

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 37

**ARBOVIRUS :  
EMERGENCE ET DIAGNOSTIC**

**THESE**

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

**PAR**

**Mme. Bouchra MAHBOUB**  
*Née le 28 Mai 1991 à Casablanca*

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

**MOTS CLES** : Arbovirus – Transmission – Voyage – Emergence –  
Diagnostic.

**JURY**

<b>Mr. A. GAOUZI</b> Professeur de Pédiatrie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. Y. SEKHSOKH</b> Professeur de Microbiologie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. S. EL HAMZAOUI</b> Professeur de Microbiologie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mme. S. TELLAL</b> Professeur de Biochimie		
<b>Mme. M. CHADLI</b> Professeur de Microbiologie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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



**ADMINISTRATION :**

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i><u>Clinique Royale</u></i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

### Décembre 1989

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

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

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

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

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA 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

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

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA 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

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

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la  
FMPA  
Gynécologie Obstétrique





### 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. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE 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. BAHIRI Rachid

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  
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAoui Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
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 générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
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\*

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

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

Chirurgie plastique et réparatrice  
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\*  
 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\*

Toxicologie  
 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.

#### **\*Enseignants Militaires**

### **DECEMBRE 2014**

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

#### **\*Enseignants Militaires**

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

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



## **AOUT 2015**

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## **JANVIER 2016**

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

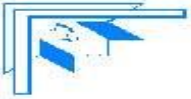
## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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





# *Dédicaces*



***A Allah***

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde.*

***A la mémoire de mon père,***

*La vie a voulu que tu ne sois plus à mes côtés en ce jour, mais ton  
départ loin de m'affaiblir, il m'a renforcé face aux épreuves  
de la vie et m'a permis d'arriver à cette étape.  
Puisse l'Eternel Dieu tout puissant t'accorde le repos éternel.*

***A ma mère,***

*Celle à qui je dois tout, même ma vie, merci de me rendre  
exceptionnelle à tes yeux, c'est le plus beau cadeau  
que l'on puisse offrir.*

*Tes prières et ta bénédiction sont pour moi les piliers fondateurs  
de ce que je suis et de ce que je fais. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce  
à toi je deviens pharmacienne. En ce jour mémorable, pour toi ainsi que  
pour moi, Je te dédie cette thèse, en témoignage de ma vive reconnais-  
sance et de mon amour éternel. Puisse Dieu, le tout puissant, te préser-  
ver et te procurer santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te com-  
bler à mon tour et te rendre un minimum de ce que je te dois.*

***A mon frère MAHBOUB Achraf***

*A travers ce travail, je t'exprime tout mon amour et mon affection. Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût. Je te remercie pour tout ce que tu es, et je te dédie cette thèse, en témoignage de la profonde gratitude, le respect et l'amour de la grande sœur que je suis.*

***A mes chères amies KERROUMY Laila  
et OUADGHIRI Ouïam***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et amour et pour tous les beaux moments qu'on a partagé.*

*Je vous souhaite une florissante santé, un prospère avenir et une vie couronnée de succès*

***A Mon mari Rafik,***

*Ton amour est un don d'Allah*

*Par ta présence, ton soutien et tes encouragements,  
tu as toujours su me ressourcer dans les moments les plus délicats,  
d'angoisse, de doute et de stress.*

*Merci pour tes conseils, ta tolérance et surtout ta patience  
avec moi pendant ma préparation de cette thèse.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'estime  
que j'ai pour toi et de mon amour sincère et fidèle.*

*Que Dieu le tout puissant Bénisse  
notre foyer et nous accorde un avenir meilleur.*

***A ma très chère tante MAHBOUB Meriem,***

*Plus qu'une tante pour moi, une deuxième mère  
Ce travail est le fruit de ton soutien, de ton amour,  
et de tes encouragements. Aujourd'hui j'aimerais t'offrir la récompense  
de tes efforts en te disant en toute la fierté et le bonheur que j'ai de  
t'avoir comme tante. Merci d'avoir toujours été là pour moi.  
J'espère que tu trouveras dans ce travail, une infime partie de ma re-  
connaissance éternelle. Que DIEU t'accorde longue vie auprès de tes  
enfants.*

***A mes très chers beaux-parents,***

*Vous m'avez accueillie non pas en tant que belle fille mais  
comme votre propre fille. Je vous remercie pour vos sacrifices, votre sou-  
tien constant, votre tolérance et votre bonté exceptionnelle.*

*En témoignage de l'affection, du respect et de l'amour  
que je vous porte, je vous dédie ce travail*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous procurer santé,  
bonheur et longue vie.*

***A ma belle sœur Fatima-Ezzahra,***

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères  
pour t'exprimer mon affection et mes pensées,*

*Tu es pour moi une sœur sur qui je peux compter. Je te dédie ce travail à  
toi et Aya et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

***A ma très chère amie IAHRICHI Kenza,***

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié  
et des merveilleux moments que nous avons passés ensemble,*

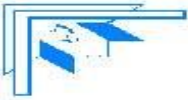
*Merci d'avoir toujours été là, pour me remonter le moral chaque fois que  
le courage manquait, En témoignage de mon affection la plus sincère, je  
te dédie cette thèse, et je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite,*

*Puisse Dieu exhausser tes vœux les plus chers.*

***A tous les membres de ma famille***

*Veillez trouver dans ce travail l'expression  
de mon respect le plus*

*profond et mon affection la plus sincère.*



# *Remerciements*



***A Notre maître et Président du jury***

***Monsieur Ahmed, GAOUZI***

***Professeur de pédiatrie***

*Nous sommes très honorés de votre participation autant  
que président du jury de cette thèse malgré vos nombreuses préoccupations.*

*Veillez trouver aussi l'expression de notre profonde gratitude  
et de notre admiration pour l'homme que vous êtes d'abord,  
pour l'homme de science exerçant son métier  
avec abnégation et rigueur.*

*Un simple mot de merci n'est pas suffisant  
pour vous exprimer notre grande estime.*

***A notre maitre et rapporteur de thèse***  
***Monsieur le professeur Yassine SEKHSOKH***  
***Professeur de microbiologie***

*Ce fut un énorme plaisir de travailler à vos côtés  
et de vous avoir eu comme encadrant.*

*Votre rigueur, votre professionnalisme ainsi que votre qualité  
d'enseignement me serviront toujours de modèle*

*Je vous remercie pour votre aide et votre disponibilité.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect*

*A notre maitre et juge de thèse*  
*Madame le professeur Saida TELLAL*  
*Professeur de biochimie.*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse  
et la spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

*A notre maitre et juge de thèse*  
*Madame le professeur Mariama CHADLI*  
*Professeur de microbiologie*

*Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse.*  
*Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de*  
*votre souci du devoir envers vos étudiants.*  
*Veillez acceptez Madame le professeur, ma profonde reconnaissance*  
*et mes remerciements les plus sincères.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame le professeur Sakina ELHAMZAOUI*

*Professeur de microbiologie*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse  
et la spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Structure morphologique du virus de la <i>dengue</i> .....	13
<b>Figure 2 :</b> Structure génomique du virus de la <i>dengue</i> .....	14
<b>Figure 3 :</b> Carte représentant la distribution d' <i>Ae. Aegypti</i> dans le monde.....	21
<b>Figure 4 :</b> Cycle de transmission du virus de la <i>dengue</i> .....	23
<b>Figure 5 :</b> Carte représentant les zones à risque de transmission du virus de la <i>dengue</i> .....	26
<b>Figure 6 :</b> Structure génomique du virus <i>West Nile ou Nil occidenta</i> .....	27
<b>Figure 7 :</b> Image de <i>Culex Pipiens</i> .....	30
<b>Figure 8 :</b> Représentation schématique du cycle du virus <i>West Nile ou Nil occidental</i> [45] .....	33
<b>Figure 9 :</b> Distribution des cas d'infection à virus <i>West Nile</i> en Europe et dans le bassin méditerranéen.....	35
<b>Figure 10:</b> Structure du virus <i>Chikungunya</i> .....	38
<b>Figure 11 :</b> Structure génomique du virus <i>Chikungunya</i> .....	39
<b>Figure 12 :</b> Image des vecteurs <i>A.Albopictus et A.Aegypti</i> .....	41
<b>Figure 13 :</b> Deux cycles de transmission du virus <i>Chikungunya</i> de deux espèces de moustiques [67] .....	44
<b>Figure 14 :</b> Structure du virus de la <i>fièvre jaune</i> .....	51
<b>Figure 15:</b> Image d' <i>Haemagogus</i> .....	52
<b>Figure 16 :</b> Cycle de transmission de la <i>fièvre jaune</i> .....	54

<b>Figure 17 :</b> Carte de répartition géographique du virus de la <i>fièvre jaune</i> .....	56
<b>Figure 18 :</b> Schéma de transmission de la maladie vectorielle .....	71
<b>Figure 19 :</b> Image montrant le mode de transmission de la maladie .....	72
<b>Figure 20 :</b> Schéma simplifié d'un triple emballage.....	83
<b>Figure 21 :</b> Trois principales étapes de PCR .....	86
<b>Figure 22 :</b> Cinétique des marqueurs biologiques au cours d'une infection par le <i>DENV</i> .....	90

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Principales familles des arbovirus .....	10
<b>Tableau II</b> : Épisodes cliniques de l'infection à virus <i>West-Nile</i> au Maroc.....	37
<b>Tableau III</b> : Tableau résumant la situation épidémiologique en France et en Europe.....	50
<b>Tableau IV</b> Principales caractéristiques génomiques des familles des arbovirus. ....	66
<b>Tableau V</b> : Caractéristiques des principaux arbovirus .....	67
<b>Tableau VI</b> : Principaux arbovirus à l'origine de syndromes aigus fébriles.....	75
<b>Tableau VII</b> : Principaux arbovirus à l'origine de syndromes hémorragiques.....	77
<b>Tableau VIII</b> : Principaux arbovirus à l'origine de syndromes encéphaliques.....	78

## LISTE D'ABREVIATIONS

<b>ADNc</b>	: Acide Désoxyribonucléique Complémentaire
<b><i>Ae</i></b>	: <i>Aedes</i>
<b>AES</b>	: Accident d'exposition au sang
<b>ARN</b>	: Acide ribonucleique
<b>ARS</b>	: Agence Régionale de santé
<b>Asn</b>	: Asparagine
<b>CDC</b>	: Caisse des dépôts et consignations
<b><i>CHIKV</i></b>	: <i>Chikungunya Virus</i>
<b><i>DENV</i></b>	: <i>Dengue virus</i>
<b>DH</b>	: Dengue Hémorragique
<b>ECP</b>	: Effet Cytopathogène
<b><i>EEE</i></b>	: <i>Est Encéphalitis Equine</i>
<b>EIA</b>	: Energy Information Administration
<b><i>EJ</i></b>	: <i>Encephalite Japonaise</i>
<b>GIEC</b>	: Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat
<b>IFNs</b>	: Interferons
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline M
<b>InVS</b>	: Institut de veille sanitaire
<b>LLC-MK2</b>	: Rhesus monkey kidney cells

<b>MVE</b>	: <i>Encephalite de Murray Valley</i>
<b>NASBA</b>	: Nucleic Acid Sequence Based Amplification
<b>NFS</b>	: Numération de formule sanguine
<b>NTPase</b>	: Nucléotide triphosphatase
<b>OIE</b>	: Organisation mondiale de la santé animale
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de santé
<b>ORF</b>	: Open Reading Frame
<b>PCR</b>	: Polymérase chain reaction
<b>prM</b>	: Proteine M
<b>RDC</b>	: République Démocratique du Congo
<b>RE</b>	: Reticulum endoplasmique
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcription polymérase chain reaction
<b>STAT1</b>	: Transducteur de signal et de l'activateur de transcription 1
<b>STAT2</b>	: Transducteur de signal et de l'activateur de transcription 2
<b>STS</b>	: Severe Thrombocytopenia Syndrome
<b>TDR</b>	: Tests de diagnostic rapide
<b>USA</b>	: United States of America
<b>VNO</b>	: <i>Virus du Nil Occidental</i>
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation
<b>WN</b>	: <i>West Nile</i>

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
<b>I. HISTORIQUE .....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>II. CLASSIFICATION .....</b>	<b>8</b>
<b>III. EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>12</b>
1. Virus de la <i>dengue</i> : .....	12
1.1. Agent pathogène : .....	12
1.2. Vecteur : .....	19
1.3 Réservoir : .....	22
1.4. Modes de transmission : .....	22
1.5. Aspects épidémiologiques : .....	24
2. Virus du <i>West Nile ou Nil Occidental</i> : .....	27
2.1 Agent pathogène : .....	27
2.2 Vecteur : .....	29
2.3 Réservoir : .....	31
2.4 Modes de transmission : .....	32
2.5 Aspects épidémiologiques : .....	33
3. Virus de <i>Chikungunya</i> : .....	37
3.1 Agent pathogène : .....	38
3.2 Vecteur : .....	41
3.3 Réservoir : .....	43
3.4 Modes de transmission : .....	43
3.5 Aspects épidémiologiques .....	45
4. Virus de la Fièvre jaune: .....	50
4.1 Agent pathogène: .....	50
4.2 Vecteur: .....	52
4.3 Réservoir: .....	53
4.4 Modes de transmission: .....	53
4.5 Aspects épidémiologiques : .....	56
5. Autres .....	68

<b>IV- PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>70</b>
<b>V- PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES.....</b>	<b>74</b>
1. Syndromes fébriles aigu ou pseudo-grippale (dengue-like).....	74
2. Syndromes hémorragiques : .....	76
3. Syndromes encéphaliques .....	77
4. Syndrome hépatonéphritique aigue : .....	79
<b>VI- DIAGNOSTIC DES ARBOVIRUS .....</b>	<b>82</b>
1. Diagnostic biologique non spécifique.....	82
2. Diagnostic biologique spécifique .....	82
2.1 Méthodes directes :.....	82
2.2 Méthodes indirectes :.....	88
<b>VII- TRAITEMENT.....</b>	<b>93</b>
<b>IX- PREVENTION .....</b>	<b>95</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>99</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>101</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES et WEBOGRAPHIQUES.....</b>	<b>105</b>



# ***INTRODUCTION***



Depuis des années que les maladies émergentes zoonotiques suscitent la curiosité des médecins par leur exotisme et par leur fascination. Mais aujourd'hui, quelques heures d'avion suffisent pour se rendre au cœur du foyer d'endémies, là où persiste la maladie dans une fraction importante de population.

A l'inverse, les travailleurs étrangers souvent de provenance des pays tropicaux forment maintenant une partie appréciable de la main d'œuvre des pays industrialisés, comme un très grand nombre entre eux sont des migrants clandestins échappant par conséquent à tout contrôle sanitaire.

Parmi ces maladies, on distingue les arboviroses (Anthropozoonoses) causés par un ensemble de virus de structures différentes appelés arbovirus, qui regroupent 500 virus dont une centaine environ pathogène pour l'homme, habituellement transmis dans des conditions naturelles de vertébrés à vertébrés par un arthropode hématophage qui joue le rôle du vecteur désigné par les phlébotomes tiques et moustiques (principaux vecteurs), qui développent une infection à vie par l'ingestion du sang de vertébré venant d'un hôte virémique. Les mammifères constituent le réservoir principal des virus, la transmission à l'homme étant accidentelle. Soit l'homme s'introduit dans le foyer naturel et s'interpose dans le cycle zoonotique du fait de ses activités (chasse, travaux forestiers), soit le virus va à la rencontre de l'homme en empruntant des relais animés (arthropodes vecteurs, singes en quête de nourriture, oiseaux migrateurs). Certaines arboviroses sont strictement animales (zoonoses) peuvent toucher le bétail et entraîner de graves crises économiques dans les pays en voie de développement.

Bien que, les arbovirus se trouvent dans toutes les masses continentales terrestres, des régions tempérées et tropicales, mêmes dans quelques îles. Ils se rencontrent le plus souvent dans les régions forestières exposées aux pluies tropicales. Ces dernières années se sont entendues suivant l'extension de leurs vecteurs tels que le virus de la dengue (4 sérotypes *DEN-V1*, *DEN-V2*, *DEN-V3*, *DEN-V4*) responsable de plus de 100 millions d'infection annuellement. D'autres d'émergence plus récentes tel que le virus *West Nile* ou virus de *Chikungunya* qui a émergé dans les Caraïbes et le Pacifique en 2013-2015. Parfois leur émergence est brutale et imprévisible comme pour *Zika*.

Le potentiel d'émergence des arbovirus dans un nouveau territoire est très large à cause de leur mode de transmission vectorielle, c'est-à-dire dans toutes les régions où des moustiques compétents sont présents.

Il faut aussi compter avec les virus émergents : un virus apparenté au virus *Tanya* qui transmet la STS (Severe Thrombocytopenia Syndrome) en Chine, le virus *Sandfly Sicilian* en Algérie et en Turquie, le virus *Sandfly Punique* en Tunisie ou le virus *Schmallenberg* en Europe du Nord.

Le but de ce travail va donc être d'envisager le taux d'émergence récente de quelques arbovirus ; dans le monde tout en les confrontant aux données épidémiologiques, cliniques et sociales rencontrées dans les zones d'endémies, et mettre le point aussi sur le développement des outils diagnostiques afin de pouvoir dépister l'agent pathogène en cause et distinguer entre arboviroses et autres maladies infectieuses.



# ***HISTORIQUE***



## I. HISTORIQUE

Le terme transmis par arthropode a été employé la première fois en 1942, pour désigner certains membres du groupe de virus animaux dont le rôle étiologique dans l'encéphalite venait d'être reconnu. Cette désignation qui était et reste de caractère épidémiologique, s'appliquait à des virus dont la transmission biologique se faisait d'un arthropode à un vertébré, et dont le maintien dans la nature comportait essentiellement un cycle allant de l'arthropode au vertébré et de nouveaux arthropodes. Les premiers résultats de filtration sur membrane gradcool faisaient supposer qu'il s'agissait d'agents très petits, ceux qu'on avait testés étaient inactivés par l'éther et tous ceux qui étaient reconnus à cette époque provoquaient une encéphalite chez la souris inoculée par la voie intracérébrale [1].

Peu de temps après l'expression, apparut l'abréviation arbovirus mais comme '*Arbor*' signifie arbre en latin, cette abréviation n'était pas comprise on pouvait penser qu'elle désignait un groupe de virus ayant un hôte des plantes ou arbres [1].

Sur la recommandation de sous-comité internat de la nomenclature la nouvelle abréviation arbovirus devient officielle en 1963. Les deux premiers arbovirus découverts celui de la *fièvre jaune* fut associé à la pique de moustiques en 1865 par Carlos Finlay, et le virus causal fut découvert en 1901 par Walter Reed. Et celui de la *fièvre à phlébotome* qui provoquait de graves épidémies dans les populations humaines sont transmis à l'homme à *Aedes* et à *Phlébotomes* SPP et de nouveau à l'homme.

Les trois encéphalomyélites équine et le Louping Ill du mouton n'ont été connus d'abord autant que des épizooties d'animaux domestiques, mais on a découvert ultérieurement qu'elles étaient transmissibles à l'homme également, c'est à dire qu'il s'agissait de zoonoses [1].

Pour presque la totalité des arbovirus les mieux étudiés jusqu'ici, le cycle principal passe par des hôtes vertébrés autres que l'homme qui présentent souvent une infection complètement inapparente. Expriment une forme de parasitisme particulièrement bien adaptée moins de la moitié seulement des arbovirus sont capables d'infecter l'homme, et ceux qui sont pathogènes sont encore moins nombreux dans certains cas il ne peut d'ailleurs s'agir que d'accidents de laboratoire. [1]

Plusieurs virus notamment ceux de la *fièvre jaune* et la *dengue* se rencontrent aussi bien dans l'ancien monde que dans le nouveau, et beaucoup d'autres ont envahi les deux hémisphères.



# ***CLASSIFICATION***



## II.CLASSIFICATION

L'ensemble des arbovirus se définit par un critère épidémiologique, ultérieurement l'étude de leurs propriétés biologiques a permis de les classer en plusieurs groupes très différents les uns des autres. Grâce à la découverte du phénomène de l'inhibition de l'hémagglutination. Des extraits d'organes infectés riche en virus sont capable d'agglutiner les globules rouges du poussin ou d'oie, ce qui permet un titrage de la quantité de virus présente et aussi la recherche de différentes spécificités entre les souches grâce aux méthodes immunologique fondées sur la spécificité des anticorps [1].

Ces méthodes ont permis de rassembler 25 arbovirus au sein du groupe A (*Encéphalite équine américaine Chikungunya* etc...), 59 possèdent les caractères communs du groupe B (*fièvre jaune, dengue, encéphalite à tiques*), 11 ceux du groupe C18 peuvent se regrouper autour du virus *Bunyamwera*, et 13 autour de *l'Encéphalite de Californie*.

D'autres petits groupes, sont connus et il reste un nombre important de virus non groupés, c'est à dire n'ayant aucune relation immunologique avec les autres. Leurs noms rappellent soit la maladie qu'ils provoquent (*fièvre jaune*), soit la région géographique ou ils ont été isolés la première fois (*West Nile*) d'entre eux sont capables de provoquer une maladie naturelle chez l'homme [1].

Par ailleurs, l'étude de leur morphologie, de leur structure et de leurs caractères biologiques ont permis de les classer dans les familles classiques décrites pour classification des virus, qui sont définis par des caractères tels que la nature de leur acides nucléiques, symétrie de leur nucléocapside ou présence d'une enveloppe lipidique.

La majorité des arbovirus appartiennent donc à sept familles dont 4 principales:

- *Togaviridae*
- *Bunyaviridae*
- *Rhabdoviridae*
- *Réoviridae*

Elles-mêmes divisées en plusieurs genres dont :

- *Flavivirus* (fièvre jaune, Nil occidentale Encephalite jaune)
- *Alphavirus* (*Chikungunya*) *Bunyaviridae* ou *Phleboviridae* (fièvre de vallée du Rift)
- *Réovirus* (*Orbivirus Orungo*) *Rhabdovirus*.

**Tableau I : Principales familles des arbovirus [2]**

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



# ***EPIDEMIOLOGIE***



### III. EPIDEMIOLOGIE

Il existe des arbovirus dans toutes les régions du monde, avec une répartition géographique plus ou moins étendue, dépendante de la disponibilité du vecteur et du réservoir naturel animal, sauvage ou domestique. Cette répartition géographique est sujette à variation dans le temps ; en particulier en fonction des conditions climatiques ; et dans l'espace, du fait d'un transport possible par des oiseaux migrateurs. Parmi ces arbovirus quatre sont importantes la *dengue* considérée autant que la première arbovirose mondiale, le *West Nile* ou *Nil Occidental* une véritable menace, le *Chikungunya* une redécouverte depuis quelques années et la *fièvre jaune*.

#### 1. Virus de la *dengue* :

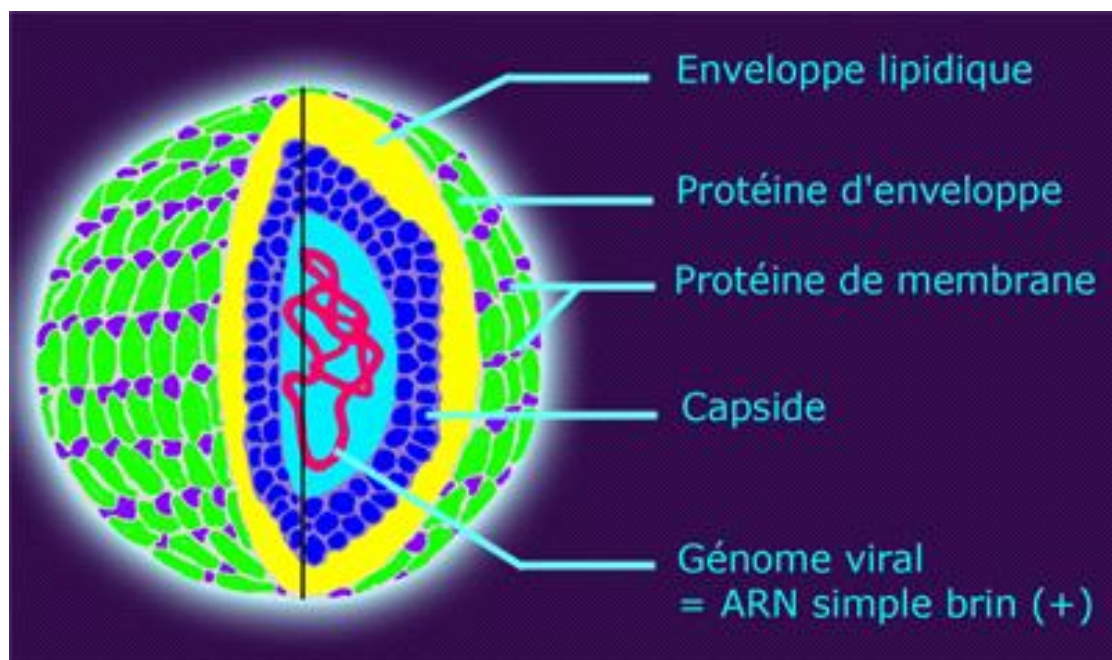
La *Dengue* représente à l'heure actuelle la plus importante arbovirose humaine tant en terme de morbidité que de mortalité. C'est l'arbovirose la plus répandue au monde. Bien que la maladie ait été connue depuis la fin du XVIIIe siècle, le virus n'a été isolé pour la première fois au Japon qu'en 1943 par Ren Kimura et Susumu Hotta. S'agissant du premier sérotype isolé, il a par la suite été appelé *DENV-1*. Les deux derniers types de virus n'ont quant à eux pas été découverts avant les années 60 [3].

##### 1.1. Agent pathogène :

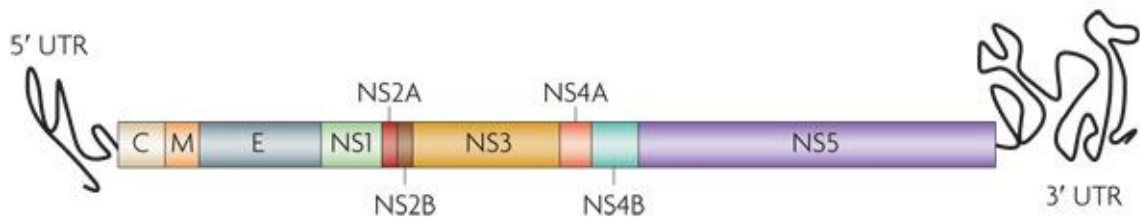
Le virus de la *dengue* (*DENV*) appartient à la famille des *flaviviridae* et au genre *flavivirus*. C'est un virus enveloppé de 50 nm de diamètre. Son génome contenu dans une nucléocapside de 25 à 30 nm est constitué d'un ARN monocaténaire d'environ 11 000 nucléotides, linéaire et de polarité positive. Le génome code une poly protéine précurseur des protéines structurales de capsid

(C), de membrane (M) et d'enveloppe (E) et non structurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5). Associée à l'ARN génomique, la protéine C forme une nucléocapside icosaédrique. Cette dernière est entourée d'une bicouche phospholipidique dans laquelle sont ancrées les protéines M et E. Il existe 4 sérotypes distincts (*DENV-1*, *DENV-2*, *DENV-3*, *DENV-4*). L'homologie protéique inter-sérotypique est de 60 à 80%. Chaque sérotype comprend plusieurs sous-types ou génotypes.

De plus ce virus est dit « enveloppé régulier », c'est-à-dire que les protéines d'enveloppe (E) s'associent en homodimères qui eux-mêmes se disposent de manière spécifique, formant une coque externe rigide lui conférant une morphologie sphérique.



**Figure1.** Structure morphologique du virus de la *dengue* [4]



**Figure 2 :** Structure génomique du virus de la *dengue* [5]

La protéine C est une petite protéine, riche en résidus lysine et arginine et, de ce fait, fortement chargée positivement. Par cette propriété, cette protéine neutraliserait les charges négatives de la molécule d'ARN virale à laquelle elle est associée [6]. Elle jouerait également un rôle essentiel dans l'assemblage des nouveaux virions en assurant, avec la participation de protéines non-structurales, l'encapsidation de l'ARN génomique viral [7].

Deux formes de la glycoprotéine M ont été caractérisées : prM, contenue dans les virions intracellulaires immatures et précurseur de la protéine structurale M, et la protéine M, contenue dans les virions extracellulaires matures. Dans les virions immatures qui se forment au niveau du réticulum endoplasmique (RE) puis migrent vers l'appareil de Golgi, le précurseur prM est associé avec la protéine d'enveloppe E. Au sein de ce hétérodimère prM/E, prM jouerait le rôle d'une protéine chaperon en empêchant l'environnement acide des compartiments de la voie de sécrétion d'induire des changements conformationnels irréversibles de la protéine E [8]. Peu avant la libération des particules virales, une protéase cellulaire de type furine assurerait ensuite le clivage de prM en M au niveau du réseau trans-golgien [9].

Pour plusieurs *flavivirus*, il a été démontré que le clivage de prM en M assure l'infectiosité de la particule virale. Sur des cultures de cellules de moustique [10] ont démontré que seuls les virions matures sont capables de réaliser le processus de fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. L'absence de clivage de prM en M empêcherait les changements nécessaires à l'activité de fusion de la protéine E. Néanmoins, dans le cas de la *dengue* en particulier, il a été démontré que certains types cellulaires libèrent des particules virales contenant une forte proportion de prM et pourtant infectieuses [11].

La glycoprotéine E est le composant protéique majeur de la surface virale. Elle est impliquée à la fois dans les processus d'attachement et d'entrée du virus dans la cellule [12]. Deux sites potentiels de N-glycosylation sont conservés parmi les protéines E des quatre sérotypes de *dengue* : l'asparagine en position 153 (Asn-153), conservée chez tous les *flavivirus*, et l'Asn-67, propre au virus de la *dengue*. Les protéines E des virus *DEN2* et *DEN4* sont glycosylées uniquement sur l'Asn-67, alors que celles des virus *DEN1* et *DEN3* sont glycosylées sur les deux sites [13]. La glycosylation de ces sites jouerait un rôle dans l'attachement et l'entrée du virus dans la cellule [14].

La protéine E fait partie des protéines de fusion de classe II. Ces protéines sont associées en hétérodimère et présentent une séquence signal interne de fusion (peptide de fusion interne) dont l'exposition nécessite le clivage de la protéine « accompagnatrice » [15]. Dans les virions immatures formés au niveau du RE, la protéine E est associée en hétérodimère avec prM. Puis, au niveau du réseau trans-golgien, le clivage de prM en M aboutit à la réorganisation oligomérique de la protéine E, laquelle s'associe en homodimères E/E dans les

virions matures [16]. Lors de l'infection de nouvelles cellules, l'acidification de l'endosome induit le réarrangement des dimères E/E en trimères E/E/E à la surface du virion. Ce réarrangement aboutit à l'exposition du peptide de fusion interne, lequel interagit avec la membrane endosomale pour initier le processus de fusion [17].

La glycoprotéine NS1 présente au moins un site de N-glycosylation (en position 208 ou 209) et 12 résidus cystéines, conservés chez tous les *flavivirus*. D'après des études réalisées sur la protéine NS1 du virus *DEN1*, la N-glycosylation jouerait un rôle dans la maturation et la sécrétion de la protéine. La protéine NS1 existe sous différentes formes, soluble ou associée aux membranes cellulaires. Bien qu'elle ne semble posséder aucun motif d'ancrage sous forme d'homodimère, elle est capable de s'associer aux membranes cellulaires [18].

La dimérisation de NS1 est également nécessaire à son export le long de la voie de sécrétion du RE vers la membrane plasmique. Une partie des protéines NS1 issues de la voie de sécrétion reste ensuite associée à la membrane plasmique, à la surface de la cellule infectée [19]. Une autre partie est libérée dans le milieu extracellulaire, tel que cela a pu être démontré sur des cellules de mammifères en culture mais pas sur la lignée cellulaire de moustique C6/36. Dans le milieu extracellulaire, la protéine NS1 peut être trouvée sous forme soluble, organisée en oligomères [20], ou associée avec des microparticules [21]. Une forme circulante de NS1 peut être détectée dans le sérum de patients infectés par le virus de la *dengue*. Dans la mesure où elle est associée avec la protéine E immature dans le RE, la forme intracellulaire de NS1 jouerait un rôle dans la maturation des virions. Elle serait également impliquée dans les étapes précoces de la réplication viral [22], mais son rôle est encore flou.

La protéine NS3 est une protéine hautement conservée parmi les *flavivirus*. En association avec la protéine NS2b, la partie N-terminale de NS3 agit comme une sérine protéase (30% de la séquence totale), et serait impliquée dans le clivage de plusieurs protéines virales [23]. La partie C-terminale porte, quant à elle, des motifs caractéristiques de la superfamille des ARN hélicases.

Des protéines recombinantes contenant le domaine hélicase de la protéine NS3 présentent, à la fois, une activité nucléoside triphosphatase (NTPase) et une activité ARN hélicase [24]. La partie C-terminale de NS3 serait également impliquée dans l'ajout de la coiffe et la méthylation de l'ARN viral.

Enfin, un clivage auto protéolytique de NS3 dans son domaine hélicase aurait un effet régulateur sur la réplication de l'ARN viral. Au sein du complexe de réplication de l'ARN viral, la protéine NS3 interagit, à la fois, avec l'ARN-polymérase ARN-dépendante NS5 et avec la région 3' non-codante de l'ARN génomique viral. Elle jouerait un rôle dans l'initiation de la synthèse du brin négatif d'ARN.

La protéine NS5 est une protéine également hautement conservée parmi les *flavivirus*. Dans sa partie C-terminale, la protéine NS5 présente une activité ARN-polymérase ARN-dépendante [25]. Bien qu'aucune fonction particulière n'ait pu être attribuée à la partie N-terminale de la protéine NS5, elle porte dans sa séquence des motifs conservés chez certaines méthyl transférases et pourrait être impliquée dans l'ajout de la coiffe sur l'ARN viral.

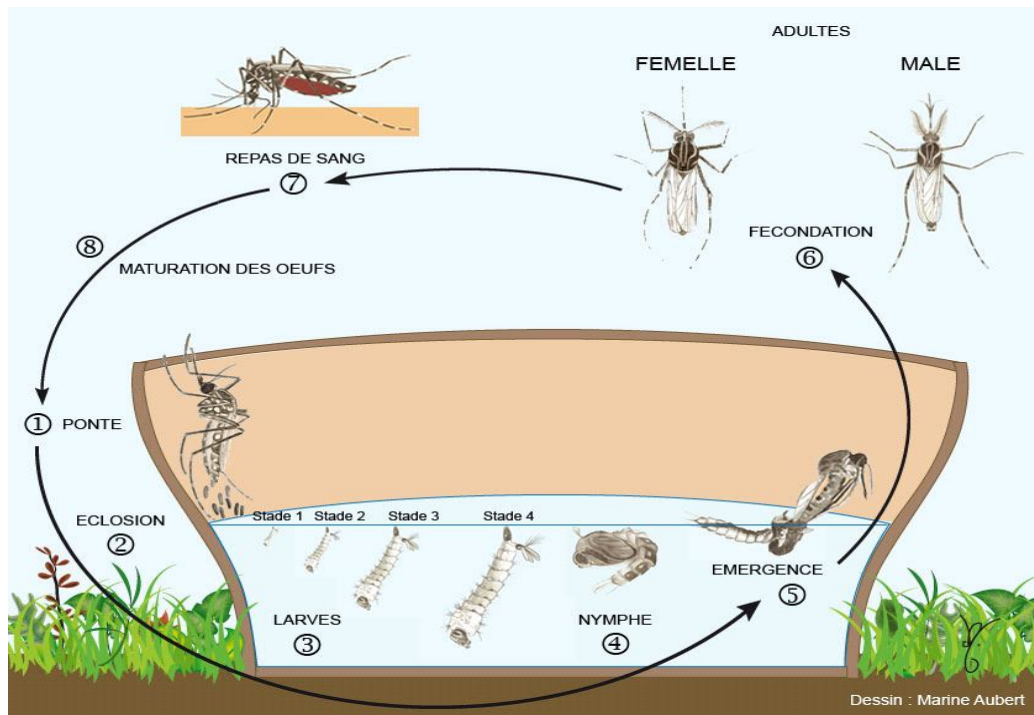
Bien que les quatre petites protéines non-structurales NS2a, NS2b, NS4a et NS4b présentent des séquences variables, leur caractère hydrophobe est conservé parmi les *flavivirus*, ce qui suggère l'association de ces protéines aux membranes cellulaires [26]. (La protéine NS2a semble jouer un rôle dans la

maturation de la région C-terminale de NS1. La protéine NS2b s'associe avec NS3 pour former un complexe présentant une activité sérine protéase. Elle possède un domaine hydrophile d'une quarantaine d'acides aminés, nécessaire à l'activité protéasique du complexe NS2b-NS3 [27]. Les fonctions biologiques des protéines NS4a et NS4b n'ont été que très récemment précisées. Le tout premier rôle qui leur a été attribué était de contribuer à la localisation membranaire du complexe de réplication. Cependant, une étude récente a démontré que la protéine NS4b, et dans une moindre mesure NS4a et NS2a, sont capables de bloquer les voies de réponse aux interférons (IFNs), des éléments clés de la réponse antivirale innée. Sur une lignée cellulaire de reins de singe Rhésus, (LLC-MK2), [28] ont analysé la capacité individuelle de plusieurs protéines du virus *DENV-2* à bloquer le système INF. Ils ont observé que la présence de la protéine NS4b (de même que l'infection par le virus de la *dengue*) bloque les voies de réponse à la fois à l'IFN- $\beta$  (IFN de type I) et à l'IFN- $\gamma$  (IFN de type II), suggérant que la cible de cette inhibition est un élément commun aux deux voies de transduction (le facteur de transcription STAT1). Ils ont également observé que les protéines NS4a et NS2a potentialisent l'effet inhibiteur de NS4b, mais n'ont qu'un effet inhibiteur réduit individuellement. D'après leurs résultats, NS4b pourrait jouer un rôle important dans la résistance de virus de la *dengue* aux INFs. Dans une autre étude réalisée sur des lignées cellulaires humaines (K-562, THP1) transfectées de façon stable avec des réplicons d'ARN (ARN subgénomique auto répliatif) exprimant toutes les protéines non-structurales, [29] ont observé que la présence des réplicons inhibe la voie de réponse à l'INF- $\alpha$  (IFN de type I), mais pas celle à l'INF- $\gamma$ . D'après leurs résultats, dans les cellules humaines, le virus de la *dengue* interférerait avec la voie de réponse à l'INF- $\alpha$  en bloquant l'expression du facteur de transduction STAT2 (lequel n'intervient pas dans la voie de réponse à l'INF- $\gamma$ ). Cependant dans leur étude, l'effet individuel de chacune des protéines non structurales, notamment NS4b, n'a pas été évalué.

## 1.2. Vecteur :

Le principal est *Aedes Aegypti*, moustique urbain inféodé à l'homme, de mœurs essentiellement diurnes. Ses gîtes de ponte habituels sont de petites collections artificielles d'eau rencontrées autour des habitations (sous-pots, récipients pour boutures, vases, pneus, gouttières...). Il est peu mobile et ne vole guère à plus de 100m de son lieu de naissance. Ils piquent le soir et en fin d'après-midi.

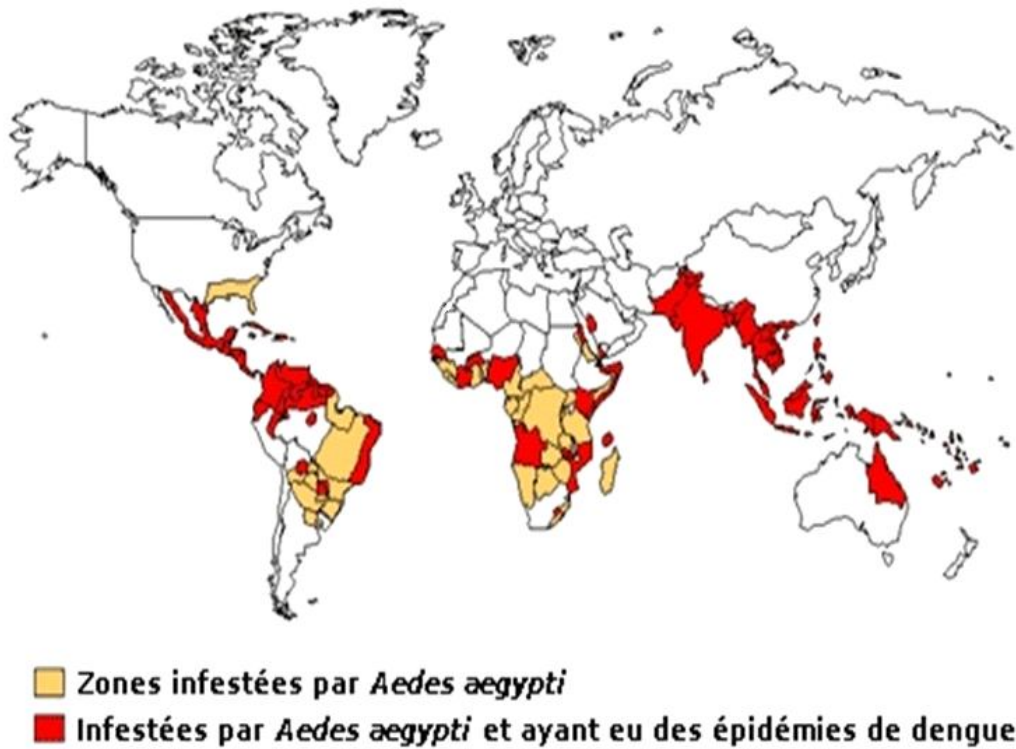
Ce dangereux insecte a été décrit à partir de spécimens provenant du sud de l'Égypte en 1762 par Linné lui-même. Depuis cette époque, ses facultés d'adaptation à l'environnement humain lui ont permis de coloniser l'ensemble des pays tropicaux et tempérés doux du monde entier où il s'est imposé comme le principal vecteur de la *fièvre jaune*, tuant des millions de personnes et modifiant parfois le cours de l'histoire. Depuis la découverte d'un vaccin contre la *fièvre jaune*, *Ae. Aegypti* fait surtout parler de lui en transmettant la *dengue*. On pense qu'il a été introduit en Nouvelle-Calédonie vers le milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle.



**Figure 3.** Cycle de vie d'*Aedes* [30]

Plusieurs cas infectés par *Ae. Aegypti* et *Ae. Albopictus* ont été signalés dans plus de 100 pays à travers tous les continents. L'infection *DENV* a refait surface au cours des 50 dernières années en tant que problème de santé publique, et environ 400 millions de personnes sont estimées être infectées chaque année, conduisant à environ 100 millions de cas dans le monde et 21.000 décès [31]

D'autres espèces d'*Aedes* ont une compétence vectorielle prouvée, notamment *Ae. Albopictus*, moustique d'Asie du sud Est dont l'aptitude à survivre dans les marchandises, lors des transports internationaux, est remarquable. Il a ainsi été introduit en Europe via des cargaisons de pneus en provenance de Corée, et en Californie, acheminé par des plantes décoratives importées de Chine. Dans le Pacifique existent également d'autres vecteurs confirmés de la *dengue*, parmi lesquels le plus important est *Aedes Polynesiensis*.



**Figure 2.** Carte représentant la distribution d *Ae. Aegypti* dans le monde [32]

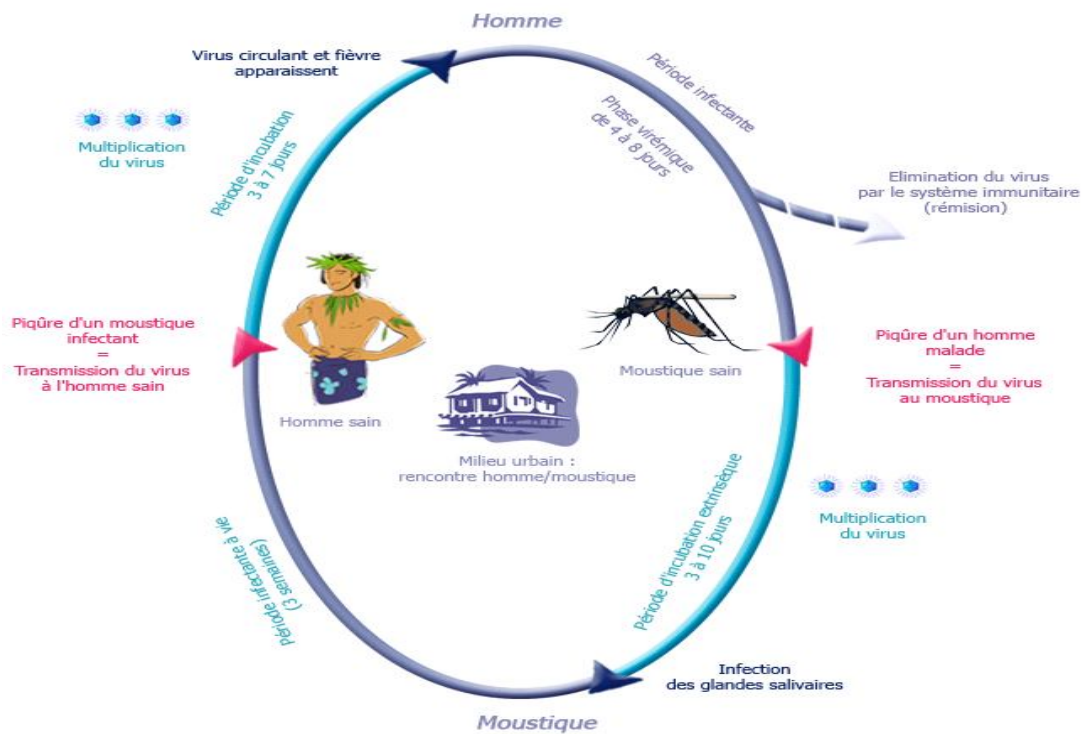
Chez les moustiques vecteurs, seule la femelle est hématophage : elle doit consommer du sang (de préférence humain) pour assurer ses fonctions reproductrices. A l'occasion d'un repas sanguin sur un malade, elle peut donc s'infecter avec un virus de la *dengue*. Celui-ci pénètre dans les cellules du tube digestif et se multiplie activement. Ensuite les virus envahissent l'ensemble de l'organisme du moustique, notamment les glandes salivaires. 7 à 14 jours après s'être contaminé, le moustique peut à son tour transmettre le virus par piqûre. Il s'agit donc d'un processus actif, où le vecteur joue aussi le rôle de réservoir et d'amplificateur du virus. Il n'est néanmoins pas affecté par le virus et reste infecté toute sa vie.

### **1.3.Réservoir :**

L'hôte peut être humain ou animal (singes) ou les deux (zoonose). Le réservoir de virus est exclusivement constitué de l'hôte infectieux L'être humain infecté, manifestant ou pas des symptômes, est le principal porteur du virus ou réservoir, il permet sa prolifération et sert de source de contamination pour les moustiques qui ne sont pas encore infectés. Les sujets infectés par le virus de la *dengue* peuvent transmettre l'infection (pendant 4 à 5 jours et au maximum 12 jours) par l'intermédiaire des moustiques du genre *Aedes* après l'apparition des premiers symptômes.

### **1.4.Modes de transmission :**

La transmission du virus s'effectue par piqûre du moustique vecteur du genre *Aedes*. Pour transmettre la maladie, le moustique doit être porteur du virus de la *dengue*. Le moustique se contamine en piquant et en prélevant le virus d'une personne atteinte de la maladie pendant la brève phase où le virus est présent dans son sang (virémie). Le développement du virus chez le moustique dure en moyenne 10 jours : il comporte une multiplication virale dans son abdomen puis le virus gagne ses glandes salivaires. Lors d'une piqûre ultérieure, il pourra transmettre à son tour le virus à une personne saine.



**Figure 3 :** Cycle de transmission du virus de la *dengue* [33]

La transmission naturelle du virus de la *dengue* d'un homme à autre est impossible. La transmission se fait donc uniquement par le biais du moustique vecteur. Les personnes atteintes de la *dengue* ne sont donc contagieuses ni par contact, ni par le biais des postillons. Néanmoins, la transmission artificielle par la transfusion sanguine et la greffe apparaissent théoriquement possibles.

Concernant la transmission du virus de la mère à l'enfant n'avait jamais été décrite jusqu'à présent dans la littérature. Mais un cas probable de transmission materno-foetale a été rapporté en 2006 en Guyane [34]. La transmission aurait eu lieu lors de l'accouchement : il s'agirait donc plutôt d'une transmission materno-néonatale [34].

### **1.5.Aspects épidémiologiques :**

L'incidence de la *dengue* a progressé de manière spectaculaire dans le monde entier au cours des dernières décennies. Le nombre réel de cas est sous-notifié et de nombreux cas ne sont pas correctement classés.

Selon une estimation récente, on compterait 390 millions de cas de dengue par an (intervalle crédible à 95% 8284-528 millions), dont 96 millions (67-136 millions) présentent des manifestations cliniques (quelle que soit la gravité de la maladie) [35]. Une autre étude de la prévalence de la *dengue* estime que 3,9 milliards de personnes, dans 128 pays, sont exposées à l'infection par les virus de la *dengue* [36].

Les États Membres de 3 régions OMS déclarent régulièrement le nombre annuel de cas. En 2012, une flambée sur l'archipel de Madère (Portugal) a provoqué plus de 2000 cas et des cas importés ont été détectés sur Portugal continental et dans 10 autres pays européens. Chez les voyageurs de retour de pays à revenu faible ou intermédiaire, la dengue est la deuxième cause de fièvre la plus diagnostiquée après le paludisme.

En 2013, on a enregistré une augmentation du nombre de cas notifiés qui est passé de 2,2 millions en 2010 à 3,2 millions. Bien que l'on ne sache pas avec certitude qu'elle est exactement la charge mondiale de la dengue, la nette augmentation du nombre de cas déclarés ces dernières années s'explique par la mise en place d'activités visant à enregistrer tous les cas de dengue.

Avant 1970, seuls 9 pays avaient connu des épidémies de dengue sévère. Désormais, la maladie est endémique dans plus de 100 pays en Afrique, dans les Amériques, en Méditerranée orientale, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental, ces 2 dernières régions étant les plus touchées.

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

Toujours en 2013, des cas se sont produits en Floride (États-Unis d'Amérique) et dans la province du Yunnan (Chine). La dengue a continué de sévir dans plusieurs pays d'Amérique latine, notamment au Costa Rica, au Honduras et au Mexique. En Asie, Singapour a notifié une augmentation du nombre des cas après une absence de cas de plusieurs années et des flambées ont également été signalées au Laos.

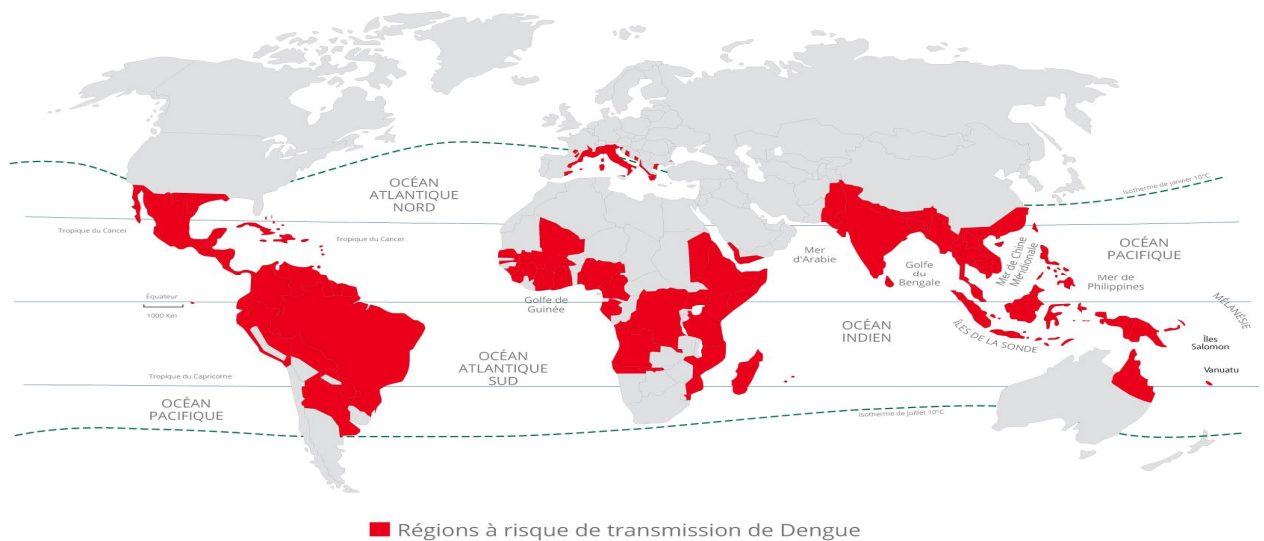
En 2014, les tendances indiquent une augmentation du nombre de cas en Chine, dans les îles Cook, à Fidji, en Malaisie et à Vanuatu, le virus du type 3 (DEN 3) touchant les pays insulaires du Pacifique après une absence de dix ans. La dengue a également été signalée au Japon après une absence de plus de 70 ans [37].

Récemment, le nombre des cas notifiés a continué de progresser. En 2015, la région des Amériques a signalé à elle seule 2,35 millions de cas, dont 10 200 cas de dengue sévère qui ont provoqué 1181 décès. Non seulement le nombre de cas augmente à mesure que la maladie se propage à de nouvelles zones mais l'on assiste également à des flambées explosives. La menace d'une flambée de dengue existe désormais en Europe et une transmission locale a été rapportée pour la première fois en France et en Croatie en 2010, et des cas importés ont été détectés dans 3 autres pays européens.

Plus de 169 000 cas ont été signalés aux Philippines et la Malaisie a signalé plus de 111 000 cas suspects de dengue, soit une augmentation du nombre de cas de 59,5% et de 16% respectivement, par rapport à l'année précédente.

Le Brésil à lui seul a notifié plus de 1,5 millions de cas en 2015, soit un nombre environ 3 fois plus élevé qu'en 2014. Toujours en 2015, New Delhi (Inde) a connu la pire flambée de son histoire depuis 2006 avec plus de 15 000 cas signalés. L'île d'Hawaï (États-Unis d'Amérique) a été touchée par une flambée, avec 181 cas signalés en 2015 et la transmission se poursuit en 2016. Dans le Pacifique, les Îles Fidji, Tonga et la Polynésie française ont continué d'enregistrer des cas.

On estime que, chaque année, 500 000 personnes atteintes de *dengue sévère*, dont une très forte proportion d'enfants, nécessitent une hospitalisation. Environ 2,5% en meurent[37].



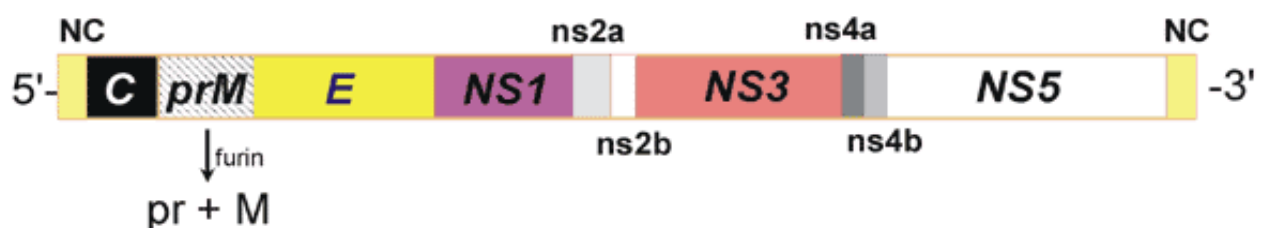
**Figure 4.** Carte représentant les zones à risque de transmission du virus de la *dengue* [38]

## 2. Virus du *West Nile* ou *Nil Occidental* :

Le virus *West Nile* (WN) ou virus du *Nil occidental* a été isolé en 1937 dans la province *West Nile* de l'Ouganda en Afrique chez une femme souffrant d'une forte fièvre. Il a été ensuite détecté chez les hommes, les oiseaux et les moustiques en Egypte dans les années 1950 depuis il a été impliqué dans des épidémies de maladie neurologique et des cas de mortalité chez des êtres humains, des chevaux et des oiseaux dans le monde entier.

### 2.1 Agent pathogène :

Le virus de *Nil occidental* est un membre du genre *flavivirus* et de la famille des *flaviviridae*. Il est un virion enveloppé icosaèdre de 40 à 50 nm de diamètre dont le génome est formé d'un simple brin d'ARN de polarité positive, comportant un seul cadre de lecture ouvert d'environ 11 000 nucléotides, codant pour une poly protéine d'environ 3430 acides aminés qui est clivée dans un second temps par des protéases d'origine cellulaire et virale pour donner les protéines structurales (C, prM et E) et les protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5).



**Figure 5** : Structure génomique du virus *West Nile* ou *Nil occidental* [39]

Des expériences de neutralisation croisée initiales ont démontré que le virus sérologiquement lié au virus de *l'Encéphalite Japonaise (EJ)*. Depuis lors, l'inhibition hémagglutination et séroneutralisation les données ont montré que le virus WN est un membre du virus sérocomplexe, qui comprend *JE, Encéphalite de St Louis, et Encéphalite de Murray Valley (MVE)* virus [40]

Deux lignées de virus divergent de 30% ont été mises en évidence par des analyses génétiques. [41]. La lignée I regroupe les souches isolées en Afrique du Nord, de l'Ouest, en Afrique Centrale, en Europe de l'Est et du Sud, en France, en Inde, au Moyen-Orient et aux USA, ainsi que les virus *Kunjin* isolés en Australie. Les relations proches entre les isolats du Kenya, de la Roumanie et du Sénégal montrent la mobilité géographique du virus à travers les oiseaux migrateurs [42]. Le virus isolé dans le Bronx à New York en 1999 est très proche des souches de lignée I qui ont circulées en Israël et Tunisie en 1998, très probablement introduit par l'homme par le biais d'un animal virémique dont l'espèce reste à déterminer. Jusqu'à récemment toutes les souches de lignée II ont été isolées en Afrique Sub-Saharienne et en Madagascar, mais des souches de lignée II ont été isolée plusieurs fois en Hongrie en 2004 et 2005 sur des oiseaux, et récemment sur des cas humains avec décès en Italie. L'appartenance du virus à une lignée conditionnerait sa pathogénicité.

Les souches de la lignée I seraient responsables des infections humaines aux formes cliniques graves et des mortalités aviaires, tandis que les souches de la lignée II ne seraient pas associées aux formes nerveuses. Le virus *West Nile* est sensible à la chaleur, aux solvants des lipides et à la plupart des détergents. Sa résistance dans le milieu extérieur est donc théoriquement très faible. Cela est important pour l'épidémiologie mais également pour le diagnostic et la réalisation des prélèvements. La survie du virus dans un cadavre est probablement de courte durée.

## 2.2 Vecteur :

Les vecteurs du virus du *West Nile ou Nil occidental* sont des moustiques, principalement du genre *Culex Pipiensis* qui assurent la transmission à des hôtes oiseaux sauvages en piquant ces oiseaux entretenant donc le cycle moustiques/oiseaux.

D'autres arthropodes ont été incriminés en tant que vecteurs, comme les tiques.

Les femelles adultes prennent habituellement le sang des oiseaux, mais peuvent aussi se nourrir sur les mammifères (y compris les humains et les chiens), un repas de sang est généralement nécessaire pour le développement des œufs, mais certaines populations sont en mesure de développer des œufs sans farines de sang - un processus appelé auto génie les hommes ne mordent pas, les deux sexes se nourrissent de la sève des plantes. Elles Hivernent comme une femelle adulte fécondée dans les zones abritées comme les ponceaux, les grottes, les caves, les crevasses dans les zones cachées de maisons et autres bâtiments, plusieurs générations par an, une femelle peut pondre un « radeau » de plusieurs centaines d'œufs sur la surface de l'eau stagnante à plusieurs reprises au cours d'une durée de vie de 40-50 jours.

*Culex Pipiens* est l'enzootique (oiseau à oiseau) et le pont (oiseau à humain) vecteur dominant du *VNO* dans les zones urbanisées dans le nord-est et le centre-nord des États-Unis. Il est également le vecteur le plus important de *l'Est Encéphalitis Equine (EEE)* dans le nord des États Unis et sud du Canada.



**Figure 6.** Image de *Culex Pipiens* [43]

Les principaux vecteurs biologiques du *West Nile* sont des moustiques appartenant en majorité au genre *Culex*. Plusieurs espèces de moustiques appartenant à plusieurs genres ont été trouvées naturellement infectées par le virus West Nile mais seules quelques-unes ont la capacité de transmettre efficacement le virus. Les vecteurs susceptibles de transmettre sont ceux dont la compétence est prouvée au laboratoire ou ceux fréquemment trouvés associés au virus dans la nature. Au Sénégal, lors d'enquêtes réalisées à Barkédji, dans la vallée et le delta du fleuve Sénégal, au Sénégal oriental et à Kounguel, plus de 200 souches du virus *West Nile* ont été isolées chez 14 espèces de moustiques appartenant à 5 genres [44] dont *Culex poicilipes* et *Aedes Vexans Arabiensis*.

### 2.3 Réservoir :

Les hôtes principaux du virus sont les oiseaux sauvages ou domestiques (canards, pigeons...). Certains restent sains, d'autres développent une maladie mortelle. Ils jouent un rôle crucial dans la dissémination du virus, notamment les migrateurs qui permettent le passage du virus *West Nile* de l'Afrique aux zones tempérées d'Europe et d'Asie au printemps. Les mammifères quant à eux sont considérés comme des hôtes accidentels du virus (bétail, chiens, chats, chevaux, hommes...). Les oiseaux peuvent se regrouper dans les catégories suivantes :

- Sédentaires (nicheurs) : Moineaux, Pies, Corneille, Garde Bœuf...
- Migrateurs hivernant majoritairement en Afrique parmi lesquels certaines espèces sont uniquement en transit en Camargue (Pouillots Fitis, Fauvette des jardins, Martinet alpin...) et d'autres sont des individus nicheurs et de passage (Hirondelles, Rossignols, Rousserolles, Guêpiers, Circaète ...).
- Hivernants venus de l'Europe du Nord ou de l'Est parmi lesquels certaines espèces sont des hivernants stricts (Accenteur, Canard Pilet, Sarcelle d'hiver...) tandis que d'autres sont constitués d'une population de nicheurs largement renforcée par des oiseaux venus de toute l'Europe et du bassin méditerranéen en hiver (Rouge Gorge, mouettes et goélands, Buse variable, Busard des marais, Râle...).

## 2.4 Modes de transmission :

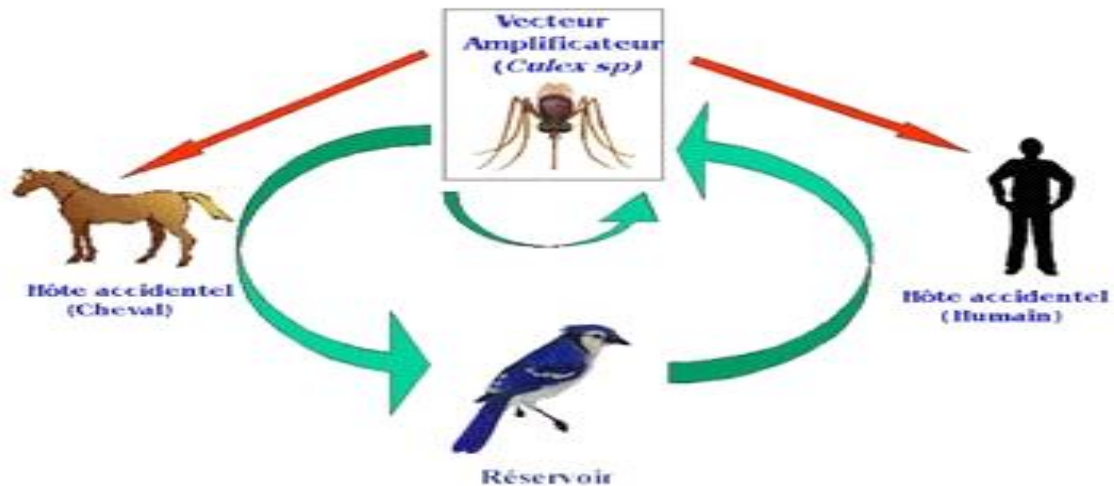
L'infection humaine résulte le plus souvent des piqûres de moustiques infectés. Ces insectes se contaminent en se nourrissant sur des oiseaux infectés, chez lesquels le virus reste pendant quelques jours dans la circulation sanguine. Le virus finit par migrer dans les glandes salivaires du moustique. Lors de repas ultérieurs (quand l'insecte pique), le virus peut être injecté à des êtres humains ou à des animaux. Il se multiplie alors et peut provoquer la maladie.

Le virus peut aussi se transmettre par contact avec d'autres animaux infectés, avec leur sang ou d'autres tissus.

Une très faible proportion d'infections humaines s'est produite lors de transplantations d'organes, de transfusions sanguines ou de l'allaitement au sein. On a signalé un cas de transmission trans placentaire du *VNO* (de la mère à l'enfant).

Jusqu'à présent, on n'a signalé aucune transmission interhumaine du *VNO* par les contacts de la vie courante, ni de transmission à des agents de santé lorsque les mesures de base de la lutte contre l'infection en milieu médical sont appliquées.

On a signalé des cas de transmission du *VNO* à des personnels de laboratoire.



**Figure 7 :** Représentation schématique du cycle du virus *West Nile* ou *Nil occidental* [45]

Le cycle biologique peut se diviser en deux étapes :

- Un premier cycle moustiques oiseaux, ces derniers permettant l'amplification de la circulation virale.
- Une seconde phase révélatrice de cette amplification et caractérisée par l'atteinte des hôtes secondaires que sont l'homme et les équidés principalement [46].

### 2.5 Aspects épidémiologiques :

Les épidémies surviennent aussi bien en zone rurale qu'en zone urbaine. Elles peuvent être responsables parfois d'une morbidité et d'une mortalité importante chez l'homme et le cheval. Jusqu'à la fin des années 90, le virus du *West Nile* ou *Nil occidental* était présent uniquement dans l'Ancien monde : Afrique, pays du bassin méditerranéen, Europe de l'Est, Moyen-Orient ainsi qu'en Inde et au Pakistan. En septembre 1999, le virus du *West Nile* ou *Nil occidental* est mis en évidence pour la première fois sur le continent américain, à

New York. Depuis, le virus s'est largement répandu aux Etats-Unis. (Plus de 25 000 cas entre 1999 et 2008 dont plus de 800 décès), mais également au Canada, ainsi que plus récemment au Mexique, en Amérique centrale et aux Caraïbes.

En août 2000, cette maladie a été diagnostiquée sérologiquement et confirmée par PCR dans le département de l'Hérault en France sur deux chevaux euthanasiés en raison de troubles généraux et nerveux. La maladie a été suspectée cliniquement sur plus d'une centaine de chevaux dans les trois départements de l'Hérault, [47]. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de conclure s'il s'agit du ré émergence ou de la maladie précédemment décrite en France dans les années soixante ou de l'observation d'un phénomène qui évoluerait à bas bruit depuis plusieurs années dans la région [48] De 2001 à 2003, des enquêtes diagnostiques effectuées en Camargue ont montré un certain nombre de "séroconversions". Celles-ci sont observées alors qu'aucun cas de maladie nerveuse n'est officiellement déclaré mais elles permettent d'objectiver une circulation à bas bruit du virus dans la région tous les étés depuis l'année 2000. Les conditions climatiques, environnementales ou les facteurs dépendant des hôtes qui conduisent à cet état de "non épidémie" restent encore inconnus. Dans l'Ancien monde, au cours des deux dernières décennies, plusieurs pays ont connu des épidémies dont les plus importantes ont eu lieu en Roumanie en 1996 et en 1997, en Tunisie en 1997, en Russie en 1999 et en Israël en 1999 et en 2000 [49].



Au Maroc trois épizooties sont survenues, au cours des quinze dernières années. L'année 1996, particulièrement pluvieuse, a été marquée par la pullulation de moustiques autour des lagunes où font halte les oiseaux migrateurs durant leur périple du Sénégal vers l'Europe. Du mois d'août au mois d'octobre, plusieurs foyers équin de la fièvre à virus *West Nile* se sont déclarés dans la zone littorale atlantique au nord-ouest du Maroc : régions Centre et Nord-Ouest, provinces de Benslimane, de Kenitra et de Larache. Au cours de cette épizootie, 94 chevaux ont présenté des signes d'encéphalomyélite et 42 en sont morts [51], ce qui correspond à une létalité de 45 % (tableau 57). L'incidence de l'infection a atteint 89 % dans certains élevages [52]. A la même période, une épidémie d'environ 400 cas humains de méningo-encéphalites dues au virus *West Nile* était rapportée en Roumanie [53]. En 2003, la réémergence de la fièvre à virus *West Nile* a été confirmée dans la province de Kénitra du mois de septembre au mois d'octobre [54]. Au total, neuf chevaux ont présenté des symptômes neurologiques aigus, de la fièvre, une parésie du train postérieur ou une paralysie, et cinq sont morts (tableau 57). En 2010, à partir de la fin du mois de juillet, 17 chevaux ont été reconnus infectés par le virus *West Nile* [55]. Huit ont péri (tableau 57) dans les 16 foyers déclarés dans les régions Centre et Nord-Ouest du Royaume, dans les provinces de Benslimane, de Mohammedia et de Khémisset. Le recours ponctuel à la vaccination des chevaux menacés par l'épizootie a peut-être contribué à en limiter l'impact. A la même période, deux foyers équin se déclaraient dans le sud de l'Espagne, en Andalousie (données OIE). Un cas d'infection humaine à virus *WN* a été rapporté en 1996, le patient en étant décédé [56]. Aucun cas humain ni aucune mortalité aviaire anormale n'ont été observés durant les épizooties de 2003 à 2010.

**Tableau II** : Épisodes cliniques de l'infection à virus West-Nile au Maroc [57]

Année	Cas humains		Cas équinés	
	Nombre de malades	Nombre de décès	Nombre de malades	Nombre de décès
1996	1	1	94	42
2003	0	0	9	5
2010	0	0	17	8

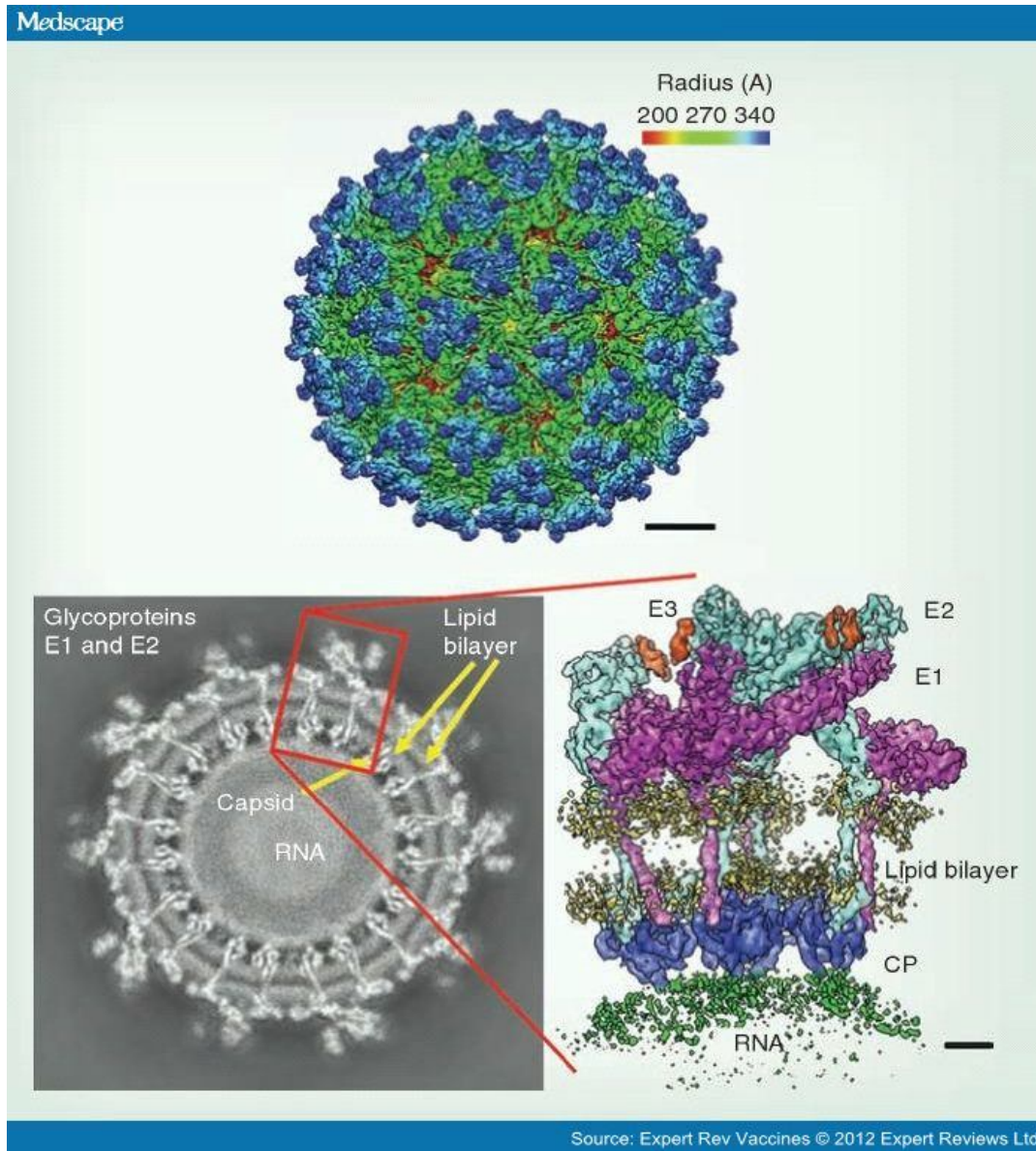
### 3. Virus de *Chikungunya* :

Le virus de *Chikungunya* est virus transmis par des moustiques décrit pour la première fois à l'occasion d'une flambée dans le sud de la Tanzanie en 1952. Le nom de « *Chikungunya* » vient d'un verbe de la langue Kimakonde qui signifie « devenir tordu »" ce qui décrit l'apparence voûtée de ceux qui souffrent de douleurs articulaires. Il peut causer une maladie aiguë, subaiguë ou chronique[58].

Il y a dix ans, ce virus a causé une épidémie majeure dans les îles de l'océan Indien, puis atteint l'Inde et l'Asie du Sud-Est. Plus récemment, *CHIKV* a émergé dans les Amériques, les Caraïbes et l'extension maintenant est centrale, en Sud et en Amérique du Nord.

### 3.1 Agent pathogène :

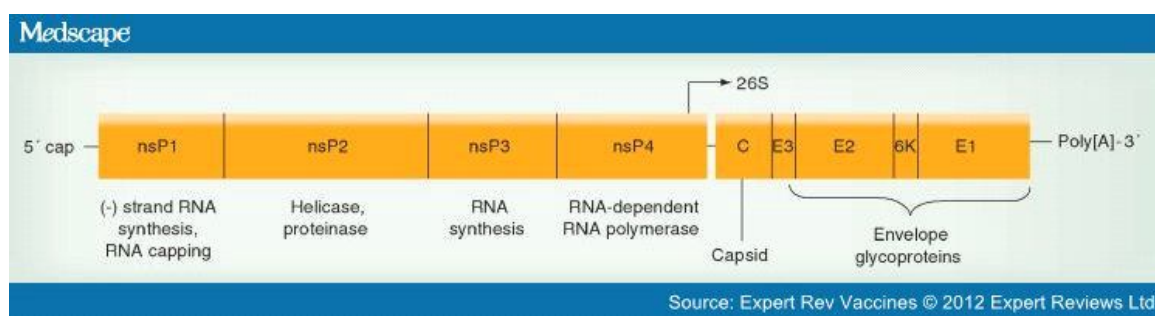
Arbovirus de la famille des *Togaviridae*, du genre *Alphavirus*, appartenant au complexe antigénique Semliki Forest (avec, entre autres, les virus *Ross River* et *O'nyong-nyong*).



**Figure 9:** Structure du virus *Chikungunya* [59]

Il existe plusieurs lignées, est-sud-africain, ouest-africain et asiatiques, différenciables uniquement par l'analyse du génome viral.

Les *Alphavirus* sont des virus enveloppés de membranes, qui sont constituées d'un ARN simple brin comme génétique matériel et un icosaèdre comme nucléocapside de taille (60-70) nm de diamètre. Le génome d'*alphavirus* se compose d'ARN simple brin, de sens positif d'environ 11,8 kb avec structure de coiffe et 3'5 queue poly adénosine.



**Figure 10 :** Structure génomique du virus *Chikungunya* [60]

*CHIKV* contient deux cadres de lecture ouverts (ORF) qui codent pour les protéines structurales et non structurales. L'identité de séquence d'acides aminés entre *CHIKV* et d'autre gamme d'*alphavirus* de 58% -85% et 42% - 85% dans le cas des protéines non structurales et structurales, respectivement (nsP1- 4) sont synthétisés directement à partir de l'ARN sous-génomique qui est essentielle pour la réplication virale et en traitement. La région de jonction entre deux ORF est intraduisible composé de 68 pb qui contient un promoteur interne et site de départ de la transcription de l'ARN sous-génomique. Les protéines non structurales sont principalement impliquées dans la pathogenèse virale en interagissant avec des composants viraux et cellulaires hôtes.

Toutes les protéines structurales telles que la capsid, E1, E2, E3 et 6K sont produites à partir du sous-génomique 26S ARN comme un polypeptide unique, qui subit un clivage et de modifications post-traductionnelles pour former trois protéines de capsid majeure, E2, E1 et deux protéines mineures E3 et 6K qui sont impliqués dans virale encapsidation et en herbe.

La protéine d'enveloppe de *CHIKV* E1 se compose de 435 acides aminés (45 kDa) qui sont en grande partie couverts par E2 dans l'enveloppe virale. Semblable à E1, la protéine pE2 (65 kDa) est le type I glycoprotéines transmembranaires, qui est le précurseur pour les protéines E3 et E2 qui subit une post-traductionnelle modification pour former des protéines E2 et E3. PE2 et E1 glycoprotéines hétérodimère formant le réticulum endoplasmique (RE), puis E3 est clivé à partir pE2 par la furine dans l'appareil de Golgi qui éventuellement forme les hétérodimères E1-E2 et plus tard se développer comme pic sur l'enveloppe du virus. Protéine E2 appartient à la famille des gènes des super-immunoglobulines qui comprend trois régions ectodomaine (260 acides aminés), souches région (100 acides aminés) et hélice transmembranaire. Environ 33 acides aminés présents dans carboxyterminal domaine de l'E2 interagissent avec le noyau de la nucléocapsid, qui entraîne le processus de bourgeonnement. Protéine E3 est une petite  $\alpha / \beta$  de la protéine est constituée de 64 acides aminés (11 kDa) qui ont bisulfure activité isomérase aide à repliement et formation de liaisons disulfure dans les glycoprotéines virales. *CHIKV 6K* est petit, hydrophobe de la protéine essentielle pour l'assemblage des particules virales, qui agit comme une séquence de signal pour le traitement de la protéine E1. Le rôle de la protéine 6K dans la réplication virale n'est pas entièrement résolu. La protéine de capsid est de 261 acides aminés (30 kDa) de longueur, exprimée comme une partie d'une polyprotéine structurelle, qui a autoprotéase domaine conservé à l'extrémité C-terminale qui permet de se

libérer de la Chaîne polypeptidique après la synthèse des protéines structurales. La capsid est entourée d'une bicouche lipidique dérivée de la membrane plasmique de la cellule hôte dans laquelle près de 240 copies de E1 et E2 hétérodimère à son tour assemblé en trimères (80 copies) sont noyées et forme la structure rigide à travers la membrane. Ces glycoprotéines d'enveloppe aident à la fixation du virus à la cellule hôte pendant l'infection.

### 3.2 Vecteur :

Les moustiques sont les vecteurs communs pour la plupart des arbovirus et il est responsable de la majorité des maladies en Inde à savoir, le *paludisme*, la *filariose*, la *dengue*, le *chikungunya* et l'*encéphalite japonaise*. *Ae. albopictus* et *Ae. aegypti* est le principal coupable de la maladie du *Chikungunya*. Bien que *Ae. aegypti* est le principal classique vecteur de *CHIKV*, les deux espèces sont connues pour être sensibles à l'infection *CHIKV*.

Ces moustiques sont susceptibles de piquer pendant la journée, bien que leur activité maximale se situe surtout tôt le matin et en fin d'après-midi.



*Ae. Albopictus*

*Ae. Aegypti*

**Figure 11** : Image des vecteurs *A. Albopictus* et *A. Aegypti* [61]

*Ae Albopictus* était responsable de l'épidémie 2005-2006 du *Chikungunya* dans l'île de la Réunion et identifié comme un vecteur majeur en Europe, alors que *A. aegypti* est le porte-*CHIKV* dominante en Inde [62].

*Ae. Albopictus* s'adapte facilement dans les environnements ruraux et urbains qui le rendent un vecteur viral idéal. Par ailleurs, Les œufs de moustiques sont très résistants, même en période de sécheresse, ce qui donne lieu à des larves dans la saison des pluies. Tous ces personnages ne font que *A. albopictus*, un vecteur important pour la propagation de cette maladie. *A. albopictus* est géographiquement distribués en Asie, Europe, Moyen-Orient et en Amérique. Ainsi l'urbanisation dans le monde entier et l'expansion de la répartition géographique des moustiques *Aedes* ont entraîné l'augmentation des infections à *Chikungunya* à l'échelle mondiale.

Les cycles de transmission diffèrent selon le continent : en Afrique, la transmission se maintient par un cycle selvatique, rural, impliquant principalement *Aedes furcifer* et *Aedes africanus*, vecteurs par ailleurs de la *fièvre jaune* en cycle selvatique, alors qu'en Asie, le cycle est plutôt urbain, impliquant *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, moustiques anthropophiles et péri domestiques, impliqués aussi dans le cycle de transmission de la *dengue* .En Afrique, le réservoir du virus est animal, constitué par les primates, certains rongeurs et oiseaux, qui entretiennent le cycle selvatique . La présence de virus a pu être retrouvée chez le bétail, sans que son rôle dans la transmission n'apparaisse important. Aucun réservoir animal n'a été formellement documenté en Asie.

La large répartition géographique des vecteurs rend possible l'émergence du virus dans de nombreuses régions, comme cela a pu être constaté pour d'autres arbovirus, comme le virus *West Nile*, introduit puis installé sur le continent nord-américain depuis 1999. La transmission trans-ovarienne du virus n'a été mise en évidence que dans des conditions expérimentales, et il n'est pas certain qu'elle ait lieu dans des conditions naturelles. Au plan épidémiologique, depuis la description initiale en Tanzanie, ce virus a été régulièrement à l'origine de petites poussées épidémiques cycliques en milieu rural, principalement en Afrique australe et de l'Est, de l'Ouganda à l'Afrique du Sud, en Afrique Centrale, la dernière épidémie du Congo ayant eu la particularité d'être urbaine, comme les épidémies asiatiques, plus rarement en Afrique de l'Ouest, en particulier au Sénégal. Il est considéré comme endémique en milieu rural.

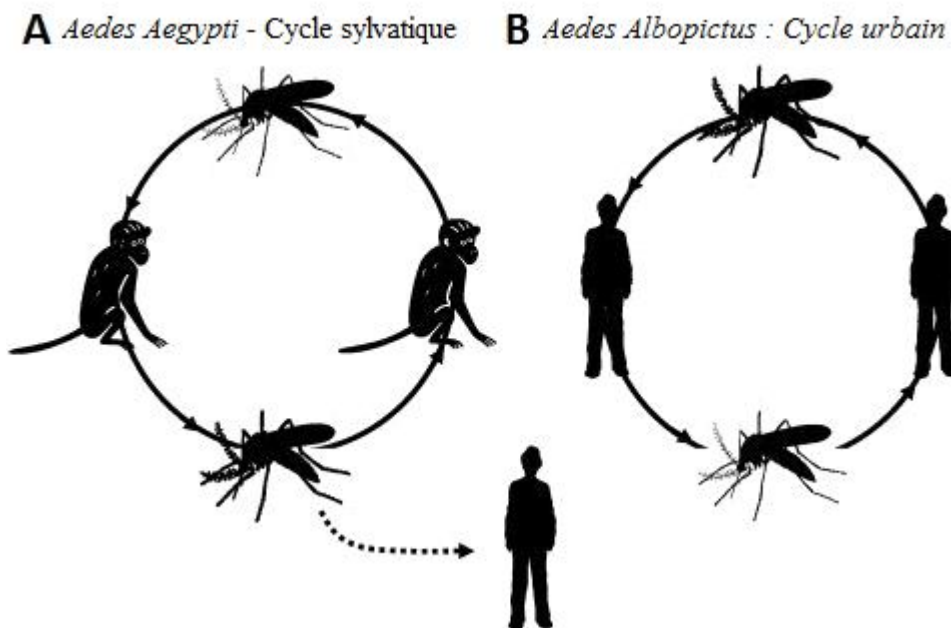
### **3.3 Réservoir :**

Les humains servent de réservoir pour *CHIKV* pendant les périodes épidémiques [63]. En dehors de ces périodes, les principaux réservoirs sont les singes principalement puis les rongeurs, les chauves-souris, et les oiseaux [64].

### **3.4 Modes de transmission :**

Lors de l'infection, le virus se réplique de façon si agressive que jusqu'à 1 million de virus peuvent être trouvés dans une seule goutte de sang [65]. Lorsqu'un moustique pique une personne infectée, le virus se dirige vers l'estomac et se réplique par la suite chez le moustique sans le tuer. Le prochain organisme mordu par le moustique, humain ou animal, sera alors infecté par le virus *Chikungunya* ainsi.

Parmi les nombreuses espèces de moustiques à travers le monde, deux espèces jouent un rôle essentiel, mais distincts dans la propagation du virus *Chikungunya*: *Ae. Aegypti* et *Ae. Albopictus* [66]. Une espèce propage le virus chez les animaux sauvages, et l'autre propage le virus dans les zones urbaines chez les humains.



**Figure 12 :** Deux cycles de transmission du virus *Chikungunya* de deux espèces de moustiques [67]

- a. **Cycle selvatique** : Les moustiques *Ae. Aegypti* se reproduisent dans la nature et préfèrent se nourrir sur les primates, les rongeurs et les oiseaux dans la nature. Les humains qui voyagent dans les zones boisées peuvent être à risque d'infections rares.
- b. **Cycle urbain** : les moustiques *Ae. Albopictus* qui se reproduisent dans des récipients artificiels dans les zones urbaines préfèrent se nourrir sur les humains et porteurs du virus *Chikungunya* entre humains.

Le virus du *Chikungunya* peut être transmis directement de la mère à l'enfant pendant l'accouchement, si la mère est infectée et que le virus est présent dans son sang. La contamination se produit alors environ une fois sur deux. Les conséquences pour l'enfant peuvent être dramatiques. Il est donc nécessaire de renforcer les mesures anti-moustiques au cours des trois mois précédents l'accouchement, pour éviter toute contamination de la mère.

Le virus peut aussi se transmettre par transfusion sanguine ou à la suite d'un accident d'exposition à du sang provenant d'un patient virémique (piqûre avec une aiguille, projection de sang...).

### **3.5 Aspects épidémiologiques**

La première épidémie due au virus *Chikungunya* a été décrite sur le continent africain, en Tanzanie en 1952. L'infection par le virus *Chikungunya* a depuis continué à évoluer sur un mode endémo-épidémique sur les continents Africains et Asiatique, en particulier en Inde depuis 2006 (environ 2 millions de cas avérés et suspects) et dans l'Océan Indien. En 2007, le *Chikungunya* a également fait son apparition en Europe, touchant plusieurs centaines de personnes durant le mois de septembre dans le Nord-Est de l'Italie. En 2010, les deux premiers cas autochtones de *Chikungunya* ont été recensés en France, dans le Var. En décembre 2013 une épidémie apparaît sur le continent américain : de nombreux cas sont signalés aux Antilles [68].

#### **3.5.1 En Afrique et Asie**

L'aire de distribution du virus du *Chikungunya* s'étend à toute l'Afrique sub-saharienne et à l'Asie du Sud-Est. En Afrique, le virus est maintenu au sein d'un cycle forestier faisant intervenir des primates et des moustiques selvatiques

(*Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer* ou *Aedes taylori*). En Asie, où son introduction serait plus récente, le virus circule dans un cycle essentiellement urbain qui implique les moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*[69].

Depuis sa description initiale en Tanzanie, le virus *Chikungunya* a été régulièrement à l'origine de petites poussées épidémiques cycliques en milieu rural, principalement en Afrique australe et de l'Est, de l'Ouganda à l'Afrique du Sud et en Afrique Centrale. Sur ce continent, la dernière épidémie importante est survenue en 2007 au Gabon, où 5000 cas sont suspectés. Le virus *Chikungunya* est plus rarement trouvé en Afrique de l'Ouest, en particulier au Sénégal. Il est considéré comme endémique en milieu rural en Afrique, où il est probablement responsable de nombreux cas non diagnostiqués.

Parallèlement, des poussées épidémiques ont été observées en Inde, au Sri Lanka, en Asie Sud-Est (Thaïlande, Myanmar, Vietnam, Laos, Cambodge, Indonésie, plus récemment Malaisie) et aux Philippines. Quelques cas sporadiques ont été signalés à Singapour en 2009. En 2007 au Gabon, une épidémie (≈20 000 cas) a été rapportée principalement à Libreville (et dans le Nord du pays). Cette épidémie était concomitante avec une épidémie de *dengue* (*DEN 2*), *Ae. albopictus* a été identifié comme le vecteur principal. En 2010 une nouvelle épidémie (300 cas confirmés), également concomitante à une épidémie de *dengue*, est survenue dans le Sud-ouest du pays. En juin et juillet 2011, le Congo rapportait pour la 1<sup>ère</sup> fois une épidémie avec 11 320 cas, principalement à Brazzaville mais également dans le département du Pool et à Pointe Noire [69].

### 3.5.2 Océan Indien

Dans l'Océan Indien, aucune activité du virus *Chikungunya* n'avait été détectée avant le début de l'année 2005. Le virus, vraisemblablement originaire d'Afrique de l'Est, a provoqué une première épidémie aux Comores. La transmission du virus a probablement été assurée par le moustique *Aedes Aegypti* qui est prédominant dans cet archipel.

En mars 2005, l'épidémie s'est propagée rapidement dans l'île de La Réunion à partir du Nord-Ouest, avec une flambée importante entre fin avril et début juin puis une persistance de la transmission virale durant l'hiver austral. Sur cette île, la transmission du virus est assurée principalement par le moustique *Aedes albopictus* qui s'y est répandu grâce à sa grande plasticité écologique puisqu'il colonise indifféremment les zones urbaines et selvatiques, les gîtes artificiels et naturels. Au total, environ 270 000 personnes auraient été infectées, pour une population totale de 750 000 habitants. En parallèle, dès fin mars 2005, les îles Seychelles, Maurice et Mayotte ont été également touchées par l'épidémie de virus *Chikungunya*, avec une augmentation des cas dès janvier 2006. Madagascar a également connu une circulation active du virus. Au printemps 2010, le *Chikungunya* a à nouveau fait parler de lui sur l'île de La Réunion, avec une vingtaine de cas confirmés.

### 3.5.3 Amérique:

Deux cas d'importation en provenance de Madagascar ont été identifiés en Guyane française en mars 2006, soulignant le risque d'émergence du virus dans les territoires français des Amériques. En décembre 2013, l'épidémie s'est déclarée aux Antilles et a rapidement progressé, pouvant atteindre à ce jour plus de 100 000 cas. Touchée elle aussi, la Martinique compte à ce jour jusqu'à

40 000 cas, ce qui représente environ 9% de la population. C'est la première fois que la maladie se manifeste sur le continent américain de manière autochtone, c'est-à-dire indépendamment de toute importation depuis un pays où le virus circule.

Après avoir atteint les Antilles, le virus du *Chikungunya* s'est répandu dans l'ensemble des pays d'Amérique à partir du deuxième trimestre 2014. Les séjours touristiques effectués dans les Caraïbes sont la cause principale de l'expansion de l'épidémie du *Chikungunya* en Amérique et ailleurs dans le monde. Les USA ont enregistré leurs premiers cas importés de *Chikungunya* au début du mois de mai 2014, le premier cas local a été enregistré en Floride en juillet 2014. La quasi-totalité des pays d'Amérique ont enregistré des cas locaux ou importés de *Chikungunya*. Le virus a été signalé en Argentine, à Belize, aux Bermudes, en Bolivie, au Brésil, au Canada, au Chili, en Colombie, au Costa Rica, en Equateur, au Guatemala, en Guyana, aux Honduras, au Mexique, au Nicaragua, au Panama, au Paraguay, au Pérou, au Salvador, au Suriname et au Venezuela.

#### **3.5.4 Caraïbes:**

Dans les Antilles non françaises, le virus du *Chikungunya* s'est implanté dans la partie néerlandaise de l'île de Saint-Martin. L'épidémie s'est ensuite propagée à l'ensemble des caraïbes au cours du premier semestre 2014.

Des cas locaux et/ou importés de *Chikungunya* ont été enregistrés à Anguilla, à Antigua et Barbuda, à Aruba, aux Bahamas, aux Barbades, dans l'île néerlandaise de Bonaire, aux Iles Caimans, à Cuba, à Curacao, à La Dominique, dans l'île de la Grenade, à Haiti, aux Iles Vierges Britanniques, en Jamaïque, dans l'île vénézuélienne de Margarita, à Montserrat, à PortoRico, en République Dominicaine, dans l'île néerlandaise de Saba, à Saint-Kitts & Nevis, à Sainte-Lucie, dans l'île néerlandaise de Saint-Eustache, dans les îles de Saint-Vincent et les Grenadines, à Trinité et Tobago[69].

### 3.5.5 France, Europe et ailleurs dans le monde:

Le risque d'importation et d'implantation du virus du *Chikungunya* en Europe et en France en particulier est très élevé, compte tenu des flux de circulation entre le continent et les Antilles et de la présence du moustique *Aedes Albopictus* vecteur de la maladie dans plusieurs pays européens.

Le 21 octobre 2014, l'ARS Languedoc Roussillon a annoncé les 4 premiers cas d'infections locales au virus du *Chikungunya* dans la ville de Montpellier dans le quartier de Las Sorbes.

Ailleurs en Europe, plusieurs cas importés ont été enregistrés lors de séjour effectués principalement en République Dominicaine. Le virus du *Chikungunya* a été détecté chez des touristes de retour en Allemagne, Espagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Royaume Uni et en Suisse.

Les Iles Canaries ont également enregistré trois cas importés de *Chikungunya* chez des touristes ayant séjourné à l'étranger en juillet 2014 [70].

Enfin, l'île de La Réunion est le premier pays de l'océan indien à déclarer des cas importés de *Chikungunya* des Antilles, en juillet 2014.

La dernière situation épidémiologique en France métropolitaine et en Europe communiquée par l'InVS et les autorités sanitaires locales est la suivante :

**Tableau III** : Tableau résumant la situation épidémiologique  
en France et en Europe [71]

<b>Récapitulatif des cas de <i>Chikungunya</i> en France et en Europe</b>				
<b>Pays</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>TOTAL</b>	<b>Dernière MAJ</b>
<b>Allemagne</b>	162	67	229	22/06/2015
<b>Espagne</b>	242		242	21/06/2015
<b>France</b>	454	7	461	22/06/2015
<b>Grèce</b>	1		1	21/06/2015
<b>Italie</b>	15		15	21/06/2015
<b>Royaume Uni</b>	295		295	21/06/2015
<b>Suisse</b>	86	23	109	21/06/2015
<b>Iles Canaries</b>	3		3	21/06/2015
<b>La Réunion</b>	2		2	21/06/2015

#### **4. Virus de la *Fièvre jaune*:**

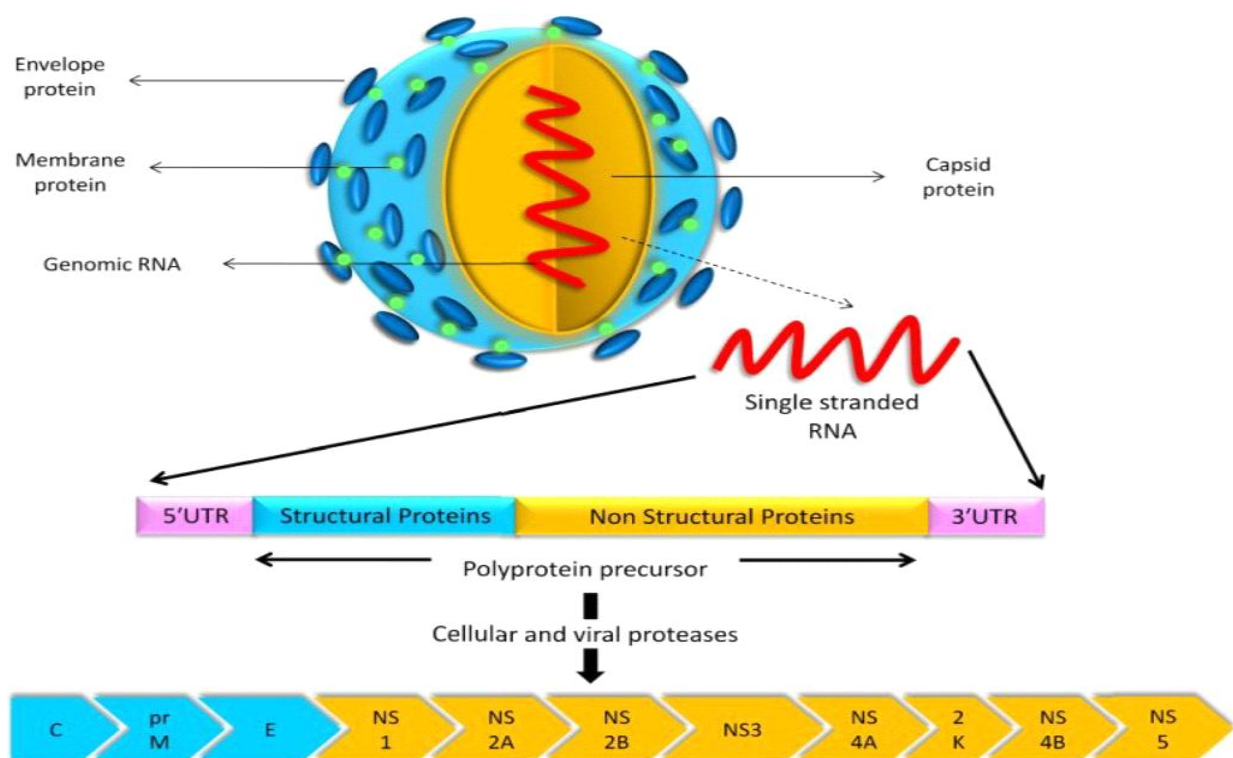
La *fièvre jaune* est une maladie à transmission vectorielle qui peut être évitée par la vaccination et qui est causée par un virus appartenant à la famille des *flaviviridae*. Dans sa forme la plus grave, cette maladie provoque une fièvre hémorragique dont le taux de mortalité clinique est élevé malgré la prise de mesures de soutien vigoureuses.

##### **4.1 Agent pathogène:**

Le virus de la *fièvre jaune* est transmis par un insecte. Il est un *flavivirus*, virus *amaril* à ARN monocaténaire sphérique, de 40 nm de diamètre composé de 10 862 nucléotides qui codent pour :

3 protéines de structure : la protéine C de la capside qui est enveloppée d'une double couche lipidique contenant la protéine d'enveloppe E et une seconde protéine de membrane M.

Une douzaine d'autres protéines non structurales dont la protéine NS1 qui joue un rôle antigénique important dans la protection contre l'infection avec des variations antigéniques selon les souches africaines ou américaines. Cinq souches ont été identifiées selon la région : Afrique de l'Ouest, Afrique de l'Est, Afrique centrale, Angola et West Africain I/II [72]. Ce virus est très thermosensible. Il peut se répliquer dans de nombreuses cellules, comme les cellules de rein, de singe, de porc, de hamster ou de poulet.



**Figure 13 :** Structure du virus de la *fièvre jaune* [73]

#### 4.2 Vecteur:

Le virus est transmis par un moustique simiophile [74] est le moustique du genre *Aedes* ou *Haemagogus* en Afrique et en Amérique qui est également réservoir. Ce virus est capable de se multiplier à l'intérieur des différents tissus du moustique *Aedes Aegypti*, communément appelé le moustique du tigre asiatique (Asian Tiger mosquito) aussi bien que dans les tissus humains ou de singes. Le virus se rend dans les ganglions lymphatiques puis se déplace vers le foie, la rate, les reins et le cœur.



**Figure 14:** Image d'*Haemagogus* [75]

### **4.3 Réservoir:**

Les hôtes vertébrés principaux sont les singes et les hommes qui font une virémie de courte durée puis meurent ou sont immuns pour le reste de leur vie.

### **4.4 Modes de transmission:**

Il existe trois cycles de transmission du virus de la *fièvre jaune* :

#### **4.4.1 Le cycle forestier ou selvatique :**

Dans les forêts tropicales, plusieurs espèces de moustiques (appartenant par exemple aux genres *Aedes* et *Haemagogus*) transmettent le virus à une population hôte composée de primates non humains, lesquels transmettent à leur tour le virus à d'autres moustiques. Au fur et à mesure que la transmission du virus se poursuit, les personnes exposées aux moustiques peuvent être infectées. Celles qui vivent et travaillent dans la forêt ou à proximité de celle-ci risquent de contracter la maladie dans le cadre du cycle forestier/selvatique [76].

Ce cycle est essentiellement animal: en période d'épizootie, un important échange de virus a lieu entre les moustiques et les singes vivants en canopée. Les singes ne peuvent pas être considérés comme le réservoir du virus, car leur virémie est très brève (2 à 5 jours) et suivie d'une immunité définitive chez les survivants, mais plutôt comme des amplificateurs de sa circulation. Entre les périodes d'épizooties et en saison sèche, la pérennité du virus est assurée par sa transmission trans-ovarienne chez le moustique (transmission à la descendance).

#### **4.4.2 Le cycle urbain :**

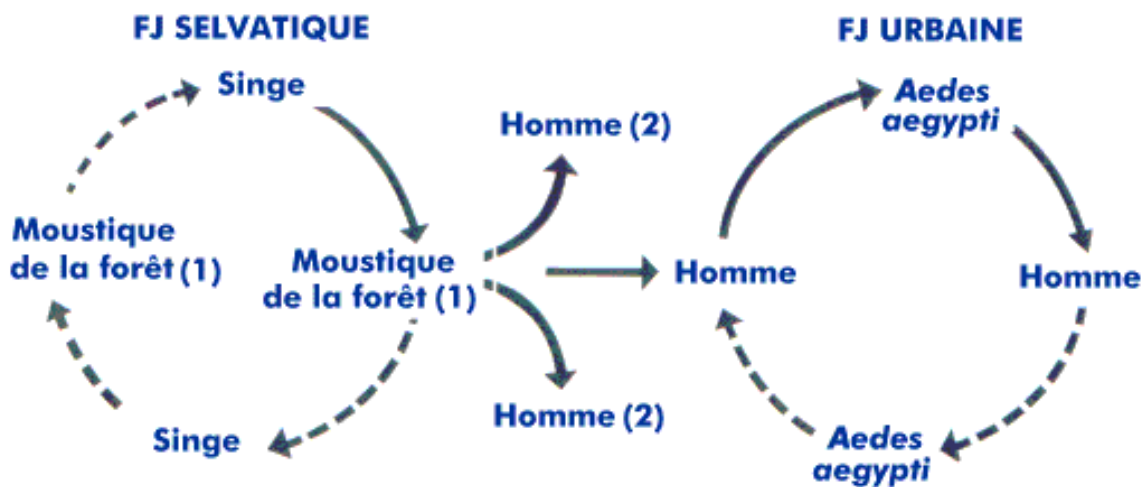
Dans les régions plus urbaines, des moustiques de l'espèce *Aedes Aegypti* agissent comme vecteur principal de la maladie. Les épidémies qui surviennent dans le cadre du cycle urbain sont habituellement dues à

l'introduction du virus dans l'environnement par un moustique infecté ou par une personne porteuse du virus. En raison de la forte densité de la population des régions urbaines, ce cycle de transmission de la *fièvre jaune* peut se traduire par des épidémies explosives [77].

#### 4.4.3 Le cycle intermédiaire :

Dans les petits villages ruraux où les humains et les singes vivent à proximité les uns des autres, des moustiques semi-domestiques (appartenant au genre *Aedes*) transmettent le virus de la maladie à des humains et à des primates. En règle générale, ce cycle de transmission donne lieu à des épidémies de petite échelle et ne se produit qu'en Afrique.

### Cycle de transmission de la fièvre jaune



(1) *Haemagogus* aux Amériques - divers *Aedes* en Afrique

(2) Impasse biologique

**Figure 15 :** Cycle de transmission de la *fièvre jaune* [78]

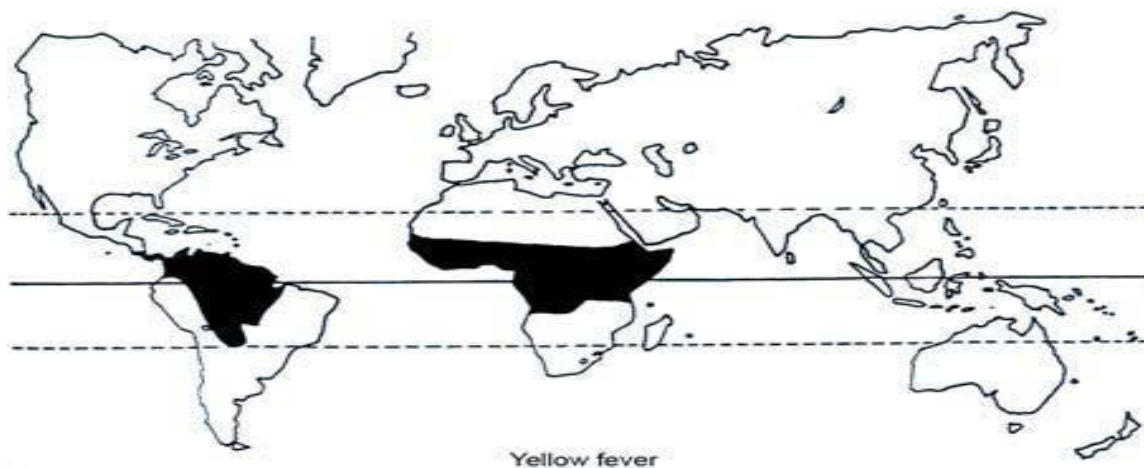
Chez le moustique, la réplication du virus *amaril* se fait au niveau du tube digestif, des organes reproducteurs et des glandes salivaires du moustique, après fusion avec la membrane cellulaire et pénétration directe dans les cellules. Il faut 7 à 10 jours entre l'ingestion de sang infecté et la sécrétion virale dans la salive du moustique. L'infection des organes reproducteurs expliquent une transmission dite verticale (des femelles fécondées à leurs propres œufs ou transmission trans-ovarienne) et une autre dite horizontale (des mâles congénitalement infectés aux femelles lors de l'accouplement). Ceci explique que les moustiques ne jouent pas seulement un rôle de vecteur, mais qu'ils constituent aussi le réservoir naturel du virus de la *fièvre jaune*.

Chez l'hôte vertébré (primates), après une piqûre, le virus se lie aux récepteurs cellulaires (non identifiés en 2008) et entre par endocytose. Le génome, dans ce cas l'ARN monocaténaire, est libéré dans le cytoplasme de la cellule par fusion, sous l'effet du pH acide des phagolysosomes. La réplication a lieu exclusivement dans le cytoplasme. La majorité du génome est directement traduite en une polyprotéine à partir de son extrémité 5'. La polyprotéine est ensuite clivée en 4 protéines virales non structurales, qui sont l'ARN polymérase, une protéase, une hélicase ainsi qu'une enzyme de méthylation et de capping. Le brin complémentaire de polarité négative est synthétisé grâce à ces enzymes virales. Ensuite un brin complet de polarité positive est transcrit, de plus, un ARN subgénomique est synthétisé. Celui-ci code pour une polyprotéine qui est clivée pour produire des protéines structurales, la nucléocapside(C), les glycoprotéines de surface (E1 et E2) et une protéine transmembranaire.

L'assemblage du virus débute donc dans le cytoplasme et se termine dans la membrane plasmique par l'incorporation des glycoprotéines virales de surface contenant des lipides. C'est ainsi que les virions sont relargués à l'extérieur de la cellule et prêts pour en contaminer d'autres cellules.

#### 4.5 Aspects épidémiologiques :

Le virus de la *fièvre jaune* est endémique dans certaines régions de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. Il se transmet dans une zone géographique tropicale entre le 15° de latitude nord et 20° de latitude sud concernant 33 pays d'Afrique et 9 pays d'Amérique, comprenant plus de 900 millions de personnes. Bien que des moustiques vecteurs soient présents en Asie, il n'existe aucun cas documenté de transmission du virus sur ce continent.



**Figure 16 :** Carte de répartition géographique du virus de la *fièvre jaune* [79]

Cette affection atteint environ 200 000 personnes et est responsable d'environ 30 000 décès par an en particulier parmi les enfants [80]. De nombreuses épidémies ont provoqué des dégâts importants au cours des siècles précédents. Des épidémies surviennent régulièrement au cours du XXe siècle dans différents pays d'Afrique [81] et d'Amérique du Sud [82] comme en 1995 au Sénégal chez les jeunes Peuhls [83] avec une sous déclaration des cas, surtout dans les zones rurales.

L'activité du virus de la *fièvre jaune* fluctue. Étant donné que de nombreux pays où la *fièvre jaune* est présente possèdent une infrastructure de surveillance déficiente, et en raison des difficultés inhérentes à la surveillance étroite des hôtes non humains, l'activité locale du virus est particulièrement difficile à mesurer [84]. Au cours des dernières années, des éclosions sporadiques ont été observées en Afrique et en Amérique du Sud.

En 2014, 21 cas de *fièvre jaune*, dont 12 mortels, ont été notifiés à l'OMS, avec 4 flambées signalées dans 3 pays (Brésil, Pérou et République démocratique du Congo) et autre 14 cas, dont 12 mortels aussi, ont été notifiés à l'OMS en Amérique du Sud tous s'étaient produits au Brésil ou au Pérou, avec une majorité au Pérou. En 2016, une épidémie de grande ampleur en Angola a fait, au 21 juillet 2016, un total de 3748 cas suspects, dont 879 confirmés (364 décès) et en RDC 1907 cas suspects 68 cas confirmés dont 95 décès. Une campagne de vaccination a permis de vacciner 17 millions de personnes durant l'été 2016 avec une 2e campagne ciblant 17 autres millions de personnes prévue pour septembre 2016.

L'OMS et les CDC se concertent actuellement pour dresser des cartes plus détaillées du risque de *fièvre jaune*. Selon ce qui a été proposé, les cartes indiqueront les régions du globe où la *fièvre jaune* est endémique, les régions de transition, les régions à faible risque et les régions où le risque est nul. Les recommandations concernant la vaccination seront basées sur le niveau de risque de chaque région. Les praticiens sont invités à surveiller la publication de ces recommandations, qui devrait avoir lieu à la fin de 2010.

Parmi les facteurs favorisant l'apparition des arbovirus le changement climatique surtout depuis les deux derniers siècles est aujourd'hui admis par le Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat (GIEC). Bien que ses impacts sur les sociétés humaines soient encore du domaine de la spéculation, plusieurs chercheurs affirment la probabilité de nombreuses répercussions négatives. Les conséquences sur la santé comptent parmi les extrapolations les plus inquiétantes. Celle-ci devrait être affectée de manière particulièrement négative [85]. Une approche géographique des relations climat-santé ne peut intégrer une vision aussi manichéenne des faits. Notre réflexion se veut en accord avec ce principe propre à la géographie de la santé. C'est aussi pourquoi le déterminisme climatique est discuté dans ce texte. Certes, le climat, en tant qu'élément de l'environnement, exerce une influence considérable sur les maladies mais il ne les détermine pas de façon isolée. Or, il est de nombreuses publications qui examinent le lien entre changement climatique et certaines pathologies uniquement en privilégiant la température et la pluviométrie comme facteurs explicatifs. Les autres facteurs, tels que le cadre socioéconomique des territoires, sont parfois tout juste évoqués brièvement voire totalement occultés. Par ailleurs, il est assez courant de lire que nombre

d'auteurs pensent que les sociétés des pays pauvres seront plus exposées aux risques du changement climatique et, de ce fait, plus vulnérables que celles des pays riches. C'est une idée reçue que de croire que les communautés des pays en développement ont fatalement de moindres capacités d'adaptation au changement climatique que celles des pays développés [86].

Dans cette catégorie on va tenter de démontrer que même dans l'optique d'un changement climatique, ce sont les contextes politique, socioéconomique ou encore démographique qui s'imposent peut-être davantage comme les clés de compréhension et d'explication de l'état sanitaire des territoires. L'exemple de l'île de Mayotte est de ce fait pertinent. Sur cette île, deux moustiques, *Ae.Aegypti* et *Ae.Albopictus*, sont les vecteurs incriminés dans la transmission des arboviroses telles que la *dengue* et le *Chikungunya*. L'un des objectifs de cette étude est donc d'envisager le devenir des populations de ces deux vecteurs dans cette île qui sera concernée à la fois par des changements environnementaux et politiques statutaires. Il s'agira en outre d'établir des scénarios épidémiologiques pour Mayotte.

Dans le dernier rapport publié par le Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat (GIEC), il est supposé que la croissance mondiale et le développement économique qui lui est lié auront pour effet la poursuite des rejets massifs de gaz à effet de serre et leur accumulation dans l'atmosphère. Cela entraînerait une amplification du réchauffement climatique dans le futur. Selon les modèles, et leurs incertitudes associées, la hausse des températures oscillerait entre +0,64°C et +0,69°C de 2011 à 2030, entre +1,3°C et +1,8°C de 2046 à 2065 et entre +1,1°C et +6,4°C de 2090 à 2099 [87]. Les simulations du scénario A1B (qui envisage des émissions moyennes de gaz à effet de serre) prévoient une augmentation de la température moyenne d'environ +3°C (entre

+1,7°C et +4,4°C) en 2100. Dans le cas d'un climat plus chaud dans le futur, les modèles indiquent que les totaux et intensités des précipitations devraient croître dans les régions tropicales qui sont soumises à des régimes de mousson.

Les réflexions sur les éventuelles implications d'un changement climatique sur la santé humaine ont surtout été menées depuis le troisième rapport du GIEC. Divers auteurs mentionnent que les impacts du changement climatique sur la santé seront différents selon le niveau de développement de l'infrastructure sanitaire du pays. Dans les pays en développement, l'élévation des températures et de l'humidité faciliterait l'émergence, ou la réémergence, ainsi que l'expansion de plusieurs infections par des vecteurs. Les études mentionnent même qu'une augmentation de la prévalence et de la mortalité par ces maladies infectieuses aurait plusieurs conséquences négatives telles que la baisse de la productivité économique, l'augmentation du coût des médicaments [88]. Ce constat est sans doute à nuancer. Depuis quelques années, les publications sur ce sujet se multiplient. Elles sont controversées et alimentent de nombreux débats sur les effets relatifs du climat versus les conditions sociales, économiques et topographiques sur les maladies infectieuses à transmission vectorielle ou arbovirose [89]. Celles-ci sont d'ailleurs particulièrement intéressantes à étudier en raison de leur vaste répartition géographique et de leur sensibilité vis-à-vis des paramètres climatiques.

Il est admis que l'épidémiologie de certaines maladies à transmission vectorielle est étroitement dépendante du climat. Leur sensibilité aux conditions climatiques a été suggérée du fait de leur caractère saisonnier. Nombre de publications ont donc supposé qu'un changement climatique aurait pour corollaire une augmentation du risque de transmission de ces maladies, notamment dans des régions du globe jusqu'ici épargnées.

D'après Rodhain (2007), au sein des systèmes vectoriels, agents infectieux, vecteurs et vertébrés ont des relations étroites entre eux et avec l'environnement. Ce sont, de ce fait, des systèmes épidémiologiques extrêmement complexes et sensibles aux changements environnementaux, en particulier aux variations climatiques. Par conséquent, une modification du climat peut affecter directement ou non chaque composant biotique du système épidémiologique. Une augmentation de la température aurait un impact sur le développement, la dynamique, l'abondance, l'activité et la répartition géographique des moustiques vecteurs puisque ceux-ci sont poïkilothermes et donc sensibles aux variations de température [90].

Une augmentation de la température de l'eau entraînerait une maturité plus rapide des larves de moustiques ce qui produirait une descendance plus nombreuse pendant la période de transmission. En climat plus chaud, les moustiques femelles adultes digèrent plus rapidement le sang et s'alimentent plus fréquemment, ce qui augmente l'intensité de la transmission. De même, les parasites et les virus achèvent leur incubation extrinsèque dans l'organisme du moustique dans un délai plus court lorsque la température s'élève, ce qui augmente la proportion de vecteurs infectants. En revanche, un réchauffement au-dessus de 34°C a en général un impact négatif sur la survie des vecteurs et des parasites.

La relation climat-arbovirose n'est pas uniquement basée sur la variable température. La dynamique des populations de nombreux moustiques vecteurs de virus est aussi fortement liée au rythme et aux quantités des précipitations, celles-ci étant à l'origine de la mise en eau des gîtes larvaires [91].

Contrairement au facteur thermique, le lien entre pluviométrie et arbovirose reste plus difficile à établir et plus complexe. Les modifications du régime des pluies peuvent avoir des effets à court et long terme sur les habitats vectoriels. Une croissance des totaux précipités augmenterait le nombre et la qualité des gîtes larvaires ainsi que la densité de la végétation, avec une influence sur les gîtes de repos. Toutefois, des pluies torrentielles peuvent, à l'inverse, faire déborder les gîtes et entraîner la destruction des larves. Les modalités de stockage de l'eau et la présence de gîtes larvaires autour des habitations sont des facteurs peut-être plus importants que la pluviométrie elle-même. Ces divers constats ou suppositions quant au rôle de la température et de la pluie ont surtout été mis en avant dans les études traitant du paludisme et de la dengue. Il est vrai que ces deux maladies figurent parmi les plus importantes dans les régions tropicales et subtropicales ce qui justifie qu'elles soient systématiquement intégrées dans la plupart des modèles sur le changement climatique. Celui-ci est souvent évoqué pour expliquer leur émergence et progression inquiétantes durant les dernières décennies. Le GIEC, entre autres, prévoit une recrudescence de ces maladies et indique qu'elles auraient déjà touché de nouveaux continents dans leur progression [92].

Plusieurs recherches avaient déjà mentionné qu'il existe une association étroite entre ces deux maladies et les anomalies climatiques telles que El Niño - La Nina. Cette relation forte a été démontrée en Afrique, en Asie du Sud, et particulièrement au Venezuela, en Colombie, en Guyane, à Cuba et aux Caraïbes [93].

Compte tenu de ces études, il n'est supposé qu'un changement climatique tel que celui annoncé par le GIEC ne peut être exempt d'impacts sur l'incidence potentielle et la distribution géographique des moustiques et des maladies à transmission vectorielle [94]. Les effets du réchauffement se feront vraisemblablement plus sentir sur les franges altitudinales et latitudinales plus élevées des zones endémiques, c'est-à-dire dans ces zones limites du monde tempéré où les équilibres climatiques sont toujours précaires. Si les maladies à transmission vectorielle prendront de l'ampleur dans les secteurs géographiques à proximité des zones déjà touchées, les changements devraient être minimes dans ces dernières[89]. En effet, les modèles indiquent que l'impact de l'élévation de la température serait moindre dans les régions de circulation hyper endémique des virus, en raison d'un phénomène de saturation de la transmission. Dans le cas du paludisme, par exemple, Rodhain (2000) estime que, si dans les zones de paludisme instable, une augmentation de la température accroîtrait les risques d'épidémie, les régions de paludisme stables devraient être peu affectées [95]. Cet auteur mentionne également que les moustiques du genre *Aedes* seraient nettement moins exposés aux changements climatiques que d'autres comme les anophèles.

Il faut cependant nuancer ce propos : en réalité, tout dépendra de la brutalité avec laquelle s'opérera la modification du climat considère que les effets du réchauffement global sur la santé se feront sentir à long terme.

Les moustiques du genre *Aedes* semblent plus affectés par les pratiques humaines que par les changements climatiques. En effet, la dissémination d'*Ae. Albopictus* depuis une trentaine d'années dans le monde est liée au développement des transports, et spécialement au commerce international des

pneus pour le rechapage [96]. Ce moustique invasif ainsi que *Ae. Aegypti* sont présents dans la plupart des îles du sud-ouest de l'océan indien. La présence d'*Ae. Aegypti* est signalée à Rodrigues, à Maurice, aux Seychelles, à la Réunion, à Madagascar, aux Comores et à Mayotte mais l'espèce est rare à Rodrigues, aux Seychelles, à Maurice et à la Réunion. À l'inverse, *Ae. Albopictus*, dont le signalement à la Réunion, aux Seychelles, à Maurice, à Rodrigues et à Madagascar remonte au début du 20ème siècle, est actuellement l'espèce prédominante dans ces îles. Dans cette sous-région, *Ae. Albopictus* n'est absente que des trois îles de la République des Comores. À Mayotte, l'espèce a été décrite pour la première fois en 2001 et son introduction se situerait entre 1999 et 2001 et résulterait de la vague d'invasion mondiale de cette espèce depuis une trentaine d'année [97]. Les interactions au niveau moléculaire entre le virus et son réservoir peuvent favoriser aussi l'apparition d'agents infectieux nouveaux. En effet, au niveau moléculaire, le réservoir joue un rôle de filtre du génome viral [98]. Si l'on considère que les virus se répliquent plusieurs millions de fois dans l'organisme de leur hôte grâce à la machinerie de celui-ci, on peut aisément penser que cette machinerie peut agir sur leur génotype (erreurs, mutations) et peut plus ou moins influencer leur phénotype [99]. Quand, en laboratoire, on cultive une souche virale plusieurs fois pour obtenir une « adaptation » de cette souche afin qu'elle possède les caractéristiques désirées (atténuation, titre viral élevé) [100], le résultat n'est que le fait d'une sélection par l'hôte (cellule, souris de laboratoire). Dans la nature, l'hôte préférentiel, pour lequel le virus a le plus d'affinité et qui lui permet une survie optimale, tend nécessairement à ne pas influencer le génotype et à garder un certain équilibre avec le virus [101]. Cependant, si l'hôte vient à disparaître, le virus doit pour survivre s'adapter à un nouvel hôte : un déséquilibre potentiel peut alors intervenir dans le cycle du

virus et induire chez lui de nouvelles caractéristiques génotypiques et phénotypiques. En fonction de l'importance des caractères nouveaux acquis, ou de ceux qui ont disparu, les gènes de la pathogénicité ont pu être altérés ou modifiés, favorisant alors l'apparition d'une maladie nouvelle [102]. L'ensemble de données épidémiologiques que nous avons rapportées traduit l'existence de réservoirs de virus en zones tropicales [103], aptes à expliquer l'apparition d'un virus nouveau associé à des manifestations cliniques nouvelles. Mais ce n'est pas le seul facteur : à cette diversité d'espèces s'ajoute en effet la possibilité d'évolution des virus par différents mécanismes : pression immunitaire, réassortiment des gènes, recombinaison génétique, mutation [104].

**Tableau IV :** Principales caractéristiques génomiques des familles des arbovirus.

Virus	Génome	Taille	Caractéristique	Image
<i>Alphavirus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un simple brin ARN.</li> <li>- 11000 – 12000 Nucléotides.</li> <li>- Polarité positive.</li> </ul>	60 -70 nm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sphérique.</li> <li>- Nucléocapside isométrique</li> <li>- Enveloppe lipidique.</li> </ul>	
<i>Flavivirus</i> <i>Dengue</i> <i>Zika</i> <i>Encéphalite</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simple brin d'ARN.</li> <li>- 11 -12 Kb.</li> <li>- 10 paires de bases.</li> <li>- Linéaires.</li> <li>- Protéines :</li> <li>- 3 Structures (C, prM, E)</li> </ul>	40-50 nm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enveloppe lipide à RER</li> <li>- Responsable d'encéphalite et fièvre hémorragique.</li> <li>- Capside icosaédrique</li> <li>- Sensible aux solvants de graisse : l'éther et désoxycholate.</li> <li>- Action hémorragique</li> <li>- Lutinante.</li> </ul>	
<i>Bunyavirus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simple brin d'ARN</li> <li>- Polarité négative</li> <li>- Tri segmenté</li> <li>- 3segments apparentés</li> <li>- L (6300 – 12000N)</li> <li>- M (3500 – 6000N)</li> <li>- S (1000 – 2500N)</li> </ul>	80 -120nm	Enveloppe sphérique hélicoïdale	
<i>Réovirus</i> <i>Orbivirus</i> <i>Orungo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ARN bi caténaire.</li> <li>- Plusieurs segments.</li> </ul>	70 – 80nm	Capside isocaédrique en 3 couches protéiques	
<i>Rhabdovirus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simple brin d'ARN.</li> <li>- Polarité(-)non segmenté (12 Kb).</li> </ul>	80 nm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enveloppe nucléocapside</li> <li>- à symétrie hélicoïdale.</li> </ul>	

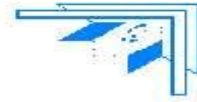
**Tableau V : Caractéristiques des principaux arbovirus**

Arbovirus	Morphologie	Mode de transmission	Vecteurs	Répartition Géographique	Historique
<i>Virus de la dengue</i>	<p>Virus enveloppé Taille de 40-60nm.</p> <p>Nucléocapside isométrique (25-30nm).</p> <p>ARN linéaire 4 Serotypes (DENV-1 , DENV-2 , DENV-3, DENV-4)</p>	<p>Piqûre de moustiques.</p> <p>Transfusions de sang contaminé.</p>	<p><i>Ae.Aegypti</i> <i>Ae.Albopictus</i>.</p>	<p>Asie du Sud Est, Amérique Latine</p>	<p>Anciennement appelée « grippe tropicale », « fièvre rouge » ou « petit pal Le mot “dengue“ a finalement été officialisé à la fin du 19ème siècle.</p> <p>Origine géographique inconnu Première apparition en Chine</p>
<i>Virus de West Nile Ou Nil Occidental</i>	<p>Virus enveloppé Un seul brin d'ARN a polarité positive Taille (40-45nm)</p> <p>Gènes codant pour 7 protéines non structurales et 3 structurales</p>	<p>Piqûre de moustiques.</p> <p>Transfusion du sang contaminé</p>	<p><i>Culex Pipiensis</i></p>	<p>Nord-Américain Canada Amérique Centrale Afrique Occidentale Bassin Méditerranéen Moyen Orient</p>	<p>Son nom vient du district de <i>West Nile</i> en Ouganda où il a été isolé pour la première fois en 1937 chez une femme souffrant d'une forte fièvre.</p>
<i>Virus de la Fièvre Jaune</i>	<p>ARN Monocaténaire Taille (40nm) Gènes codant pour 3 protéines structurales (E.C.M).</p>	<p>Piqûre de moustiques. Transfusion du sang contaminé 3 cycles de transmission selvatique, urbain, intermédiaire.</p>	<p><i>Aedes en Afrique ou Haemagogus en Amérique du sud.</i></p>	<p>Régions tropicales d'Afrique, d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud.</p>	<p>Virus Amarile ou aussi Vomi Noire Isolé en 1927 par Adrian Adrian a Nigéria</p>

## 5. Autres

Il existe d'autres arbovirus on cite parmi :

*Virus de la fièvre de vallée de rift , Virus de l'encephalite japonaise ,Virus de la Crimée-Congo ,Virus d'O' Nyong Nyong, Virus de l'encephalite a Tiques, Virus Zika ,Virus d' Orungo ,Virus de l'encéphalite de Californie, Virus de la fièvre à phlébotomes Virus de l'encéphalite de la Murray Valley etc...*



# ***PHYSIOPATHOLOGIE***



## **IV- PHYSIOPATHOLOGIE**

Les arbovirus sont des virus dont le génome est constitué d 'ARN, et dont le cycle fait intervenir un vecteur (moustique ou tique) et un hôte vertébré, qui constitue le réservoir ou l'amplificateur du virus s'infecte par l'injection de la salive virulente hébergé par l'arthropode suivie d'une réplication à proximité du point d'inoculation et dans les ganglions lymphatiques régionaux puis une phase de virémie temporaire de quelques jours s'installe et assure une dissémination systémique du virus vers le système nerveux central , le foie, glandes endocrines et salivaires. La réponse immunitaire humorale aboutit rapidement à la production des anticorps neutralisants qui protège durablement contre une infection ultérieure pour le même virus.

## Comprendre la transmission de la maladie

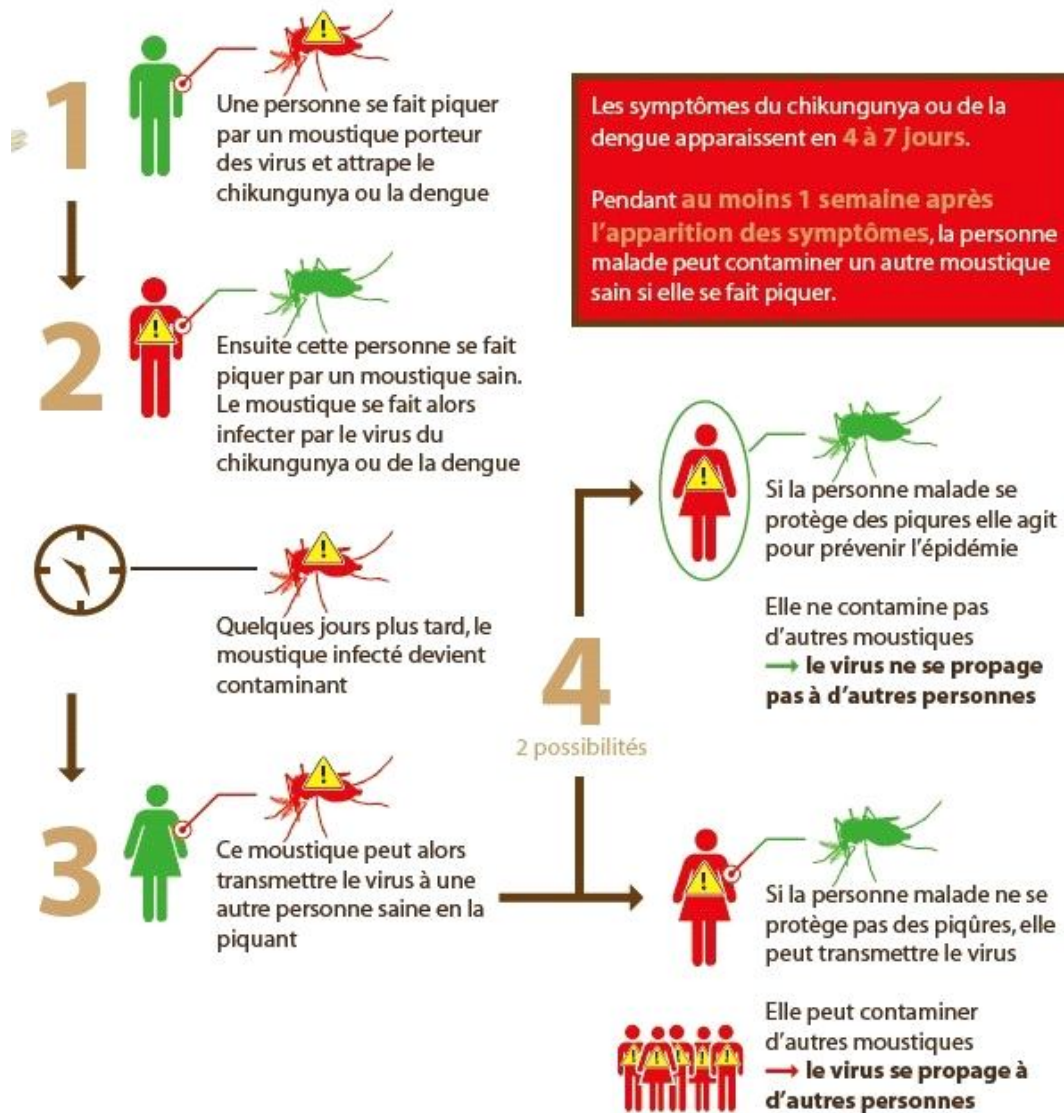
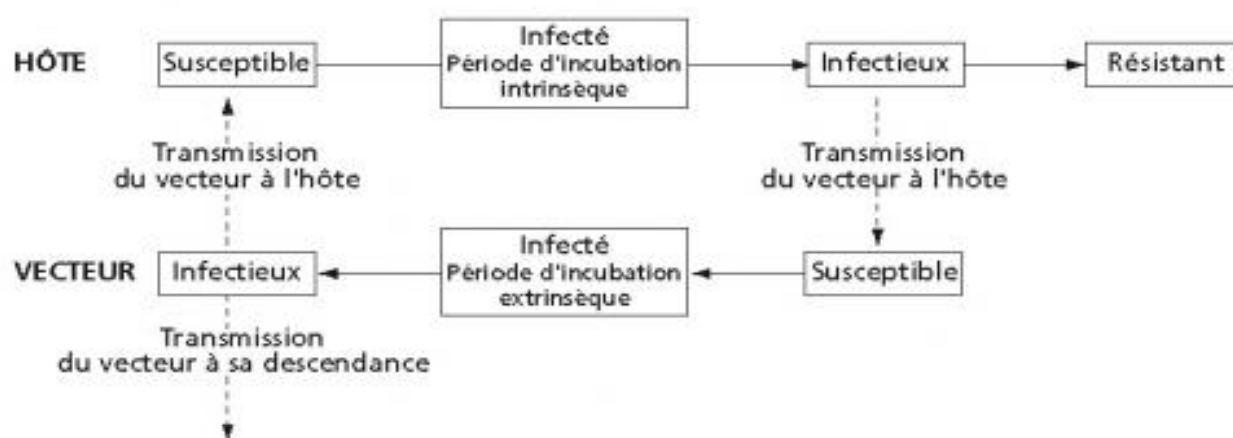


Figure 17 : Schéma de transmission de la maladie vectorielle

L'hôte assure donc un rôle transitoire dans la maintenance des virus. En revanche le vecteur le reste pendant toute son existence (1 saison pour les moustiques, toute une année pour les tiques). Il transmet le virus à d'autres hôtes qui à leur tour amplifieront la réplication virale. Il peut aussi transmettre le virus à sa descendance (transmission transovarienne).



**Figure 18 :** Image montrant le mode de transmission de la maladie [105]



# ***PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES***



## V- PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES

Les maladies provoquées chez l'homme par les arbovirus sont assez variées. En fait, elles ont toutes en commun, après la contamination par piqûre et la période d'incubation de dix jours environ, une phase initiale de « virémie » au cours de laquelle le virus est présent dans le sang, ce qui permet à de nouveaux arthropodes piqueurs de s'infecter. Cette phase peut se manifester par une fièvre transitoire mais les manifestations cliniques restent souvent asymptomatiques.

Les formes la plus graves se manifestent généralement par quatre principaux syndromes :

### **1. Syndromes fébriles aigu ou pseudo-grippale (dengue-like)**

Caractérisé par la survenue brutale d'une fièvre élevée qui dure d'un à trois jours, des algies intenses (céphalées, myalgies, arthralgies, photophobies), une éruption scarlatiniforme ou morbiliforme prurigineuse et une leuco thrombopénie. Les nausées avec vomissements et diarrhées sont parfois observées. Après 5 à 8 jours la symptomatologie disparaît et une seule asthénie persiste. Une évolution bi phasique est possible et témoigne souvent de complications. À ce stade, le diagnostic clinique est très difficile, sinon impossible. Il peut être confondu avec un accès palustre, une grippe, ou un banal syndrome fébrile. Le pronostic est généralement bon.

Certains virus donnent la même symptomatologie on distingue :

**Tableau VI : Principaux arbovirus à l'origine de syndromes aigus fébriles [106]**

Famille	Virus	Répartition géographique
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i> <i>Chikungunya</i>	Afrique subsaharienne, Asie tropicale
	<i>O'Nyong Nyong</i> <i>Ross River</i> <i>Sindbis</i> <i>Mayaro</i>	Afrique subsaharienne Australie, Pacifique sud Europe, Afrique, Asie, Australie Amérique tropicale
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i> <i>Dengue (quatre sérotypes)</i>	Asie, Amérique, Afrique, Océanie
	<i>West-Nile</i>	Afrique, Moyen-Orient Sous-continent indien. Bassin méditerranéen, Amérique du Nord
	<i>Wesselbron, Banzi, Zika</i>	Afrique subsaharienne
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus Bwamba, Ilesha</i> <i>Bunyamwera, Tataguine</i>	Afrique subsaharienne
	<i>Oropouche</i>	Amérique tropicale
	<i>Apeu, Carapeu, Itaqi</i> <i>Marituba, Murutucu, Nepuy, Oriboca, Ossa, Restan</i>	Amérique tropicale
	<i>Guama, Catu</i>	Amérique tropicale
	<i>Phlebovirus</i> <i>Sicile, Naples, Toscane</i> <i>Chagres, Candiru</i> <i>Vallée du Rift</i>	Bassin méditerranéen Amérique tropicale, Afrique
<i>Reoviridae</i>	<i>Orbivirus</i> <i>Orungo</i>	Afrique subsaharienne
	<i>Coltivirus</i> <i>Colorado tick fever</i>	Amérique du Nord

## 2. Syndromes hémorragiques :

Il peut apparaître après une phase fébrile qui dure trois jours et évoluer vers un purpura, des hémorragies gingivales, conjonctivales et viscérales qui peuvent causer un état de choc et puis la mort, notamment quand la virémie et les transaminases sont élevées. Deux tableaux généralement sont décrits. Le premier tableau, principalement lié à la *dengue* de forme hémorragique (DH) avec ou sans syndrome de choc, est caractérisé par un collapsus cardiovasculaire brutal, provoqué par la fuite extravasculaire du plasma et l'hémoconcentration qui en résulte se traduisant par des extrémités froides et moites, des pétéchies et des hémorragies.

La deuxième forme est caractérisée par un début brutal, comprenant la phase congestive et une inflammation conjonctivale. Après une courte période de rémission, le syndrome caractéristique apparaît au troisième ou au quatrième jour, avec des pétéchies, des ecchymoses, des saignements du nez et des gencives, puis des hématémèses, des métrorragies, une oligurie, une albuminurie et une possible hématurie, avec élévation du taux d'urémie. Ce tableau est commun à tous les arbovirus entraînant des fièvres hémorragiques.

On distingue :

**Tableau VII:** Principaux arbovirus à l'origine de syndromes hémorragiques [106]

Famille	Virus	Répartition géographique
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i> – <i>dengue</i> (quatre Sérotypes)	Sous-continent indien Asie du Sud-Est et du Nord- Est Pacifique occidentale
	<i>Fièvre jaune</i>	Australie, Nouvelle-Guinée
	<i>Forêt de Kyasanur</i>	Afrique, Moyen-Orient Sous-continent indien Amérique du Nord Bassin méditerranéen
	<i>Omsk</i>	Amériques
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Phlebovirus</i> <i>Vallée du Rift</i> <i>Nairovirus</i>	Afrique
	<i>Crimée-Congo</i>	Afrique, Eurasie méridionale

### 3. Syndromes encéphaliques

Ils possèdent un neurotropisme marqué d'expression et d'intensité très variable, pouvant aller du discret syndrome méningé fébrile à une méningoencéphalo-myélite de pronostic sévère. Les lésions d'origine inflammatoire associées aux atteintes directes de certaines cellules nerveuses par le virus peuvent provoquer des troubles moteurs, des troubles végétatifs, des troubles de la conscience et des troubles psychiques. Ce tableau évolue après 8 à 10 jours de fièvre soit vers une guérison le plus souvent sans séquelles, soit vers l'installation de séquelles neurologiques graves, soit vers un coma fatal. On cite parmi les virus responsables de ce syndrome :

**Tableau VIII** : Principaux arbovirus à l'origine de syndromes encéphaliques[106]

<b>Famille</b>	<b>Virus</b>	<b>Répartition géographique</b>
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i>	
	<i>Encéphalite équine de l'Est</i>	Amérique du Nord
	<i>Encéphalite de l'Ouest</i>	
	<i>Encéphalite équine vénézuélienne</i>	Equine Amérique du Nord Amérique tropicale
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	
	<i>Encéphalite japonaise</i>	Sous-continent indien Asie du Sud-Est et du Nord-Est  Pacifique occidental
	<i>Encéphalite de Murray Valley et Kunji</i>	Australie, Nouvelle-Guinée
	<i>West-Nile</i>	Afrique, Moyen-Orient Sous-continent indien Amérique du Nord Bassin méditerranéen
	<i>Encéphalites de Saint-Louis</i>	Amériques
	<i>Encéphalites à tiques</i>	Eurasie tempérée
	<i>Powassan</i>	Amérique du Nord Asie du Nord-Est
	<i>Rocio</i>	Amérique du Sud
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus</i>	
	<i>Californie, La Crosse</i>	Amérique du Nord
	<i>Tritittatus</i>	
	<i>Jamestown Canyon</i>	

La plupart des arbovirus ont un tropisme pour l'encéphale, tels ceux de la *fièvre jaune* et de la *dengue*, mais aussi le virus *WestNile* responsable de tableaux cliniques polymorphes allant d'un état fébrile isolé et bénin jusqu'à des méningites ou des méningo-encéphalites, particulièrement fréquentes en saison estivo-automnale lors des épidémies les plus récentes en Roumanie , en Israël et surtout dans la partie Est des États-Unis depuis 1999 et la partie Sud-Est du Canada depuis 2002, avec une forte létalité chez le sujet âgé . La *fièvre de la Vallée du Rift* peut être aussi à l'origine d'atteintes méningées ou de méningo-encéphalites.

#### **4. Syndrome hépatonéphritique aigue :**

La *fièvre jaune* est l'arbovirose responsable de l'hépatonéphrite avec tendance hémorragique, présente en Amérique du Sud et en Afrique. Elle n'existe pas en Asie, ni en Océanie. Cette maladie est actuellement en recrudescence nette en Afrique, mais devient rare en Amérique du Sud. Elle se déroule en 3 phases, après une incubation silencieuse de 3 à 10 jours, et débute brutalement :

##### **4.1 Phase rouge ou phase virémique (3 ou 4 jours) se manifeste par :**

- Un syndrome poly algique fébrile (39 - 40) avec anxiété et agitation.
- Une congestion de la face : le masque amarile (yeux injectés et brillants, tuméfaction des lèvres).
- Dissociation du pouls et de la température.
- Quelques troubles digestifs (nausées, vomissements).

A ce stade, la rate et le foie sont normaux. Dès le 3<sup>e</sup> jour apparaissent des signes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies) et des signes d'atteinte rénale (oligurie, albuminurie).

#### **4.2 La phase de rémission (maximum 24 h) :**

Il s'agit d'une rémission incomplète et de brève durée notamment trompeuse qui dure quelque heure.

#### **4.3 La phase jaune :**

Après la phase de rémission un ictère survient avec hypertransaminasémie, des hémorragies cutanéomuqueuses, en particulier digestives avec le classique vomito negro, une oligurie avec albuminurie croissante et une hypercréatininémie, voire une anurie.

L'évolution est mortelle en 5 à 8 jours dans 20 à 50 % des cas par coma hépatique et urémique, associé à une défaillance myocardique et à un collapsus.



***DIAGNOSTIC  
DES ARBOVIRUS***



## VI- DIAGNOSTIC DES ARBOVIRUS

Un même arbovirus peut parfois entraîner des tableaux cliniques différents (dengue hémorragique ou non, virus *West Nile* à l'origine de syndromes (*dengue-like*) ou d'encéphalites, etc.), donc seule la clinique est tout à fait insuffisante pour poser un diagnostic d'arbovirus. Les diagnostics différentiels sont nombreux, tant au début de l'infection qu'à la phase d'état, quel qu'en soit le tableau clinique. C'est à dire que le recours aux examens de laboratoire est absolument indispensable. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées suivant les cas. Leurs indications et leur valeurs respectives, leur précision et leur fiabilité sont bien différentes, leurs modalités techniques et les difficultés de leur mise en œuvre également.

Le diagnostic biologique est tout d'abord composé de 2 parties :

### 1. Diagnostic biologique non spécifique

NFS : la lignée globulaire rouge, la lignée globulaire blanche, plaquettes  
VS.

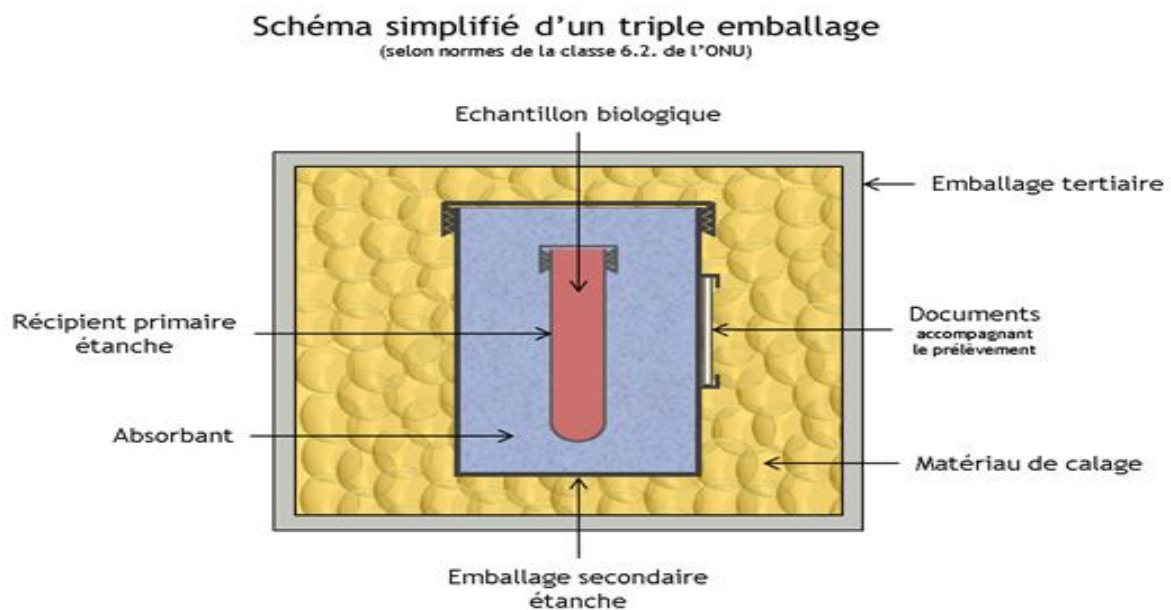
2. **Diagnostic biologique spécifique** (virologique) qui est composé de deux parties :

#### 2.1 Méthodes directes :

##### 2.1.1 Phase pré analytique :

- Le prélèvement doit être réalisé par un personnel autorisé capable d'informer des risques d'erreurs et de leurs conséquences ; préciser tout incident et indiquer son identité ; et sa qualité au laboratoire. D'autre part la date du prélèvement et l'heure doit être connu avec précision et noté sur un tube ou un

réceptif accompagné d'une fiche de renseignement cliniques et de suivi pour transmission. Le milieu de transport doit être assuré si le prélèvement n'est pas traité dans les deux heures suivant le prélèvement. Le choix d'une température plus élevée (30 °C) doit être préféré pour assurer une meilleure conservation des virus. En pratique, il est souhaitable d'appliquer le principe du triple emballage au transport des échantillons destinés aux analyses virologiques. Le conteneur primaire doit être hermétique voire étanche s'il assure le transport d'échantillons liquides. Un conteneur secondaire d'usage unique (poche double en plastique de type, < kangourou,>) permet de limiter le risque d'accident d'exposition au sang (AES) en cas de rupture du conteneur primaire et d'isoler la fiche de suivi. Un conteneur tertiaire réutilisable facilite la manutention, surtout lorsque plusieurs échantillons sont transportés. Mais il ne doit pas en lui-même constituer un risque supplémentaire et son entretien doit être défini par des procédures (nettoyage, contrôle, renouvellement...).



**Figure 19** : Schéma simplifié d'un triple emballage [107]

La conservation des échantillons doit être conforme aux règles de sécurité et d'hygiène, en respectant les températures, les durées de conservation, la stabilité des échantillons, contrôler l'absence d'évaporation de contaminations et de pollutions.

### **2.1.2 La phase analytique:**

Le diagnostic biologique des arboviroses fait appel à la détection du virus ou de son génome, d'antigènes viraux ou d'anticorps, selon le stade précoce ou plus tardif de la maladie.

Jusqu'à J5 de la maladie on utilise RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) de J5 à J7 : RT-PCR et sérologie, et après J7 : sérologie uniquement (IgG et IgM) avec un second prélèvement de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier, en raison des nombreux faux positifs en IgM [108].

### **2.1.3 L'isolement du virus :**

L'isolement du virus reste le seul moyen permettant une certitude diagnostique absolue réservé à de très rares laboratoires de référence spécialisés car la phase de virémie est précoce et très brève ainsi que le virus est fragile. Il se base sur la détection directe du virus dans le sang du malade lors de la phase virémique c'est-à-dire les premiers jours suivant l'apparition de la fièvre. Exclusivement il peut être aussi effectué à partir du liquide céphalorachidien ou biopsie d'organes. Cette méthode ne permet de poser un diagnostic que dans un délai de 3 à 10 jours et n'est donc pas adaptée aux situations d'urgence.

On procède à l'isolement soit par inoculation intracérébrale au souriceau nouveau-né ou par inoculation intra thoracique au moustique ou singe parfois à des moustiques d'élevage non hématophage, mais surtout par culture sur cellules de vertébrés ou d'invertébrés (moustiques ou tiques) en lignée continue, avec surveillance de l'apparition d'un effet Cytopathogène (ECP).

La présence du virus est révélée par l'apparition d'une encéphalite chez les souriceaux ou par l'apparition de plages de lyse dans les cultures cellulaires ou dans les broyats de têtes de moustiques. L'identification du virus en cause repose sur des techniques immunologique ou moléculaire utilisant PCR et éventuellement séquençage. La PCR est une technique d'amplification des fragments d'ADN. Par conséquent, pour évaluer l'ARN viral par PCR, il faut passer par une étape intermédiaire, la transcription inverse, qui transforme l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc). Le brin d'ADNc est ensuite amplifié au cours de la PCR. L'ensemble des deux réactions est appelé RT-PCR.

Par contre, PCR classique est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser un nouveau brin d'ADN à partir de la matrice de l'ADNc. Le protocole standard nécessite deux amorces oligonucléotidiques pour les deux extrémités de la région d'ADN ciblée que l'on souhaite amplifier. Le milieu réactionnel comprend l'ADNc matrice, les deux amorces, l'ADN-polymérase, les 4 désoxyribonucléotides et le cation  $Mg^{2+}$ .

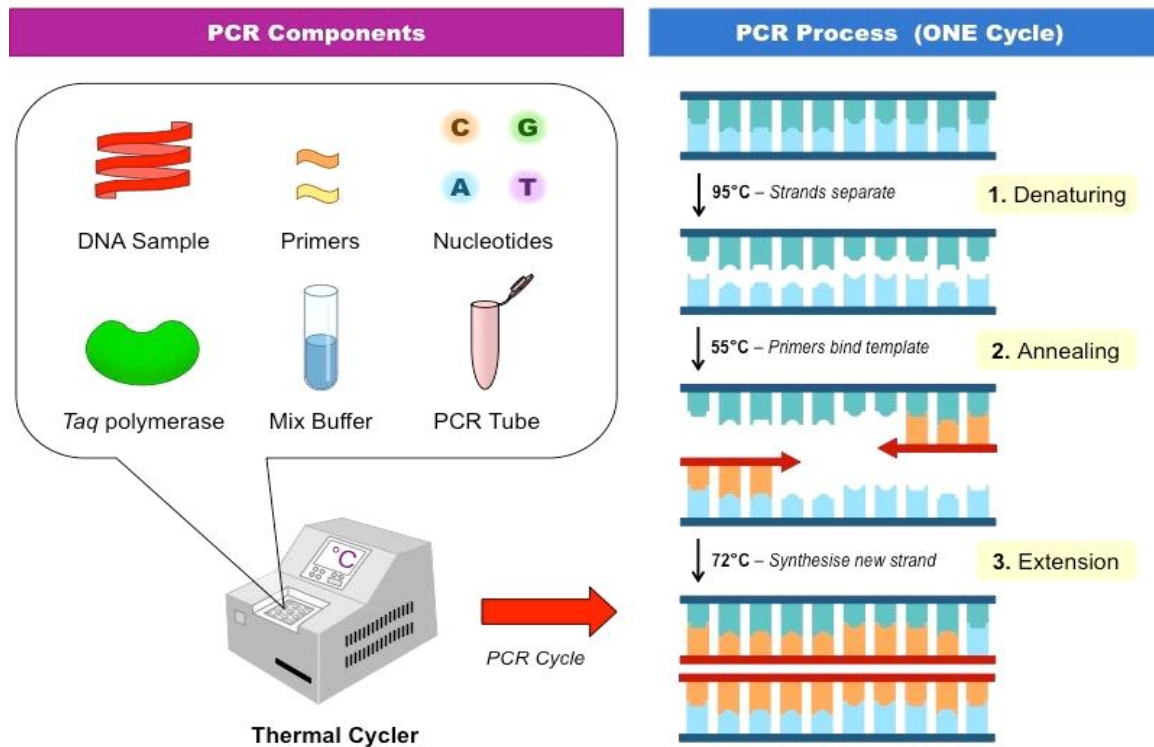


Figure 20 : . Trois principales étapes de PCR [109]

La PCR se déroule en trois étapes :

- **Dénaturation thermique** : l'ADNc double brin est séparé par la chaleur (95°C).
- **Hybridation des amorces** : après abaissement de la température (50 à 65°C), les amorces se fixent à chaque brin séparé d'ADN et déterminent les bornes de la séquence à amplifier.
- **Extension des amorces** : après élévation de la température (72°C), l'ADN polymérase allonge les amorces en y incorporant les désoxyribonucléotides complémentaires de la séquence de la matrice. A la fin du cycle, deux copies de l'ADN cible sont obtenues. En PCR classique, environ 30 cycles sont effectués. En quelques heures, 230

copies sont théoriquement générées, le rendement de chaque cible n'atteignant cependant jamais 100%. L'analyse des produits amplifiés peut être effectuée par plusieurs méthodes : électrophorèse sur gel d'agarose ou d'acrylamide, chromatographie, hybridation en microplaque ou en tube.

Les méthodes moléculaires basées sur la RT-PCR permettent également d'identifier le sérotype du virus de la *dengue* responsable de l'infection, ce qui est intéressant dans un but de surveillance épidémiologique plus qu'à des fins diagnostiques. La PCR nichée est une méthode d'amplification au cours de laquelle le produit issu d'une première PCR est de nouveau amplifié à l'aide d'un second couple d'amorces. Ce couple d'amorces s'hybride à une partie interne (nichée) de la séquence amplifiée. Théoriquement, la sensibilité de la méthode est augmentée puisque deux PCR successives différentes sont réalisées. La spécificité est également augmentée puisque deux couples d'amorces sont utilisés. La PCR semi-nichée est une variante où le produit issu de la première PCR est amplifié à l'aide d'un couple d'amorces dont l'une s'hybride à une partie interne de l'ADN, l'autre étant l'une des deux amorces utilisées au cours de la première PCR. RT-PCR en temps réel A l'inverse des techniques de RT-PCR classique dont les étapes d'amplification et d'analyse du produit amplifié sont séparées, la RT-PCR en temps réel est une technique en une seule étape, utilisée pour quantifier l'ARN viral. L'utilisation de sondes fluorescentes permet la détection de la réaction en temps réel, avec un équipement spécialisé, sans nécessité de recourir à une électrophorèse. Son principe est fondé, pendant la réaction spécifique d'amplification, sur la détection et la quantification d'un signal Diagnostic biologique direct précoce de la dengue fluorescent émis par un

fluorophore dont l'intensité d'émission est proportionnelle à la quantité de produit amplifié. Elle permet donc une analyse qualitative et quantitative de l'amplification du génome présent. Sa réalisation en tube fermé permet de réduire les risques de contamination. Ce point est fondamental en particulier dans les laboratoires réalisant un grand nombre d'analyses. Un des avantages de la PCR en temps réel est sa rapidité (environ 60 minutes pour 30 cycles). Enfin, elle permet également le multiplexage (un ou plusieurs agents pathogènes peuvent être recherchés et mis en évidence simultanément dans le même tube).

La PCR multiplex est l'amplification simultanée de plusieurs séquences cibles dans un même tube d'amplification. Chaque amplification doit être indépendante des autres dans un même tube, le résultat devant être identique à celui obtenu isolément dans un tube avec un seul couple d'amorces. D'autres méthodes sont en cours de développement pour le diagnostic des arboviroses comme par exemple la méthode NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification).[110]

## **2.2 Méthodes indirectes :**

La virémie étant brève, le diagnostic est essentiellement sérologique, à partir de prélèvement de sang ou de liquide cébrospinal.

### **2.2.1 Inhibition de l'hémagglutination :**

Le diagnostic indirect reposait classiquement sur l'inhibition d'hémagglutination dans quelques jours suivant la maladie : les anticorps sériques empêchent l'hémagglutination des hématies d'oie par la plupart des arbovirus. Ces anticorps apparaissent vers 8 et 10 jours après le début de la phase aiguë, atteignent rapidement des taux élevés significatifs, diminuent ensuite après plusieurs mois et persistent très longtemps à taux bas. Ce pendant cette

technique est peu spécifique, c'est une réaction de groupe (on sait que la classification actuelle des arbovirus repose sur un regroupement en fonction de leur constitution antigénique), elle ne peut pas être utilisée pour tous les arbovirus (certains ne sont pas naturellement hémagglutinines).

### **2.2.2 Fixation du complément :**

Cette technique est plus spécifique que la précédente, c'est une réaction de sous-groupe, les anticorps ainsi détectés apparaissent vers le 15~20 jours et ne sont décelables que durant quelques semaines ou mois, mais elle reste toujours peu sensible et tardive.

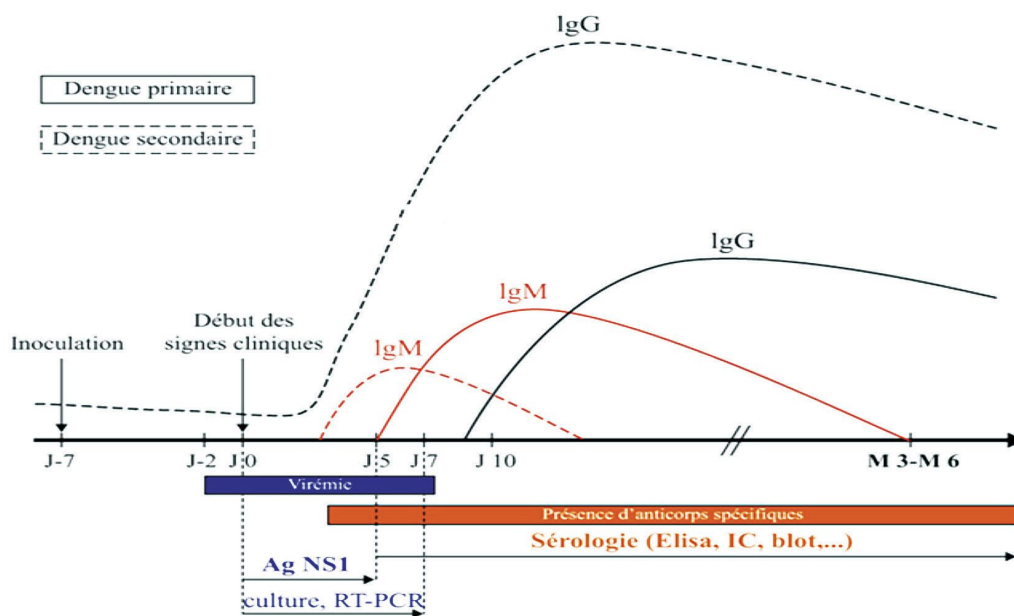
### **2.2.3 Séroneutralisation :**

Les titres d'anticorps IgG et IgM sont mesurés sur des paires de prélèvements sanguins effectués au début de la maladie et 10 à 20 jours plus tard

Elle est essentiellement pratiquée sur cultures cellulaires (technique de réduction de plages), et pour certains virus seulement. Les anticorps neutralisants, les plus spécifiques, sont décelables dès le 6-8 jour, et persistent dizaines d'années.

Le diagnostic sérologique se fait actuellement en EIA par la recherche des IgM spécifiques en immunocapture. Ces techniques sont à la fois très sensibles et très précoces : les IgM sont présentes habituellement au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour de la fièvre, mais parfois plus tardivement, jusqu'à 8 jours. La recherche des IgM est la plus spécifique des réactions sérologiques disponibles, les réactions croisées en IgM entre virus d'une même famille sont rares et faibles. Un résultat négatif, même confirmé sur un second prélèvement en cas de premier prélèvement très précoce, n'élimine donc que l'infection suspectée, mais ne peut pas éliminer une éventuelle autre arbovirose.

Ainsi la recherche d'IgM doit être associée à celle d'IgG. Les IgG apparaissent quelques jours après les IgM et confirment un résultat initial d'IgM isolées. Ces IgG persistent très longtemps et peuvent signer une infection ancienne après la disparition des IgM, habituellement après 6 à 8 semaines. Cependant, les réactions sérologiques croisées en IgG entre virus d'une même famille sont fortes et rendent l'interprétation des résultats parfois délicate, par exemple le cas de la dengue.



**Figure 21 :** Cinétique des marqueurs biologiques au cours d'une infection par le *DENV*. [111]

La période d'incubation de 3 à 7 jours (14 jours maximum). La virémie débute 2 jours avant l'apparition des signes cliniques et se poursuit pendant 4 à 8 jours. Ensuite, la réponse immunitaire de l'hôte diffère si l'on est en présence d'une dengue primaire ou d'une dengue secondaire. Lors d'une infection primaire, les IgM apparaissent environ 5 jours après le début de la fièvre (J5), puis elles augmentent avec un pic à J14, et elles diminuent progressivement pour disparaître en 2 à 3 mois. Les IgG apparaissent quelques jours après les IgM et persistent à des taux modérés. Au cours d'une infection secondaire, les IgG apparaissent précocement (J2) et leur taux augmente rapidement. Les IgM ont une cinétique proche de l'infection primaire, mais les taux sont plus modérés et elles disparaissent plus rapidement. Cependant, chez un tiers des patients, ces IgM ne sont pas détectées. Les IgA sont détectables au cours d'une infection primaire 3 à 6 jours après le début de la maladie et décroissent plus rapidement que les IgM, disparaissant en 40 jours [112].

Les tests de diagnostic rapide (TDR), qu'ils soient de types « immunochromatographiques » ou « immunofiltration », sont récemment apparus dans le champ du diagnostic des arboviroses. En mettant en évidence des antigènes ou des anticorps spécifiques, ont donné un regain à la lutte contre les infections tropicales. Les TDR sont conçus pour être employés en dehors d'un laboratoire d'analyse, dans des contextes d'urgence, avec des moyens réduits (services cliniques, domicile d'un patient, pays en voie de développement, etc.) [113].

Le diagnostic précoce et rapide permet : l'arrêt du bilan diagnostique de l'arbovirus (avec prudence dans les zones endémiques où sévissent plusieurs infections en même temps) une meilleure prise en charge thérapeutique : traitement et surveillance des patients, la mise en place de mesures sanitaires adaptées.



# ***TRAITEMENT***

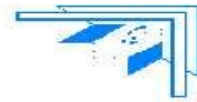


## VII- TRAITEMENT

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique concernant toutes les arboviroses. Le traitement n'est que symptomatique qu'il s'agisse d'une forme bénigne, avec du repos et des antipyrétiques ou d'une forme grave, en réanimation. Il vaut mieux éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens et bien évidemment l'aspirine dans les formes à risque hémorragique. Les autres analgésiques sont utilisables, éventuellement un palier 2 voire 3 en cas de douleurs intenses comme les arthralgies du *Chikungunya*.

La vaccination est possible contre la fièvre jaune seulement. Le vaccin contre le *Chikungunya* n'est pas suffisamment développé pour être mis sur le marché.

Une règle de conduite s'impose toujours : tout sujet non vacciné, résidant en zone d'endémie amarile ayant quitté une zone d'endémie depuis moins de 6 jours et présentant des signes cliniques évoquant une fièvre jaune (fièvre brutalement élevée, céphalées, douleurs généralisées, faciès vultueux, vomissements et fortiori, ictère , hémorragies, oligurie) doit être systématiquement considérée , comme suspect et par conséquent isolé et placé sous surveillance en attendant que le diagnostic soit confirmé ou infirmé.



# ***PREVENTION***



## IX- PREVENTION

La protection contre les arboviroses se base principalement sur le moustique. La destruction des moustiques vecteurs est indispensable pour interrompre le cycle de transmission de la maladie. Il est notamment très important de supprimer les eaux stagnantes autour de l'habitation (eau dans les coupelles des peaux de fleurs, les gouttières, recouvrement des piscines et collecteurs d'eau), pulvériser de « bombes » insecticides dans les habitations, utiliser de diffuseurs d'insecticides électriques à l'extérieur et la mise en place de grillages anti-moustiques aux portes et aux fenêtres.

Une protection individuelle s'impose aussi en limitant l'exposition au moustique vecteur sinon ; il faut porter des vêtements longs amples et couvrants ; utiliser des répulsifs cutanés ; et des moustiquaires imprégnées d'insecticide.

La vaccination d'un côté est une protection pour les voyageurs en pays endémiques ce n'est toutefois pas le cas de tous les pays certains ne respectent pas les recommandations de l'OMS en matière. Il appartient alors au voyageur de faire néanmoins cette vaccination pour se protéger surtout pour le cas de la fièvre jaune grâce à un vaccin extrêmement efficace sûr et peu coûteux. Une seule dose de celui-ci confère une immunité durable et protégé à vie contre la maladie sans qu'il y ait besoin d'une dose de rappel.

D'autre part la femme enceinte doit éviter les piqûres de moustiques et, éventuellement, être vaccinée lorsqu'il existe un vaccin adéquat et dont l'administration ne soit pas contre-indiquée au cours de la grossesse. Elle peut, bien sûr, bénéficier des mesures de lutte anti-vectorielle établies à l'échelle communautaire, mais surtout, se protéger elle-même des moustiques. Pour cela,

elle doit utiliser une moustiquaire, éventuellement imprégnée d'insecticides contenant des pyréthrinoides ce sont les plus efficace (deltaméthrine), tout en sachant que cette mesure n'est pas totalement efficace contre les *Aedes* vecteurs de la *Dengue* et du virus *Chikungunya*, ces moustiques piquant volontiers de jour et à l'extérieur (vérandas, jardins, lieux publics). Elle doit porter des vêtements légers, mais longs, et éviter de séjourner à l'extérieur pendant les périodes d'activité maximales des moustiques ; c'est-à-dire de la tombée de nuit au lever du jour. Elle pourra utiliser un répulsif appliqué sur la peau, là où celle-ci reste découverte (mains, chevilles, cou).

Quel que soit le mécanisme qui permet d'expliquer l'émergence d'un virus nouveau, la présence dans les zones tropicales de foyers de circulation enzootique doit être considérée comme une menace permanente. Seule la poursuite des études de terrain peut prévenir la diffusion de ces agents infectieux. La surveillance épidémiologique en zone tropicale ne saurait prétendre à une sensibilité comparable à celle exercée par les réseaux des pays industriels, notamment par la remarquable structure que représentent les CDC aux États-Unis.

Néanmoins, d'importantes découvertes ont été réalisées en Afrique, avec des moyens modestes : par exemple, les recherches conduites par le Yale Arbovirus Research Unit (Fondation Rockefeller) de l'université de Yale pour la surveillance des missionnaires américains amenés à se rendre en Afrique ont abouti à l'isolement du virus Lassa , par la suite, les travaux sur le terrain menés par les équipes des CDC d'Atlanta ont permis de découvrir l'écologie de cet Arénavirus, de préciser l'importance de la maladie en Afrique de l'Ouest et de démontrer l'efficacité du traitement par la Ribavirine. À la suite de l'éradication de la variole, les équipes de l'OMS ont apporté une importante contribution à l'épidémiologie du monkeypox (variole du singe). Ce virus simien est

responsable d'une maladie très voisine de la variole, mais sa transmission interhumaine reste faible. Toutefois, en 1996, dans le Kansai oriental, au Congo (ex-Zaïre), une poussée épidémique avec 71 cas dont 6 décès a été rapportée [114] (La situation politique actuelle dans ce pays n'a pas permis de poursuivre les investigations).

Le réseau des Instituts Pasteur d'outre-mer joue un rôle important dans la surveillance épidémiologique des arbovirus et des fièvres hémorragiques virales. Par exemple, en 1976-1977, la surveillance écologique permit à CORNET *et al.* (1978) de déceler la circulation selvatique du virus *amaril* au Sénégal oriental, ce qui entraîna d'importantes campagnes de vaccination dans le pays. Au cours de cette période, aucun cas humain de *fièvre jaune* ne fut diagnostiqué, en revanche, en Gambie, où aucune vaccination n'avait été pratiquée, une épidémie particulièrement meurtrière fut décrite en 1978. Ces données permettent, d'une part, de confirmer la remarquable efficacité du vaccin amaril et, d'autre part, de démontrer l'utilité d'une surveillance écologique de la circulation du virus dans son cycle enzootique [115].

Les voyageurs doivent consulter avant de voyage afin de déterminer si la vaccination contre les arbovirus est nécessaire. Comme c'est souvent le cas en médecine des voyages, il faut disposer de données épidémiologiques à jour pour prendre des décisions éclairées. Il est important de quantifier le risque lorsque l'on traite avec des populations chez lesquelles la vaccination est plus susceptible de causer des effets secondaires. Les professionnels qui rencontrent ces personnes doivent être au fait de leur itinéraire de voyage et des activités menées dans la région à risque, et disposer de données à jour sur l'épidémiologie des arboviroses. Ces renseignements servent à évaluer les risques et les avantages de la vaccination et à déterminer, au cas par cas, si elle est nécessaire.

**Tableau IX.** Tableau récapitulatif de la clinique, traitement et prévention

<b>Virus</b>	<b>Clinique</b>	<b>Traitement</b>	<b>Prévention</b>
<b><i>Virus de la Dengue</i></b>	<p>Dengue Classique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forte fièvre</li> <li>- Maux de tête</li> <li>- Nausées</li> <li>- Douleurs articulaires et musculaires</li> <li>- Eruptions Cutanée</li> </ul> <p>Dengue Hémorragique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus grave</li> <li>- Sévère</li> <li>- Fièvre persistante</li> <li>- Hémorragies multiples (gastriques, intestinales cutanées, cérébrales)</li> <li>- Etat de choc volémique souvent mortel.</li> </ul>	Symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de vaccin existant.</li> <li>- Système de surveillance active de la santé animale.</li> <li>- Lancer une alerte rapide auprès des autorités de la santé vétérinaire et la santé publique en cas doute.</li> <li>Protection personnelle :</li> <li>- Utilisation des moustiquaires et des produits répulsifs.</li> <li>- Port de vêtement de couleurs claires.</li> <li>- Destruction des gîtes larvaires.</li> <li>- Lutte anti vectorielle</li> </ul>
<b><i>Virus du West Nile</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asymptomatique dans 80% des cas.</li> <li>- Apparition brutale d'une fièvre importante.</li> <li>- 3 – 6 jours d'incubation</li> <li>- Maux de tête, de dos, douleurs musculaires, toux, gonflement des ganglions du coup.</li> <li>- Diarrhée.</li> <li>- Complication neurologique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatique</li> <li>- Perfusion intraveineuse</li> <li>- Assistance respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction des sources et gestion de l'eau.</li> <li>- Prévention collective.</li> <li>- Utilisation des épandages précautionneux d'insecte.</li> <li>- Elimination des gîtes larvaires potentielles autour des habitations.</li> <li>- Vaccination anti amarile (1 injection) tous les 10 ans chez les personnes vivants dans les pays endémiques (obligation chez les voyageurs qui se rendent en zone endémique intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud).</li> </ul>
<b><i>Virus de Chikungunya</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infection fortement invalidante</li> <li>- Atteinte articulaire souvent très invalidante (poignée, doigt, cheville)</li> <li>- Maux de tête, douleurs musculaire importante, éruption cutanée au niveau du tronc.</li> <li>- Conjonctivite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatique</li> <li>- Anti inflammatoire pour les formes sévères</li> <li>- Une cortico thérapie prévue.</li> </ul>	
<b><i>Virus de la Fièvre Jaune</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre, Douleurs musculaires.</li> <li>- Maux de tête.</li> </ul> <p>Pour les formes graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apparition d'un syndrome hémorragique avec vomissement de sang noirâtre</li> <li>- Troubles rénales.</li> <li>- La mort dans 50%-80% des cas.</li> </ul>	<p>Aucun traitement spécifique sauf des médicaments pour limiter la fièvre vomissement et douleurs.</p>	



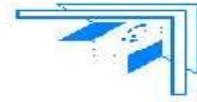
# ***CONCLUSION***



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

La probabilité de rencontre entre un hôte virémique et un moustique vecteur est donc faible dans les pays non endémiques du fait d'une faible pression d'infection mais aussi d'une population de vecteur encore limitée. Il faut donc des conditions spatiales et temporelles appropriées pour que la transmission puisse avoir lieu, ce qui reste rare. De plus en tant que maladies à déclaration obligatoire, tous les cas importés suspects ou confirmés et cas autochtones sont étroitement surveillés.

D'autre part, le diagnostic reste une étape primordiale afin d'identifier le virus en cause qui repose donc essentiellement sur l'isolement du virus, réservé à de très rares laboratoires de référence spécialisés, sur la détection directe du virus par PCR dans le sang et surtout sur la sérologie.



# ***RESUME***



# RESUME

**Titre : ARBOVIRUS : Emergence et diagnostic**

**Auteur : MAHBOUB Bouchra**

**Mots clés : Arbovirus, Transmission, Voyage, Emergence, Diagnostic**

Les maladies à transmission vectorielle 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 des moustiques. Ce sont des arbovirus, des virus transmis entre vertébrés par l'intermédiaire de la pique d'un vecteur hématophage. Les principaux arbovirus (environ 500) sont des virus à ARN de la famille des *Togaviridae*, *Flaviviridae* ou *Bunyaviridae*. Les arbovirus circulent originellement au sein d'un cycle selvatique où le virus est transmis entre les primates non-humains par des moustiques zoophiles. L'homme se contamine accidentellement lors de ses intrusions répétées en zones forestières le mettant en contact avec les vecteurs zoophiles ou par la pique d'un moustique anthropo-zoophile assurant le transfert du virus du singe à l'homme. L'épidémie survient alors lorsque le virus est introduit dans un environnement permissif où cohabitent des vecteurs anthropophiles compétents et une population humaine réceptive.

Le moustique s'infecte lors de la prise d'un repas de sang sur un hôte vertébré en phase de virémie. La population virale présente dans le bol alimentaire effectue un trajet de l'estomac vers les glandes salivaires en franchissant avec succès les différentes barrières anatomiques du moustique. Une fois dans la salive, le virus est transmis à l'hôte par pique. A la différence du vertébré qui guérit de l'infection virale en développant une immunité adaptative, les insectes vecteurs restent infectés toute leur vie. Le vecteur peut être vu comme un lieu où se constituerait une vaste collection de variant viraux à partir de laquelle émergeraient les génotypes responsables des épizooties/épidémies. Les changements environnementaux et/ou climatiques en affectant l'organisation des populations de moustiques offrent les conditions propices à l'émergence des maladies à transmission vectorielle.

# ABSTRACT

**Title : Arboviruses : Emergence and diagnosis**

**Author: MAHBOUB; Bouchra**

**Key words: Arbovirus – Transmission -Travel - Emergence - Diagnosis.**

Vector-borne diseases are among the leading causes of morbidity and mortality in humans and animals, and more than a hundred are transmitted by mosquitoes. These are arboviruses, viruses transmitted between vertebrates via the bite of a haematophagous vector. The main arboviruses (about 500) are RNA viruses of the family Togaviridae, Flaviviridae or Bunyaviridae. Arboviruses originally circulate within a selvatic cycle where the virus is transmitted between non-human primates by zoophilic mosquitoes. The man is accidentally contaminated during his repeated intrusions into forest areas, putting him in contact with the zoophilic vectors or by the bitterness of an anthropo-zoophilic mosquito ensuring the transfer of the virus from the monkey to the man. The epidemic then occurs when the virus is introduced into a permissive environment where competent anthropophilic vectors and a receptive human population coexist.

The mosquito becomes infected when taking a blood meal on a vertebrate host in the viraemia phase. The viral population present in the food bowl travels from the stomach to the salivary glands by successfully crossing the various anatomical barriers of the mosquito. Once in saliva, the virus is transmitted to the host by prick. Unlike the vertebrate that heals viral infection by developing adaptive immunity, the insect vectors remain infected throughout their lives. The vector can be seen as a place where a large collection of viral variants would emerge from which the genotypes responsible for epizootics / epidemics would emerge. Environmental and / or climatic changes affecting the organization of mosquito populations provide conditions conducive to the emergence of vector-borne diseases.

## ملخص

العنوان : الفيروسات المنقولة عن طريق المفصليات : ظهور وتشخيص

من طرف: بشرى محبوب

الكلمات الأساسية : الفيروسات المنقولة عن طريق المفصليات، انتشار، سفر، ظهور -  
تشخيص .

الأمراض المنقولة عن طريق الحشرات هي من بين الأسباب الرئيسية للوفيات والأمراض عند الإنسان والحيوان من بينها، أكثر من مائة والتي تنتقل عن طريق البعوض . هذه هي الأمراض المنقولة بالمفصليات تنتقل بين فيروس و الفقارية عن طريق لدغة حشرة . اغلبية الأمراض المنقولة عن طريق الحشرات (حوالي 500) هي فيروسات RNA من عائلة الفيروسات الطخائية، الفيروسات المصفرة والفيروسات البنيوية. الفيروسات المنقولة بالمفصليات تنتقل داخل دورة حرجية بين الرئيسيات غير البشرية عن طريق البعوض. الانسان يصاب عن طريق الخطأ أثناء التواجد المتكرر في الغابات بالاتصال مع ناقلات حيوانية أو بلدغة بعوضة التي تمكن من نقل الفيروس من القرادة إلى البشر. ينتشر البواء اذن عندما يجد الفيروس بيئة ملائمة حيث يعيش وعناصر بشرية معرضة للإصابة.

البعوضة تصاب بالعدوى عند أخذ وجبة دم من الفقاريات المصابة بالفيروس. الفيروس الحاضر في وعاء الطعام يتجه من المعدة إلى الغدد اللعابية تخطيا بنجاح مختلف الحواجز التشريحية للبعوض. فور وصوله إلى اللعاب، ينقل بلدغة . على عكس الفقاريات عند اصابتها بالعدوى الفيروسية تكتسب مناعة تكيفية، وتبقى الحشرات مصابة طوال حياتهم. ينظر إلى ناقلات الفيروس كمكان يكون مجموعة واسعة من البدائل الفيروسية التي عن طريقها تتوزع المورثات الحيوانية المسؤولة عن الأمراض / الأوبئة. التغيير البيئي و / أو المناخي يؤثر على تنظيم البعوض مما يؤدي الى توفير الظروف الملائمة لظهور الأمراض التي تنقلها الحشرات.



# ***REFERENCES***



## ***BIBLIOGRAPHIQUES et WEBOGRAPHIQUES***



- [1] Cumakov M.P, Doherty R.L, Wilbur G. Downs , Hammon W.MCD, Mussgay M. ; Panthirt R, Porterfield J.S, Ramachandra Rao T, Les arbovirus et leurs role dans la pathologie humaine ; Rapp.Mond.Santé.Tech. 1967; 369
- [2] <http://www.em-consulte.com/revue/RFL/2015/474/table-des-matieres/>
- [3] Didier, Caroline. Etude de l'émergence récente d'arboviroses zoonotiques en Europe de l'Ouest – dengue et chikungunya. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012; 134
- [4] <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-virus>
- [5] Nature Publishing Group Guzman, M. G. et al. Dengue: A continuing global threat. Nature Reviews Microbiology, 2010 ; (8) : S7–S16
- [6] Ma L, Jones CT, Groesch TD, Kuhn RJ, Post CB. Solution structure of dengue virus capsid protein reveals another fold. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004 ;(101):3414–19.
- [7] Ferlenghi I, Clarke M, Ruttan T, Allison SL, Schlich J, Heinz FX, Harrison SC, Rey FA, Fuller SD. Molecular organization of a recombinant subviral particle from tick-borne encephalitis. Mol. Cell. 2001; (7):593–602
- [8] Heinz F. X, Stiasny K, Puschner Auer G, Holzmann H., Allison S. L, Mandl C. W. et Kunz C. Structural changes and functional control of the tick-borne encephalitis virus glycoprotein E by the heterodimeric association with protein prM. Virology 1994 ;(198) :109–117.

- [9] Stadler K, Allison SL, Schalich J, Heinz FX. Proteolytic activation of tick-borne encephalitis virus by furin. *J. Virol.* 1997 ;(71):8475–81.
- [10] Guirakhoo F, Heinz FX, Mandl CW, Holzmann H, Kunz C. Fusion activity of flaviviruses: comparison of mature and immature (prM-containing) tick-borne encephalitis virions. *J. Gen. Virol.* 1991;(72):1323-29
- [11] Murray, J. M., Aaskov, J. G. & Wright, P. J. (1993). Processing of the dengue virus type 2 proteins prM and C-prM. *J Gen Virol* 1993 ; (74) :175–182
- [11] Randolph, V. B., Winkler, G. & Stollar, V. (1990). Acidotropic amines inhibit proteolytic processing of flavivirus prM protein. *Virology* 1990 ;(174) :450–58
- [12] Lozach PY, Burleigh L, Staropoli I, Navarro-Sanchez E, Harriague J, Virelizier JL, Rey FA, Despres P, Arenzana-Seisdedos F, Amara A. Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN)-mediated enhancement of dengue virus infection is independent of DC-SIGN internalization signals. *J. Biol. Chem.* 2005 ;(280):23698–23708
- [13] Johnson DR, et al. *Saccharomyces cerevisiae* contains four fatty acid activation (FAA) genes: an assessment of their role in regulating protein N-myristoylation and cellular lipid metabolism. *J Cell Biol* 1994; 127(3):751-62

- [14] Tassaneetrithep B, Burgess TH, Granelli-Piperno A, Trumfheller C, Finke J, Sun W, Eller MA, Pattanapanyasat K, Sarasombath S, Birx DL, Steinman RM, Schlesinger S, Marovich MA. DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2003;(197):823–29
- [15] Heinz, F. X. & Allison, S. L. Structures and mechanisms in flavivirus fusion. *Adv Virus Res* 2000 ;(55) : 231–269
- [16] Kuhn R.J. et al. Structure of the dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation and fusion. *Cell* 2002 ; (108) : 717–725
- [17] Modis Y, Ogata S, Clements D, Harrison SC. Structure of the Dengue virus envelope protein after membrane fusion. *Nature.* 2004;(427):313–19
- [18] Winkler G, Maxwell, S. E., Ruebner, C. & Stollar, Newly V. synthesized dengue-2 virus nonstructural protein NS1 is a soluble protein but becomes partially hydrophobic and membrane-associated after dimerization. *Virology* 1989 ;(171) :302-05.
- [19] Westaway, E. G., and Goodman, M. R. Variation in distribution of the three flavivirus-specified glycoproteins detected by immunofluorescence in infected Vero cells. *Arch. Virol.* 1987; 94(3–4):215–228
- [20] Flamand, M., Megret, F., Mathieu, M., Lepault, J., Rey, F. A. & Deubel. Dengue virus type 1 nonstructural glycoprotein NS1 is secreted from mammalian cells as a soluble hexamer in a glycosylation dependent fashion. *Journal of Virology* 1999; (73) : 6104–10

- [21] FAN, W. & MASON, P. W. (1990). Membrane association and secretion of the Japanese encephalitis virus NS1 protein from cells expressing NS1 cDNA. *Virology* 1990 ; (177) :470-6.
- [22] Lindenbach BD, Rice CM. trans-Complementation of yellow fever virus NS1 reveals a role in early RNA replication. *J Virol.* 1997 ;(71):9608–17
- [23] Preugschat, F., Yao, C.-W. & Strauss, J. H. In vitro processing of dengue virus type nonstructural proteins NS2A, NS2B, and NS3. *Journal of Virology* 1990; (64) : 4364–74.
- [24] Cui Z, et al. Yeast gene YRR1, which is required for resistance to 4-nitroquinoline N-oxide, mediates transcriptional activation of the multidrug resistance transporter gene SNQ2. *Mol Microbiol* 1998 ; 29(5):1307-15
- [25] Guyatt, K. J., Westaway, E. G. & Khromykh, A. A. Expression and purification of enzymatically active recombinant RNA-dependent RNA polymerase (NS5) of the flavivirus Kunjin. *J Virol Methods* 2001; (92) :37–44.
- [26] Chambers A, et al. ARS binding factor 1 binds adjacent to RAP1 at the UASs of the yeast glycolytic genes PGK and PYK1. *Nucleic Acids Res* 1990; 18(18):5393-9
- [27] Falgout, B., Pethel, M., Zhang, Y.-M. & Lai, C.-J. Both nonstructural proteins NS2B and NS3 are required for proteolytic processing of dengue virus nonstructural proteins. *Journal of Virology* 1991; (65):2467–75

- [28] Munoz-Jordan JL, Sanchez-Burgos GG, Laurent-Rolle M, Garcia-Sastre A. Inhibition of interferon signaling by dengue virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(24):14333–38
- [29] Jones J, et al. Controlling N-linked glycan site occupancy. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1726(2):121-37
- [30] <http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/>
- [31] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 ;(496):504–507
- [32] [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Dengue\\_2000\\_CDC.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Dengue_2000_CDC.jpg)
- [33] <http://www.glaudinet.org/archives/7302>
- [34] Direction générale de la Santé, Sous-direction Prévention des risques infectieux, Généralités sur la dengue Bureau RI1 2007; 4
- [35] Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 ;(6):1760
- [36] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/fr/>
- [37] <http://www.insectecran.com/maladie/la-dengue/dans-le-monde>
- [38] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- [39] Murphy, A.M., Lee, T., Andrews, C.M., Shilo, B.Z., Montell, D.J. The breathless FGF receptor homolog, a downstream target of Drosophila C/EBP in the developmental control of cell migration. *Development* 1995; 121(8): 2255--2263.
- [40] Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, Crise B, Volpe KE, Crabtree MB, Scherret JH, Hall RA, MacKenzie JS, Cropp CB, Panigrahy B, Ostlund E, Schmitt B, Malkinson M, Banet C, Weissman J, Komar N, Savage HM, Stone W, McNamara T, Gubler DJ. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*. 1999;286(5448):2333-7.
- [41] Charrel RN , Brault AC , Gallian P , Lemasson JJ , Murgue B , Murri S , Pastorino B , Zeller H , de Chesse R , de Micco P , de Lamballerie , X Evolutionary relationship between Old World West Nile virus strains. Evidence for viral gene flow between Africa, the Middle East, and Europe . *Virology* 2003; (315): 381 – 8
- [42] Gordon, S. W., Tammariello, R. F., Linthicum, K. J., Dohm, D. J., Digoutte, J. P. & Calvo-Wilson, M. A. Arbovirus isolations from mosquitoes collected during 1988 in the Senegal River basin. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; (47):742-8
- [43] <http://www.ogmenjeux.org/etat-des-lieux/>
- [44] Fontenille D, Traore-Lamizana M, Diallo M, Thonnon J, Digoutte JP, Zeller HG. Nouveaux vecteurs de la fièvre de la vallée du Rift en Afrique de l'Ouest. *Emerg Inf Dis* 1998; (4) : 289-93.
- [45] <http://mag.monchval.com/les-zoonoses/>

- [46] Murgue B, Murri S, Zientara S, Labie J, Durand B, Durand JP and Zeller H West Nile in France in 2000 :the return 38 years later. *Emerging of infectious diseases* 2001; 7(4): 692-96
- [47] Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales* 2016; 25
- [48] ] Zientara S, Murgue B, Zeller H, Dufour B, Murri S, Labadie J, Durand B, Hars J. Maladie à virus West Nil en France. *Epidémiol et santé anim (Revue de l'AEEMA)* 2001; (39): 113-120.
- [49] L.R Petersen et al. *JAMA West Nile virus.* 2003;(290) :524-8.
- [50] <https://www.cfe.fr/pages/votre-sante/guidespatho.php?id=124>
- [51] Tber A. West-Nile fever in horses in Morocco. *Bull OIE* 1996; (11):867-9.
- [52] Zientara S, Lecollinet S, Breard E, Sailleau C, Boireau P. La fièvre du Nil Occidental et la fièvre catarrhale ovine, deux viroses en progression inattendue. *Bull Acad Vet France* 2009; (162) :73-87.
- [53] Le Guenno B, Bougermouh A, Azzam T, Bouakaz R. West-Nile: a deadly virus? *Lancet* 1996; (348) : 1315.
- [54] Schuffenecker I, Peyrefitte CN, el Harrak M, Murri S, Leblond A, Zeller HG. West-Nile virus in Morocco, 2003. *Emerg Infect Dis* 2005; (11) :306-9.
- [55] Roberts H, Hancock R. West-Nile Virus in horses in Morocco. Preliminary outbreak assessment. Department of Environment, Food and Rural Affairs ed, Morocco, 2010, 3.

- [56] El Harrack M, Le Guenno B, Gounon P. Isolement du virus West-Nile au Maroc. *Virologie* 1997; (1) : 248-9
- [57] Fassil H, El Harrak M, Marie' JL. Aspects épidémiologiques de l'infection à virus West-Nile au Maroc. *Med Sante Trop* 2012; (6): 123-125.
- [58] Chhabra, M., Mittal, V., Bhattacharya, D., Rana, U. V. S., & Lal, S. Chikungunya fever: A re-emerging viral infection. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2008; 26(1), 5-12
- [59] [http://www.medscape.com/viewarticle/774865\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/774865_2)
- [60] <http://moustique-tigre.info>
- [61] Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* 2000;(8):121-6
- [62] Krauss, H., Weber, A., Appel, M., Enders, B., Isenberg, H. D., Schiefer. H.G, Slenczka, W., Graevenitz, A. V., & Zahner, H. Viral zoonoses. *Zoonoses. Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans.* Washington, D.C: ASM Press 2003;(3):172
- [63] Pialoux, G., Gaüzère, B. -, Jauréguiberry, S., & Strobel, M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infectious Diseases* 2007;7(5), 319-327.
- [64] Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1955; 49(1), 28-32

- [65] Pardigon, N. The biology of chikungunya: A brief review of what we still do not know. *Pathologie Biologie* 2009; 57(2), 127-132.
- [66] [http://oatao.univ-toulouse.fr/8816/1/didier\\_8816.pdf](http://oatao.univ-toulouse.fr/8816/1/didier_8816.pdf)
- [67] [<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>
- [68] <http://www.chikungunya.net/>
- [69] <http://lesarmesbiologiques.blogspot.com/2013/02/ii-quels-vecteurs-biologiques.html>
- [70] Mutebi JP, Barrett AD. The epidemiology of yellow fever in Africa. *Microbes Infect* 2002;(14):1459-68.
- [71] <http://lesarmesbiologiques.blogspot.com>
- [72] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/fr/>
- [73] Monath TP. Yellow fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination. *Bull Soc Pathol Exot* 2006;99(5):341-7.
- [74] Rodhain F. Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses. *Enc Med ChirMal Inf.* 2001;8-062 A-10.
- [75] <http://www.sante.gouv>
- [76] World Health Organization. Yellow fever vaccine. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2003;78(40):349-59.
- [77] Heymann DL. *Control of Communicable Diseases Manual* 19th edition. Washington: American Public Health Association (APHA) 2008; (34):45-7
- [78] <http://phietrainpignes.hd.free.fr>

- [79] Ellis BR, Barrett AD. The enigma of yellow fever in East Africa. *Rev Med Virol* 2008;(18):331-46.
- [80] Vasconcelos PF, Costa ZG, Travassos Da Rosa ES, Luna E, Rodrigues SG, Barros VL, et al. Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: implications of climatic alterations in disease spread. *J Med Virol* 2001;(65):598-604.
- [81] Thonnon J, Fontenille D, Tall A, Mawlouth D, Renaudineau Y, Baudez B, et al. Re-emergence of yellow fever in Senegal in 1995. *Am J Trop Med Hyg* 1998;(59):108-14.
- [82] Michel L. Magnan Fair Value Accounting and the Financial Crisis: Messenger or Contributor Authors 2009 ; 189–213
- [83] Meehl, G.A., T.F. Stocker, W.D. Collins et al., Global Climate Projections. In: *Climate Change 2007 : The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, Solomon, S., et alii (Eds.), Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA 2007 ; 747-845.
- [84] Githeko, A.K., S.W. Lindsay, U.E. Confalonieri et J.A. Patz, Changement climatique et maladies à transmission vectorielle : une analyse régionale. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, Recueil d'articles* 2001 ; (4) : 62-72.

- [85] Tsai, H-T. et T-M. Liu, Effects of global climate change on disease epidemics and social instability around the world. In: Human Security and Climate Change, An International Workshop, Holmen Fjord Hotel, Asker (near Oslo) 2005 ;(13):67-9
- [86] McMichael, A.J., R.E. Woodruff et S. Hales, Climate change and human health : present and future risks, Lancet 2006 ; (367) : 859-869.
- [87] Bicout, D., Conditions climatiques et maladies vectorielles, Environnement, Risques & Santé 2005 ; 4, (2) : 77-8.
- [88] Mondet, B., A. Diaïté, A. Gueye Fal et V. Chevalier, Relations entre la pluviométrie et le risque de transmission virale par les moustiques : cas du virus de la Rift Valley Fever (RVF) dans le Ferlo (Sénégal), Environnement, Risques & Santé 2005 ; 4,(2) : 125-129.
- [89] McMichael, A., A. Githeko, R. Akhtar, et al., Human population health. In: Climate Change 2001 Impacts, Adaptation, and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change, J.J. McCarthy, et alii (Eds.), Cambridge University Press, Cambridge 2001 ; 453-485.
- [90] Kovats, R.S., M.J. Bouma, S. Hajat, E. Worrall et A. Haines, El Niño and health. Lancet 2003 ; (362) :1481-9.
- [91] Rawlins, S.C., A. Chen, M. Ivey, D. Amarakoon et K. Polson, The impact of climate change/variability events on the occurrence of dengue fever in parts of the Caribbean : a retrospective study for the period 1980-2002. West Indian Medical Journal 2005 ; 53 (2) : 4.

- [92] Thomson, M.C., S.J. Mason, T. Phindela et S.J. Connor, Use of rainfall and sea surface temperature monitoring for malaria early warning in Botswana. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2005 ; (73) : 214-221.
- [93] World Health Organization. The yellow fever situation in Africa and South America in 2005. *Weekly epidemiological record* 2005;80(29):250-6.
- [94] McMichael, A.J., M. McKee, V. Shkolnikov et T. Valkonen, Mortality trends and setbacks : global convergence or divergence ? *Lancet*2004 ;(363) :1155-9.
- [95] Haines, A., R.S. Kovats, D. Campbell-Lendrum et C. Corvalan, 2006, Climate change and human health : impacts, vulnerability, and mitigation. *Lancet* 2006 ; 367 : 2101-09.
- [96] World Health Organization. Yellow fever situation in Africa and South America, 2005. *Weekly epidemiological record* 2006;81(33):317-24.
- [97] Onyango CO, Grobbelaar AA, Gibson GVF, Sang RC, Sow A, Swanepoel R, et al. Yellow fever outbreak, Southern Sudan, 2003. *Emerg Infect Dis* 2004;10(9):1668-70.
- [98] Petersen L. “Chikungunya virus: Possible Impact on Transfusion Medicine.” *Transfusion Medicine Reviews*2010;(1):24
- [99] Monkeypox, Zaire. *Wkly Epidemiol Rec* 1996;(71):326.
- [100] Bagny, L., H. Delatte, S. Quilici et D. Fontenille, Progressive decrease in *Aedes aegypti* distribution in Reunion Island since the 1900's. *Journal of Medical Entomology*,2009; 46, (6) : 1541-45.

- [101] Besancenot, J-P, Climat et santé, PUF (coll. Médecine et société), Paris,2001; (128) :2
- [102] Besancenot, J-P, Notre santé à l'épreuve du changement climatique, Delachaux et Niestlé (Eds), collection Changer d'ère, Paris,2007; (221) :3
- [103] Bicout, D., Conditions climatiques et maladies vectorielles, Environnement, Risques & Santé,2005; (4), 2 :77-78
- [104] Brunhes, J., 1978, Faune entomologique de l'archipel des Comores, In : Mémoire du Museum d'histoire naturelle Série A, Zoologie, Paris, France,1978;(5):1-246.
- [105] <http://books.openedition.org/irdeditions/1236>
- [106] Rodhain F. –Fièvrejaune, dengue et autres arboviroses.–EMC –Maladies infectieuses 2001 ;8-062-A-10 : 4-5
- [107] <http://www.chru-strasbourg.fr/Transport-de-materiel-biologique>
- [108] <http://ib.bioninja.com.au>
- [109] <http://www.technobio.fr/article-17071980.html>
- [110] Mutebi JP, Barrett ADT. The epidemiology of yellow fever in Africa. Microbes Infect 2002;4(14):1459-68.
- [111] <http://www.jle.com>
- [112] Rodhain F. Fièvrejaune, dengue et autres arboviroses. EMC –Maladies infectieuses2001; 8-062-A-10 :19

- [113] Christensen, J.H., B. Hewitson, A. Busuioc, Regional Climate Projections. In: Climate Change: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change, Solomon, S., et al. (Eds.), Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA,2007; (7) :847-940.
- [114] [Chretien, J.P., A. Anyamba, SA. Bedno, et al, Drought-associated Chinkungunya emergence along coastal East Africa. The American Journal of Tropical Medecine and Hygiene 2007, (76); 3:405-7.
- [115] Van Den Broucke J. Sauriez vous prendre en charge une arbovirose ? Le Généraliste 2014; 2689



## *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 دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا 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.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 37

سنة : 2017

## الفيروسات المنقولة عن طريق المفصليات: ظهور وتشخيص

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة: بشرى محبوب

المزودة في: 28 ماي 1992 بالدار البيضاء

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفيروسات المنقولة عن طريق المفصليات – انتشار – سفر – ظهور – تشخيص.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: أحمد كاوزي  
أستاذ في طب الأطفال  
السيد: ياسين سخسوخ  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيدة: سكينه الحمزاوي  
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة  
السيدة: سعيدة طلال  
أستاذة في الكيمياء الحيوية  
السيدة: مريم الشادلي  
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة