

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 14 juin

Par Mme LIEGEOIS Marie

Le Moustique Maladies transmises et lutte anti-vectorielle

Membres du Jury :

- Président : Monsieur ALIOUAT El-Moukhtar
- Directeur, conseiller de thèse : Monsieur ALIOUAT El-Moukhtar
- Assesseurs :
 - Madame SINGER Élisabeth, Maître de conférences
 - Madame MERLIN Justine, Pharmacien titulaire



Faculté de Pharmacie
de Lille



du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de pharmacie

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
----	---------	--------	------------------

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse – B.P.83 – 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 – Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

- Merci à mes grands-parents qui ont été plus que présents pendant mes études, notamment mon grand-père qui m'amenait régulièrement à la B.U de Dunkerque et qui revenait me chercher, tu as fait tellement pour moi depuis ma naissance, ce n'est que le juste retour des choses que de te remercier. Merci à ma grand-mère d'avoir toujours été prête à passer du temps à discuter, que ce soit de mes études ou autres, ton appartement a été pour moi un lieu de réconfort vital pendant tant d'années. Nous sommes parfois en désaccord, mais c'est ce qui rend notre relation tellement exceptionnelle. Merci d'être là, pour moi, depuis ma naissance.
- Merci à mes frères, qui ont patiemment attendus que l'orage passe parfois, lors de mes nombreux doutes. Je sais, j'ai du mal à garder mon sang-froid quand tout ne fonctionne pas comme prévu, et vous avez toujours réussi à m'écouter et à me comprendre, et ce, tout au long de mes études, mais aussi et surtout depuis toujours. Vous êtes mes deux complices de vie, votre naissance, et quand bien même je suis l'aînée, je reste éblouie par ce que vous êtes devenus tous les deux aujourd'hui, vous m'impressionnez.
- A ma mère, qui, de nombreuses fois, m'a ramassée à la petite cuillère après de nombreuses déceptions dans mes études, merci d'avoir été toujours d'excellents conseils. Tu as aussi souvent écouté des passages de ma thèse, tout en donnant un avis qui m'aura été plus qu'utile. Merci aussi d'avoir corrigé mes fautes d'orthographe, c'est tellement pratique d'avoir une professeure des écoles à la maison. Depuis le début de ma vie scolaire, tu m'as toujours écoutée, soutenue, encouragée, motivée, consolée. Tu as passé des étés à me faire réviser mes rattrapages, sans relâche, sans montrer que c'était parfois pénible. Tu es un modèle pour moi, et sans toi, il est évident que je n'aurais jamais franchi la ligne d'arrivée. Et tu ne savais pas que j'allais être pharmacien les jours où tu me faisais faire mes devoirs de primaire dans la cuisine, difficilement... Tu n'as jamais lâché, et je t'en remercie profondément. Tu seras toujours de bons conseils pour moi, en plus d'être ma plus grande épaule de vie, mais nous n'avons pas besoin de se le dire pour se le prouver.
- A mon copain, avec qui je partage plus que mes études depuis 7 ans maintenant, et qui fait preuve d'amour et d'une patience inouïe à mon égard. Merci d'avoir été là pendant tout ce temps, et j'espère profondément que je pourrais le dire encore bien longtemps. Nous nous soutenons dans nos choix depuis le début, et sommes l'un pour l'autre un si grand pilier qu'il m'est impossible de ne pas le remercier aussi.
- A mon amie Julie, avec qui nous nous suivons depuis maintenant 11 ans, en étant d'abord dans la même classe, puis avec qui j'ai partagé les difficultés de la PACES, et les années d'études de pharma, dans les mêmes cours, les mêmes ED et les mêmes groupes de TP. Depuis notre 1^{ère} S, il a toujours été difficile pour les autres de nous dissocier, et j'en suis fière. Je compte bien préserver cette continuité de vie avec toi, et te garder à mes côtés jusqu'à la fin de ma vie, parce-que tu m'es profondément et indéniablement indispensable, et ce, depuis tant d'années.
- A mon amie Emma, qui sans elle, je n'aurais jamais rendu un travail si bien fait. Je pense sincèrement que c'est elle qui mérite la médaille de la patience avec moi, à systématiquement se montrer présente lors de mes incessantes questions sur le fonctionnement de Word. J'ai été insupportable, je sais, et je crois que tu mérites, un énorme merci de ma part. En plus d'être mon amie depuis des années, il était évident que tu répondrais présente pour moi, et je n'ai pas été déçue. Merci infiniment de m'avoir fait gagner un temps de mise en page incalculable, sans toi, mon ordinateur aurait sûrement fini explosé contre un mur, il t'en remercie aussi d'ailleurs. Merci aussi d'être mon amie depuis tant d'années, tu sais quel bien tu m'apportes, que tu sois à plus de 7000 km ou à Paris, la distance ne sera jamais un problème pour notre amitié.

- Merci à mon amie Justine, qui a, sans hésiter, accepté de faire partie de mon jury. Notre rencontre s'est faite dans un contexte plutôt particulier, mais ce sont les difficultés que nous avons rencontrées ensemble qui ont fait que nous sommes amies aujourd'hui, et j'espère encore pour longtemps.
- Je souhaiterais profondément remercier Monsieur Aliouat, qui, il l'ignore sûrement, a fait énormément pour moi, au-delà d'être un incroyable maître de thèse. Depuis le 1^{er} septembre 2017, lors de mon premier cours, de mon premier jour de 4^{ème} année, vous avez été pour moi une révélation de pédagogie. Depuis ce fameux premier cours de parasitologie, je suis allée, sans exception, à chacun des cours magistraux, et j'ai validé mon diplôme avec beaucoup de fierté. Je me rappelle votre première phrase qui m'aura toujours rendue admirative et pleine de respect pour vous : « *Moi, j'aime profondément mon métier, mais ce que je préfère, c'est d'être ici en face de vous.* » et croyez-moi, tous les étudiants que je connais ont le même avis que moi. C'est pour cela que je vous souhaitais en tant que maître de thèse. Vous resterez le professeur pour qui j'ai le plus de respect et d'admiration, et j'espère qu'on vous le dit souvent.
- Merci à Madame Singer pour avoir gentiment accepté de faire partie de mon jury de thèse, c'est un honneur pour moi de vous avoir parmi le jury en ce jour si important pour moi.
- Enfin, je souhaite remercier tous mes amis, les pharmas mais aussi les autres, qui me suivent depuis des années, ceux aussi que j'ai sûrement oublié mais qui font partie de moi et qui ont aussi fait qui je suis aujourd'hui.

Table des matières

1. Le moustique, véritable maître de l'évolution	21
1.1. Éloge des insectes	21
1.1.1. L'histoire naturelle des moustiques	21
1.2. Morphologie des différents stades de vie du moustique	25
1.2.1. L'œuf.....	25
1.2.2. La larve.....	27
1.2.3. La nymphe.....	31
1.2.4. L'adulte.....	32
1.2.5. Récapitulatif des morphologies adultes en fonction des différentes espèces.....	38
1.3. Adaptation du moustique au cours des siècles	40
1.3.1. Six raisons de la persistance des insectes au cours des siècles.....	40
1.3.2. Mais alors pourquoi nous piquent-ils la nuit ?.....	40
1.3.3. Et le mystère des peaux à moustiques ?	41
1.3.4. L'irrépressible besoin de reproduction	42
2. Le moustique, véritable arme de destruction majeure.....	47
2.1. L'admiration n'empêche pas la crainte.....	47
2.1.1. Deuxième tueur après l'Homme.....	47
2.1.2. Qu'est-ce qu'une maladie à transmission vectorielle ?.....	50
2.1.3. La vie est une association.....	51
2.2. Où sont-ils ?	53
2.2.1. Un peu d'histoire	53
2.2.2. Ampleur et diversité des maladies transmises par le moustique	55
2.3. Le Zika	56
2.3.1. Généralités	56
2.3.2. Le moustique, le virus Zika et l'Homme	58
2.3.3. Traitement et prophylaxie	64
2.4. Le Chikungunya	66
2.4.1. Généralités	66
2.4.2. Le moustique, le virus du Chikungunya et l'Homme.....	70
2.4.3. Traitement et prophylaxie	72
2.4.4. Discussion avec des victimes du Chikungunya.....	73
2.5. La Dengue	76
2.5.1. Généralités	76

2.5.2.	Le moustique, le virus de la Dengue, et l'Homme.	79
2.5.3.	Traitement et prophylaxie	83
2.5.4.	Discussion avec des victimes de la dengue	86
2.6.	Le Paludisme	88
2.6.1.	Généralités	88
2.6.2.	Le moustique, le paludisme et l'Homme.....	93
2.6.3.	Diagnostic du paludisme	95
2.6.4.	Traitement et prophylaxie	97
2.6.5.	Discussion avec des victimes du paludisme	100
3.	<i>Prophylaxie, méthodes d'éradication à grande et à petite échelle</i>	103
3.1.	Le moustique : primordial pour notre écosystème, mais de plus en plus résistant	103
3.1.1.	La place du moustique dans notre écosystème	103
3.1.2.	Les erreurs de l'Homme	104
3.1.3.	Des résistances de plus en plus évoluées : exemple des insecticides et des gîtes larvaires	106
3.2.	Prophylaxie à grande échelle	108
3.2.1.	Le problème des gîtes larvaires et la surveillance par les pièges.....	108
3.2.2.	Les traitements larvicides et adulticides	114
3.2.3.	Éradiquer ou contrôler ? la solution des mâles stérilisés	120
3.2.4.	La modification génétique des moustiques mâles.....	123
3.2.5.	La vaccination : comment déjouer les ruses du parasite ?	124
3.3.	Prophylaxie à petite échelle	128
3.3.1.	L'officine : une grande source d'informations	128
3.3.2.	Les bons produits à l'officine	133
4.	<i>Conclusion</i>	147

Table des figures :

Figure 1 : L'échelle des temps géologiques du paléozoïque au quaternaire.	21
Figure 2 : Le cycle biologique des anophèles. Ce cycle est fondamentalement similaire pour tous les moustiques, mais avec des variations éthologiques selon les espèces et les conditions écologiques. (3)	23
Figure 3 : émergence imaginaire d'un moustique du genre <i>Toxorhynchites</i> , passage de la vie aquatique à la vie adulte d'un moustique (3).....	25
Figure 4 : Œufs d' <i>Anophèle</i> (d'après RUSSELL et al., 1963) (3)	26
Figure 5 : Larve d' <i>Anophèle</i> (d'après M. HOLSTEIN, 1949) (3)	27
Figure 6 : Vue dorsale de la tête d'une larve d' <i>Anopheles gambiae</i> de stade I avec agrandissement de la dent d'éclosion. En haut à gauche, on trouve la vue dorsale de la tête, avec et b) les antennes. En c) on trouve la vue ventrale du thorax et en d) sa vue dorsale. (3)	28
Figure 7 : Segment abdominal d'une larve d'anophèle (d'après GILLIES et de MEILLON, 1968) (3).....	29
Figure 8 : Vue latérale du segment anal d'une larve d'anophèle (d'après SERVICE, 1980) (3).....	30
Figure 9 : Derniers segments abdominaux et siphon respiratoire des <i>Aedes</i> et des <i>Culex</i> (d'après SERVICE, 1980).....	30
Figure 10: La nymphe d' <i>Anopheles hircanus</i> (3).....	32
Figure 11 : Adulte femelle d' <i>Anophèle</i> (d'après HOLSTEIN, 1949).....	33
Figure 12 : Différence de position entre l' <i>Anophèle</i> adulte en A, et le <i>Culex</i> adulte en B. Ici, c'est la position au repos. (6)	33
Figure 13 : Yeux composés d'anophèle (3).....	34
Figure 14 : Antenne d' <i>Anopheles sudaicus</i> mâle à gauche, et femelle à droite (3).....	34
Figure 15 : Schéma de têtes de Culicinae (à gauche) et d' <i>Anophelinae</i> (à droite) mâles (en haut) et femelles (en bas), (d'après HOLSTEIN, 1949).	35
Figure 16 : Appendices céphaliques d' <i>Anophèle</i> (3).....	36
Figure 17 : Schéma de section de la trompe d' <i>Anophèle</i> . (3)	36
Figure 18 : Thorax et scutellum de Culicinae (a) et d' <i>Anophelinae</i> (b).....	37
Figure 19: Principales caractéristiques morphologiques permettant de différencier les <i>Anophelinae</i> des Culicinae, (d'après BRUCE-CHIOWATT, 1985).....	39
Figure 20: Équation tirée du livre d'Eric Orsenna, Géopolitique du moustique.	40
Figure 21 : Schéma de la copulation entre deux moustiques. (11)	43
Figure 22: Les principales phases du cycle biologique des femelles (d'après International	

Water Management Institute)	44
Figure 23 : Les principaux stades de digestion du sang et de maturation des ovaires (d'après DETINOVA, 1962).	45
Figure 24 : Classement des animaux les plus meurtriers pour l'Homme dans le monde, et par an. Le moustique, puis l'Homme et enfin le serpent sont les 3 animaux sur le podium (12).	47
Figure 25: Carte des maladies infectieuses vectorielles dans le monde, et au cours du temps. Le moustique prend de plus en plus d'ampleur, et donc la transmission de maladies vectorielles aussi.	49
Figure 26: Mortalité attribuée aux maladies à transmission vectorielle (OMS, 2004) (18)	51
Figure 27 : Carte du Monde représentant les prévisions d'expansion du virus Zika (27).	58
Figure 28: Différentes voies de transmission du virus Zika (30).	60
Figure 29 : Le cycle viral des flavivirus dont fait partie le virus Zika (31).	61
Figure 30 : Effet cytopathique du virus Zika sur des cellules épithéliales observé en temps réel par vidéo-microscopique. Des cellules humaines ont été volontairement infectées par le Zika et filmé de façon microscopique pendant 40h suivant l'infection. A 40h, la cellule meurt (31).	62
Figure 31 : À gauche, un nourrisson souffrant de microcéphalie, à droite, un nourrisson sain. (35).	63
Figure 32 : Carte des pays et territoires avec transmission active du virus Zika. (26) .	65
Figure 33 : Carte des départements où l'installation d'Aedes albopictus est connue au 1^{er} janvier 2020 (39).	67
Figure 34 : Assemblage des cartes des départements français montrant l'extension d'Aedes albopictus de 2004 à 2018 (39).	68
Figure 35 : Moustique tigre (Aedes albopictus) (36)	69
Figure 36 : Carte du monde où des cas de chikungunya ont été rapportés, et où le moustique tigre est installé (41).	70
Figure 37 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus du chikungunya. Ici, à J0, c'est l'apparition des signes cliniques.	72
Figure 38: Carte du monde représentant les régions à risque de transmission de Dengue (45).	78
Figure 39: Place de la détection de l'antigène NS1 dans la stratégie diagnostique de la	

Dengue (50)	81
Figure 40 : Cinétique de la charge virale et des IgM et IgG spécifiques au cours d'une Dengue primaire (48).	82
Figure 41 : Cinétique de la charge virale et des IgM et IgG spécifiques au cours d'une Dengue secondaire (48).	82
Figure 42 : Algorithme de prise en charge des cas de Dengue (49). Ici, après l'évaluation des signes cliniques et de l'état du patient, on classe les patients en trois groupes : le groupe A sont les patients pouvant être renvoyés chez eux, le groupe B les patients ayant besoin d'un transfert à l'hôpital, et le groupe C les patients nécessitant un traitement d'urgence.	83
Figure 43 : Carte du monde représentant les pays où la population est à risque pour le paludisme en 2015 (54).	90
Figure 44 : Carte de la mortalité due au paludisme dans le monde en 2015 (54)	90
Figure 45 : Carte des pays de la région africaine de l'OMS.	91
Figure 46 : Carte du monde représentant les espèces d'anophèles dominantes dans la transmission du paludisme (2012) (57).	92
Figure 47 : Cycle biologique des Plasmodium (62)	94
Figure 48 : Nombre d'arrivées de touristes internationaux en millions en 2017 (109).	128
Figure 49 : Nombre d'arrivées de touristes internationaux en millions en 2017 (109).	128
Figure 50 : Carte de la Thaïlande	131
Figure 51: Arbre décisionnel simplifié permettant la sélection d'un répulsif chez l'enfant (122) (l'IR3535 est la substance répulsive à privilégier en l'absence de risque de maladie vectorielle grave selon l'ANSM)	142
Figure 52 : Arbre décisionnel simplifié permettant la sélection de répulsifs chez la femme enceinte (122)	144

Table des tableaux :

Tableau 1 : Récapitulatif des morphologies adultes en fonction des différentes espèces (3).....	38
Tableau 2 : Maladies transmises par des moustiques (OMS, 1999) (18).....	51
Tableau 3 : Nombre de pays touchés par les virus transmis par Aedes aegypti et A. albopictus entre 1952 et 2017 (21).	55
Tableau 4 : Différentes prises en charge des patients souffrant de la Dengue (49).	86
Tableau 5 : Résumé des différentes méthodes de diagnostic du paludisme (63–65).....	97
Tableau 6 : Les mécanismes d'action et posologies des 4 lignes de traitement d'un paludisme à P. falciparum non compliqué (66).....	98
Tableau 7 : Prophylaxie médicamenteuse du paludisme (59,67).....	100
Tableau 8 : Différentes méthodes de piégeage sur tous les stades de développement du moustique(77).....	112
Tableau 9 : Explication en image des différents types de pièges (78–80).....	114
Tableau 10 : résumé des principaux insecticides utilisés en Santé Publique pour la lutte anti-vectorielle (81)	117
Tableau 11 : Présentation clinique de différentes arboviroses émergentes (116).....	132
Tableau 12 : Points communs entre les moustiques Anopheles et Aedes (117).	133
Tableau 13 : Différences entre les moustiques Anopheles et Aedes (117).....	133
Tableau 14 : Transmission nocturne (paludisme) : arbre décisionnel (117)	134
Tableau 15 : Transmission diurne (Dengue, Chikungunya et Zika) : arbre décisionnel (117)	134
Tableau 16 : Classification de l'efficacité des moyens de protection anti-vectorielle (123).....	140
Tableau 17 : Recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation des répulsifs chez les enfants (122).....	141
Tableau 18 : Contre-indications à l'utilisation de certaines substances répulsives (122).	145

« L'été se marque non moins par ses mouches et moustiques que par ses roses et ses nuits d'étoiles » Marcel Proust.

Notre planète Terre connaît les moustiques depuis 250 millions d'années. Ils sont petits, nombreux, et dotés d'une capacité d'évolution et d'adaptation que nous, humains, n'arriveront jamais à atteindre. Mais ils sont aussi vicieux, et tueurs. Quand ils nous vrombissent à l'oreille, ils ne se contentent pas de nous voir insomniaques, mais c'est toute une histoire qu'il raconte : une histoire planétaire de frontières abolies, de mutations permanentes, de luttes pour survivre. L'histoire, surtout d'un couple à trois : le moustique, le parasite et sa proie.

L'histoire de l'Homme et du moustique est celle d'une guerre ancestrale où l'une et l'autre des parties ennemies se pourchassent et se battent jusqu'à la mort. Dans l'Antiquité déjà, les Hommes avaient remarqué la relation étroite qui existait entre les fièvres et la présence de marais. C'est ainsi qu'en l'an 450 avant JC, le médecin grec Hippocrate recommandait d'édifier les villes et les villages loin des contrées marécageuses. De tout temps, les marécages furent représentés comme des sources de maladies. Parmi les victimes célèbres, Alexandre Le Grand fut frappé d'une fièvre palustre à Babylone. De plus, les conquêtes romaines ont été anéanties par ce que l'on nommait les « pestilences ». Au sein du continent Africain, les militaires ainsi que les missionnaires européens évitaient de s'aventurer trop loin des zones littorales, considérées comme plus sûres que les terres intérieures. Mais il aura fallu attendre 1878 pour que le médecin britannique Patrick Manson établisse le lien entre un insecte et la transmission d'un agent pathogène. Ainsi, durant de nombreux millénaires, les humains ont subi sans relâche l'agression des moustiques sans même se douter du lien qui existe entre ces derniers et la dissémination de maladies. (1)

On le sait depuis le début du 20^{ème} siècle, les moustiques transmettent à l'Homme de nombreux parasites et virus. Des espèces tropicales envahissent les zones tempérées alors que les maladies qui restaient localisées à des régions bien délimitées du globe apparaissent dans des lieux où elles étaient jusque-là inconnues. Le risque de propagation des maladies émergentes et ré-émergentes est un sujet d'actualité. Le monde nous rappelle constamment le rôle meurtrier du moustique. Au-delà de leur grande variété et de leur capacité passionnante d'adaptation, les moustiques abritent, sans le vouloir, une des raisons qui tue 750 000 Hommes chaque année. À eux-seuls, les insectes représentent 75% des espèces animales connues et si beaucoup ont aujourd'hui disparu, des ordres entiers d'hexapodes ont traversé les ères géologiques sans rien changer à leur mode de vie. (1,2)

Le travail des entomologistes et médecins est extrêmement complexe puisqu'il faut tenir compte du comportement de chaque espèce dans les milieux naturels et dans ceux, toujours plus nombreux, modifiés par la présence humaine. En effet, les moustiques se sont adaptés à une multitude de nouveaux environnements, qu'ils soient urbains ou ruraux, et les espaces où ils pullulent sont toujours plus nombreux. Certains biologistes parlent d'une « sixième extinction » tant de nombreuses espèces animales ou végétales tendent à disparaître. À l'inverse, l'émergence des maladies à transmission vectorielle telles que le paludisme, la dengue, le chikungunya et d'autres encore laisseraient à penser que les moustiques n'ont jamais été aussi présents dans tous les environnements. Alors comment expliquer que le moustique reste en tête d'affiche, alors que de nouveaux moyens pour les éliminer se développent chaque jour ? (1)

Le moustique étant indispensable à notre écologie, il est impensable et dangereux de chercher à l'éradiquer. Mais alors comment réussir à contrôler leur folle prolifération dans l'environnement proche de l'Homme, tout en respectant l'écologie de notre planète. Entre place primordiale au sein de notre écologie, et le constat d'une mortalité sans décroissance d'années en années, comment vivre en harmonie tout en se respectant mutuellement ? Quand verrons-nous le paradoxe qu'il y a aujourd'hui dans cette relation toxique ? Alors que l'Homme met tout en œuvre pour combattre le moustique, ne serait-il pas un des premiers responsables de cette pullulation croissante ? (1,2)

L'objectif de la première partie de cette thèse est de démontrer la place importante des moustiques dans notre ère écologique, leur incroyable capacité d'adaptation et d'évolution en fonction des difficultés qu'ils ont à traverser tout au long de leur courte vie. Il sera aussi primordial, dans un deuxième temps d'expliquer le mauvais rôle que de nombreux parasites leur ont donné : le rôle de vecteur. Nous développerons alors 4 grandes maladies transmises par le moustique : le virus Zika, celui de la Dengue et du chikungunya et bien évidemment, le paludisme. Enfin, en troisième partie nous verrons la complexité de la lutte contre ces insectes qui évoluent depuis tant d'années. Où en sommes-nous aujourd'hui ? Quels sont les conseils à donner dans la lutte individuelle ? Mais quelles sont aussi les grandes nouveautés en matière de lutte planétaire et à quel prix ? (1-3)

Telles sont les questions auxquelles nous tenterons de répondre dans ce travail de thèse.

1. Le moustique, véritable maître de l'évolution

1.1. Éloge des insectes

1.1.1. L'histoire naturelle des moustiques

Qu'il ne vous en déplaise, les vertébrés, dont l'espèce humaine fait partie, ne compte que pour 8 000 des 8 millions d'espèces animales estimées sur Terre. En effet, l'immense majorité des animaux sont des arthropodes, c'est à dire des espèces dotées de pattes articulées et de carapaces pour compenser l'absence de colonne vertébrale.

Dans ces arthropodes on retrouve les crustacés, les myriapodes, les arachnides, mais aussi et surtout les insectes. Trois millions d'espèces d'insectes sont déjà répertoriées, et chaque année, de nouvelles espèces sont encore découvertes (2).

1.1.1.1. Les ancêtres des moustiques

Les premiers insectes sont apparus à la fin du Dénovien (entre 408 et 360 Ma) (Figure 1)(3). Leur ascension impressionnante est due, entre autres, à la chitine, enveloppe robuste et élastique qui entoure leur corps.

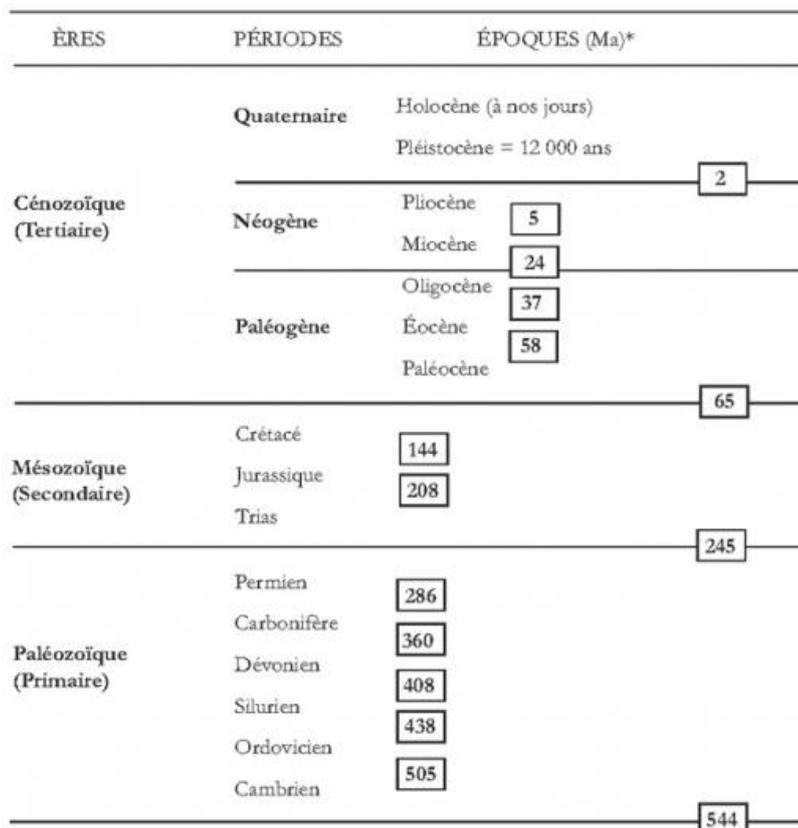


Figure 1 : L'échelle des temps géologiques du paléozoïque au quaternaire (2).

Les chiffres encadrés correspondent au temps : les premiers insectes sont apparus entre 360 et 408 millions d'années.

Les plus anciens hexapodes, ne faisant que quelques millimètres, se nourrissaient de matières végétales en décomposition, surtout de bactéries dégradant la matière organique.

Chez ces insectes primitifs, l'appareil buccal était de type broyeur-masticateur.

Les appareils buccaux de type piqueur ou suceur sont apparus dans l'évolution des insectes beaucoup plus tard.

L'ancêtre des diptères est apparu au permien (286-245 Ma). Certaines traces fossiles ont permis de comprendre que ces diptères étaient en fait des nématocères, c'est à dire le sous-ordre auquel appartient les moustiques. Ces nématocères sont apparus en Gondwanie, qui regroupait alors l'Afrique, l'Australie, L'Inde, L'Antarctique et l'Amérique du Sud. Ce qui est particulièrement important à souligner ici, c'est que la Gondwanie se caractérisait par une alternance de saisons : périodes hivernales, et périodes estivales. Cette alternance a en fait favorisé la prolifération des insectes qui se protégeaient du froid par un mécanisme de diapause. La diapause est une forme de vie ralentie, un mécanisme adaptatif qui permet aux animaux de résister et de survivre aux différentes variations de saisons (périodes de sécheresse / périodes de pluie) qui amènent le plus souvent à un manque de nourriture important. (4)

De ce fait, à chaque printemps, lorsque les températures se faisaient plus agréables, l'insecte reprenait son cycle là où le froid l'avait interrompu.

Certains fossiles de moustiques retrouvés à l'ère du Trias (Figure 1) démontrent que des moustiques se trouvaient sur Terre au moment où les dinosaures occupaient la quasi-totalité des niches écologiques. La question ici posée, est : se nourrissaient-ils déjà de sang avant la venue de ces animaux imposants ? Certains comportements hématophages de moustiques actuels auprès des lézards et batraciens laissent à croire que ces tendances nourricières remontent au crétacé ou au jurassique (208 à 65 Ma) (2).

La famille des Culicidae, synonyme du terme plus courant « moustique », comprend plus de 3 300 espèces regroupées en 37 genres. Cette famille est divisée en deux sous-familles (Figure 2) :

- **Culicinae** qui comprend tous les genres de moustiques (34 genres). On y retrouve le genre *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Haemagogus*, *Sabethes*, *Toxorhynchites* etc. A l'exception du

genre *Toxorhynchites*, ce sont des moustiques vulnérants, et pour certains, vecteurs de maladies humaines (fièvre jaune, dengue, chikungunya, filarioses etc.)

- **Anophelinae** qui comprend les vecteurs de toutes les espèces de *Plasmodium*, agent du paludisme, l'une des plus importantes maladies vectorielles humaines. (2)

1.1.1.2. La biologie des moustiques

Le cycle biologique des moustiques se caractérise tout d'abord par une phase pré-imaginale qui est aquatique. Cette première phase se déroule dans l'eau. Elle comprend l'œuf, la larve et la nymphe. Elle est ensuite suivie d'une phase aérienne qui comprend l'imago ou adulte ailé (Figure 2) (3).

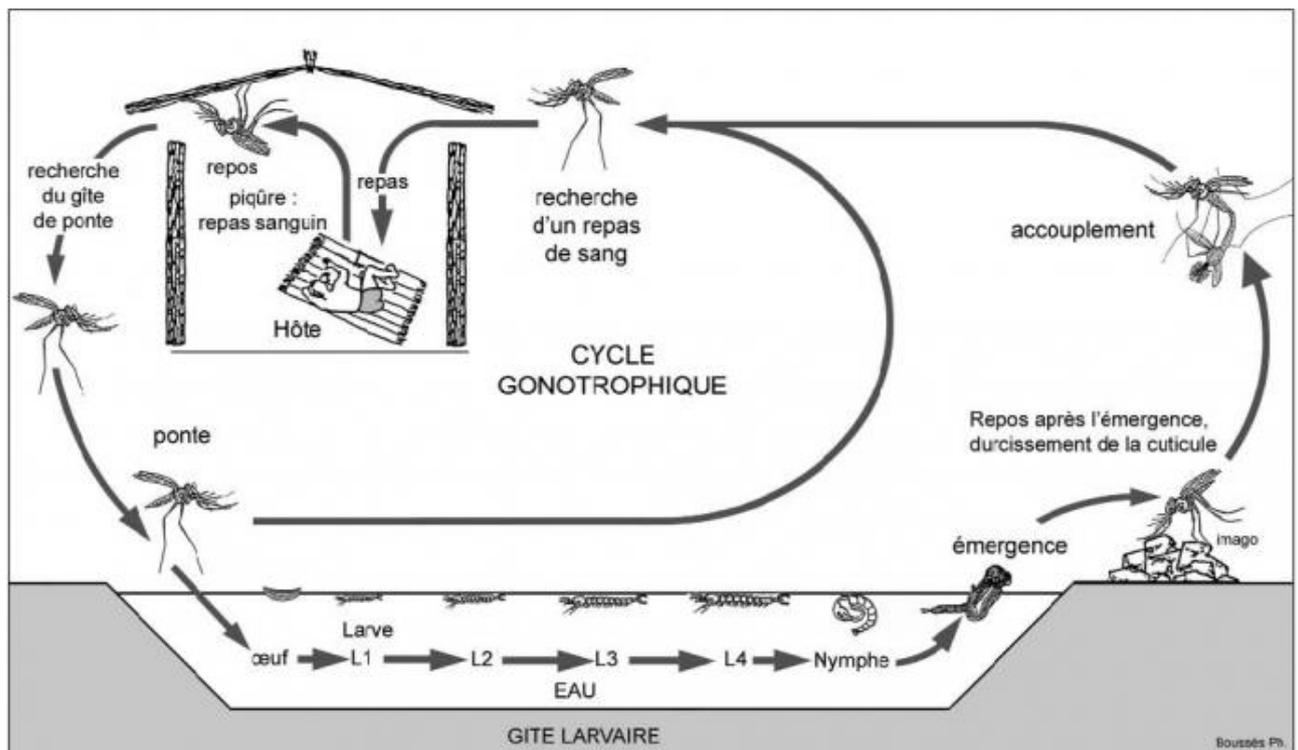


Figure 2 : Le cycle biologique des anophèles. Ce cycle est fondamentalement similaire pour tous les moustiques, mais avec des variations éthologiques selon les espèces et les conditions écologiques. (3)

Le repas sanguin n'est fait que par la femelle moustique. Ce ne sont donc que les femelles qui jouent le rôle de vecteur pathogène. Les deux sexes s'accouplent d'abord en vol, puis dans un second

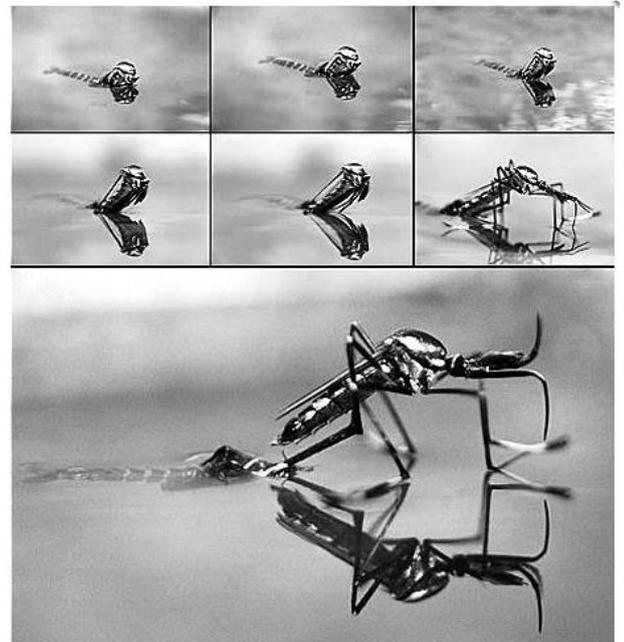
temps au sol. La femelle maintient alors les spermatozoïdes du mâle vivant dans ce qu'on appelle sa spermathèque. Ce sont alors les repas successifs de sang qui apportent les substances nutritives indispensables à la maturation des ovaires. (3)

Lors de la première phase, la phase aquatique, les œufs sont pondus à la surface de l'eau, où une embryogenèse se poursuit. Lors de leur éclosion, ils libèrent une larve de stade I. Cette larve va se développer à la surface de l'eau jusqu'au stade IV en se nourrissant de matières organiques, retrouvées à la surface : algues et bactéries. Ces larves respirent à l'aide d'un siphon ou d'un stigmate, tandis que les nymphes, elles, respirent grâce à deux trompettes respiratoires. La nymphe est le stade suivant la larve de stade IV. Cette première phase aquatique est caractérisée par une période de croissance, où l'augmentation de la taille des larves des différents stades peut être de l'ordre de 10 fois : de l'œuf qui fait 0,5 mm, on passe à une larve de stade 1 de 1 à 2 mm qui donnera ensuite une larve de stade 2 puis 3 avant d'arriver à la 4 qui fait 12 à 15 mm. Ce phénomène d'accroissement ne se retrouvera plus dans la phase secondaire (aérienne) (3)

À partir du stade nymphale, il ne reste plus qu'à attendre 48h avant l'évolution finale : l'adulte ailé (Figure 4). Durant ces 48h, la nymphe ne s'alimente pas.

C'est alors la période de reproduction et de dispersion. L'adulte mâle va se nourrir exclusivement du nectar des fleurs ou du jus sucré des fruits mûrs, tandis que la femelle s'alimente non seulement de nectar et de jus sucré, mais aussi et surtout de sang (humain et/ou animal). Pour les deux sexes, le jus sucré est nécessaire pour couvrir leurs besoins énergétiques. Par ailleurs, le sang ingéré par la femelle est utile pour la maturité des ovaires. Ce n'est donc que la femelle qui est hématophage, et qui peut donc transmettre des agents infectieux (virus ou parasites). (3)

Figure 3 : émergence imaginaire d'un moustique du genre Toxorhynchites, passage de la vie aquatique à la vie adulte d'un moustique (3)



1.2. Morphologie des différents stades de vie du moustique

1.2.1. L'œuf

Les moustiques sont donc des insectes à métamorphose complète (insectes holométaboles) de façon à ce que la larve, la nymphe puis l'adulte aient des morphologies et des régimes alimentaires très différents, adaptés à leur mode de vie à chacun : aquatique pour les stades larvaires et nymphes, et aériens pour les adultes.

La morphologie externe des larves et des adultes permet une différenciation rapide des familles et des genres. (3)

Une seule ponte d'anophèle représente 50 à 300 œufs. Ces œufs sont allongés et font environ ½ millimètre de longueur. De plus, ils sont de couleur blanche, ils bruniront par la suite.

L'œuf comprend 3 membranes (3) :

- La membrane interne qui entoure le vitellus et l'embryon
- L'endochorion qui va durcir peu après la ponte et se colore en brun foncé ensuite
- L'exchorion qui présente différentes ornémentations.

Au stade de l'œuf, il est possible de différencier les *Aedes*, *Culex* et *Anopheles* :

- Les œufs *d'Aedes* sont pondus isolément sur un support à proximité de l'eau.
- Les œufs de *Culex* sont réunis et forment une sorte de barquette flottant sur l'eau (on parle d'œufs en nacelle)
- Les œufs *d'Anopheles* sont pondus isolément sur l'eau et, grâce aux tensions superficielles présentent à la surface de l'eau, se regroupent par leur extrémité pour former des sortes d'étoiles sur l'eau. (Figure 4)

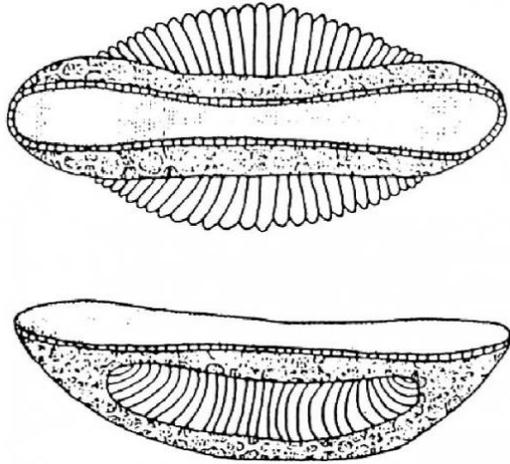


Figure 4 : Œufs d'Anophèle (d'après RUSSELL et al., 1963) (3)

1.2.2. La larve

On différencie assez facilement la larve *d'Anopheles* de celles des autres genres de moustiques car, entre autres, cette larve n'a pas de patte et possède un thorax relativement gros (Figure 6). Au cours de son développement, la larve va subir 3 mues et passe ainsi par 4 stades larvaires morphologiquement comparables. La mue qui survient entre chaque stade permet l'accroissement de la larve pendant que la nouvelle cuticule durcit. La larve se compose de trois parties (3) :

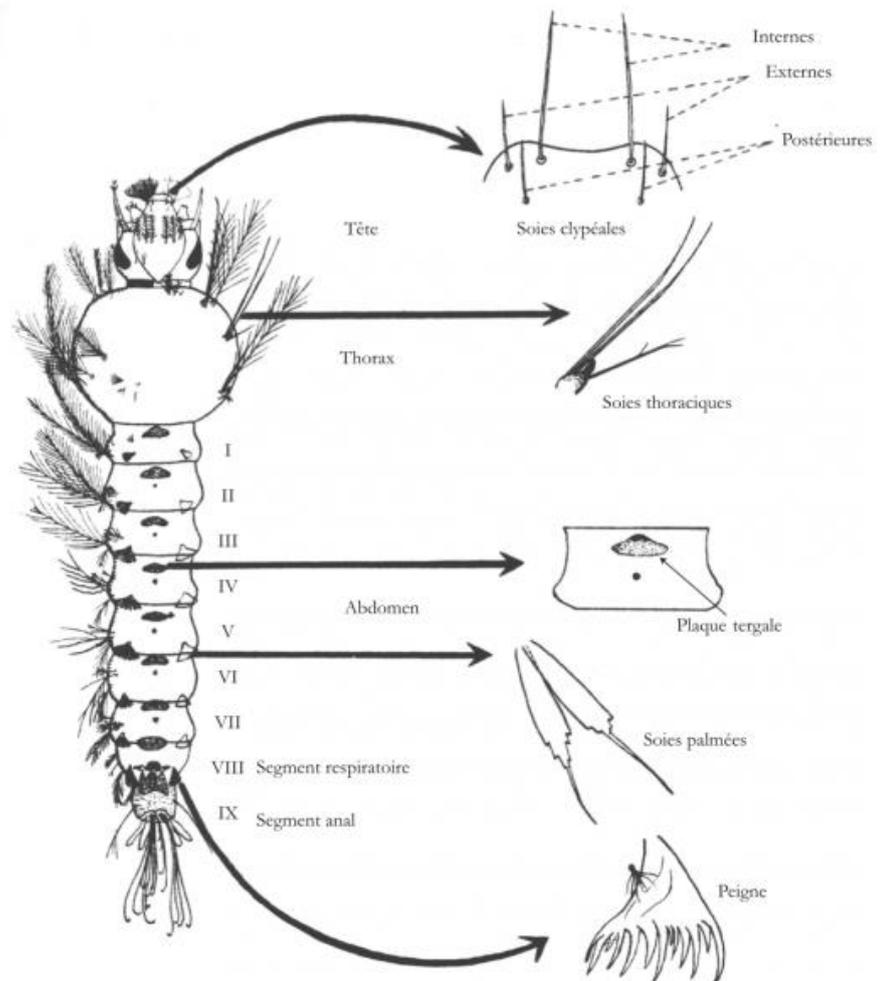


Figure 5 : Larve d'Anophèle
(d'après M. HOLSTEIN, 1949) (3)

- **La tête :**

Elle porte 2 antennes et 2 yeux, une paire de brosses buccales qui servent à créer un courant d'eau apportant les particules alimentaires au niveau de la bouche qui est en position ventrale. La larve, au stade 4, peut ainsi filtrer 0,5 à 2L d'eau par jour. (Figure 6)

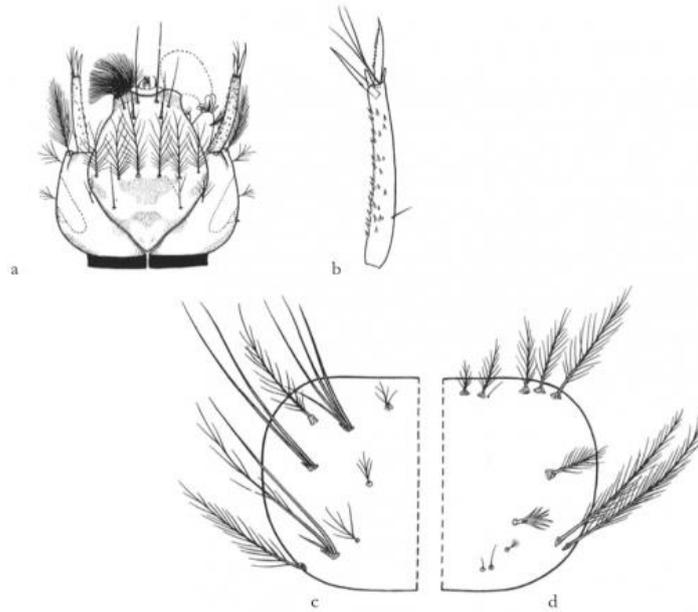


Figure 6 : Vue dorsale de la tête d'une larve d'*Anopheles gambiae* de stade I avec agrandissement de la dent d'éclosion. En haut à gauche, on trouve la vue dorsale de la tête, avec et b) les antennes. En c) on trouve la vue ventrale du thorax et en d) sa vue dorsale. (3)

En position de repos, la larve a la face ventrale vers l'eau, et la dorsale vers le ciel. Mais lorsque la larve a faim, sa tête, grâce à son cou, fait une hémirrotation (180°) et la bouche arrive parfaitement à la surface de l'eau, ce qui lui permet alors, grâce à ses brosses buccales, de brasser l'eau et ainsi de se nourrir. Cette larve, en brassant la surface de l'eau, se nourrit donc de levures, bactéries, micro-planctons, micro-algues, grains de pollen etc. Ces nutriments indispensables à l'évolution de la larve sont broyés entre les mandibules et le labiohypopharynx puis ingérés. La tête peut alors reprendre sa position initiale (3)

- **Le thorax :**

La liaison entre la tête et le thorax se fait par une membrane, au niveau du coup, qui permet cet effet de rotation expliqué précédemment lors de l'alimentation de la larve. Le thorax est composé de trois segments : pro-, méso-, et métathorax, chacun portant de nombreuses soies dont la forme et la taille diffèrent selon leur implantation (ventrales différentes des dorsales) et selon les espèces.

- **L'abdomen :**

Il comprend 9 segments visibles comportant chacun différentes caractéristiques qui permet la différenciation entre les espèces. Les soies palmées abdominales par exemple, permettent la position horizontale à la surface de l'eau et le maintien de cette position. Les 7 premiers segments sont comparables morphologiquement mais de grandes différences apparaissent à partir du 8^{ème} segment qui est le segment respiratoire (3).

Si on s'intéresse de plus près au segment 8, on peut voir qu'il porte plusieurs choses :

- Un peigne de chaque côté du segment. Ce peigne est utilisé par la larve pour se « peigner » les brosses buccales. (Figure 7)
- À l'arrière de ce 8^{ème} segment, on trouve 2 stigmates respiratoires. Ces stigmates se ferment lorsque la larve plonge grâce à des valves stigmatiques.

Attention, la larve d'anophèle ne contient pas de siphon, contrairement aux *Culicinae*.

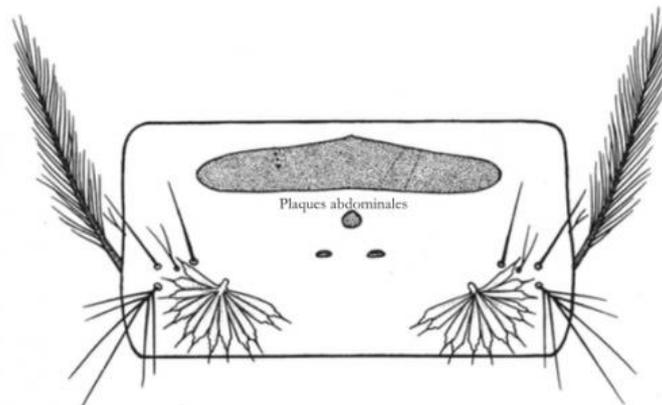


Figure 7 : Segment abdominal d'une larve d'anophèle (d'après GILLIES et de MEILLON, 1968) (3)

Le 9^{ème} segment (le segment anal), porte une plaque sclérifiée, ou autrement appelée « selle » (Figure 8), ainsi qu'une brosse ventrale qui sert aux déplacements de la larve. De plus, on trouve deux papilles anales qui serviraient à l'équilibre osmotique de la larve (3).

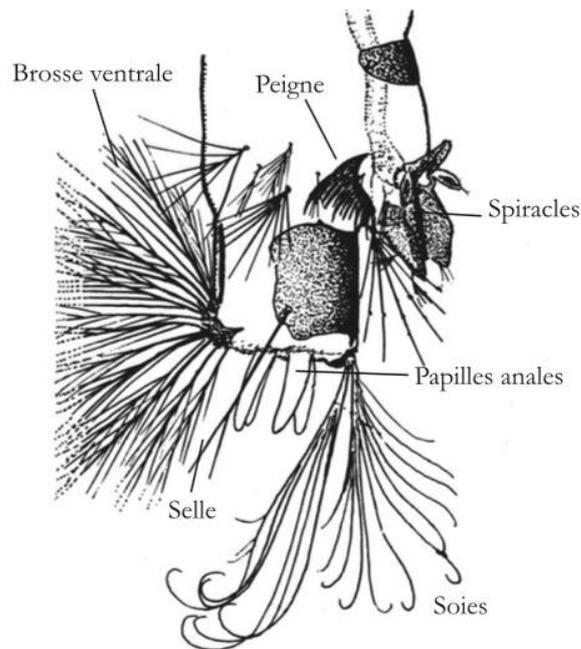


Figure 8 : Vue latérale du segment anal d'une larve d'anophèle (d'après SERVICE, 1980) (3)

Les larves d'anophèle peuvent être facilement différenciées des larves de *Culex* et *Aedes* grâce à deux caractères majeurs :

- La larve va se tenir de manière parallèle à la surface de l'eau lorsqu'elle se trouve au repos pour l'espèce *Anopheles*. À contrario, pour les *Culex*, les autres larves vont prendre une position verticale ou oblique.
- Chez les anophèles, les stigmates respiratoires émergent au niveau des cuticules alors que chez *Aedes* et *Culex*, ils sont situés à l'autre extrémité d'un siphon respiratoire (Figure 9). Ce siphon porte en réalité des épines réunies sous la forme d'un peigne du siphon.

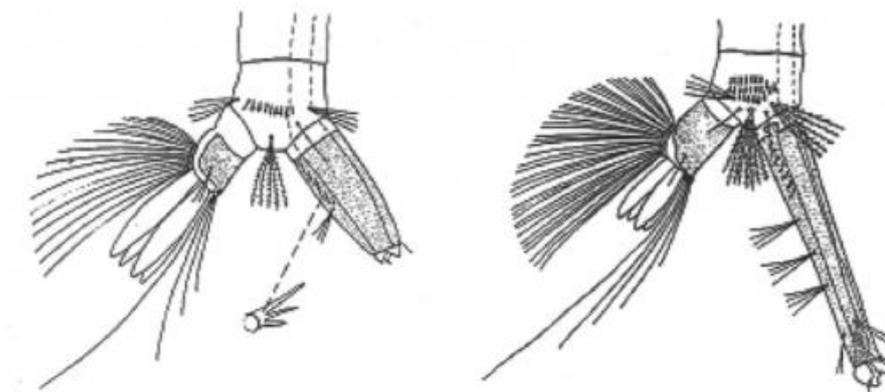


Figure 9 : Derniers segments abdominaux et siphon respiratoire des Aedes et des Culex (d'après SERVICE, 1980)

Une larve d'anophèle va vivre dans l'eau, s'alimenter, effectuer des mues, tout en respirant l'air atmosphérique. La durée du stade larvaire est variable et peut osciller de quelques jours en été, à plusieurs mois. Cela va dépendre des conditions écologiques comme la température, plus il fait chaud, plus l'évolution est rapide. Ces larves sont retrouvées dans toutes les collections d'eau : marais, fosses septiques, creux d'arbres. Absolument tous les types de collections d'eau, sauf les eaux courantes (5). Ces gîtes larvaires peuvent être retrouvés :

- En bordure de mer, à des altitudes élevées, et en zones ombragées pour les *Aedes*,
- Dans les eaux douces pour les *Anopheles*
- Dans les eaux polluées pour les *Culex*.

1.2.3. La nymphe

A la fin du stade larvaire, vient une métamorphose complète : la cuticule de la larve va se fendre longitudinalement pour laisser place à une nymphe. Cette nymphe présente alors 4 caractéristiques (3) :

- La coalescence (réunion) entre la tête et le thorax, ce qui forme un céphalothorax. Ce céphalothorax est volumineux et donne suite à un abdomen de 10 segments, terminés par deux palettes natatoires (type de membre osseux aplati et doté généralement d'une palmure reliant les doigts).
- La nymphe est mobile grâce à des contractions brusques de l'abdomen qui lui permettent de se déplacer efficacement, et surtout rapidement pour échapper aux prédateurs.
- La nymphe a également une respiration aérienne. Elle est permise par deux trompettes respiratoires reliées latéralement sur le céphalothorax, contrairement à la larve qui les avait positionnées au niveau de l'extrémité de l'abdomen. Ces trompettes respiratoires flottent à la surface de l'eau lorsque la nymphe est au repos.
- Enfin, la nymphe ne s'alimente pas.

La durée de vie des nymphes est plutôt courte : entre un et deux jours, et cela dépend de la température. Puisque la nymphe ne respire que l'air atmosphérique et ne se nourrit pas, elle est insensible aux insecticides.

(3)

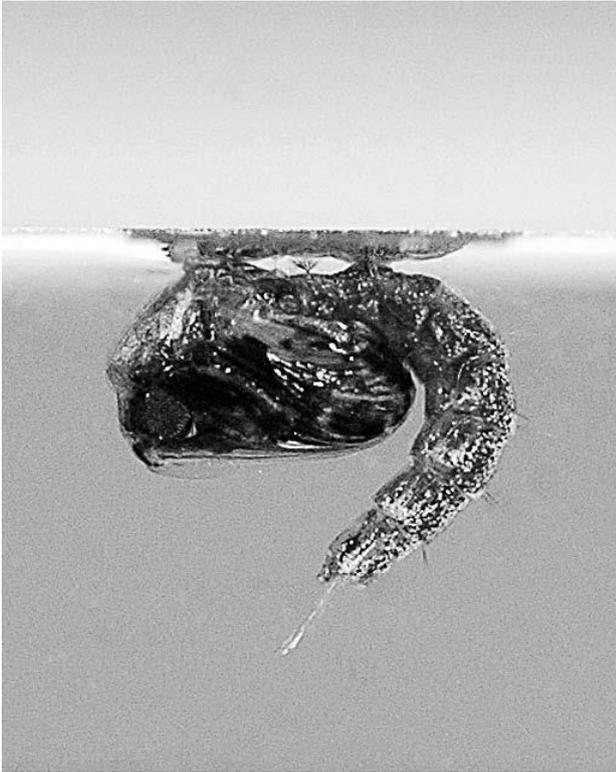


Figure 10: La nymphe d'*Anopheles hircanus* (3)

Le stade nymphal chez les anophèles est plus difficilement différenciable que chez les Culicinae. En effet, les trompettes respiratoires de la nymphe anophèle sont plus courtes et plus évasées que chez les nymphes des Culicinae, où elles sont longues et plus régulières. Ce dernier stade aquatique par lequel passe la nymphe précède la métamorphose de l'anophèle en adulte ailé. On peut d'ailleurs voir, dès la fin de la nymphose, le futur corps adulte à travers la chitine transparente (Figure 10).

Au moment de la métamorphose en adulte, la nymphe mature se positionne juste à la surface de l'eau, et une structure ecdysiale, située à la face dorsale du thorax de la nymphe se fend de façon longitudinale et laisse sortir un adulte ailé hors de l'eau. Cette émergence ne dure que quelques minutes et c'est une phase spectaculaire et délicate du moustique qui est alors exposé aux risques des prédateurs, tout comme aux moindres mouvements de l'air ou encore de l'eau, qui pourraient entraîner la noyade, (ce qui est tout de même un comble après une grande partie de vie aquatique) (Figure 10).

1.2.4. L'adulte

L'adulte, aussi appelé imago, d'anophèle, a une morphologie particulière, qui lui permet d'être identifiable face aux autres espèces de moustiques (Figure 11).

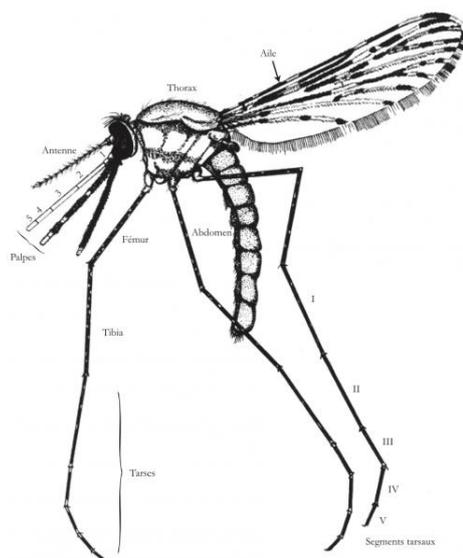


Figure 11 : Adulte femelle d'Anophèle (d'après HOLSTEIN, 1949)

Au repos, et de façon naturelle, les anophèles adultes prennent une position oblique par rapport au support, ce qui les différencie des autres Culicinae, qui sont, eux, parallèles au support (Figure 12).

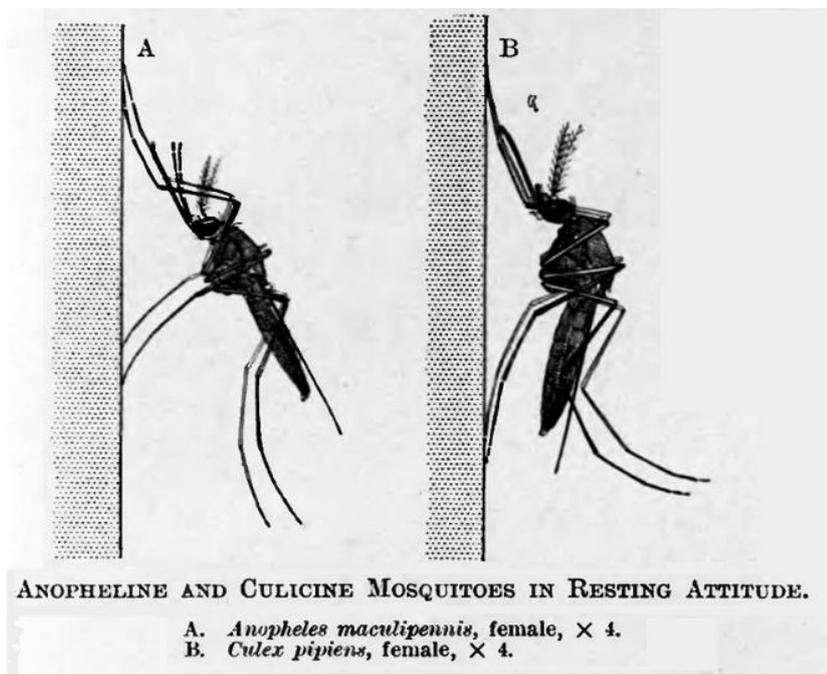


Figure 12 : Différence de position entre l'Anophèle adulte en A, et le Culex adulte en B. Ici, c'est la position au repos. (6)

L'adulte comporte trois parties bien distinctes :

- **La tête**

La tête va comporter quatre éléments bien différenciables (3):

1. Deux yeux composés → (Figure 13)
2. Deux antennes, bien différentes en fonction du sexe de l'adulte (Figure 13). Les mâles ont des antennes avec des soies longues et plumeuses, qui comprennent
 - Des organes récepteurs de l'olfaction, qui leur permettent la perception des phéromones,
 - Des organes de l'audition pour la perception de certaines vibrations.
 - Les femelles ont des antennes avec des soies verticillées, courtes et moins fournies que celles des mâles. Leurs antennes portent de nombreux chémorécepteurs olfactifs servant au repérage et à la localisation de l'hôte pour le repas sanguin.

Chez les mâles, nous avons donc des antennes plumeuses, tandis que chez les femelles, on parle d'antennes glabres (Figure 14).



Figure 13 : Yeux composés d'anophèle (3)

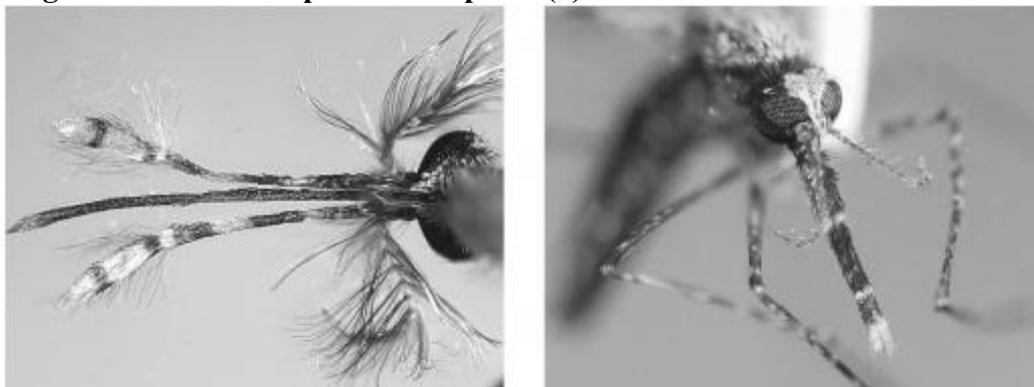


Figure 14 : Antenne d'Anopheles sundaicus mâle à gauche, et femelle à droite (3)

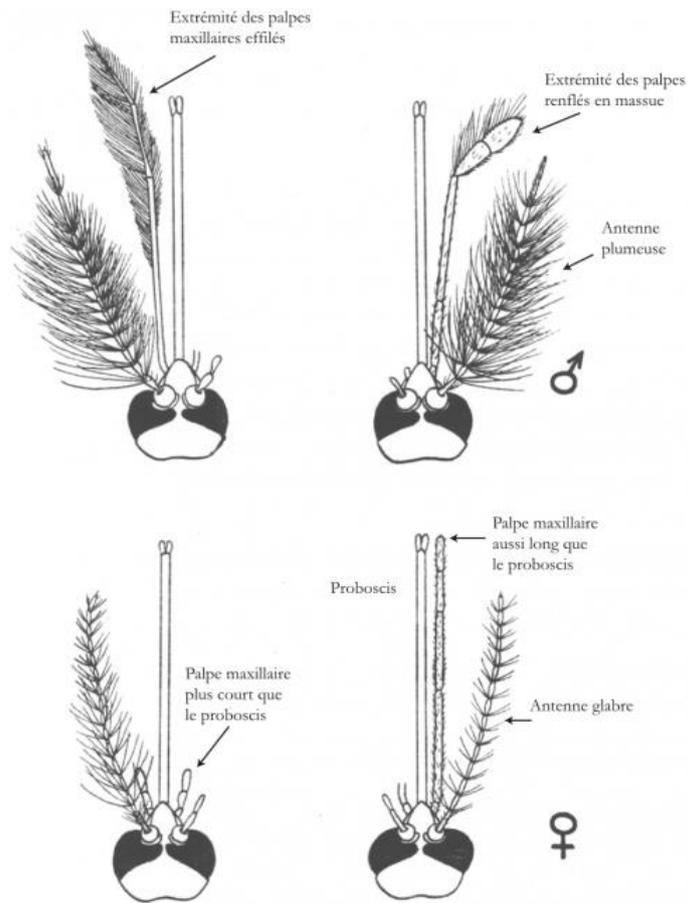


Figure 15 : Schéma de têtes de Culicinae (à gauche) et d'Anophelinae (à droite) mâles (en haut) et femelles (en bas), (d'après HOLSTEIN, 1949).

3. Un appareil buccal (Figure 16 et 17)

- De type sueur pour les mâles. En effet, les mâles se nourrissent essentiellement de jus sucré et de nectar de fleurs, de sève etc.
- De type vulnérant pour les femelles, qui se nourrissent, elles, des mêmes aliments que les mâles, mais aussi et surtout de sang.

Arrêtons-nous quelques instants sur l'appareil buccal de la femelle, puisque c'est elle qui est vectrice d'agents infectieux (virus ou parasites). En effet, chez la femelle, il existe une trompe (ou proboscis) qui se compose (3)

- D'un labium terminé par deux labelles qui guident 6 stylets vulnérants lors de leur entrée dans la peau de l'hôte. Le labium est la seule pièce buccale à ne pas entrer dans la peau au moment de la piqûre.

- D'un labre qui forme un canal alimentaire par où le sang passe.

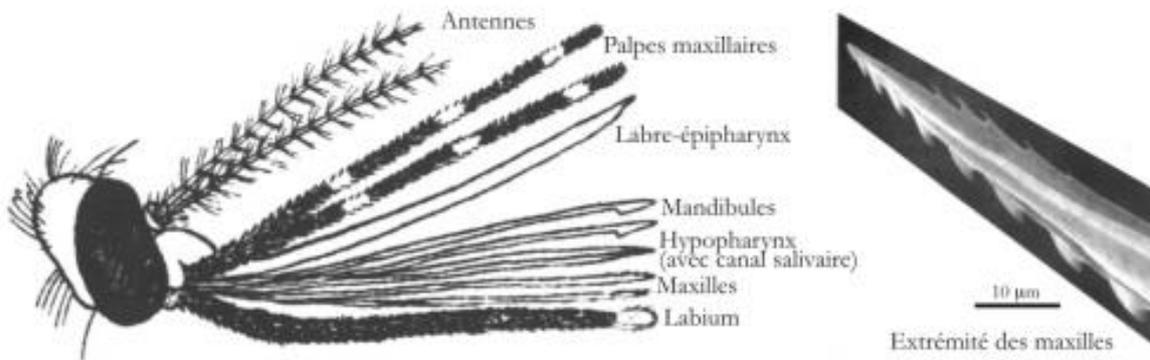


Figure 16 : Appendices céphaliques d'Anophèle (3)

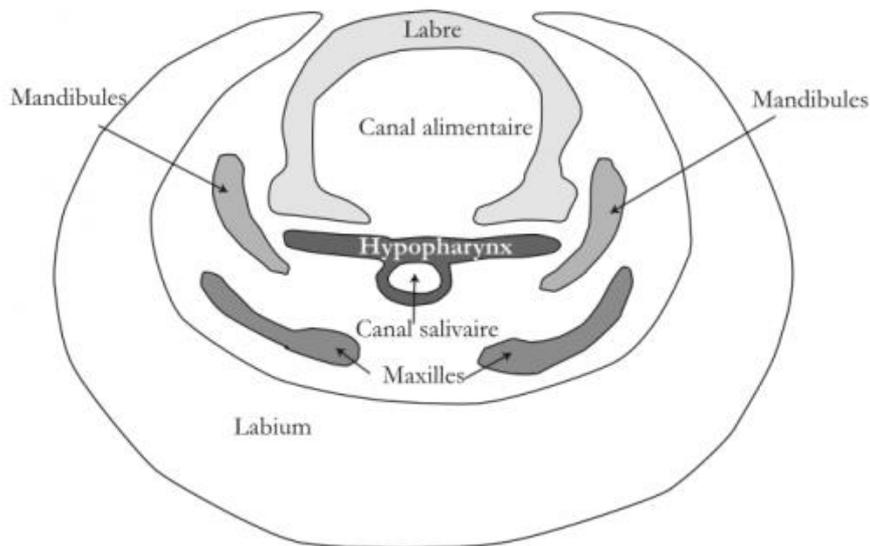


Figure 17 : Schéma de section de la trompe d'Anophèle. (3)

- Deux mandibules latérales
- Deux maxilles latérales, principaux organes « perforants » avec des dents à leurs extrémités servant à percer l'épiderme puis le derme, puis la paroi du canal sanguin.
- L'hypopharynx est percé d'un fin canal salivaire par où est injectée la salive (et éventuellement les sporozoïtes de *Plasmodium*)

De ce fait, cet appareil buccal permet en réalité une double circulation des fluides grâce à deux canaux différents : de la salive qui va du moustique à l'hôte, via le canal salivaire, et le sang qui va de l'hôte jusqu'au moustique via le canal alimentaire (Figure 18). Pendant la piqûre, le labium s'ouvre et le sang va être rapidement ingéré (en 2 à 4 minutes, pour un repas complet). Le sang va

alors passer par l'œsophage puis dans l'estomac où se fait la digestion. Cependant, les substances sucrées ne sont pas ingérées au même endroit, et seront plutôt dirigées dans les jabots.

4. Deux palpes maxillaires. Chez les anophèles, ces palpes sont aussi longues que la trompe, alors que chez les *Culicinae*, les palpes sont plus courtes.

- **Le thorax**

Le thorax est composé de nombreuses plaques chitinisées sur ses faces dorsale, ventrale et latérale. Le thorax porte une paire d'ailes et trois paires de pattes. Il est segmenté en trois parties visibles (pro, méso, et méta) de tailles inégales, et chaque segment porte, au niveau ventral, une paire de pattes, longues et fines, chacune formée de 9 paires successives articulées. Le deuxième segment du thorax est le plus développé. On l'appelle segment alaire puisqu'il comprend les muscles du vol et porte une paire d'ailes membraneuses recouvertes d'écailles claires ou sombres.

Le troisième et dernier segment du thorax comprend une paire d'haltères, ou balanciers, qui sert d'organe d'équilibration lors du vol. La plaque dorsale postérieure au scutum est le scutellum. Il est plutôt arrondi chez les anophèles tandis qu'il est trilobé chez les *Culicinae* (Figure 18).

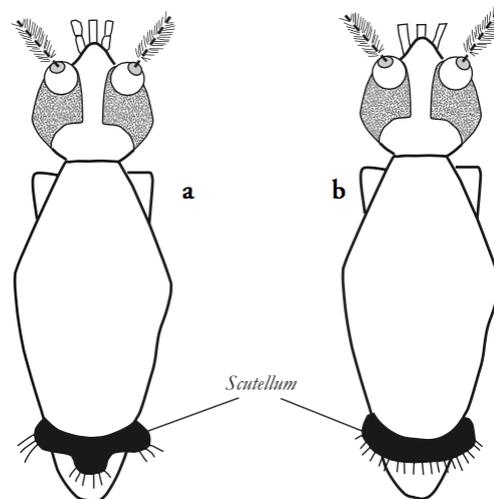


Figure 18 : Thorax et scutellum de *Culicinae* (a) et d'*Anophelinae* (b)

- **L'abdomen**

L'abdomen comprend 10 segments donc 7 visibles (Figure 11). Il porte également des écailles, indispensables à la détermination. Les 7 premiers segments sont composés de 2 plaques de chitine rigide : une dorsale appelée la tergite, et une ventrale appelée la sternite. Ces deux plaques sont

maintenues par une membrane pleurale souple qui permet à l'abdomen de la femelle de se distendre lors de l'alimentation sanguine mais aussi lors de l'oogenèse. Les deux ovaires qui vont fortement grossir lors du cycle gonotrophique se trouvent dans l'abdomen. Pour la femelle, c'est dans le 9ème segment que se trouve le vagin, et dans le 10ème segment, on trouve le rectum. (3)

1.2.5. Récapitulatif des morphologies adultes en fonction des différentes espèces

Le tableau 1 et la figure 20 récapitulent les caractéristiques et les différences morphologiques entre les Anophelinae et les Culicinae. (3)

	Anophelinae	Culicinae	
	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>	<i>Culex</i>
Œufs	- Pondus isolément sur l'eau. -Existence de flotteurs latéraux visibles.	- Pondus isolément à côté de l'eau. - Pas de flotteur visible.	- Pondus regroupés en barquettes (ou nacelles).
Larves	- Parallèle sous la surface de l'eau au repos. Les stigmates respiratoires ne comprennent pas de siphon.	- Au repos, la larve est oblique par rapport à la surface de l'eau. Les siphons respiratoires sont longs et trapus, avec la présence d'un peigne.	
Nymphes	- Trompettes respiratoires courtes et évasées.	- Trompettes respiratoires longues et fermées.	
Adultes	- Au repos, l'adulte est oblique par rapport au support. <ul style="list-style-type: none"> • Femelle : palpes maxillaires aussi longs que la trompe • Mâle : Palpes maxillaires avec extrémités renflées 	- Au repos, l'adulte est parallèle au support. <ul style="list-style-type: none"> • Femelle : palpes maxillaires plus courtes que la trompe • Mâle : Palpes maxillaires avec extrémités effilées. 	

Tableau 1 : Récapitulatif des morphologies adultes en fonction des différentes espèces (3)

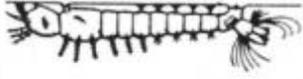
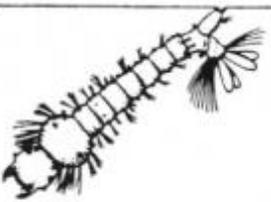
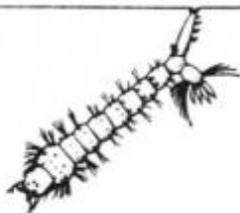
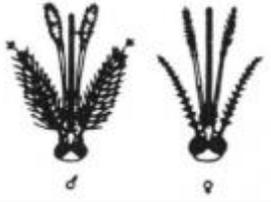
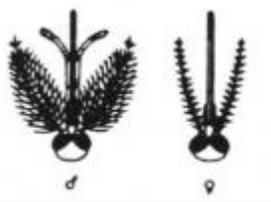
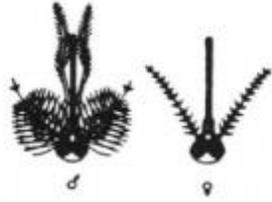
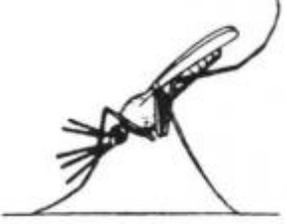
	ANOPHELINAE	CULCINAE	
	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>	<i>Culex</i>
Œufs			
Larves			
Tête			
Position au repos			

Figure 19: Principales caractéristiques morphologiques permettant de différencier les Anophelinae des Culicinae, (d'après BRUCE-CHIWATT, 1985)

1.3. Adaptation du moustique au cours des siècles

1.3.1. Six raisons de la persistance des insectes au cours des siècles

Nous sommes ici obligés de voir avec modestie la place de l'être humain dans ces 8 millions d'espèces animales. Mais quelles sont les raisons d'un tel succès ? (1)

1) Ils sont petits. La plupart ne dépassent pas le millimètre. C'est plus intéressant puisque quand on est petit, on peut se réfugier lorsqu'il y a un danger, mais être petit c'est aussi l'avantage d'avoir moins de besoins : moins de nourriture, moins d'eau, et surtout moins d'énergie puisqu'un petit n'a pas d'énorme corps à faire bouger.

2) Les insectes mangent de tout : plantes, cadavres, détritiques, excréments, pourriture, sang, et même d'autres insectes.

3) Les insectes habitent partout : les villes et les campagnes, les eaux vives ou stagnantes, chaudes ou glacées, les pourritures, le pelage de certains animaux ou même à l'intérieur de leur corps.

4) Une reproduction frénétique : sachant leur vie brève, les insectes ne perdent pas une seule seconde et l'efficacité de leurs coûts est incomparable. Pour celles et ceux qui s'inquiètent de la démographie grandissante de l'espèce humaine, ne vous intéressez pas de celles des insectes : si l'on compte la seule région de Manaus sur les bords de l'Amazonie, les fourmis y habitant, à elles seules, représenteraient quatre fois le poids de tous les vertébrés.

5) Une diversité quasi infinie : parmi les 8 millions d'espèces, on trouvera toujours, et par des centaines de milliers, des espèces qui auront la capacité de traverser toutes sortes d'épreuves et d'en ressortir plus résistantes que jamais et de survivre.

6) Un sens social très développé : la façon de vivre des insectes est hiérarchisée.

Petitesse + manger de tout + habiter partout + se reproduire frénétiquement + se plaire en société + diversité = génie de l'adaptation
--

Figure 20: Équation tirée du livre d'Eric Orsenna, Géopolitique du moustique.

1.3.2. Mais alors pourquoi nous piquent-ils la nuit ?

La plupart des espèces de moustiques (*Aedes*, *Culex* et *Anopheles*) sont plutôt nocturnes car, durant la journée, ils préfèrent se protéger du soleil et de la chaleur. En effet, une étude de l'université

Notre-Dame (Indiana, Etats-Unis) a ainsi montré qu'en exposant les moustiques à une lumière blanche pendant une dizaine de minute en début de nuit, le taux de piqûres est fortement réduit. De plus, en multipliant ces sessions de lumière durant la même nuit, il est presque possible de supprimer complètement le risque d'être piqué. Mais c'est à double tranchant puisqu'au-delà du fait que notre nuit sera loin d'être réparatrice, on attire aussi les autres insectes, attirés, eux, par la luminosité.

Une précédente étude de 2013 publiée dans Scientific Reports avance une toute autre explication : *Anopheles gambiae*, espèce qui véhicule entre autres le paludisme, sentirait mieux les odeurs humaines le soir. Certains chercheurs avanceraient que ce moustique fabrique des protéines qui transportent des molécules odorantes vers ses récepteurs olfactifs et que le pic de production de ces protéines est maximal durant la nuit ou encore au crépuscule. (7)

Toute règle a ses exceptions, et *Aedes Albopictus* (ou moustique-tigre) pique plutôt le jour. (8)

« Si vous avez l'impression que vous êtes trop petit pour pouvoir changer quelque chose, essayez donc de dormir avec un moustique... Et vous verrez lequel des deux empêche l'autre de dormir » Le Dalai-Lama.

1.3.3. Et le mystère des peaux à moustiques ?

Nous ne sommes malheureusement pas tous égaux face aux moustiques. De source sûre, nous pouvons à présent affirmer que le moustique est attiré par la chaleur du corps humain (30-37°C est l'idéal). Un corps fiévreux ne lui plaira pas. Mais ce n'est pas tout, le moustique va repérer sa cible grâce à son odorat. Son système olfactif est capable de détecter une odeur à plus de 10 mètres de lui (par contre, l'appareil optique ne se met en fonction qu'à 1,5m de sa cible). Outre le dioxyde de carbone, il est attiré par la présence d'acides gras émis par la respiration de la peau comme l'acide butyrique, l'acide lactique ou encore d'autres substances qui ont une odeur d'ammoniaque (9).

Une étude récente de la *London School and Tropical Medicine* a consisté à comparer l'attraction d'une espèce de moustique tigre (*Stegomyia Aegypti*) pour les odeurs corporelles de vrais jumeaux. Dans un second temps, il s'agissait de faire la même expérience avec de faux jumeaux.

Le résultat est sans appel : les moustiques sont attirés de la même manière auprès des vrais jumeaux et émettent une préférence pour l'un des deux faux jumeaux.

Le patrimoine génétique qui régule les sécrétions de peau diffère en fonction des êtres humains et

donne plus ou moins d'odeurs différentes qui attirent ou non les moustiques (9).

1.3.4. L'irrépressible besoin de reproduction

Le durcissement de la cuticule se fait lors des premiers jours de la vie imaginaire, tout comme la prise d'aliments sucrés et la maturation des organes sexuels. Un délai de 24h est nécessaire à la femelle pour que ses pièces buccales durcissent assez pour pouvoir percer l'épiderme des hôtes vertébrés et prendre son repas sanguin. L'accouplement se fait peu après l'éclosion imaginaire chez la femelle : entre le 2^{ème} et le 3^{ème} jour et peut aussi se faire avant ou après le premier repas sanguin.

Le mâle sera fertile après le 3^{ème} jour de vie imaginaire. L'accouplement est souvent précédé d'un essaimage des mâles (Abandon de la colonie surpeuplée par un groupe d'individus qui vont ensemble fonder une nouvelle société, *LAROUSSE*). En effet, cet essaimage a lieu à quelques mètres du sol, et se forme généralement au crépuscule, mais aussi parfois à l'aube. Ce qui est ici intéressant, c'est que ce regroupement se fait à des heures très répétitives mais aussi à des localisations parfois très constantes du jour au lendemain, voire d'une année à une autre. Les essaims varient de quelques dizaines à quelques milliers de mâles. Les femelles sont attirées par des stimuli provenant de ces essaims et ces stimuli peuvent être d'ordre optique, olfactif (phéromones) et auditifs. Le mâle, lui, ne serait attiré que par la fréquence des vibrations des ailes de la femelle. On a pu démontrer qu'un dialogue s'effectuait alors entre le mâle et la femelle qui sont alors capables de synchroniser leurs battements d'ailes sur la même fréquence en prélude de l'accouplement (10).

« Si la moustique et elle seule gâche vos nuit en vrombissant à votre oreille, ce n'est pas qu'elle est mue par la jalousie de vous voir si bien dormir. N'ayant pour séduire ni la possibilité d'œillades, ni petite robe noire moulante, ni parfum capiteux, elle ne peut qu'agiter les ailes. Chaque fois que vous entendrez le zzz maudit, dites-vous qu'il s'agit d'un appel à l'amour. » Eric Orsenna, [Géopolitique du moustique](#) (1)

La copulation peut se faire entièrement en vol ou bien commencer en vol et se terminer au sol. La femelle est accrochée par les claspers du mâle. Cette copulation est de courte durée : quelques secondes et le mâle rejoint alors l'essaim dans l'attente d'autres partenaires (Figure 22)

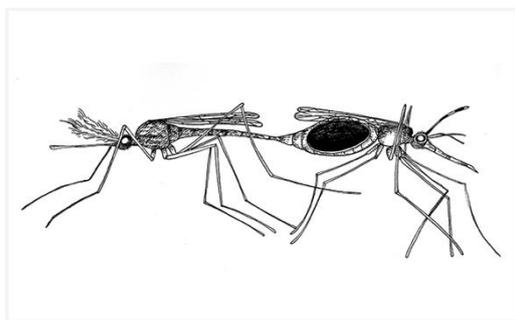


Figure 21 : Schéma de la copulation entre deux moustiques. (11)

« La femelle, à ce qu'on sait, ne s'offusque pas de cette précipitation. Elle a bien compris que, chez ses congénères, l'espérance de vie ne dépasse pas quelques semaines. Il ne faut s'attarder à rien. Et sûrement pas dans de subtils préliminaires avant et de tendres roucoulades après. » Eric Orsenna, [Géopolitique du moustique](#).

Cependant, chez les *Aedes* et les *Culex*, les mâles vont plutôt attendre les femelles à proximité des gîtes larvaires qui les ont vus naître, ou encore autour des hôtes, victimes potentielles d'une future piqûre. (10)

Une fois la fécondation faite, le mâle repart se nourrir d'alimentation sucrée, afin de reprendre de l'énergie et d'éventuellement féconder une autre femelle. En fonction des espèces, le mâle vit entre 10 et 20 jours et pourra féconder jusqu'à une vingtaine de femelles. La plupart du temps, la femelle ne recevra qu'une seule insémination au cours de sa vie. En cas de rares multiples copulations, il a été admis que seule la première serait efficace en termes de transfert de spermatozoïdes dans la spermathèque. La spermathèque permet à la femelle de stocker et de conserver les spermatozoïdes fonctionnels. Lors de la ponte, ces spermatozoïdes sont amenés depuis la spermathèque vers le vagin via le canal spermathéal. L'œuf, avant d'être libéré est maintenu dans une position précise et c'est alors que le spermatozoïde peut entrer dans l'œuf pour le féconder. La femelle pourra alors, durant le reste de sa vie, utiliser ce stock de sperme afin de féconder elle-même ses propres œufs (3).

Parlons un peu du cycle gonotrophique de la femelle moustique. Ce cycle est la succession de plusieurs phénomènes physiologiques qui se produisent entre deux repas sanguins successifs.

BEKLEMISHEV (1940) a précisé les 3 phases du cycle gonotrophique (Figure 22) :

- Phase I : recherche de l'hôte par la femelle à jeun. Cette recherche aboutie à la prise du repas sanguin.
- Phase II : Ingestion et digestion du sang, accompagnées de la maturation des

follicules ovariens.

- Phase III : Recherche d'un lieu de ponte par la femelle gravide et l'oviposition.

Seule la phase II se déroule au repos.

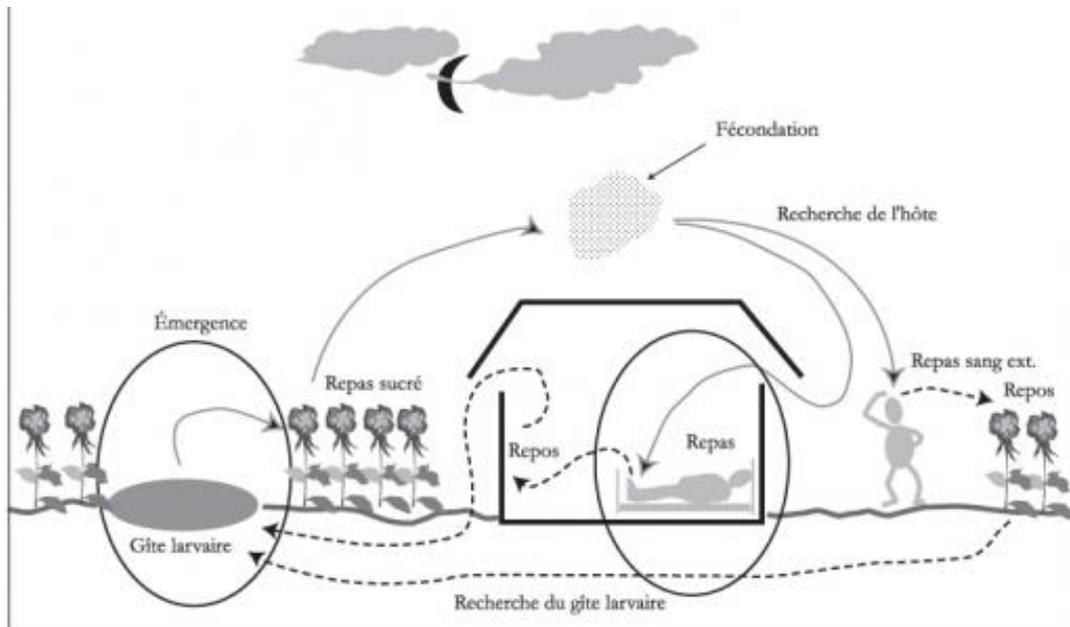


Figure 22: Les principales phases du cycle biologique des femelles (d'après International Water Management Institute)

La durée de ces 3 phases va dépendre du biotope (disponibilités des hôtes et lieux de ponte), les conditions climatiques (température, humidité relative, photopériode), et micro-climatiques (intérieur/extérieur des maisons etc.), des comportements des moustiques ainsi que certains facteurs intrinsèques comme la médiation hormonale. Mais pour ce dernier facteur d'ordre génétique, il reste encore beaucoup à élucider. Ce cycle gonotrophique rythme ainsi la fréquence des contacts entre le vecteur et l'hôte. Il est donc d'une importance épidémiologique considérable puisqu'il conditionne le passage éventuel d'un agent infectieux (virus ou parasite) (3).

Lorsque la femelle a trouvé un hôte qui lui convient, et après fécondation, elle ingère le sang et devient alors « gorgée ». Puis, au cours de la digestion, la femelle devient « semi-gravide » puis « gravide ». (Figure 23).

Une femelle anophèle peut ingérer un volume de sang représentant jusqu'à 2 fois son propre poids (3).

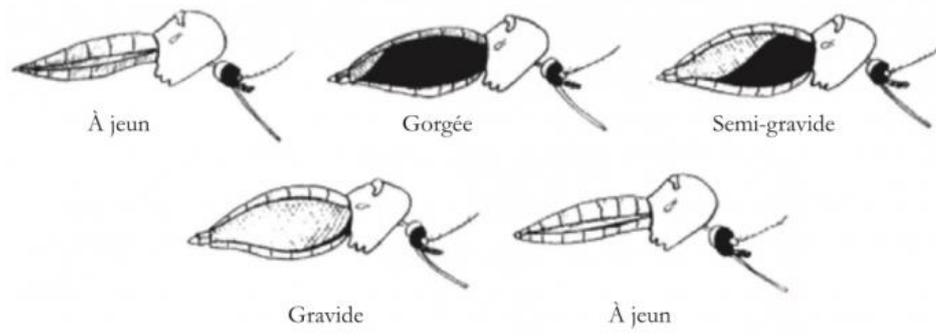


Figure 23 : Les principaux stades de digestion du sang et de maturation des ovaires (d'après DETINOVA, 1962).

2. Le moustique, véritable arme de destruction majeure

2.1. L'admiration n'empêche pas la crainte

2.1.1. Deuxième tueur après l'Homme

Il est difficile de s'imaginer qu'un insecte si petit tue plus d'Hommes que l'Homme lui-même. Et pourtant, le moustique est notre plus grand prédateur sur Terre. Une infographie met en lumière le nombre impressionnant d'êtres humains tués chaque année par une grande diversité d'animaux. Le moustique serait ainsi le plus important mais également le plus surprenant « *serial killer* » de notre planète, devançant les humains eux-mêmes. En effet, le moustique, comme hôte vectoriel de maladies, tue chaque année environ 725 000 personnes, devant l'Homme qui en tue presque moitié moins : 475 000 (Figure 24) (12).

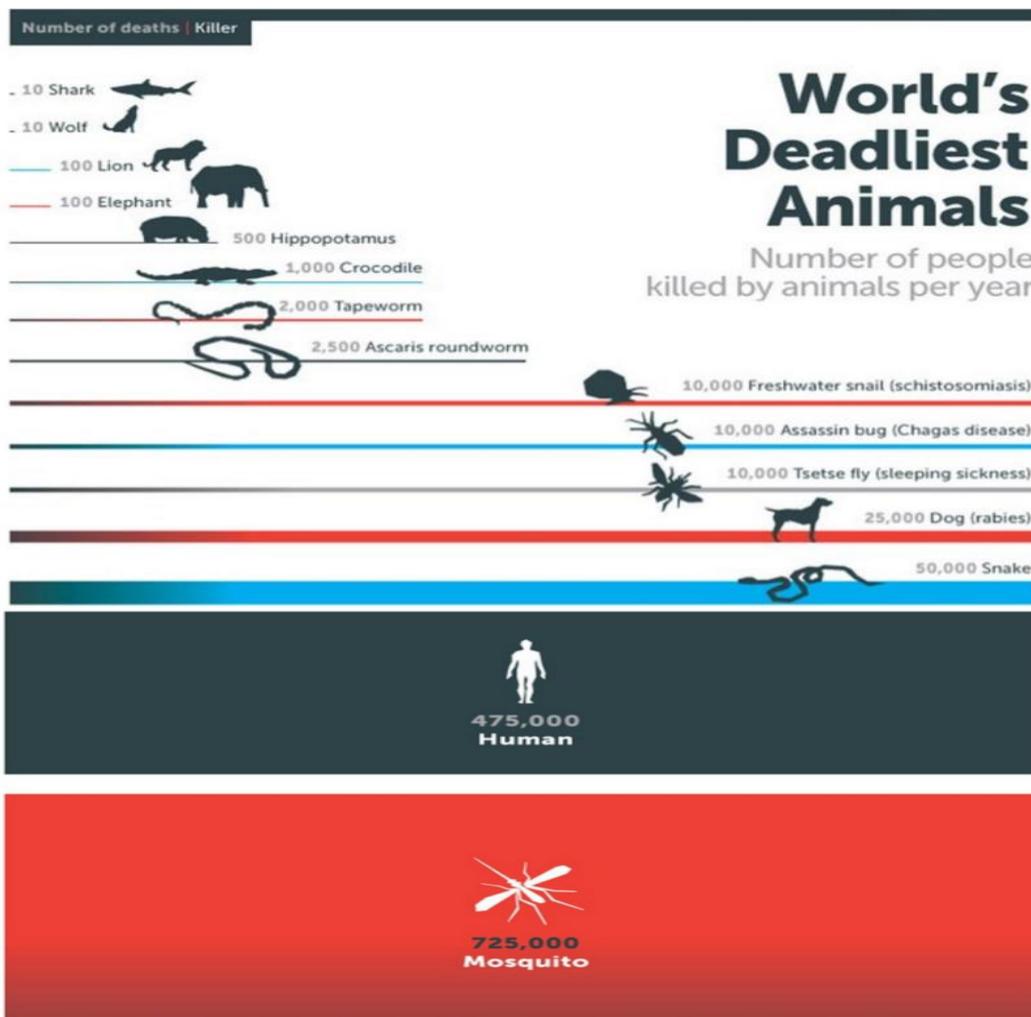


Figure 24 : Classement des animaux les plus meurtriers pour l'Homme dans le monde, et par an. Le moustique, puis l'Homme et enfin le serpent sont les 3 animaux sur le podium (12).

« *Affaires comme des entrepreneurs de pompes funèbres, rusés comme des prêteurs sur gages, inévitables et sûrs d'eux comme des politiciens* », c'est ainsi que les décrivait en 1927 William Faulkner, romancier et nouvelliste américain (13).

A l'origine, les zoonoses étaient des maladies qui décimaient uniquement la population animale. Mais après de longues années d'adaptation des germes à l'Homme, cette barrière inter-espèces a finalement été franchie, et les pathogènes sont devenus rapidement une menace pour l'humanité. Aujourd'hui les moustiques handicaperaient quelques 200 millions de personne par an (14).

Qui sont ces tueurs transmis par le moustique ? Principalement *Plasmodium*, l'agent du paludisme (ou malaria) et les Arbovirus. Ces derniers sont appelés de la sorte car ce sont des virus portés par des arthropodes hématophages. Les Arbovirus sont donc de loin les agents pathogènes les plus inoculés à l'Homme. Parmi eux, on trouve le virus responsable de la Dengue et du Chikungunya, véhiculés par deux principaux moustiques : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. La dengue constitue aujourd'hui un exemple représentatif des maladies dites émergentes. Le premier cas de Dengue répertorié date de 1954, aux Philippines. Aujourd'hui, on compte plus de deux milliards et demi de personnes désormais exposées aux virus de la dengue.

De même pour le Chikungunya, dont les cas ont commencé à être répertoriés en 1953, date à laquelle le virus a été isolé pour la première fois. Ce virus n'était à la base « que » sur le territoire Africain Subsaharien, mais très vite, il s'est répandu à l'ensemble du Sud-Est Asiatique. Malheureusement, là où le virus se contente des zones forestières en Afrique, en Asie, il prolifère bien plus rapidement dans les zones urbaines. Le caractère invasif d'*Aedes albopictus* a fait que ce moustique a pu envahir d'autres parties de notre Monde, et notamment les pays de l'Europe du Sud. C'est donc en septembre 2007 que le Chikungunya est arrivé en Italie, touchant 300 personnes dans la région de Ravenne. Cette invasion a donc ouvert la porte de nos frontières françaises et en 2010, deux cas de Chikungunya ont été recensés dans le Sud-Est de la France (2). En 2016, c'est le virus Zika qui faisait parler de lui. S'étendant à une vitesse folle de l'Amérique du Sud jusqu'en Outre-mer, il menaçait le monde entier. En Février 2016, l'OMS a ainsi décrété une « urgence de santé publique de portée mondiale », et, dès cette date, une surveillance épidémiologique de l'infection au virus Zika dans l'Europe a été mise en œuvre, jusque début 2017, date de fin d'épidémie. Entre juin 2015 et mars 2017, plus de 2000 cas de virus Zika ont été confirmés, rapportés par 21 pays de l'Union Européenne. La France a compté plus de 1000 cas, la majorité ayant été contractée en Guadeloupe, Martinique et Guyane française, les trois départements les plus touchés lors de cette épidémie (15).

Enfin, l'une des maladies les plus graves transmises par les moustiques et connue depuis l'antiquité chinoise (environ 2700 av JC) reste le paludisme. Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimé à 228 millions de cas en 2018. Ce chiffre est plutôt stable depuis au moins 4 ans. Cependant, bonne nouvelle, la mortalité associée au paludisme aurait baissé : 405 000 décès en 2018, contre 416 000 en 2017 et presque 600 000 en 2010. Les enfants de moins de 5 ans sont malheureusement les plus vulnérables, et donc les plus touchés par ce parasite (16). Pour ce qui est des larves du moustique *Anopheles*, vecteur du paludisme, leurs différents gîtes sont extrêmement variés, ce qui leur permet de s'étendre rapidement. Ces gîtes larvaires peuvent être retrouvés en eaux douces ou saumâtres, au soleil ou en forêt ombragée, avec ou sans végétation dressée, il existe aussi des gîtes naturels comme les marais et les marécages, les trous d'arbres de rochers, mais aussi des gîtes anthropiques comme les citernes, les puits, pouvant même aller jusqu'aux traces de pneus sur le sol ou les empreintes de pas humains (3).

Toutes ces adaptations à la vie de l'Homme et à ce que l'Homme a fait de l'environnement depuis des millions d'années est à la fois, une des plus grandes frayeurs pour notre Humanité, mais également une des plus belles leçons de vie données à l'Homme aujourd'hui (Figure 25).

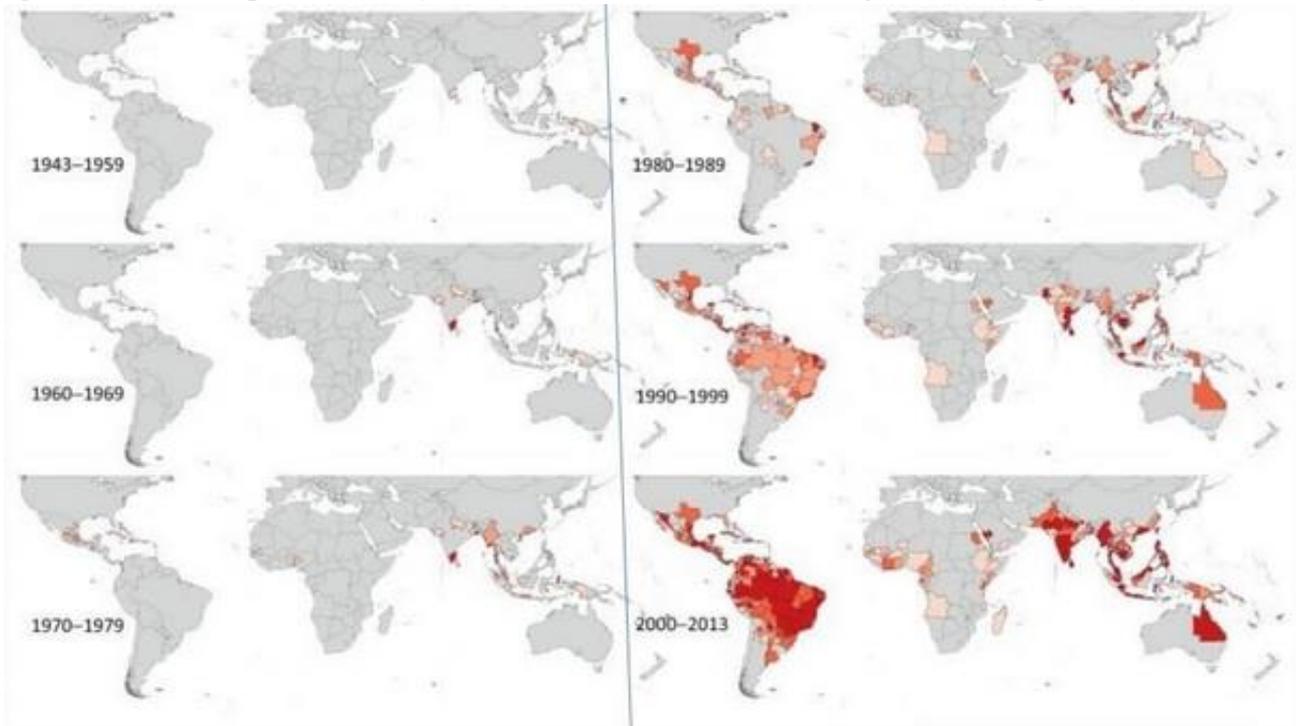


Figure 25: Carte des maladies infectieuses vectorielles dans le monde, et au cours du temps. Le moustique prend de plus en plus d'ampleur, et donc la transmission de maladies vectorielles aussi.

2.1.2. Qu'est-ce qu'une maladie à transmission vectorielle ?

Les maladies à transmission vectorielle sont des maladies infectieuses transmises par des arthropodes, le plus souvent hématophages. Ils assurent une transmission active d'un agent infectieux responsable de maladie.

Ces maladies sont de trois types distincts :

- Maladies parasitaires comme le paludisme,
- Maladies bactériennes comme la peste,
- Maladies virales comme la dengue, ou le chikungunya.

Les agents infectieux sont transmis par les moustiques bien spécifiques à chaque espèce : le paludisme par certains anophèles, la dengue par le genre *Aedes*. À la suite de ce repas sanguin infectant, l'agent infectieux se réplique dans le vecteur pendant une durée qui peut aller de 5 à 15 jours. Cette réplification est appelée cycle extrinsèque. A l'issue de ce cycle, le vecteur, ici moustique, peut transmettre la maladie à un hôte : l'Homme ou l'animal (17). Le moustique peut être à la fois lieu de prolifération, de transformation et de transport de l'agent infectieux (17).

Selon l'OMS, l'impact global des maladies dans le monde est en partie la conséquence de ces maladies à transmission vectorielle. Malheureusement, les Hommes ne sont pas les seuls touchés. La production animale est aussi sérieusement victime de ces maladies (comme la trypanosomose animale, la fièvre catarrhale du mouton ou la fièvre de la vallée du Rift). Les maladies à transmission vectorielle ont ainsi des effets non seulement sur la santé, mais aussi sur le développement socio-économique de la planète.

Aujourd'hui, beaucoup de maladies émergentes sont des maladies à transmission vectorielle (Tableau 2), du fait des perturbations que l'Homme fait subir à nos écosystèmes, dont le réchauffement climatique. En effet, les changements écologiques sont susceptibles de modifier l'aire de répartition de certains pathogènes et/ou vecteur et donc de faciliter la propagation de la maladie (Figure 26). Ceci est une des nombreuses conséquences des changements écologiques de la planète (18)

Vecteurs	Maladies
<i>Anopheles</i>	Paludisme, filariose lymphatique
<i>Culex</i>	Filariose lymphatique, encéphalite japonaise,
<i>Aedes</i>	Filariose lymphatique, fièvre jaune, dengue hémorragique, Zika, Chikungunya

Tableau 2 : Maladies transmises par des moustiques (OMS, 1999) (18).

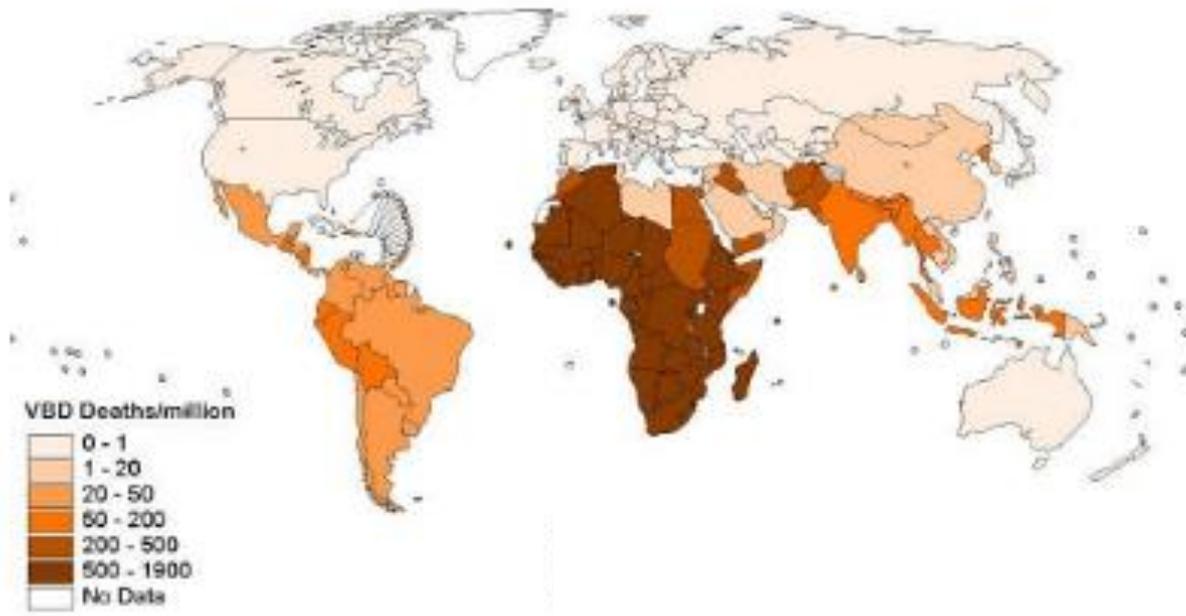


Figure 26: Mortalité attribuée aux maladies à transmission vectorielle (OMS, 2004) (18)

2.1.3. La vie est une association

Il faut tout d'abord savoir qu'aucun être vivant ne vit seul. Tout au long de sa vie, il sera en permanence en « collaboration » plus ou moins importante à d'autres organismes, voire micro-organismes. Leurs interactions sont bien spécifiques, et sont distinctes par le degré d'association des deux parties impliquées, de la durée de leurs interactions respectives, mais aussi du caractère bénéfique ou non l'un pour l'un et l'autre. Ceci forme un continuum d'organismes libres, qui ont besoin des uns des autres pour survivre. Symbiose ou parasitisme permettent en réalité de démontrer que l'interaction entre les êtres vivants est essentielle à la vie, et souvent à l'origine de propriétés nouvelles des systèmes ainsi constitués. Ceci peut aller des microbiotes qui habitent chacun des êtres

vivants, jusqu'aux parasites qui infectent un hôte jusqu'à perturber sa santé (19). Ici, dans notre sujet, c'est l'histoire d'un mélange à trois : le moustique, le parasite et l'Homme.

Le parasitisme est en réalité une interaction entre deux êtres vivants, sauf que pour l'un, elle est bénéfique, pour l'autre, elle est néfaste. En fait, si l'un des partenaires de l'interaction découvre le moyen d'utiliser à ses fins l'autre, il en devient alors son parasite. Le parasite exploite certaines ressources fournies par l'être vivant parasité, qu'on appelle l'hôte. A titre d'exemple, dans l'interaction lionne-antilope (prédation), il y a un échange d'énergie et seulement d'énergie. Mais dans les systèmes parasite-hôte (parasitisme), lorsque l'hôte survit, la durée de l'interaction est tout autre : les deux organismes vivent ensemble, et leurs informations génétiques à chacun s'expriment ainsi côte à côte durablement dans une minuscule portion d'espace (19).

Des 2 millions d'espèces eucaryotes qui habitent notre planète, environ 30% seraient des parasites. La « *parasitofaune* » la plus connue et la plus étudiée serait celle des Hommes, et constituerait pas moins de 179 espèces de parasites différentes, parmi lesquelles 35 sont strictement spécifiques à *Homo sapiens* (19). Le rôle joué sur le monde des êtres vivants par les parasites est énorme. Pour les évolutionnistes, ce modèle parasite-hôte soulève de nombreux questionnements sur le parasitisme, sur les dynamiques évolutives des interactions, jusqu'aux conséquences sur les espèces hôtes. Le succès du mode de vie parasitaire n'a jamais été modifié depuis des milliers d'années puisqu'il est plus que simple et efficace : un hôte offre, à tout organisme qui sait l'exploiter, non seulement habitat et nourriture, mais aussi un moyen efficace de dissipation. De plus, le parasite est doté d'une faculté d'adaptation exceptionnelle : si les conditions de croissance de son hôte ne sont pas optimales (alimentation, croissance), il est susceptible d'ajuster son développement (19).

En plus de se nourrir ardemment de son hôte, le parasite peut aussi le manipuler. Chez certaines espèces hôtes, certaines manipulations parasitaires conduisent l'hôte à avoir un comportement suicidaire. Par exemple, la sauterelle est une des nombreuses victimes de cette manipulation. Les vers, nématomorphes, dont la forme adulte vit dans l'eau, oblige la sauterelle à rejoindre le milieu aquatique afin que ce vers adulte puisse se reproduire. Grâce à cette noyade finale, le vers nématomorphe peut donc terminer son cycle de vie (19).

2.2. Où sont-ils ?

2.2.1. Un peu d'histoire

L'endroit où commence cette histoire est le cœur des forêts profondes, africaines ou asiatiques.

Au cœur de ces forêts, il y a un singe. Le singe est infecté par un virus depuis quelques temps maintenant, et a fini par s'habituer à ce microscopique partenaire de vie. Ces deux partenaires vivaient presque en harmonie, ou du moins, en bonne intelligence. Mais un jour arrive la femelle moustique, qui n'a qu'une simple obsession : se gorger de sang pour développer ses œufs. Vous connaissez la suite, la femelle pique donc le singe, et aspire donc le virus porté par ce dernier. Une fois arrivée à satiété, la femelle moustique se prend d'une pulsion de gourmandise, et termine son repas sur un autre singe. Elle transmet donc le parasite à cet autre singe (1).

Cette ronde entre les moustiques et les singes a duré des millénaires, sans qu'aucun Homme ne s'en aperçoive. Mais malheureusement, cette ronde à deux finit un jour par incruster un troisième parti : l'être humain. Et comment ?

Trois raisons peuvent l'expliquer :

- 1) C'est l'Homme qui vient au moustique dans la forêt,
- 2) C'est le singe qui vient à l'Homme
- 3) C'est le moustique qui change d'hôte

Dans les trois cas cités ci-dessus, on comprend que le moustique s'adapte ainsi à d'autres hôtes afin de pouvoir perdurer dans le temps et accroître son nombre de repas sanguins. Et c'est ainsi comme ça, qu'un beau jour, la ronde de la forêt s'est agrandie, et a fait naître des virus que nous connaissons si bien : La fièvre jaune, la Dengue, le Chikungunya, et le Zika (1).

Parlons un peu des vigneron. Aujourd'hui, la tendance est à l'alcool « léger », et la clientèle des vins préfère un degré d'alcool plus bas que celui que nous avons connus bien avant. Comment les vigneron peuvent-ils alors empêcher les vins de dépasser un taux d'alcool de 12 voire 13° ?

Non, il n'est pas question de mettre de l'eau dans le vin, mais bien d'aller s'installer ailleurs : on va planter là où il fait moins chaud. Puisque tout réchauffement augmente le taux de sucre des raisins, et comme l'alcool vient du sucre, toute augmentation de sucre entraîne un surplus d'alcool. Les vigneron déménagent alors plus haut, en altitude. En fait, cette nouvelle répartition géographique du vin n'entraîne pas qu'une baisse de son degré d'alcool. Ce déménagement raconte la même histoire que celle des maladies : le réchauffement affecte *tout* le vivant. Les vignes sont suivies par les champignons, qui remontent donc aussi : l'oïdium se dépose sur les feuilles et les déforme. La vigne se meurt : odeur de pourriture qui rend rapidement toute vinification obsolète. Mais ce n'est pas tout,

les insectes aussi suivent le chemin. Prenons l'exemple de la Cicadelle, qui fait partie de la famille des cigales. Cette Cicadelle est très souvent porteuse d'un parasite, qui, lorsqu'il est déposé sur la feuille de vigne à cause de l'insecte qui se nourrit de la sève, la feuille finit par mourir, et la vigne finit par expirer (1). Aucun malfaisant de ce type n'avait un jour pensé à s'aventurer dans nos terres françaises, si froides. Mais la douceur grandissante de nos hivers actuels leur a ouvert les portes vers de nouveaux horizons. Aujourd'hui, il est fortement probable que le réchauffement climatique influence certains rythmes biologiques (1,20) :

- Réduction du temps nécessaire au développement des œufs des moustiques femelles, ce qui diminuerait le temps entre les repas sanguins et ce qui augmenterait aussi la fréquence de ces repas
- Réduction de la durée de la période d'incubation de l'agent infectieux à l'intérieur du moustique et donc du temps nécessaire aux moustiques pour devenir porteurs de formes infectantes
- Augmentation de la durée de vie des moustiques, conséquence donc d'une plus grande possibilité de piqûres durant leur vie. (21)

Mais ce ne sont que des hypothèses. Il faut tout de même rappeler qu'au XVII^{ème} siècle, des décennies de grand froid ont frappé le monde, et le paludisme à l'époque frappait déjà une bonne partie de l'Europe. Il y a donc d'autres explications que le réchauffement climatique. La plus évidente est celle de notre développement économique. En effet, beaucoup de moustiques responsables de maladies vectorielles graves prospèrent dans ces noyaux sanitaires et sociaux que sont les villes aujourd'hui, où se concentrent des millions de personnes. Habitats insalubres, égouts à ciel ouvert, petites flaques se trouvant dans les brisures des rues mal entretenues... Seule la maîtrise du cycle de l'eau permet de chasser les moustiques de leur gîte, cycle qui va de sa circulation jusqu'à son évacuation. Avec le dérèglement climatique, cette maîtrise est de plus en plus compliquée à mettre en œuvre. De plus notre climat se dérègle et notre monde enchaîne les périodes de sécheresse ultime, suivie par des inondations meurtrières, et rien n'est plus propice aux larves que ces étendues grandissantes d'eau stagnante (1). Il y a donc un paradoxe fascinant : l'eau, source de vie, est la première matrice de maladie (1).

2.2.2. Ampleur et diversité des maladies transmises par le moustique

Encore plus de la moitié de la population mondiale vit dans des zones où les moustiques du genre *Anopheles* et *Aedes* sont présents. Pourtant, les efforts de lutte contre les moustiques sont plus qu'importants et sont en constante évolution, afin d'éviter des flambées épidémiques. (22) Aujourd'hui, l'émergence des maladies vectorielles a pris une ampleur inquiétante pour la vie quotidienne, le tourisme et la santé humaine. Sur la période entre 2000 et 2016, la hausse des températures a réduit la productivité des travailleurs en zones rurales, mais a, par ailleurs, agrandi le champ d'action du moustique porteur de la Dengue, augmentant ainsi sa facilité à transmettre la maladie. Le nombre de malades est multiplié par deux quasiment tous les 10 ans (23).

Les moustiques causent aujourd'hui près de 800 000 décès chaque année par la transmission d'une gamme extrêmement diversifiée de maladies. Comme dit précédemment, il y a un lien de cause à effet entre les conditions climatiques et l'ampleur des maladies transmises par le moustique, ce qui délimite des zones géographiques à risque et une certaine saisonnalité de transmission. Environ 3 500 espèces de moustiques sont distinguées dans le monde, mais toutes ne peuvent pas transmettre d'agent pathogène. La star des moustiques transmetteurs est le genre *Aedes*. Ce sont les moustiques les plus prolifiques en termes de transmission de pathogènes aux humains. En effet, ils peuvent transmettre plus de 20 pathogènes capables d'infecter l'Homme, plus particulièrement *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* transmettant la Dengue, le Chikungunya, le virus Zika et la fièvre jaune. Ces deux espèces du genre *Aedes* sont plus largement réparties à l'échelle mondiale que toutes autres espèces de moustiques transmetteurs, (Tableau 3) (21).

Maladies transmises	Nombre de pays touchés
Dengue	111
Chikungunya	106
Zika	85
Fièvre jaune	43

Tableau 3 : Nombre de pays touchés par les virus transmis par *Aedes aegypti* et *A. albopictus* entre 1952 et 2017 (21).

Le genre *Anopheles* transmet également l'une des maladies les plus importantes chez l'humain : le paludisme. A ce jour, on compte jusqu'à 41 espèces différentes d'anophèles vecteurs de la malaria. Ces espèces sont responsables de la transmission du paludisme dans 87 pays, dont la plupart sont concentrés en Inde et en Afrique (21).

Les voyages à l'étranger sont devenus maintenant monnaie courante. Rien qu'en France, en 2017, environ 5 millions de français ont effectué un voyage vers l'Afrique, l'Amérique, l'Asie et l'Océanie pour des raisons personnelles (24). Il n'est donc pas surprenant que des résidents français, par exemple, rentrent souvent au pays avec des maladies exotiques contractées à l'étranger, les plus courantes étant le paludisme et la dengue. En 2018, les cas de paludisme importés en France métropolitaine sont en nombre élevé. Ce nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 5 280 cas en 2018, stable par rapport à 2017 (25).

2.3. Le Zika

2.3.1. Généralités

En Ouganda, petit pays frontalier du Kenya, se trouve une forêt, en partie utilisée pour la recherche sur le moustique. Tout commence en 1932, lorsqu'une violente épidémie de fièvre jaune attaque cette partie Est de l'Afrique. La fondation américaine Rockefeller décide alors d'apporter son soutien en proposant comme terrain d'étude cette petite forêt. Cette forêt porte alors le nom de Zika, sans lien avec le virus qui sera découvert bien plus tard. Et cette forêt devient alors le premier endroit du monde où sont menées les enquêtes sur trois types de relation (1) :

- Parasites et virus
- Insectes et virus
- Hôtes et virus

En fait, on cherche à savoir qui pique qui, où et à quelle heure dans la forêt.

Ce n'est qu'en 1947 qu'on découvre un nouveau virus inconnu qu'on appelle alors le virus Zika. Pour l'anecdote, *Zika* signifie « qui pousse mieux, plus vite et plus haut qu'ailleurs », ce qui colle très bien avec la forêt mais aussi avec le virus. Les chercheurs de l'institut UVRI (Uganda Virus Research Institute) qui sont devenus propriétaires de cette forêt ont donc conçu un bâtiment à plusieurs niveaux, dont la hauteur dépasse celle des arbres. Leur devise : « pour connaître le comportement des moustiques, il faut savoir à quelle hauteur piquent les différentes espèces ». A chacun des niveaux, les moustiques sont attrapés et identifiés. Il y a également des animaux à l'intérieur de ces étages, surtout des singes, qui sont volontairement piqués par ces moustiques. S'il y a un agent infectieux transmis, il est donc analysé et mis en lien avec le type de moustique vecteur. Puis le virus Zika s'est fait oublier quelques décennies. En même temps, il n'est pas réellement pertinent de s'intéresser à des symptômes tels que la fièvre, la fatigue, les maux de tête, plutôt

communs dans les pays chauds. Et puis, la guérison survient plutôt rapidement, alors pourquoi s'en préoccuper ? Mais plus tard ce très discret virus fait parler de lui en 2007, où une épidémie se déclare en Polynésie. Ce n'est pas le diagnostic qui choque, mais plutôt l'extension de l'épidémie : plus des $\frac{3}{4}$ de la population sont touchés. Et c'est en 2013 qu'il touche la Polynésie française : Tahiti, Moorea, l'archipel des Marquises. On se rend compte alors que bon nombre de patients consultent pour les mêmes symptômes : éruptions cutanées, fièvres, terribles fatigues... Des prélèvements de sang sont organisés, et non, ce n'est pas la dengue qui est revenue, mais le virus d'une ancienne souche oubliée : le Zika. Il n'est pas si impressionnant finalement, malgré l'ampleur de l'épidémie, les gens peuvent vite reprendre leur travail, ou de retourner à la plage ou les deux d'ailleurs. L'alerte sérieuse est donnée à la fin de l'année 2013, quand on découvre de plus en plus de troubles neurologiques graves. En quatre mois, plus de 42 cas de paralysie progressive appelée syndrome de Guillain-Barré sont diagnostiqués. Le virus Zika continue son périple et en 2015, plus de 2 millions de cas sont suspectés au Brésil. On établit alors le lien entre virus Zika, et microcéphalie chez le nouveau-né. (1) Le 1^{er} février 2016, l'OMS déclare le problème comme « une urgence de santé publique de portée internationale ». (26)

Le 16 mai 2016, Le virus Zika est en couverture du Time. Dans cette édition, il est notifié que 40 millions d'Américains voyagent chaque année dans un pays touché par ce virus, et dans ces 40 millions de personnes, pas moins de 500 000 femmes enceintes(1).

Aujourd'hui, plus de 2 milliards de personnes vivent dans des zones potentiellement exposées au Zika. Cette expansion n'est pas prête de s'arrêter, puisqu'elle est intimement liée en partie à notre mode de vie (Figure 27). C'est ce que nous allons détailler dans le chapitre suivant (27).



Figure 27 : Carte du Monde représentant les prévisions d'expansion du virus Zika (27).

2.3.2. Le moustique, le virus Zika et l'Homme

La question est : de quoi a besoin le virus pour se propager ? Il faut bien évidemment l'un de ses deux vecteurs : *Aedes aegypti*, ou *Aedes albopictus*. Mais il faut aussi que ses deux vecteurs aient des conditions optimales de vie. Ces conditions, dans le monde des humains, sont plutôt simples à additionner : température suffisamment élevée, des zones urbaines et des précipitations importantes. C'est dans ces conditions optimales que les moustiques se reproduisent frénétiquement car la chaleur accélère l'incubation des œufs. Par exemple, à 25°C, le temps d'incubation des œufs est de 14 jours. Mais si on augmente la température de seulement 3°C, le temps d'incubation passe à 10 jours (27).

Même le virus lui-même prospère lorsqu'il fait plus chaud car il remonte du système digestif du moustique contaminé jusqu'à la salive plus rapidement. On sait aussi maintenant que l'eau stagnante favorise la ponte des œufs. Cette eau est laissée par la pluie mais aussi à cause de l'activité humaine. Enfin, rien que la densité grandissante de la population humaine attire le moustique ; en effet, il est effectivement plus intéressant de vivre dans un endroit où notre source de nourriture est illimitée. (27)

Grâce à ces critères d'expansion du virus, mais aussi aux données épidémiologiques déjà connues, les chercheurs de l'université d'Oxford et de l'Institut de métrologie sanitaire et d'évaluation à Seattle ont identifiés les régions où les moustiques pourraient le mieux se reproduire. Dans cette carte du monde, on peut voir les zones en jaunes qui sont les zones où les critères sont extrêmement favorables à la circulation du virus, mais sans cas rapportés pour l'instant.

Le virus Zika fait partie de la famille des Flavivirus, transmis par les moustiques. Les Flavivirus sont des petits virus à enveloppe, doté d'un génome constitué d'un ARN simple brin positif. Cet ARN traduit des polyprotéines composées d'environ 3 400 acides aminés (28). Cette famille comprend aussi celui de la Dengue. Les moustiques vecteurs du genre *Aedes* sont des moustiques qui piquent en général en journée, avec un pic d'activité aux heures précoces du matin ainsi qu'en fin d'après-midi et début de soirée.

Pour le moment, on ne connaît encore que peu la durée d'incubation du virus chez l'Homme, mais elle serait autour de quelques jours seulement. Les symptômes sont extrêmement ressemblant à ceux d'autres arbovirus comme la dengue : fièvre, éruptions cutanées, possible conjonctivite, douleurs musculaires et articulaires, céphalées. Ces symptômes restent, pour la plupart du temps, bénins, et s'estompent au bout de quelques jours (entre 2 et 7 jours) (29).

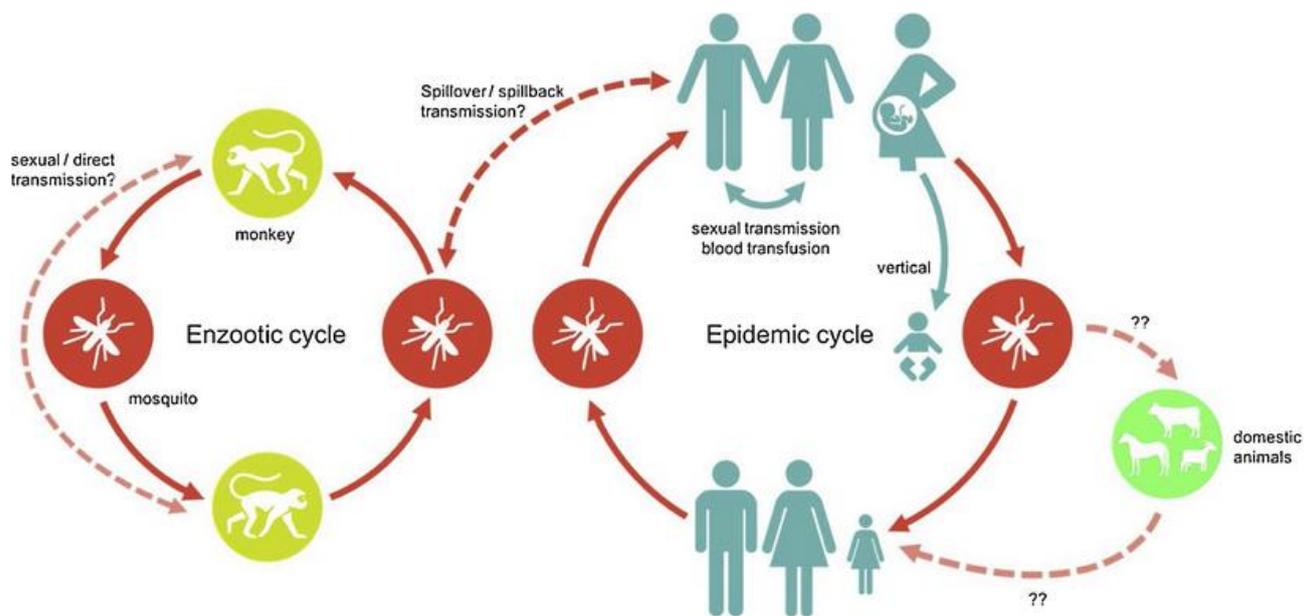


Figure 28: Différentes voies de transmission du virus Zika (30).

La figure 28 montre les différentes voies de transmission du virus Zika ; l'Homme est infecté par le moustique vecteur, représenté par les flèches rouges (Figure 30). Les humains se contaminent entre eux par relations sexuelles, de la mère à l'enfant ou par injection de sang contaminé. Le fait que le moustique puisse se nourrir de plusieurs hôtes différents, ici l'Homme en bleu, et le singe en vert, permet l'ouverture du deuxième cycle qui comprend les Hommes, et donc l'expansion de la contamination (Figure 28) (30).

Si on s'intéresse d'un peu plus près à ce qui se passe dans notre corps infecté, on découvre que le virus Zika modifie la morphologie de nos cellules, jusqu'à leur propre implosion. Leur cycle de multiplication a lieu principalement dans le réticulum endoplasmique (RE) de la cellule (Figure 29).

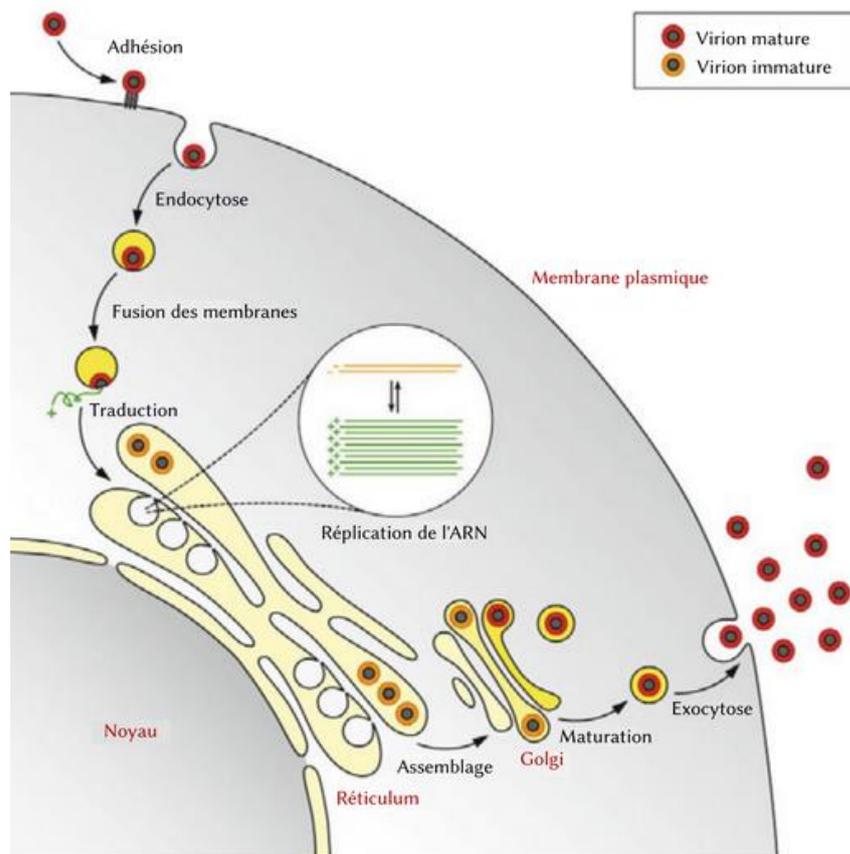


Figure 29 : Le cycle viral des flavivirus dont fait partie le virus Zika (31).

Dans la figure 29, on voit plusieurs étapes dans le développement du virus :

- 1) Le virus Zika est un virus enveloppé, son attachement à l'enveloppe de la cellule induit son internalisation dans la cellule.
- 2) Il y a alors fusion de la membrane virale avec celle de la cellule attaquée, ce qui libère l'ARN viral dans le cytoplasme de la cellule.
- 3) L'ARN viral est alors traduit en cytoprotéines, qui subira quelques modifications et clivages pour devenir productrices de protéines virales, essentielles à la réplication du virus.
- 4) L'assemblage du virus se fait à l'intérieur du RE, pour être ensuite transportés par l'appareil de Golgi.
- 5) C'est dans l'appareil de Golgi que la protéine virale produite est clivée, donnant ainsi naissance à des virions matures capables de fusionner.
- 6) Ces virions matures et infectieux sont alors relargués dans la circulation.

Dans ces étapes à l'intérieur de la cellule, la réplication du virus perturbe le bon fonctionnement de la cellule, jusqu'à induire leur mort. En fait, cette interaction conduit à une modification morphologique de la cellule, jusqu'à son implosion et donc à la mort de la cellule (Figure

30).

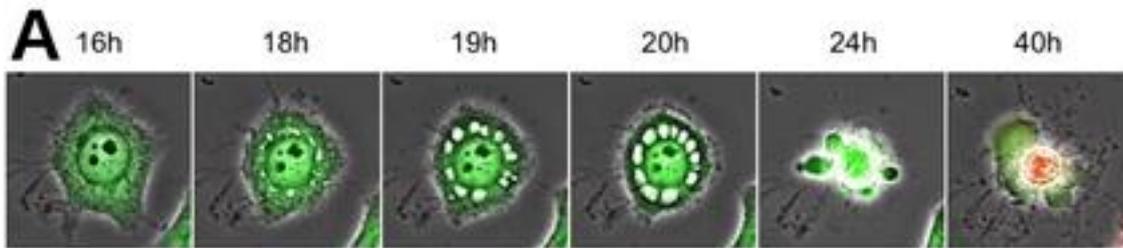


Figure 30 : Effet cytopathique du virus Zika sur des cellules épithéliales observé en temps réel par vidéo-microscopique. Des cellules humaines ont été volontairement infectées par le Zika et filmé de façon microscopique pendant 40h suivant l'infection. A 40h, la cellule meurt (31).

Le diagnostic se fait sur la base des symptômes du virus Zika, communs à d'autres arboviroses, mais aussi et surtout sur des antécédents de voyage. La virémie est en général de courte durée, mais importante et c'est cette virémie que l'on va détecter lors du diagnostic du Zika. La virémie est détectée par RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) qui présente une spécificité et une sensibilité excellentes. Mais puisque cette virémie est courte (environ 7 jours), on peut aussi utiliser, tardivement, la virurie, qui, elle, est détectable pendant 15 à 30 jours et la charge virale y est environ cent fois plus importante que dans le sang. Pour la virurie, on utilisera la PCR. Depuis peu, et surtout dans les cas maternels où l'on retrouve une infection fœtale sévère témoignant d'une répllication virale importante dans le fœtus (et/ou le placenta), on peut utiliser la technique ELISA ou l'immunofluorescence afin de mettre en évidence les IgM et IgG anti-Zika. C'est le diagnostic sérologique (26).

Le problème principal du virus Zika reste ses complications. Il y en a deux principales : le syndrome de Guillain-Barré, et la microcéphalie. (29)

1. Le syndrome de Guillain-Barré est une atteinte des nerfs périphériques, ce qui entraîne une paralysie progressive, débutant le plus souvent par les jambes. Cette paralysie remonte ensuite vers les muscles thoraciques, puis les nerfs de la tête et du cou. La plupart du temps (85%), les patients atteints récupèrent leurs capacités physiques au bout de 6 à 12 mois. En fait, dans le syndrome de Guillain-Barré, c'est la gaine de myéline qui entoure les nerfs périphériques qui est atteinte. Cette myéline assure en

temps normal le bon fonctionnement des nerfs et donc la transmission des informations nerveuses. Dans le syndrome de Guillain-Barré, la myéline est altérée voire détruite, c'est ce qu'on appelle la démyélinisation. Cette démyélinisation entraîne alors une altération de la transmission du signal nerveux, ce qui entraîne les sensations anormales au niveau des muscles, et les symptômes de faiblesses musculaires. Si la transmission tend à être totalement bloquée, la paralysie peut survenir (32).

2. La microcéphalie est une malformation néonatale, transmise de manière materno-fœtale, définie par une taille de la tête beaucoup plus petite que la norme (Figure 31). S'en suit une croissance insuffisance du cerveau, et ainsi, des troubles du développement (apprentissage, perte d'audition, problèmes visuels, notamment). Cette évolution peut également être bénigne et le développement se fait alors de façon entièrement normale (33). Les capacités de diagnostic par échographie de la microcéphalie sont optimales si cette échographie est pratiquée à la fin du deuxième trimestre, à environ 28 semaines, ou au cours du troisième trimestre (33). C'est au premier trimestre de grossesse que la transmission du virus au fœtus est la plus problématique car pendant cette période, le Zika peut traverser le placenta plus facilement et atteindre ainsi le fœtus. Il perturbe alors le système nerveux du futur bébé, alors en pleine croissance (34).

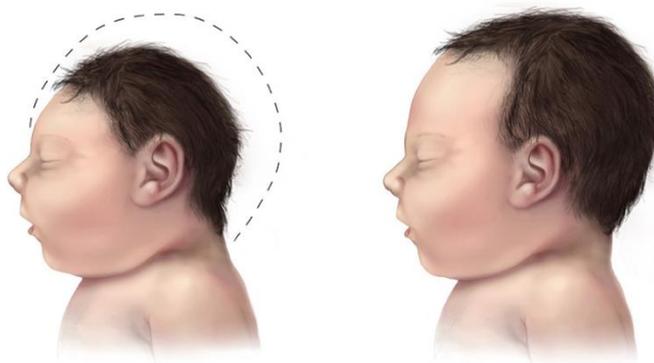


Figure 31 : À gauche, un nourrisson souffrant de microcéphalie, à droite, un nourrisson sain. (35)

Le nouveau-né naît alors avec une circonférence du crâne inférieure à 32 cm. Le syndrome du Zika congénital est aujourd'hui décrit chez le nourrisson. Ces nouveau-nés ne présentent pas seulement une microcéphalie, mais aussi une *cutis gyrate* : la croissance de la peau : la diminution de

la croissance du cerveau et de la boîte crânienne fait vase communicant avec la continuité de la croissance de la peau sur la tête : ce qui crée des plis au niveau du crâne, qu'on appelle plis du scalp, fortement augmentés ici. En plus de ces symptômes physiques, on trouve des anomalies neurologiques comme l'hypertonie, spasticité, hyperréflexie, irritabilité, convulsions. L'imagerie anténatale et post-natale démontre une atteinte globale et massive du cerveau, et massive. La mortalité in utéro et néonatale sont augmentées, ainsi que le nombre de fausses couches. Dans 80% des cas, la maladie reste bénigne. Les symptômes sont peu spécifiques : éruption maculo-papuleuse parfois prurigineuse, conjonctivite, fièvre plutôt modérée, arthralgies et myalgies céphalées (26).

Les stratégies de dépistage de l'infection Zika pendant la grossesse diffèrent selon la région endémique dans laquelle on se trouve, ainsi qu'en fonction de l'exposition, la durée d'exposition et l'intensité d'exposition lors d'un voyage, ou lors d'un rapport sexuel à risque. La Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique (SSGO) a fait part de ses recommandations sur le dépistage de la femme enceinte en zone à risque en juin 2016 via une lettre d'experts (26). En effet, la SSGO propose aux patientes enceintes en provenance d'un pays où la transmission est active de se faire dépister.

Plusieurs cas de figure :

- Si la patiente enceinte n'a pas de symptômes ou s'ils datent de plus de 21 jours : il faut attendre d'être à 4 semaines du retour de voyage pour effectuer des sérologies dans l'urine et le plasma.
- Si les symptômes datent de moins de 21 jours, les prélèvements sont effectués dès la première consultation. Ils seront à nouveau effectués un mois plus tard.

Dans tous les cas, il est fortement recommandé d'effectuer un suivi échographique qui commence avec un premier examen au plus tôt à 4 semaines du retour, et pas avant 16 à 18 semaines d'aménorrhées. Si le résultat du test est positif ou douteux, ce suivi échographique se fera toutes les 4 semaines jusqu'au terme de la grossesse. Si le test est négatif, on fera tout de même une échographie de contrôle au 3^{ème} trimestre. Enfin, si la femme est symptomatique, il faudra dans l'impératif écarter d'autres diagnostics grâce à des sérologies TORCH : Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpès (26).

2.3.3. Traitement et prophylaxie

La prise en charge est générale et symptomatique : repos, médicaments contre l'état fébrile, antalgiques et antihistaminiques si prurit. A l'heure actuelle, il n'existe encore ni traitement spécifique

ni vaccin. La présentation clinique est proche de celle des autres arboviroses transmises par cette espèce de moustique (Dengue et Chikungunya). Aux vues des risques hémorragiques de la Dengue sur lesquels nous reviendrons plus bas, il est proscrit de donner des anti-inflammatoires non stéroïdiens et antiagrégants plaquettaires lors de ce type de symptômes (26).

Le plus important, c'est la prophylaxie et, de toutes manières, il est vivement déconseillé aux femmes enceintes de voyager dans les pays où l'endémie est active (Figure 32). De même, il faut dissuader les couples d'essayer de faire un bébé immédiatement après le retour d'une zone d'épidémie : au moins attendre plusieurs mois. Enfin, il est fortement conseiller aux hommes dont la femme est enceinte, et de retour d'une zone d'épidémie, d'avoir des rapports sexuels protégés jusqu'au terme de la grossesse (26).



Figure 32 : Carte des pays et territoires avec transmission active du virus Zika. (26)

Beaucoup d'équipes médicales internationales se sont unies sur plusieurs niveaux de connaissances pour répondre dans l'urgence à cette épidémie de Zika. La récolte des données qui a déjà été faites depuis quelques temps a permis une avance considérable sur les connaissances du lien entre maladie et malformations fœtales. Mais il y a encore beaucoup de questions : l'infection fœtale d'une femme enceinte asymptomatique est-elle moins sévère ? Y'a-t-il d'autres atteintes fœtales pas encore diagnostiquées ? Y'a-t-il un rôle des co-infections s'il y en a, et de quelle manière ? Existe-t-il des facteurs de risque maternels prédictifs d'une atteinte fœtale sévère ? La population pourrait-elle acquérir une immunité de masse un jour ? Les seules recommandations pour éviter la maladie à l'heure actuelle sont les gestes simples des zones endémiques : protection anti-moustiques, habits clairs et longs, moustiquaires etc.

Les recherches d'un vaccin sont en cours, mais, selon l'OMS, l'infection au virus du Zika serait immunisante, ce qui signifie qu'on ne peut pas contracter deux fois ce virus (36). Nous expliquerons cet aspect de manière plus détaillée en troisième partie.

2.4. Le Chikungunya

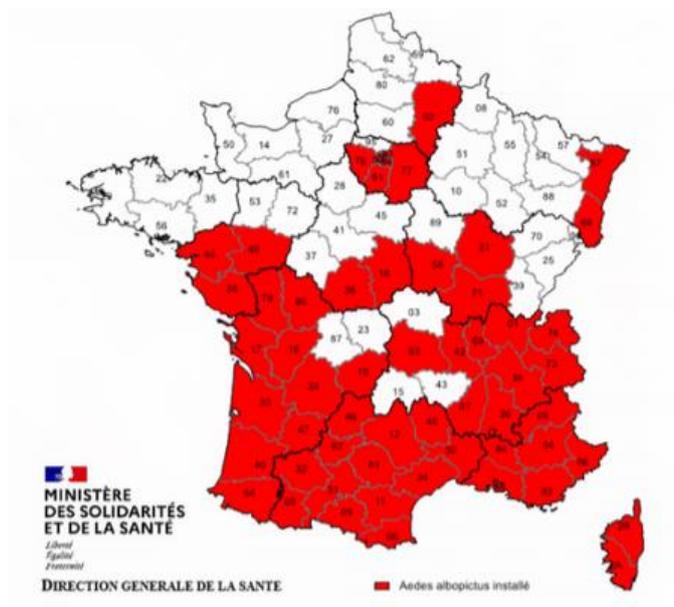
2.4.1. Généralités

Tout d'abord, que veut dire « *Chikungunya* » ? C'est grâce à la langue Makonde, parlé par un peuple bantou d'Afrique australe, que nous trouvons la signification : « qui se recourbe et se recroqueville », ou encore « maladie de l'homme courbé », « maladie qui brise les os ». (2)

Le virus du Chikungunya est donc un arbovirus qui se transmet de personne à personne, par des piqûres de moustiques du genre *Aedes* : *Aedes aegypti* ou *A. albopictus* (ce dernier aussi appelé moustique tigre). Encore une fois, c'est donc une maladie à transmission vectorielle. On parle ici d'Alphavirus. Les alphavirus appartiennent au genre Arbovirus, de la famille des *Togaviridae*. Les alphavirus ont un génome constitué d'un seul brin d'ARN à polarité positive et la longueur totale du génome varie entre 11 000 et 12 000 nucléotides (37). Ce virus a été isolé pour la première fois en Tanzanie en 1952 (38).

En France en 2019, 58 départements sont colonisés par le moustique tigre, sur les 96 départements de métropole (Figure 33).

Figure 33 : Carte des départements où l'installation d'*Aedes albopictus* est connue au 1^{er} janvier 2020 (39).



Pourquoi ce moustique tigre arrive-t-il à coloniser si rapidement nos territoires plus tempérés par rapport à d'autres vecteurs qui se contentent, pour l'instant, de rester en zone tropicale ? Le tigre, nom gentiment prêté par le majestueux félin, est en réalité moderne. Il préfère les villes aux campagnes, et au lieu de piquer la nuit comme la grande majorité de ses congénères, il piquera plutôt en journée : l'aube ou le crépuscule. De plus, ce tigre est extrêmement prolifique : plus de 70 œufs tous les trois jours et la durée de vie de la femelle tigre est assez longue : 29 jours à 25°C, 32 jours à 30°C. C'est donc la raison pour laquelle on le trouve autant dans nos départements français (Figure 33) et que sa colonisation n'arrête pas de croître (Figure 34).



Figure 35 : Moustique tigre (*Aedes albopictus*) (36)

Bientôt, aucune partie de l'Europe ne pourra lui échapper. Le tigre est également malveillant : il pourrait prendre n'importe quel sang chaud de n'importe quelle espèce, mais c'est le nôtre qu'il préfère. Le tigre est aussi dangereux qu'il est petit : il peut porter et donc inoculer une bonne trentaine de virus différents en zone tropicale. Quelle chance pour nous, en zone tempérée, il se contente, pour l'instant, de la dengue et du chikungunya. Le tigre est également un voyageur malin : plusieurs moyens de se déplacer. Le bateau et l'avion ? Pourquoi pas, mais il peut aussi pondre ses œufs dans des vieux stocks de pneus. Des traces d'eau y stagnent perpétuellement, et ces traces sont impossibles à retirer. En plus de ça, les œufs du tigre, comme ceux de tous les *Aedes* sont enveloppés de chitine formant une coque imperméable, résistante et souple (1).

Le chikungunya est donc présent en Afrique, Asie et dans le sous-continent indien (Figure 36). Pendant des années, les infections humaines en Afrique sont restées assez basses, mais au début d'année 2000, une flambée massive s'est produite au Congo, et en 2007 au Gabon. Au niveau du continent indien, les îles de son océan ont été vivement touchées en février 2005 et cette épidémie nous a apporté les premiers cas de chikungunya en Europe en 2007. L'Inde a été fortement touchées entre 2006 et 2007, comme plusieurs autres pays de l'Asie du Sud. Depuis 2005, L'Inde, les Maldives, L'Indonésie, et la Thaïlande ont signalé presque 2 millions de cas. L'Europe a donc été touchée en 2007 au Nord-Est de l'Italie. Là, près de 200 cas ont été enregistrés. C'est dans ces périodes-là

Lorsqu'un Homme est infecté par le virus et que le virus s'y réplique, on dit qu'il est en phase virémique. C'est lors de cette phase virémique qu'un moustique vient le piquer et emporte donc avec lui le virus. Le virus ainsi digéré va se multiplier à l'intérieur du moustique pendant environ 10 jours. Cette phase de multiplication est appelée phase extrinsèque. Une fois cette phase terminée, le moustique peut alors transmettre le virus et donc infecter une nouvelle personne après une nouvelle piqûre. Pour le chikungunya, la phase virémique commence 1 à 2 jours avant le début des signes cliniques et dure jusqu'à 7 jours après. C'est pendant cette période qu'un autre moustique peut piquer l'homme infecté et ainsi réinfecter un autre Homme sain (40).

Tout comme la famille des Flavivirus dont fait partie le virus Zika, la famille des alphavirus a aussi son cycle de réplication, similaire à celui du Zika. Il y a aussi une internalisation du virus par endocytose, mais le récepteur cellulaire reste encore inconnu. La synthèse des protéines virales se fait de la même manière, et l'assemblage des nucléocapsides pour donner naissance aux virions au niveau de la membrane plasmique se fait aussi après le passage dans l'appareil de Golgi. Le virus peut, de manière beaucoup plus rare, être transmis par transfusion sanguine ou pas la greffe d'un organe ou de cellules. Ce virus peut provoquer plusieurs types de maladies : aiguë, subaiguë ou encore chronique. Tout d'abord, le chikungunya débute par un accès brutal de fièvre, souvent accompagné de douleurs articulaires. Comme la Dengue et le Zika, il y a d'autres symptômes communs : myalgies, céphalées, nausée, fatigue et éruption cutanée. L'arthralgie est invalidante au début des symptômes, mais diminue petit à petit au cours des jours suivants, voire semaines suivantes. Cette arthralgie touche principalement les petites articulations : poignets, doigts, chevilles, pieds). Ces douleurs articulaires sont aussi fréquemment accompagnées de douleurs musculaires importantes. La grande majorité des patients ont une rémission complète assez rapidement, mais dans d'autres cas, les douleurs articulaires persistent plusieurs mois, et même encore plusieurs années. Cette maladie se manifeste en général 4 à 8 jours après la piqûre de moustique, mais cette fourchette peut augmenter : 2 à 14 jours après la piqûre (40,42).

En 2005, l'épidémie survenue sur l'île de la Réunion a rendu la forme neurologique du chikungunya moins rare que ce qu'on pouvait penser auparavant. Ces formes neurologiques sont des méningo-encéphalites ainsi que des atteintes des nerfs périphériques. Ces atteintes graves sont majoritairement décrites chez la personne âgée, chez les immuno-déficient, chez les nouveau-nés ou encore in utero lors de l'infection de la mère (42).

Pour le diagnostic du virus, une démarche est recommandée par un plan ministériel « anti-

dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole » (38) :

- De J0 à J5 (à partir de l'apparition des signes cliniques) : RT-PCR
- De J5 à J7 : RT-PCR et sérologie
- A partir de J7 : sérologie uniquement (recherche IgG et IgM) avec un deuxième prélèvement de confirmation minimum 10 jours après le premier.

C'est pour cette raison qu'il est primordial d'identifier avec précision la date de début des signes cliniques afin de savoir quelle démarche d'analyse il faut mettre en place. Il est toujours mieux de s'y prendre le plus tôt possible (avant J7) car les tests par RT-PCR sont beaucoup plus spécifiques que les tests sérologiques (IgG et IgM). Les IgM sont détectables dès le 5^{ème} jour après l'apparition des symptômes et son taux reste décelable jusqu'à 2 à 3 mois (Figure 40). Les IgG vont apparaître quelques jours après les IgM et vont eux, persister toute la vie. Lorsque le premier prélèvement sérologique met en évidence des IgM, il est impératif de confirmer l'infection par un deuxième prélèvement au moins 10 jours après. A ce moment-là, le diagnostic de l'infection au virus du chikungunya sera confirmé s'il y a des IgG dans ce deuxième prélèvement, ou si le taux d'IgG est au moins 4 fois plus élevé que dans le premier prélèvement s'il y avait présence d'IgG (38).

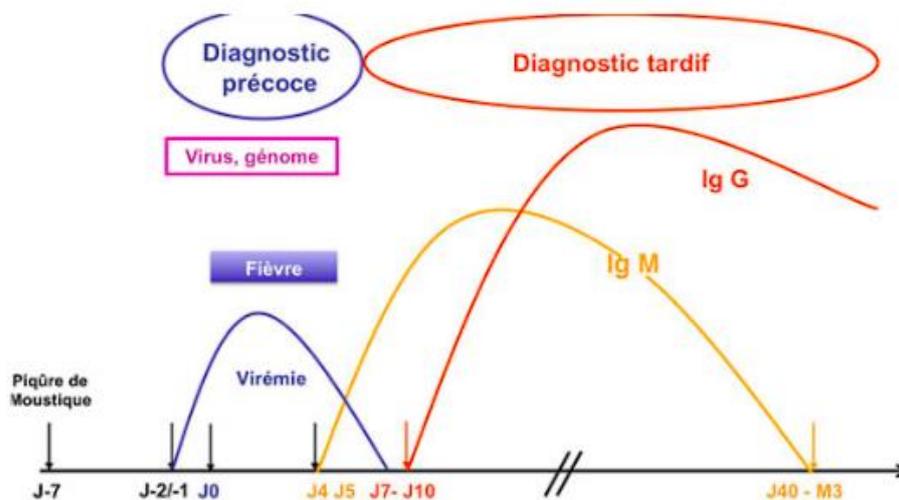


Figure 37 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une infection par le virus du chikungunya. Ici, à J0, c'est l'apparition des signes cliniques.

2.4.3. Traitement et prophylaxie

A l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament spécifique qui permette de guérir la maladie.

Le seul traitement proposé est un traitement symptomatique : antipyrétiques, analgésiques, et anti-inflammatoires. On peut aller jusqu'à la corticothérapie dans les formes sévères d'évolution subaiguë ou chronique (40).

En termes de prophylaxie, la prévention est à la fois collective et individuelle et repose sur la lutte anti-vectorielle. Nous commençons petit à petit à connaître les habitudes de vie, les préférences d'*Aedes aegypti* et *A. albopictus*, il est donc logique de savoir comment les éviter. A l'échelle individuelle, seuls quelques gestes sont primordiaux et peuvent donc faire la différence : répulsifs cutanés, vêtements longs et clairs, insecticides sur vêtements et moustiquaires, et ça, toute la journée puisqu'on a bien compris qu'*Aedes* n'est pas du genre à faire comme tout le monde : il peut piquer à l'aube comme au crépuscule. Collectivement, des épandages précautionneux d'insecticides et une élimination des gîtes larvaires potentiels est mis en place avec quelques difficultés, nous y reviendrons en troisième partie. Comme dit précédemment, l'eau est source de vie, mais aussi source de ces maladies (42). La proximité des habitations avec les sites de reproduction des vecteurs constitue un sérieux facteur de risque pour le chikungunya, mais aussi pour la transmission d'autres maladies. Les personnes voyageant dans des zones à risque doivent prendre des précautions élémentaires, décrites précédemment. (40) Tout comme le Zika, nous reviendrons plus en détails sur ces moyens de prévention individuelle et collective en troisième partie.

Il n'existe actuellement ni vaccin ni traitement préventif contre l'infection par le chikungunya. Aujourd'hui, il est presque certain que toute personne qui a été infectée une seule fois, acquiert naturellement une immunité durable de plusieurs années. Cependant, ce qui peut toutefois revenir régulièrement, ce sont les douleurs articulaires qui peuvent, elles, persister sous forme de périodes aiguës sur des périodes de temps variables. Mais ces douleurs sont indépendantes d'une réinfection par le virus (43).

2.4.4. Discussion avec des victimes du Chikungunya

Pendant l'écriture de ma thèse, j'ai trouvé qu'il serait judicieux de discuter avec des anciens patients infectés par ce virus et de leur demander leur ressenti sur l'infection. J'ai donc fait la connaissance de Madame A, Madame B ainsi que de Madame G sur les réseaux sociaux, grâce à une page internet destinée aux victimes de virus tels que le virus du Chikungunya.

Mme. A, 47 ans, a attrapé le chikungunya en Thaïlande, entre fin janvier et début février 2019. Puisque Madame n'a pas été impressionnée par la tonne de moustiques présents là-bas, et qu'au contraire, elle a plutôt trouvé qu'il n'y en avait pas beaucoup par rapport à ce bel endroit qu'elle habite, la côte d'Azur, elle a choisi de ne pas forcément y prêter attention, et ne s'est donc pas protégée. Apparemment, sur la côte d'Azur, elle est envahie par les moustiques tigres, au point de ne pas pouvoir profiter du jardin comme bon lui semble. Après une agréable journée de bateau en Thaïlande, Mme A s'est aperçue avoir de grosses plaques rouges très prurigineuses au niveau du dos. On pense d'abord au gilet de sauvetage.

Puis le soir, après un dîner au restaurant de l'hôtel, Mme A a commencé à se sentir mal : nausées, fatigue etc. On pense aussi à une mauvaise alimentation, à quelque chose de « pas très frais ».

Et puis le spectacle commence alors : durant la nuit, une forte montée de fièvre, des diarrhées et surtout, de très fortes douleurs articulaires. Pendant 2 longues journées, Mme A a dû rester au lit souffrant de douleurs articulaires dans les pieds, chevilles, mains, poignets et même hanches qui l'ont empêchées de bouger et de se lever. Il lui fallait plus de 30 minutes pour rejoindre la salle de bain, avec l'aide de ses enfants. Finalement, ne voyant pas de diminution des symptômes, Mme A a décidé de se rendre à l'hôpital le plus proche où des tests ont été faits : sans grande surprise, elle souffrait donc du Chikungunya. Avec une prescription d'Ibuprofène et d'Etoricoxib, Mme A a difficilement terminé ses vacances, continuant d'avoir des difficultés à marcher, des petits boutons roses sur tout le corps, mais aussi et surtout une très grosse fatigue. Le petit côté positif de l'histoire, c'est que le traitement a soulagé ses douleurs.

Mais c'est là qu'arrive le passage de son histoire qui m'a le plus décontenancée.

On pense qu'après des vacances gâchées, des longues nuits de douleurs, une fois rentrée en France, le virus se serait calmé. Détrompez-vous. Pour Mme A, ce ne fut que le commencement : impossibilité de reprendre le travail une fois de retour en France. Mme A n'avait plus de force, mais elle avait aussi toujours des douleurs aiguës au niveau des pieds, mains, poignets, genoux etc. Après avoir essayé d'arrêter l'Arcoxia® suivant les indications de son généraliste, Mme A a senti les douleurs articulaires flamber de plus belle, et l'a donc repris. Deux mois d'arrêt maladie avec des douleurs vives, surtout la nuit. « *Vraie souffrance pour sortir de mon lit* » me confie-t-elle, « *il me fallait 15 minutes pour que mes articulations se dérouillent, mes pieds ont pelés comme si j'avais pris un coup de soleil, le moindre mouvement était une vraie torture : aller aux toilettes, se baisser pour s'asseoir sur la cuvette, se laver, s'habiller. La seule chose qui me soulageait c'était de rester au soleil sur ma*

chaise longue, la chaleur me faisait du bien. » Heureusement que Mme A habite sur la côte d'Azur, dans le Nord, nous n'aurions pas eu la même chance au mois de février... Finalement, après 2 mois d'arrêt maladie, Mme A a pu reprendre son travail d'aide-soignante, mais toujours avec des difficultés articulaires, des douleurs au réveil qui, heureusement s'estompaient durant la journée.

Au mois de mai, son médecin généraliste de Mme A lui a proposé d'arrêter l'Arcoxia®. Mais malheureusement, le virus n'avait pas encore dit son dernier mot, et les douleurs articulaires de madame se sont accentués de manière à ce que la question ne se pose plus : on continue l'Arcoxia®. Ce n'est qu'au mois d'août, que les douleurs se sont estompées presque définitivement, et que Mme A a pu enfin arrêter l'Arcoxia®. Pourquoi « presque définitivement » ? Parce-que Mme A n'est pas encore sortie de cette bataille entre elle et ce microscopique virus : dès qu'il fait froid ou que Mme A a de la température, les douleurs reviennent, l'obligeant à rester couchée. Si le virus était un Homme, il pourrait être assigné en justice pour harcèlement... Fort heureusement, le retour en France de madame s'est fait en période hivernale, donc pas de moustique à l'horizon. Sinon, c'était mise en quarantaine par son médecin généraliste.

Mme A a souhaité donner son point de vue sur la prévention de ce virus. Elle m'a dit qu'en regardant sur internet, la première nuit de ses symptômes, elle a compris qu'elle était en pleine zone d'épidémie de chikungunya. Elle m'a confiée avoir été très choquée qu'aucune info n'ait pu être trouvée quelque part à ce sujet. Pour elle, ce serait pour éviter de faire fuir les touristes.

Ni l'agence de voyage, ni son médecin traitant chez qui elle est allée avant le voyage, ni à l'arrivée, personne ne l'a prévenue. Elle aurait mis de l'anti-moustique, je peux vous l'assurer...

J'ai aussi pu discuter avec Mme B, la cinquantaine, qui a aussi été victime du Chikungunya. Elle s'est fait piquer en Martinique, en Octobre 2014, lors d'un voyage privé.

Par rapport à Mme A, Mme B avait des sprays anti-moustiques dans sa valise, et les a utilisés... Mais ça n'a pas suffi. Les symptômes sont apparus durant la troisième semaine de son séjour : « Fièvre à 40°C, nausées, articulations bloquées, éruption de boutons sur le corps comme la scarlatine, et tout ça pendant 5 longs jours. » Elle a pu profiter d'une période d'accalmie d'un mois, mais les douleurs articulaires ont repris et ne se sont alors plus jamais arrêtées. A son retour, Mme B a été dirigée vers le service du Professeur Simon, expert international du Chikungunya à l'hôpital Laveran de Marseille par l'Agence Régionale de la Santé. Plus tard dans mon récit, nous y reviendrons puisque j'ai pu lui poser plusieurs questions (*j'espère qu'il va me répondre un jour...*). Après 2 ans de Congé Longue Maladie, Madame a pu reprendre son travail en Mi-Temps thérapeutique fractionné pour 360 jours.

Plusieurs traitements ont été testé sur Mme B. aujourd’hui, Madame est sous Méthotrexate (depuis 2016 puisque les symptômes ne diminuaient pas), Prednisone, acide folique, et paracetamol codéiné et fait de la kinésithérapie 4 fois par semaine. Aujourd’hui, Mme B est corticodépendante et immunodéprimée et ses effets post Chikungunya sont une polyarthrite rhumatoïde invalidante. Lorsque je lui demande les conclusions qu’elle a tirées de cette expérience, elle me répond simplement qu’un moustique tigre a bouleversé sa vie et celle de son entourage. Elle a gentiment accepté de me parler de l’association dans laquelle elle fait partie, l’ACCA (Association Ciotadenne Contre l’*Aedes Albopictus*) qui lutte contre la reproduction du moustique tigre. Nous reviendrons sur leurs différents moyens de lutte et leurs nombreuses discussions en troisième partie.

Enfin, j’ai pu faire la connaissance de Mme S.G, qui a été victime du Chikungunya en juillet 2015, lors d’un voyage à l’île Maurice. Début août, Madame a souffert d’épisodes de vertiges, et de vomissements violents. Son passage aux urgences l’orienta vers un ORL. Puis en septembre 2015, des douleurs articulaires surtout au niveau des mains et des pieds ont commencé à l’handicaper. Après de multiples prises en charge différentes et de nombreux médecins spécialistes consultés jusqu’en août 2017, soit 2 ans après, le 4^{ème} généraliste auquel madame s’adressait lui diagnostiqua un Chikungunya avec une sérologie positive de confirmation. La prise en charge, apparemment mal connue des différents généralistes consultés l’entraîne alors vers le seul centre de Référence du Chikungunya en France à Marseille, créé par le Professeur Fabrice Simon. Cette première consultation avec ce professeur se déroule en novembre 2017. Après une deuxième stratégie de traitements qui comprend : Diclofénac 100, Esoméprazole et Paracétamol, Madame voit enfin ses symptômes diminuer, mais ils ne disparaissent pas et elle croit bien qu’ils ne disparaîtront jamais. Madame S.G me dit que sa qualité de vie est complètement altérée, et que cette maladie ne touche pas seulement ses articulations devenues maintenant très douloureuses, mais bien son moral aussi.

2.5. La Dengue

2.5.1. Généralités

La Dengue est une maladie décrite depuis le XVIII^{ème} siècle. A cette époque, des épidémies étaient signalées au Caire, à Djakarta, et à Philadelphie, mais aucune ne montrait un caractère grave particulier. Les symptômes sont plutôt ordinaires et non spécifiques, comme pour le Zika et le Chikungunya : fatigue et fièvre. Un peu de repos suffisait pour une guérison optimale. C’est en 1954

que des pédiatres Philippins découvrent un autre type de dengue : les symptômes sont les mêmes que celle décrite auparavant, mais elle s'accompagne en plus d'une forme hémorragique grave. Cette Dengue hémorragique s'étend alors de plus en plus vers l'Asie et devient alors, dans plusieurs pays, la première cause de décès des enfants (1). Comme décrit précédemment, nous savons maintenant que le genre *Aedes* est un moustique vecteur de la Dengue, tout comme il l'est du Zika et du Chikungunya, pique plutôt à l'aube et au crépuscule. L'école devient alors sa cible principale puisqu'elle regroupe les enfants tôt le matin, et ce, jusqu'à 16-17h. C'est donc pour cela que les autorités sanitaires ont commencé à travailler sur cette maladie (1).

D'après l'OMS, l'incidence de la Dengue a fortement progressé dans le monde au cours des dernières décennies. L'OMS compterait aujourd'hui un peu moins de 400 millions de cas de Dengue par an, dont 96 millions présentant des signes cliniques. On estime que 3,9 milliards de personnes sont exposées à la Dengue, dans 128 pays différents, ce qui correspond à plus de la moitié de la population mondiale (Figure 38). En 1970, seuls 9 pays étaient touchés par la Dengue sévère, aujourd'hui c'est plus de 100 pays en Afrique, dans les Amériques, en Méditerranée orientale, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental (44). En France, aux Antilles (Martinique et Guadeloupe), c'est en 2010 que nous avons vu arriver les premiers cas de Dengue. Le bilan fût lourd : 86 000 cas, plus de 1000 hospitalisations et 22 décès. Et ce n'est qu'en septembre 2010, que les premiers cas autochtones ont été recensés en métropole, à Nice. (45) En France, c'est *Aedes albopictus* qui nous transmet la Dengue. Chez les voyageurs, la Dengue devient alors la deuxième cause de fièvre la plus diagnostiquée après le paludisme. (44)

A l'heure actuelle, l'OMS estime que, chaque année, 500 000 personnes atteintes de la dengue sévère nécessitent une hospitalisation. Dans ces 500 000 personnes, la plus grande majorité représente des enfants, et de ces 500 000 personnes, 2,5% en décèdent (44).

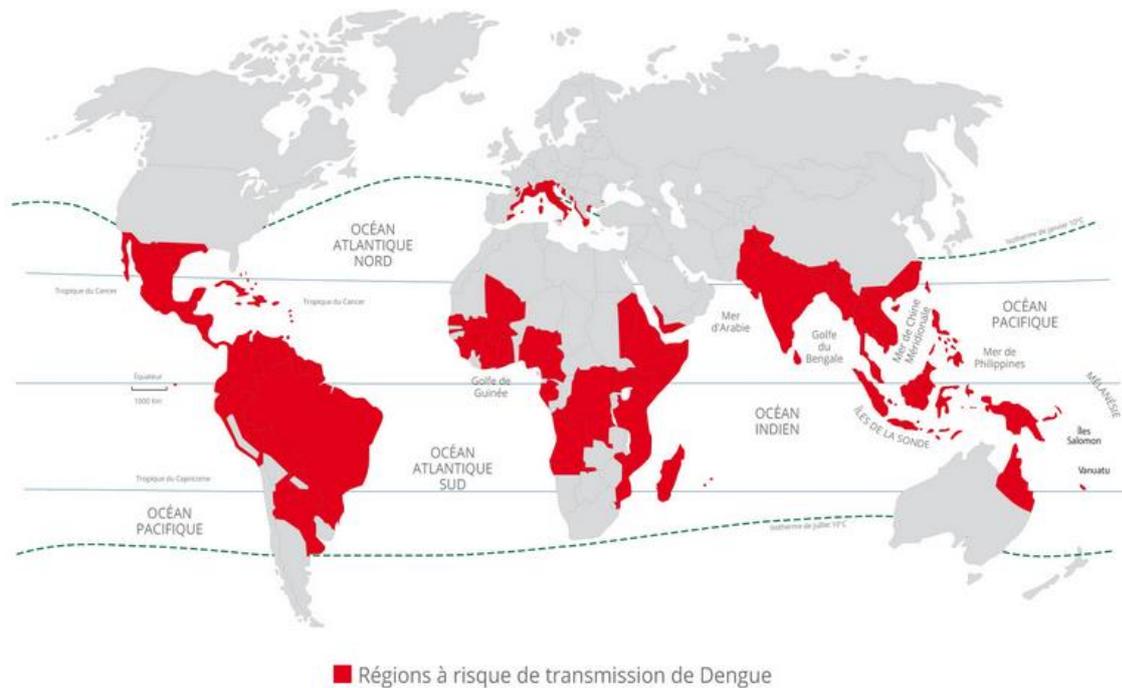


Figure 38: Carte du monde représentant les régions à risque de transmission de Dengue (45)

La Dengue est aussi appelée « grippe tropicale ». C’est une maladie à transmission vectorielle dont le vecteur est le moustique du genre *Aedes* : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Le virus de la Dengue est un arbovirus, appartenant à la famille des *Flaviviridae*, du genre *Flavivirus*, comme le virus du Zika. Mais pour ce virus, il est possible d’acquérir une immunité acquise en réponse à une infection : le virus de la Dengue se répartit en 4 souches distinctes : DEN-1, DEN-2, DEN-3, et DEN-4, et lorsque nous sommes infectés par l’un des sérotypes, nous acquérons une immunité acquise pour ce dernier. Cependant, il est toujours possible d’être infecté par un des trois autres sérotypes au cours de sa vie, et acquérir ainsi une immunité complète. Mais contrairement à ce que l’on pourrait penser, contracter une infection à la Dengue par les 4 sérotypes au cours de sa vie accroît considérablement le risque de développer une Dengue sévère, dite hémorragique. (46) Cette observation s’expliquerait par le phénomène de *facilitation immunologique* : lors d’une première infection au virus de la Dengue, il y a une production d’anticorps dirigés contre le sérotype en cause (DEN-1, DEN-2, DEN-3 ou DEN-4) et ces anticorps assurent alors la protection à vie contre ce sérotype particulier. Mais lors d’une autre infection par un autre sérotype, les anticorps déjà présents ne sont pas capables de neutraliser ce nouveau sérotype et facilite alors sa multiplication dans les monocytes, déclenchant ainsi une réaction inflammatoire intense provoquant un risque accru d’hémorragie par l’augmentation de la perméabilité vasculaire. On en conclut donc que, non seulement une infection par un sérotype donné ne protège pas contre les trois autres, mais une réinfection par un sérotype peut être associée

avec une forme hémorragique (47).

On parle donc de deux Dengue :

- La primaire : première infection par un sérotype du virus de la Dengue
- La secondaire : deuxième infection par un autre sérotype. Le risque de développer la forme grave semble alors plus grand que lors d'une Dengue primaire (48).

La Dengue est aujourd'hui considérée comme une maladie ré-émergente. Elle s'étend de plus en plus sur de nouvelles zones géographiques, se développant de plus en plus dans les zones urbaines, en provoquant des épidémies de plus en plus importantes, tout ça, en conséquence d'une globalisation de l'économie et de l'augmentation des échanges des biens et des personnes (46). La Dengue est donc largement répandue en zones tropicales, avec des variations locales de risque qui diffèrent en fonction des précipitations, la température et l'urbanisation rapide mais non maîtrisée (44).

2.5.2. Le moustique, le virus de la Dengue, et l'Homme.

Le virus de la Dengue est donc transmis par son principal vecteur, le moustique *Aedes aegypti* ; ainsi ce virus se transmet à l'Homme par la piqûre des femelles infectées, lors d'un repas sanguin. Sur le territoire français, *Aedes aegypti* est présent aux Antilles, en Guyane et à Mayotte. *Aedes albopictus* est retrouvé sur l'île de la Réunion, et dans plusieurs départements métropolitains (Figure 35, page 50) (44,48). *Aedes aegypti* vit plutôt en milieu urbain et préfère les sources d'eau stagnantes d'origine anthropique pour se reproduire. Comme dit précédemment pour le Zika et le Chikungunya, les moustiques du genre *Aedes* se nourrissent le jour, plutôt à l'aube et au crépuscule. *Aedes albopictus* est le vecteur secondaire de la Dengue en Asie et s'est propagé en Amérique du Nord et dans plus de 25 pays européens en grande partie à cause du commerce international de pneus usagés (gîte larvaire sur une eau stagnante dans les pneus), et du mouvement des marchandises (par exemple le lucky bambou appelée aussi canne chinoise, plante originaire d'Afrique. Cette plante porte chance à celui qui le reçoit) (44).

En primo-infection, La Dengue est asymptomatique dans 50 à 90% des cas, et, pour ceux qui présentent des symptômes, l'incubation du virus varie entre 2 et 10 jours (44,46–48). Une fois que le moustique est infecté, il peut transmettre le virus toute sa vie. L'Homme est le principal hôte du virus de la Dengue, il permet ainsi sa prolifération et sert ensuite de source de contamination pour les

moustiques encore non infectés. Après l'apparition des premiers symptômes, l'Homme peut transmettre la Dengue par l'intermédiaire d'une piqûre de moustique pendant 4 à 5 jours (au maximum 12 jours). L'apparition des signes cliniques est brutale : forte fièvre (40°C) accompagnée souvent de deux des symptômes suivants : céphalées sévères, douleurs rétro-orbitaires, musculaires, articulaires, nausées et vomissements ou encore adénopathie, éruption cutanée. Les symptômes perdurent la plupart du temps entre 2 et 7 jours et l'évolution est le plus souvent favorable au bout de quelques jours. C'est ce qu'on appelle la phase fébrile. Il existe aussi une forme sévère de la Dengue (appelée aussi Dengue grave ou phase critique). Elle survient dans moins de 1 à 5% des cas symptomatiques. Les signes cliniques graves apparaissent 3 à 7 jours après les premiers symptômes décrits précédemment, mais également en même temps qu'une défervescence thermique : on revient à 38°C. Cette complication est en fait caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant ainsi conduire à des hémorragies pouvant être fatales (44,48). Les hémorragies sont multiples et peuvent être gastro-intestinales, cutanées et cérébrales. Chez les enfants de moins de 15 ans, un état de choc hypovolémique peut s'installer, caractérisé par un refroidissement, une moiteur de la peau, un pouls imperceptible, ce qui signale alors de manière alarmante une défaillance circulatoire. (46) Cette phase critique dure 1 à 2 jours, et une réabsorption progressive des liquides présents dans le milieu extravasculaire se produit dans les 48 à 72h suivantes.

Il existe des signes d'alerte de la maladie. Ces signes d'alertes précèdent la plupart du temps l'état de choc (faiblesse musculaire, vertiges, hypotension orthostatique) et apparaissent vers la fin de la phase fébrile, entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour de la maladie. Des signes comme des vomissements persistants, des douleurs abdominales sévères sont considérés comme indicateurs précoces de la fuite plasmatique et s'aggravent alors avec la progression vers l'état de choc. La léthargie du patient devient alors de plus en plus forte (49).

Plusieurs techniques permettent de diagnostiquer une infection par le virus de la Dengue :

- La recherche de l'ARN viral par RT-PCR, la recherche de l'antigène NS1 (Figure 39) ou encore la culture virale. L'antigène NS1 est une protéine du virus détectée dans le sérum des patients infectés en phase précoce (du 1^{er} au 5^{ème} jour après le début de la fièvre). Pour détecter cet antigène, deux possibilités : ELISA et ICT. Pour l'ICT (immunochromatographie), on se base sur la migration du complexe antigène-anticorps réalisé entre l'antigène détecté dans le sérum du patient, et l'anticorps déjà présent dans le test. Cette migration se fait sur une membrane de nitrocellulose. La recherche de l'antigène NS1 a deux principaux avantages : elle permet le diagnostic

précoce de la Dengue, mais peut aussi être réalisée par la grande majorité des laboratoires d'analyse médicale, contrairement à la RT-PCR qui ne peut être réalisée que dans des laboratoires spécialisés. Ces techniques permettent donc un diagnostic précoce.

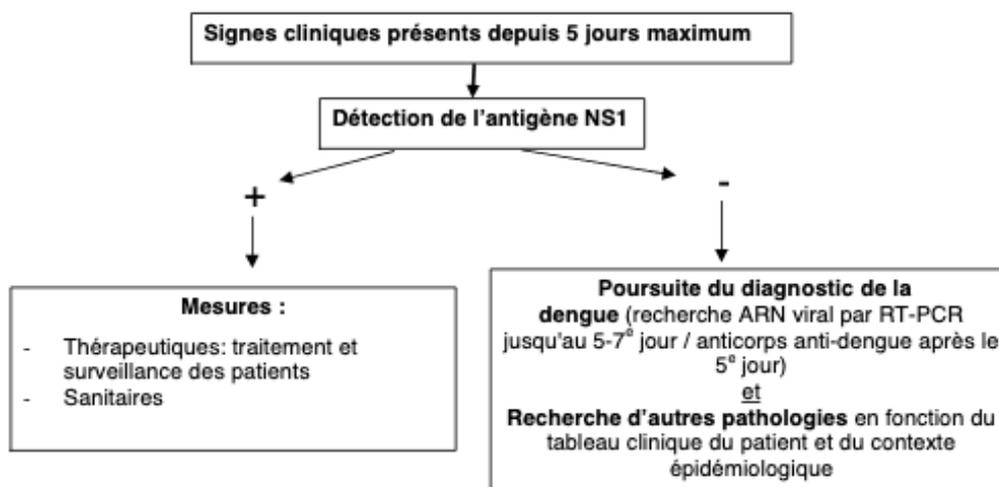


Figure 39: Place de la détection de l'antigène NS1 dans la stratégie diagnostique de la Dengue (50)

- La sérologie : détection des IgM et IgG spécifiques (Figure 43 et 44)
 - Les IgM apparaissent après le 5^{ème} jour des signes cliniques et persistent entre 2 et 3 mois.
 - Les IgG apparaissent plus tard lorsque c'est une Dengue primaire (Figure 40), et en même temps que les IgM quand c'est une Dengue secondaire (Figure 41). Ces IgG pourront être détectés toute la vie.

En présence d'IgG seuls, sans IgM, il faudra déterminer le titre en anticorps (IgG) de façon successive à un intervalle minimum de 10 jours. Si le titre d'IgG augmente, alors on pourra établir le diagnostic de la Dengue. Les tests précoces par RT-PCR ou par recherche de l'antigène NS1 doivent être privilégiés puisqu'ils sont bien plus spécifiques que la sérologie. Il est évident qu'il est primordial de connaître la Date précise de Début de Signes cliniques (DDS) afin de pouvoir guider les examens.

(48)

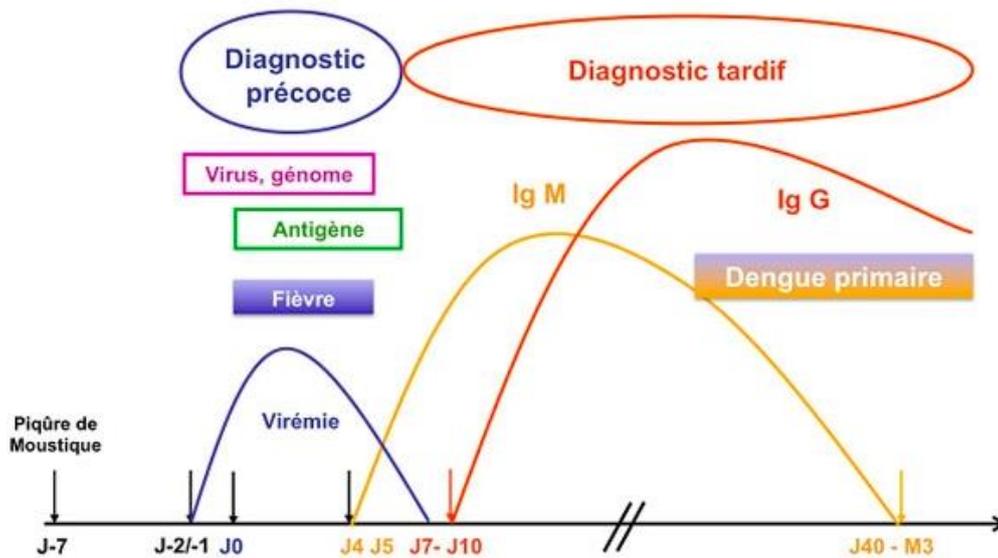


Figure 40 : Cinétique de la charge virale et des IgM et IgG spécifiques au cours d'une Dengue primaire (48).

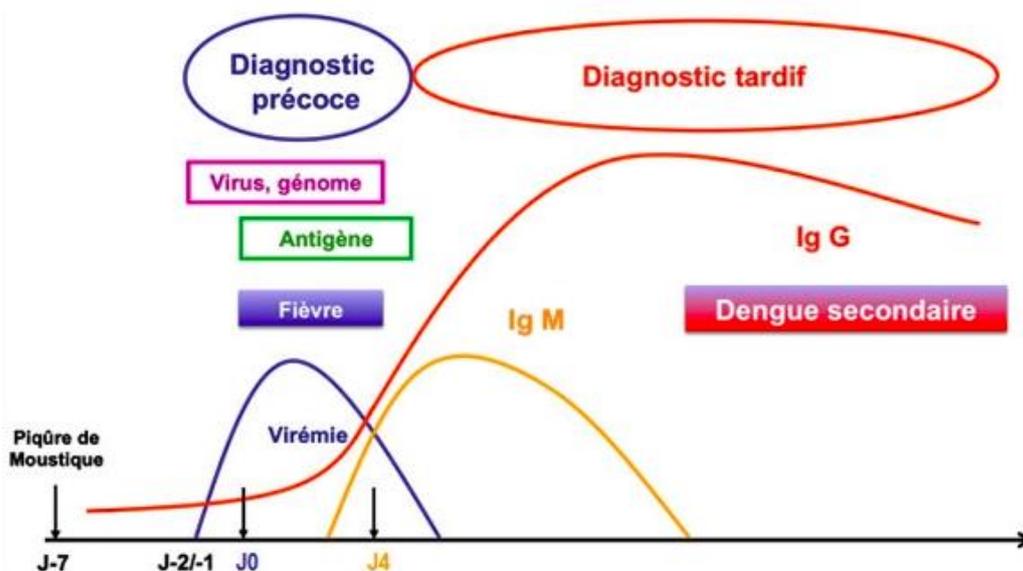


Figure 41 : Cinétique de la charge virale et des IgM et IgG spécifiques au cours d'une Dengue secondaire (48).

Le plan ministériel « anti-dissémination du chikungunya et de la Dengue » recommande la démarche diagnostique suivante :

- Avant le 5^{ème} jour après le début des signes cliniques : RT-PCR (Figure 42)
- Entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour, RT-PCR et sérologie (Figure 42)
- Après le 7^{ème} jour, on ne fera que la sérologie avec un deuxième prélèvement au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement (48).

2.5.3. Traitement et prophylaxie

Tout comme le Zika et le Chikungunya, le virus de la Dengue n'est traité que par un traitement symptomatique. Pour la Dengue sévère, la prise en charge doit être faite par des médecins et infirmiers expérimentés et connaisseurs de cette maladie et de son évolution. Cette connaissance permet aujourd'hui de ramener le taux de mortalité, anciennement de 20% à 1% (44).

La prise en charge de la Dengue comprend plusieurs évaluations de l'état du patient, comme le montre la figure 42 :

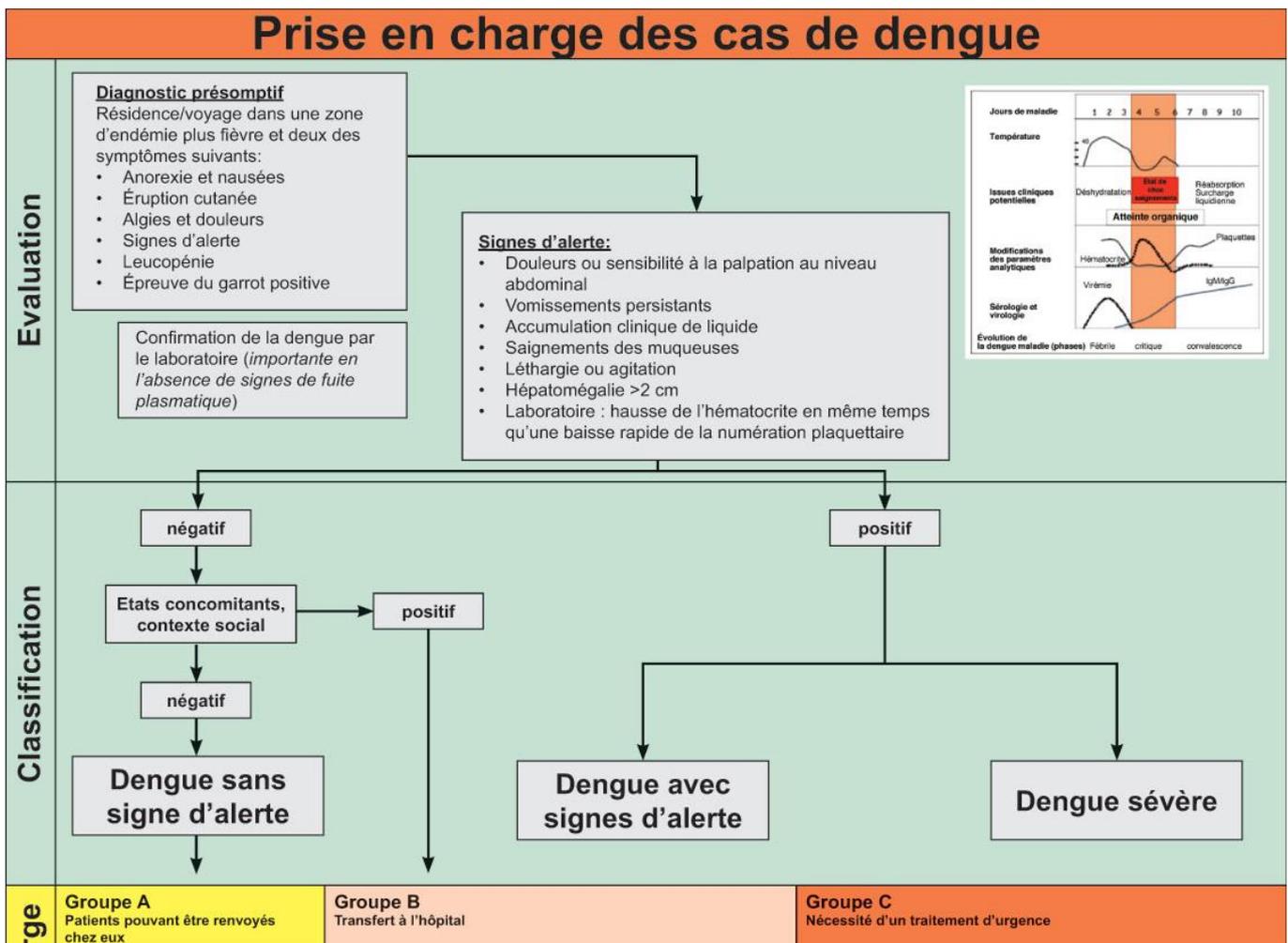


Figure 42 : Algorithme de prise en charge des cas de Dengue (49). Ici, après l'évaluation des signes cliniques et de l'état du patient, on classe les patients en trois groupes : le groupe A sont les patients pouvant être renvoyés chez eux, le groupe B les patients ayant besoin d'un transfert à l'hôpital, et le groupe C les patients nécessitant un traitement d'urgence.

Le tableau 4 détaille la prise en charge de ces trois groupes de patients :

	Traitement	Suivi
Groupe A	<p>On conseille un repos suffisant au lit, de boire beaucoup d'eau. Possibilité de prendre du paracétamol (4g/J max pour un adulte).</p> <p>Les patients ayant un hématicrite stable peuvent rentrer chez eux*.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Examens quotidiens pour surveiller l'évolution de la maladie : baisse de la numération leucocytaire, défervescence, signes d'alerte - Conseiller de revenir à l'hôpital si signes d'alerte apparaissent - Conseils écrits pour la prise en charge : par exemple, une fiche concernant les soins à domicile.
Groupe B	<p>Encourager le patient à boire. Mais s'il ne tolère pas les liquides, on perfuse des solutés isotoniques comme une solution saline à 0,9%.</p> <p>Ensuite, on réévalue l'hématocrite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si il reste au même niveau ou qu'il a un peu augmenté : on continue le même débit de soluté isotonique. Plus l'hématocrite est augmenté, plus c'est grave, et donc plus on augmente le débit de perfusion. - On diminue progressivement le remplissage vasculaire intraveineux lorsqu'on sort de la phase critique (diurèse et/ou absorption de liquides suffisantes, et baisse de 	<ul style="list-style-type: none"> - Courbe de température : il faut une défervescence - Volumes de liquides absorbés et émis - Diurèse, volume et fréquence - Signes d'alerte - Hématocrite, NFS : leucocytes et plaquettes puisque la diminution précoce et progressive des leucocytes et plaquettes pendant la phase fébrile est un indicateur utile de la Dengue.

	l'hématocrite au-dessous de la valeur normale).	
Groupe C	<p>Il y a ici un choc compensé. On commence donc tout de suite la réanimation en perfusant en IV un soluté isotonique de cristalloïdes pendant 1h et on réévalue le patient ensuite.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si l'état du patient s'améliore, on réduit progressivement le débit de perfusion, mais doit être continué pendant 24 à 48h. - Si l'état du patient reste instable, on vérifie l'hématocrite après le premier bolus et si il augmente ou reste élevé, on administre un deuxième bolus de soluté pendant 1h. <ul style="list-style-type: none"> o Si amélioration après le 2nd bolus, on rabaisse le débit. o Si l'hématocrite baisse, c'est un signe d'hémorragie : on fait un test de comptabilité et on transfuse du sang dès que possible. <p>Pour le traitement des hémorragies, on administre un concentré érythrocytaire frais ou un concentré de sang total frais.</p>	

Tableau 4 : Différentes prises en charge des patients souffrant de la Dengue (49).

*Une augmentation de l'hématocrite au-dessus du niveau de référence est un signe d'infection. Cette augmentation apparaît avant les modifications de la pulsion sanguine (qui amène vers le choc). Il est logique de voir un lien entre la gravité de la fuite plasmatique et l'hématocrite ; par conséquent, une mesure régulière de l'hématocrite permet d'ajuster le remplissage par voie intraveineuse qui est fait pour palier à cette fuite (49).

On autorise un patient à sortir de l'hôpital lorsqu'il remplit tous ces critères (49) :

- Absence de fièvre pendant 48h,
- Amélioration de l'état clinique,
- Tendence à l'augmentation des plaquettes,
- Absence de détresse respiratoire,
- Hématocrite stable sans remplissage vasculaire intraveineux.

Pour ce qui est de la prophylaxie, elle est la même que pour les deux autres virus détaillés précédemment. Individuellement, chacun peut se protéger aujourd'hui par des moyens simples mais très efficaces. De façon plus globale, la prophylaxie passe surtout par une meilleure gestion des eaux de nos villes, propices à l'installation de gîtes larvaires. Toutes ces anciens et nouveaux moyens prophylactiques seront détaillés dans la troisième partie.

2.5.4. Discussion avec des victimes de la dengue

J'ai pu converser avec A.B, 25 ans, parti en Nouvelle Calédonie en Avril 2019 pour un travail. A l'officine, on lui a conseillé de mettre des vêtements longs et d'utiliser des sprays anti-moustiques mais apparemment, ça n'a pas été suffisant... A.B n'a pas de date précise de début de symptômes à me donner, mais il est arrivé à Nouméa le 26 mars 2019 et a commencé à être malade début Avril. A.B a souffert de douleurs musculaires, derrière les yeux, de fièvre, douleurs articulaires, céphalées. Au bout du 4^{ème} jour, il a eu une diminution des symptômes mais sont apparues des éruptions cutanées avec des tâches rouges sur tout le corps et des démangeaisons. Pendant 15 jours, A.B a eu ces symptômes (abaissés légèrement depuis le 4^{ème} jour) avec des poussées de fièvre le soir. Il a dû aller aux urgences à l'hôpital public de Nouméa où on l'a rassuré. Il n'a pas eu besoin d'hospitalisation. Les conclusions tirées de A.B sont sans appel : il est extrêmement difficile de se protéger de la Dengue car lorsqu'il y a de fortes pluies, l'évacuation de l'eau n'est pas totale et il reste des endroits où stagne cette eau, surtout dans les jardins des maisons, ce qui permet la prolifération des moustiques. Selon

A.B, la meilleure protection serait d'éviter au maximum de laisser l'eau stagner.

Enfin, j'ai eu la chance d'échanger avec M. T.T, étudiant en pharmacie comme moi et de la même année, qui, pour son quatrième stage hospitalier de 5^{ème} année, est parti à João Pessoa, au Nord-Est du Brésil fin mai 2019. A la Faculté de pharmacie de Lyon, au bureau des voyages internationaux, on lui a dit que la prévention était inutile, puisqu'au Nord-Est du Brésil, il n'y a ni fièvre jaune, ni paludisme. M. T.T a quand même pris des sprays répulsifs anti-moustiques type 5/5 (IR3535®) et des vêtements couvrants pour le soir. Il est donc arrivé au Brésil le 22 mai 2019, et les premiers symptômes ont commencé autour du 28 mai. Le 1^{er} juin, il était à l'hôpital. Il dit avoir vraiment ressenti la semaine d'incubation, puisqu'une semaine tout juste après son arrivée, il a commencé à ressentir une très forte fatigue, de la fièvre jusqu'à 40°C, une éruption cutanée majeure sur tout le corps, surtout avant-bras, jambes et torse, sans toucher le visage. Cette éruption était plutôt prurigineuse et s'ajoutaient également des douleurs articulaires. Le 1^{er} juin, il s'est donc rendu à l'hôpital public conseillé par ses colocataires, mais on n'a pas voulu le prendre en charge, il s'est donc rendu à l'hôpital privé le plus proche. Là, on lui a diagnostiqué une rougeole, alors qu'il est vacciné. La barrière de la langue met une certaine distance qui empêche M. T.T de se faire comprendre sur ses symptômes. Pensant que c'est une rougeole, les soignants de cet hôpital décide de lui administrer des anti-inflammatoires par voie intraveineuse. Ils demandent également une sérologie (et non une PCR alors que ça aurait été plus judicieux après seulement une semaine d'incubation) et on le fait rentrer chez lui. Le lendemain, M. T.T a de fortes diarrhées, et surtout de très fortes douleurs rétro-orbitaires, avec nausées et vomissements, toujours autant de fièvre. Il retourne donc à l'hôpital où on lui administre une SRO (solution de réhydratation orale). On est dimanche 2 juin. Le lundi matin, un appel de son maître de stage en France lui indique un autre hôpital où la prise en charge est de nouveau catastrophique : perfusion de 3L de SRO sur une nuit, mauvaise hygiène et confort : il était assis sur une chaise, sans être allongé. M. T.T avait aussi des manifestations hémorragiques : saignement de nez, des gencives, des hématomes sur les genoux car il avait posé ses coudes dessus pendant une heure... Le mardi matin 4 juin, il décide d'appeler son assurance dans le but de rentrer en France et d'avoir les modalités de prise en charge. M. T.T souffre déjà d'une maladie auto-immune type myopathie métabolique. L'assurance lui indique alors un quatrième hôpital où il doit demander à ce qu'on fasse les examens nécessaires. Là, de même, une sérologie est faite, toujours pas de PCR, et le problème principal, c'est qu'il est de nouveau perfusé avec 4L de SRO. Il rentre chez lui, et c'est là que commence alors la phase critique. Le mercredi 5 juin, la fièvre passe un peu, il se sent légèrement mieux. Mais le jeudi matin, il tombe dans les pommes en se levant, et, en retournant à

l'hôpital (le 2^{ème}), lors de la prise de ses constantes vitales, on se rend compte qu'il est à 30 battements/minute de fréquence cardiaque. Il est amené dans le service d'urgence, sa tension était également très basse, et sa fréquence cardiaque continuait de diminuer vers les 20 bpm. Il est finalement hospitalisé en réanimation, où sa fréquence cardiaque remonte petit à petit autour des 30 seulement, et en ayant des sauts de pulsations régulièrement. On reconnaît ici la phase critique avec un des symptômes du choc.

Comme traitement, on lui administre des traitements symptomatiques contre les douleurs et la fièvre, et on le garde sous monitoring afin de prendre ses constantes tout le temps, des radios sont faites : poumons, cœur (pour écarter la myocardite), reins etc. Cet hôpital lui a fait un certificat lui interdisant de prendre l'avion pendant une semaine, et a donc été rapatrié en France le vendredi 14 juin 2019. A Lyon, à l'hôpital de Croix Rousse, il a été pris en charge par le service de médecine tropicale, où on lui a fait plusieurs sérologies : il était positif au virus de la Dengue. Mais deux mois après, il a reçu une autre réponse sérologique : il était également positif au virus du Zika, mais le diagnostic n'a jamais été posé, ni confirmé.

M. T.T est resté fatigué pendant trois mois, et c'est en reprenant le sport qu'il a récupéré plus vite, même si aujourd'hui, il me confie avoir perdu en endurance. En 15 jours, au Brésil, il a perdu presque 10 kg. Les problèmes cardiaques qu'il a rencontrés là-bas, seraient dus, non seulement au choc de la phase critique, mais également à la réhydratation bien trop massive qui a été faite dans les différents hôpitaux (plus de 7L en 4 jours). M. T.T a donc deux raisons différentes d'avoir eu une Dengue sévère : la première est que l'administration d'anti-inflammatoires, en concomitance avec une réhydratation trop grande a pu déclencher une forme critique alors qu'il aurait pu ne souffrir que d'une phase fébrile. La deuxième raison est qu'il avait peut-être déjà contracté la Dengue en primo-infection lors d'un autre voyage.

2.6. Le Paludisme

2.6.1. Généralités

Le terme « malaria » vient de l'italien « *mala aria* » qui signifie « mauvais air ». Malaria est aussi le synonyme de paludisme qui vient d'une racine latine « *paludis* » qui signifie « marais ». Ainsi, en additionnant ces deux significations, on voit ressortir ce qui caractérise le paludisme : l'air mauvais

qui vient des marécages, donnant ces fièvres (2). Hippocrate (460-377 av J.C) a décrit le paludisme durant sa vie comme une fièvre venant de milieux humides accompagnés de symptômes comme des céphalées violentes, des frissons, une hyperthermie, et une rate volumineuse et douloureuse. La malaria était alors répandue dans toute la Grèce antique. Pauvreté et désolation étaient associés à ces fièvres par Homère, Aristote et Hippocrate. L'urbanisation grandissante amenait les humains à cohabiter dans des espaces de plus en plus restreints. La consommation d'eau a augmenté, son rejet aussi. Et ce rejet se faisait donc dans les rues, où des trous y avaient été faits volontairement ou non par les Hommes, donnant ainsi de plus en plus de possibilités aux gîtes larvaires de se multiplier (2).

Le paludisme, aujourd'hui, reste un problème majeur de santé publique avec plus de 90 pays touchés et plus d'un tiers de la population mondiale exposée (Figure 43). On estime les cas annuels de paludisme en 2018 à 228 millions de malades avec 405 000 décès (OMS, 2019). Malgré le fait que ce soit un nombre que l'on voit baisser d'années en années, il reste tout de même extrêmement lourd et conséquent (Figure 44). L'Afrique est le continent le plus touché avec 93% des cas de paludisme en 2018 et 94% des décès imputables à cette maladie. 2,7 milliards de dollars est le financement total destiné à la lutte antipaludique et à l'élimination de la maladie. (51), même si le double serait nécessaire pour une lutte plus efficace. En Afrique Subsaharienne, le paludisme est la première cause de décès chez les enfants. En effet, les enfants de moins de 5 ans représentent aujourd'hui l'un des groupes victimes du paludisme les plus vulnérables. En 2018, près de 250 000 enfants sont morts de cette maladie avant d'avoir atteint leur cinquième anniversaire (OMS, 2019) (52).

Aujourd'hui, on explique par plusieurs raisons les 5 000 cas annuels de paludisme en France, et les 16 000 cas annuels européens : l'importance de ce problème de santé publique et la stabilité du nombre de cas d'importation au cours de ces dernières années sont expliquées par le développement du tourisme vers les zones endémiques, le manquement ou la mauvaise prophylaxie pendant le séjour et au retour, et la rapidité des transports aériens, parfaitement compatible avec la courte période d'incubation de ce parasite (53).

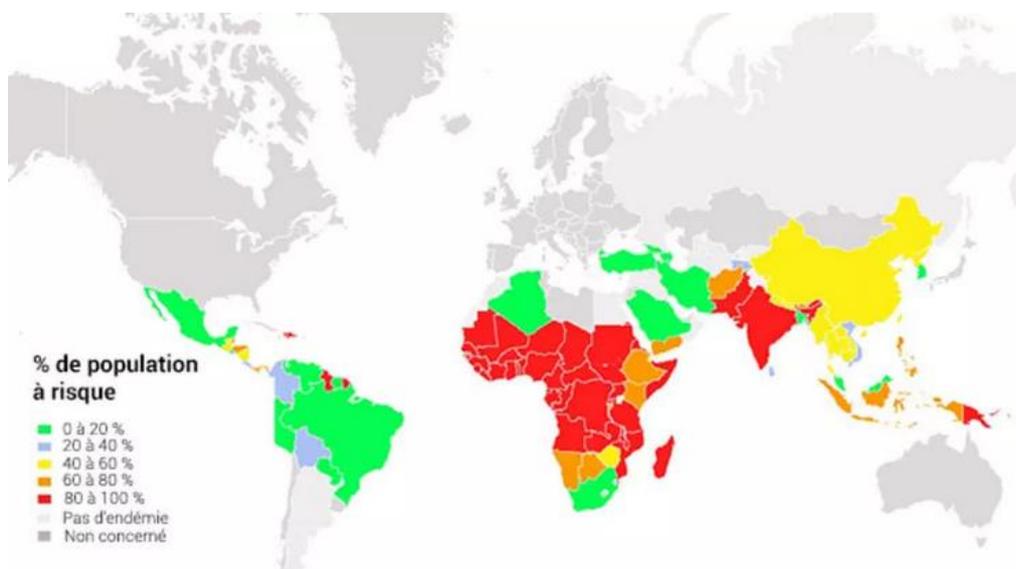


Figure 43 : Carte du monde représentant les pays où la population est à risque pour le paludisme en 2015 (54).

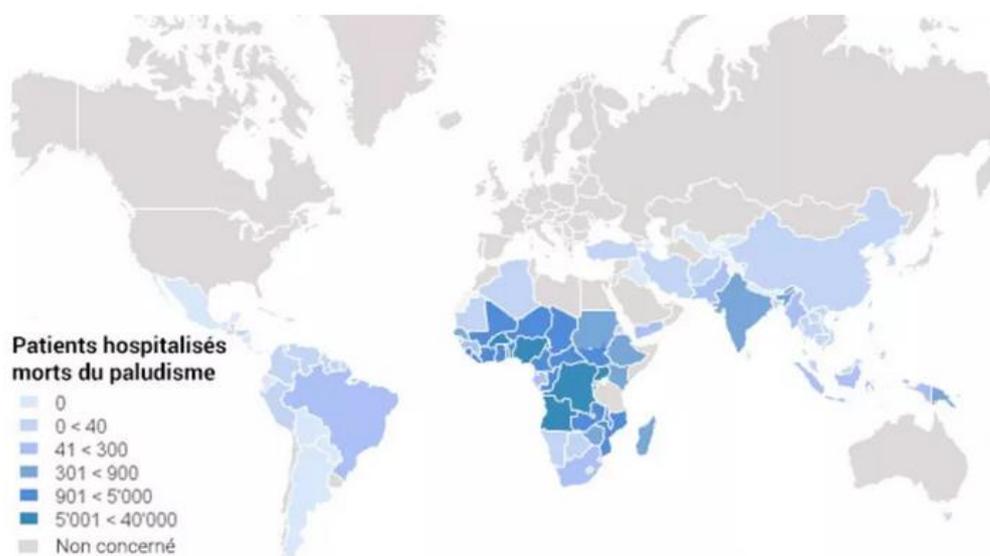


Figure 44 : Carte de la mortalité due au paludisme dans le monde en 2015 (54)

Contrairement au Zika, Chikungunya et à la Dengue, le paludisme n'est pas un virus, c'est un parasite qui fait partie de la famille des protistes apicomplexa.. En effet, le paludisme est une maladie infectieuse pouvant être mortelle, due à plusieurs espèces de parasites, appartenant tous au genre *Plasmodium*. Ce parasite est transporté par un vecteur : des moustiques appartenant au genre *Anopheles* (55). Ces espèces sont regroupées à l'aide de critères morphologiques connus, quel que soit leur stade d'évolution (œufs, larve, adulte) et ces espèces Anophèles sont nombreuses, et leur répartition dans le monde est plutôt spécifique (56). Par exemple (56),

- En Afrique subsaharienne, les vecteurs du paludisme se répartissent
 - Au sein du complexe gambiae. Dans ce complexe, on trouve sept espèces, dont seulement deux sont vectrices : *An. gambiae* et *An. arabiensis*.
 - Au sein du complexe funestus qui contient neuf espèces dont deux vectrices : *An. funestus* et *An. rivulorum*
 - Et au sein du complexe nili qui contient quatre espèces dont trois vectrices : *An. nili*, *An. carnevalei* et *An. ovengensis*.



Figure 45 : Carte des pays de la région africaine de l'OMS.

De nombreuses autres espèces d'Anophèles existent dans le monde entier (Figure 46) :

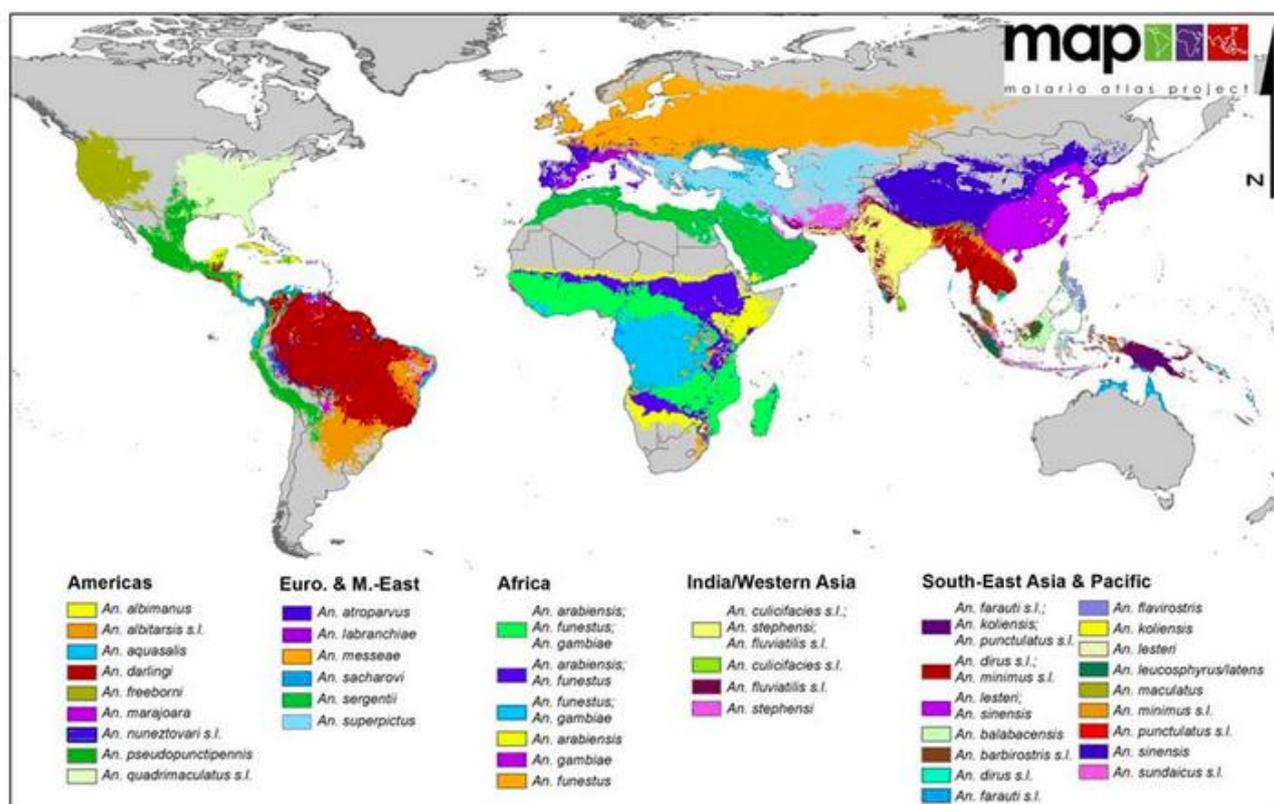


Figure 46 : Carte du monde représentant les espèces d'anophèles dominantes dans la transmission du paludisme (2012) (57).

Il existe cinq espèces de parasites, du genre *Plasmodium* responsables du paludisme chez l'Homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. De ces cinq espèces, deux sont responsables des formes les plus dangereuses : *P. falciparum* et *P. vivax*. En 2018, *P. falciparum* a été responsable de 99,7% des cas de paludisme estimés dans les régions africaines de l'OMS (Figure 48 (58)). Cette espèce a aussi été responsable de 50% des cas dans la Région de l'Asie du Sud-Est, de 65% dans la Région du Pacifique occidental et de 71% dans la Région de la Méditerranée orientale. *P. vivax* est plutôt prédominant dans la Région des Amériques, où il est à l'origine de 75% des cas (51). *P. falciparum* est l'espèce responsable de la quasi-totalité de la mortalité mondiale due au paludisme.

On sait aujourd'hui que le risque de paludisme est moindre aux altitudes supérieures à 1500 mètres, mais le moustique peut, avec des conditions climatiques favorables, transmettre la maladie jusqu'à près de 3000 mètres d'altitude. Le risque d'infection varie aussi avec la saison : il est maximal à la fin de la saison des pluies ou peu de temps après (59).

2.6.2. Le moustique, le paludisme et l'Homme

Les plasmodium sont des protistes parasites qui sont des organismes unicellulaires eucaryotes (60). Le parasite est présent sous forme de sporozoïtes dans les glandes salivaires du moustique, qui le transmet alors à l'Homme par sa piqûre. Ces sporozoïtes ainsi transmis à l'Homme vont rejoindre son foie et deviennent alors des schizontes contenant des mérozoïtes. Cette phase est appelée phase hépatocytaire, et elle est asymptomatique (Figure 49) (61). Lors de cette phase hépatocytaire, les schizontes mûrissent dans le foie pendant 7 à 15 jours minimum. Après ce temps d'incubation, ils éclatent et libèrent alors des milliers de mérozoïtes dans le sang de l'Homme infecté. Cette phase hépatocytaire précède une deuxième et dernière phase : la phase sanguine ou érythrocytaire (Figure 49). Les mérozoïtes ainsi libérés dans la circulation sanguine vont pénétrer dans les globules rouges : une nouvelle transformation : on passe au stade de trophozoïtes puis transformation en schizontes. Cette transformation prend 48h pour *P. falciparum* et *P. vivax*. Cette transformation est accompagnée d'une multiplication, et tout ceci conduit alors à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes peuvent alors parasiter un nouveau globule rouge et recommencer un nouveau cycle de réplication. Cette phase sanguine correspond à l'évolution cyclique variable de la fièvre (62) :

- Toutes les 24h pour *P. knowlesi*
- Tierce (toutes les 48h) pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*
- Quarte (toutes les 72h) pour *P. malariae*

Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes vont subir une maturation (méiose) donnant naissance à des gamétocytes qui resteront dans le sang pendant 10 à 15 jours. Un moustique non infecté passant par-là, pourra se faire infecter par la prise d'un repas sanguin de ce humain infecté. Le moustique a donc ingéré les gamétocytes femelles et mâles qui mûrissent en gamètes mâles et femelles qui après fécondation donne un ookinète. Cet œuf se fixe dans l'estomac du moustique et se transforme alors en oocyste. A l'intérieur de cet oocyste, les cellules parasitaires se multiplient et produisent alors des centaines de sporozoïtes qui migreront vers les glandes salivaires du moustique afin d'être inclus dans le prochain repas sanguin, et pouvoir être injecté à un hôte sain. La durée de ce développement (entre l'ingestion des gamètes et la migration des sporozoïtes vers les glandes salivaires) peut durer entre 10 et 40 jours, en fonction de l'espèce de *Plasmodium* (Figure 47) (62).

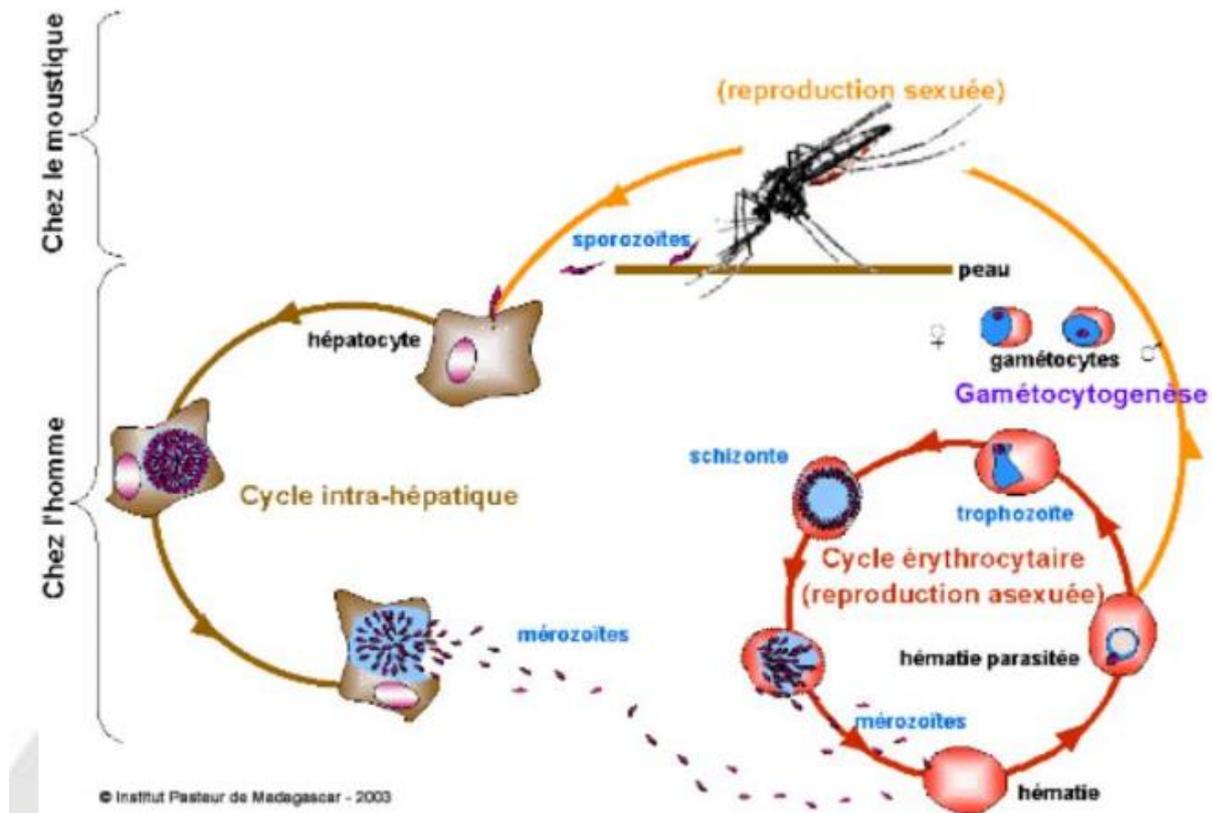


Figure 47 : Cycle biologique des Plasmodium (62)

Les anophèles femelles, responsables de la transmission du parasite à l'Homme, piquent plutôt la nuit, entre le crépuscule et l'aube. Cette piqûre est le mode de transmission principal. Il est rare de trouver des cas de transmission par voie sanguine, par transfusion d'un sang contaminé ou encore par une piqûre lors d'un partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues intraveineuses. Toutefois, la transmission materno-fœtale est un problème de santé publique dans de nombreuses régions d'Afrique (OMS,2019) (62). Le paludisme est une maladie fébrile aiguë se manifestant après 7 jours d'incubation au moins. Si des signes cliniques (surtout la fièvre) surviennent avant ces 7 jours, ce ne peut être le paludisme.

La forme la plus grave de paludisme est causée par l'espèce *P. falciparum*, et présente des caractéristiques cliniques assez peu spécifiques : fièvre, frissons, céphalées, douleurs et faiblesses musculaires, vomissements, possible toux, diarrhées et douleurs abdominales. Une défaillance poly-viscérale peut aussi survenir comme une insuffisance rénale aiguë, un œdème, des convulsions généralisées, un collapsus cardiovasculaire, et ces défaillances peuvent amener au coma puis à la mort. Le paludisme chez l'Homme, causé par d'autres espèces de *Plasmodium* cause les mêmes symptômes mais sont rarement mortels.

- *P. falciparum* est donc l'espèce la plus pathogène et la plus meurtrière. Elle est présente

dans les zones tropicales Africaine, Américaine latine, et Asiatique (dominante en Afrique).

- Des cas graves de paludisme à *P. vivax* ont été signalés dans les pays subtropicaux et tropicaux à risque.
- *P. vivax* et *P. ovale* peuvent rester latents dans le foie et des rechutes sont dues à des formes hépatiques qui persistent qu'on appelle hypnozoïtes. Ces rechutes peuvent survenir plusieurs mois, et parfois plusieurs années après l'exposition. A l'exception de la Primaquine, aucune chimioprophylaxie actuelle ne permet de les prévenir. Il est possible de faire une co-infection à *P. falciparum* et à *P. vivax*.
- *P. malariae* peut également rester latent dans le sang pendant de nombreuses années, mais ne mettra pas la vie du sujet infecté en jeu. Elle a une distribution mondiale mais très inégale. Elle n'est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection. (59)(55)
- Le paludisme à *P. knowlesi* est un problème de santé publique majeur chez les populations travaillant ou vivant dans les zones endémiques forestières d'Asie du Sud-Est. De plus en plus, des cas épisodiques de paludisme chez des voyageurs à *P. knowlesi* sont signalés. Ce paludisme peut infecter les êtres humains lorsqu'ils séjournent dans les forêts humides ou à la lisière de ces forêts, là où vivent les singes hôtes et les moustiques vecteurs de l'infection. Ces forêts sont retrouvées au Cambodge, en Chine, en Indonésie, en Malaisie, aux Philippines, En Thaïlande et au Vietnam. *P. knowlesi* a un cycle évolutif de 24h (contrairement à *P. falciparum* qui en a un de 48h), ce qui peut entraîner des phases fébriles quotidiennes 9 à 12 jours après l'infection. Des défaillances organiques peuvent survenir, donnant le peu de cas mortels déjà répertoriés à l'heure actuelle (59).

2.6.3. Diagnostic du paludisme

L'OMS insiste sur le fait que chaque pays doit posséder des techniques ayant, contre l'espèce la plus dangereuse, *P. falciparum*, une très bonne sensibilité ainsi qu'une très bonne valeur prédictive négative (63).

Le diagnostic biologique repose sur deux signes distincts (64) :

- Les signes d'orientation clinique, rendus possibles par la clinique, malgré la diversité des tableaux cliniques du paludisme. En pratique, il faut retenir les règles suivantes :
 - « Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du

contraire »

- Face à une suspicion d'accès palustre, il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques. Ces signes imposent une hospitalisation en urgence du malade.
- Les signes d'orientation biologique :
 - La thrombopénie (taux de plaquettes sanguines inférieur à la norme) est une anomalie fréquente et précoce au cours du paludisme.
 - L'anémie, surtout chez les patients présentant des accès de reviviscence ou une rechute.

Il existe donc plusieurs méthodes de diagnostic, dont le diagnostic biologique direct, que nous résumerons dans le tableau 5 suivant (63–65):

Recherche directe des parasites dans le sang et les tissus	Généralités	Les formes pathogènes de plasmodies les plus fréquentes chez l'Homme sont intra-érythrocytaires, donc visibles dans les globules rouges du sang périphérique. C'est donc sur du sang veineux que le diagnostic au microscope se fera. Ce sang sera recueilli sur tube avec un anticoagulant EDTA.
	Le frottis sanguin (FS) mince	La lame est ici colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa après fixation à l'alcool. On l'appelle « mince » car une seule couche cellulaire est suffisante pour permettre l'identification de l'espèce plasmodiale. Chaque stade de son évolution (trophozoïte, schizonte, gamétocyte) présente à l'intérieur de l'hématie, des particularités de formes et de colorations, avec des déformations particulières et identifiables. Mais puisque la quantité de sang examinée est plus faible que sur une goutte épaisse, cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible.
	La goutte épaisse (GE)	Cette technique consiste à examiner quelques microlitres de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode Giemsa. Cette technique permet d'examiner deux fois plus de sang qu'avec la technique du frottis, améliorant sa sensibilité, ce qui est intéressant lorsque la parasitémie est faible. Mais c'est une technique plus longue est plus délicate que le frottis.
La recherche de protéines plasmodiales par une technique d'immunochromatographie (ICG)	On l'appelle aussi test de diagnostic rapide immunochromatographique (TDR). Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de <i>Plasmodium</i> (antigènes HRP-2, enzymes parasitaires, LDH ou aldolase) en chromatographie sur un support solide. Ces tests rapides et très simples d'utilisation ont une excellente spécificité pour toutes les espèces et une bonne sensibilité pour <i>P. falciparum</i> et <i>P. vivax</i> , mais	

	<p>moins bonne pour <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>. Cependant, aucun de ces tests ne permet de mesurer la parasitémie. L'antigène HPR-2 reste détectable plusieurs jours à plusieurs semaines après la disparition de <i>P. falciparum</i> du sang.</p> <p>La protéine HRP-2 est spécifique de l'espèce <i>P. falciparum</i>, tandis que la protéine LDH sera commune aux cinq espèces, tout comme l'aldolase.</p>
Les tests sérologiques de détection d'anticorps spécifiques	<p>Diverses techniques existent afin de mettre en évidence les anticorps développés contre <i>Plasmodium</i> : immunofluorescence, électrosynérèse ou méthodes immunoenzymatiques comme ELISA.</p> <p>En conséquence de l'apparition tardive des anticorps anti-trophozoïtes (après 10 jours en moyenne d'une crise aiguë), la recherche des anticorps (IgG et IgM) n'a pas d'intérêt en situation d'urgence. Mais on utilisera ces méthodes dans d'autres circonstances :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmation rétrospective d'un diagnostic chez un patient ayant pris un traitement présomptif, • Confirmation de formes chroniques de paludisme chez un patient originaire de zone d'endémie, permettant ainsi l'instauration d'un traitement d'éradication approprié. • Dans les dons de sang, de cellules et d'organes • Dans les enquêtes épidémiologiques de zones impaludées
Les techniques d'amplification génique	<p>Ces techniques présentent une très bonne sensibilité, notamment pour la détection de <i>P. falciparum</i>, et peuvent permettre d'identifier les espèces. Mais tous les laboratoires ne peuvent pas accéder au matériel, et donc ne peuvent répondre aux délais attendus lors d'une urgence.</p>

Tableau 5 : Résumé des différentes méthodes de diagnostic du paludisme (63–65).

2.6.4. Traitement et prophylaxie

Il est primordial que la population connaisse les règles : une fièvre survenant dans les trois mois après un voyage dans un pays à risque de paludisme doit constituer une urgence médicale qui doit faire l'objet d'une investigation le plus rapidement possible afin d'exclure le paludisme. Il faut songer au paludisme à *P. falciparum* dans chaque cas de fièvre inexplicée débutant entre le 7^{ème} jour et le 3^{ème} mois après la première exposition. Le paludisme à *P. falciparum* peut être mortel si le traitement est administré après 24h d'apparition des symptômes cliniques. Un prélèvement sanguin est effectué chez tous les voyageurs présentant des symptômes fébriles. Si aucun hématozoaire n'est retrouvé dans la première prise de sang, on continue les prélèvements sanguins toutes les 6 à 12h. si le diagnostic rapide est retardé, et que les résultats ont un délai important, on mettra le traitement en place tout de suite, en prenant en compte les symptômes cliniques et les antécédents de voyage. Si le

patient a pris une chimioprophylaxie antipaludique durant son voyage, il faudra donner un autre médicament comme traitement. Quatre associations de médicaments conviennent pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué (59) (Tableau 6):

- Artéméther + luméfantrine
- Atovaquone + proguanil
- Dihydroartémisinine + pipéraquline
- Quinine + doxycycline ou clindamycine

	Mécanisme d'action	Posologie
Artéméther + Luméfantrine	L'Artéméther est utilisé en association avec la Luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Normalement, le parasite transforme l'hème qui est toxique pour lui, en hémozoïne (pigment malarique). Ces deux principes actifs ont une activité au niveau de la vacuole digestive du parasite où ils altèrent chacun cette transformation. L'hème reste donc hème, et est toxique pour le parasite.	Pour les adultes, la dose totale sera administrée en 6 prises de 4 comprimés, soit 24 comprimés au total, réparties sur 60h. Pour les enfants, la dose recommandée est de 6 prises, de 1 à 3 comprimés en fonction du poids corporel. C'est une administration par voie orale.
Atovaquone + Proguanil	L'Atovaquone altère les mitochondries de <i>Plasmodium</i> . Le Proguanil empêche le cycle schizogonique en agissant à la fois sur les schizontes hors hématie, et les schizontes dans les hématies.	Pour les enfants de plus de 11kg et les adultes, on utilise la posologie de 250mg/100mg, pour les poids corporels plus faibles, ce sera la posologie de 62,5mg/25mg. Ensuite, la posologie se fait en fonction du poids. Ce sont des comprimés à prendre par voie orale.
Dihydroartémisinine + Pipéraquline	La Dihydroartémisinine est aussi appelée DHA, et provoque une altération membranaire du parasite. La Pipéraquline est un analogue structurel proche de la Chloroquine. On connaît donc son mécanisme d'action : elle empêche la détoxification de l'hème par le parasite, hème qui est toxique pour lui.	Le traitement est administré en une seule prise par jour à heure fixe, pendant 3 jours. La dose est adaptée en fonction du poids. Cette prise doit être à distance de 3h des repas ou de tout aliment.
Quinine + Doxycycline	La Quinine exerce une action schizonticide et uniquement sur la phase érythrocytaire du parasite. La Doxycycline va inhiber la synthèse protéique du <i>Plasmodium</i> .	L'administration peut se faire par voie orale ou IV, en 3 prises pendant 7 jours, en fonction du poids corporel.

Tableau 6 : Les mécanismes d'action et posologies des 4 lignes de traitement d'un paludisme à *P. falciparum* non compliqué (66).

P. falciparum devient de plus en plus résistante aux médicaments antipaludiques, et la chimioprophylaxie ainsi que le traitement devient de plus en plus compliqué. *P. falciparum* résiste à la chloroquine, ce qui la rend inutile pour le prévenir ou le traiter. En effet, il existe des foyers de résistances à la chloroquine, et même sa résistance par *P. vivax* reste rare, on observe aujourd’hui des résistances à son traitement dans 23 pays. En Indonésie, des souches de *P. malariae* résistantes à la chloroquine ont déjà été signalées. Pour un paludisme grave à *P. falciparum*, les malades doivent être pris en charge par un service de soins intensifs et on leur administrera en première intention de l’artésunate, ou de la quinine par voie parentérale. Les personnes voyageant en zones reculées, qui manquent d’assistance médicale rapide, se doivent d’apporter avec eux un traitement de réserve d’urgence. Ils doivent prendre un antipaludique en cas de fièvre, et s’ils ne peuvent pas consulter un médecin dans les 24h suivant l’apparition de la fièvre (59).

Pour éviter tout traitement, il faut bien évidemment éviter de contracter le paludisme. C’est pourquoi il existe aujourd’hui des traitements prophylactiques à prendre avant, pendant et après le voyage. Il est évident que ces traitements prophylactiques doivent être pris en association avec des gestes simples de protection individuelle, dont nous parlerons en troisième partie. Ces traitements sont résumés dans le tableau 6 suivant (59) :

Médicaments	Posologie	Durée de la prophylaxie	Observations
Atovaquone-Proguanil	1 dose par jour, en fonction du poids corporel (Cf. tableau 5).	Commencer la veille du départ, et continuer pendant 7 jours après le retour.	Il faut les prendre avec des aliments et une boisson lactée pour en améliorer l’absorption.
Doxycycline	1 comprimé de 100mg par jour chez l’adulte.	Commencer la veille du départ et continuer pendant 4 semaine après le retour.	Attention, la doxycycline rend la peau beaucoup plus sensible au soleil. Il faut se protéger des coups de soleils et éviter l’exposition trop prolongée, il est donc conseillé de la prendre le soir. La Doxycycline doit être prise avec beaucoup d’eau, pour éviter une irritation de l’œsophage.
Méfloquine	1 comprimé de 250mg par semaine chez l’adulte.	Commencer une semaine avant le départ (de préférence 2 à 3 semaines avant le départ), et continuer pendant 4 semaines après le retour.	Doit être pris une fois par semaine à jour fixe. Afin de vérifier que la Méfloquine est bien tolérée, il y a une prise 10 jours avant le départ et la deuxième prise 3 jours avant. A prendre <u>en dernière intention</u> car risque de troubles

			neuropsychiatriques: envie de suicide, anxiété aiguë, dépression, tristesse.
--	--	--	--

Tableau 7 : Prophylaxie médicamenteuse du paludisme (59,67)

Une personne vivant dans une zone d'endémie stable peut être victime de plusieurs crises de paludisme à la suite de multiples piqûres répétitives. On sait aujourd'hui que cette maladie est partiellement immunisante et les symptômes sont de moins en moins sévères après 3 à 4 ans d'accès palustre (état de pémunition). Le paludisme grave touche surtout les enfants qui n'ont pas encore été infectés, ainsi que les voyageurs (primo-infection). Il est possible de perdre son immunisation naturelle en quittant le pays endémique pendant plusieurs années (68).

2.6.5. Discussion avec des victimes du paludisme

J'ai pu échanger avec des personnels navigants de compagnie aérienne, dont JLC, commandant de bord à Air France. En Août 1991, JLC était militaire, pilote de Transall, basé pendant un mois à Bangui en Centrafrique, et effectuait régulièrement des vols au Rwanda, à Kigali. Avant de partir en détachement, il avait reçu une piqûre de gamma globuline et pendant le séjour, il prenait quotidiennement des comprimés de Nivaquine® (Chloroquine) et de Paludrine® (Proguanil). Malgré ses combinaisons de vol à manches longues et la présence de climatisation et de moustiquaire dans les chambres, JLC s'est fait piquer. A la fin du séjour, il a eu des courbatures dans le dos et la nuque, mais aucune fièvre. C'est lorsqu'il est retourné en France qu'il a ressenti une très grande fatigue qui l'empêchait de se lever, avec des accès de fièvre intenses. Il s'est passé environ 15 jours entre son retour d'Afrique et la confirmation du paludisme. Lors de ces accès de fièvre et de faiblesse extrême, JLC n'arrivait même pas à se lever ou même enlever un T-shirt. JLC, n'étant pas apte à travailler, il s'est fait remplacer par un équipage et par une équipe de mécaniciens en septembre. L'un des mécaniciens est décédé du paludisme. Comme traitement, JLC a pris 6 comprimés d'Halfan® (Halofantrine), qui n'est aujourd'hui plus commercialisé. JLC a pu reprendre les vols après deux mois d'arrêt. Pendant les 5 années qui ont suivies, il a continué d'avoir des accès de fièvre qui duraient 2 jours et qui étaient extrêmement fatigants. Depuis 2003, JLC travaille chez Air France, et retourne régulièrement en Afrique, sans jamais avoir à nouveau de symptômes. Nous en parlerons en troisième partie, mais j'ai pu converser avec d'autres personnels de chez Air France qui sont tous surpris de ne

pas prendre de prophylaxie lors de leurs voyages en zones endémiques. Ces dernières années, une hôtesse de l'air et un commandant de bord sont morts du paludisme.

3. Prophylaxie, méthodes d'éradication à grande et à petite échelle

3.1. Le moustique : primordial pour notre écosystème, mais de plus en plus résistant

3.1.1. La place du moustique dans notre écosystème

« *Les oiseaux, les poissons, les chauve-souris feraient bien de ne pas l'oublier : sans les moustiques, ils crèveraient la dalle.* » Éric Orsenna, Géopolitique du moustique.

Tout d'abord, au sein de la chaîne alimentaire des animaux, les moustiques servent de nourriture à de nombreuses espèces, surtout lorsqu'ils sont au stade larvaire. Dans l'eau, ils sont mangés par des invertébrés aquatiques, des batraciens ainsi que des poissons. Au stade adulte, ils constituent les repas de préférence des oiseaux, chauve-souris, ou même des libellules. Aujourd'hui, aucun prédateur n'est dépendant du moustique pour se nourrir, leur disparition pourrait éventuellement être compensée par l'arrivée d'autres insectes tels que les chironomes. Mais le moustique n'a pas le seul rôle de source de nourriture pour certaines espèces (69).

Au-delà d'être une source de nourriture pour certaines espèces, ils ont aussi un rôle majeur dans notre écologie. On le sait maintenant, les moustiques se nourrissent principalement du nectar des plantes, mais sont également pollinisateurs (69). La nourriture principale des moustiques est le sucre végétal et les nutriments qu'il contient, le plus souvent retrouvé sous forme de nectar floral. C'est en cherchant ce nectar que le moustique va polliniser les fleurs sur lesquelles il se pose, et c'est ainsi qu'il remplit une des grandes fonctions écologiques de notre planète. Pour certaines plantes, il est leur pollinisateur principal et l'apparition de ces plantes à fleurs est corrélée à l'augmentation rapide de leur diversité. Des écailles de moustiques auraient été retrouvées dans des fossiles de fleurs datant du Crétacé moyen (il y a 100 millions d'années). Il est aussi probable que le moustique confonde l'odeur de certaines fleurs qu'il vise avec celle des humains, révélant peut-être les origines de leur attrait pour le sang. Les constituants olfactifs de certaines fleurs dont se nourrissent les moustiques sont présents chez les humains(70).

Sur le plan écologique, le moustique joue un autre rôle, celui de consommer le sucre végétal transformé par d'autres insectes. Le puceron fait partie des insectes suceurs de plantes qui excrètent un déchet sucré appelé miellat, dont les moustiques se nourrissent. Et comment les moustiques localisent le miellat ? Grâce aux odeurs émises par les microbes qui vivent dans ce déchet sucré. Il existe différentes sortes de fourmis qui élèvent des pucerons afin de récupérer le miellat qu'ils excrètent et s'en nourrissent. Ces mêmes fourmis peuvent inciter, à coups d'antennes, une autre espèce qui s'est nourrie de ce miellat à le régurgiter afin de pouvoir le manger. Aujourd'hui, on sait

que le moustique s'est inspiré de la fourmi, et exploite aujourd'hui ce système à son profit : le moustique est capable d'insérer ses pièces buccales dans la bouche d'une fourmi, tout en lui caressant la tête avec ses antennes afin de provoquer un vomissement (70).

Les larves de moustiques se développent en consommant des microorganismes comme les algues et les microbes, qui, eux, décomposent les matières végétales. Comme dit précédemment, ces larves sont mangées par différents prédateurs aquatiques comme les poissons, mais aussi terrestres comme les oiseaux. D'autres animaux se nourrissent des moustiques adultes, et lorsque ces adultes meurent (ou qu'ils sont mangés puis excrétés), ils se décomposent et les microorganismes qu'ils avaient consommés lorsqu'ils étaient larves se transforment en nutriments pour les plantes (70).

Il faut aujourd'hui le reconnaître, bien que le moustique soit l'animal le plus meurtrier pour les humains, lui causant d'immenses souffrances, il n'est pas question d'une éradication mais bien du contrôle de leur pullulation. Il faut trouver un équilibre entre la protection de leurs fonctions écosystémiques, et la réduction de leur charge de morbidité. Toutes les espèces de moustiques ne sont pas responsables de la transmission vectorielle des maladies mortelles pour l'Homme. Serait-il possible de cibler les espèces précises en cause, ou de les immuniser contre les agents pathogènes ? Jusqu'à présent, le principal moyen de lutte contre les moustiques est l'insecticide, qui, au final, détruit tous les insectes, ainsi qu'une partie des animaux aquatiques, s'accumulant dans les tissus des prédateurs, entraînant ainsi un impact sur leur santé et sur celle des humains. Aujourd'hui, on développe de plus en plus de nouvelles techniques : la modification génétique des moustiques qui vise à bloquer leur descendance (comme au Brésil, contre la Dengue), l'injection d'un gène de résistance au paludisme, la stérilisation par irradiation ou par le biais d'une bactérie qu'on leur injecte et qui les infecte, *Wolbachia*, qu'on leur inocule et qui les protège du parasite, le développement de nouveaux insecticides spécifiques du moustique, le développement de nouvelles molécules fonctionnant comme des pièges, qu'ils soient attractifs ou répulsifs (69,70). Toutes ces voies en développement seront plus approfondies au cours de ma troisième partie.

3.1.2. Les erreurs de l'Homme

Peut-on supprimer des espèces entières, aussi meurtrières soient-elles, quand les humains eux-mêmes constituent un danger pour la nature dans son ensemble ? (69)

Depuis des milliards d'années, le climat de la Terre a subi de nombreuses modifications au cours des ères géologiques. Mais depuis des décennies, c'est l'Homme qui modifie la biosphère, et la

faute revient aux gaz à effet de serre. Depuis 1750, les concentrations atmosphériques en dioxyde de carbone, méthane et en oxyde nitreux n'ont cessé de s'élever, et aujourd'hui, ces concentrations sont supérieures aux valeurs historiques enregistrées grâce à des mesures réalisées, par exemple dans les calottes glaciaires donnant la composition des gaz de l'air depuis des millénaires. Le dioxyde de carbone provient de la combustion des énergies fossiles (charbon et pétrole), le méthane et l'oxyde nitreux de l'agriculture. Le réchauffement climatique provoque d'un côté, une fonte massive des glaciers et des banquises polaires, mais aussi, au niveau de la biosphère, à un processus d'évaporation plus intenses des océans, mers et lacs qui entraîne une sécheresse à un endroit de la planète, et à un autre endroit, des pluies diluviennes associées à des phénomènes météorologiques toujours plus intenses, balayant tout sur leur passage (2). Ce réchauffement climatique modifie les aires de répartition des moustiques : l'augmentation de la température et de la pluviométrie est parallèle à l'augmentation de leur fécondité, leur taux de survie ainsi que la fréquence des repas sanguins. Le moustique évolue aussi sur notre territoire terrestre et colonise aujourd'hui les zones tempérées. *Aedes albopictus* pond des œufs qui résistent au froid et qui rentrent en diapause durant la saison hivernale. Cette diapause est une période de vie ralentie, génétiquement déterminée, qui permet à l'organisme vivant de ne pas souffrir des éléments défavorables à la survie. L'éclosion de son œufs ne s'opérera qu'au printemps (2).

La déforestation favorise également la prolifération des moustiques. Aujourd'hui, près des deux tiers des forêts primaires ont disparu d'Afrique de l'Ouest. On ne défriche plus les forêts à coup de machette, mais en utilisant des machines puissantes qui labourent, déchiquent les arbres et lacèrent les sols. Au Brésil, le maintien du virus de la fièvre jaune est associé à l'abattage des arbres : le déboisement facilite le développement de nombreux insectes héliophiles (qui ont des besoins importants en lumière pour se développer) et certains de ces insectes sont vecteurs de pathogènes. Il est aussi prouvé que l'activité des Hommes dans les forêts favorise l'installation d'*Anophele gambiae*, principal vecteur du paludisme en Afrique (2).

L'agriculture urbaine se développe et les villes exploitent leurs terres pour y installer des rizières et des cultures des végétaux à usage alimentaire, conséquence de la crise économique et des besoins alimentaires grandissants. Mais lorsque ces cultures s'installent sur des terrains pauvres en eau de surface, l'Homme puise cette eau manquante dans les canaux à ciel ouvert qui drainent les eaux de pluies et les eaux usées de la ville. Ces différents nouveaux points d'eau constituent le principal lieu de ponte et de développement des moustiques. Il est donc désormais clairement établi que les Hommes sont responsables de l'apparition grandissante de gîtes propices à la pullulation des

moustiques dans les villes et les campagnes. Mais la multiplication des points d'eau stagnante n'est pas la seule raison de cette pullulation. Après plus d'un demi-siècle d'agriculture, nous sommes forcés de constater l'accumulation d'engrais et de pesticides sur nos environnements naturels et agricoles. Cet usage intensif d'insecticides a entraîné l'apparition d'une multitude de mécanismes de résistance. Comment ces substances utilisées pour éradiquer l'insecte, finissent par favoriser sa pullulation (2)?

3.1.3. Des résistances de plus en plus évoluées : exemple des insecticides et des gîtes larvaires

Pour parler de la résistance des moustiques aux insecticides, il faut d'abord connaître leurs origines. On le sait, insecticide signifie « qui tue des insectes » et leur première utilisation est faite dès l'Antiquité par Pline l'Ancien (23-79 apr. JC) qui recommandait l'arsenic comme moyen de lutte contre les insectes. Pendant des siècles entiers, l'Homme n'a eu recours qu'aux insecticides naturels qu'il prélevait des minéraux ou des plantes. Ce n'est qu'au XX^{ème} siècle que la chimie organique prend place auprès des premiers insecticides utilisés. Le Dichloro-Diphényl-Trichloéthane, plus connu sous le surnom de DDT est alors synthétisé, en 1873, mais ce n'est qu'en 1939 qu'on lui trouva une utilité insecticide, et tout s'accélère alors par la production industrielle. Une nouvelle famille est née : les organochlorés. Puis, en 1942, c'est le tétraéthylpyrophosphate ou TEPP qui fait son apparition et qui devient le premier maillon d'une longue chaîne d'insecticides qu'on nomme les organophosphorés. De ce premier maillon sont nés ensuite le parathion et le malathion. Dix ans plus tard, les carbamates puis, toujours 10 ans plus tard, les premiers pyréthrinoïdes font leur apparition (2).

L'insecte vivant sur un végétal ne peut survivre qu'en se nourrissant de ses feuilles, tiges et/ou racines, ou en piquant les tissus pour en extraire leur sève. Il est donc logique que pour qu'un insecticide fonctionne, il faut qu'il entre en contact avec l'insecte, et qu'il soit consommé ou bien inhalé. Pour ce qui est des moustiques, les adultes ne mangent ni ne piquent les végétaux traités, il faut donc que l'insecticide utilisé possède une action de contact et d'inhalation puissante. Aujourd'hui, plus de 95% des insecticides utilisés sont des neurotoxiques. Ils sont appelés de la sorte car leur mécanisme d'action touche la propagation de l'influx nerveux dans le neurone d'un insecte. Le système nerveux des insectes compte environ une centaine de milliers de neurones, tandis que chez les vertébrés, on en compte quelques milliards. Par exemple, les organochlorés et les pyréthrinoïdes ont une action rapide sur les canaux sodium et potassium le long de l'axone (prolongement de la cellule nerveuse), mais peuvent aussi agir sur le bon fonctionnement des récepteurs au GABA (acide

gamma-aminobutyrique). Par ailleurs, les organophosphorés et les carbamates vont plutôt agir sur l'association acétylcholine et acétylcholinestérase, ce qui augmente rapidement le taux d'acétylcholine : la propagation de l'influx nerveux est ainsi bloquée et l'insecte meurt de paralysie. D'autres insecticides plus récents agissent sur la croissance des insectes en inhibant le développement des larves ou des nymphes. Nous savons malgré tout aujourd'hui qu'il existe désormais de par le monde des moustiques résistants sur lesquels les insecticides n'ont strictement aucun effet. Comment les insectes ont-ils acquis cette capacité de résistance (2) ?

Dans les régions tropicales et équatoriales, les moustiques ont des conditions de vie optimale et peuvent donc nuire aux cultures tout au long de l'année, contrairement aux zones tempérées où ces mêmes moustiques ont recours à la diapause pendant une partie de l'année, freinant leur développement. Le cas du coton est plutôt emblématique : de 1965 à 1970, la culture du coton a pris un essor considérable en Afrique. Le coton est une plante fragile, attaquée par de nombreux insectes et autres ravageurs. Aujourd'hui, le coton est traité de plus d'insecticides que tout le reste des autres espèces végétales réunies. Ces insecticides déciment les petits mammifères, et tuent les insectes pollinisateurs et prédateurs, mais se retrouvent également dans les sols où, lorsqu'un orage gronde, l'eau qui tombe en trombes ruisselle le long de ces sols et récupère ces insecticides absorbés pour les rejeter dans les petits lacs créés pour irriguer les cultures maraîchères et les rizières, là où les larves de moustiques se développent. Ces pressions de sélection intenses et difficiles permettent en réalité d'accélérer la sélection naturelle, et donc de favoriser l'apparition de mécanismes de résistance aux insecticides. Les mutations qui confèrent ces résistances aux insecticides ainsi acquises sont héréditaires et se transmettent donc de génération en génération. Les insecticides agissent en fait comme une pression de sélection qui concentre petit à petit les facteurs génétiques favorables à la survie de l'espèce, et lorsque ces applications d'insecticides sont constantes, elles dissocient deux catégories de profil : les individus sensibles qui finissent par se raréfier et disparaître, et les individus résistants qui finissent par prendre le dessus. Ces gènes de résistances permettent plusieurs choses au moustique (2) :

- Éviter le composé toxique
- Augmenter son excrétion
- Modifier la structure de ses cibles
- Ou encore provoquer sa détoxification

Depuis plus de vingt ans, les pyréthrinoïdes et le DDT sont utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires pour plusieurs raisons : ils sont rapides d'action, peu toxiques pour l'Homme et répulsif

et mortel pour les moustiques. Malheureusement, en 1995, une souche *d'Anopheles gambiae* résistante à la perméthrine a été sélectionnée en Côte d'Ivoire (71). Certaines observations ont montré une résistance totale aux deux molécules : les moustiques sont capables de forcer le passage à travers les mailles de la moustiquaire imprégnée, sans mourir (72).

Qu'est-ce qu'un gîte larvaire ? Un gîte est une zone ou un contenant dans lequel l'humidité ou l'accumulation d'eau permet aux insectes de se développer durant toute une partie de leur cycle de vie (73). Plusieurs conditions doivent être réunies pour définir un gîte comme la température, l'altitude, la présence de végétation et d'eau etc. Les gîtes se différencient suivant l'espèce. Par exemple, *A. aegypti* et *A. albopictus* affectionnent plutôt les eaux claires, de zone urbaine et de petite à moyenne taille (2,73). Pour les moustiques, les gîtes larvaires sont très fréquemment le lieu de pontes des moustiques gravides. L'origine de ces gîtes est extrêmement diversifiée : stockage des pneus usés qui peuvent emmagasiner des petites quantités d'eau stagnante, les soucoupes de pot de fleurs, les vases ainsi que les boîtes de conserve non jetées, les bâches utilisées pour des tentes de campement ou des serres, les arrosoirs, bidons, seaux etc. Les eaux pluviales provenant des précipitations atmosphériques sont aussi en cause : elle reste stagnante plusieurs jours voire plusieurs mois dans les toitures, terrasses, espaces publics, routes. Leur gestion par l'Homme doit être faite de manière systématique (73). Nous verrons ci-après comment se fait la gestion des gîtes larvaires aujourd'hui.

A la lumière de toutes ces observations, il est évident de montrer le lien entre activités des Hommes et pullulation des moustiques. L'utilisation des pesticides et engrais crée des situations écologiques nouvelles, mais aussi l'émergence de nouvelles chimiorésistances chez les moustiques. Les compositions biologiques et physico-chimiques des eaux de milieux naturels émettent également des messages que les moustiques interprètent comme signal attractif ou répulsif, mais l'activité de l'Homme change ces compositions qui sont de plus en plus souvent attractives à la ponte. Nous avons donc vu comment l'Homme offre aux moustiques toutes les chances de proliférer, voyons maintenant quelles sont les stratégies de lutte capable de limiter sans éradiquer ces pullulations toujours plus fréquentes dans nos villes et nos campagnes (2).

3.2. Prophylaxie à grande échelle

3.2.1. Le problème des gîtes larvaires et la surveillance par les pièges

3.2.1.1. La gestion des gîtes larvaires

La gestion des gîtes larvaires (GGL) est définie par la gestion ciblée des zones de reproduction

des moustiques avec pour objectif de réduire le nombre de larves et de nymphes de moustiques (74). Dans la lutte contre le paludisme, elle est recommandée en tant que mesure supplémentaire et ne doit pas remplacer les interventions de lutte anti-vectorielle essentielles telles que les moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée (MID) et les pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent (PID). Ces deux méthodes, bien qu'utilisées dans la prévention à grande échelle, seront détaillées plus en profondeur dans le chapitre 3.3 *Prophylaxie à petite échelle*. Ce qu'il est, pour le moment, important de savoir, c'est qu'au cours des dix dernières années, plus d'un million de vies ont été sauvées grâce à la lutte antipaludique élargie, et en particulier grâce à l'usage des MID et des PID (74).

La gestion des gîtes larvaires est définie par quatre types principales d'organisations (74) :

1. La modification de l'habitat qui détériore l'environnement propice aux moustiques par une remise en valeur des sols ou encore un drainage de l'eau de surface, par exemple.
2. La manipulation de l'habitat qui évite la stagnation par la mise en place d'une activité récurrente comme la manipulation du niveau de l'eau, le rinçage à haut débit des courants d'eau, ou encore la création d'ombre sur les gîtes larvaires au soleil.
3. Les traitements larvicides qui impliquent l'application régulière d'insecticides biologiques ou chimiques sur les plans d'eau.
4. La lutte biologique qui consiste à introduire des prédateurs naturels (poissons ou invertébrés) dans les gîtes.

Une gestion des gîtes larvaires correctement réalisées permet de contribuer à réduire le nombre de moustiques dans les zones à risque. Le cas échéant, cette gestion permet aussi d'aider à réduire certains programmes de leur dépendance aux insecticides, contribuant ainsi à prévenir l'émergence de résistances (74).

Chaque mesure a ses limites, et l'utilisation de larvicides ainsi que toutes autres mesures destinées à la gestion des gîtes larvaires ont une utilité limitée dans la lutte anti-vectorielle des maladies transmises par le moustique. Dans la lutte contre le paludisme, l'OMS recommande ainsi l'application de ces larvicides uniquement dans des zones où les sites de reproduction des moustiques sont fixes, repérables et peu nombreux, et où il est facile d'identifier, cartographier et traiter ces gîtes. Au sein de l'OMS, le système OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES) étudie l'évaluation des composants et des formulations pour la lutte anti-larvaire. Les pays d'endémie palustre sont vivement encouragés à se procurer les produits recommandés par ce système WHOPES (74).

L'exploration des gîtes larvaires permet la surveillance de quelques genres de moustiques, mais surtout des genres *Culex* et *Anopheles*, et vient utilement compléter la surveillance des *Aedes*,

qui est surtout faite par piège pondoirs, dont nous parlerons un peu plus tard. Cette exploration consiste à identifier les gîtes en les différenciant sur le plan physique et écologique, mais aussi à les localiser, les dénombrer, et estimer la densité des larves qu'ils contiennent par une méthode d'échantillonnage standardisé (75).

Il existe aujourd'hui une lutte préventive dans et autour des points d'entrée. Un point d'entrée est un point de passage (entrée et/ou sortie) international de voyageurs, bagages, cargaisons, conteneurs, moyens de transport, marchandises, colis postaux. Ce programme vise à contrôler les zones où l'introduction et l'exportation de vecteurs ou d'agents pathogènes est possible, en réduisant le nombre de gîtes potentiels de ponte des moustiques d'une part, et d'autre part en réalisant des traitements insecticides pour les larves de moustiques, et si nécessaire, pour les adultes afin de contrôler les populations de moustiques et donc d'en prévenir le risque de développement (75). Cette lutte comprend donc des actions de contrôle qui sont à appliquer pendant toute la saison d'activité des moustiques. Avant tout traitement larvicide, des actions de lutte mécanique et d'aménagement doivent être à tout prix privilégiées. Le traitement adulticide est réservé à des situations particulières comme une circulation virale (ou autres pathogènes), ou encore la détection d'une espèce allochtone avant son implantation pérenne (75) (une espèce allochtone est une espèce d'origine étrangère au milieu local. Il s'agit souvent d'organismes introduits par l'Homme, volontairement ou non (76)). L'essentiel du travail de lutte préventive consiste à éliminer, autant que possible, les gîtes larvaires par l'élimination des déchets (tout ce qui peut contenir de l'eau), l'entretien plus fréquent des gouttières, le remplacement de l'eau par du sable dans les vases... Tout nouvel aménagement dans la zone du point d'entrée doit comprendre une réflexion sur le risque vectoriel afin d'éviter de créer une zone à risque (surtout des zones susceptibles de recueillir des eaux stagnantes). En temps normal, des mesures doivent être prises dans plusieurs domaines (75) :

- Renforcement de la propreté qui comprend la suppression des dépôts sauvages : retrait des déchets présents sur la voie publique, élimination des véhicules non usagés et des épaves, entretien fréquent des espaces verts, débroussaillage.
- Entretien et éventuellement curage des réseaux d'eau pluviale et d'assainissement.
- Entretien des bâtiments : bon écoulement des gouttières par exemple.
- Entretien des cimetières : sable pour remplacer l'eau des vases, élimination des gîtes présents par des traitement mécanique (ou larvicide le cas échéant).
- Entretien des zones potentiellement productives : débroussaillage, passage plus fréquent des équipes de lutte anti-vectorielle, opérations de sensibilisation auprès des riverains.
- Recensement et interventions auprès des propriétaires : si des propriétaires ne réalisent

pas les travaux nécessaires à la lutte anti-vectorielle, ceux-ci pourront être réalisés d'office.

Tout aménagement dans un périmètre de 400 mètres autour d'un point d'entrée doit intégrer une réflexion sur les risques potentiellement vectoriels afin de prendre toute mesure visant à éviter la création d'une zone à risque.

Il est nécessaire de définir des seuils traduisant une densité importante de moustique afin de déclencher des actions de contrôle. Lors des surveillances, différents signaux sont détectés, et ces signaux justifient un renforcement de la surveillance, ainsi que des actions de contrôle. Ces signaux peuvent être (75) :

- La présence d'une espèce qui, jusque-là n'était pas présente sur la zone observée (œufs, larves, ou adultes retrouvés). Dans ce cas, la surveillance devra être renforcée par l'augmentation du nombre de pièges pondoires et/ou de la fréquence des relevés sur cette zone.
- Une densité élevée de moustique ou la présence de gîtes positifs :
 - Nombre d'œufs élevé : 100 œufs sur un seul piège,
 - Présence de pièges pondoires positifs suite à deux relevés consécutifs et malgré des opérations de contrôle.
- La circulation d'agents pathogènes : mise en évidence d'au moins un cas autochtone lié au point d'entrée (paludisme aéroportuaire par exemple).

Tout signalement de ce type entraînera :

- La recherche énergique et abondante de gîtes larvaires,
- L'augmentation du nombre de pièges (pièges pondoires),
- Des captures par aspirateur entomologique au niveau des plateformes de recherche,
- Le dépôt de pièges à adultes (pièges à suction, pondoires),
- Des mesures de contrôle adaptées (détaillées ci-après).

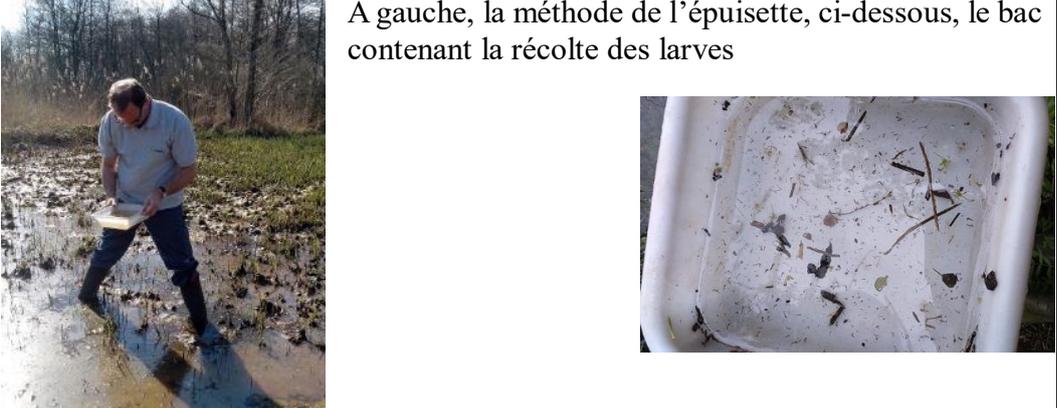
La lutte adulticide est alors à envisager, mais de manière ponctuelle et proportionnée à la situation de risque. Ce traitement sera à mettre en place dans les 400 mètres autour du point d'entrée lorsqu'on y retrouve plusieurs foyers d'émergence. Afin de faire baisser les densités de moustiques adultes de manière significative, jusqu'à trois passages de traitement adulticide par ULV (*Ultra-Low Volume* : petites quantités d'insecticide pur ou très peu dilués) dans une période de 10 jours sont fortement conseillés. L'information des travailleurs sur les plateformes ainsi que des riverains doit être adaptée et renforcée afin de pérenniser la mobilisation au quotidien.

3.2.1.2. La surveillance par les pièges

Nous avons parlé de pièges précédemment, expliquons maintenant en quoi ils consistent. Pour connaître l'efficacité d'un traitement ou l'origine d'une nuisance, il faut procéder à des captures qui peuvent être réalisées par différentes méthodes de piégeage sur les différents stades de développement du moustique, que nous résumons dans les tableau 8 et 9 (77) :

Stade	Type de prélèvement (pièges)	Espèce ciblée	But
Œufs	Piège pondoir : permet la détection des moustiques utilisant comme sites de ponte les creux d'arbres ou les contenants artificiels. Ce piège limite l'éclosion des œufs et tue les femelles qui viennent pondre.	<i>A. albopictus</i>	Surveillance (surtout du moustique tigre afin de connaître sa dynamique saisonnière).
Larves	A l'épuisette : consiste à filtrer à l'aide d'une épuisette un grand volume d'eau afin de récupérer les larves. Celles-ci sont récupérées dans une grande cuvette pour être examinées, ce qui permet d'organiser les traitements éventuels et donc de vérifier leur efficacité.	Toutes	Suivi des éclosions et contrôle après traitement.
Adultes	Capture manuelle sur appât humain : ces captures sont réalisées à partir d'un aspirateur à bouche qui attrape les moustiques se posant sur un individu dans le but de le piquer.	Espèces piquant l'Homme	Inventaire des moustiques présents sur une zone et contrôle après traitement.
Adultes	Piège automatique (Ex : Mosquito MAGNET ®) : Il en existe plusieurs types mais fonctionnent tous sur le même principe : attirer les moustiques en diffusant du gaz carbonique et/ou des odeurs humaines. Les moustiques sont alors attirés, et se font aspirer dans des dispositifs de collecte. Le piège MAGNET ® produit du gaz carbonique qui, lui-même est produit par craquage catalytique du propane ou du butane. Les insectes utiles (tels que les papillons ou les abeilles) ne sont pas attirés.	Toutes	Inventaire des moustiques présents sur une zone et diminution de la nuisance.

Tableau 8 : Différentes méthodes de piégeage sur tous les stades de développement du moustique(77).

<p>Le piège pondoir</p>	 <p>Le piège est donc constitué d'un seau noir contenant de l'eau où a préalablement macéré du foin ou des feuilles, d'insecticide et d'un filet. La femelle gravide va vouloir pondre dans l'eau, mais va plutôt pondre au niveau du filet, ce qui empêche l'œuf d'être submergé, et donc d'éclore. La femelle cherche alors la sortie et restera collée à la paroi du bac transparent blanc qui est adhésif.</p>
<p>L'épuisette</p>	 <p>A gauche, la méthode de l'épuisette, ci-dessous, le bac contenant la récolte des larves</p> <p>Les prélèvements seront examinés à la loupe, afin de déterminer les espèces présentes.</p>
<p>Capture manuelle sur appâts humains</p>	 <p>Cette capture permet d'évaluer une nuisance, l'efficacité d'un traitement ou encore la dynamique d'une population de moustiques.</p>

<p>Piège automatique : Moquito MAGNET®</p>	 <p>On reproduit la respiration humaine grâce au dioxyde de carbone (1) et le moustique est alors attiré (2). Ces moustiques aspirés sont retenus dans un filet (3) où ils se déshydratent rapidement.</p>
--	---

Tableau 9 : Explication en image des différents types de pièges (78–80).

3.2.2. Les traitements larvicides et adulticides

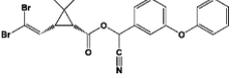
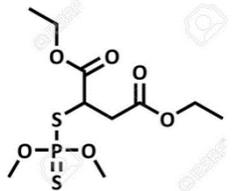
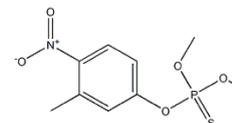
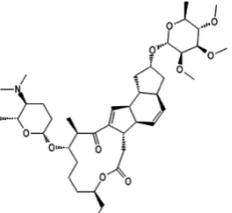
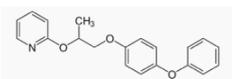
Le principal vecteur de la dengue, *Aedes aegypti*, a développé des résistances face aux insecticides les plus couramment utilisés, que ce soit les organophosphorés ou les pyréthri-noïdes (81). A ce problème de résistance s’ajoute une contrainte liée à l’utilisation/homologation des biocides et les molécules n’ayant pas été notifiées par les industriels (Directives Européennes Biocides 98/8/CE ou dossier d’homologation non déposé) qui ne peuvent plus être utilisées par les organismes de démoustication : c’est le cas du malathion. Il faut faire la différence entre les molécules déjà utilisées en santé publique et les larvicides et adulticides potentiels.

Nous résumons ces molécules classées en deux catégories dans le tableau 10 (81). Avant toute chose, il est important de rappeler la classification OMS concernant les toxicités des différentes

molécules sur les mammifères :

- Classe I A : insecticides extrêmement dangereux pour l'Homme.
- Classe I B : insecticides très dangereux pour l'Homme.
- Classe II : insecticides modérément dangereux pour l'Homme dans les conditions normales d'utilisation.
- Classe III : insecticides peu dangereux pour l'Homme dans les conditions normales d'utilisation.
- Classe U : insecticides peu susceptibles de présenter un danger pour l'Homme dans les conditions normales d'utilisation.

La lutte anti-vectorielle par insecticides peut s'exercer sur les larves et nymphes, tout comme sur les adultes et il va de soi que les deux méthodes sont radicalement opposées, tant au niveau du mode d'action des insecticides utilisés que de la façon de les appliquer sur les surfaces à traiter.

Molécules	Cible	Classe	Mode d'action
<p>La deltaméthrine (pyréthrinoides)</p> 	Adultes	II	<p>Perturbe la cinétique d'inactivation du canal sodium ce qui entraîne la paralysie puis la mort de l'insecte. C'est l'insecticide le plus utilisé pour l'imprégnation des moustiquaires et autres pulvérisations intradomiciliaires (dont nous parlerons plus tard). Cet insecticide chimique est particulièrement nocif pour la biodiversité, notamment sur les abeilles (82).</p> <p><u>Exemple</u> : Les moustiquaires Insect Ecran® sont imprégnées de Permethrine.</p>
<p>Le malathion (organo-phosphorés)</p> 	Tous les stades	III	<p>Fréquemment employé à Tahiti, en Guyane et en Guadeloupe pour lutter contre <i>A. aegypti</i>. Il inhibe l'acétylcholinestérase, ce qui amène une surexcitation des neurones dans la fibre nerveuse et le message nerveux est ainsi mal transmis ou surexprimé : baisse de la tension artérielle, problèmes respiratoires, convulsions, paralysies puis la mort par asphyxie (83). En France et dans l'Union Européenne, le malathion est interdite depuis 2007. Il est autorisé en Guyane depuis 2014 (83).</p>
<p>Le fénitrothion (organo-phosphorés)</p> 	Tous les stades	II	<p>Il a le même mécanisme d'action que le malathion, mais à défaut de ce dernier, son action s'exerce non seulement par contact, mais aussi par inhalation, ce qui fait qu'il reste actif sur les insectes devenus résistants au malathion.</p>
<p>Le spinosad</p> 	Larves	U	<p>C'est un biopesticide. Nous en parlerons ci-après.</p>
<p>Le pyriproxifène</p> 	Larves et nymphes	U	<p>C'est un analogue de l'hormone juvénile. Il a une action quasi-sélective sur les nymphes en provoquant un déséquilibre profond de leur système hormonal, causant une inhibition du développement, une apparition de troubles du comportement et une baisse importante de la fertilité des adultes. Les études menées sur le terrain ont montré que le pyriproxifène contrôlait sur plusieurs mois, les émergences imaginales des moustiques <i>Culex</i>, <i>Anopheles</i> et <i>Aedes</i>. Une émergence imaginale est le passage du stade nymphe au stade adulte lors de la dernière mue (qu'on appelle mue imaginale).</p>

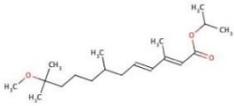
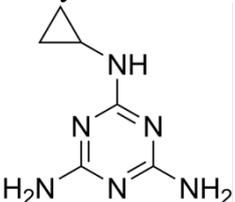
			<u>Exemple</u> : L'Admiral Pro® est utilisé comme insecticide pour les cultures florales, arbres, arbustes, vignes etc.
<p>Le méthoprène</p> 	Larves nymphes	et U	Cet insecticide appartient à la famille des mimétiques d'hormone juvénile. Il est inhibiteur de la croissance des insectes (plus particulièrement des nymphes). Depuis plus de vingt ans, le méthoprène est utilisé dans de nombreux pays pour lutter contre les vecteurs de la dengue. L'OMS estime que ce produit peut éventuellement être utilisé sans danger pour traiter les eaux de boissons. Cet insecticide convient aux programmes de lutte intégrée puisque, aux doses recommandées, ce larvicide agit efficacement sur les larves moustiques, tout en évitant d'être toxique pour l'Homme et les autres vertébrés. Le produit actif est lentement libéré par des formulations en briquettes ou microcapsules, ce qui confère une activité résiduelle importante dans les milieux riches en matière organique mais aussi dans les marais salants.
<p>La cyromazine</p> 	Larves nymphes	et U	La cyromazine est un inhibiteur de croissance, appartenant à la famille des aminotriazines, qui affecte le développement des larves et des nymphes. Son mécanisme d'action est encore mal connu, mais on sait aujourd'hui qu'il perturbe la synthèse de la chitine entre les mues larvaires.

Tableau 10 : résumé des principaux insecticides utilisés en Santé Publique pour la lutte anti-vectorielle (81)

3.2.2.1. Les biopesticides

Depuis quelques années, *Aedes albopictus* a atteint le sud de la France, et on sait que ce moustique peut transmettre des maladies telles que la Dengue et le Chikungunya. Ces maladies sont également transmises par d'autres moustiques tels que *Aedes aegypti* et *Aedes polynensis*, mais ces derniers sont retrouvés sur d'autres territoires français tels que les Caraïbes, la Guyane et la Polynésie (84). Malheureusement, des résistances aux pesticides synthétiques chez certaines espèces de moustiques, notamment aux pesticides organophosphorés ou aux pyréthrinoïdes, sont apparues, et ont conduit à l'utilisation d'alternatives efficaces. C'est ainsi que le biopesticide, ou insecticide d'origine biologique (puisque'il est d'origine bactérienne) *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) est pratiquement devenu la seule substance active autorisée pour le traitement des gîtes larvaires de moustiques en milieu naturel, et en France métropolitaine depuis les années 90 (84). Un épandage de

spores de cette bactérie sur les sites de reproduction des moustiques est donc une approche alternative respectueuse de l'environnement. Sous la forme de nanocristaux naturels, Bti peut produire un mélange de quatre toxines ultra-spécifiques (85) : Cyt1Aa, Cry11Aa, Cry4Aa et Cry4Ba. Suite à l'ingestion des spores de Bti par les larves de moustiques, les cristaux se dissolvent dans leur intestin sous l'effet de l'élévation du pH (jusqu'à 11). Les protéases de l'intestin du moustique activent alors ces protoxines qui vont alors perforer la membrane des cellules intestinales. Des quatre toxines citées précédemment, Cyt1Aa est la seule capable d'interagir directement avec les membranes des cellules intestinales du moustique, se liant aux lipides plutôt qu'à un récepteur ancré dans la membrane. Cyt1Aa peut donc faciliter le maintien de l'activité des trois autres toxines dans le cas où apparaîtraient des résistances basées sur la modification des récepteurs ancrés dans les membranes cellulaires. Cette particularité explique donc qu'aucune résistance au Bti n'est observée à ce jour dans les zones traitées par ce dernier (85).

En commerce, les produits à base de Bti se présentent sous quatre formes principales : poudre, granules, briquettes et liquides. Le choix de la formulation dépend du stade de l'insecte visé, du type d'environnement à traiter et de son accessibilité. Le problème du Bti, c'est qu'il sédimente après son application, en quelques jours, ce qui oblige une répétition des traitements et donc une accumulation du produit actif dans l'environnement (84). Un projet de recherche appelé MicroBti consiste à étudier deux stratégies de formulation qui permettraient de prolonger la présence de la bactérie à la surface de l'eau pour une durée plus longue, lors du traitement des gîtes larvaires. Ces deux stratégies sont (84) :

- Piéger les particules du Bti à l'intérieur de microparticules de cires
- Encapsuler le Bti sous forme de microgouttes de suspension de cette bactérie dans une coque d'huile ou de monomères, rendue solide par le changement de température.

Ces deux stratégies sont complémentaires, l'objectif étant de passer d'une action biolarvicide d'une à deux semaines, à une action de dix à douze semaines (84).

3.2.2.2. Wolbachia et les pathogènes transmis par le moustique

Une des stratégies proposées pour lutter contre les pathogènes les plus meurtriers tels que les virus de la Dengue et du Chikungunya appartenant au groupe des arbovirus, ainsi que le protozoaire *Plasmodium* responsable du paludisme, consiste à diminuer la durée de vie de leur moustique vecteur, telle que cette durée de vie soit inférieure au temps d'incubation des pathogènes. Ainsi, ces pathogènes n'auraient pas la possibilité d'être transmis à l'Homme (86). Pour cela, on introduit dans la nature des moustiques porteurs de certaines souches bactériennes du genre *Wolbachia*. Cette

dernière infecte majoritairement les cellules des organes sexuels, ce qui lui permet de manipuler la reproduction de son hôte, et donc de sa propre propagation au sein de l'espèce hôte. Lorsque le moustique porteur est un mâle et qu'il féconde une femelle, les œufs de cette femelle ne pourront pas éclore. Par ailleurs, si c'est une femelle qui est porteuse et qu'elle s'accouple avec un mâle non porteur, elle pourra produire des œufs qui donneront des larves, mais cette progéniture sera porteuse de *Wolbachia*. Tout ceci permet d'augmenter la population porteuse de la bactérie pour qu'elle prédomine la population classique, réduisant ainsi la propagation des maladies. Il est possible, en laboratoire, d'infecter des moustiques par certaines souches de *Wolbachia* et quelques-unes de ces infections provoquent la diminution de l'espérance de vie du moustique (86). Ainsi, introduire des moustiques porteurs d'une souche de *Wolbachia* est une stratégie adéquate pour lutter contre des pathogènes humains (86).

Des études scientifiques ont également démontré que la bactérie *Wolbachia* bloque l'infection de son hôte par différents pathogènes (86). Des moustiques *Aedes aegypti*, principaux vecteurs de la Dengue et du Chikungunya, issus d'élevage ou de captures ont été infectés ou non par *Wolbachia*, puis par le virus de la Dengue, le DENV. Ces expériences ont montré la corrélation entre la présence de la bactérie et le très faible nombre de copies d'ARN du DENV, par rapport aux moustiques non associés à la bactérie. Plus intéressant encore, chez les moustiques portant la bactérie *Wolbachia*, aucune trace du virus n'était détectable dans la salive du moustique, salive par laquelle le pathogène est transmis à l'Homme lors d'une piqûre (86).

Le même effet de *Wolbachia* sur une infection par le Chikungunya et par *Plasmodium* a pu être mis en évidence (86). Mais alors comment la bactérie bloque-t-elle l'infection par ces pathogènes ?

Des travaux antérieurs ont démontré que l'expression de gènes de l'immunité de *A. aegypti* est activée lors d'une infection par le virus de la Dengue. Il est donc possible que *Wolbachia* active, de la même manière, le système immunitaire du moustique, lui permettant ainsi de lutter plus efficacement contre une infection future par un autre pathogène. Par des techniques RT-qPCR (*Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction*), les scientifiques ont pu montrer que *Wolbachia* active l'expression de gènes impliqués dans la lutte antimicrobienne, dont les gènes codant des peptides antimicrobiens tels que les cécropines, les défensines et les lectines de types C, limitant la propagation d'autres micro-organismes comme les arbovirus et *Plasmodium* (86).

De plus, il est possible que l'inhibition de l'infection par le DENV par *Wolbachia* soit due, en partie, à une compétition entre les deux pathogènes pour certains composants cellulaires. Par exemple, le cholestérol de l'hôte est nécessaire :

- A la survie de nombreuses bactéries parasites
- A l'infection, la réplication, et la transmission de certains arbovirus,
- Et au développement de *Plasmodium* au sein de son hôte.

Aujourd'hui, l'identification de souches de la bactérie *Wolbachia* présentant une très bonne efficacité d'inhibition des pathogènes humains ainsi qu'une capacité de propagation intéressante au sein des populations de moustiques constitue un défi pour la communauté scientifique (86).

Les 500 premiers moustiques porteurs de *Wolbachia* ont été lâchés le mercredi 10 juillet 2019 à Nouméa, en Nouvelle-Calédonie, dans le cadre du World Mosquito Program dont l'objectif est d'obtenir, par accouplement, des moustiques infectés par *Wolbachia* avec des moustiques sauvages, des moustiques *Aedes aegypti* incapables de transmettre les arbovirus. Grâce à 230 pièges répartis dans la ville, les scientifiques pourront vérifier le déploiement de la bactérie dans la population de moustiques. Le programme prévoit de relâcher chaque semaine, et ce, pendant six mois, presque mille moustiques porteurs de *Wolbachia* dans 3 500 points de Nouméa, puis de vérifier si la bactérie s'est correctement propagée au sein des moustiques (87).

Au 1^{er} janvier 2019, 3 817 cas de Dengue étaient avérés en Nouvelle-Calédonie. Un an après, la moitié des moustiques à Nouméa sont porteurs de la bactérie *Wolbachia* en moyenne, mais dans d'autres zones, plus de 70% des moustiques sont porteurs. C'est pour cela que Nadège Rossi, chef de projet pour le World mosquito Program aimerait intervenir une seconde fois en décembre 2020. Il n'y a eu que peu de cas de Dengue cette année. Serait-ce grâce à la bactérie *Wolbachia* ? Il est encore trop tôt pour le dire (88). Mais ce projet est porteur d'espoir, et a déjà fait ses preuves en Australie. Depuis 2011, l'épidémie n'y existe plus (88).

3.2.3. Éradiquer ou contrôler ? la solution des mâles stérilisés

La technique de l'insecte stérile (TIS) est une forme de contrôle des naissances d'insectes. Cela consiste à élever d'importantes quantités de mâles stérilisés dans des installations spécialisées, puis à les relâcher dans le but qu'ils s'accouplent sans que le moustique femelle puisse être fécondée. L'objectif est donc de diminuer la population de moustiques dans le temps (89).

Cette technique a d'abord été mise au point dans les années 50 par le Ministère de l'agriculture des États-Unis d'Amérique pour cibler les insectes ravageurs attaquant les cultures et le bétail, tels que la mouche méditerranéenne des fruits (*Ceratitis capitata*) et la lucilie bouchère (*Cochliomyia hominivorax*). Cette technique fut un succès, elle est actuellement utilisée dans le secteur agricole sur tous les continents (89).

Le moustique mâle est élevé en masse, stérilisé par irradiation puis relâché par voie aérienne afin qu'ils s'accouplent avec leurs homologues femelles, empêchant ainsi leur reproduction (90). En exposant le moustique à des rayons X, leurs spermatozoïdes sont tués (91).

La méthode a déjà été testée en extérieur à plusieurs reprises, notamment au Brésil, dans un des quartiers de la ville de Piracicaba où la société de biotechnologie Oxitec a ouvert une usine d'élevage de moustiques capable de produire près de 60 millions d'insectes modifiés par semaine. Oxitec est une société qui a mis au point un système de lutte biologique à base d'insectes afin de combattre de manière sûre et durable la transmission des maladies par les insectes (92). Derric Nimmo, biologiste chez Oxitec, explique que cette entreprise a traité 50 hectares en lâchant 1000 mâles stérilisés, tous les 100 mètres, et ce, trois fois par semaine, pendant un an. Dans ce quartier de Piracicaba, le nombre de moustiques a baissé de plus de 80% (93).

Dans le cadre du projet Technique de l'Insecte Stérile (TIS) conduit par l'IRD à la Réunion, des lâchers de moustiques tigre mâles stériles ont été effectués en juin, septembre et novembre 2019 dans le quartier de Duparc à Sainte-Marie. Cette expérience a pour objectif de comparer le comportement des mâles sauvages avec celui des mâles stériles dans la nature. Les mâles sauvages proviennent d'œufs récoltés grâce à des pièges-pondeurs installés dans la zone Duparc et élevé en laboratoire jusqu'à l'âge adulte. De ces élevages, seuls les mâles adultes ont été gardés dans le laboratoire du projet TIS afin d'être séparés en deux catégories : des moustiques mâles stérilisés par rayons X, marqués par une poudre fluorescente jaune, et des mâles non stérilisés, appelés « sauvages », marqués d'une poudre fluorescente rouge. Ces opérations de « marquages-lâchers-recaptures » ont été particulièrement encadrés par l'ARS (94). Pourquoi ces trois dates ?

- En juin puisque c'est le début de l'hiver austral, là où la densité des populations de moustiques baisse fortement
- En septembre car c'est l'hiver, période où les conditions sont défavorables aux moustiques
- Et en novembre puisque c'est le début de l'été austral, là où la densité de population augmente.

Pour comparer le comportement des deux types de mâles dans la nature, deux lots de 3000 moustiques ont été relâchés à chaque fois (en juin, septembre et novembre). Après chaque lâcher, une vingtaine de pièges à moustiques a été installée pendant deux semaines consécutives afin de recapturer les moustiques mâles (sauvages et stériles). Ces pièges ont été installés entre 25 et 400 mètres autour du point de lâcher initial.

Pour chaque lâcher, le taux de recapture est d'environ 5% pour les moustiques sauvages marqués et d'environ 10% pour les stérilisés. Plus de 90% des mâles recapturés ont été piégés au

cours de la 1^{ère} semaine. Ce que montrent les premiers résultats (94) :

- Le temps de survie est équivalent entre les mâles stériles et les sauvages, quelle que soit la saison du lâcher
- Les moustiques stériles et les sauvages se dispersent de façon semblable
- Les résultats varient pour les deux types de moustiques mâles en fonction des saisons puisque le comportement du moustique dans la nature dépend des facteurs extrinsèques comme la température et l'humidité. Mais globalement, leur comportement est assez similaire.

Depuis 2015, l'Institut Louis Malardé, laboratoire français qui maîtrise le mieux les lâchers de moustiques produits en laboratoire, lâche des moustiques *Aedes polynesisensis* mâles stériles depuis le Nord de Tahiti, sur l'atoll de Tetiaroa. En 2019, *Aedes polynesiensis* n'est plus recensé à cet endroit. De ce succès est né le projet d'utiliser cette technique sur d'autres moustiques comme l'*Aedes aegypti*, vecteur du Zika, de la Dengue et du Chikungunya. D'ici 2021, un module de plus de 600 m² dédié à la production de moustiques stériles sera construit au sein de l'Institut Louis Malardé (91).

A La Réunion, l'IRD (Institut de Recherche et de Développement) a aujourd'hui la capacité scientifique de réaliser des lâchers de moustiques *Aedes albopictus* mâles, stérilisés en laboratoire, mais aucune réglementation n'existe pour encadrer de telles opérations, et depuis plusieurs années, les scientifiques et pouvoirs publics travaillent pour combler ce vide juridique (91).

Mais cette technique suscite de nombreuses craintes. En effet, certains redoutent que cette technique perturbe l'équilibre de notre environnement. Nous connaissons dès à présent le rôle du moustique dans la nature, mais la plupart des *Aedes* sont des espèces invasives. La technique du moustique stérile permet d'ailleurs d'épargner les autres insectes, contrairement aux insecticides. Ici, seuls les *Aedes* sont touchés (91). Malheureusement, cette technique ne donnerait pas les résultats escomptés. Les doses de rayonnement stérilisantes les affaibliraient et réduiraient leur aptitude à rivaliser avec les autres mâles. Mais rien n'est encore réellement prouvé (95).

Aujourd'hui, on connaît la capacité de résistance des moustiques. N'utiliser qu'une seule méthode de lutte est bien le problème, puisqu'on sait que les moustiques finiront de toutes façons à développer des résistances. Que ce soit les résistances que nous connaissons aujourd'hui face aux insecticides, qui tuent non seulement les moustiques, mais aussi tout autre insecte pollinisateur, mais aussi, hypothétiquement et dans un futur proche, des résistances à la technique du moustique stérile qui finiront tôt ou tard par se développer. Il faut donc combiner toutes les réponses : les pièges, les répulsifs, et la lutte par le moustique stérile (91).

3.2.4. La modification génétique des moustiques mâles

Le 1^{er} juillet 2019, dans le village de Bana, dans le Sud-Ouest du Burkina Faso, 6 400 moustiques anophèles mâles génétiquement modifiés pour être rendus stériles ont été lâchés. Ces moustiques mâles ainsi modifiés ne peuvent plus féconder les femelles (96). Ce premier lâcher constitue la phase test du programme Target Malaria, porté par plus de 150 chercheurs africains et occidentaux. Ces moustiques modifiés ont été marqués grâce à une poudre fluorescente afin de pouvoir les identifier lors des recaptures : quotidiennes pendant dix jours, puis mensuelles. Dans ce cadre, ils espèrent pouvoir lâcher dans l'environnement ces moustiques issus du forçage génétique en 2024 (97).

En 2012, une nouvelle méthode a été développée et permet d'améliorer considérablement notre capacité à modifier l'ADN de n'importe quelle espèce, y compris chez l'Homme. La méthode CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) repose sur un système naturel, utilisé par les bactéries pour se protéger des infections virales. Lorsqu'une bactérie détecte la présence d'ADN viral, elle produit un premier ARN qui correspond à celui du virus envahisseur. Un second s'y associe, et, ensemble, ils recrutent la protéine Cas9 (*CRISPR associated protein 9*), capable de couper la molécule d'ADN au niveau d'une séquence spécifique. Dans ce complexe, lorsque l'ARN appelé « ARN guide » trouve sa cible dans le génome viral, la Cas9 coupe l'ADN et désactive ainsi le virus. Au cours des dernières années, les chercheurs qui ont étudié ce système se sont rendu compte qu'ils pouvaient couper n'importe quelle séquence d'ADN à un endroit précis. Une fois dans le noyau d'une cellule eucaryote, le complexe CRISPR Cas9 va rechercher sa séquence cible sur l'ADN contenu dans le noyau. Lorsque la correspondance est bonne, la Cas9 va couper l'ADN tel un ciseau moléculaire (98). Le CRISPR est donc l'endroit où la bactérie garde en mémoire l'ADN du virus envahisseur, et Cas9 le ciseau qui le coupe (1). Après la coupure de cet ADN, il existe plusieurs possibilités, dont l'intégration d'une autre séquence d'ADN synthétique. Le but pour les moustiques, est donc de relâcher des moustiques mâles possédant un gène rendant les mâles ou les femelles stériles après quelques générations (99). On peut même aller plus loin, et parler de l'Imperial College de Londres qui a décidé d'insérer un gène conduisant à l'élimination complète des femelles, qui sont les seules à piquer. Ils ont ici introduit une double modification : l'ajout d'un gène qui supprime le chromosome X au cours de la transmission, et un gène de forçage génétique qui oblige le gène introduit à être transmis. On assiste ainsi à l'élimination progressive des femelles (99). Au bout de 10 à 14 générations, d'après une modélisation informatique, on obtiendra une population entièrement

mâle, et donc on supprimerai ainsi le vecteur de maladie (99). Mais cette méthode pourrait être potentiellement dangereuse et inefficace. Prenons le cas du paludisme. Si on éradique de cette façon tous les anophèles, le paludisme ne serait sûrement pas éliminé, et on pourrait alors voir émerger d'autres vecteurs de ce parasite. Il faut aussi se poser la question de la stabilité de la modification génétique (97). Depuis des millions d'années, des mécanismes existent au sein des génomes visant à adapter les espèces aux nombreuses évolutions de l'environnement. Parmi les dizaines de millions de moustiques issus du forçage génétique, certains pourront s'être débarrassés de cette modification génétique forcée ou ne pas la transmettre du tout à leur descendance. Il est également probable que cette modification génétique mute au fur et à mesure, et que cette mutation se transmette de génération en génération (97). Après tout ceci, l'OMS rappelle qu'« *un diagnostic précoce et un traitement rapide sont les moyens les plus efficaces de prévenir l'aggravation des cas de paludisme et les décès associés* » (97).

3.2.5. La vaccination : comment déjouer les ruses du parasite ?

La vaccination consiste à immuniser une personne contre une maladie infectieuse, généralement en lui inoculant le microbe (virus, parasite, bactérie...) responsable de la maladie. Ainsi, notre système immunitaire est stimulé, prémunissant la personne d'une infection ou d'une maladie. Il est aujourd'hui établi que la vaccination permet de combattre, voire d'éradiquer des maladies infectieuses potentiellement mortelles. On estime que plus de 3 millions de décès sont évités par an grâce à la vaccination (100).

Pourquoi, jusqu'à ce jour, et malgré des décennies de recherche, est-ce si difficile de produire un vaccin contre le paludisme ? Les difficultés de développement d'un vaccin antipaludique viennent de la complexité biologique de *Plasmodium* et à ses multiples stratégies développées au cours de l'évolution pour déjouer la réponse immunitaire de son hôte (101). Chez les malades du paludisme, l'infection est caractérisée par l'absence de réponse immunitaire protectrice, alors qu'une prémunition ne s'acquiert qu'après des années d'exposition. L'infection entraîne en réalité, une abolition de la mémoire immunologique (101).

Parmi les nombreux projets de vaccin antipaludique, un seul a pu obtenir un avis réglementaire favorable par l'Agence européenne du médicament, en 2015. Ce vaccin du nom de RTS, S/ASO1 est un hybride. Pour le produire, les scientifiques ont extrait la région du parasite qui, normalement, induit une réponse immunitaire, et on la fusionne avec l'antigène de l'hépatite B. On obtient alors une particule de type viral, et grâce à l'antigène de l'hépatite B qui la porte, ainsi que son adjuvant, une réaction immunitaire devient alors possible (1). En janvier 2016, ce vaccin fut recommandé par

l'OMS pour une introduction pilote dans des régions de 3 pays africains. Le RTS,S est le premier vaccin développé pour l'instant à avoir montré une efficacité pour réduire significativement le nombre de cas de paludisme chez les jeunes enfants africains (102). Depuis 2019, 3 pays d'Afrique subsaharienne : le Ghana, le Kenya et le Malawi, ont commencé à introduire RTS,S dans des régions sélectionnées où la transmission du paludisme est modérée voire sévère et leur objectif est de vacciner environ 360 000 enfants par an dans ces régions. Dans le cadre de l'essai clinique de phase 3 du RTS,S, mené pendant 5 ans (de 2009 à 2014), environ 15 000 enfants en bas âge et nourrissons ont été recrutés dans 7 pays d'Afrique subsaharienne, afin de varier les situations de transmission. Chez les enfants âgés de 5 à 17 mois, ayant reçu 4 doses du vaccin, le RTS,S a évité environ 40% de paludisme (soit 4 cas sur 10) pendant 4 années qui ont suivi les injections, et environ 3 cas sur 10 (soit 30%) de paludisme grave. En parallèle, des baisses plutôt sensibles du nombre global d'admissions hospitalières ont été observées. Le vaccin a également fait baisser de 29% les besoins de transfusions sanguines requises pour traiter les cas d'anémie, potentiellement mortelle, conséquence du paludisme (102).

En octobre 2015, 2 groupes consultatifs, indépendants de l'OMS : le Groupe Stratégique Consultatif d'Experts sur la vaccination (SAGE) et le Comité de Pilotage de la Politique de lutte Antipaludique (MPAC) ont appelé à la mise en œuvre pilote du vaccin dans 3 à 5 lieux d'Afrique subsaharienne (102).

En 2016, l'OMS a officiellement adopté la recommandation du SAGE et du MPAC, reconnaissant le potentiel pour la santé publique du vaccin RTS,S. Pour l'instant, aucune utilisation à grande échelle du vaccin antipaludique n'a été recommandé par l'OMS.

En finalité, le programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP), coordonné par l'OMS évaluera (102) :

- La faisabilité d'administrer 4 doses vaccinales recommandées chez l'enfant,
- Le rôle du vaccin pour réduire la mortalité chez l'enfant,
- Son innocuité dans le contexte d'une utilisation systématique.

Ces données orienteront alors l'OMS sur l'utilisation élargie du vaccin. Il y a donc trois pays qui participent au MPVI : Le Ghana, le Kenya et le Malawi. Ces trois pays ont été sélectionnés selon des critères préétablis comme la bonne couverture par les interventions recommandées et par la vaccination de l'enfance, la transmission modérée à élevée du paludisme malgré la mise en place d'interventions de prévention recommandées par l'OMS, le nombre suffisant de jeunes enfants, la capacité à évaluer les problèmes d'innocuité (102).

Au Malawi, la primovaccination est proposée à l'âge de 5 mois, tandis qu'au Kenya et au Ghana, elle est plutôt faite aux 6 mois de l'enfant. Un schéma vaccinal de 4 doses est alors

recommandé : les trois premières doses étant administrées à des intervalles d'un mois environ, et la quatrième dose vers le second anniversaire de l'enfant. Les vaccinations ont donc commencé en 2019 :

- Le 23 avril au Malawi
- Le 30 avril au Ghana,
- Et le 30 septembre au Kenya

Les seuls effets secondaires aujourd'hui connus sont des douleurs et une tuméfaction au point d'injection, ainsi que de la fièvre. Cependant, le vaccin est associé à un risque accru de convulsions fébriles dans les sept jours suivant l'administration. Les enfants ayant eu ce type de symptômes ont guéri complètement et n'ont pas gardé de séquelles à long terme. Ce programme devrait être suivi jusqu'en 2023 (102).

Au sujet du virus Zika, l'OMS affirme que dix-huit institutions ou compagnies sont en train de développer un vaccin contre ce virus (103). Une étude a été menée en 2016 sur des singes. En effet, seize singes ont été vaccinés avec trois vaccins expérimentaux avant d'être infectés par le virus Zika. Aucun des trois singes n'a été infecté, alors que douze autres singes non vaccinés ont montré des hauts taux de particules virales dans leur sang. Les trois formes vaccinales inoculées étaient (103) :

- Le virus Zika inactivé
- Un vaccin à base d'ADN
- Certains gènes du virus Zika intégrés dans un adénovirus

Fin juillet 2016, c'est chez l'Homme que les études ont été menées. Le vaccin inoculé, appelé GSS-5700 (Inovio Pharmaceuticals, Pennsylvanie), est actuellement testé en phase 1 chez plus de quarante volontaires sains. GSS-5700 est composé d'ADN directement injecté sous la peau, suivi d'une impulsion électrique au site d'injection dans le but de forcer l'entrée de cet ADN dans les cellules humaines. Cette méthode est appelée électroporation. Les cellules humaines se mettent alors à produire les protéines du pathogène à leur surface, induisant ainsi une réponse immunitaire. A l'heure actuelle, ce type de vaccin n'est utilisé que majoritairement en médecine vétérinaire, mais a été approuvé chez l'Homme contre le virus de l'encéphalite japonaise, virus cousin du Zika (103).

La recherche du vaccin contre le Chikungunya est aussi au centre des études scientifiques. VLA1553, développé par la société Valneva, est un candidat vaccin monovalent vivant atténué à dose unique contre ce virus (104). Ce vaccin a permis d'excellents résultats finaux de Phase 1 en novembre 2019 et initié une étude pivot de Phase 3 en septembre 2020. La durée totale de l'étude est de neuf mois et les résultats, s'ils sont positifs, permettront de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (104).

Enfin, il existe un vaccin contre la Dengue, Dengvaxia® mais la HAS a rendu deux avis défavorables à son sujet en 2018 et 2019 sur l'utilisation de ce vaccin dans la stratégie de lutte contre la dengue, dans les départements français d'Outre-mer (105). En effet, l'AMM est plutôt restrictive puisqu'elle impose que le vaccin ne soit indiqué que chez les sujets âgés de 9 à 45 ans vivants dans des zones d'endémie. De plus, la vaccination par Dengvaxia® nécessite un contrôle sérologique pré-vaccinal afin d'écarter de la vaccination les personnes séronégatives vis-à-vis de la Dengue puisque chez ces personnes, le vaccin représente un risque de forme sévère de Dengue. Le vaccin Dengvaxia® est constitué de virus atténués de la fièvre jaune contenant les antigènes des quatre sérotypes du virus de la Dengue. Globalement, les études ont pu démontrer que le nombre de cas d'enfants infectés par la Dengue était inférieur à 79% s'ils avaient été vaccinés entre 9 et 16 ans. Par contre, parmi les enfants âgés de 9 à 16 ans qui n'ont jamais contracté la Dengue par le passé, le risque de contracter une forme sévère de la maladie est plus élevé chez eux s'ils se font vacciner (2 cas supplémentaires pour 1000 personnes vaccinées sur une période de cinq ans) (106). C'est bien pour cela que ce vaccin est uniquement destiné aux personnes entre 9 et 45 ans qui ont déjà eu la Dengue et qui vivent dans des régions où cette infection est endémique (c'est-à-dire tout au long de l'année). C'est pourquoi il faut faire un test pré-vaccinal qui doit être positif avant toute injection. Dengvaxia® est alors administré en trois doses à intervalle de six mois (0-6-12) (106).

Une autre stratégie, encore en études, propose de cibler la phase sexuée du parasite qui a lieu chez l'insecte vecteur afin d'interrompre son cycle de vie. Cette possibilité n'est aujourd'hui étudiée que pour le cas du *Plasmodium* (107,108). Des anticorps seraient induits pour neutraliser les gamétocytes ainsi que les protéines de surfaces des ookinètes (évolution du zygote après fécondation des gamètes mâle et femelle du *Plasmodium* dans l'estomac du moustique). La réponse en anticorps peut bloquer la fertilisation obligatoire du parasite, la transformation du zygote et la traversée de la muqueuse intestinale (107). Ce vaccin n'empêche pas la personne d'être malade mais il permet de stopper la transmission du parasite à d'autres personnes d'où son appellation : vaccin « altruiste » (108).

Cette approche aurait un avantage non négligeable puisque, contrairement aux autres formes du parasite *Plasmodium*, les gamètes ne se multiplient pas. En conséquence, il y a donc bien moins de chances qu'il n'échappe au vaccin grâce à une mutation. Mais cette possibilité de vaccin n'a pas encore été testée sur le terrain (108).

3.3. Prophylaxie à petite échelle

3.3.1. L'officine : une grande source d'informations

3.3.1.1. Généralités sur les voyages

En 2017, 1,326 milliards de touristes internationaux ont voyagé dans le monde entier. Ce chiffre a augmenté de 7% entre 2016 et 2017 (109). Cette barre du milliard de voyageurs a été dépassée en 2012. Les figures 50 et 51 ci-dessous, montrent l'évolution du tourisme mondial au fil des années (109) :

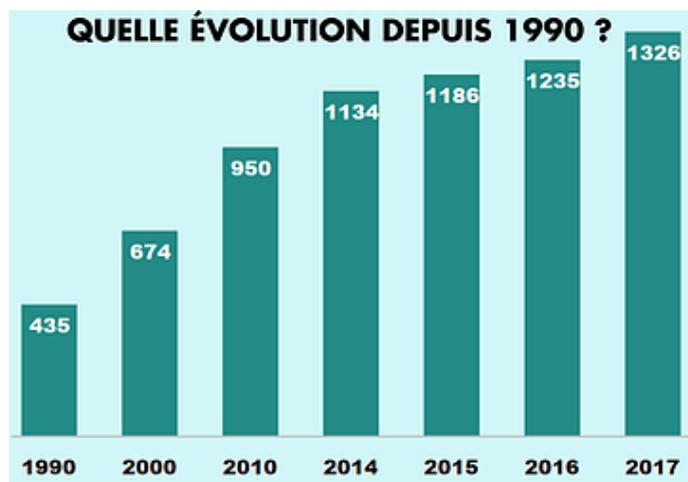


Figure 48 : Nombre d'arrivées de touristes internationaux en millions en 2017 (109).

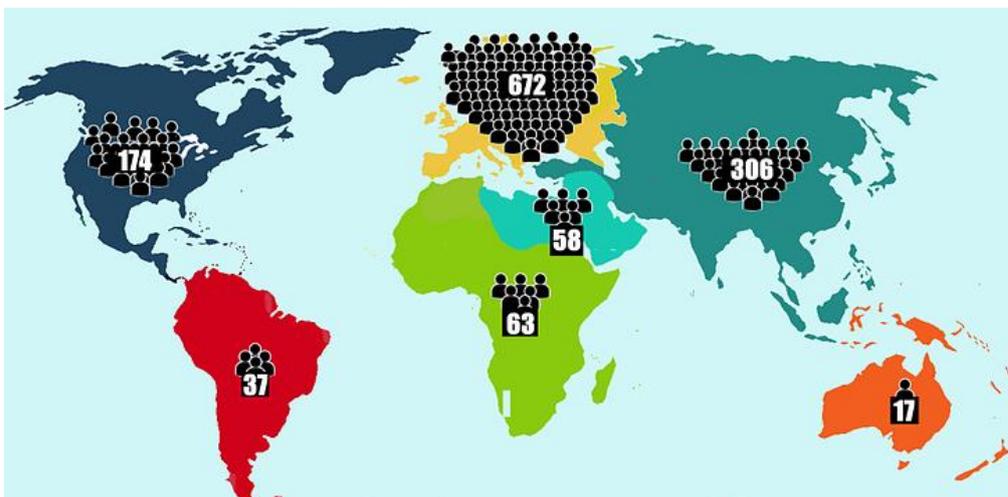


Figure 49 : Nombre d'arrivées de touristes internationaux en millions en 2017 (109).

L'Europe est le continent qui contient le plus de voyageurs à l'international, soit 48% des

voyageurs internationaux en 2017, suivi de près par l'Asie et le Pacifique avec 25% et les Amériques arrivent en troisième position avec 17% (109).

81% de ceux qui envisagent de partir à l'étranger se renseignent sur Internet, 33% via des agences de voyages, et 10% via des associations et comités d'entreprises (110).

Parmi tous ces pays visités, on estime à un quart le nombre de pays représentant un risque sanitaire infectieux (110). Ces risques sanitaires sont élevés dans les zones où les conditions d'hébergement, d'hygiène et d'assainissement sont médiocres et les services médicaux peu développés. Plus de 90 pays sont recensés à risque d'exposition au paludisme (110).

La prévention et l'information des voyageurs pour leurs séjours sont donc primordiales. Les centres nationaux de référence (CNR) qui luttent contre les maladies transmissibles (111), comme le CNRCP (Centre national de référence de la chimio-sensibilité du paludisme), les agences de voyage, les professionnels de santé doivent apporter une aide au voyageur en lui offrant prévention et informations (110).

On appelle médecine des voyages la spécialité médicale apparue récemment en raison, essentiellement, de l'augmentation de la fréquences des voyages internationaux, en particulier vers les zones tropicales (112). Le pharmacien et le médecin sont en première ligne pour mener une prévention contre les agents infectieux, et ce, à trois niveaux :

- La vaccination
- La chimioprophylaxie
- Les règles hygiéno-diététiques.

Aujourd'hui, le taux de voyageurs malades est de 15 à 70% en fonction : du type de voyageurs, des destinations, et des conditions du séjour. Le risque de décès pour le voyageur est estimé à 1 pour 100 000 et pour 1 à 3% des décès liés au voyage, la cause est d'origine infectieuse (112).

3.3.1.2. Le rôle, les conseils et les sources du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé publique. Il doit, à ce titre, relayer les bons conseils et les bonnes informations sur la lutte anti-vectorielle (113). En métropole, le pharmacien a

surtout un grand rôle de conseiller vis-à-vis des voyages. Malgré l'arrivée de moustiques tigres dans le Sud de la France, le plus gros risque d'infection reste les voyages. Le pharmacien a donc pour mission de sensibiliser chaque patient à la nécessité d'une protection efficace durant son voyage en zone endémique.

L'accès aux soins impose au voyageur un passage obligatoire à l'officine. En effet, outre son rôle de délivrance, le pharmacien d'officine participe aussi à l'information et sa rencontre avec le futur voyageur est l'occasion pour l'acteur de santé de donner à son patient des conseils supplémentaires utiles concernant la prévention (110).

Dans la pratique, il existe plusieurs types de conseils dans le milieu officinal en vue d'une prévention efficace contre les maladies vectorielles (110) :

- Le conseil face à une demande spontanée : dans le cas des maladies vectorielles transmises lors des voyages, les produits sont multiples et doivent être conseillés de façon claire et méthodique, en fonction du profil du patient, afin de ne pas lui donner trop d'informations qu'il risquerait d'oublier. De simples questions suffisent à cerner les conseils que le pharmacien d'officine devra associer à sa délivrance : la destination, les éventuels accompagnants, les conditions d'hébergements sur place, la possession d'une crème solaire (ce qui permet de rappeler les méfaits de l'application concomitante d'une crème solaire et d'un répulsif cutané).
- Le conseil associé à une ordonnance : Lors de la prescription d'une prophylaxie par le médecin, il arrive souvent que les informations préventives ne soient pas forcément transmises au patient, ce qui laisse alors au pharmacien toute la responsabilité lors de la délivrance des médicaments.

Il y a plusieurs conseils à donner. La première chose à faire est de savoir quels sont les risques encourus sur le lieu du voyage et quels sont les moustiques présents ? Nous avons vu lors de la deuxième partie les différentes distributions de quatre virus ou parasite bien précis dans le monde : Le virus de la Dengue, du Zika, du Chikungunya et le paludisme. Il est aussi possible de vérifier nos sources sur le site de l'Institut Pasteur, dans la rubrique « préparer son voyage ». Il suffit ensuite de noter le pays de destination.

Prenons l'exemple de la Thaïlande : sur le site de l'Institut Pasteur, il est noté (114) :

- Les vaccinations recommandées
 - Systématiquement (vaccinations incluses dans le calendrier vaccinal à mettre à jour)
 - En fonction des modalités du séjour (durée du séjour, âge des voyageurs)
- Si oui ou non, il y a des cas de paludisme, et si oui, quelle doit être la prévention.

Pour l'exemple de la Thaïlande, il est indiqué que la transmission du paludisme est localisée toute l'année au niveau des zones frontalières avec le Myanmar, le Cambodge et le Laos (Figure 52 (115)). Cependant, il est aussi noté qu'il y a une absence de risque dans les villes comme Bangkok, Chiangmai et Pattaya, ainsi que dans les centres urbains, à Ko Samui et dans les principales stations touristiques de l'île de Phuket. Le site de l'Institut



Figure 50 : Carte de la Thaïlande

Pasteur propose alors deux types de prévention : une chimioprophylaxie par voie orale et une protection contre les piqûres de moustiques (114).

Dans les études épidémiologiques prospectives des causes de fièvre chez les voyageurs, les arboviroses (et surtout la Dengue) ont été identifiées comme responsables, avant 2007, de presque 6% des fièvres importées, et, entre 2007 et 2011, de 15% (116). Cette augmentation de cas peut s'expliquer par plusieurs choses : l'extension des régions touchées par ces maladies mais aussi une amélioration des outils diagnostics permettant ainsi de diagnostiquer plus de cas (116).

Malheureusement, dans la plupart des cas, la présentation clinique n'est pas spécifique. Il y a

un tableau de plusieurs signes cliniques diverses : fièvre, céphalées, arthralgies, il peut aussi y avoir une éruption cutanée (116). Certains signes sont plus caractéristiques d'une arbovirose comme par exemple (116) :

- L'intensité des arthralgies lors d'une infection par le Chikungunya
- L'absence de fièvre et la conjonctivite pour l'infection à virus Zika
- La leucopénie et thrombopénie pour la Dengue.

Le tableau 11 (116) ci-dessous est la présentation clinique de différentes arboviroses émergentes ainsi que la proportion de patients présentant les différentes manifestations :

	Zika	Chikungunya	Dengue
Infection asymptomatique	75%	5%	35-50%
Fièvre	10-39%	70-100%	40-69%
Céphalées	10-39%	40-69%	40-69%
Arthralgies	40-69% (petites articulations)	70-100% (petites articulations des mains et des pieds)	40-69%
Éruption cutanée	70-100%	40-69%	40-69%
Conjonctivite	70-100%	40-69%	40-69%
Leucopénie	10-39%	40-69%	70-100%
Thrombopénie	≤ 10%	10-39%	70-100%
Complications	- Syndromes de Guillain-Barré - Suspicion de micro-encéphalie congénitale pendant la grossesse	- Syndrome de Guillain-Barré, méningoencéphalites, décompensation cardiaque et respiratoire - Arthralgies chroniques dans 30 à 65% des cas	- Dengue sévère avec choc sur fuite plasmatique ou hémorragie sévère 2-4% - Mortalité de 1%
Facteurs de risque de complications	Grossesse	Personnes âgées, présence de comorbidités	Infection secondaire par un autre sérotype, enfants.

Tableau 11 : Présentation clinique de différentes arboviroses émergentes (116).

Face à un patient présentant de la fièvre au retour d'un voyage, le pharmacien d'officine doit avant tout rediriger le patient vers un hôpital afin d'exclure en premier lieu un paludisme. Au-delà de ça, on peut suspecter une arbovirose uniquement si les symptômes ont débuté deux semaines après le retour (surtout éruption cutanée et douleurs musculaires et articulaires) (116).

3.3.2. Les bons produits à l'officine

Avant de commencer cette partie, faisons quelques rappels récapitulatifs des précédentes parties. Nous nous aiderons des deux tableaux ci-dessous (117) :

Points communs	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>
Hématophagie	Seulement la femelle adulte	
Nombre de repas de sang	Chaque femelle prend plusieurs repas sanguins au cours de sa vie, vie qui peut durer plusieurs mois.	
Ponte des œufs	Après la digestion d'un repas sanguin, la femelle pond dans des collections d'eau.	

Tableau 12 : Points communs entre les moustiques *Anopheles* et *Aedes* (117).

Différences	<i>Anopheles</i>	<i>Aedes</i>
Habitat préférentiel	Préférentiellement rural mais également périurbain ou urbain, surtout en Afrique	Variable selon les espèces mais parfois strictement urbains
Horaire des piqûres	Nocturne (quelques espèces crépusculaires en Amérique du Sud)	Diurne
Mode de piqûre	En une fois	Harcèle son hôte jusqu'à avoir pris un repas complet
Type de vol	Silencieux	Bruyant
Aspect de la piqûre	Non douloureuse, peu de signes inflammatoires	Sensibles avec signes inflammatoires plus ou moins importants

Tableau 13 : Différences entre les moustiques *Anopheles* et *Aedes* (117).

Les différentes méthodes de lutte anti-vectorielle selon l'effet recherché pour réduire le contact hôte/vecteur sont les suivantes (117) :

- Port de vêtements longs
- Répulsifs cutanés
- Vêtements imprégnés (répulsifs-insecticides)
- Protection par usage domestique des pesticides (aérosols, serpentins, etc.)
- Moustiquaires de lit simples ou imprégnées (répulsifs-insecticides)

Ci-dessous, deux tableaux (14 et 15) résumant l'arbre décisionnel des différentes méthodes de lutte anti-vectorielle utilisées en fonction de la durée du séjour en zone endémique (117) :

Séjour court ou itinérant			Séjour long et fixe (résident, expatrié)	
Moustiquaire imprégnée* (++++)	OU ventilation/ climatisation (+) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)	OU moustiquaires de fenêtres et de portes (++) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)	Moustiquaire imprégnée* (++++)	OU ventilation/ climatisation (+) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)
Vêtements longs idéalement imprégnés (++)			Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents (+++)	
Répulsifs cutanés en zone exposée (++)			Moustiquaires de fenêtres et de portes (++)	
Serpentins fumigènes [§] à l'extérieur (+)			Vêtements imprégnés (++)	
			Répulsifs cutanés à l'extérieur (++)	
			Serpentins fumigènes [§] à l'extérieur (+)	

Tableau 14 : Transmission nocturne (paludisme) : arbre décisionnel (117)

++++ : essentiel. +++ : très important ++ : important + : complémentaire

Séjour court ou itinérant		Séjour long et fixe (résident, expatrié)	
Moustiquaire* de berceau, de poussette,... pour un enfant avant l'âge de la marche (++++)		Moustiquaire* de berceau, de poussette,... pour un enfant avant l'âge de la marche (++++)	
Vêtements longs imprégnés (++)		Moustiquaires de fenêtres et de portes (++)	
Répulsifs cutanés (+++)		Diffuseur électrique d'insecticide (intérieur) (++)	
Diffuseur électrique d'insecticide (intérieur) (++)		Lutte péri-domiciliaire contre les gîtes larvaires (++)	
Moustiquaires de fenêtres et de portes (++)		Vêtements imprégnés (++)	
Climatisation (+)	OU moustiquaire imprégnée* (+) notamment en situation épidémique (++)	Moustiquaire imprégnée* (+)	Ventilation/ Climatisation (+)
		Répulsifs cutanés (+++)	
Serpentins fumigènes [§] à l'extérieur (+)		Serpentins fumigènes [§] à l'extérieur (+)	

Tableau 15 : Transmission diurne (Dengue, Chikungunya et Zika) : arbre décisionnel (117)

++++ : essentiel +++ : très important ++ : important + : complémentaire

* En cas d'absence de moustiquaire imprégnée, utiliser plutôt une non imprégnée.

≠ à privilégier pour les maladies transmises par les tiques

En dehors d'un contexte épidémique de lutte contre des moustiques vecteurs de maladies, le recours à des moyens de protection autres que les serpentins fumigènes doivent être préféré, surtout chez les enfants, personnes âgées, asthmatiques et autres personnes souffrant de troubles respiratoires chez qui l'utilisation de ces serpentins est largement déconseillée.

3.3.2.1. *Les différentes molécules*

Alors que le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide) est utilisé depuis 1946 comme l'un des répulsifs les plus appliqués, de nouvelles molécules sont apparues ces dernières années avec de nouvelles améliorations : odeur moins prononcée, texture plus agréable, et surtout bonne tolérance générale (117).

Les répulsifs peuvent aussi être appelés insectifuges, et ces insectifuges appartiennent à la grande famille des biocides (118). En Europe, la Directive du Parlement européen et du Conseil n°98/8/CE du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides les définit comme : « Substances actives et préparations contenant une ou plusieurs substances actives destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à la combattre de toute autre manière par une action chimique ou biologique » (118).

L'une des cibles principales des insecticides est le système nerveux des insectes. Près de 85% des insecticides sont neurotoxiques et agissent sur les canaux ioniques dépendants du potentiel (canal sodium), s'attaquant ainsi à la genèse de l'activité nerveuse altérant la transmission synaptique, relais primordial à l'information nerveuse (120). Aujourd'hui, seules quatre familles de produits chimiques représentent ensemble plus de 70% de part de marché des insecticides : les organophosphorés, les carbamates, les pyréthri-noïdes de synthèse et les néonicotinoïdes. Ces familles agissent sur trois cibles distinctes (120) :

- Les organophosphorés et les carbamates inhibent l'acétylcholine estérase, impliquée dans l'hydrolyse de l'acétylcholine au niveau synaptique et extrasynaptique.
- Les pyréthri-noïdes modulent les canaux sodium dépendants du potentiel, canaux à l'origine de la phase de dépolarisation des potentiels d'action.
- Les néonicotinoïdes sont agonistes des nAChRs qui sont des récepteurs nicotiques nécessaires à la conversion d'un signal chimique en message électrique.

Les 15% autres insecticides sont plutôt représentés par des régulateurs de croissance, ou encore des produits naturels (119).

En ce qui concerne les répulsifs, quatre grandes molécules sont utilisées et font actuellement l'objet d'une évaluation de leur innocuité (toxicité animale et humaine, écotoxicité et génotoxicité) et de leur efficacité dans le cadre de la réglementation européenne biocide (directive 98/8/CE) (117) :

- **Le DEET** (N,N-diethyl-3-méthylbenzamide), dont la structure chimique est proche de celle des organophosphorés et carbamates, inhibant, comme dit précédemment, l'acétylcholine estérase (120). Il est à appliquer sur la peau ou pour imprégner les vêtements. C'est le répulsif le plus utilisé dans le monde depuis ces 60 dernières années, 200 millions de personnes l'utilisent chaque année (121). Mais ce produit a de nombreux inconvénients comme sa faible résistance à l'humidité ou aux fortes températures et il pourrait avoir un effet toxique sur les mammifères.
- **IR3535** (Insect Repellent 3535 ou éthylbutylacétylamino propionate) est une substance synthétique d'origine naturelle, analogue de la bêta-alanine, acide aminé (121). Comme le DEET, il porte un groupement amide, ce qui expliquerait son action répulsive. Il induit une bonne protection contre les moustiques *A. gambiae* et *A. funestus*. Il resterait néanmoins moins efficace que le DEET et l'Icaridine et un temps de protection moyen, jusqu'à quatre fois inférieur à celui du DEET. Cependant, il est moins nocif pour le mammifère et sans aucun cas avéré d'irritation cutanée ou d'allergie.
- **PMD** (Citriodiol ou p-menthane 3,8-diol) est un mélange semi-synthétique provenant d'une huile essentielle : l'eucalyptus citronné. Elle est moins utilisée que les autres, malgré son bon rapport bénéfice-risque, car elle n'a pas d'avantage démontré par rapport aux précédentes molécules expliquées, et son recul d'utilisation est faible. De plus, le PMD renfermerait des terpènes, potentiellement épiléptogènes, surtout chez les jeunes enfants (122).
- **KBR3023** (Icaridine ou Picaridine), une substance de synthèse récente (1996) dont la configuration structurelle est proche de celle du DEET. Cet insecticide a une protection efficace pendant 8 à 10h et on considère que sa demi-vie sur la peau est supérieure à celle du DEET contre les moustiques *A. aegypti*, *A. albopictus* et *A. gambiae* (121). S'il a une efficacité similaire à celle du DEET, son mécanisme d'action est encore peu connu, tout comme son profil toxicologique mais on sait tout de même qu'il ne présente aucun effet cancérigène ou mutagène. Il est également recommandé par l'OMS en lutte anti-vectorielle, surtout dans les zones où le paludisme est endémique (121).

Aujourd'hui, pour seulement quatre grandes molécules répulsives, il existe une multitude de formes galéniques de produits répulsifs : les laboratoires cherchent la forme galénique la plus pratique, la plus efficace, la mieux tolérée et celle à la plus longue durée d'action (122).

Nous détaillerons ces différentes formes galéniques dans la partie suivante.

3.3.2.2. Répulsifs pour application cutanée

Les répulsifs cutanés sont composés d'une substance active qui éloigne le moustique sans le tuer. Ils sont à appliquer sur toutes les parties du corps non couvertes. La durée de protection peut varier de 4 à 8h selon la nature et la concentration de la substance active ainsi que ses conditions d'utilisation (température et humidité ambiante, transpiration...). L'application doit être renouvelée après une baignade et en cas d'utilisation concomitante de crème solaire, le répulsif doit être appliqué au moins 20 minutes après la crème solaire car s'il est mis trop tôt, il risque de diminuer l'efficacité de la crème solaire (123). Il faut également éviter de pulvériser directement sur le visage mais plutôt sur les mains et ensuite sur le visage en respectant les zones péri-muqueuses et oculaires (117).

Pour se protéger des *Anopheles* en zone impaludée, il est fortement recommandé d'utiliser une formulation commerciale dont la concentration en substance active est suffisante, afin d'assurer une protection efficace pendant au moins 4h (117) :

- DEET : 30-50%
- IR3535 : 20-35%
- KBR3023 : 20-30%
- PMDRBO : 20-30%

A ces concentrations, l'efficacité de ces molécules est également démontrée pour une durée plus longue sur les moustiques *Aedes* (117).

3.3.2.3. Insecticides-répulsifs pour imprégnation des vêtements et tissus

Seuls les pyréthrinoïdes sont recommandés pour l'imprégnation des vêtements et des moustiquaires car ils sont peu volatiles, et peuvent être utilisés à faible dose pour une efficacité optimale. Ils sont peu absorbés par la peau et sont rapidement métabolisés en dérivés non toxiques (122). Ce sont des insecticides.

La perméthrine est un insecticide rémanent peu toxique pour l'Homme et son utilisation se fait par simple trempage du tissu dans une solution de perméthrine 25/75 (le produit utilisé doit contenir 25% de l'isomère CIS et 75% de l'isomère TRANS) ou par pulvérisation directement sur le vêtement. Ce traitement est totalement efficace pendant 2 mois et résiste à 8 lavages successifs à l'eau tiède et au savon (124). Sur le marché, par exemple, on trouve la solution d'utilisation simple Insect

Ecran ®. Plusieurs recherches sont en cours afin de trouver le moyen de traiter les fibres textiles de façon permanente avec des produits répulsifs ou avec de la perméthrine.

Il est recommandé de porter des gants tout au long de la procédure d'imprégnation. En cas de contact cutané accidentel ou même de projection oculaire avec des pyréthriinoïdes, il est impératif de rincer la zone touchée à l'eau pendant au moins 15 minutes. Les lotions d'imprégnation sont déconseillées en cas d'asthme ou toute autre affection pulmonaire, en raison d'un risque d'irritation (122).

3.3.2.4. Insecticide utilisé dans la diffusion atmosphérique

Il en existe plusieurs sortes :

- Les serpentins fumigènes ou spirales à incandescence, qui diffusent des principes actifs insecticides. Le serpentin en lui-même est composé de substances végétales à combustion lente comme l'écorce de noix de coco ou encore la sciure de bois, auxquelles sont ajoutés des molécules odorantes, des liants et des colorants. Les insecticides diffusés sont principalement des pyréthriinoïdes dosés à moins de 0,5% et lorsque le support se consume, la combustion libère l'insecticide à un taux constant pendant 6 à 8h (122). Ces serpentins sont considérés comme mesure d'appoint de la protection personnelle anti-vectorielle et leur emploi doit être de courte durée et fait à l'extérieur car l'inhalation répétée des fumées pourrait être un facteur de risque de cancer des voies respiratoires selon une étude de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et de Travail (AFSSET) (122).
- Les diffuseurs électriques anti-moustiques qui permettent de diffuser les insecticides de types pyréthriinoïdes également, sous forme de liquide ou de plaquettes chauffantes, de manière continue, à l'intérieur d'une pièce. Les plaquettes chauffées permettent le relargage de l'insecticide pendant 8 à 10h alors que les liquides offrent plutôt une diffusion pendant un mois (122).

3.3.2.5. Les moustiquaires imprégnées

Depuis une vingtaine d'années, les moustiquaires imprégnées sont recommandées pour lutter contre le paludisme. Les pyréthriinoïdes (perméthrine, déltaméthrine...) sont les seuls insecticides recommandés par l'OMS pour les imprégnations puisqu'ils ont une certaine rapidité d'action, un fort

pouvoir répulsif et irritant sur les moustiques et une faible toxicité pour l'Homme (81). L'insecticide repousse le moustique (effet répulsif) ou l'empêche de se déplacer le long de la moustiquaire (effet irritant) (124). Ces deux effets réunis permettent à l'insecticide de repousser le moustique vers l'extérieur des habitations et donc diminuent fortement le contact entre l'homme et le vecteur. La moustiquaire imprégnée représente donc un moyen extrêmement simple et efficace de protection personnel ou communautaire. En Gambie, les pyréthrinoides imprégnés sur les moustiquaires ont permis de réduire la mortalité infantile de 60%. Aujourd'hui on estime que ces moustiquaires pourraient sauver annuellement six vies pour mille habitants (81).

Ces moustiquaires sont traitées par trempage dans l'insecticide préalablement dilué. Aujourd'hui, il existe des moustiquaires à l'achat déjà traitées par le fournisseur, ces moustiquaires conservent plus longtemps leur efficacité (jusqu'à 5 ans), mais uniquement si elles sont correctement conservées : à l'abri de la lumière. Une fois la moustiquaire déballée et utilisée, elle gardera son efficacité 6 mois. Le seul inconvénient de la moustiquaire, c'est qu'elle résiste mal au lavage et le voyageur doit donc s'efforcer de la laver le moins souvent possible. Dans tous les cas, il faudra prévoir à nouveau un traitement par insecticide tous les 5 lavages (124).

Depuis quinze ans, la résistance aux pyréthrinoides par les moustiques s'étend à presque toutes les régions du monde et représente donc une conséquente menace pour l'efficacité des programmes de lutte anti-vectorielle. Les laboratoires essaient aujourd'hui de mélanger plusieurs composés de pyréthrinoides avec des organophosphorés ou carbamates afin de palier à cette résistance. Mais bien que ces mélanges aient montré de bonnes performances sur les moustiques résistants dans un premier temps, les résultats ont montré par la suite que les propriétés excitoréplulsives de ces mélanges renforçaient l'effet additif et généraient donc une diminution encore plus rapide du temps de contact entre les moustiques et les moustiquaires traitées. En réalité, le mélange a plutôt pour conséquence de ne pas induire d'effet de synergie mais plutôt d'induire un effet additif (81).

Aujourd'hui, les études menées sur le terrain sur *A. gambiae* montrent toujours l'efficacité des moustiquaires imprégnées en zones de résistance aux pyréthrinoides et donc de protection personnelle (81).

3.3.2.6. Classification des moyens les plus efficaces selon l'Institut Pasteur

Moyens les plus efficaces	Les moustiquaires imprégnées Répulsifs cutanés
Moyens de bonne efficacité	Vêtements imprégnés d'insecticide Diffuseur électrique
Moyens d'efficacité relative	Raquettes électriques Pulvérisation intra-domiciliaire de bombes insecticides

	Climatisation et ventilation Serpentin fumigène Moustiquaires non imprégnées
Moyens inefficaces à ne pas utiliser	Les bracelets anti-insectes Les huiles essentielles Les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les rubans, les papiers autocollants gluants sans insecticides

Tableau 16 : Classification de l'efficacité des moyens de protection anti-vectorielle (123).

3.3.2.7. *Les conseils à l'officine*

De façons générales, certains conseils ne peuvent être omis afin de prévenir les piqûres d'arthropodes pouvant être vecteurs de maladie (122) :

- La réduction au maximum des périodes d'exposition aux vecteurs,
- Le port de vêtements couvrants, si possible clairs, imprégnés d'insecticides,
- L'application répétées de répulsifs cutanés sur les zones découvertes,
- L'utilisation d'une moustiquaire imprégnée contrôlée (mailles intactes et bonne position par rapport au lit).

Le pharmacien d'officine, dans son conseil sur le répulsif adéquat doit prendre en compte différents paramètres afin que son conseil soit adapté et sécurisé (122) :

- Ceux définissant les conditions du voyage : lieu, durée, modalités etc.
- L'âge de la personne : enfants ou adultes (pas de recommandation particulière pour les personnes âgées)
- La condition physiologique (grossesse, allaitement)
- La nature de la substance active (tolérance)
- La forme galénique (spray, lotion...)
- Mais aussi la durée de protection.

Chez l'enfant, il n'y a pas de législation internationale pour les recommandations de protection anti-vectorielle. Ainsi, selon le pays, la réglementation diffère en matière d'âge limite d'utilisation, de concentration en substances actives et de fréquence d'application (122). En France, les recommandations de l'ANMS stipulent la contre-indication des répulsifs chez les enfants de moins de 30 mois à cause d'une immaturité du système enzymatique et de la barrière hémato-encéphalique

(BHE), ainsi que de l'absence d'étude chez l'animal juvénile. Mais ces recommandations seraient aujourd'hui remises en question puisqu'on sait que la BHE est fonctionnelle dès la naissance et les systèmes enzymatiques permettant le métabolisme hépatique et la clairance rénale seraient efficaces dès l'âge d'un mois. C'est donc le caractère liposoluble des substances répulsives (capacités à traverser la BHE) qui seraient un frein à l'usage des répulsifs chez l'enfant de moins de 30 mois (122).

Certains répulsifs seraient ainsi utilisables dès l'âge de 6 mois comme le DEET, le Citriodiol et l'IR3535 dans les zones à risque de maladie vectorielle grave. Le DEET pourrait même être utilisé dès l'âge de 2 mois, de façon brève, selon le Haut Conseil de la Santé Publique (122).

Toutes ces recommandations sont résumées dans le tableau 17 suivant (122) :

Age	Nombre maximum d'applications par jour	DEET	Picaridine (KBR3023)	Citriodiol (PMDBO)	IR3535
6 mois à l'âge de la marche	1	10-30%	Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 24 mois	20-30%	20%
Age de la marche à 24 mois	2	10-30%	Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 24 mois	20-30%	20%
24 mois- 12 ans	2	20-30%	20-30%	20-30%	20-35%
> 12 ans	3	20-50%	20-30%	20-30%	20-35%

Tableau 17 : Recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation des répulsifs chez les enfants (122).

Attention, pour le DEET, la concentration efficace minimale doit être de 30% en cas d'exposition aux anophèles, vecteurs du paludisme. Il est également déconseillé en cas d'antécédents de convulsions.

En dehors des zones où le risque de maladie vectorielle est important, l'ANSM recommande l'usage de l'IR3535 en première intention. Pour les séjours de longue durée (plus de 3 mois) en zone à risque, il est préférable d'utiliser des moustiquaires imprégnées, vêtements couvrants et imprégnés plutôt que des répulsifs à applications répétées. De même que la forme galénique : les parents doivent plutôt utiliser des lotions (plus simple à appliquer, sans risque de projection dans les yeux ou d'ingestion) (122).

Afin de choisir un répulsif adapté pour l'enfant, le pharmacien peut s'appuyer sur un arbre décisionnel simplifié, présenté en figure 51 ci-dessous (122) :

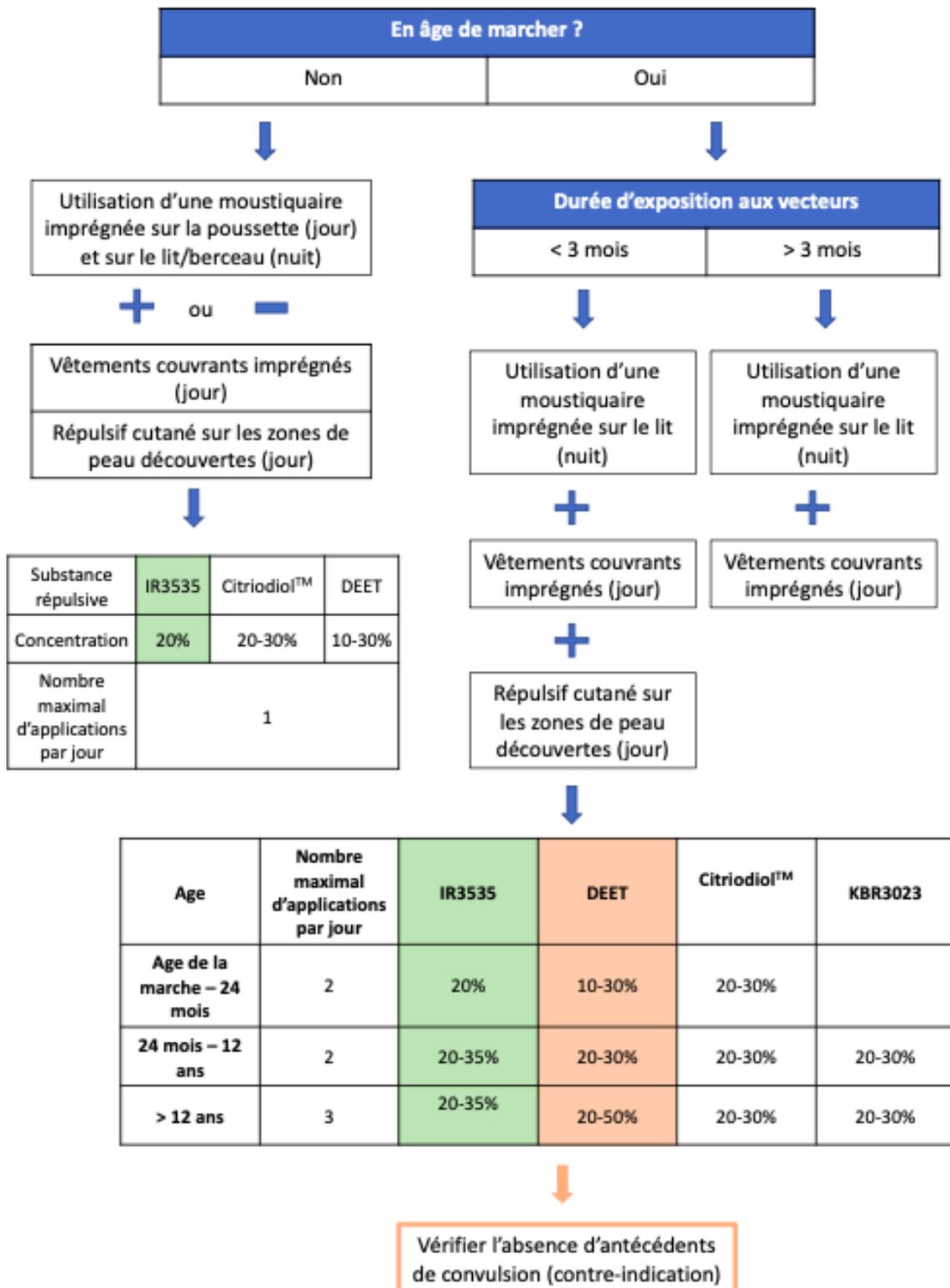


Figure 51: Arbre décisionnel simplifié permettant la sélection d'un répulsif chez l'enfant (122) (l'IR3535 est la substance répulsive à privilégier en l'absence de risque de

maladie vectorielle grave selon l'ANSM)

Pour la femme enceinte, les répulsifs corporels ne sont pas recommandés en première intention. Il est d'abord conseillé d'utiliser une moustiquaire imprégnée la nuit et des vêtements couvrants imprégnés le jour. Le plus important est d'éviter l'exposition aux vecteurs (on évite de sortir en fin de journée et la nuit lors de séjour où l'anophèle est abondant). Les répulsifs cutanés ne seront recommandés que lors de risque de maladie à transmission vectorielle grave, quel que soit le terme de la grossesse, et à la concentration efficace la plus faible possible (122) :

- KBR3023 : 20%
- DEET : 30%
- IR3535 : 20%
- PMDRBO : 20%

Le nombre d'applications maximal par jour est de 3, et la durée de protection est de 4h.

A nouveau, pour proposer un répulsif cutané à la femme enceinte, le pharmacien d'officine peut s'aider de l'arbre décisionnel suivant (Figure 52) (122) :

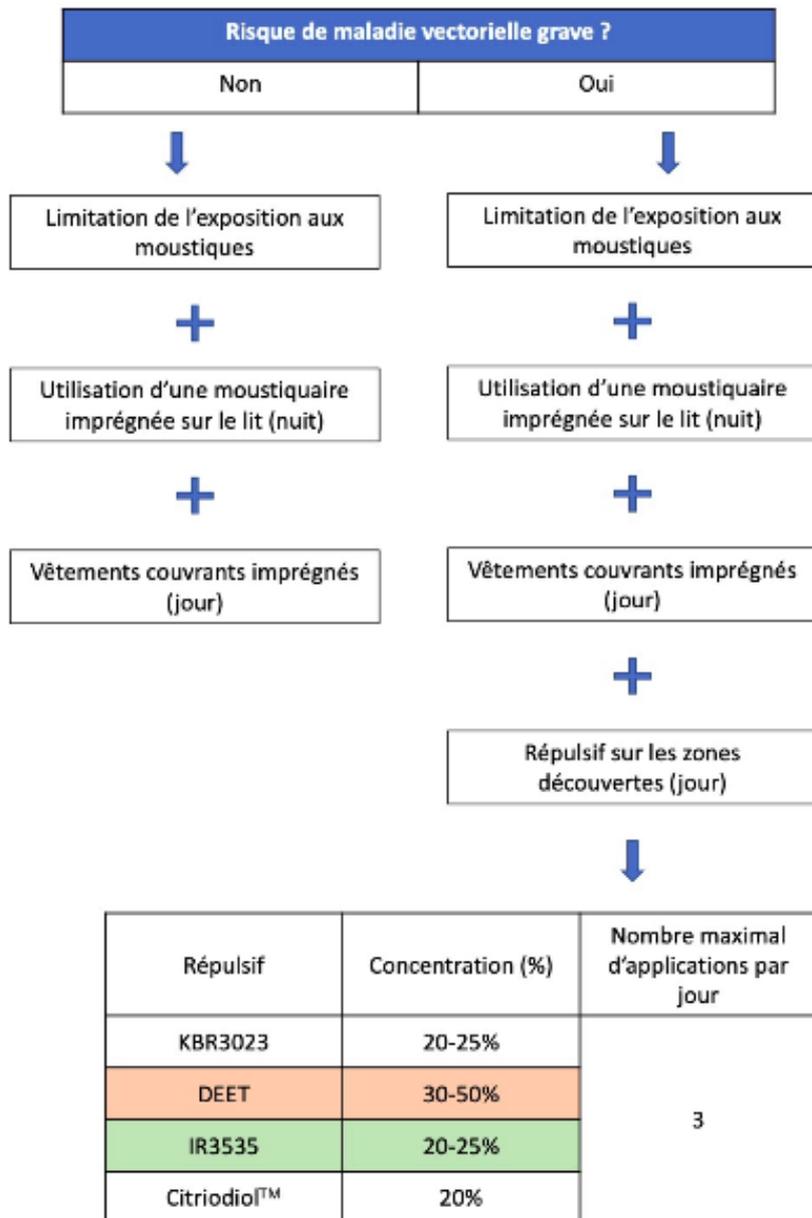


Figure 52 : Arbre décisionnel simplifié permettant la sélection de répulsifs chez la femme enceinte (122)

Pour les femmes allaitantes, l'utilisation de répulsifs est possible, voire même recommandé, mais uniquement si le risque de maladie vectorielle grave est élevée. Il est cependant indispensable d'éviter la zone mammaire lors de l'application, et il faut veiller à bien se laver les mains avant de mettre l'enfant au sein (122).

Enfin, il faut être très vigilant aux autres contre-indications associées aux principales substances répulsives (122) ; elles sont résumées dans le tableau 18.

Le DEET et les terpènes (huiles essentielles)	Fortement déconseillés en cas d'antécédents de convulsions.
Les pyréthrinoïdes	Fortement déconseillés aux personnes présentant une pathologie pulmonaire (surtout asthme). Il faudra privilégier l'achat de textiles ou moustiquaires pré-imprégnées.
Les terpènes (Huiles essentielles et Citriodiol)	A éviter en cas d'antécédents de photosensibilisation ou d'allergie

Tableau 18 : Contre-indications à l'utilisation de certaines substances répulsives (122).

4. Conclusion

Depuis 250 millions d'années, le moustique ne cesse d'évoluer afin de perdurer sur Terre. Son génie passe par son adaptation rapide et intelligente : d'abord son cycle de vie qui comprend deux territoires bien distincts : l'eau et la terre, son irrépensible besoin de se reproduire, ses nouvelles méthodes de résistances, et son adaptation à l'Homme et à ses nouvelles activités urbaines. Il est l'une des meilleures représentations de la dynamique du vivant, expliquée notamment par Darwin avec sa célèbre théorie de l'évolution des espèces.

Mais après l'admiration évidente de cette espèce, la crainte fait place : le moustique, par son rôle de vecteur de nombreuses maladies tue, indirectement, 725 000 personnes chaque année. Nous avons détaillé les quatre principales maladies transmises par le moustique, dont le paludisme qui tue presque 400 000 Hommes chaque année.

La première pensée serait de les éradiquer, mais nous avons vu que, dans notre écosystème, le moustique a une place plus que primordiale. Il est donc nécessaire de trouver des moyens de lutter contre cette pullulation grandissante et l'Homme, étant responsable en grande partie de cette prolifération incontrôlée, doit devenir acteur de ce contrôle. En ce XXI^{ème} siècle, notre biodiversité connaît une crise majeure consécutive aux seules activités humaines. Quand l'Homme détourne le potentiel d'un écosystème pour son propre profit, il perturbe les milieux naturels assurant le déséquilibre de nombreux biotopes. Le réchauffement climatique a pour conséquence de nouvelles colonisations pour le moustique, notamment les zones tempérées. Qui accepterait sans réagir, d'être sans cesse chassé de son logis ?

Aujourd'hui, nous connaissons de plus en plus de moyens de lutte, à petite, comme à grande échelle. Les scientifiques développent des recherches innovantes afin de réduire la population de moustiques toujours plus impressionnantes : contrôles des gîtes larvaires, solution des mâles stérilisés et leur modification génétique, inoculation de la bactérie *Wolbachia*, ou encore plus récemment, la vaccination antipaludique.

Mais la plus grande partie de la prévention se fait à petite échelle, par l'information donnée au patient, et ce, dans les cadres de santé comme l'officine. Si chaque voyageur connaissait les produits et moyens de prévention ainsi que leur bonne utilisation, la dissémination des maladies vectorielles seraient bien moins inquiétante. Les voyages à travers le monde sont de plus en plus nombreux, et sont faits dans de plus en plus de territoires, c'est la raison pour laquelle la lutte anti-vectorielle dans son ensemble est un enjeu majeur.

1. Orsenna E, Saint Aubin I de. Géopolitique du moustique: petit précis de mondialisation IV. Paris: Fayard; 2017. 278 p.
2. Darriet F. Des moustiques et des hommes chronique d'une pullulation annoncée. Marseille: IRD éd.; 2014.
3. Carnevale P. Les anophèles: biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle [Internet]. Place of publication not identified: IRD Éditions; 2009 [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10374>
4. Définition de diapause - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/dictionnaire/diapause/>
5. Le cycle du moustique, ses lieux de prédilection et ses périodes d'apparition [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.eid-rhonealpes.com/moustiques/la-vie-du-moustique-son-cycle-ses-lieux-de-predilection-et-ses-periodes-d-apparition>
6. Lahondère C, Lazzari CR. Mosquitoes Cool Down during Blood Feeding to Avoid Overheating. *Curr Biol.* janv 2012;22(1):40-5.
7. Un flash lumineux désoriente le moustique rendu moins vorace [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/la-desorientation-sensorielle-contre-les-moustiques_114029
8. Pourquoi les moustiques piquent-ils certaines personnes plus que d'autres ? [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/biologie-moustiques-piquent-ils-certaines-personnes-plus-autres-6627/>
9. Science-et-vie.com. Les moustiques nous piquent en fonction de notre ADN - Science & Vie [Internet]. 2015 [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.science-et-vie.com/corps-et-sante/les-moustiques-nous-piquent-en-fonction-de-notre-adn-5905>
10. extrait-alerte-moustiques-1-10.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.scitep.fr/wp-content/uploads/2019/08/extrait-alerte-moustiques-1-10.pdf>
11. Les moustiques [Internet]. TERREUR!TERREUR! 2013 [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://terreurterreur.wordpress.com/2013/08/06/les-moustiques/>
12. L'animal qui nous tue le plus ? Le moustique [Internet]. LCI. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.lci.fr/insolite/lanimal-qui-nous-tue-le-plus-le-moustique-1546639.html>
13. Grousset V. Le moustique, cet ennemi mondial numéro un qui fait 750.000 morts par an [Internet]. Le Figaro.fr. 2017 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/sciences/2017/07/07/01008-20170707ARTFIG00064-le-moustique-cet-ennemi-mondial-numero-un.php>
14. Quel est l'animal le plus mortel de la planète ? [Internet]. Maxisciences. 2014 [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: https://www.maxisciences.com/moustique/quel-est-l-animal-le-plus-mortel-de-la-planete_art32497.html
15. Zika : la France, pays européen le plus touché par l'épidémie de 2016 [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/virus-zika-la-france-pays-europeen-le-plus-touche-par-l-epidemie-de-2016_118354

16. Rapport mondial sur le paludisme en 2019 : des progrès à soutenir pour l'élimination du paludisme [Internet]. Rapport mondial sur le paludisme en 2019 : des progrès à soutenir pour l'élimination du paludisme. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/news/15000-rapport-mondial-sur-le-paludisme-en-2019-des-progres-a-soutenir-pour-l-elimination-du-paludisme>
17. Maladies à transmission vectorielle [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle>
18. Memoire Online - Activités larvicides des extraits de plantes sur les larves de moustiques vecteurs de maladies parasitaires - Meryem ALAOUI BOUKHRIS [Internet]. Memoire Online. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/04/12/5696/m_Activites-larvicides-des-extraits-de-plantes-sur-les-larves-de-moustiques-vecteurs-de-maladies-para3.html
19. Symbiose et parasitisme - Encyclopédie de l'environnement [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/systemes-symbiotiques-parasites/>
20. Ng V, Rees E, Lindsay L, Drebot M, Brownstone T, Sadeghieh T, et al. Les changements climatiques pourraient-ils entraîner la propagation de maladies exotiques transmises par les moustiques au Canada? *Relevé Mal Transm Au Can.* 4 avr 2019;45(4):108-18.
21. Canada A de la santé publique du. Maladies exotiques transmises par les moustiques dues au changement climatique [Internet]. aem. 2019 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2019-45/numero-4-4-avril-2019/article-4-maladies-exotiques-transmises-moustiques-changement-climatique.html>
22. OMS | Maladies transmises par les moustiques [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/neglected_diseases/vector_ecology/mosquito-borne-diseases/fr/
23. Coups de chaleur, expansion des maladies transmises par les moustiques... : Le changement climatique a déjà un impact « clair » sur notre santé [Internet]. Imaz Press Réunion : l'actualité de la Réunion en photos. 2017 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.ipreunion.com/photo-du-jour/reportage/2017/10/31/le-changement-climatique-a-deja-un-impact-clair-sur-notre-sante,71456.html>
24. Nombre de voyages à l'étranger France 2017 [Internet]. Statista. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/472170/voyages-a-l-etranger-par-destination-francais/>
25. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Paludisme [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/paludisme>
26. Netgen. Virus Zika : mise au point [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-536/Virus-Zika-mise-au-point>
27. Où va le virus Zika? [Internet]. 2016 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/04/22/24885-va-virus-zika>

28. Ray M-C. Flavivirus [Internet]. Futura. [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-flavivirus-15831/>
29. OMS | Maladie à virus Zika [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/zika/fr/>
30. Han BA, Majumdar S, Calmon FP, Glicksberg BS, Horesh R, Kumar A, et al. Confronting data sparsity to identify potential sources of Zika virus spillover infection among primates. *Epidemics*. 1 juin 2019;27:59-65.
31. Le virus Zika modifie la morphologie des cellules jusqu'à l'implosion [Internet]. Planet-Vie. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/le-virus-zika-modifie-la-morphologie-des-cellules-jusqu-a-l>
32. GuillainBarre-FRfrPub834.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/GuillainBarre-FRfrPub834.pdf>
33. Microcéphalie [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/microcephaly>
34. Zika - Virus Zika et microcéphalie | Creapharma [Internet]. [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/news/virus-zika-tout-ce-qu-il-faut-savoir.htm>
35. Microcéphalie. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Microc%C3%A9phalie&oldid=167983218>
36. Zika : dix questions sur un virus qui inquiète. *Le Monde.fr* [Internet]. 2 févr 2016 [cité 31 août 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2016/02/02/zika-dix-questions-sur-un-virus-qui-inquiete_4857580_1651302.html
37. Les Togaviridae: Les alphavirus [Internet]. Centerblog. 2016 [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <http://alotchio.centerblog.net/11-les-togaviridae-les-alphavirus>
38. Chikungunya [Internet]. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya>
39. Cartes de présence du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine>
40. Chikungunya [Internet]. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
41. Carte du chikungunya dans le monde - Vigilance - Moustiques [Internet]. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: <https://vigilance-moustiques.com/moustiques-dangereux-dans-le-monde/la-carte-du-chikungunya-moustique-tigre-dans-le-monde/>
42. L'histoire évolutive du virus Chikungunya dans l'Océan Indien retracée grâce à la génomique [Internet]. Institut Pasteur. 2014 [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/histoire-evolutive-du-virus-chikungunya-ocean-indien-retracee-150>

grace-génomique

43. Chikungunya : quels risques si on l'attrape ? [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2547400-chikungunya-risques-symptome-traitement/>
44. Dengue et dengue sévère [Internet]. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
45. Zones à risque de transmission du virus de la Dengue [Internet]. Insect Ecran. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.insectecran.com/maladie/la-dengue/dans-le-monde/>
46. Dengue [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue>
47. Dengue [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dengue>
48. Dengue [Internet]. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue](#)
49. 9789242504712_fre.pdf [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85736/9789242504712_fre.pdf?sequence=1
50. texte_court_has_ns1.pdf [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/texte_court_has_ns1.pdf
51. Paludisme [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
52. OMS | Le paludisme chez les enfants de moins de cinq ans [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/children/fr/
53. 24-14345.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/27779/24-14345.pdf>
54. [Infographies] «Cartes repères» sur le paludisme [Internet]. RFI. 2015 [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.rfi.fr/fr/science/20150423-infographies-paludisme-afrique-journee-mondiale-oms->
55. Paludisme [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
56. Pages F, Orlandipradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. Médecine Mal Infect. mars 2007;37(3):153-61.
57. Figure 10 -Carte du monde représentant les espèces d'anophèle... [Internet]. ResearchGate. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Carte-du-monde-representant-les-especes-danophèle-dominantes-dans-la-transmission-du_fig7_330131900
58. OMS | Bureau régional de l'Afrique [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/about/regions/afro/fr/>

59. ITH_chapter_7fr.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/ith/chapters/ITH_chapter_7fr.pdf?ua=1
60. Futura la rédaction de. Protozoaire [Internet]. Futura. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-protozoaire-240/>
61. Ray M-C. Plasmodium [Internet]. Futura. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/maladie-plasmodium-15280/>
62. Paludisme.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Paludisme.pdf>
63. Véronique D. Haute Autorité de santé. 2016;104.
64. Cours [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html?fbclid=IwAR3VFahGkSwOcOLSdACyMw63BYohh93Bsm8Ipz5iQuE8-_Ky7YytH1kqEk
65. Valeix N. Parasitologie, mycologie: préparation pour le concours de l'internat en pharmacie. Louvain-la Neuve: De Boeck Supérieur; 2016.
66. VIDAL - Le site de référence des professionnels de santé [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
67. EurekaSanté par VIDAL - L'information médicale grand public de référence [Internet]. EurekaSanté. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/>
68. Paludisme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/paludisme>
69. Et si on éradiquait tous les moustiques ? Le Monde.fr [Internet]. 16 févr 2016 [cité 28 juill 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2016/02/16/et-si-on-eradiquait-tous-les-moustiques_5993446_3244.html
70. Peach DAH. La vie étrange, secrète – et très écolos – des moustiques dévoilée [Internet]. The Conversation. [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <http://theconversation.com/la-vie-etrange-secrete-et-tres-ecolos-des-moustiques-devoilee-128451>
71. Darriet F, éditeur. 3. La résistance des moustiques aux insecticides. In: Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 3 août 2020]. p. 51-70. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9961>
72. admin02VMoustiques. résistance des moustiques contre les insecticides [Internet]. Vigilance - Moustiques. 2014 [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://vigilance-moustiques.com/etat-des-lieux-sur-la-resistance-des-moustiques-contre-les-insecticides/>
73. Hounkpe J. Gîtes larvaires d'Aedes albopictus dans le bâti et les ouvrages de gestion des eaux pluviales: état des lieux et enjeux en termes de stratégie de contrôle. :68.
74. larval_source_management_2-pager_fr.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/malaria/publications/atoz/larval_source_management_2-pager_fr.pdf?ua=1

75. Programme surveillance et contrôle des vecteurs. :65.
76. Définition de Allochtone [Internet]. Actu-Environnement. Actu-environnement; [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/allochtone.php4
77. L'EID Rhône-Alpes contrôle et surveille les oeufs, les larves et les moustiques adultes [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.eid-rhonealpes.com/lutte/controle-et-surveillance>
78. Les pièges à moustiques Mosquito Magnet [Internet]. Antimoustic.com. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.antimoustic.com/articles/les-pieges-a-moustiques-mosquito-magnet>
79. L'EID Rhône-Alpes contrôle et surveille les oeufs, les larves et les moustiques adultes [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.eid-rhonealpes.com/lutte/controle-et-surveillance>
80. BG-GAT pour les particuliers [Internet]. Biogents AG. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <https://eu.biogents.com/bg-gat-pour-les-particuliers/?lang=fr>
81. Darriet F, Marcombe S, Corbel V. Insecticides larvicides et adulticides disponibles pour les opérations de lutte contre les moustiques : synthèse bibliographique. :47.
82. Démoustication chimique : seule solution contre le moustique-tigre ? [Internet]. OMPE | Organisation Mondiale pour la Protection de l'Environnement. 2019 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ompe.org/demoustication-chimique-seule-solution-contre-le-moustique-tigre/>
83. Malathion [Internet]. Pesticides et Agriculture. 2017 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://pesticidesetagriculture.wordpress.com/malathion/>
84. Massiera G. Une nouvelle formulation de Bti (biopesticide). :3.
85. Pleydell DRJ, Bouyer J. Biopesticides improve efficiency of the sterile insect technique for controlling mosquito-driven dengue epidemics. *Commun Biol.* déc 2019;2(1):201.
86. Naciri M. La bactérie Wolbachia bloque l'infection des moustiques par différents pathogènes humains. *médecine/sciences.* 1 juin 2019;35(6-7):584-5.
87. Wolbachia, une bactérie pour lutter contre la dengue [Internet]. Institut Pasteur. 2019 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/actualites/wolbachia-bacterie-lutter-contre-dengue>
88. Projet Wolbachia 1 an après : la moitié des moustiques serait aujourd'hui porteuse de la bactérie [Internet]. Nouvelle-Calédonie la 1ère. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://la1ere.francetvinfo.fr/nouvellecaldonie/projet-wolbachia-1-an-apres-la-moitie-des-moustiques-serait-aujourd-hui-porteuse-de-la-bacterie-876300.html>
89. La stérilisation des moustiques : une nouvelle solution pour lutter contre le chikungunya, la dengue et la maladie à virus Zika [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/14-11-2019-mosquito-sterilization-offers-new-opportunity-to-control-chikungunya-dengue-and-zika>

90. Pleydell DRJ, Bouyer J. Biopesticides improve efficiency of the sterile insect technique for controlling mosquito-driven dengue epidemics. *Commun Biol.* déc 2019;2(1):201.
91. La technique du moustique stérile [Internet]. Outre-mer la 1ère. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://la1ere.francetvinfo.fr/emissions-radio/planete-outre-mer/technique-du-moustique-sterile-700930.html>
92. Oxitec [Internet]. Oxitec. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.oxitec.com>
93. Génétique ou rayons X: les nouvelles armes contre les moustiques [Internet]. L'Express.fr. 2017 [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/genetique-ou-rayons-x-les-nouvelles-armes-contre-les-moustiques_1927156.html
94. Technique de l'insecte stérile : résultats des premiers lâchers tests de moustiques stériles | Site Web IRD [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ird.fr/technique-de-linsecte-sterile-resultats-des-premiers-lachers-tests-de-moustiques-steriles>
95. OMS | Guerre aux moustiques [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/bulletin/volumes/87/3/09-020309/fr/>
96. Au Burkina, un premier lâcher de moustiques génétiquement modifiés crée la polémique. *Le Monde.fr* [Internet]. 4 juill 2019 [cité 6 déc 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2019/07/04/au-burkina-un-premier-lacher-de-moustiques-genetiquement-modifies-cree-la-polemique_5485432_3212.html
97. Le forçage génétique est-il la solution au paludisme ? [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.alternativesante.fr/ogm/le-forcage-genetique-est-il-la-solution-au-paludisme>
98. Mariah Carey. CRISPR/CAS9 : une méthode révolutionnaire [Internet]. 2016 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=RplWR12npqM>
99. Deluzarche C. Un moustique génétiquement modifié qui élimine les femelles [Internet]. *Futura.* [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/actualites/insecte-moustique-genetiquement-modifie-elimine-femelles-32749/>
100. OMS | Vaccination [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/immunization/fr/>
101. Paludisme : une réponse immunitaire efficace et durable grâce à un parasite muté [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/paludisme-reponse-immunitaire-efficace-durable-grace-parasite-mute>
102. OMS | Questions et réponses sur le programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/fr/>
103. Netgen. Virus Zika : de la recherche au vaccin [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-536/Virus-Zika-de-la-recherche-au-vaccin>
104. Chikungunya – VLA1553 – Valneva [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://valneva.com/research-development/chikungunya/?lang=fr>

105. Dengue [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue
106. Dengvaxia, le vaccin de Sanofi Pasteur contre la dengue, est autorisé dans les pays de l'Union européenne [Internet]. Dengvaxia, le vaccin de Sanofi Pasteur contre la dengue, est autorisé dans les pays de l'Union européenne. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/news/13245-dengvaxia-le-vaccin-de-sanofi-pasteur-contre-la-dengue-est-autorise-dans-les-pays-de-l-union-europeenne>
107. Staudt E-A. Un Vaccin contre le Paludisme: obstacles, espoirs et avancées. :112.
108. Les trois stratégies de vaccination contre la malaria. Le Temps [Internet]. 19 avr 2013 [cité 9 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.letemps.ch/sciences/trois-strategies-vaccination-contre-malaria>
109. Les Chiffres clés du tourisme et du voyage [Internet]. globe-trotting. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.globe-trotting.com/chiffres-statistiques-tourisme>
110. Kepseu N. Prévention du paludisme et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge. 2011;78.
111. Centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: /a-propos/nos-principes-fondateurs/centres-nationaux-de-referance-pour-la-lutte-contre-les-maladies-transmissibles
112. Médecine des voyages - Qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Figaro Santé. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/specialite/medecine-voyages/quest-ce-que-cest>
113. Courtioux MB, Moreau MB. EXAMINATEURS DE LA THÈSE. 2014;107.
114. Thaïlande [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/preparer-son-voyage/thaïlande>
115. Carte Thaïlande : Plan Thaïlande [Internet]. Routard.com. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: https://www.routard.com/guide_carte/code_dest/thaïlande.htm
116. Netgen. Arboviroses émergentes : quelle démarche diagnostique chez les voyageurs ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-517/Arboviroses-emergentes-quelle-demarche-diagnostique-chez-les-voyageurs>
117. ppavtextecourt.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>
118. Alliot MA. LES REPULSIFS UTILISES DANS LA LUTTE CONTRE LES MOUSTIQUES. :101.
119. Mohamed AAA-E. ETUDE DU MODE D'ACTION NEUROTOXIQUE D'UN REPULSIF, LE DEET UTILISE SEUL ET EN ASSOCIATION AVEC UN INSECTICIDE SUR L'ACETYLCHOLINESTERASE DES DUM NEURONES D'UN INSECTE LA BLATTE PERIPLANETA AMERICANA. :179.
120. Goudet J-L. Un répulsif anti-moustiques, très utilisé, serait peut-être toxique [Internet]. Futura.

[cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-repulsif-anti-moustiques-tres-utilise-serait-peut-etre-toxique-20129/>

121. Goulu M. Développement d'une nouvelle stratégie de protection chimique contre les moustiques vecteurs de maladies: utilisation d'une association répulsif/insecticide afin d'optimiser l'efficacité du traitement tout en réduisant les doses utilisées. :225.
122. Céline G. DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. :121.
123. PROTECTION_CONTRE_LES_PIQUES_DE_MOUSTIQUES_ET_DE_TIQUES.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/fiches_recommandations/PROTECTION_CONTRE_LES_PIQUES_DE_MOUSTIQUES_ET_DE_TIQUES.pdf
124. Netgen. La protection personnelle des voyageurs contre les piqûres de moustiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2301/20533>

Demande d'autorisation de soutenance

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : LIEGEOIS

Prénom : Marie

Titre de la thèse : Le moustique, maladies transmises et lutte anti-vectorielle

Mots-clés : Moustique, maladies, prévention

Résumé : Le moustique ne cesse d'évoluer et sa population s'accroît de plus en plus sur Terre. La raison de cette expansion n'est autre que son adaptation rapide et intelligente. Il est petit, mange de tout, s'adapte à la campagne comme à la ville, se reproduit rapidement, résiste aux innovations urbaines de l'Homme et à ses nouveaux moyens de lutte. Il est l'une des plus grandes représentations de la dynamique du vivant. Mais cet insecte hématophage n'est pas seulement admiré pour son accommodation à toute épreuve, il est aussi craint puisqu'il est le plus grand tueur d'humains au monde : presque 800 000 tués chaque année. En réalité, la faute ne revient pas uniquement au moustique qui n'est que vecteur, mais bien aux nombreuses maladies qu'il transmet, maladies dites à transmission vectorielle. Cette thèse en décrit quatre : le Zika, le Chikungunya, la Dengue et le Paludisme.

En connaissance de cause, la première idée serait de les éradiquer. Mais ils sont une base de notre écosystème et le moyen n'est donc pas de les éradiquer, mais plutôt de contrôler leur pullulation. Et cette prolifération de moustiques, toujours plus importantes et dans de plus en plus de territoires est la seule conséquence de l'activité de l'Homme sur Terre. Quand l'Homme détourne le potentiel d'un écosystème pour son propre profit, il perturbe les milieux naturels et assure un déséquilibre de nombreux biotopes. Le réchauffement climatique impose au moustique de partir plus loin, là où il fait plus frais, notamment dans les zones tempérées. C'est la réaction à chaque être vivant lorsqu'il est chassé de son logis naturel.

Aujourd'hui, de nouveaux moyens de lutte sont en constante évolution, à petite mais aussi à grande échelle : contrôles des gîtes larvaires, stérilisation des mâles, utilisation de bactéries telle que Wolbachia, la vaccination antipaludique.

En face d'un ennemi toujours plus adaptatif, il faut être le plus inventif. Quand on a devant nous, un insecte si petit mais capable de s'adapter à nos nouveaux répulsifs et insecticides, à savoir

reconnaitre les mâles génétiquement modifiés, à utiliser des coins d'eau stagnante improbables pour se reproduire, en pleine ville, comme les pneus usagés, laissés sur le bas-côté, ou les flaques dans le bitume creusé par les nombreux passages de voiture, on peut se demander qui, de l'Homme ou du moustique, gagnera cette bataille ?

Les questions que pose cette thèse sont simples : Comment vivre en harmonie dans un écosystème déjà fragile ? Quels sont les moyens de lutte que l'Homme a mis en place depuis des années et comment ces moyens montrent-ils leur efficacité ? Quelle est la place de l'officine dans la prévention de ces maladies vectorielles ?

Les voyages à travers le monde sont de plus en plus nombreux et gagnent de plus en plus de territoires, c'est pour cela que l'Homme a besoin d'être informé de ces moyens de prévention, afin d'être au mieux protégé.

Ce sont les points importants que cette thèse décrit.

Membres du jury :

Président : Madame SIGNER Elisabeth

Assesseur(s) : Monsieur ALIOUAT El-Moukhtar

Membre(s) extérieur(s) : Madame MERLIN Justine