

### Arboviroses tropicales

Actualités 2016

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 15/12/2016

#### 1. Généralités sur les arboviroses

Les arboviroses sont des affections transmises par des arthropodes hématophages. Les arbovirus sont des virus habituellement transmis, dans les conditions naturelles, de vertébré à vertébré, par un arthropode hématophage, qui en constitue le vecteur.

Les arboviroses regroupent des maladies différentes quant à leur symptomatologie et surtout leur épidémiologie. Leur fréquence est réelle, ainsi que pour certaines leur gravité. Les arboviroses sont des maladies surtout tropicales. En 1881, Carlos Finlay a réalisé à Cuba la transmission du virus de la fièvre jaune par un moustique *Aedes aegypti*.

#### 1.1. Classification des arboviroses

Tableau I- Principaux arbovirus tropicaux selon la géographie.

Famille	Genre	Principaux arbovirus africains	Principaux arbovirus Asie du Sud-Pacifique	Principaux arbovirus américains
<b>Togaviridae</b>	<i>Alphavirus</i>	<i>Chikungunya</i> , <i>O' Nyong Nyong</i> , <i>Sindbis</i>	<i>Chikungunya</i> , <i>Sindbis</i> , <i>Ross River</i> , <i>Barmah Forest</i> ,	<i>Mayaro</i> , <i>Una</i> , <i>encéphalites équine américaines</i> ,
<b>Flaviviridae</b>	<i>Flavivirus</i>	Fièvre jaune, dengue, <i>West Nile</i> , <i>Zika</i> ,	Dengue, encéphalite japonaise, <i>West Nile</i> , <i>Murray Valley</i> , <i>Kunjin</i> , <i>Zika</i> , <i>de la forêt de Kyasanur</i>	Fièvre jaune, dengue, <i>West-Nile</i> , <i>Rocio</i> , <i>Ilheus</i> , encéphalite de Saint Louis, maladie à virus Zika,
<b>Bunyaviridae</b>	<i>Bunyavirus</i> <i>Phlébovirus</i> <i>Nairovirus</i>	<i>Bunyamwera</i> , <i>Ilesha</i> , <i>Bwamba</i> , <i>Tataguine</i> <i>Vallée du Rift</i> <i>Crimée-Congo</i>		<i>Oropouche</i>
<b>Reoviridae</b>	<i>Orbivirus</i>	<i>Orungo</i>		

Cent dix virus environ sont pathogènes pour l'homme, une quarantaine d'entre eux est cause de maladies animales identifiées.

#### 1.2. Physiopathologie des arboviroses.

A la suite de l'injection de salive lors de la piqûre d'un arthropode infestant, le vertébré réceptif va développer une infection arbovirale. Le virus va se répliquer à proximité du point d'inoculation, puis dans les ganglions lymphatiques correspondants : c'est la phase de virémie. Puis, le virus va disséminer dans l'organisme jusqu'aux organes cibles. L'infection entraîne une réponse immune à la fois humorale et cellulaire.

### 1.3. Principaux aspects cliniques des arboviroses humaines

Le tropisme des virus explique les principaux aspects cliniques observés. Tous les arbovirus présentent un certain neurotropisme. Trois grands tableaux cliniques sont observés :

#### 1.3.1. Syndromes aigus fébriles (dengue-like)

- *alphavirus* : *Chikungunya*, *O'Nyong Nyong*, *Ross River*, *Murray Valley*, *Kunjin*, *Zika*, *Sindbis*, *Mayaro*, *Una*,
- *flavivirus* : virus des dengues, *West Nile*, *virus de la Forêt de Kyasanu.*,
- *bunyavirus* : *Bunyamwera*, *Ilesha*, *Bwamba*, *Tataguine*, *Oropouche*.
- *phlébovirus* : *Vallée du Rift*,
- *orbivirus* : *Orungo*

#### 1.3.2. Syndromes encéphalitiques

- *alphavirus* : virus des encéphalites équine américaines,
- *flavivirus* : virus de l'encéphalite japonaise, *West Nile*.

#### 1.3.3. Syndromes hémorragiques

- *flavivirus* : virus des dengues, de la Fièvre Jaune, de la forêt de Kyasanur,
- *phlébovirus* : *Vallée du Rift*,
- *nairovirus* : *Crimée-Congo*.

### 1.4. Diagnostic biologique des arboviroses

Il existe en pratique deux types de tests diagnostiques : la sérologie spécifique IgM et IgG et la PCR :

- la sérologie utilise les techniques classiques : inhibition de l'hémagglutination (IHA), fixation du complément (FC), immunofluorescence (IF), ELISA, qui mettent en évidence les IgM à partir du 5<sup>ème</sup> jour (J5), plus tardivement les IgG (J15). Il y a des réactions croisées entre les arboviroses (faux positifs) et des phénomènes de stimulation polyclonale.
- la PCR et la RT-PCR sont positives en phase initiale virémique.

Les cultures nécessitent des laboratoires spécialisés.

Des tests de diagnostic rapide par immunochromatographie sont développés pour la dengue, l'infection à virus *Chikungunya* et l'encéphalite japonaise, ainsi que des kit ELISA pour ces 3 arboviroses.

### 1.5. Épidémiologie des arboviroses

Les arbovirus affectent alternativement un vertébré et un arthropode. Dans certains cas, une transmission verticale d'une génération à la suivante est possible chez l'arthropode. Le cycle de base est alors modifié. Les arthropodes sont des moustiques, des phlébotomes, des culicoïdes, des tiques. L'arthropode demeure infestant toute sa vie.

Tout changement climatique est susceptible d'entraîner d'importantes répercussions sur le fonctionnement d'un foyer d'arbovirose. Ainsi, les modifications climatiques, démographiques et économiques au Brésil entraînent une nouvelle expansion des arboviroses : réchauffement de la planète et phénomène *El Nino*, croissance démographique notamment en milieu urbain, réseau d'adduction d'eau insuffisant, intrusions en forêt amazonienne avec la déforestation.

### 1.6. Prophylaxie générale des arboviroses : elle repose sur :

- la surveillance des foyers épidémiologiques : humains, vertébrés, vecteurs,
- l'action sur les hôtes vertébrés sauvages est illusoire; elle est toujours limitée sur les hôtes domestiques,
- l'action sur les arthropodes vecteurs sauvages est impossible ; sur les arthropodes domestiques ou péri-domestiques, c'est la lutte antivectorielle,
- la protection de la population humaine réceptive par les moustiquaires, les répulsifs et les vaccinations limitées en pratique actuellement au vaccin anti-amaril et au vaccin contre l'Encéphalite japonaise.

## 2. Principales arboviroses observées sous les tropiques

Les principales arboviroses traitées ci-dessous sont la Fièvre jaune, les dengues, l'Encéphalite japonaise, l'infection à virus *West Nile*, la Fièvre de la Vallée du Rift, l'infection à virus *Chikungunya*, le Fièvre hémorragique de Crimée-Congo, l'infection à virus Zika. Les arboviroses non tropicales, comme l'Encéphalite à tiques, sont citées pour mémoire.

## 2.1. Arboviroses à *Flavivirus*

### 2.1.1. Fièvre jaune (FJ)

#### 2.1.1.1. Généralités

La FJ est une fièvre hémorragique virale, due au *virus amaril*, transmise par des moustiques du genre *Aedes*. Elle se présente sous des formes variées, de la simple fièvre à l'ictère associé à des hémorragies diffuses avec une mortalité des cas graves allant de 20 à 50%. Il n'existe pas de traitement spécifique. Le vaccin est sûr et efficace, une seule injection protège pendant au moins 10 ans, voire toute la vie.

Plus de 900 millions d'habitants sont concernés dans 45 pays, dont 32 en Afrique et 13 en Amérique ; On estime chaque année à 200 000 le nombre de cas et à 30 000 le nombre de décès dus à la fièvre jaune.

#### 2.1.1.2. Épidémiologie

La FJ est présente dans les zones tropicales et subtropicales d'Afrique noire et d'Amérique intertropicale où elle demeure une endémie redoutable et une menace constante. Elle ne sévit ni en Asie, ni dans le Pacifique, ni dans l'océan Indien.

Dans les zones d'endémie, l'hôte naturel du virus amaril, le singe, vit dans les régions forestières. A la faveur d'une conjonction de facteurs, le virus échappe à son cycle selvatique et se transmet aux communautés humaines. Des épidémies dévastatrices, notamment dans les zones urbaines, se produisent lorsqu'il existe une forte densité de population humaine non protégée associée à une forte densité de moustiques vecteurs infestés. Le réservoir de virus est constitué à la fois par les singes en phase de virémie et par les moustiques vecteurs, ces derniers conservant toute leur vie le virus dans leur organisme. Certains peuvent même conférer l'infection à leur descendance.

En Afrique, la FJ est endémique en zones de forêt grâce à un cycle enzootique sauvage : les singes (cercopithèques, colobes...), hôtes primaires du virus, développant des infections inapparentes et les moustiques, aedes primatophiles des canopées comme *Aedes africanus*. En limite des massifs forestiers, les mosaïques forêt-savane, les galeries forestières, les savanes humides constituent les zones d'émergence, les vecteurs y atteignant des densités élevées dans les canopées et aussi au niveau du sol. Il s'agit de moustiques à forte longévité, capables de se disperser sur de longues distances. Les troupes de singes abondent dans ces écosystèmes et font de fréquentes incursions dans les plantations. Quant aux régions dotées de longues saisons sèches au cours desquelles les populations de vecteurs se raréfient, elles représentent des zones d'épidémicité particulièrement dangereuses. Les hommes s'y déplacent facilement et il y a des vecteurs domestiques, comme *Aedes aegypti*. On observe dans ces zones des épidémies rurales. Dans les zones urbaines, *Aedes aegypti*, vecteur exclusif, assure une transmission épidémique strictement inter humaine.

En Amérique intertropicale, les singes américains sont sensibles au virus amaril et c'est leur raréfaction qui est à l'origine des vagues épizootiques. Les moustiques vecteurs sont des *Haemagogus*. En cas d'interventions sur ces écosystèmes (déforestations, créations de chantiers), les *Haemagogus* peuvent devenir actifs au niveau du sol et venir agresser l'homme au niveau des campements.

En 2012, 987 cas avec 180 décès (létalité : 18,2%) et en 2013, 206 cas avec 69 décès (33,5%) ont été notifiés à l'OMS en Afrique. En 2013, une flambée de fièvre jaune a été rapportée par le Soudan avec 48 cas dont 14 mortels (29,1%) et en Ethiopie : 141 cas, 55 décès (39%). En 2012, 15 cas avec 9 décès et en 2013, 23 cas avec 15 décès ont été notifiés à l'OMS en Amérique, au Pérou et en Colombie. Le dernier cas signalé en Guyane française date de 1968.

En 2014, 7 cas de fièvre jaune ont été notifiés en Afrique par la RDC, sans décès. 14 cas ont été notifiés en Amérique, avec 12 décès (85,7%), dont 13 au Pérou (12 décès) et 1 au Brésil.

En 2015, 73 cas de fièvre jaune, dont 9 mortels ont été notifiés à l'OMS (TL : 12,3%). Aucune flambée n'a été observée en Afrique. Des flambées ont été confirmées en Amérique du Sud dans 2 pays, le Brésil (9 cas, 5 décès) et le Pérou (64 cas, 4 décès).

Depuis le lancement de l'Initiative Fièvre jaune en 2006, plus de 100 millions de personnes ont été vaccinées en Afrique, ce qui explique la chute du nombre de flambées de fièvre jaune en Afrique entre 2004 et 2015. Mais, une flambée détectée en Angola fin 2015 a provoqué 962 cas confirmés dans deux pays : 884 en Angola, 78 cas en RDC au 16 novembre 2016 et plus de 7 300 cas suspects. Grâce aux activités de riposte, le dernier cas a été détecté en Angola le 23 juin et en RDC le 12 juillet 2016. Plus de 30 millions de doses de vaccins ont été envoyées grâce au stock mondial du Groupe International de Coordination (GIC).

### 2.1.1.3. Clinique

La FJ est une hépatonéphrite hémorragique évoluant classiquement en deux phases successives. Après une incubation silencieuse de 3 à 5 jours et un début brutal avec fièvre à 40°C, céphalées, lombalgies (le coup de barre) se succèdent :

- une phase rouge qui dure de 2 à 4 jours avec fièvre à 39-41°C, masque amaril : visage rouge, vultueux, yeux injectés, céphalées, rachialgies, soif vive, épigastalgies, vomissements, oligurie,
- une rémission du 3<sup>e</sup> au 4<sup>e</sup> jour : chute de la fièvre, cédation des douleurs,
- une phase jaune avec remontée de la température, ictère, vomissements noirs marc de café (c'est le vomito negro), hémorragies principalement digestives, oligurie, protéinurie importante, adynamie. 15% des patients présentent cette 2<sup>ème</sup> phase dans les 24 heures suivant la rémission.

La mort peut survenir au cours de la rémission ou entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour par hémorragies, myocardite, urémie. Sur le plan biologique, il faut retenir la valeur pronostique de la protéinurie. L'évolution est défavorable dans un nombre de cas très variable suivant les épidémies.

Il y a de nombreuses formes cliniques : formes inapparentes, frustres, fulminantes, suraiguës, à prédominance hépatique, rénale, cardiaque, neurologique.

***Une règle de conduite s'impose toujours : « tout sujet non vacciné, résidant en zone d'endémie amarile ou 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 à fortiori, ictère, hémorragies, oligurie) doit être systématiquement considéré comme suspect et par conséquent isolé et placé sous moustiquaire en attendant que le diagnostic soit confirmé ou infirmé».***

### 2.1.1.4. Diagnostic

L'OMS a révisé en 2010 les définitions de cas de fièvre jaune :

- cas présumé : forte fièvre + ictère apparu dans les 2 semaines suivant les premiers symptômes,
- cas probable : cas présumé + présence d'IgM antiamariles en l'absence de vaccination dans les 30 jours précédant l'apparition de la maladie ou histopathologie hépatique positive à l'autopsie ou lien épidémiologique avec un cas confirmé ou une flambée;
- cas confirmé : cas probable + mise en évidence d'IgM antiamariles ou multiplication par 4 des titres d'IgM antiamariles ou des titres d'IgG entre le sérum de phase aiguë et celui de convalescence ou dans les 2, ou mise en évidence d'anticorps neutralisants antiamarils spécifiques\* + absence de vaccination antiamarile dans les 30 jours précédant le déclenchement de la maladie, ou mise en évidence par PCR du génome du virus amaril dans le sang ou d'autres organes ou mise en évidence d'antigènes antiamarils dans le sang, le foie ou d'autres organes par des dosages immunologiques ou isolement du virus amaril + absence de vaccination antiamarile au cours des 14 jours ayant précédé l'apparition de la maladie.

\* « Anticorps antiamarils spécifiques » signifie que les résultats des recherches d'anticorps d'autres flavivirus sont négatifs ou non significatifs : dengue, West-Nile, autres flavivirus en fonction de l'épidémiologie locale.

En pratique, le diagnostic fait appel au sérodiagnostic (détection d'IgM/ELISA) et à la PCR.

### 2.1.1.5. Traitement

Il n'y a pas de traitement spécifique.

### 2.1.1.6. Prévention

La prévention de la FJ suppose d'abord une bonne connaissance des conditions locales de circulation du virus, préalable indispensable à la mise en œuvre d'une surveillance active et constante des foyers, qui doit porter sur les singes, les hommes et les vecteurs.

Trois types de mesures sont associés :

- isolement sous moustiquaire des malades suspects,
- contrôle des moustiques vecteurs potentiels, en fait limité aux *Aedes*,
- vaccination systématique des populations exposées, à l'aide d'un vaccin à virus vivant (vaccin 17 D). Le vaccin est exigible à partir de l'âge de 1 an. On ne vaccine pas les enfants de moins de 9 mois pour la vaccination systématique. La vaccination est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 mois et n'est pas recommandée chez ceux de 6 à 8 mois. (sauf si âgés de plus de 6 mois au cours d'une épidémie), les femmes enceintes (sauf au cours d'une flambée de fièvre jaune lorsque le risque d'infection est élevé), les personnes présentant des allergies graves aux protéines de l'œuf et les personnes présentant une immunodéficience grave, en particulier un sida. Le vaccin peut être proposé aux personnes infectées par le VIH asymptomatiques dont les CD4 sont  $\geq 200/\text{mm}^3$ .

Une seule injection IM ou SC au moins 10 jours avant le départ, une injection de rappel tous les 10 ans.

Pour l'OMS, une dose unique de vaccin suffit à conférer une immunité durable et une protection à vie contre la fièvre jaune. En France, le schéma vaccinal contre la fièvre jaune est simplifié. Rejoignant les préconisations de l'OMS, le rappel n'est plus considéré comme nécessaire pour les résidents du département de la Guyane et les personnes souhaitant s'y rendre âgés de plus de 2 ans. Il y a quelques exceptions. Les enfants vaccinés pour la première fois entre 9 mois et 2 ans devront recevoir une seconde dose à partir de l'âge de 6 ans. Chez les femmes vaccinées pendant leur grossesse, les séropositifs pour le VIH et les personnes immunodéprimées, un rappel est toujours recommandé au bout de 10 ans. Enfin, pour les sujets dont la vaccination remonte à plus de 10 ans, une nouvelle dose est préconisée en cas de circulation active du virus.

## 2.1.2. Dengue

### 2.1.2.1. Généralités

La dengue est répandue dans toutes les zones tropicales et subtropicales du monde. C'est le premier problème de santé publique posé par les arboviroses. Le nombre de cas de dengue notifiés chaque année à l'OMS a augmenté, passant de 0,4 million à 1,3 million dans la période 1996-2005 pour atteindre 2,2 millions en 2010 et 3,2 millions en 2015. On estime qu'en 2013, la dengue était responsable d'environ 3,2 millions de cas de maladie sévère et de 9 000 décès

Il y a quatre sérotypes viraux dénommés DEN 1, 2, 3, 4, entraînant une brève immunité croisée entre n'importe quel sérotype qui persisterait en moyenne 2 ans.

La dengue est en pleine expansion. Chaque année, d'importantes épidémies surviennent dans les Caraïbes, en Asie, en Amérique latine, et plus récemment en Afrique. L'année 2015 a été caractérisée par des flambées épidémiques majeures dans le monde entier. Des flambées ont été signalées aux Philippines, en Malaisie, au Brésil, en Inde, à Hawaï, dans les îles du Pacifique... La Région des Amériques a signalé à elle seule 2,35 millions des cas, dont 10 200 cas de dengue sévère et 1 181 décès. La menace d'une flambée existe désormais en Europe, où une transmission locale a été rapportée. Une flambée épidémique a été rapportée au Burkina-Faso depuis août 2016, avec 1 061 cas probables et 15 décès (TL : 1,2%). Le sérotype DEN 2 a été isolé à l'IP de Dakar.

### 2.1.2.2. Epidémiologie

L'homme est le principal RdV naturel (des singes ont été trouvés infectés en Asie et en Afrique) et le disséminateur de virus; les vecteurs sont des moustiques du genre *Aedes* : *Aedes aegypti* est le vecteur majeur, *Aedes albopictus*, le moustique tigre, est l'espèce la plus largement disséminée au monde ces dernières années. Un nouveau vecteur, un moustique, *Stegomyia pia*, espèce autochtone, a été identifié à Mayotte en 2013.

On distingue schématiquement :

- des zones endémiques où les quatre sérotypes circulent en permanence : le sud-est asiatique, l'Amérique tropicale et les Caraïbes où l'on observe les DH et DSC.

- des zones épidémiques où un type donné de virus se dissémine de proche en proche, grâce aux déplacements des populations : l'Océanie, toutes les îles de l'océan Indien, la côte orientale d'Afrique. En Afrique, il a été noté une augmentation importante de l'activité épidémique de la dengue au cours des années 1980, due aux virus DEN-1, DEN-2 et DEN-3.

L'incidence de la dengue a été multipliée par 30 durant les 50 dernières années (OMS). Actuellement, la dengue déferle sur le monde : de l'Inde au Brésil, du Venezuela à la Chine. L'augmentation du nombre de cas de dengue peut être expliquée par la croissance démographique incontrôlée de certaines régions du globe, une urbanisation sauvage et l'absence de politique adéquate de gestion de l'eau, mais aussi par la propagation des virus de la dengue par le biais des voyageurs et des échanges commerciaux, ainsi que l'essoufflement des programmes de lutte anti-vectorielle.

Des cas de dengue nosocomiale (piqûre, projection de sang dans les yeux, le nez, la bouche) ont été rapportés en 2004.

Les plus récentes épidémies de dengue dans l'océan Indien concernent les Comores en 1993, les Seychelles et La Réunion en 2004 (îles déjà atteintes en 1977 avec 200 000 cas). Le virus responsable de l'épidémie de 2004 est le virus DEN 1 (200 cas). Aucune forme sévère n'a été observée. Le vecteur est *Aedes albopictus*. Madagascar a été atteint pour la première fois en 2006 par le virus DEN-1. Une circulation des virus de la dengue est toujours signalée en 2015 dans la région océan Indien.

Dans les DOM-TOM, les épidémies de dengue ont touché en 2013 les Antilles, dont la Martinique et la Guadeloupe, la Polynésie française et la Nouvelle-Calédonie.

La menace existe désormais en Europe. Une transmission locale a été rapportée pour la première fois en France et en Croatie en 2010. Plus de 2 000 cas ont été recensés dans l'Archipel de Madère (Portugal) en 2012.

### 2.1.2.3. Clinique

On distingue plusieurs formes de dengue : la dengue asymptomatique, la dengue classique (DC) et les formes graves : dengue hémorragique (DH) et dengue avec syndrome de choc (DSC) qui peut entraîner la mort, surtout chez l'enfant. La principale complication est la dengue hémorragique (DH), mais la mortalité est essentiellement due à la survenue d'un syndrome de choc (DSC).

**La dengue classique** est caractérisée par :

- une incubation de 7 jours en moyenne (1 à 14 jours),
- une période d'invasion avec fièvre > 38,5°C d'apparition brutale, frissons, malaise général, céphalées frontales, myalgies, arthralgies, douleurs lors des mouvements des yeux quasi-pathognomoniques (par myalgies des muscles oculomoteurs), des nausées et des vomissements, une éruption cutanée,
- une rémission avec chute de la fièvre, donnant à la courbe fébrile un aspect biphasique,
- une période d'état avec reprise de la symptomatologie.

L'évolution est spontanément favorable, la durée totale de la maladie est d'environ une semaine, suivie d'une convalescence longue, avec une asthénie marquée. La guérison est obtenue sans séquelles.

Le tableau II résume les signes cliniques et biologiques de la dengue d'importation :

Fièvre : 100%	Signes cutanés : 59%	Bradycardie relative : 28%
Thrombopénie : 84%	Signes digestifs : 50%	Signes neurologiques : 22%
Asthénie : 65%	Leucopénie : 59%	Microadénopathies : 20%
Céphalées : 59%	Myalgies : 54%	Hémorragies muqueuses : 16%
Courbatures : 59%	Hypotension artérielle : 28%	Splénomégalie : 5%

A côté de la dengue classique, des formes graves, parfois mortelles, font toute la gravité de la maladie. Ce sont des formes hémorragiques, hépatiques et neurologiques. **La dengue hémorragique** (DH), dont la fréquence actuelle est partout signalée au cours des grandes poussées épidémiques, en particulier chez l'enfant de 2 à 14 ans, survient entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour, au moment de la chute de température. Elle se caractérise par des hémorragies cutanées et muqueuses (purpura, épistaxis) et par des hémorragies internes, surtout digestives. Elle peut être cause d'un syndrome de choc (DSC) de survenue brutale au moment de l'apyrexie. La mortalité est de 1 à 5% dans la DH, est de 20% dans DSC (mort en moins de 24 heures). La sévérité de la dengue hémorragique est définie par la présence d'une cytolysé hépatique sévère (transaminases > 1000 UI/L) et/ou des signes de choc hémodynamique avec diminution de la pression artérielle, associée à des signes d'alerte incluant la décroissance rapide du nombre des plaquettes et des hémorragies.

La DH survient à l'occasion d'une deuxième infection et serait en rapport avec un phénomène de facilitation de l'infection des monocytes par des anticorps circulants issus d'une première dengue.

Tableau III. Critères de diagnostic clinique et biologique de la DH (OMS, 1986).

<b>Dengue hémorragique</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fièvre. Début brutal : forte et sans rémission durant 5 à 7 jours</li> <li>2. Manifestations hémorragiques. Au moins, signe du lacet positif et éventuellement les phénomènes suivants : pétéchies, purpura, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hématomèse et/ou méléna</li> <li>3. Hépatomégalie</li> <li>4. Thrombopénie (<math>&lt;100\ 000/\text{mm}^3</math>)</li> <li>5. Hémococoncentration : hématoците élevé d'au moins 20%</li> </ol>	
<b>Dengue avec syndrome de choc</b>	
Tous les critères de Dengue hémorragique + + Hypotension ou pincement de la différentielle	

**Le syndrome de choc** est la complication la plus fréquemment observée et la plus redoutable en zone hyperendémique, puisqu'elle survient de façon brutale, imprévisible. Il se caractérise par d'importants troubles circulatoires. La DSC résulte d'une fuite plasmatique massive et soudaine vers divers compartiments extravasculaires, comme attesté par la présence d'épanchement pleural et d'ascite chez les patients. Elle survient dès le 4 ou 5<sup>ème</sup> jour de la maladie et est souvent précédée d'une défervescence thermique. Parmi les signes cliniques ou biologiques associés à la DSC, on retient une hépatomégalie, un état léthargique et un hématoците  $> 50\%$ . Le risque de DSC est 3 fois supérieur s'il s'agit d'une réinfection.

Les 4 types classiques DEN 1, 2, 3,4 de virus de la dengue peuvent être en cause dans la DC comme dans la DH ou la DSC. On ignore les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de la DSC. La théorie la plus souvent retenue fait appel au phénomène de la « facilitation immunologique » : c'est la théorie des anticorps facilitants d'Halstead, un sujet ayant été infecté par l'un des quatre sérotypes n'étant pas protégé contre les trois autres, une seconde infection, hétérologue, pourrait se traduire par une DSC. Cette hypothèse est remise en question.

L'incidence des infections bactériennes associées à la dengue est en augmentation. Leur coexistence doit être évoquée devant un état fébrile anormalement prolongé, et devant des anomalies biologiques concernant la procalcitonine, la natrémie, la leucocytose ou la fonction rénale.

#### 2.1.2.4. Diagnostic

Plusieurs maladies peuvent, en zones tropicales, présenter des signes cliniques proches, dont le paludisme et la leptospirose.

En pratique, le diagnostic de certitude est biologique basé sur la RT-PCR au cours des quatre premiers jours, sur la recherche d'IgM spécifiques et sur l'isolement du virus.

Des tests immuno-chromatographiques rapides sur bandelettes permettent une détection qualitative des anticorps IgM et IgG spécifiques de la dengue dans le sérum. Ces tests ont une bonne spécificité. Ils peuvent permettre, en zone tropicale, un diagnostic différentiel rapide entre dengue, paludisme et leptospirose.

#### 2.1.2.5. Traitement

Il est symptomatique. Le traitement des DH et des DSC nécessite l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs.

#### 2.1.2.6. Prévention

Un vaccin est développé par Sanofi Pasteur (Dengvaxia®). Il s'agit d'un virus recombinant vivant atténué produit sur cellules Vero, dirigé contre les 4 sérotypes de dengue et basé sur la souche 17D du vaccin de la fièvre jaune. L'efficacité dépend du sérotype, trois injections de Dengvaxia® préviennent plus de 75% des cas dus aux sérotypes 3 et 4 et 50% liés au sérotype 1 et seulement 35% contre le sérotype 2, malgré la présence d'anticorps neutralisants contre les 4 sérotypes. Sa tolérance semble satisfaisante, mais le suivi est étendu à 5 ans pour vérifier la sécurité d'emploi à long terme. Déjà utilisé ou enregistré aux Philippines, au Mexique, au Brésil, au Salvador et au Costa-Rica, le vaccin

Dengvaxia® est en cours d'évaluation à l'Agence Européenne du Médicament. La France est concernée par la dengue surtout via ses départements d'Amérique et de l'océan Indien. L'introduction du vaccin se pose dans les départements d'Amérique (Guyane et Antilles) de haute ou moyenne incidence et de séroprévalence très élevée, mais n'est pas actuellement recommandée à La Réunion et à Mayotte où la prévalence est faible et les épidémies rares et de faible ampleur.

Il convient de poursuivre la surveillance constante des populations et des vecteurs et faire un contrôle des *Aedes* domestiques : insecticides, suppression des gîtes, modes de stockage des eaux, moustiques génétiquement modifiés. Mais, en pratique, la lutte anti-vectorielle ne peut pas supprimer, à elle seule, la transmission de la dengue.

### 2.1.3. Encéphalite japonaise (EJ) (voir cours)

#### 2.1.3.1. Généralités

L'EJ sévit dans la plupart des pays d'Asie, quel que soit le climat. La zone épidémique va de la Chine (centre et nord) à l'extrême sud-est de la Russie, la zone intermédiaire endémo-épidémique de l'Inde du nord au sud de la Chine, la zone endémique de l'Inde du sud à l'extrême nord de l'Australie (atteint à partir de 1995). Au total, le risque de transmission de l'EJ existe dans 24 pays d'Asie et du Pacifique occidental

C'est une des principales causes d'encéphalite en Asie et on estime qu'elle est responsable d'environ 67 900 cas annuels, principalement chez les enfants âgés de  $\leq 15$  ans, avec un taux de létalité de 20 à 30%. Pour lutter contre la maladie, l'OMS recommande d'introduire le vaccin contre l'EJ dans les programmes de vaccination dans toutes les régions où celle-ci représente un problème de santé publique.

L'EJ constitue un risque pour les voyageurs qui visitent les pays d'endémie.

#### 2.1.3.2. Epidémiologie

Le virus de l'EJ est un *flavivirus* transmis à l'homme par des moustiques, des *Culex*, contaminés en piquant des animaux virémiques, les oiseaux aquatiques sauvages, hôtes de base, et les porcs domestiques, principaux amplificateurs de virus et hôtes relais entre les oiseaux et les hommes, à l'origine de l'infection de très nombreux moustiques, à partir desquels le virus peut se propager à l'homme dans les zones rurales. Les *Culex* se reproduisent dans les eaux, en particulier dans les rizières.

#### 2.1.3.3. Clinique

L'EJ est le plus souvent asymptomatique : 1 cas sur 250 à 500 est symptomatique. Après une incubation silencieuse de 5 à 15 jours, trois tableaux cliniques peuvent être observés :

- une fièvre aiguë non spécifique et sans caractère de gravité,
- une méningite sans atteinte encéphalitique,
- une encéphalite avec ou sans atteinte méningée, le liquide céphalo-rachidien étant normal dans 30 à 50% des cas.

La létalité est de 5 à 40%, allant jusqu'à 60% dans les formes graves. Trente à 50% des sujets guéris conservent des séquelles neurologiques et/ou psychiatriques. Ces séquelles sont définitives (déficits moteurs, troubles de la concentration et de la mémoire, convulsions) ou régressent notamment chez l'adulte.

Il y a un fort risque d'avortements chez les femmes qui contractent l'infection au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse.

#### 2.1.3.4. Diagnostic

Une polynucléose sanguine est fréquente, ce qui doit être souligné, car inhabituel dans les maladies virales aiguës. L'étude du LCR montre dans les méningites et les méningo-encéphalites une pléiocytose de 10 à 100 éléments/mm<sup>3</sup>, la protéinorachie varie de 50 à 200 mg/dl, la glycorachie est normale.

La confirmation des cas présumés d'EJ est donnée par la sérologie (test ELISA) : présence d'IgM dans le sang et le LCR dans les 4 à 7 jours suivant le début de la maladie et par la RT/PCR qui détecte l'ARN viral dans le LCR. Des réactions croisées avec d'autres *flavivirus* circulants en zone tropicale rendent difficile l'interprétation des réactions sérologiques hors d'un contexte épidémique.

Des tests de diagnostic rapide par immunochromatographie sont développés, ainsi que des kits ELISA

#### 2.1.3.5. Traitement

Il n'y a pas de traitement étiologique de l'EJ.



### 2.1.3.6. Prévention

La vaccination est la stratégie de prévention de l'EJ la plus efficace et doit être étendue à toutes les zones où la maladie représente un problème de santé publique. Trois types de vaccins contre l'EJ sont utilisés dans le cadre de programmes de vaccination nationaux : le vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin, vaccin ancien dont l'utilisation est en baisse, le vaccin vivant atténué SA 14-14-2 et plusieurs vaccins inactivés préparés sur culture cellulaire Véro sont disponibles.

Le vaccin utilisé en France est produit à partir d'un vaccin inactivé : c'est le vaccin Ixiaro®. Le taux de séroconversion est proche de 100%. Le schéma vaccinal est de deux injections à J0 et J28, une demi-dose (0,25 ml) à chaque injection entre 2 mois et 3 ans, une dose (0,50 ml) au-dessus de 3 ans, rappel 12-24 mois après la primo-vaccination avant une réexposition éventuelle au virus de l'EJ.

La vaccination contre l'EJ est recommandée en cas de :

- séjour avec exposition en milieu extérieur, dans une région endémique, plus particulièrement dans les zones rurales,
- expatriation dans un pays situé dans la zone de circulation du virus,
- toute autre situation jugée à risque par le médecin vaccinateur.

Un nouveau vaccin chimère E.J., vaccin vivant construit à partir de souches vaccinales 17D du virus de la FJ et du SA-14-14-2 est déjà homologué en Asie et en Australie.

Une protection non spécifique par les moustiquaires imprégnées, les vêtements longs, les répulsifs est indispensable.

### 2.1.4. Infections par le *virus West Nile* ou *virus du Nil occidental* (Fièvre du Nil occidental).

#### 2.1.4.1. Généralités

Le virus *West Nile*, *flavivirus* isolé pour la première fois dans la province du Nil en Ouganda en 1937, a commencé à faire parler de lui à partir des années 1950, lorsqu'il fut retrouvé en Egypte et en Israël au cours de petites épidémies.

#### 2.1.4.2. Epidémiologie

Des études faites en Egypte ont permis d'identifier le cycle du virus *WN* qui comporte un vecteur (un moustique du genre *Culex*), un réservoir (les oiseaux), les hommes et les grands mammifères (chevaux) représentant des impasses épidémiologiques. Sa répartition géographique intéressait alors l'Afrique, une partie de l'Europe centrale et méridionale, le Moyen-Orient, l'Inde. Classiquement cause d'un syndrome dengue-like, le virus *WN* a été reconnu responsable de méningo-encéphalites et d'hépatites mortelles.

A partir de 1994, le virus *WN* a commencé à se réveiller et a frappé sous forme d'épizooties équine ou d'épidémies les pays du Maghreb, l'Europe centrale, la Russie. Les épidémies les plus graves furent celles de Roumanie (Bucarest, 1996) et de Russie (Volvoograd 1999), plus de 800 cas d'encéphalites avec environ 60 décès.

En 1999, le virus *WN* a « débarqué » aux Etats-Unis d'Amérique, à New York. Le virus a été la cause d'août à octobre 1999, de 37 encéphalites avec 4 décès. Depuis début 2000, le virus *WN* s'est étendu à tous les Etats-Unis, a atteint la Californie en 2003, puis a gagné plusieurs provinces du Canada et a diffusé en Amérique du sud, jusqu'en Argentine. Aux Etats-Unis, entre 1999 et 2006, il y a eu 23 974 infections humaines dont 9 849 formes graves et 962 décès.

Il est difficile d'expliquer l'apparition de l'encéphalite à virus *WN* dans le nouveau monde, (oiseaux migrateurs ou voie aérienne à partir du Moyen-Orient ?) et la rapidité de son extension, sachant que la niche écologique était occupée par le virus de l'encéphalite de Saint-Louis (même réservoir : les oiseaux ; même vecteur : des moustiques du genre *Culex*).

Le virus *WN* a continué à se manifester dans le reste du monde. Le virus *WN* a réémergé en France, en Camargue, après 35 ans de silence, en 2000 avec 76 cas d'encéphalites équine et en 2004 avec 31 cas. Il y a eu en 2003 sept cas humains dans le département du Var. Il y a eu en 2008, 2 cas humains et 13 cas chez des chevaux dans les provinces de Bologne et de Ferrare en Italie, où les cas humains n'étaient plus survenus depuis 1969. Il y a eu une diffusion sans précédent du virus *WN* dans la région Méditerranée en 2010-2011. Des cas humains ont été dépistés en Grèce et en Israël en 2014.

Deux cas d'encéphalites sont survenus à Madagascar en 2001-2002 (diagnostic par ELISA IgM-antivirus *West Nile* + PCR). Un cas d'encéphalite a été diagnostic en mai 2010 à La Réunion chez une patiente de retour de Madagascar.

### 2.1.4.3. Clinique

Le *WN* entraîne des infections asymptomatiques, des syndromes fébriles, des syndromes fébriles avec signes neurologiques réalisant des tableaux d'encéphalite ou de paralysie flasque, avec risque de décès ou de séquelles graves. 20% des personnes infectées développent la fièvre du Nil occidental, 1/150 une forme grave neuro-invasive, surtout les sujets de plus de 50 ans et les immunodéprimés. Une néphropathie chronique se développe après infection par le *WN* dans 20% des cas aux USA.

Le décès peut survenir plusieurs années après l'infection. C'est ainsi qu'au Texas, que parmi les 4 144 cas survenus entre 2002 et 2012, il y a eu 286 décès dans les 90 jours suivant l'infection, mais le suivi a noté 268 décès supplémentaires liés à des complications au cours de la décennie suivante. Ce qui porte le taux de mortalité à 13%, loin des 4% établis par les CDC.

### 2.1.4.4. Diagnostic

Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'IgM spécifiques.

### 2.1.4.5. Traitement et prévention

Il n'y a ni traitement étiologique, ni vaccin.

## 2.1.5. Autres infections à *flavivirus*

### 2.1.5.1. Encéphalites de la Murray Valley et par le virus *Kunjin*

Le virus *Murray Valley* est un virus australien (1951) qui peut être cause de syndromes dengue-like et d'encéphalites. Il sévit en Nouvelle-Guinée, en Australie. Il a fait un retour meurtrier dans la province de Victoria en 2008. Le RdV est les oiseaux; les vecteurs, les *Culex*.

Le virus *Kunjin* est un virus australien (1960) proche du virus *West-Nile*. Il est responsable d'encéphalites en Australie.

### 2.1.5.2. Infections par le virus *Zika* (voir cours spécial)

La transmission autochtone du virus *Zika* a été signalée dans plusieurs îles du Pacifique en 2014 et s'est propagée en 2015 vers les pays d'Amérique centrale et du Sud. Il a été détecté en octobre 2015 en Afrique aux îles du Cap Vert. Il a « débarqué » fin 2015 dans les départements français d'Amérique (Guyane, Martinique, Guadeloupe) avec, à partir de ceux-ci, le risque d'entrée du virus en métropole.

Le virus *Zika* est transmis par le moustique de genre *Aedes*, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Le virus *Zika* infecte très facilement les deux espèces. Mais ces dernières ne semblent pas performantes pour contaminer l'homme. La transmission n'est possible que 14 jours après un repas sanguin contenant la virus *Zika*. Une fois infecté, le moustique le reste toute sa vie, soit environ un mois. Les moustiques *Aedes* seraient donc des mauvais vecteurs du virus *Zika*. Mais, cette compétence médiocre est contrebalancée dans les Amériques par la présence d'une importante population humaine naïve sur le plan immunitaire vivant à proximité d'une forte densité de moustiques vecteurs. Cette période de 14 jours pourrait profiter à la lutte anti-vectorielle, seule méthode efficace actuellement pour circonscrire l'épidémie de *Zika*.

Une augmentation importante du nombre de **syndrome de Guillain-Barré** a été observée pendant l'épidémie en Polynésie française en 2014 et au Brésil en 2015. Une augmentation inhabituelle du nombre d'enfants atteints de microcéphalies congénitales a été rapportée au Brésil en 2015, les nouveaux-nés naissant de mères infectées pendant la grossesse naissant avec une boîte crânienne inférieure à la normale. Le lien entre infection par le virus *Zika* et syndrome de Guillain-Barré (SGB) se confirme. La Colombie a fait état début février 2016 d'une progression de 66% des cas de SGB et signalé plusieurs décès en lien avec ce syndrome. En Polynésie française également, une augmentation des SGB avait été observée. 180 000 personnes sur 270 000 ont été touchées, soit 2/3 de la population. Quarante deux SGB ont été recensés (incidence x 17). L'augmentation statistique des cas pendant l'épidémie de *Zika*, les signes d'infection avant l'apparition des complications neurologiques et l'apparition récente d'anticorps chez 93% des malades constituent un faisceau d'arguments en faveur d'un lien solide entre *Zika* et SGB. Le risque reste cependant faible (2,4 cas/10 000). De plus, les formes cliniques du SGB sont inhabituelles dans la maladie à virus *Zika* et évoluent très rapidement. Sur les 42 cas de SGB, 16 ont été admis en soins intensifs et 12 ont eu besoin d'une assistance respiratoire. La récupération des malades a été très rapide, trois mois après la phase critique, près de 60% des malades étaient capables de marcher sans assistance.

Des cas de **microcéphalies** ont été confirmés au Brésil où 745 nourrissons ont été atteints de manière certifiée d'une microcéphalie et 157 sont décédés depuis le mois d'octobre 2015. Des

arguments forts en faveur d'un lien de causalité entre l'épidémie de Zika et une flambée des cas de microcéphalie sont la mise en évidence du virus dans le cerveau d'un fœtus atteint et dans le liquide amniotique de femmes porteuses d'un enfant microcéphale, la démonstration du pouvoir pathogène du virus sur les cellules neuronales progénitrices. Dans une étude prospective au Brésil, 29% d'anomalies fœtales ont été mises en évidence : microcéphalies, retard de croissance intra-utérin avec ou sans microcéphalie, calcifications cérébrales, malformations des plexus choroïdiens, des citernes ou du cervelet, des flux sanguins anormaux dans l'artère cérébrale moyenne ou l'artère ombilicale, oligo-hydramnios ou anhydramnios, malformations extra-neurologiques associées. Si le danger est à tous les stades de la grossesse, le risque de microcéphalie serait multiplié par 50 au premier trimestre de la grossesse d'après les données de l'épidémie polynésienne. Cette étude laisse inaugurer d'une véritable catastrophe sanitaire.

Un premier cas de **méningo-encéphalite** associé à Zika a été rapporté en France chez un voyageur au retour de Nouvelle-Calédonie, île touchée par l'épidémie de Zika en 2014, Il faut donc penser au Zika en cas de méningo-encéphalite chez les patients qui se sont rendus dans des régions infestées par ce virus.

Début février 2016, les Centres de contrôle des maladies américains (CDC) ont rapporté un cas relativement bien documenté de transmission probable du virus Zika par voie sexuelle. Le Haut conseil français de la Santé publique a préconisé la protection des rapports sexuels pour toutes les femmes enceintes vivant dans les zones infectées, une contraception pour celles ayant un projet de grossesse pendant le temps de l'épidémie et la protection des rapports sexuels pour les femmes enceintes dans les zones non infestées lorsque le partenaire est susceptible d'avoir été contaminé par le virus Zika. Le premier cas français de transmission par voie sexuelle, concernait une femme dont l'époux rentrait d'un voyage au Brésil, renforce ses mesures de protection.

L'OMS a lancé mi-février son Cadre stratégique de riposte pour lutter contre la propagation de l'infection à virus Zika, ainsi que les affections néonatales et neurologiques associées. La stratégie adoptée vise la mobilisation et la coordination des partenaires, des experts et des ressources pour aider les pays à renforcer la surveillance du virus Zika et des troubles qui y sont liés. Elle cible aussi la lutte anti-vectorielle, les mesures de protection, les soins médicaux ainsi que la recherche - développement en matière de vaccins et de diagnostic.

### 2.1.5.3. Maladie de la forêt de Kyasanur

Le virus de la Maladie de la forêt de Kyasanur est un virus indien (1957), isolé dans l'Etat de Karnataka. Le RdV est le bétail et les singes, les vecteurs sont des tiques *Haemaphysalis*. Comme il faut aller en forêt pour être contaminé, il n'y a pas de risque d'expansion. L'infection a une évolution biphasique avec risque d'encéphalite lors de la deuxième phase avec survenue du décès dans 10% des cas.

### 2.1.5.4. Encéphalite de Saint-Louis

Elle intéresse le continent américain du Canada à l'Argentine. La plupart des infections sont asymptomatiques, mais les encéphalites sont cause de décès dans 2 à 30% des cas. L'encéphalite de Saint Louis est la première cause d'encéphalite virale en Amérique du Nord. RdV : oiseaux ; vecteurs : *Culex*.

### 2.1.5.4. Encéphalites dues au virus Rocio et au virus Ilheus

Le virus *Rocio* a été isolé au sud du Brésil, dans l'Etat de Sao Paulo : épidémies en 1975-1977. C'est un syndrome fébrile aigu avec réaction méningée ou troubles neurologiques. Décès après phase de coma. Séquelles dans 20% des cas. RdV : passereaux ; vecteurs : moustiques.

En rapprocher le *virus Ilheus* dans l'Etat de Bahia au Brésil.

### 2.1.5.4. Autres flavivirus

Retenons le virus *Usutu* d'origine africaine identifié en Europe occidentale en 2001 (Autriche) chez les merles noirs, avec un cas récent asymptomatique chez un humain en Allemagne ; le virus *Tembusu* en Chine en 2010 (élevages de canards et d'oies) ; le virus *Bageza* au Kerala, en Inde, ayant entraîné des cas d'encéphalites humaines en 1996 et identifié près de Cadix dans le sud de l'Espagne en 2010.

## 2.2. Arboviroses à *Phlebovirus*

### 2.2.1. Fièvre de la vallée du Rift (FVR) (voir cours)

Une épidémie de FVR a atteint le Kenya début décembre 2006, puis la Somalie, la Tanzanie et le Soudan. Le cas d'un enfant comorien malade depuis le mois de mai 2007, évacué à Mayotte, a été confirmé le 7 septembre 2007 par le CNR des arboviroses. Puis, Madagascar a rapporté 418 cas suspects de FVR en avril 2008. Les 11 premiers cas humains de la FVR à Mayotte ont été rapportés entre septembre 2007 et novembre 2008. Cette première circulation autochtone reconnue de FVR à Mayotte illustre le risque d'introduction encouru par Mayotte vis-à-vis des arbovirus circulants dans les pays côtiers ou les îles d'Afrique de l'est.

Le virus responsable de la FVR appartient au genre *Phlebovirus*, de la famille des *Bunyaviridae*. Il a été isolé pour la première fois en 1930 au cours d'une enquête touchant les moutons dans une ferme de la Vallée du Rift au Kenya. Les principales épidémies ont été décrites en Afrique du sud (1951), en Egypte (1977-1978), au Sénégal et en Mauritanie (1987), au Kenya et en Somalie (1997-1998). Considérée comme une maladie "émergente", la FVR s'est étendue pour la première fois hors d'Afrique, en Arabie saoudite et au Yémen en 2000. Des épidémies sont rapportées régulièrement en Mauritanie. Une épidémie est en cours depuis août 2016 au Niger. 266 cas suspects ont été notifiés avec 32 décès dans le nord-ouest du pays. Elle est contemporaine du rassemblement annuel des éleveurs nomades et de leurs bêtes venant du Niger et des pays voisins.

Véritable danger sanitaire pour l'homme, la FVR est un fléau économique redouté par les éleveurs.

La maladie se propage chez l'animal par l'intermédiaire de piqûres de moustiques infestés. Plusieurs espèces de moustiques peuvent jouer le rôle de vecteurs : *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia*... Les *Aedes* sont capables de transmission trans-ovarienne, ce qui permet au virus de se maintenir durablement dans la nature, les oeufs pouvant survivre plusieurs années dans des conditions de sécheresse. Ainsi, au moment de la saison des pluies, les oeufs éclosent, les moustiques se multiplient et transmettent la maladie aux animaux. Les animaux réservoirs de virus sont les bovins, les moutons, les chameaux et les chèvres. Une épizootie de FVR se manifeste d'abord, en général, par une vague d'avortements dans le bétail, signe annonciateur de l'épidémie. Au cours des épizooties, la contagion se produit chez l'homme par contact avec le sang, les sécrétions, le lait cru ou la viande d'animaux infestés. Le virus pénètre alors chez l'homme par inoculation (blessure avec un couteau souillé), par inhalation (contamination de laboratoire) ou par ingestion (lait ou viande crus). Les piqûres par des moustiques infestés constituent le deuxième mode de contamination de l'homme. L'incubation est de 2 à 6 jours, suivie par un syndrome dengue-like. La maladie évolue en 4 à 7 jours vers une guérison sans séquelles, mais la convalescence peut durer 2 à 3 semaines. Cette forme dite bénigne représente plus de 95% des cas symptomatiques. Les formes asymptomatiques sont fréquentes, environ un cas sur deux. A l'opposé, des formes graves s'observent dans 3 à 4% des cas. Elles se manifestent sous la forme d'un ou plusieurs syndromes : atteinte oculaire, méningo-encéphalite, fièvre hémorragique.

Le diagnostic est basé sur le test ELISA et la PCR.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la FVR.

Il faut donc éviter tout contact direct avec le sang ou des liquides organiques d'animaux malades ou morts. Un vaccin inactivé à usage humain a été développé, il n'est pas encore commercialisé.

### 2.2.2. Infections par les autres *Phlébovirus*

Elles causent des syndromes fébriles aigus sans éruption, la fièvre des trois jours ou fièvre à *Phlebotomus papatacci*, transmise par un phlébotome (anciennes fièvres à phlébotomes), petit diptère hématophage proche de l'homme et de son habitat. Elles sévissent en Europe méridionale, au Moyen-Orient, en Amérique tropicale. RdV et vecteurs : les phlébotomes, avec transmission verticale.

## 2.3. Arboviroses à *alphavirus* :

### 2.3.1. Infections par les virus *Chikungunya* (voir cours spécial) et *O'Nyon Nyong*

Le **Virus *Chikungunya*** (CHIKV) a été isolé pour la première fois en Tanzanie en 1952-1953. Il circule en Afrique subsaharienne, en Asie du sud-est et dans le sous-continent indien.

Les RdV sont des primates non humains ; les vecteurs des moustiques du genre *Aedes*.

C'est classiquement un syndrome dengue-like avec rash et arthralgies durant 5 à 7 jours. Après une incubation de 4 à 7 jours, le début est brutal par une fièvre à 40°C, des douleurs articulaires et musculaires touchant les extrémités des membres, des céphalées et parfois une éruption cutanée. Des hémorragies bénignes à type d'épistaxis et de gingivorragies peuvent survenir surtout chez les enfants. L'évolution spontanée est le plus souvent favorable. Des formes chroniques existent cependant caractérisées par des arthralgies persistantes, récidivantes, invalidantes. Aucun cas mortel

d'infection à *Chikungunya* n'aurait été rapporté lors des épidémies précédant celle de l'océan Indien en 2005.

Apparu aux Comores fin 2004, en provenance de l'île kenyane de Lamu située au-dessus de Mombasa, le virus a atteint les autres îles de l'océan Indien en 2005 : Mayotte, Maurice, La Réunion, les Seychelles, puis les Maldives, le Sri Lanka et l'Inde du sud en 2005 (Etat de Kérala); Madagascar en 2006; la Malaisie en 2006, l'Indonésie en 2007 et Singapour en 2008, puis la Chine en 2010.

Des formes graves ont été rapportées à La Réunion : méningoencéphalites, polyradiculonévrites, hépatites fulminantes, dermatoses bulleuses extensives. Des infections chez des femmes enceintes ont été la cause d'encéphalites néo-natales en rapport avec une transmission materno-néonatale tardive et d'avortements. De plus, sont survenues des décompensations d'états pathologiques antérieurs, cause de plusieurs décès, chez des personnes âgées. Ces formes graves ont été d'abord observées au cours de la flambée épidémique exceptionnelle qu'a connue La Réunion au cours du premier trimestre 2006.

Dix à 20% de polyarthralgies ou de polyarthrites symétriques ont été rapportés. L'évolution est habituellement bénigne, mais une douleur et une raideur articulaire peuvent persister en particulier chez les sujets de plus de 60 ans. L'atteinte articulaire a été confirmée par les radiographies et l'IRM. Il y a un risque majeur de développer une polyarthrite rhumatoïde lorsque l'atteinte aiguë initiale dure plus de 3 semaines (critères ACR de la PR).

L'infection materno-néonatale retentit lourdement sur le neuro-développement de l'enfant, comme l'ont montré des études chez les enfants deux ans après le début de l'infection.

Des épidémies dues au virus *Chikungunya* ont été rapportées en Afrique : en 2006 au Sénégal et au Cameroun, en 2007 au Gabon. Le virus a circulé en 2010 en Inde, en Malaisie, en Nouvelle-Calédonie, au Yémen, au Gabon et dans l'océan Indien à Madagascar, aux Seychelles, à La Réunion. En 2006, neuf cas importés de La Réunion et de Madagascar aux Antilles-Guyane (3 à la Martinique, 3 à La Guadeloupe, 3 en Guyane française) sont restés isolés et n'ont pas été à l'origine d'une transmission secondaire. L'Europe n'a pas été épargnée. Rappelons que l'Italie du Nord a été atteinte pendant l'été 2007 avec 240 cas et 1 décès, à partir d'un voyageur rentrant d'Inde, la plupart des villes d'Italie du nord situées au-dessous de 500 m du niveau de la mer sont infestées d'*Aedes albopictus* entre avril et octobre.

Le virus *Chikungunya* a gagné fin 2012 des régions où des moustiques du genre *Aedes* sont largement implantés, comme les Caraïbes, l'Amérique Centrale et du Sud, le Sud des Etats-Unis, et l'Océanie.

Le virus *Chikungunya* s'est implanté dans les Antilles en 2013 : deux cas autochtones d'infection à *Chikungunya* ont été rapportés en décembre 2013 à l'île de Saint-Martin, où sévissait une épidémie de dengue. L'épidémie s'est étendue à Saint-Barthélemy, à la Guadeloupe, à la Martinique, à la Guyane française en août 2014, 135 425 personnes ont été atteintes avec 31 décès. Le virus *Chikungunya* est à la « conquête » des Amériques : Amérique centrale (El Salvador, Mexico, Nicaragua...), Amérique du sud (Brésil, Colombie, Venezuela, ...), USA (Floride). Pour endiguer la progression rapide du virus en Guyane, l'utilisation du malathion a été autorisée dans les départements français d'outre-mer pour une période de 6 mois, ce qui a créé une polémique, le malathion étant interdit en Europe. Le virus s'est propagé à 33 pays et territoires des Caraïbes et du continent américain, avec 1,7 millions de cas identifiés (dont environ 2% confirmés au laboratoire) et 252 décès à la fin du mois d'août 2015. Les flambées de *Chikungunya* de grande ampleur sont apparues pendant la saison des pluies, avec une éventuelle circulation de la dengue et du virus *Zika*, récemment identifié au Brésil.

Il s'est propagé à l'Océanie (Papouasie-Nouvelle-Guinée, Iles Samoa, Polynésie française...) en 2014. 38 000 cas et 7 décès ont été notifiés au 13/12/2014 à Tahiti.

Le diagnostic est basé sur la RT-PCR (si le début des signes est < 5 jours) et sur la sérologie (IgM/IgG)..

L'immunité est durable. Le traitement est symptomatique : il repose sur le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La prévention repose sur la lutte anti-vectorielle.

De nombreux essais vaccinaux ont été menés depuis les années 1970. Les travaux les plus récents ont utilisé :

- le CHIKV atténué par un virus chimère : *encephalomyocarditis virus*,
- la protéine E2 tronquée recombinante d'une souche de CHIKV d'origine humaine,
- un adénovirus recombinant dont l'ADN renferme de l'ADN viral des gènes des protéines E1, 6K, E2, E3 et C.

Aucun vaccin ne devrait être disponible à court terme.

Proche du virus *Chikungunya*, le virus *O'Nyong Nyong* sévit en Afrique subsaharienne. La première épidémie a eu lieu en Afrique de l'Est (1959-1963 : 2 000 000 de personnes atteintes), la dernière en Ouganda et en Tanzanie en 1996-1997. RdV : homme, vecteur : *Anophèles*.

### 2.3.2. Infection par le virus *Sindbis*

Il est responsable de syndromes dengue-like avec arthralgies et rash rapportés en Europe (est de l'Europe, Scandinavie), Afrique, Asie, Australie, Moyen-Orient sous forme de cas sporadiques ou d'épidémies. Les arthralgies peuvent persister des mois, voire des années. Le virus *Sindbis* a été découvert en Egypte en 1952 chez un culex. RdV : oiseaux ; vecteur : moustiques. Il y a un cycle enzootique entre les oiseaux et les moustiques ornithophiles.

### 2.3.3. Encéphalites équine américaines

Ce sont des syndromes encéphaliques observés chez l'homme et chez les équidés.

**L'encéphalite vénézuélienne** sévit dans toute l'Amérique tropicale et Trinidad. Elle est cause de : syndromes fébriles algues, d'encéphalites surtout chez l'enfant. RdV : équidés ; vecteur : *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*.

Pour mémoire : Encéphalite équine de l'Est des Etats-Unis, à l'Est du Mississippi et Encéphalite équine de l'Ouest, à l'ouest du Mississippi.

### 2.3.4. Fièvre due au virus de la Fièvre de *Mayaro* et le virus *Una*

La répartition géographique de la Fièvre de *Mayaro* comprend les zones forestières des Caraïbes, d'Amérique centrale et du sud (Amazonie). Des cas ont été rapportés en Guyane française en 2001, près de Kourou. Il est responsable de syndromes dengue-like avec arthralgies ou arthrites fugaces. RdV : singe hurleur (*Alouatta seniculus*); vecteur : moustique *Haemagogus* (famille des *Aedes*).

Le virus *Una*, phylogénétiquement proche du virus *Mayaro*, a été identifié dans le nord du Brésil en 1959. Il est présent dans tout le continent américain. Il a été détecté chez les oiseaux, les chevaux et chez l'homme. Il est responsable de symptômes proches de ceux de la Fièvre de *Mayaro* (fièvre, douleurs articulaires).

### 2.3.5. La polyarthrite épidémique due au virus *Ross River* et au virus *Barmah Forest*

Ils sont cause de syndromes dengue-like avec arthralgies ou arthrites fugaces.

Le virus *Ross River*, virus australien (1971), a pour réservoir des marsupiaux (kangourous). Il circule sur un mode épidémique en Australie (Queensland et Nouvelle-Galles du sud), en Nouvelle-Guinée et dans certains archipels du Pacifique sud dont la Nouvelle Calédonie (épidémie en 1979-1980).

Le virus *Barmah Forest* est un virus australien proche du *Ross River*.

Lors de l'infection à virus *Ross River*, une polyarthrite aiguë peut dominer le tableau clinique, voire même précéder la fièvre, laquelle peut être absente. Cette polyarthrite peut se prolonger sur le mode subaigu pendant plusieurs semaines ou mois, évoluant par poussées peu inflammatoires et bien contrôlées par les antalgiques.

## 2.4. Arboviroses à *Nairovirus*

### La Fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) (voir cours sur les Fièvres Hémorragiques virales)

C'est une anthroponose, transmise par les tiques. La FHCC se manifeste sous forme de cas sporadiques ou d'épidémies. Les premiers cas ont été décrits dans les steppes de Crimée en 1944-1945, puis le virus a été isolé au Congo-ex-Belge en 1956, virus identique à celui de Crimée.. La FHCC est répartie sur plus d'une trentaine de pays d'Europe du sud-est, d'Afrique, du Moyen-Orient, d'Asie. Le virus CCHF circule actuellement avec une intensité particulière en Iran, dans le sud de la Russie, en Albanie, Bulgarie, Grèce, Kosovo et en Turquie. Des sérologies positives ont été signalées à Madagascar, mais pas de cas clinique.

L'agent causal est le virus VFHCC, du genre *Nairovirus*, virus de classe 4, listé par le CDC dans la catégorie C des agents du bioterrorisme. Les RdV sont les grands herbivores sauvages et domestiques, les oiseaux, les vecteurs, les tiques (*Hyalomma*). L'homme se contamine par morsure de tiques ou par contact avec les fluides biologiques d'animaux ou de sujets infectés. Le virus VFHCC est à l'origine d'infections à fort potentiel nosocomial.

Les symptômes initiaux sont peu spécifiques, puis c'est le diagnostic d'une fièvre avec hémorragies, d'insuffisance pulmonaire ou hépato-rénale, de coma avec une létalité de 30%.

La biologie montre une thrombopénie, une élévation des enzymes de cytolysse hépatique ou musculaire et de cholestase, des troubles de la coagulation.

Le diagnostic est basé sur la détection d'anticorps anti-VFHC par la sérologie IgM et IgG, la RT-PCR et l'isolement du virus.

Il n'y a pas de traitement spécifique. L'OMS recommande la ribavirine, mais l'efficacité de ce traitement est contestée.

Il n'a pas de vaccin. La prophylaxie repose sur la lutte anti-vectorielle et l'éviction des morsures de tiques.

La mort d'un Espagnol en septembre 2016 d'une FHCC est un sujet d'inquiétude, car c'est dans son pays par une morsure de tique qu'il a contracté la maladie. Un deuxième cas est survenu chez une infirmière qui l'a soigné, par contact direct.

**La FHCC est la seule fièvre hémorragique arbovirale nosocomiale.**

## 2.5. Arboviroses à *Bunyavirus*

### 2.5.1. Fièvres dues aux *Bunyavirus* : virus *Bunyamwera*, *Ilesha*, *Bwamba*, *Tataguine*

Ils sévissent en Afrique subsaharienne. Syndromes dengue-like. RdV inconnu ; vecteurs : moustiques.

### 2.5.2. Fièvre due au virus *Oropouche*

C'est un virus du bassin amazonien cause d'un syndrome dengue-like. Grandes épidémies en saison pluvieuse. RdV inconnu ; vecteur : *Ceratopogonides* (culicoïdes).

## 2.6. Arboviroses à *Orbivirus*

**Infection par le virus *Orungo***, virus africain de la famille des *Reoviridae*, responsable d'un syndrome dengue-like. Vecteurs : *Aedes*, *Anophèles*, *Culex*. Cycle selvatique : singes/*Aedes*. Transmission trans-ovarienne. Incidence très élevée en Afrique centrale et de l'ouest.

## 3. Les arboviroses tropicales d'importation en France métropolitaine.

En pratique, parmi les arboviroses tropicales, ce sont la dengue et l'infection à virus *Chikungunya* qui menacent les pays tempérés, en particulier les pays de l'Europe méridionale. Il existe des antécédents historiques : en 1928, l'épidémie de dengue en Grèce, à Athènes, a entraîné 650 000 cas et plus de 1 600 décès. L'épidémie de *Chikungunya* en 2007 en Italie a montré que les arboviroses d'importation étaient toujours d'actualité, compte tenu de la présence d'*Aedes albopictus* dans le sud de l'Europe de l'ouest.

En 2015, il a été identifié 538 cas de dengue et 425 cas de Chikungunya avec respectivement 131 et 30 cas confirmés dans les départements concernés par *A. albopictus*. Un seul foyer autochtone dans le Gard est resté limité à 6 cas de dengue.

Une fièvre virale dans le sud de la France peut être due au Chikungunya, à la dengue, au West Nile, au virus *Zika*, mais aussi au virus Toscana. Il y a eu 3 cas de méningites à virus Toscana en 2014 dans les Bouches du Rhône et en Haute-Corse. Le virus Toscana est un phlébovirus (famille *Bunyaviridae*, genre *Phlebovirus*), découvert en 1971 dans le centre de l'Italie. Il est transmis dans le pourtour méditerranéen par les piqûres de phlébotomes, essentiellement *Phlebotomus perniciosus*. Parfois asymptomatique, l'infection à Toscana virus peut être responsable d'un syndrome pseudo-grippal, mais aussi de méningites et plus rarement d'encéphalites.

## 4. Pour mémoire : l'Encéphalite à tiques

Le virus de l'Encéphalite à tiques (TBE) est une cause importante d'infection du système nerveux central dans les pays d'Europe orientale, centrale et septentrionale, dans le nord de la Chine, en Mongolie et en Fédération de Russie. Ce n'est donc pas une arbovirose tropicale. Elle est due au virus *TBEV* (*Tick Borne Encephalitis Virus*) et transmise par des tiques. Elle est très liée aux loisirs et à la nature (groupes à risques, enfants). Le diagnostic est basé sur la sérologie et la pléiocytose du LCR.

Pour l'OMS, les vaccins (FSME-Immun® et Encepur-Adults®, FSME-Immun Junior® et Eucepur-Children®) sont indiqués chez toute personne, adulte ou enfant, vivant, voyageant ou travaillant dans les zones à risque. Protocole : deux injections séparées de 1 à 3 mois et une troisième injection 5 à 12 mois plus tard.

## Références

Zeller H.G. West-Nile : une arbovirose migrante d'actualité. *Med. Trop.*, 1999, 59, 201-204.

- Lepeytre D., Fichet G., Bourée P. Infection à virus *Mayaro* en Guyane. Un nouveau risque pour le voyageur. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2001, 94, 136.
- Jeandel P., Josse R., Durand J.P. Arthrites virales exotiques : place des alphavirus. *Med. Trop.*, 2004, 64, 81-88.
- OMS. Le virus Nipah. *REH*, 2004, 79, 86-88.
- Charrel R.N., de Lamballerie X. Le virus West-Nile, un arbovirus émergent. *Presse Med.*, 2004, 33, 1521-1426.
- Chastel C. Le virus Chikungunya : son extension récente dans le sud de l'Océan indien et à l'île de La Réunion (2005-2008). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2005, 189, 1827-1835.
- Pialoux G, Gaüzère B.A., Strobel M. Infection à virus *Chkungunya* : revue générale par temps d'épidémie. *Med Mal Infect.*, 2006; 36, 253-263
- Boutin J.P. Le *Chikungunya* à La Réunion en 2006. *Med. Trop.*, 2006, 66, 221-225.
- OMS. Vaccins contre l'encéphalite japonaise. *REH*, 2006, 81, 331-340.
- Couissinier-Paris P. West-Nile virus in Europe and Africa : still minor pathogen, or potential threat to public health? *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2006, 99, 348-354.
- Pialoux G., Gaüzère B.A., Jaureguiberry S., Strobel M. Chujungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007, 7, 319-327.
- Peyrefitte C.N., Rousset D., Pastorino B.A.M. et coll. Chikungunya virus, Cameroon, 2006. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13, 768-771.
- Bredin TF. Le Brésil, une terre d'élection pour les arboviroses? *Med. Trop.*, 2007, 67, 281-287.
- OMS. Flambées de Fièvre de la Vallée du Rift au Kenya, en Somalie et en République Unie de Tanzanie, *REH*, 2007, 82, 169-179.
- Bouquillais E., Combe B. Rhumatoid arthritis after chikungunya fever : a prospective study of 21 cases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68, 1505-1506.
- Aubry P. Les épidémies de dengue en Antilles-Guyane dans un contexte d'émergence et de réémergence des arboviroses. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, 182, 781-793.
- Barboza P., Tarantola A., Lassel L., Mollet T., Quatresous I., Paquet C. Viroses émergentes en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique. *Méd. Mal. Infect.*, 2008, 38, 513-523.
- OMS. Chikungunya. Aide-mémoire n° 327. Mars 2008.
- InVS. Département International et Tropical. Viroses émergentes Océanie-Asie du Sud, Virus Melaka Malaisie, Hendra Australie, Nipah Inde Bangladesh, Virus de la forêt de Kyasanur Inde, Murray Valley Australie-Pacifique, Kunjin Australie-Pacifique, Zika Ile de Yap-Micronésie, Barmah Forest Australie, Ross River Australie-Pacifique, Epidémiologie du virus CCHF Albanie, Bulgarie, Grèce, Iran, Kosovo, Russie et Turquie, 2008
- Aubry P. Viroses émergentes dans l'océan Indien. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2009, 102, 137-138.
- Sissoko D., Giry C., Gabrie P et Coll. Rift Valley Fever, Mayotte, 2007-2008. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15, 568-570.
- OMS. La dengue en Afrique : émergence de la DEN-3, Côte d'Ivoire, 2008. *REH*, 2009, 84, 85\_88.
- Lebrun G., Chadda K., Reboux A.H., Martinet O., Gaüzère B-A. Guillain-Barré syndrome after chikungunya infection. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15, 495-496.
- Toulou H. Arboviroses tropicales : un sujet toujours d'actualité. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 319.
- Teyssou R. La dengue : de la maladie à la vaccination . *Méd. Trop.*, 2009, 69, 333-334.
- Zeller H. Les arboviroses tropicales et leurs enjeux pour l'Europe : rôle du centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC). *Méd. Trop.*, 2009, 69, 336-338.
- Duong V., Vong S., Buchy P. Dengue et autres arboviroses en Asie du Sud-Est. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 339-334.
- DeParis X., Maréchal V., Matheus S. Mécanismes physiopathologiques de la dengue : revue critique des hypothèses. *Méd. Trtop.*, 2009, 69, 351-357.
- Cêtre-Sossah C., Albina E. Fièvre de la Vallée du Rift : aspects vétérinaires et impact sur la santé humaine. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 358-361.
- Ghpsd D., Basu A. Japanese encephalitis-A pathological and clinical perspective. *PLoS*, 2009, 3, e-437.
- Chastel C. En 1927-1928, la dengue s'abattait sur le Grèce : les enseignements d'une épidémie. *Bull? Acad. Ntle Méd.*, 2009, 193, 485-493.OMS.
- Devignot S., Tolou H., Couissinier-Paris P., Le syndrome de choc de dengue : vers un décryptage de la physio-pathologie . *Méd. Trop.*, 2010, 70, 288-301.
- Rodhain F. Encéphalite japonaise : une maladie virale en pleine évolution. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2010, 103, 135-154.
- Hills S.L., Giggs A.C., Fisher M. Cas d'encéphalite japonaise chez des voyageurs originaires des pays non endémiques, entre 1973 et 2008. *Am. J; Trop. Med. Hyg.*, 2010, 82, 930-936



- OMS. Surveillance de la fièvre jaune et riposte aux flambées : revision des définitions des cas, octobre 2010. *REH*, 2010, 85, 465-472.
- OMS. Aide-mémoire sur la Fièvre de la Vallée du Rift, révisé en en mai 2010 Flusin O., Iseni F., Rodrigues R. et coll. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo : l'essentiel pour le praticien. *Méd. Trop.*, 2010, 70, 429-436.
- D'Ortenzo E., Balleydier E., Bavielle M., Filleul L. Renault P. Dengue à la Réunion et dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien. *Méd. Mal. Inf.*, 2011, doi:10.1016/j. Medmal.2010.11.021
- OMS. Situation de la fièvre jaune en Afrique et en Amérique centrale et du Sud, 2008-2009. *REH*, 2011, 86, 25-36.
- Monchecourt F., Dubischar-Kastner K., Kadlecik V. et coll. Tolérance, immunogénicité et confirmation de dose pour le vaccin inactivé contre le virus de l'Encéphalite Japonaise, Ixiaro®, IC51, chez des enfants philippins âgés de 3 à < 12 ans. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 367-370.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins contre l'encéphalite à tiques. *REH*, 2011, 86, 241-256.
- OMS. Aide mémoire sur la fièvre jaune, n° 100, janvier 2011.
- Dussart P., Cesaire R, Sall A. Dengue, fièvre jaune et autres arboviroses. EMC Maladies infectieuses, 2012;9(2):1-24 [Article 8-062-A-10].
- Simmons C.P., Farrar J.J., Nguyen W., Wills B. Dengue. *N. Engl.J; Med.*, 2012, 366, 1423-1432.
- OMS. Dengue et dengue hémorragique. Aide-Mémoire n° 117. Janvier 2012.
- Guiyedi V., Mattei M, Sommabere A. et coll. La sévérité de la cytolysé hépatique pourrait être un marqueur de la dengue hémorragique : à propos de deux cas. *Med Santé Trop* 2012; 22: 87-90.
- Affo C., Mortier E., Mahé F., Mahé I. Intérêt du signe du lacet devant un syndrome Dengue-like. *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 2012, 105, 361-363.
- Chastel C. Quand certains flavivirus remettent en cause nos certitudes. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2012, 105, 251-255
- Nolan M.S., Podell A.S., Hause A.M; et coll. Prevalence of chronic kidney disease and progression of disease over time among patients enrolled in the Houston West Nile virus cohort. *PloS one*; 2012, 7 (7) : e40374 doi 10137
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune, juin 2013. *REH*, 2013, 88, 269-284.
- OMS. Fièvre jaune en Afrique et en Amérique du sud, 2011-2012. *REH*, 2013, 285-296.
- OMS. Encéphalite japonaise : situation de la surveillance et de la vaccination en Asie et dans le Pacifique occidental, 2012. *REH*, 2013, 88, 357-364.
- Carod-Artal F.J., Wichmann O., Farrar J., Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*, 2013, 12, 906-919.
- Petersen L.R., Brault A.C., Nasci R.S. West Nile virus : review of the literature. *JAMA*, 2013, 310, 308-315.
- OMS. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo. Aide-mémoire n°208. Janvier 2013.
- OMS. Fièvre jaune en Afrique et en Amérique du sud, 2013. *REH*, 2014, 89, 297-306.
- Cao-Lormeau V.M., Roche C., Teissier A, et coll. Zika virus, French Polynésie, South Pacific, 2013. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014, 20, 1085-1086.
- Capeding M.R., Tran N.U., Hadinegoro S.R. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia : a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial *Lancet*, 2014, 384, 1358-1365.
- Wilder-Smith A. Dengue vaccine: dawning at last ? *Lancet*, 2014, 384, 1327-1329.
- OMS. Fièvre jaune en Afrique et dans les Amériques. *REH* 2015, 90, 323-334.
- OMS. Chikungunya : définitions des cas aigus, atypiques et chroniques. *REH*, 2015, 90, 410-414.
- Le Faou A, Finance C, Rihn B. Chikungunya. EMC – Maladies infectieuses 2015 ; 12(3): 1-11 [Article 8-063-A-20].
- OMS. Chikungunya : lacunes et opportunités en matière de recherche et de santé publique dans les Amériques. *REH*, 2015, 90, 571-576.
- Patel H, Sander B, Nelder MP. Long-term sequelae of West Nile virus-related illness: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2015, 15, 951-959.
- OMS. Flambées de virus Zika dans les Amériques. *REH*, 2015, 90, 609-610.
- OMS. Fièvre jaune en Afrique et en Amérique du Sud, 2015. *REH* 2016 ; 91 : 381-388.
- OMS. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue - juillet 2016. *REH* 2016 ; 91 : 349-364.
- Balestier A, Septfonds A, Leparac-Goffart I et al. Surveillance du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine, 2015. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 32-33 : 564-571.