2007; 86(3): 123-37.
- [127] Bandyopadhyay D, Ghosh SK. Mucocutaneous manifestations of Chikungunya fever. *Indian journal of dermatology* 2010; 55(1): 64.
- [128] Reddy V, Mani RS, Desai A, Ravi V. Correlation of plasma viral loads and presence of Chikungunya IgM antibodies with cytokine/chemokine levels during acute Chikungunya virus infection. *Journal of medical virology* 2014; 86(8): 1393-1401.
- [129] Schilte C, Couderc T, Chretien F, Sourisseau M, Gangneux N, Guivel-Benhassine F, Arenzana-Seisdedos F. Type I IFN controls chikungunya virus via its action on nonhematopoietic cells. *Journal of Experimental Medicine* 2010; jem-20090851.
- [130] Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis & Rheumatology* 2008; 58(9): 2921-2.

- [131] Bouquillard É, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine* 2009; 76(6): 654-7.
- [132] Dominguez M, Economopoulou A, Sissoko D. Formes atypiques de chikungunya en période épidémique, La Réunion, France, 2005-2006. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2008; vol. 38-39-40: 349-52.
- [133] Wielanek AC, De Monredon J, El Amrani M, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-Barre syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology* 2007; 69(22): 2105-7.
- [134] Arpino C, Curatolo P, Rezza G. Chikungunya and the nervous system : what we do and do not know. *Rev. Med. Virol* 2009; 19 : 121-9.
- [135] Sharda M, Meena H. Neurological complications in Chikungunya fever. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2007; 55: 765-9.
- [136] Jaffar-Bandjee MC, Ramful D, Gauzere BA, Hoarau JJ, Krejbich-Trotot P, Robin S, Gasque P. Emergence and clinical insights into the pathology of Chikungunya virus infection. *Expert review of anti-infective therapy* 2010; 8(9): 987-96.
- [137] Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, Quatresous I. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Reunion. *Epidemiology & Infection* 2009; 137(4): 534-41.
- [138] Solanki BS, Arya SC, Maheshwari P. Chikungunya disease with nephritic presentation. *International journal of clinical practice* 2007; 61(11): 1941
- [139] Blanchet E, Reix G, Garnier PP, Kwiatek S, Huguenin B, Faulques B, Becquart JP. Severe acute hepatitis during Chikungunya virus infection on Reunion Island. *Liver International* 2006; 26: 55.
- [140] Tandale BV, Sathe PS, Arankalle VA, Wadia RS, Kulkarni R, Shah SV, Mishra AC. Systemic involvements and fatalities during Chikungunya epidemic in India, 2006. *Journal of Clinical Virology* 2009; 46(2): 145-9.

- [141] Reboux AH, Lebrun G, Garnier P, Drouet D, Pac-Soo AM, Lefort Y, Gaüzère BA. Hépatites aiguës graves lors de l'infection à virus chikungunya (CHK) : à propos de cinq cas en service de réanimation à Saint-Denis de la Réunion. *Bull Soc Path Exot*, T99 2006; 2 : 7-8.
- [142] Haas H, Robin S, Ramful D, Houdon L, Minodier P, Gérardin P. Infections à virus Chikungunya chez l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2009; 16: S72-9.
- [143] Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, Fourmaintraux A. Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus. *La Presse Médicale* 2006; 35(11-C1): 1656-8.
- [144] Lenglet Y, Barau G, Robillard PY, Randrianaivo H, Michault A, Bouveret A, Schuffenecker I. Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-fœtale: Étude dans un contexte d'épidémie en 2005-2006 à l'île de la Réunion. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2006; 35(6): 578-83.
- [145] Ernould S, Walters H, Alessandri JL, Llanas B, Jaffar MC, Robin S, Combes JC. Aspects pédiatriques de l'épidémie de Chikungunya à l'île de la Réunion. *Archives de pédiatrie* 2008; 15(3), 253-62.
- [146] Robin S, Ramful D, Zettor J, Robert S, Marichy J, Benhamou L, Jaffar M-C, Walters H, Nyombe P. Dermatoses bulleuses graves chez l'enfant lors d'une épidémie de Chikungunya à la Réunion : à propos de 13 cas. *Bull. Soc Path Exot*, T99 2006; 2 : 6.
- [147] Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, Le Roux K. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS medicine* 2008; 5(3): e60.
- [148] Gérardin P, Fianu A, Malvy D, Mussard C, Boussaïd K, Rollot O, Favier F. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC medicine* 2011; 9(1): 5.
- [149] Alla SAO, Combe B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011; 25(3): 337-46.
- [150] Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *The Lancet* 2012; 379(9816): 662-671.

- [151] Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical infectious diseases* 2009; 49(6): 942-8.
- [152] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1253648/fr/diagnostic-biologique-direct-precoce-du-chikungunya-par-detection-genomique-du-virus-avec-rt-pcr-transcription-inverse-et-amplification-genique-par-reaction-de-polymerisation-en-chaine. consulté le 20/03/2018. [En ligne]
- [153] Rosen L, Drouet MT, Deubel V. Detection of chikungunya 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.
- [154] Prado I, Rosario D, Bernardo L, Álvarez M, Rodríguez R, Vázquez S, Guzmán MG. PCR detection of chikungunya virus using dried whole blood spotted on filter paper. *Journal of virological methods* 2005; 125(1): 75-81.
- [155] Matheus S, Meynard JB, Lacoste V, Morvan J, Deparis X. Use of capillary blood samples as a new approach for diagnosis of chikungunya virus infection. *Journal of clinical microbiology* 2007; 45(3): 887-90.
- [156] mondiale de la Santé, O. (2015). Guide pratique sur l'application du Règlement relatif au Transport des matières infectieuses 2015-2016, en vigueur le 1er janvier 2015.
- [157] Nakouné E, Finance C, Le Faou A. Le virus chikungunya. *Annales de biologie clinique* 2007; 65: 349-56.
- [158] Naresh Kumar CVM and Sai Gopal DVR. Isolation and diagnosis of chikungunya virus causing outbreaks in Andhra Pradesh, India. *The Journal of Clinical and Scientific Research* 2013; 2: 2-7.
- [159] Pyndiah MN, Pursem V, Meetoo G, Daby S, Ramuth V, Bhinkah P, Paratian U. Chikungunya virus isolation using simplified cell culture technique in Mauritius. *Med Trop (Mars)* 2012; 72: 63-5.
- [160] [.http://www.chikungunyavirusnet.com/diagnosis.html](http://www.chikungunyavirusnet.com/diagnosis.html). Consulté le 20/03/2018. [En ligne]

- [161] Pongsiri P, Praianantathavorn K, Theamboonlers A, Payungporn S, Poovorawan Y. Multiplex real-time RT-PCR for detecting chikungunya virus and dengue virus. *Asian Pacific journal of tropical medicine* 2012; 5(5): 342-6.
- [162] Pastorino B, Bessaud M, Grandadam M, Murri S, Tolou HJ, Peyrefitte CN. Development of a TaqMan® RT-PCR assay without RNA extraction step for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. *Journal of virological methods* 2005; 124(1-2): 65-71.
- [163] <http://www.ilm.pf/PCRtempsreel>. consulté le 21/03/2018. [En ligne]
- [164] https://www.has_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201302/rapport_chikungunya_vd.pdf. consulté le 21/03/2018. [En ligne]
- [165] Panning M, Grywna K, Van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. *Emerging infectious diseases* 2008; 14(3): 416.
- [166] Johnson BK. O'nyong-nyong virus disease. *The arboviruses: epidemiology and ecology* 1988; 3: 217-23.
- [167] Calisher CH, El-Kafrawi AO, Mahmud MAD, da Rosa AT, Bartz CR, Brummer-Korvenkontio M, Suharyono W. Complex-specific immunoglobulin M antibody patterns in humans infected with alphaviruses. *Journal of clinical microbiology* 1986; 23(1): 155-9.
- [168] Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA: III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *The Journal of Immunology* 1972; 109(1): 129-135.
- [169] Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *European journal of internal medicine* 2012; 23(4): 325-9.
- [170] Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, Frenkiel MP. Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS pathogens* 2007; 3(6): e89.
- [171] Renapurkar DK. Efficacy of chloroquine in management of chikungunya: a phase IV clinical trial. *Int J Pharm Bio Sci* 2011; 2: 407-12.

- [172] Kaur P, Chu JJH. Chikungunya virus: an update on antiviral development and challenges. *Drug discovery today* 2013; 18(19-20): 969-83.
- [173] Parashar D, Cherian S. Antiviral perspectives for chikungunya virus. *BioMed Research International* 2014.
- [174] Delogu I, Pastorino B, Baronti C, Nougairède A, Bonnet E, de Lamballerie X. In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. *Antiviral research* 2011; 90(3): 99-107.
- [175] Pohjala L, Utt A, Varjak M, Lulla A, Merits A, Ahola T, Tammela P. Inhibitors of alphavirus entry and replication identified with a stable Chikungunya replicon cell line and virus-based assays. *PloS one* 2011; 6(12): e28923.
- [176] Caplen NJ, Zheng Z, Falgout B, Morgan RA. Inhibition of viral gene expression and replication in mosquito cells by dsRNA-triggered RNA interference. *Molecular Therapy* 2001; 6(2): 243-251.
- [177] O'Brien L. Inhibition of multiple strains of Venezuelan equine encephalitis virus by a pool of four short interfering RNAs. *Antiviral research* 2007; 75(1): 20-29.
- [178] Dash PK, Tiwari M, Santhosh SR, Parida M, Rao PL. RNA interference mediated inhibition of Chikungunya virus replication in mammalian cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2008; 376(4): 718-22.
- [179] Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, Jouan A, Crance JM. In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon- α and ribavirin combination. *Antiviral research* 2004; 61(2): 111-7.
- [180] Ravichandran R, Manian M. Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2008; 2(02): 140-2.
- [181] Khan M, Dhanwani R, Patro IK, Rao PVL, Parida MM. Cellular IMPDH enzyme activity is a potential target for the inhibition of Chikungunya virus replication and virus induced apoptosis in cultured mammalian cells. *Antiviral research* 2011; 89(1): 1-8.

- [182] Gardner J, Anraku I, Le TT, Larcher T, Major L, Roques P, Suhrbier A. Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice. *Journal of virology* 2010; 84(16): 8021-32.
- [183] Ozden S, Lucas-Hourani M, Ceccaldi PE, Basak A, Valentine M, Benjannet S, Desprès P. Inhibition of Chikungunya Virus Infection in Cultured Human Muscle Cells by Furin Inhibitors IMPAIRMENT OF THE MATURATION OF THE E2 SURFACE GLYCOPROTEIN. *Journal of Biological Chemistry* 2008; 283(32): 21899-908.
- [184] Plante K, Wang E, Partidos CD, Weger J, Gorchakov R, Tsetsarkin K, Osorio JE. Novel chikungunya vaccine candidate with an IRES-based attenuation and host range alteration mechanism. *PLoS pathogens* 2011; 7(7): e1002142.
- [185] Partidos CD, Paykel J, Weger J, Borland EM, Powers AM, Seymour R, Osorio JE. Cross-protective immunity against o 'nyong-nyong virus afforded by a novel recombinant chikungunya vaccine. *Vaccine* 2012; 30(31): 4638-43.
- [186] Brandler S, Ruffié C, Combredet C, Brault JB, Najburg V, Prevost MC, Tangy F. A recombinant measles vaccine expressing chikungunya virus-like particles is strongly immunogenic and protects mice from lethal challenge with chikungunya virus. *Vaccine* 2013; 31(36): 3718-25.
- [187] Muthumani K, Lankaraman KM, Laddy DJ, Sundaram SG, Chung CW, Sako E, Vijayachari P. Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against Chikungunya virus. *Vaccine* 2008; 26(40): 5128-34.
- [188] Akahata W, Yang ZY, Andersen H, Sun S, Holdaway HA, Kong WP, Nabel GJ. A virus-like particle vaccine for epidemic Chikungunya virus protects nonhuman primates against infection. *Nature medicine* 2010; 16(3): 334.
- [189] Chang LJ, Dowd KA, Mendoza FH, Saunders JG, Sitar S, Plummer SH, Bailer RT. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet* 2014; 384(9959): 2046-52.
- [190] . Powers AM. Vaccine and Therapeutic Options To Control Chikungunya Virus. *Clinical microbiology reviews* 2018; 31(1): e00104-16.

- [191] Wang E, Volkova E, Adams AP, Forrester N, Xiao SY, Frolov I, Weaver SC. Chimeric alphavirus vaccine candidates for chikungunya. *Vaccine* 2008; 26(39): 5030-9.
- [192] 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.
- [193] Dehecq JS, Thiria J, Fohr G, Delatte H, Fontenille D, Domerg C, Gaüzère BA. Impact entomologique des campagnes de sensibilisation à la destruction des gîtes larvaires à la Réunion (Kass moustik). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 2007; 100(5-Spécial Colloque).
- [194] INVS Dossier spécial Chikungunya : point sur les connaissances et la conduite à tenir. Document réservé aux professionnels de santé, juin 2008).
- [195] Duvallet G and De Gentile L, Protection personnelle antivectorielle, 1ère édition. Marseille : IRD Editions 2012, p:352.
- [196] Combemale P. La prescription des répulsifs. *Med Trop* 2011; 61: 99-103.
- [197] Bajjou T, Sekhsokh Y, Reggad A, Hilali F, Elkochri S, Laraqui A, Nadia Touil N, Idrissi Lahlou A, Mahassine F. Chikungunya infection confirmed in a Moroccan traveller returning from Bangladesh. *Int J Res Med Sci* 2018; 6:343-6.
- [198] Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012; 379:662-71.
- [199] Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(5):319-27.
- [200] Diop D, Meseznikov G, Sanicas M. Chikungunya Outbreaks from 2000 to 2015: A Review. *MOJ Public Health* 2015; 2(6):00043.
- [201] Icdrr B. First identified outbreak of chikungunya in Bangladesh, 2008. *Health Sci Bull* 2009; 7:1-6.
- [202] Khatun S, Chakraborty A, Rahman M, Nasreen Banu N, Rahman MM, Hasan SM. An outbreak of chikungunya in rural Bangladesh, 2011. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(7):e0003907.

- [203] Hassan R, Rahman MM, Moniruzzaman M, Rahim A, Barua S, Biswas R. Chikungunya-an emerging infection in Bangladesh: a case series. *J Med Case Rep* 2014; 8:67.
- [204] Robert Herriman. Dhaka chikungunya outbreak nears 3, 0001, *Outbreak News today*, 2017. Available at <http://outbreaknewstoday.com/dhakachikungunya-outbreak-nears-3000/>. Accessed oct 25, 2017.
- [205] Cabral-Castro MJ, Cavalcanti MG, Peralta RHS, Peralta JM. Molecular and serological techniques to detect co-circulation of DENV, ZIKV and CHIKV in suspected dengue-like syndrome patients. *J Clinic Virolog* 2016; 82(2016):108-11.
- [206] WHO. Chikungunya: case definitions for acute, atypical and chronic cases. Conclusions of an expert consultation, Managua, Nicaragua, 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90:410-4.
- [207] Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)* 1956; 54:177-91.
- [208] McSweeney E, Weaver SC, Lecuit M, Frieman M, Morrison TE, Hrynkow S. “The global virus network: challenging chikungunya” *Antiviral Res* 2015; 120:147-52.
- [209] Tyagi D, Gauri LA, Fatima Q, Khularia R. Study of clinical spectrum of chikungunya of recent outbreak 2010 in western Rajasthan and their 2 years follow up. *J Assoc Physicians Ind* 2016; 64(1):153-4.
- [210] Rauf M, Fatima-Tuz-Zahra, Manzoor S, Mehmood A, Bhatti S. Outbreak of chikungunya in Pakistan. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(3):258.
- [211] Honório NA, Câmara DC, Calvet GA, Brasil P. Chikungunya: an arbovirus infection in the process of establishment and expansion in Brazil. *Cad Saude Publ* 2015; 31:906.
- [212] Khatun S, Chakraborty A, Rahman M, Nasreen Banu N, Rahman MM, Hasan SM. An outbreak of chikungunya in rural Bangladesh, 2011. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(7):e0003907.
- [213] Herriman R, Dhaka chikungunya outbreak nears 3,000, *Outbreak News today*, 2017. Available at <http://outbreaknewstoday.com/dhaka-chikungunyaoutbreak-nears-3000/>. Accessed oct 25, 2017[En ligne].

- [214] WHO. Chikungunya in the WHO european region, Fact-sheet, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. Available at http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/246164/Fact-sheetChikungunya-Eng.pdf?ua=1. Accessed oct 25, 2017 [En ligne].
- [215] Beltrame A, Angheben A, Bisoffi Z, Monteiro G, Marocco S, Calleri G. Imported Chikungunya Infection, Italy. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(8):1264.
- [216] Hochedez P, Jaureguiberry S, Debruyne M, Bossi P, Hausfater P, Brucker G. Chikungunya infection in travelers. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(10):1565-7.
- [217] Nicoletti L, Ciccozzi M, Marchi A, Fiorentini C, Martucci P, D'Ancona F. Chikungunya and dengue viruses in travelers. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(1):177-8.
- [218] Rahim MA, Uddin KN. Chikungunya: an emerging viral infection with varied clinical presentations in Bangladesh: Reports of seven cases, *BMC Res Notes* 2017; 10:410.
- [219] Scott C, Weaver, Marc Lecuit. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *N Eng J Med* 2015; 372(13):1231-9.
- [220] Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Macini P. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill* 2007; 12(9).
- [221] Delisle E, Rousseau C, Broche B, Leparac-Goffart I, L'Ambert G, Cochet A. Chikungunya outbreak in Montpellier France, September to October 2014. *Euro Surveill* 2015; 20(17):21108.

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

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن 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 احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2018

أطروحة رقم: 66

مرض شيكونغونيا بصدد حالة واحدة ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: محمد أمين سهلاوي

المزاد في: 01 يناير 1993 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الزعجة – التهاب المفاصل – مسكنات – وقاية –
شيكونغونيا.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كاووزي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية