

Arboviroses tropicales

Actualités 2017

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 02/09/2017

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
Togaviridae	<i>Alphavirus</i>	<i>Chikungunya, O' Nyong Nyong, Sindbis</i>	<i>Chikungunya, Sindbis, Ross River, Barmah Forest</i>	<i>Mayaro, Una, encéphalites équines américaines</i>
Flaviviridae	<i>Flavivirus</i>	Fièvre jaune, dengue, <i>West Nile, Zika,</i>	Dengue, encéphalite japonaise, <i>West Nile, Murray Valley, Kunjin, Zika, forêt de Kyasanur</i>	Fièvre jaune, dengue, <i>West-Nile, Rocio, Ilheus,</i> encéphalite de Saint Louis, maladie à virus Zika
Bunyaviridae	<i>Bunyavirus</i> <i>Phlébovirus</i> <i>Nairovirus</i>	<i>Bunyamwera, Ilesha, Bwamba, Tataguine Vallée du Rift Crimée-Congo</i>		<i>Oropouche</i>
Reoviridae	<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 immunitaire 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 Kyasanur*,
- *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*,
- *navivirus* : *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^{ème} 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 ont été mis au point 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 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 actuellement au vaccin anti-amaril, au vaccin contre l'Encéphalite japonaise et récemment au vaccin contre la dengue.

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) (voir cours)

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. 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 hôtes primaires du virus, développant des infections inapparentes et les moustiques, *Aedes* primatophiles comme *Aedes africanus*. Il s'agit de moustiques à forte longévité, capables de se disperser sur de longues distances. L'homme en contact avec ces moustiques en zones de forêt transmet la FJ dans les zones rurales où il est en contact avec des vecteurs domestiques, comme *Aedes aegypti*. 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*. 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 cas de FJ observées en Afrique dans les années 2010. Mais, une flambée détectée en Angola fin 2015 a entraîné 7 509 cas suspects, 970 cas et 140 décès confirmés en Angola, en RDC et en Ouganda. Des travailleurs expatriés ont ramené la FJ dans leur pays d'origine : Kenya, Mauritanie et Chine. L'un des principaux succès de la riposte à l'épidémie africaine de 2016 a été l'introduction d'une stratégie novatrice de réduction des doses utilisant un cinquième d'une dose régulière de vaccin contre la fièvre jaune pour protéger le plus grand nombre possible de personnes de la menace immédiate d'une importante épidémie urbaine.

Des flambées ont été confirmées en 2016 en Amérique du Sud dans 3 pays, le Brésil, la Colombie et le Pérou. 110 cas ont été confirmés avec 31 décès.

Une nouvelle stratégie, dite EYE, vient d'être lancée à la suite de l'épidémie en Afrique de 2016 et d'une épidémie au Brésil en 2017 afin d'éliminer les épidémies de FJ au plan mondial d'ici 2026.

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^e au 4^e 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^{ème} phase dans les 24 heures suivant la rémission.

La mort peut survenir au cours de la rémission ou entre le 5^e et le 7^e 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

Le diagnostic de confirmation est basé :

- sur la mise en évidence d'IgM antiamariles ou sur la 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 la mise en évidence d'anticorps neutralisants antiamarils spécifiques* en l'absence de vaccination antiamarile dans les 30 jours précédant le déclenchement de la maladie,
- ou sur la mise en évidence par PCR du génome du virus amaril dans le sang ou d'autres organes ou la mise en évidence d'antigènes antiamarils dans le sang, le foie ou d'autres organes par des dosages immunologiques ou l'isolement du virus amaril en l'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

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.

2.1.2. Dengue (voir cours)

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. D'après l'OMS, on compte 390 millions de cas de dengue par an, dont 96 millions présentent des manifestations cliniques. 3,9 milliards de personnes dans 128 pays sont exposées à l'infection. 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. 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.

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

2.1.2.2. Epidémiologie

L'année 2016 a été marquée par d'importantes flambées de dengue dans le monde entier. La Région des Amériques a notifié plus 2,38 millions de cas en 2016, dont un peu moins de 1,5 million de cas au Brésil uniquement, on a également signalé 1 032 décès dus à la dengue. La Région du Pacifique occidental a signalé plus de 375 000 cas suspects de dengue, dont 176 411 aux Philippines et 100 028 en Malaisie. Les Îles Salomon ont déclaré une flambée de dengue, avec plus de 7000 cas suspects. Dans la Région africaine, le Burkina Faso a notifié une flambée de dengue sérotype DENV-2, avec 1 061 cas probables et 15 décès (TL : 1,2%). Depuis septembre 2016 et jusqu'en mars 2017, 1 523 cas confirmés ou cliniques de dengue ont été recensés en Nouvelle Calédonie, l'épidémie étant plus grave que les précédentes, avec cinq décès en 3 mois.

En 2017, des épidémies de dengue sont signalées en Côte d'Ivoire et au Sri Lanka.

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 antivectorielle.

L'homme est le principal RdV naturel 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.

2.1.2.3. Clinique

On distingue plusieurs formes de dengue : la dengue asymptomatique, la dengue classique (DC) et les formes graves : dengue sévère ou dengue hémorragique (DH) et dengue avec syndrome de choc (DSC) qui peut entraîner la mort, surtout chez l'enfant.

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.

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 sévère ou 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^{ème} et le 5^{ème} 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 cytolyse 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.

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 plasmatisque 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^{ème} 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 hémocrite > 50%. Le risque de DSC est 3 fois supérieur s'il s'agit d'une réinfection.

Chez l'enfant, les facteurs significativement associés à l'état de choc sont l'âge (> 5 ans), les douleurs abdominales un temps de thromboplastine activée allongé et un taux de fibrinogène bas. 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 a été 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. 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 est la première cause d'encéphalite évitable par la vaccination dans les Régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique Occidental. Avec plus de trois milliards de personnes exposées, une charge de morbidité estimée à 68 000 cas par an et un taux de mortalité de 20 à 30%, l'EJ est dans ces pays une priorité de santé publique. L'EJ touche surtout les enfants de moins de 15 ans, les adultes étant généralement immunisés par le contact dans l'enfance.

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

Pour lutter contre la maladie, l'OMS recommande d'introduire le vaccin contre l'EJ dans les programmes de vaccination dans tous les pays où celle-ci représente un problème de santé publique. En 2016, 22 pays (sur 24) ont mené des activités de surveillance, 12 se sont dotés d'un programme de vaccination et le nombre de cas notifiés a diminué, en particulier en Chine et en Inde.

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/mm³, 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 kit 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.

Quatre classes de vaccins contre l'EJ sont utilisées dans le cadre de programmes nationaux de vaccination :

- **les vaccins inactivés préparés sur tissu cérébral murin** sont graduellement remplacés par des vaccins de nouvelles générations.
- **les vaccins inactivés préparés sur des cellules Vero** : (souche SA 14-14-2 atténuée, IXIARO® et JESPECT®) homologués en 2009. La production de ce vaccin a été transférée dans le cadre d'un accord technique à l'Inde en 2012 (JEEV®) ;
- **les vaccins vivants atténués** : le vaccin vivant atténué préparé sur culture primaire de cellules rénales de hamster à partir de la souche 14-14-2 du VEJ est homologué depuis 1988 (CD JEVAX®). Ce vaccin est employé dans les pays d'Asie.
- **un vaccin vivant recombinant (chimérique) atténué** homologué en Australie en 2010 et homologué et utilisé dans les pays d'Asie (IMOJEV®, JE-CV®, ChimeriVax-JE®).

Il est recommandé de respecter les schémas posologiques vaccinaux et les âges d'administration :

- vaccins inactivés préparés sur cellules Vero : 2 doses IM à 4 semaines d'intervalle en débutant la série primaire à ≥ 6 mois dans les situations d'endémie. L'âge d'administration de la première dose est variable : pour les enfants < 3 ans, la dose est de 0,25 ml et pour ceux de ≥ 3 ans de 0,5 ml ;
- vaccins vivants atténués : la primovaccination consiste en l'administration d'une dose de 0,5ml par voie SC à partir de l'âge de 8 mois ;
- vaccin vivant recombinant : la primovaccination s'effectue par administration sous-cutanée à partir de l'âge de 9 mois.

Les taux de séroprotection sont élevés pour ces trois classes de vaccins, variant de 90 à 95% et plus selon les vaccins. La durée de la protection est limitée nécessitant une dose de rappel dans les 2 ans après la première dose, produisant une réponse anamnesticque rapide et un taux de séroprotection proche de 100%.

Le vaccin inactivé est utilisable chez les personnes immunodéprimées, y compris celles infectées par le VIH. Chez les femmes enceintes, ce sont les vaccins inactivés préparés sur cellules Vero qui sont utilisés.

La vaccination contre l'EJ est recommandée pour les voyageurs 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.

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 demie 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 primovaccination avant une réexposition éventuelle au virus de l'EJ.

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 (Volvograd 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

Il n'y a pas de traitement étiologique.

2.1.4.6. Prévention

Il n'y a pas de vaccin

2.1.5 Infection par le virus Zika (voir cours)

2.1.5.1. Généralités

Le virus *Zika* est un flavivirus africain isolé en 1947 en Ouganda chez un singe rhésus. Il était connu comme étant présent chez un moustique, *Aedes africanus*, et transmis par le moustique d'un homme malade à un homme sain dans les régions tropicales d'Asie du sud-est, d'Afrique et du Pacifique. L'infection à virus *Zika* est une arbovirose qui a gagné en 2013 la Polynésie, puis en 2015 l'Amérique du Sud, où elle sévit dans une vingtaine de pays. L'OMS a estimé que de 3 à 4 millions de personnes pourraient être infectées par le virus *Zika* d'ici 2017. Cette estimation a été revue à la baisse en novembre 2016.

2.1.5.2. Epidémiologie

La première grande épidémie est survenue dans le Pacifique sur l'île de Yap (Micronésie) en 2007. La deuxième épidémie a touché la Polynésie en 2013 avec plus de 8 000 cas rapportés. D'autres pays de la Région ont signalés des flambées en 2013-2014 : Iles Cook, Ile de Pâques (Chili), Nouvelle Calédonie et Vanuatu. Les vecteurs étaient *A. aegypti* et *A. polynesiensis*.

Une troisième épidémie a atteint l'Amérique latine, d'abord le Brésil, puis d'autres pays d'Amérique latine (Colombie, Honduras, Paraguay, Mexique, Guatemala, El Salvador, Suriname).

Zika a été détecté en octobre 2015 en Afrique au Cap Vert. Le vecteur est le moustique tigre, *Aedes albopictus*. Des flambées ont éclaté en 2015-2016 en Asie et dans le Pacifique dont la Nouvelle-Calédonie.

Au 01/01/2017, 70 pays avaient déclarés des cas pour la première fois et 11 pays dans lesquels la transmission du virus avait été observée auparavant ont signalé des cas ou des flambées indiquant une possible endémicité.

Le virus *Zika* a atteint fin 2015 dans les départements français d'Amérique : Guyane, Martinique, Guadeloupe, La fin de l'épidémie a été actée à l'automne 2016, mais la vigilance reste de mise. En moyenne, la moitié de la population a été infectée. Des cas importés ont été confirmés aux Etats-Unis et en Europe, dont la France métropolitaine, en 2015-2016. L'OMS a estimé le 01/02/2016 que nous

étions face à une « urgence de santé publique de portée mondiale ». L'OMS estimait que 3 à 4 millions de personnes devaient être infectées par le virus Zika en 2017.

Cette flambée épidémique s'explique par les conditions climatiques et socio-démographiques favorables à la pullulation des moustiques vecteurs et au développement des voyages internationaux. L'urbanisation toujours plus grande et certains phénomènes climatiques (El Nino et le réchauffement climatique) sont à l'origine d'environnements plus chauds et plus humides, favorisant l'augmentation du nombre des moustiques.

La transmission de fait principalement par la piqûre du moustique femelle du genre *Aedes*, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. 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. Cette période de 14 jours pourrait profiter à la lutte anti-vectorielle, seule méthode efficace actuellement pour circonscrire l'épidémie de Zika.

La transmission materno-foetale a été formellement mise en évidence et est responsable des complications décrites chez le fœtus et le nouveau-né.

Il existe une transmission interhumaine par voie sexuelle. Le virus Zika perdurerait dans le sperme pendant plusieurs mois après la disparition de tout symptôme. Il est donc conseillé aux hommes qui se sont rendus dans une zone endémique d'avoir des rapports protégés, afin de ne pas risquer de contaminer leur partenaire, d'autant que l'infection à virus Zika serait asymptomatique dans $\frac{3}{4}$ des cas. Le Haut conseil français de la Santé publique préconise 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, concernant une femme dont l'époux rentrait d'un voyage au Brésil, renforce ses mesures de protection.

Le virus Zika peut être transmis par transfusion de sang, un délai de 120 jours est nécessaire pour écarter un sujet du don du sang. Une contamination de laboratoire a été rapportée. D'autres fluides biologiques ont été testés positifs pour le virus Zika, mais aucune transmission n'a été identifiée à ce jour (salive, lait maternel, urine).

2.1.5.3. Clinique

Lors de la première épidémie de Micronésie, la présentation clinique a été à type de syndrome *dengue-like* : fièvre, éruption maculo-papuleuse, myalgies et arthralgies surtout distales. L'évolution a été spontanément résolutive au bout d'une semaine au maximum, sans séquelle.

Lors de l'épidémie de Polynésie en 2013, Il est apparu des formes sévères jamais décrites auparavant dans la littérature, notamment des complications neurologiques avec des Syndromes de Guillain-Barré.

Lors de l'épidémie des Amériques, la présentation clinique de début a été précisée : une éruption maculo-papuleuse apparaît 12 jours après une piqûre de moustique infesté et évolue de manière descendante, accompagnée d'une fièvre, d'adénopathies, d'arthralgies ou de myalgies, d'une conjonctivite, d'une asthénie, de céphalées, de douleurs rétrosternales. La maladie est résolutive en 4 à 7 jours en l'absence de complications.

Au cours de l'évolution, des cas de Syndrome de Guillain-Barré ont été de nouveau signalés chez l'adulte. Le lien entre infection par le virus Zika et syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été confirmé. Les formes cliniques du SGB sont inhabituelles dans l'infection à virus Zika et la récupération est en général rapide.

Chez le fœtus, l'infection à virus Zika pendant la grossesse a révélé le risque de microcéphalie et d'autres malformations cérébrales graves. Une augmentation inhabituelle du nombre d'enfants atteints de microcéphalies congénitales a été rapportée au Brésil en 2015, les nouveaux-nés de mères infectées pendant la grossesse naissant avec une boîte crânienne de taille inférieure à la normale.

Si le danger existe 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. Une étude réalisée aux Etats-Unis a conclu que chez les femmes enceintes infectées par le virus Zika et ayant mené une grossesse complète, on relevait 6% de fœtus ou de nouveau-nés présentant des anomalies congénitales en rapport avec l'infection virale, essentiellement des microcéphalies.

2.1.5.4. Diagnostic

Le diagnostic positif repose sur la RT-PCR. Le diagnostic est toujours difficile. La virémie semble brève, d'environ 3 jours après le début de la symptomatologie clinique. Le virus peut alors être détecté

par PCR réalisable à partir du sérum ou du plasma, de la salive, du sperme, du liquide amniotique. Le diagnostic sérologique repose sur le dosage des IgM et des IgG spécifiques en phase aiguë, puis en phase de convalescence. Leur positivité peut être retardée jusqu'au 20^{ème} jour.

Un test de détection fiable est essentiel notamment pour les femmes enceintes. Les tests dont on dispose actuellement peuvent conduire à des « faux positifs » en cas d'infection par la dengue ou le Chikungunya dans les pays où les trois virus peuvent circuler.

2.1.5.5. Traitement

Il n'y a pas de traitement spécifique.

2.1.5.6. Prévention

Il n'existe actuellement pas de vaccin disponible. Trois vaccins sont en développement : un vaccin contenant la souche virale inactivée (PIV, *purified inactivated virus*), un vaccin plasmidique et un vaccin vectorisé au sein d'un adénovirus permettant l'expression d'immunogènes de la pré-membrane et de l'enveloppe (prM-Env) du virus Zika. Les essais chez l'homme ont débuté et leurs résultats sont attendus pour la fin de l'année 2017. Il semble que le vaccin inactivé (PIV) et adjuvanté ait actuellement la préférence des autorités de santé.

La protection contre les piqûres de moustiques est une mesure essentielle pour la prévention : destruction des gîtes, utilisation d'insecticides, prévention des piqûres par des répulsifs, conseils vestimentaires, moustiquaires.

La transmission par voie sexuelle impose aux partenaires sexuels des femmes enceintes d'avoir des pratiques sexuelles à moindre risque ou d'envisager l'abstinence pendant au moins 6 mois. Les couples prévoyant une grossesse doivent attendre au moins 8 semaines avant d'essayer de concevoir en l'absence de symptômes ou 6 mois si l'un ou les deux membres du couple a ou ont des symptômes.

2.1.6. Autres infections à flavivirus

2.1.6.1. 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.

2.1.6.2. 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.

2.1.6.3. 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*.

2.1.6.4. 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.

2.1.6.5. 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)

2.2.1.1- Généralités

Le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift a été isolé pour la première fois en 1931 chez des moutons dans une ferme de la Vallée du Rift au Kenya. En 1977, une flambée explosive s'est déclarée en Egypte suite à l'introduction du virus dans ce pays par le commerce de bétail le long du système d'irrigation du Nil. Une flambée a été observée en 1987 au Sénégal et en Mauritanie. En 1997 et 1998, une flambée importante est survenue au Kenya, en Somalie et en Tanzanie suite à un événement EL Nino et à de fortes inondations. En septembre 2000, le commerce du bétail infecté provenant de la Corne de l'Afrique a entraîné la propagation du virus à l'Arabie Saoudite et au Yémen. C'était la première fois que la maladie était observée en dehors du continent africain. Une nouvelle flambée épidémique a touché le Kenya en 2006 ainsi que la Somalie et la Tanzanie, puis le Soudan en 2007. La FVR a été confirmée chez un enfant comorien, évacué à Mayotte en 2007. Une épidémie de FVR a éclaté à Madagascar en avril 2008 avec 418 cas suspects et 17 décès (taux de létalité : 4%). Une épidémie a éclaté en Afrique du sud en 2010 : 112 cas confirmés, 18 décès. Le premier cas a été par erreur étiqueté fièvre à tiques africaine à *Rickettsia africae* chez une touriste allemande. Une épidémie a atteint la Mauritanie en 2012 avec 36 cas notifiés dont 10 mortels. La dernière épidémie connue s'est déclarée au Niger en 2016 avec 105 cas suspects et 28 décès.

La FVR est une zoonose due à un arbovirus. Les trois tableaux cliniques classiques dus aux arboviroses peuvent être observés chez l'homme : syndrome aigu fébrile (dengue-like), syndrome encéphalique, syndrome hémorragique.

2.2.1.2. Epidémiologie

Le virus responsable de la FVR appartient au genre *Phlebovirus*, de la famille des *Bunyaviridae*. La FVR est une zoonose qui touche principalement les animaux, mais peut aussi contaminer l'homme.

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 : *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia*, et aussi des mouches hématophages (*simulies*), des culicoïdes, des tiques du genre *Ripicephalus* de façon occasionnelle. Les *Aedes* sont capables de transmission trans-ovarienne, ce qui permet au virus de se maintenir durablement dans la nature, les œufs pouvant survivre plusieurs années dans des conditions de sécheresse. Ainsi, au moment de la saison des pluies, les œufs 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. L'épidémie débute après de fortes pluies ou à l'occasion d'inondations qui induisent la pullulation des moustiques. Elle s'étend alors chez les animaux. Elle touche l'homme secondairement.

Dans la majorité des cas, la maladie chez l'homme résulte d'un contact direct ou indirect avec du sang, des organes ou du lait cru ou de la viande d'animaux contaminés. Le virus pénètre 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. On n'a jamais observé de transmission interhumaine directe du virus.

Certains groupes professionnels comme les agriculteurs, les employés des abattoirs et les vétérinaires sont plus exposés au risque d'infection.

2.2.1.3. Clinique

L'incubation est de 2 à 6 jours, suivie par un syndrome dengue-like caractérisé par l'installation brutale de fièvre, de céphalées, de myalgies, de rachialgies. Une raideur de la nuque et une photophobie peuvent faire discuter une méningite. 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.

- L'atteinte oculaire apparaît en général entre une à trois semaines après les premiers signes cliniques. Les lésions siègent au niveau de la rétine et peuvent entraîner une baisse permanente de l'acuité visuelle, voire une cécité. Elle s'observe dans 0,5 à 2% des patients.

- La méningo-encéphalite apparaît de même une à trois semaines après les premiers symptômes. Des séquelles sont possibles, notamment à type de paralysie et de détérioration mentale. Elle s'observe dans moins de 1% des patients.

- La FVR peut être cause d'une fièvre hémorragique. Deux à quatre jours après le début de la maladie, le patient présente une hépatite avec ictère et syndrome hémorragique : vomissements de sang, méléna, purpura, gingivorragies. Elle peut être précoce dès le 2^{ème} jour. Elle ne s'observe que dans moins de 1% des cas. La mortalité des formes hémorragiques serait d'environ 5%.

2.2.1.4. Diagnostic

Il est basé sur la sérologie : différentes techniques, dont le test ELISA, mettent en évidence la présence d'IgM puis d'IgG spécifiques qui apparaissent après 5 à 6 jours d'évolution clinique et sur la RT-PCR. Le virus peut être mis en évidence sur culture cellulaire dans le sang durant la phase virémique qui dure deux à quatre jours dans la forme dengue-like, 10 jours dans la forme hémorragique ou dans les prélèvements de tissus en post mortem (culture, inoculation à l'animal, détection des antigènes, RT-PCR).

Il y a un seul sérotype du virus. Il n'y a pas de réaction croisée avec les autres virus du genre *Phlébovirus*.

2.2.1.5. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la FVR. Un traitement symptomatique de réanimation est mis en œuvre dans les formes graves. La ribavirine a une activité antivirale sur les *bunyaviridae*, mais il n'y a pas d'information car la ribavirine n'a jamais été utilisée dans la FVR.

2.2.1.6. Prévention

Le facteur d'exposition le plus important pour la transmission de la maladie à l'homme étant le contact avec les animaux virémiques, il faut :

- éviter tout contact direct avec le sang ou des liquides organiques d'animaux malades ou morts, sauf si l'on utilise un équipement de protection individuelle approprié ;
- se laver les mains du savon ou avec un désinfectant après un contact avec du sang ou des liquides organiques d'animaux infestés ;
- renforcer la sécurité sanitaire des aliments en cuisant bien la viande avant de la manger et en évitant de consommer du lait cru ;
- utiliser des éléments de protection individuelle ou communautaire contre les piqûres de moustiques, comme les moustiquaires imprégnées d'insecticides, les répulsifs et porter des vêtements de couleur claire (notamment des chemises à manches longues et des pantalons) ;
- vacciner les animaux : des vaccins vivants, atténués et tués ont été développés à usage vétérinaire.

Le vaccin vivant nécessite une seule dose et confère une protection de longue durée. Il peut toutefois occasionner des avortements chez l'animal gestant. Le vaccin tué est dénué d'effets secondaires, mais nécessite le recours à plusieurs doses, ce qui peut s'avérer problématique en zone d'endémie.

Un vaccin inactivé a été développé à usage humain, qui n'est pas encore commercialisé, mais qui, expérimentalement, a protégé des personnes en contact avec le bétail (vétérinaires) et des personnels de laboratoire. D'autres candidats vaccins sont en cours d'expérimentation.

Le virus de la FVR fait partie des agents potentiels de bioterrorisme, aux côtés des agents de la peste et du charbon.

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) et *O'Nyon Nyong*

2.3.1.1- Généralités

L'infection à virus *Chikungunya* a été décrite pour la première fois en Tanzanie lors d'une épidémie de fièvres en 1952-1953. « Chikungunya » (CHIK) est dérivé d'un mot vernaculaire qui signifie « ce qui fait courber en avant » d'où le nom de « maladie de l'homme courbé ».

Le virus (CHIKV) est transmis par des moustiques de genre *Aedes*. Il circule en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est depuis 1952. Il est apparu dans l'océan Indien en 2004, puis s'est étendu aux Amériques à la fin 2013 et à l'Océanie en 2014.

Ce sont les formes graves, qui ont émergé au cours de la flambée épidémique exceptionnelle qu'a connu l'île de la Réunion au cours du premier trimestre 2006, qui ont attiré l'attention sur cette arbovirose, jusque là considérée comme bénigne non létale.

2.3.1.2. Epidémiologie

En Afrique, des cas cliniques ont été décrits de 1957 à 1974 au Transvaal (Afrique du Sud), en Ouganda, en République démocratique du Congo, au Nigeria, au Ghana, en Rhodésie du sud (future Zimbabwe). En 1958, une épidémie a été décrite en Thaïlande, suivie d'autres cas aux Philippines, en Malaisie, au Cambodge, au Vietnam, au sud de l'Inde et au Pakistan. Dans l'océan Indien, le CHIK est apparu aux Comores fin 2004, en provenance de l'île kenyane de Lamu située au-dessus de Mombasa, puis a atteint les autres îles de l'océan Indien en 2005-2006 : la Réunion, Mayotte, Maurice, les Seychelles, Madagascar. L'Inde a été touchée fin 2005, la Malaisie en 2006, l'Indonésie en 2007 et Singapour en 2008, puis la Chine en 2010. Des épidémies dues au CHIKV ont été rapportées en Afrique : en 1999-2000 en RDC, en 2006 au Sénégal et au Cameroun, en 2007 au Gabon. L'Europe n'a pas été épargnée. L'Italie du Nord a été atteinte pendant l'été 2007, à partir d'un voyageur rentrant d'Inde. La France métropolitaine a connu un premier « corridor d'importation » à partir des départements français de l'océan Indien. En décembre 2013, le CHIKV a atteint les Caraïbes et le continent américain. Un deuxième « corridor d'importation » s'est créé entre les départements français d'Amérique (Guadeloupe, Guyane, Martinique) et la métropole. Puis, le CHIKV s'est propagé à l'Océanie (Papouasie-Nouvelle-Guinée, Îles Samoa, Îles Cook, Îles Marshall, Polynésie française, Kiribati,...) en 2014. Le CHIKV a continué à se diffuser en Europe, en particulier en France et en Croatie.

La tendance à la baisse a débuté aux Amériques fin 2015, puis s'est poursuivie en 2016. Cependant, le chikungunya demeure une menace dans la Région : l'Argentine a signalé sa première flambée en 2016.

Le CHIKV est un alphavirus de la famille des *Togaviridae*. Les vecteurs sont des moustiques : *A. aegypti* et *A. albopictus*. En zones urbaines, la maladie se transmet d'homme à homme par l'intermédiaire des femelles de moustiques, en particulier d'*A. albopictus*, vecteur diurne. La transmission directe du virus d'homme à homme n'a jamais été observée. Il existe une transmission par accident d'exposition au sang. Il existe une transmission du virus de la mère à l'enfant : transmission in utero, mais surtout au moment l'accouchement en période virémique de la mère, l'enfant est alors contaminé par le virus dans la moitié des cas.

Le réservoir de virus est constitué par les primates non humains en Afrique et l'homme en Asie. Toutefois, en période épidémique, l'homme est le seul réservoir de virus.

2.3.1.3- Etude clinique

2.3.1.3.1. L'infection à virus *Chikungunya* est une arbovirose algo-éruptive, décrite classiquement comme bénigne, d'évolution aiguë ou sub-aiguë. Après une incubation de 4 à 7 jours en moyenne, il apparaît brutalement une fièvre élevée accompagnée d'arthralgies qui peuvent être intenses touchant principalement les extrémités des membres (poignets, chevilles, phalanges). Surviennent également des myalgies, des céphalées et une éruption maculo-papuleuse. Des hémorragies bénignes à type de gingivorragies sont observées.

Les infections asymptomatiques sont fréquentes et l'immunité acquise paraît durable.

L'évolution clinique est variable. Elle peut être rapidement favorable, mais elle peut aussi évoluer vers une phase chronique marquée par des arthralgies persistantes et invalidantes. Pendant la convalescence, qui peut durer plusieurs semaines, le malade est en proie à une asthénie importante et souvent à des arthropathies douloureuses.

2.3.1.3.2. Alors que la maladie était réputée bénigne, aucun cas clinique n'ayant été rapporté dans la littérature, des formes cliniques émergentes potentiellement graves sont survenues à La Réunion en 2005-2006 chez l'adulte et chez l'enfant.

Chez l'adulte, ont été rapportés des atteintes articulaires et le risque de polyarthrite rhumatoïde, des méningo-encéphalites, des polyradiculonévrites à type de syndrome de Guillain-Barré, des atteintes dermatologiques avec une éruption morbilliforme suivie d'une desquamation furfuracée sur le corps et en lambeaux scarlatiliformes aux extrémités, des atteintes ophtalmiques, des atteintes viscérales (foie, Chez le nouveau-né et l'enfant, ont été décrites des dermatoses bulleuses, des méningo-encéphalites néo-natales pathognomoniques du CHIK du nouveau-né.

Chez la femme enceinte, la transmission du virus au nouveau-né se fait lors de l'accouchement, le risque de transmission materno-fœtale est de 50% lorsque la mère est en période virémique.

2.3.1.4- Diagnostic

Le diagnostic direct est basé sur la RT-PCR à partir du sang en phase virémique (J moins 1 à J 7). L'isolement du virus est peu pratiqué : il doit être réalisé en laboratoire de sécurité de niveau 3.

Le diagnostic indirect est basé sur la sérologie IgM et IgG : IgM à partir du 4-5^{ème} jour, persistantes pendant plusieurs semaines ou mois ; IgG à partir du 15^{ème} jour, persistantes pendant plusieurs années. Il y a des faux positifs avec la dengue par stimulation polyclonale.

2.3.1.5 - Traitement

Le traitement est symptomatique : antalgiques non salicylés, dont le paracétamol en première intention, anti-inflammatoires non stéroïdiens contre-indiqués chez l'enfant de moins de 3 mois et la femme enceinte

Le traitement des formes graves nécessite l'hospitalisation en réanimation : réhydratation, ventilation mécanique, épuration extra-rénale, amines pressives, transplantation hépatique.

2.3.1.6.- Prévention

La prévention est individuelle et communautaire : protection contre les piqûres de moustiques et lutte anti-vectorielle

De nombreux essais vaccinaux sont en cours, mais 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 algiques, 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 cytolysé hépatique ou musculaire et de cholestase, des troubles de la coagulation.

Le diagnostic est basé sur la détection d'anticorps anti-VFHCC 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

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. Mais, des cas autochtones de dengue et de CHIK sont enregistrés dans le Sud-Est de la France métropolitaine, comme l'atteste la transmission locale du CHIK au Cannet des Maures en août 2017 (13 cas, dont 4 confirmés).

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.
- Jéandé 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 *Chikungunya* : 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. *Chikungunya*, 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. Rheumatoid 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 hypohèses. *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.
- Ghosh 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 : révision des définitions des cas, octobre 2010. *REH*, 2010, 85, 465-472.
- OMS. Aide-mémoire sur la Fièvre de la Vallée du Rift, révisé en mai 2010Flusin 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., Kadlecsek 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 âges 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 cytolysse 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, è (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 Polynesia, 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, Leparc-Goffart I et al. Surveillance du chikungunya et de la dengue en France métropolitaine, 2015. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 32-33 : 564-571.
- Lovera D et coll.: Clinical characteristics and risk factors of dengue shock in children. *Pediatr Infect Dis J.*, 2016; 35: 1294-1299
- OMS. Fièvre de la Vallée du Rift. Aide mémoire. Mis à jour en octobre 2016.
- OMS. Virus Zika : le point de la situation épidémiologique. *REH* 2017 ; 92 : 188-192.
- OMS. Eliminer les épidémies de fièvre jaune (EYE) : une stratégie mondiale, 2017-2026. *REH* 2017 ; 92 :193-204.
- OMS. Encéphalite japonaise : surveillance et vaccination en Asie et dans le Pacifique occidental 2016. *REH* 2017 ; 92 : 323-331.
- OMS. Fièvre jaune en Afrique et dans les Amériques, 2016. *REH* 2017 ; 92 :442-452
- Silva A, Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest.* 2017, 127 : 737-749.
- OMS. Préparation et riposte aux situations d'urgence. Chikungunya - France". 25 août 2017.