

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N° 39

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Morgan COHEN, né le 27 octobre 1987 aux Abymes

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JUIN 2022

**ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES POUR
LE CONTRÔLE DE LA DENGUE EN GUADELOUPE**

JURY

Directeur : M. Denys BRAND, Professeur des Universités, UFR Pharmacie-Tours

Président : M. Gilles THIBAULT, Professeur des Universités, UFR Pharmacie-Tours ; Praticien hospitalier – CHRU Tours

Membres : M. Julien MARLET, Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR Pharmacie-Tours

M. Guillaume DEQUIN, Docteur en Pharmacie- Paris

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Jeudi 30 juin 2022
L'étudiant
J. COHEN Jorgan

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier M. Denys Brand, Professeur des Université de Tours, pour avoir dirigé ma thèse et pour m'avoir aiguillé plus finement vers le sujet final. Merci pour vos conseils sur les sources, les corrections, les relectures et pour le temps accordé.

Je remercie M. Yves Thôles, directeur du service lutte anti vectorielle de Guadeloupe ses interviews téléphoniques qui ont enrichis ma thèse, pour sa disponibilité et sa transparence.

Je souhaite remercier enfin ma compagne Marianne pour ses conseils, son regard extérieur et son aide pour la synthèse d'idée qui m'a été précieuse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
TABLE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION	11
PARTIE 1 : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LA DENGUE.....	12
A. HISTOIRE DE LA MALADIE.....	13
B. VIRUS DE LA DENGUE.....	13
a. Taxonomie	13
b. Structure virale	14
c. La protéine NS1	15
d. Les autres protéines non structurales	16
e. Physiopathologie	16
f. Réponses immunitaires	17
g. Mécanisme ADE.....	18
C. MANIFESTATIONS CLINIQUES	19
a. Présentation clinique.....	19
b. Complications	20
D. SUJETS A RISQUES	21
a. Femmes enceintes.....	21
b. Sujets drépanocytaires	21
c. Jeunes enfants.....	21
E. DIAGNOSTIC	22
a. Diagnostic biologique direct.....	22
b. Diagnostic biologique indirect.....	24
c. Stratégie diagnostic :	24
d. Diagnostic différentiel	25
F. MALADIE A DECLARATION OBLIGATOIRE	26
G. PRISE EN CHARGE DE LA DENGUE.....	26
a. Prise en charge à l'hôpital	26
b. Phytothérapie traditionnelle	28
H. EPIDEMIOLOGIE.....	30
a. La dengue dans le monde.....	30
b. Le programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies (PSAGE)	32
c. La dengue en Guadeloupe.....	34

d.	La dengue dans les départements et régions d'outre-mer (DROM).....	36
e.	La surveillance entomologique.....	37
I.	La vaccination	39
a.	Dengvaxia	39
b.	Le vaccin Takeda	40
	PARTIE 2 : LE CONTROLE DE LA DENGUE EN GUADELOUPE	41
A.	LE VECTEUR	42
a.	Taxonomie	42
b.	Histoire	43
c.	Morphologie	43
d.	Cycle de vie/comportement	44
e.	Capacité/compétence vectorielle	46
B.	LA LUTTE ANTIVECTORIELLE.....	48
a.	La lutte « physique ».....	48
b.	Lutte biologique.....	49
c.	Larvicide biologique.....	50
d.	Lutte physico-mécanique	51
e.	La lutte chimique	51
f.	Resistance aux insecticides.....	52
g.	Acceptabilité de la LAV	53
h.	Les plans communaux	53
i.	L'éducation sanitaire	55
C.	LA PROTECTION PERSONNELLE ANTIVECTORIELLE (PPAV).....	55
a.	Les sprays répulsifs cutanés	55
b.	Vêtements imprégnés d'insecticide	57
c.	Les moustiquaires.....	57
d.	Les pièges.....	58
e.	Les mesures d'appoint.....	59
D.	LES METHODES DE LUTTE INNOVANTES.....	61
a.	<i>Wolbachia</i> : La lutte biologique.....	61
b.	La technique de l'insecte stérile	63
c.	Moustiques OGM	65
d.	Larvicide acoustique	65
	CONCLUSION	66

LISTE DES ABREVIATIONS

ADE	Antibody dependant enhancement (Facilitation de l'infection par les anticorps)
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARNi	ARN interférent
ARNsb/db	ARN simple brin/double brin
ARS	Agence régionale de santé
Bti/Bs	<i>Bacillus thuringiensis/ Bacillus sphaericus</i>
CEMIE	Comité d'experts des maladies infectieuses et émergentes
CG	Comité de gestion
CIRE	Cellule inter-régionale d'épidémiologie
DENV	Virus de la dengue
DHF	Dengue hémorragique
DHODH	Dihydro-orotate déshydrogénase
DROM	Départements et régions d'outre-mer
DSS	<i>Dengue shock syndrome</i> (Dengue avec syndrome de choc)
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HE	Huiles essentielles
PTEPC	Plan type pour l'élaboration des plans communaux de lutte contre les moustiques et de prévention des maladies vectorielles
HAS	Haute autorité de santé
IgM /IgG	Immunoglobuline M/G
IRD	Institut de recherche pour le développement
LAV	Lutte anti-vectorielle
LBM	Laboratoire de biologie médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé
PEH	Point épidémiologique hebdomadaire
PEM	Point entomologique mensuel
PIE/PII	Période d'incubation extrinsèque/intrinsèque
PPAV	Protection personnelle anti-vectorielle
PSAGE	Programme de surveillance d'alerte et de gestion des épidémies
RT-PCR	<i>Reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>
TIS	Technique de l'insecte stérile

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Diagramme simplifié de taxonomie virale. Les Flaviviridae appartiennent au groupe des virus à ARN simple brin de polarité positive (ssRNA+ polarity) (6)	14
Figure 2 : Représentation schématique du virus de la dengue avec les protéines de membranes M, d'enveloppe E, et la nucléocapside contenant l'ARN génomique simple brin (ARNsb) (7)	14
Figure 3 : Organisation structurale du génome viral. Le génome est traduit en une seule polyprotéine qui sera séparée/clivée enzymatiquement (7).....	15
Figure 4 : Cycle de multiplication des Flavivirus dans la cellule hôte (7)	17
Figure 5 : Schéma simplifié du mécanisme ADE sur un monocyte (adapté à partir de (1))	18
Figure 6 : Le déroulement de la dengue adapté d'après Yip,1980 (15)	19
Figure 7 : Chronologie des marqueurs utiles pour le diagnostic biologique de la dengue (1)	24
Figure 8 : Algorithme de prise en charge liquidienne en cas de choc compensé (15)	28
Figure 9 : <i>Neurolaena lobata</i> ou « zèbapik » : un remède traditionnel (28)	29
Figure 10 : Incidence de la dengue pour 100,000 habitants (A) et coût par habitant des cas de dengue symptomatiques en dollars en 2013 (B) (34).....	30
Figure 11 : Départements colonisés par <i>Aedes albopictus</i> en France métropolitaine au 1er janvier 2019 (35)	31
Figure 12 : Les différentes phases du Psage : courbe du nombre de sérologies positives hebdomadaire en Martinique de Janvier 2000 à mai 2002 (38)	32
Figure 13 : Nombre estimé de cas cliniquement évocateurs par semaine en Guadeloupe de 2018 à 2021 (données fournies par le réseau de médecins sentinelles) (43)	35
Figure 14 : Evolution mensuelle du pourcentage de maisons où la présence de moustiques (larves et adultes) a été mise en évidence et du nombre moyen de femelles par maison entre octobre 2016 et novembre 2019 (48)	38
Figure 15 : Typologie des gîtes larvaires d' <i>Aedes aegypti</i> entre septembre et novembre 2019 (48)	38
Figure 16 - <i>Aedes aegypti</i> au cours d'un repas sanguin sur l'homme (60)	42
Figure 17 : Taxonomie simplifiée des Culicidae (61,69).....	42
Figure 18 : Photographie du corps entier d' <i>Aedes aegypti</i> (A) du thorax d' <i>Aedes aegypti formosus</i> (B) et d' <i>Aedes albopictus</i> (C) adapté à partir de (64,65)	43
Figure 19 : Le cycle de reproduction d' <i>Aedes aegypti</i> (66)	44
Figure 20 : Les différentes étapes du développement d'un arbovirus dans le moustique vecteur (62)	46
Figure 21 : Gouttière classique à gauche et avec grille « parefeuille » à droite (80)	49
Figure 22 : <i>Poecilia reticulata</i> adulte, un prédateur naturel des larves de moustique (81)	50
Figure 23 : Fonctionnement du piège "sticky ovitrap" de Biogents (BG-GAT) (100).....	59
Figure 24 : L'incompatibilité cytoplasmique dû à <i>Wolbachia</i> : les moustiques mâles ou femelles infectés sont représentés en rouge (105)	62
Figure 25 : Wolbicap kit de déploiement de la méthode <i>Wolbachia</i> pour le public (110).....	63
Figure 26 : Lâcher de mâles stériles depuis le sol à la Réunion à gauche et par un drone à 40 mètres d'altitude à droite lors d'un essai au Brésil (111,112)	63
Figure 27 : Sonde Larvasonic à gauche et le "Field arm" du même fabricant à droite (120,121)	65

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des différents test (23)	23
Tableau II : Place des différents tests de diagnostic biologique de la dengue (23)	25
Tableau III : Classification des cas de dengue (15)	27
Tableau IV : Phases et niveaux du PSAGE dengue Guadeloupe (38)	34
Tableau V : Tableau synoptique des principales actions de prévention en fonction des phases épidémiques (90).....	54
Tableau VI : Arbre décisionnel pour les maladies vectorielles à transmission diurne (73)	61

INTRODUCTION

La dengue est une maladie virale transmise par l'intermédiaire de moustiques appartenant au genre *Aedes*, et en particulier *Aedes aegypti*. Lorsqu'elle est symptomatique, cette virose parfois surnommée « grippe tropicale » peut provoquer une simple fièvre ou évoluer en forme sévère nécessitant une hospitalisation. Bien qu'elle soit simple à traiter, une mauvaise gestion des cas ou un retard de diagnostic peut exposer les patients à des complications graves.

Actuellement, plus d'un tiers de la population mondiale vit dans une zone à risque de dengue, et l'endémie de la maladie continue à progresser. Des cas autochtones sont apparus en France métropolitaine depuis le début des années 2010. Cette émergence est liée à l'installation d'*Aedes albopictus*, le moustique « tigre », dans le sud-est du pays et à sa diffusion au fil des années vers le nord. La plupart des départements et régions d'outre-mer (DOM) sont concernées par la dengue, exposant à la fois les populations locales et les vacanciers métropolitains.

Après de nombreuses années de recherche, un vaccin contre la dengue mis au point par Sanofi-Pasteur a été homologué en 2015. Malheureusement ce vaccin ne protégerait pas efficacement contre toutes les souches du virus. Il exposerait au contraire à un risque accru de dengue sévère les patients séronégatifs lors de la primo-vaccination. La controverse provoquée par ce vaccin français en Asie du Sud-Est, a porté atteinte à la confiance envers la vaccination anti-dengue. Aujourd'hui, les attentes sont tournées vers le candidat-vaccin Japonais dont les résultats sont prometteurs et il est en bonne route pour sa commercialisation.

Face à ce problème de santé publique pour lequel la prévention par la vaccination est limitée, le principal levier dont disposent les autorités sanitaires pour lutter contre la dengue reste la destruction du moustique *Aedes*, qui est déjà adapté aux insecticides auxquels il a été exposé ces dernières décennies. Aujourd'hui la lutte anti-vectorielle prend de multiples formes avec pour ambition principale d'atteindre des densités de populations de moustiques suffisamment faibles pour stopper la transmission virale.

Quelles sont ces différentes formes de lutte et permettent-elles un contrôle optimal de la dengue en Guadeloupe ?

Dans la première partie de cette thèse, je présenterai les caractéristiques générales de la dengue, d'un point de vue virologique, clinique, diagnostic, entomologique et épidémiologique. Puis, j'aborderai la dernière épidémie de dengue en Guadeloupe. Dans la deuxième partie, après avoir détaillé les caractéristiques du vecteur, j'exposerai les différents moyens de lutte conventionnels. D'abord à l'échelle d'une population puis à l'échelle individuelle, où je ferai un point sur leur efficacité. Pour finir, je mettrai en lumière les innovations à l'étude ou en cours de déploiement pour contenir le vecteur.

PARTIE 1 : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LA DENGUE

A. HISTOIRE DE LA MALADIE

La dengue est une infection virale transmise par la piqûre du moustique *Aedes aegypti*, et dans une moindre mesure par *Aedes albopictus*. L'agent infectieux est le virus de la dengue (DENV). La transmission du virus se fait au cours du repas sanguin du moustique femelle sur l'homme, par l'injection de salive infectée. Le DENV est maintenu dans un cycle endémo-épidémique : circulation stable du virus, puis une circulation élevée jusqu'au seuil épidémique, impliquant les humains et les moustiques, dans les zones urbanisées à haute densité de population. Le principal vecteur *Aedes aegypti* est parfaitement adapté à l'homme. Le DENV a émergé il y a longtemps d'un cycle selvatique (relatif à la forêt), impliquant des primates et des moustiques du genre *Aedes* vivant dans la canopée, dans les forêts tropicales d'Asie et d'Afrique. Le virus est retrouvé chez certains primates sans que ceux-ci ne développent de maladie (1).

La dengue est une infection le plus souvent asymptomatique. La dengue « classique » ou fébrile, la forme la plus fréquente, s'exprime par une fièvre d'apparition brutale avec d'autres signes comme des douleurs articulaires, une éruption cutanée. Dans de rares cas, le malade peut développer une dengue hémorragique (DHF : *Dengue Hemorrhagic Fever*) avec des complications potentiellement mortelles. Dans la littérature scientifique, on retrouve la maladie sous le terme *break-bone fever*, littéralement, la fièvre qui brise les os. Des cas rapportés de pathologies semblables à la dengue ont été restitués dans une « encyclopédie médicale chinoise » rééditée en 992, datant de la Dynastie Qin (entre 265 et 400 ans après J.C). En 1635, la Martinique et la Guadeloupe ont connu une épidémie d'une maladie qui pourrait être la dengue (2).

Des dizaines d'épidémies surviennent entre 1779 et 1901 s'étendant de l'Indonésie jusqu'en Amérique. Il reste difficile d'être sûr qu'il s'agisse bien d'épidémies de dengue plutôt que de chikungunya, tant les symptômes se confondent. C'est à partir de 1906 que le lien entre l'infection et le vecteur *Aedes aegypti* est démontré (3). Entre 1953 et 1954, la première épidémie connue de DHF est enregistrée à Manille aux Philippines (2). Le terme « dengue hémorragique » a été introduit pour la première fois en 1964 lors d'un séminaire de l'organisation mondiale de la santé (OMS) à Bangkok (4).

Dans les années 1960-70, le virus cesse de circuler dans la plupart des pays de l'OMS de la région des Amériques. Cela est principalement dû aux programmes d'éradication du vecteur *Aedes aegypti* dans cette région. Ces mesures de lutte antivectorielle (LAV) n'ayant pas été maintenues, il s'en est suivi une ré-infestation du moustique vecteur de la dengue dans la région des Caraïbes. Depuis, les épidémies se sont succédées jusqu'à aujourd'hui, avec un cycle épidémique de trois à cinq ans (5).

B. VIRUS DE LA DENGUE

a. Taxonomie

Le DENV est un virus enveloppé, possédant un génome à ARN monobrin de polarité positive. Il appartient au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae* (Figure 1) (6).

Il fait partie des Arbovirus (Arthropod-borne virus) regroupant des virus de différentes familles transmissibles par piqûre d'insectes (le virus Zika, chikungunya, le virus de la fièvre jaune...).

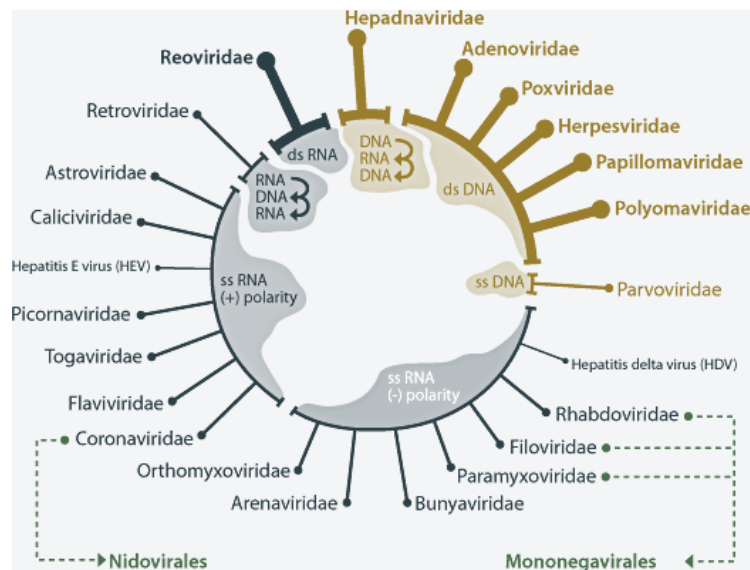


Figure 1 : Diagramme simplifié de taxonomie virale. Les Flaviviridae appartiennent au groupe des virus à ARN simple brin de polarité positive (ssRNA+ polarity) (6)

Il existe quatre sérotypes différents, antigéniquement distincts, nommés DENV-1 à 4. A l'intérieur de chaque sérotype, se distinguent plusieurs génotypes composés d'un grand nombre de souches différentes (Annexe 1). Les quatre sérotypes circulent dans les caraïbes mais les sérotypes prédominants restent les DENV-1 et DENV-2 (5,7).

b. Structure virale

Les quatre sérotypes donnent des particules virales sphériques avec un diamètre de 50 nanomètres. La nucléocapside icosaédrique qui protège l'ARN viral est entourée d'une enveloppe externe, constituée d'une double couche lipidique issue des membranes du réticulum endoplasmique (Figure 2). Les protéines d'enveloppe (E) sont organisées en 90 monomères resserrés, reposant à plat contre la membrane du virus et sont reconnues comme l'antigène contre lequel seront dirigés les anticorps neutralisants.

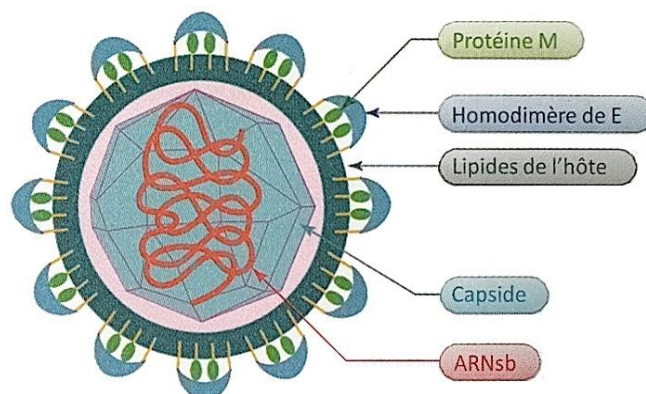


Figure 2 : Représentation schématique du virus de la dengue avec les protéines de membranes M, d'enveloppe E, et la nucléocapside contenant l'ARN génomique simple brin (ARNs) (7)

Le génome comprend environ 10,250 nucléotides qui codent pour dix protéines (Figure 3). Les trois protéines structurales codées par le génome sont les protéines de membrane (M), d'enveloppe (E) et de capsid (C). On retrouve sept protéines non structurales avec différentes activités enzymatiques nécessaires à la réplication virale : NS1 NS2A, NS2B, NS3 NS4A, NS4B et NS5 (1,7).

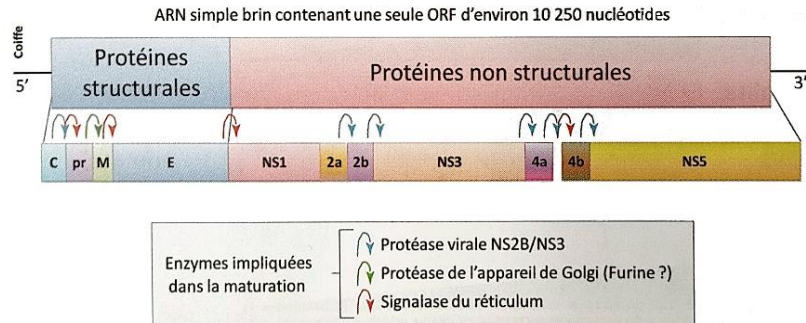


Figure 3 : Organisation structurale du génome viral. Le génome est traduit en une seule polyprotéine qui sera séparée/clivée enzymatiquement (7)

L'ARN viral comporte un seul cadre de lecture ouvert (ORF) codant pour une seule polyprotéine qui est traduite dans le réticulum endoplasmique. La protéine (M) est maturé à partir de son précurseur Pr(M) par une protéase située dans l'appareil de Golgi (7,8).

c. La protéine NS1

La protéine NS1 est une glycoprotéine de 46 à 55 kDa selon son degré de glycosylation, retrouvée sous différentes formes :

- Un dimère lié à la membrane cellulaire ;
- Un hexamère soluble dans sa forme libre extracellulaire, sécrété par des cellules infectées (9,10).

La protéine NS1 intracellulaire joue un rôle de cofacteur dans la réplication de l'ARN viral. Sa forme extracellulaire est utilisée pour le diagnostic biologique précoce de l'infection. Elle module l'activation du système du complément (8,10).

Cette protéine a démontré sa capacité à perturber l'intégrité de la monocouche de cellules endothéliales, via l'atteinte du glycocalyx. Cela fait d'elle une piste sérieuse pour expliquer le phénomène de perméabilité vasculaire rencontré dans la maladie. D'autres recherches attribuent ce phénomène à la « tempête de cytokines » causée par les lymphocytes T hyper réactifs, et le mécanisme de « péché originel antigénique ». En cas d'infection secondaire au DENV, les lymphocytes T réagiront au sérotype de la première infection au lieu du nouveau sérotype infectant.

In vivo, la protéine NS1 se lie à la thrombine, l'enzyme clé de la coagulation, et forme un complexe avec elle. La libération d'héparane sulfate et de chondroïtine sulfate causée par la protéine NS1, pourrait expliquer les troubles de la coagulation observé lors de l'infection. Probablement détachés du glycocalyx de l'endothélium par la protéine NS1, ces molécules similaires en structure à l'héparine, mimeraient son activité anticoagulante. Chez la souris il a été observé que des anticorps anti-NS1 réagissaient contre les cellules endothéliales, les

protéines de la coagulation et les cellules hépatiques. Enfin, la protéine NS1 altère également la fonction de barrière des cellules endothéliales pulmonaires (1,11).

d. Les autres protéines non structurales

La protéine NS3 possède plusieurs activités enzymatiques dont une activité hélicase, essentielle à la réplication virale. Elle permet de séparer les doubles brins d'ARN (intermédiaires de la réplication dans la figure 4). Associée à la protéine NS2B, elle forme un complexe ayant une activité de protéase impliqué dans le clivage de la polyprotéine virale. Comme indiquée par les flèches de couleur bleu sur la figure 3, cette protéase clive de nombreux sites : NS2A-NS2B, NS2B-NS3, NS3-NS4A. NS4A est une protéine membranaire requise pour la formation des vésicules de réplication (1).

Les interférons alpha et bêta sont des cytokines impliquées dans l'immunité innée antivirale. La protéine NS4B bloque partiellement la voie de signalisation de ces interférons ainsi que la voie STAT1 (12).

La protéine NS5 est la plus grande enzyme non structurale (105 kDa). Elle est impliquée dans la synthèse de l'ARN et dans le blocage de la voie des interférons (1).

e. Physiopathologie

Pendant le repas sanguin d'un moustique sur l'homme, le DENV est inoculé dans le derme et l'épiderme mais aussi en partie dans la circulation sanguine. Dans la peau cela aboutira à l'infection de macrophages, de cellules dendritiques, et de cellules de Langerhans. Ces cellules infectées peuvent migrer jusqu'aux ganglions lymphatiques. Cela active le recrutement de monocytes et de macrophages qui seront de nouvelles cibles à infecter pour le virus. Le nombre et la variété de cellules infectées augmentent et l'infection peut être disséminée via le système lymphatique.

L'intérieur d'une particule virale est formé d'ARN complexé avec des protéines de capsid. Ce complexe est entouré par une membrane à bicouche lipidique, contenant des protéines ancrées M et E, affleurant à la surface. Ces deux protéines orchestrent les interactions « hôte-virus » durant la phase d'entrée. La protéine E facilite l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Elle se lie aux récepteurs cellulaires avant d'induire la fusion des membranes virales et cellulaires (Figure 4). Le virus se multiplie dans la cellule hôte selon les étapes suivantes (1) :

① **LIAISON** : Pour se lier à la cellule hôte, le virion va s'attacher aux glycosaminoglycanes de type héparane sulfate présent à la surface de la membrane plasmique.

② Le virion associé à la surface cellulaire pénètre dans le compartiment intracellulaire par endocytose.

③ **FUSION** : Les membranes virales fusionnent avec les membranes endosomales à pH acide, libérant la nucléocapside (NC) dans le cytosol.

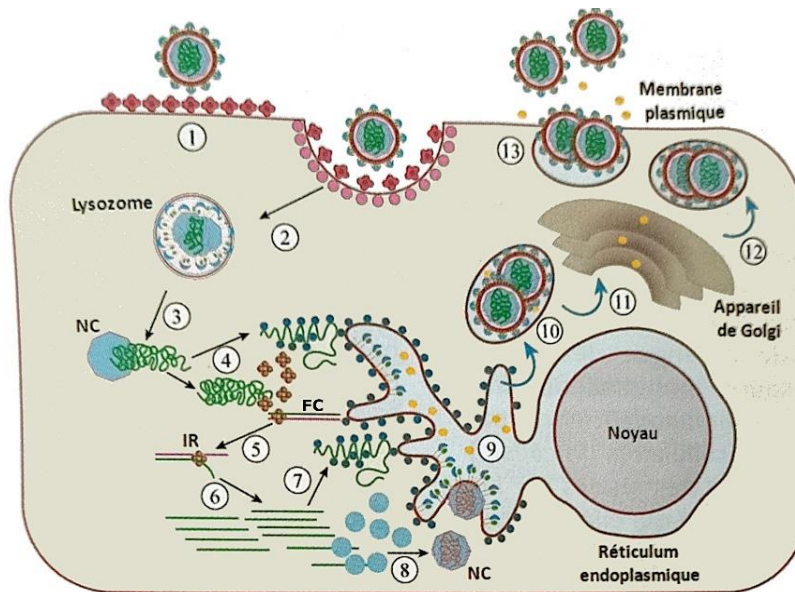


Figure 4 : Cycle de multiplication des Flavivirus dans la cellule hôte (7)

④ **TRADUCTION** : L'étape de décapitation permet à l'ARN génomique d'être traduit et les protéines virales synthétisées vont assurer la formation des complexes de réplication (sphères de couleur brune), nécessaires à la réplication de l'ARN viral.

⑤ **REPLICATION** : Les ARN bicaténares (FR, formes répliquatives) qui appartiennent des acides ribonucléiques sens et antisens sont à la base de la formation des ARN partiellement bicaténares (IR, intermédiaires de réplication)

⑥ L'ARN de polarité négative sert de matrice pour la synthèse *de novo* des brins d'ARN de polarité positive et de taille génomique.

⑦ Les ARN viraux néosynthétisés sont requis pour la production massive des protéines virales

⑧ **ASSEMBLAGE** : Ils sont aussi associés aux protéines de capsid C (sphères de couleur bleue) pour constituer les NC.

⑨ **BOURGEONNEMENT** : Les NC s'entourent de l'enveloppe par un processus de bourgeonnement au sein des membranes du réticulum endoplasmique où sont ancrées les glycoprotéines de l'enveloppe virale prM et E (protéines de membrane sous forme de précurseurs et protéines d'enveloppe) associés en hétérodimères.

⑩ ⑪ ⑫ Les provirions migrent à travers les compartiments de la voie de sécrétion dans les vésicules de transport.

Lors de leur passage dans le compartiment trans-golgien, le clivage protéolytique de prM en M par les protéases de type furine/subtilisine est l'étape finale de la morphogénèse virale qui permet aux particules virales de devenir totalement infectieuses.

⑬ **LIBERATION** : Les virions infectieux sont finalement relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose. La protéine NS1 est représentée par des sphères jaunes (7).

f. Réponses immunitaires

La réponse immunitaire adaptative apparaît quelques jours après l'apparition des symptômes avec les immunoglobulines M et G (IgM et IgG). Ce sont les anticorps qui vont permettre de neutraliser le virus. Une première infection par le DENV induira une immunité à vie contre le sérotype infectant, c'est l'immunité homotypique. Une protection croisée contre les autres sérotypes sera effective jusqu'à deux à trois mois après la première infection puis disparaîtra, c'est l'immunité hétérotypique (5).

Après la phase fébrile de la maladie, on retrouve des taux élevés de protéines « C3a » et « C5a » révélant ainsi l'activation du système du complément (réponse immunitaire innée). La protéine NS1 est un déclencheur important du complément lors d'une infection par le DENV. Dans les cas de DHF on retrouve un taux de cytokines inflammatoires élevé, dont la production est stimulée, entre autres, par l'activation du complément (8).

g. Mécanisme ADE

La sensibilisation à la dengue survient lorsqu'un individu qui a été infecté une première fois par un sérotype du DENV, et n'ayant plus d'immunité croisée, subit une seconde infection par un nouveau sérotype du DENV. Dans cette situation, les cellules porteuses du récepteur Fc (lymphocytes B et NK, monocytes) vont pouvoir être infectées par le DENV via des anticorps circulants non neutralisants, apparus à la suite de la première infection (Figure 5).

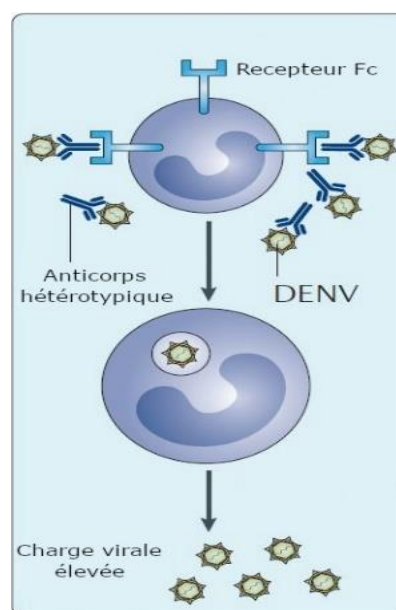


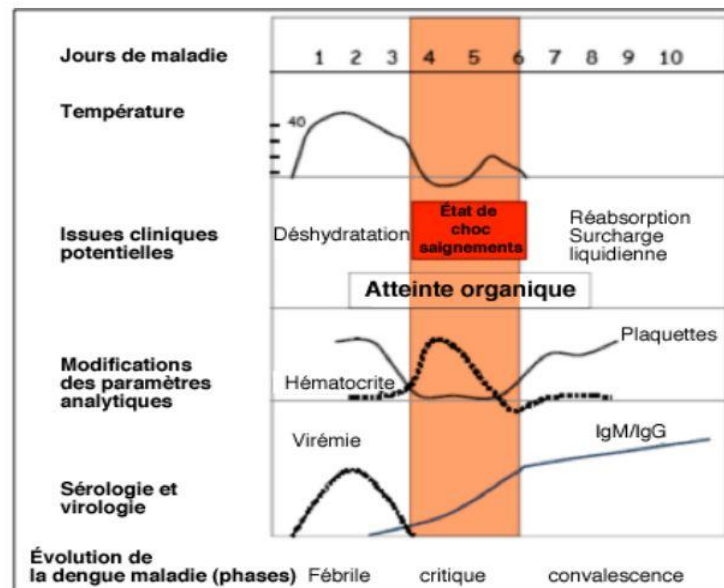
Figure 5 : Schéma simplifié du mécanisme ADE sur un monocyte (adapté à partir de (1))

Ce phénomène est appelé « facilitation de l'infection par des anticorps » ou ADE (*Antibody-Dependant Enhancement*). Dans ces cellules où l'internalisation du virus va être facilitée par le récepteur Fc, l'infection ADE va modifier les mécanismes antiviraux intracellulaire. L'entrée des virions provoquera la production de cytokines anti-inflammatoires aboutissant à la diminution de la production de monoxyde d'azote dans la cellule. En conséquence, la cellule produira et relâchera une quantité plus importante de virions. Avec une charge virale élevée, le risque de faire une dengue sévère sera augmenté (1,13). Ce risque d' ADE semble également augmenté chez les nourrissons dont la concentration en anticorps maternels diminue, jusqu'à être insuffisante pour neutraliser une infection par le DENV (14).

C. MANIFESTATIONS CLINIQUES

a. Présentation clinique

L'infection par l'un des quatre sérotypes du DENV peut produire un spectre de symptômes assez large, mais la plupart des infections sont asymptomatiques ou subcliniques (5). Après une période d'incubation de quatre à sept jours (maximum dix jours), les symptômes surviennent généralement brusquement et suivent trois phases : la phase fébrile, la phase critique, et la phase de récupération ou de convalescence (Figure 6) :



IgM = taux d'immunoglobulines M ; IgG = taux d'immunoglobulines G ;
Température indiquée en degrés Celsius (°C)

Figure 6 : Le déroulement de la dengue adapté d'après Yip, 1980 (15)

- **La phase fébrile**

Elle commence avec l'apparition soudaine d'une forte fièvre et de frissons, souvent avec des malaises, des vomissements. Des rougeurs au niveau du torse et de la face peuvent apparaître entre les jours deux et trois. La plupart des cas s'améliorent lorsque la fièvre s'installe. Diverses complications peuvent se développer lorsque la fièvre s'estompe.

- **La phase critique**

Elle débute entre le jour trois et le jour six. Cette phase est caractérisée par une perméabilité vasculaire accrue et une fuite de plasma, qui peuvent évoluer vers une dengue avec choc hypovolémique potentiellement mortel (DSS : *Dengue Shock Syndrome*) (14). La fuite de plasma est caractérisée par une sensation de froideur, un pouls faible, un temps de remplissage capillaire ralenti, une tachycardie, une oligurie et une hypotension (1).

- **La phase de récupération**

Même en cas de complications, avec une bonne prise en charge médicale, le rétablissement sera complet en une à deux semaines. La perméabilité vasculaire et l'homéostasie anormale

sont transitoires, et seront corrigées bien que le patient reste souvent fatigué et léthargique pendant plusieurs jours. La phase de récupération peut être assez prolongée chez certains adultes. Elle peut s'accompagner d'une fatigue profonde, de faiblesse, de douleurs musculaires, et d'une dépression pendant plusieurs semaines après la fin de la phase fébrile (14).

La chute des plaquettes observée (thrombocytopénie) résulte de plusieurs mécanismes :

- Un arrêt transitoire de la production de toutes les lignées cellulaires dans la moelle osseuse (myélosuppression) au début de la phase fébrile.
- Une augmentation de la destruction périphérique des plaquettes, durant la phase fébrile et le début de la phase de récupération. Le nombre de plaquettes peut descendre jusqu'à 5000 / mm³ (taux normal \approx 200 000/mm³) (1).

L'OMS définit la dengue sévère par l'un ou plusieurs des signes suivants : une fuite plasmatique qui peut mener à un syndrome de choc, une hémococoncentration (hématocrite >50%) et une anomalie de l'homéostasie (14).

b. Complications

Au cours de la maladie on peut observer des complications selon les différentes phases :

- Phase fébrile : une déshydratation liée à la forte fièvre pouvant être à l'origine de troubles neurologiques et de convulsions fébriles chez le jeune enfant.
- Phase critique : un état de choc résultant de la fuite plasmatique avec hémorragie sévère et atteinte organique.
- Phase de convalescence : une hypervolémie en cas de remplissage vasculaire excessif et un œdème pulmonaire aigu.

Selon le rapport de l'OMS de 2013 (15), dans le cadre d'un patient pris en charge, les causes des complications de la dengue peuvent être nombreuses. On peut citer notamment :

- une erreur de diagnostic en première ligne ;
- une surveillance insuffisante des apports liquidiens et du débit urinaire ;
- la reconnaissance tardive de l'état de choc ou d'une hémorragie sévère.

Dans ces situations pouvant engager le pronostic vital, on pourra retrouver un état de choc prolongé, une hémorragie sévère, une surcharge liquidienne, une détresse et insuffisance respiratoire et un dysfonctionnement multi-organique. Les patients concernés nécessitent d'être placés en unité de soins intensifs. La dengue peut se compliquer en hépatite aiguë, pouvant entraîner par la suite des saignements. Les complications métaboliques telles que l'acidose, l'hypoglycémie et l'hypocalcémie sont observables. La dengue peut entraîner des complications cardiaques telle une myocardite ou une péricardite. Dans les cas de dengues sévères, on peut retrouver des signes d'insuffisance cardiaque. Le système respiratoire peut subir plusieurs perturbations consécutivement aux fuites capillaires d'une dengue sévère (épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème pulmonaire). Une hydratation excessive lors de la thérapie liquidienne peut aggraver ces signes cliniques (15).

Chez certains patients adultes, des symptômes de la dengue durent six mois après la phase aiguë. Les symptômes les plus fréquents pouvant persister après la maladie aiguë sont la

faiblesse (27,6 % des patients), les céphalées (14,8 % des patients) et les arthralgies (10,6 % des patients). La persistance de certains symptômes de la dengue a même été démontrée deux ans après la phase aiguë. Les enzymes hépatiques peuvent rester à des taux importants pendant une longue période après la maladie, marquant une cytolysé hépatique (1).

D. SUJETS A RISQUES

a. Femmes enceintes

Subir une infection par le DENV pendant une grossesse est une source potentielle de complications. La majorité des problèmes identifiés font état d'accouchements prématurés ou de nouveaux nés avec un poids faible. Des cas de fausses couches et de mort *in utero* ont également été recensés (16).

Des pathologies de la femme enceinte comme l'éclampsie, la prééclampsie et le syndrome HELLP (hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques et numération plaquettaire faible) pourront favoriser des erreurs ou des retards de diagnostics de dengue. Il est recommandé que les femmes infectées proche du terme subissent une hospitalisation précoce et bénéficient d'une surveillance suffisante. En cas d'accouchement il faut anticiper la sévérité des hémorragies et éviter certains actes chirurgicaux en raison de la thrombopénie. D'éventuelles transfusions de sang et de plaquettes sont à prévoir.

Compte tenu du risque de transmission verticale, les nouveau-nés dont la mère a eu la dengue juste avant l'accouchement, doivent bénéficier d'une surveillance accrue à l'hôpital après la naissance. Lors d'un accouchement à terme ou proche du terme, une dengue fœtale ou néonatale sévère peut se produire, avec un risque mortel pour l'enfant en raison du délai pour la production d'anticorps maternels protecteurs (15).

b. Sujets drépanocytaires

En 2020, une étude rétrospective a été réalisée en Guadeloupe sur des admissions à l'hôpital d'enfants ayant la dengue et atteints de la drépanocytose. Cette étude montre que les enfants drépanocytaires (homozygote-SS et hétérozygote-SC) avaient 25% de chances supplémentaires de faire une dengue sévère et un taux de létalité de +7,1%, avec un risque plus important pour les enfants hétérozygote (17). En raison de ce risque accru et tout comme le recommande la haute autorité de santé (HAS), les jeunes patients drépanocytaires doivent consulter dès le premier jour d'apparition d'une fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (18). De plus une dengue aiguë peut accélérer l'hémolyse, accentuée par l'absence de fabrication de globules rouges en raison de la myélosuppression (15).

c. Jeunes enfants

Les enfants ont un risque plus important de faire une dengue sévère. Les jeunes enfants sont moins susceptibles de compenser une fuite capillaire que les adultes et ont par conséquent, plus de risque de faire une DSS (5). Les enfants reçus à l'hôpital pour une dengue non confirmée qui sont capable de boire et d'uriner normalement, et qui n'ont pas de signes d'alerte peuvent rentrer chez eux. Ils se verront prescrire du soluté de réhydratation orale

(SRO) et du paracétamol pour traiter la fièvre. Les enfants renvoyés à la maison doivent être surveillés quotidiennement par un soignant.

En l'absence de traitement spécifique, la gestion de cas de dengue à l'hôpital inclue la surveillance de l'hémogramme, la thérapie liquidienne en cas de besoin, et la surveillance clinique pour repérer les signes d'alerte d'une dengue sévère. Les enfants avec des signes d'alerte, ainsi que ceux à haut risque de dengue sévère comme les nourrissons doivent être mis sous thérapie liquidienne intraveineuse avec surveillance de l'hématocrite (15). Une transfusion avec du concentré de globules rouges ou du sang frais total devrait être réalisé dès qu'une hémorragie sévère est suspectée ou mise en évidence. Du concentré de plaquettes peut être administré quand une hémorragie abondante ne peut pas être géré par la transfusion sanguine seule (19).

E. DIAGNOSTIC

L'infection par le DENV produit un large spectre de symptômes, dont la plupart sont non spécifiques. Un diagnostic basé uniquement sur les symptômes n'est pas assez fiable et devra être confirmé biologiquement. En consultation médicale, un cas est cliniquement évocateur de dengue avec :

- une fièvre d'apparition brutale supérieure ou égale à 38,5°C ;
- et au moins un signe algique : myalgie ± arthralgie ± céphalées ± lombalgies ± douleurs rétro-orbitaire.

Un cas est confirmé avec au moins un des critères biologiques suivant : RT-PCR ou NS1 ou IgM positifs, ou une séroconversion, ou une augmentation du titre d'IgG multiplié par 4 sur deux prélèvements distants (20). L'OMS conseille d'utiliser le « signe du lacet » dans les zones d'endémie du virus, dans les cas où l'accès au test biologique n'est pas facile. Ce test consiste à gonfler un tensiomètre sur le bras afin de provoquer des pétéchies, des petites taches de sang sous la peau ne s'estompant pas et traduisant l'augmentation de la perméabilité vasculaire (21).

a. Diagnostic biologique direct

• **Isolement viral**

Après le début de la maladie, le virus peut être détecté dans le sérum, le plasma, les cellules de la circulation sanguine et dans certains tissus pendant quatre à cinq jours. Le virus est détectable par isolement sur culture cellulaire (lignées continues de cellules de moustiques). Cette méthode permet d'obtenir des résultats plus de 72 heures après le prélèvement et nécessite d'être réalisé dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (Tableau I). Pour ces raisons elle ne constitue pas la méthode de choix dans les situations où une confirmation rapide du diagnostic est nécessaire (1,22).

Méthode diagnostique	Diagnostic de l'infection en cours	Type de diagnostic - Période de prélèvement	Accessibilité
Isolement viral	Confirmé	Diagnostic direct Prélèvement jusqu'à J5	Technique contraignante nécessitant le recours à un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 ; délai de résultat de 7 à 10 jours
RT-PCR	Confirmé	Diagnostic direct Prélèvement jusqu'à J7	Technique spécialisée nécessitant un matériel adapté et un personnel qualifié, ainsi qu'un système qualité afin d'éviter des contaminations ; délai de résultat de 24 à 48 heures
Détection de l'antigène NS1 (ELISA, ICT)	Confirmé	Diagnostic direct Prélèvement jusqu'à J5	Technique accessible à la plupart des laboratoires avec un délai de résultat de quelques heures seulement mais moins sensible que la RT-PCR
Détection d'IgM sur un seul sérum (ELISA, ICT)	A déterminer/Confirmé*	Diagnostic indirect Prélèvement après J5	Technique accessible à tous les laboratoires, voire sur le terrain pour l'ICT, informatif si positif mais ne concluant pas à un diagnostic de certitude
Séroconversion d'IgM ou IgG (ELISA, HI)	Confirmé	Diagnostic indirect Un prélèvement avant J5 et un second prélèvement 15 jours après	Technique accessible à la plupart des laboratoires mais nécessitant de tester 2 sérums successifs par patient

Tableau 1 : Synthèse des caractéristiques des différents tests (23)

- **L'antigène NS1**

Du premier au cinquième jour, l'antigène NS1 peut être détecté dans le sérum des patients à l'aide d'un test rapide et réalisable dans la plupart des laboratoires de biologie médicale (LBM). Ce test ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) est moins sensible que le test RT-PCR, et un résultat négatif doit inciter à poursuivre les investigations, surtout en cas de symptomatologie grave.

- **TEST RT-PCR (*Reverse transcriptase polymerase chain reaction*)**

C'est une technique qui permet de détecter le génome viral par amplification d'un fragment d'ADN. Le test est réalisé à partir d'un échantillon sanguin avec application d'une méthode d'extraction des acides nucléiques. Il faut d'abord passer par une étape de transcription inverse d'une séquence spécifique d'ARN viral en ADN complémentaire (ADNc). A partir de la séquence d'ADNc obtenu, l'enzyme ADN polymérase va synthétiser un nouveau brin d'ADN.

Cette réaction enzymatique produira plus de 200 copies d'ADN double brin qui pourront être détectés par électrophorèse, chromatographie (PCR-classique) ou par fluorescence (RT-PCR en temps réel). Les résultats sont obtenus en un à deux jours. Ce test réalisable uniquement en LBM, permet de réaliser en même temps le sérotypage du virus à des fins de surveillance épidémique. On peut citer la « RT-PCR multiplex », qui permet de tester plusieurs arboviroses en même temps (ex : dengue et chikungunya) (22).

b. Diagnostic biologique indirect

Le diagnostic biologique indirect repose sur la détection d'IgM et d'IgG par la méthode ELISA, la plus accessible, ou d'inhibition d'hémagglutination (HI). Les premiers anticorps qui apparaissent sont les IgM : détectables chez la moitié des patients après le jour trois à cinq, et chez 99% d'entre eux au jour dix (Figure 7). Leur taux décline ensuite jusqu'à être indétectable après deux à trois mois. Les IgG sont détectables à des taux faibles à la fin de la première semaine de la maladie. Ils vont augmenter progressivement jusqu'à leur maximum vers la fin de la deuxième semaine. Ils seront détectables pendant plusieurs mois après l'infection, voir à vie. Une augmentation de quatre fois le titre d'IgG sur deux prélèvements permet de confirmer le diagnostic. Toutefois, il est possible que le test soit faussé par une réaction croisée avec un autre Flavivirus (22).

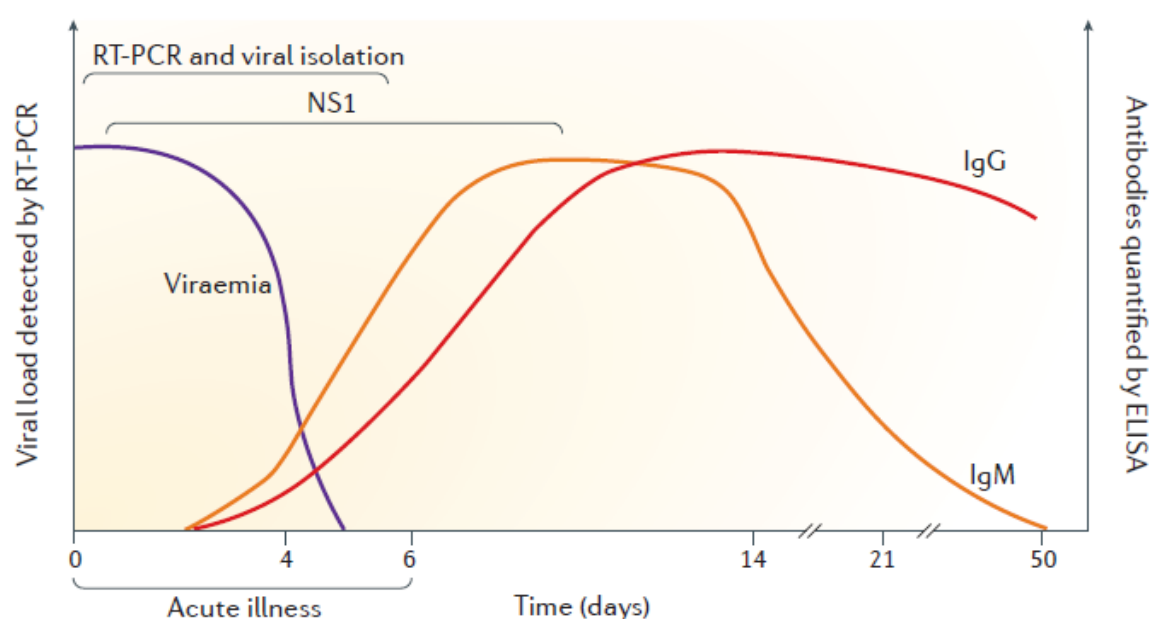


Figure 7 : Chronologie des marqueurs utiles pour le diagnostic biologique de la dengue (1)

Lors d'une seconde infection par la dengue (ou d'un autre Flavivirus), le taux d'anticorps IgG augmente rapidement. Les IgM peuvent également être détectées mais à très faibles taux. Pour savoir si un patient est en première ou seconde infection de dengue, le ratio IgM/IgG est utilisé (1). Il existe des kits de détection de l'antigène NS1 à l'aide de bandelettes ou de cassettes. Il existe également des test combinés avec la détection des IgM ne nécessitant pas d'équipement lourd et donnant un résultat en quelques heures (5). Néanmoins ces tests rapides ont des sensibilités et des spécificités plus faibles que des tests équivalents réalisés en LBM avec un risque de faux positif plus important, et un risque de réaction croisée avec d'autres Flavivirus (24).

c. Stratégie diagnostic :

Les test de détection de l'antigène NS1 ont une sensibilité moins importante chez les patients faisant une dengue secondaire (25). En Guadeloupe, en raison de la probabilité élevée de survenue de dengue secondaire on préférera l'utilisation du test RT-PCR. En période

épidémique, les patients hospitalisés avec un tableau clinique évocateur de dengue bénéficieront d'emblée d'un test RT-PCR (23). Selon la date de début d'apparition des signes de la maladie, le choix du test biologique pour confirmer un cas suspect de dengue ne sera pas le même (Tableau II). La RT-PCR conventionnelle reste la méthode la plus efficace pour le diagnostic précoce de la dengue. En l'absence de la disponibilité de cette méthode, on privilégiera le test NS1 en raison de sa valeur prédictive élevée (faible risque de faux positif). Au-delà d'une semaine après l'apparition des premiers signes de la maladie on choisira la sérologie pour confirmer le diagnostic car la sensibilité du test RT-PCR diminue après J5 et drastiquement après J7 (22).

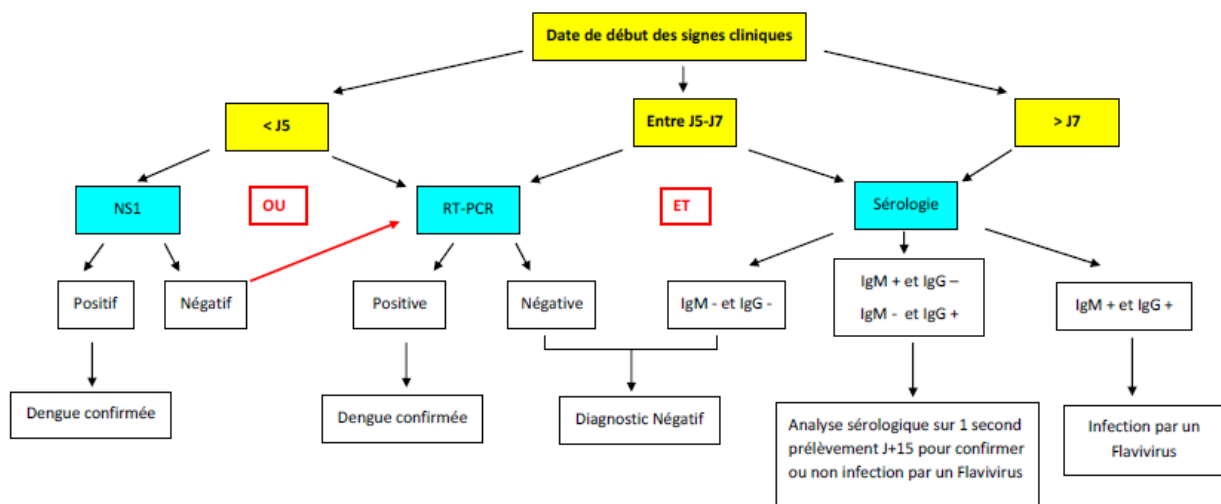


Tableau II : Place des différents tests de diagnostic biologique de la dengue (23)

d. Diagnostic différentiel

La confusion entre la dengue ou dengue sévère et plusieurs maladies peut être faite. Le chikungunya, un syndrome grippal, la rougeole, une primo-infection au VIH (Virus de l'immunodéficience humaine), ressemblent cliniquement à la phase fébrile de la dengue. Les symptômes affectant les voies respiratoires supérieures (rhinite, congestion nasale) permettent d'écarter les cas de dengue en faveur d'infection comme la grippe. Les co-infections dengue/grippe compliquent le diagnostic différentiel en raison des céphalées, des myalgies et des syndromes gastro-intestinaux qui se confondent.

La distinction clinique entre la leptospirose et la dengue peut être difficile à faire, notamment en cas d'épidémies simultanées. Un ictère est plus souvent associé à la leptospirose, mais des douleurs oculaires, une arthralgie et de la diarrhée peuvent être présentes dans les deux cas. Dans certains cas de leptospirose sans ictère, la forme avec hémorragie pulmonaire possède des symptômes communs avec la dengue sévère : la fièvre, la thrombopénie, l'état de choc et les saignements importants au niveau des poumons. L'hémorragie pulmonaire est peu courante en cas de dengue. La présence de preuves d'une fuite plasmatique telles qu'un épanchement pleural ou une ascite oriente vers un diagnostic de dengue (15).

F. MALADIE A DECLARATION OBLIGATOIRE

La dengue est une maladie à déclaration obligatoire dans les départements et régions d'outre-mer et sur l'ensemble du territoire français, toute l'année. Un cas de dengue est confirmé lorsque les critères de diagnostic clinique sont accompagnés d'un examen biologique positif à l'un des quatre sérotypes du DENV. La dengue nécessite une intervention urgente locale, et une surveillance pour la conduite et l'évaluation des politiques publiques au sens des catégories 1 et 2 de l'article L 3113-1 du code de la santé publique. La fiche de déclaration obligatoire, ou fiche de notification, est transmise à l'agence régionale de santé (ARS) par le médecin déclarant ou le biologiste (Annexe 2). L'anonymat des patients est protégé par codage informatique avant transmission à santé publique France (26).

G. PRISE EN CHARGE DE LA DENGUE

En ville la prise en charge de la dengue fébrile classique consiste essentiellement en la prise d'antipyrétique/antalgique comme le paracétamol. La prise d'AINS (ex : ibuprofène) et de salicylés est proscrite en raison du risque accru d'hémorragie digestive lié au mécanisme d'action (effet anti-agrégant plaquettaire). Pour la gestion de la fièvre, il faut penser à appliquer certaines mesures physiques non médicales : dévêtir le malade, lui faire prendre un bain ou une douche fraîche (-2/-4°C par rapport à la température corporelle mesurée), lui faire boire en petites quantités, régulièrement.

Pour soulager les patients pour lesquels la fièvre est maîtrisée ou modérée, le conseil officinal a une place à jouer. Au comptoir, peuvent être proposés au patient des applications locales en baume/roll-on à base d'huiles essentielles pour soulager arthralgies et/ou myalgies. En phytothérapie par voie orale on conseillera des associations curcuma/pipérine pour les articulations douloureuses. Pour l'érythème avec ou sans prurit, on orientera vers une crème anti-démangeaison réparatrice comme Dermalibour d'Aderma, ou Cicavit+ spray anti-grattage de Topialyse, associé à des pulvérisations d'eau thermale pour calmer les rougeurs. Un antihistaminique par voie orale ou en application locale peut être associé pour calmer les démangeaisons plus intenses.

a. Prise en charge à l'hôpital

Bien que ses manifestations cliniques puissent être compliqués, la dengue est assez simple à prendre en charge et elle est peu onéreuse. Les patients qui consultent pour motif de dengue sont classés en trois groupes distincts A, B et C, selon le niveau de sévérité et la présence ou non de signes d'alertes (selon les trois colonnes du tableau III).

La présence d'un seul des signes d'alerte est un motif d'hospitalisation car leurs apparitions précèdent généralement l'état de choc. Comme le souligne le tableau III, un cas de dengue sans signe d'alerte peut tout de même évoluer vers une dengue sévère avec état de choc. Les patients avec une perméabilité vasculaire normale en sortie de phase fébrile verront une amélioration de leur état général sans passer par la phase critique.

Les malades avec une perméabilité vasculaire perturbée pourront présenter des signes d'alerte consécutifs à une fuite plasmatique.



Tableau III : Classification des cas de dengue (15)

La leucopénie puis l'apparition rapide d'une thrombocytopénie vont généralement précéder la fuite plasmatique. Un remplissage vasculaire précoce par voie intraveineuse peut réduire la gravité de la fuite plasmatique. Afin d'ajuster au mieux le remplissage, une mesure fréquente de l'hématocrite est primordiale. L'apparition d'ecchymoses ou de saignements au niveau des sites de ponction sont fréquemment observés (15).

Le remplissage ou thérapie liquidienne consiste à perfuser au patient un liquide par voie intraveineuse. Cela permet de compenser le volume sanguin perdu lors de la fuite plasmatique et/ou les hémorragies de la phase critique. Il existe deux types de solutés perfusés :

- Les solutés cristalloïdes : pouvant être isotonique comme le NaCl à 0,9% (soluté salé isotonique). Il a un pouvoir d'expansion volémique faible, il faut alors perfuser l'équivalent de quatre fois le volume hydrique perdu. On peut citer également le soluté « Ringer lactate » qui possède un pouvoir alcalinisant et des ions calcium et potassium, il est aussi isotonique.
- Les solutés colloïdes : Les gélâtines, constitué d'eau et de collagène de bœuf, sont des colloïdes de synthèses qui ont un pouvoir d'expansion volémique plus élevé que les cristalloïdes. Ils permettent de perfuser les mêmes proportions que le volume hydrique perdu en cas d'hypovolémie grave ou de choc hémorragique. Les colloïdes naturels comme l'albumine humaine à 4 et 20%, permettent respectivement une expansion volémique égale et cinq fois égale au volume injecté.

Les cristalloïdes sont perfusés en première intention car les colloïdes exposent à un risque allergique, les gélâtines à un œdème aigu pulmonaire et elles sont contre indiquées chez la femme enceinte. En cas de choc compensé, c'est-à-dire avec une tension artérielle systolique maintenue, le remplissage est réalisé selon un algorithme, dans lequel l'amélioration clinique et les mesures de l'hématocrite sont pris en compte (Figure 8) (15,27).

En cas de choc hypotensif, c'est à dire en cas de pouls et de tension artérielle indétectables, l'algorithme de prise en charge diffère légèrement mais les cristalloïdes isotoniques sont toujours perfusés en première intention.

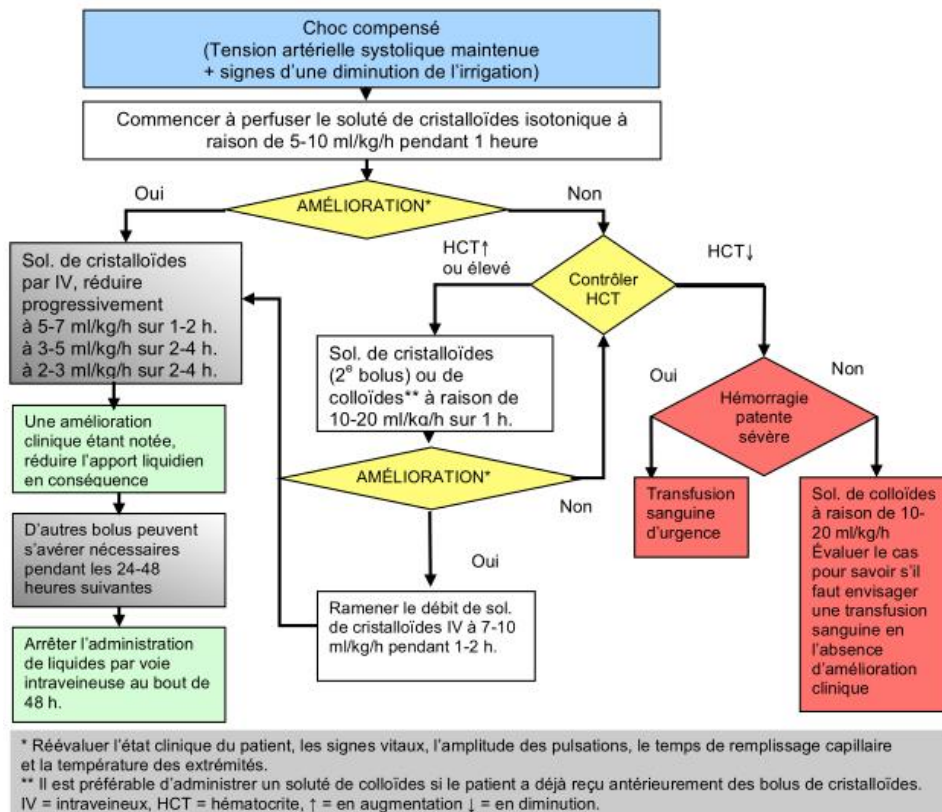


Figure 8 : Algorithme de prise en charge liquidienne en cas de choc compensé (15)

Si la fuite atteint un niveau critique, le patient pourra entrer en état de choc. Celui-ci est souvent précédé de signes comme une température corporelle basse et un pouls faible. La diminution du débit sanguin observable en cas de choc profond, entraîne une acidose métabolique, une atteinte progressive des organes et une coagulation intravasculaire disséminée. Une hépatite, une encéphalite, une myocardite ou une hémorragie sévère, peuvent se développer chez des malades qui ne présentent ni fuite plasmatique ni état de choc apparent.

La réhydratation par voie intraveineuse permet le rétablissement des cas de dengue présentant des signes d'alerte, bien que certains de ces cas se dégradent jusqu'au stade de dengue sévère. Dans les 48-72 heures suivants la phase aiguë, les liquides du milieu extravasculaires sont réabsorbés progressivement. L'appétit du patient revient, son état s'améliore et les symptômes gastro-intestinaux régressent. L'état hémodynamique se stabilise et le débit urinaire revient à la normale. Une éruption érythémateuse pouvant être associé à un prurit généralisé peut survenir chez certains malades. A ce stade une bradycardie et des modifications de l'électrocardiogramme sont fréquent. Durant la phase critique ou de convalescence on peut observer une détresse respiratoire consécutive à une ascite, un œdème pulmonaire ou une insuffisance cardiaque congestive si une quantité excessive de liquide a été administré par voie intraveineuse (15).

b. Phytothérapie traditionnelle

En Guadeloupe l'utilisation de la phytothérapie est très répandue que ce soit en officine ou dans l'usage traditionnel des « rimèd razyé » (du créole : remède à partir des mauvaises herbes). Le « jardin créole » réserve le plus souvent une place aux plantes médicinales afin de traiter les maux du quotidien. Depuis plusieurs années on retrouve en pharmacie une spécialité à base de feuilles macérées de *Neurolaena lobata*, indiquée pour « réguler les défenses immunitaires » (Figure 9). Cette astéracée retrouvée sous le nom vernaculaire « zèbapik » ou herbe à pique en créole, et Virapic® dans le commerce, fait partie de la pharmacopée caribéenne (28).



Figure 9 : *Neurolaena lobata* ou « zèbapik » : un remède traditionnel (28)

Pour les personnes possédant cette plante dans leur jardin, la posologie conseillée est de 30 grammes de feuilles fraîches en décoction de cinq minutes dans un litre d'eau (28). Elle est conseillée en cas de « refroidissement » ou pour tout syndrome grippal. Pour ces raisons elle est largement utilisée en période d'épidémie de dengue en préventif ou en automédication devant une présumée dengue fébrile. Cette plante riche en nombreuses sesquiterpènes est utilisée en Amérique centrale et dans la Caraïbes pour de nombreuses indications (anti-plasmodiale, antipyrétique, analgésique...) (28,29).

En Guadeloupe, dès le début de l'épidémie de COVID-19, la spécialité Virapic® a subi une forte demande de la population afin de se protéger de l'infection par ce virus à ARN. Le docteur Henry Joseph, pharmacien et pharmacographe détenteur du brevet sur le Virapic®, a émis un nouveau brevet début 2021, sur une activité de la plante sur l'enzyme dihydro-orotate deshydrogénase (DHODH). Cette enzyme située dans la membrane interne des mitochondries intervient dans la voie de synthèse des bases pyrimidiques, étape indispensable au cycle de multiplications des virus à ARN. Une étude chinoise de 2010 a montré l'efficacité *in vitro* d'un composé ayant une activité sur la DHODH, à inhiber la réplication du DENV-2 mais n'a pu conclure sur une activité *in vivo* sur le modèle animal (30). Malgré tout, la médiatisation de ce nouveau brevet n'a pas manqué de provoquer un nouvel engouement pour le produit sous toutes ses formes, des Antilles jusqu'en métropole.

H. EPIDEMIOLOGIE

a. La dengue dans le monde

Actuellement plus d'un tiers de la population mondiale vit dans une zone à risque de dengue. Le DENV est endémique dans plus de 100 pays et la menace d'une épidémie existe désormais en Europe (31,32). Une modélisation faite sur des données de 2010 estime à 390 millions le nombre d'infections annuelles de dengue, parmi lesquelles 96 millions avec des manifestations cliniques, quel que soit le niveau de sévérité. En 2010 la répartition des cas était très inégale avec 70% des cas supportés par l'Asie et 14% pour la région des Amériques dont font partie les Caraïbes (33). Le nombre de cas de dengue rapportés à l'OMS a été multiplié par huit entre les années 2000 et 2019 passant de 500,000 à 5,2 millions. En 2013, on estimait à plus de 13,000 le nombre de dengues mortelles dans le monde. La même année le coût global lié aux dépenses directes et indirectes de la dengue était estimé à 8,9 milliards de dollars (Figure 10) (34).

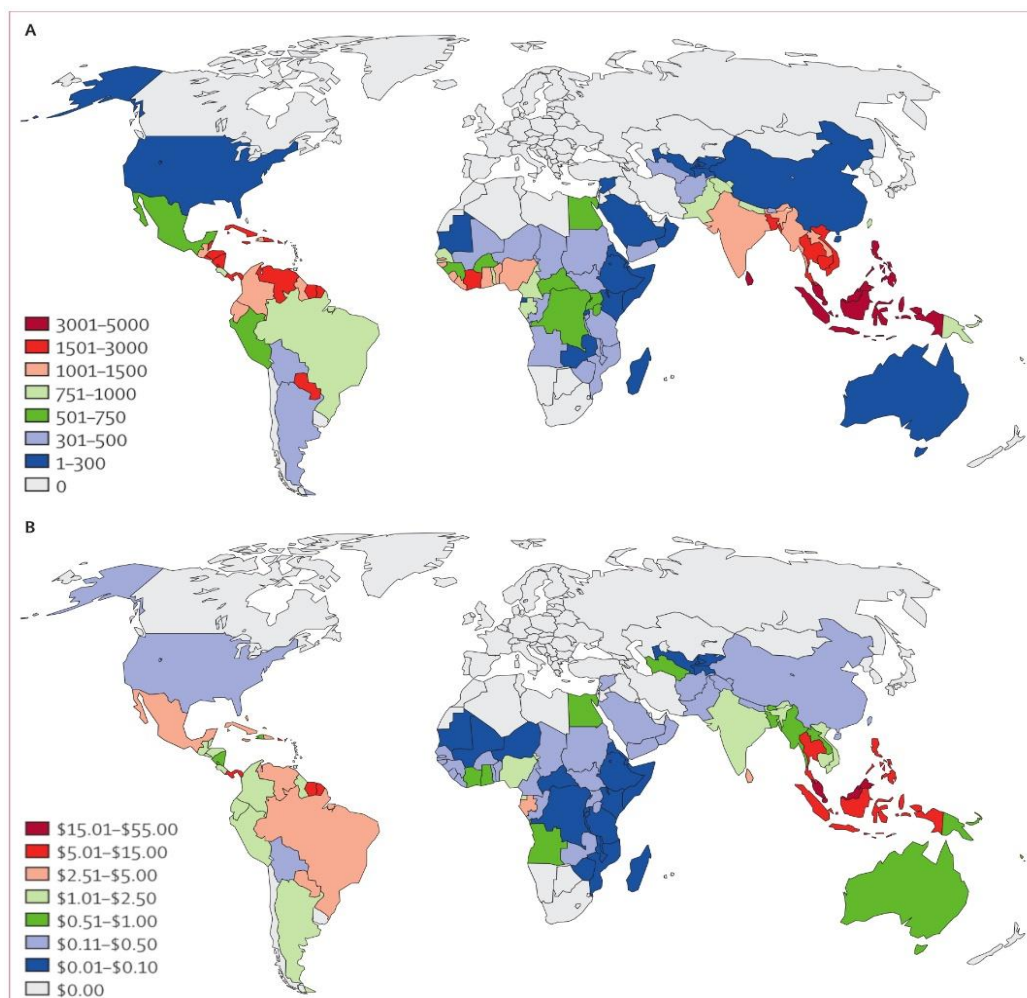


Figure 10 : Incidence de la dengue pour 100,000 habitants (A) et coût par habitant des cas de dengue symptomatiques en dollars en 2013 (B) (34)

On peut observer sur la figure 10, que l'Asie du Sud-Est est particulièrement touchée par la dengue en 2013, avec un record d'incidence pour la Malaisie, l'Indonésie, et les Philippines. De manière contrastée, on observe que la région des caraïbes avait un fardeau économique

moins corrélé à son incidence que l'Asie du Sud-Est, suggérant une moindre proportion de cas de dengue sévère. En 2019, la région des Amériques a enregistré à elle seule 3,1 millions de cas dont 25,000 dengues sévères, mais le nombre de décès liés à la dengue était moins important que les années précédentes. L'Afghanistan a enregistré pour la première fois une transmission de dengue cette même année.

En France, *Aedes albopictus* était implanté dans 67 départements métropolitains en 2021, contre 42 en 2018 (Figure 11) (31,35,36).

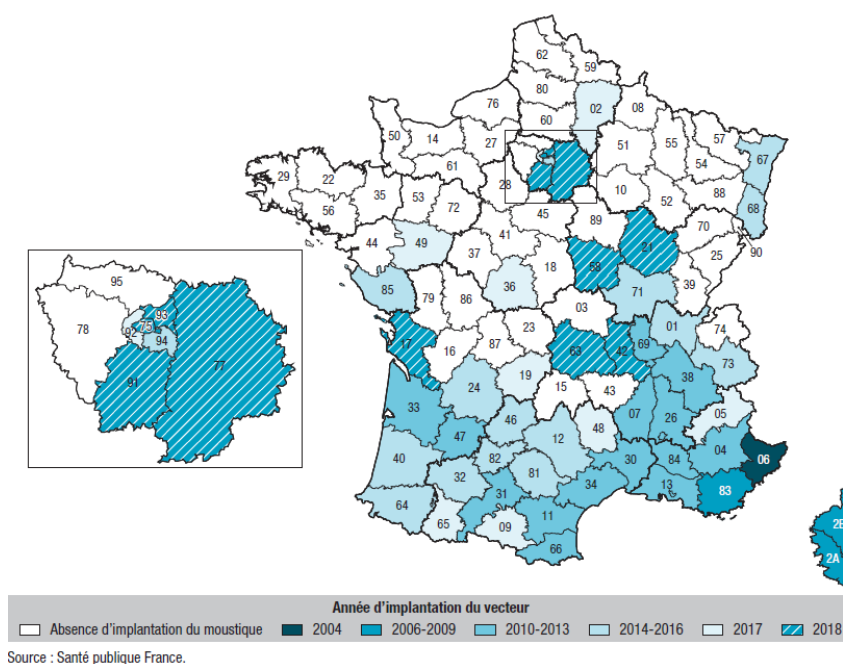


Figure 11 : Départements colonisés par *Aedes albopictus* en France métropolitaine au 1er janvier 2019 (35)

Afin de suivre l'évolution de son implantation, il existe un outil de signalement participatif en ligne pour le « moustique tigre » en France métropolitaine et en Corse. Destiné au grand public il permet à l'aide d'une photo et d'un court questionnaire illustré, d'enrichir la répartition géographique du vecteur européen de la dengue en temps réel (37). Dans les départements métropolitains où le moustique *Aedes albopictus* est implanté, la surveillance est « renforcée » du 1er mai au 30 novembre. Au total, en 2021, 164 cas de dengue dont deux cas autochtones ont été identifiés (Var et Montpellier) (36).

Selon santé publique France, un travail reste à fournir afin de sensibiliser les voyageurs et les professionnels de santé sur le risque d'arboviroses et notamment :

- D'encourager la consultation médicale dès l'apparition des symptômes évocateurs au retour de voyage ;
- se protéger contre les piqûres de moustiques durant et après le voyage ;
- confirmer le diagnostic en testant le plus tôt possible afin d'engager les actions de LAV afin d'éviter toute transmission autochtone du DENV .

Les actions de démoustication ciblées autour des cas confirmés permettent de réduire les traitements insecticides et ainsi de limiter l'apparition de résistances (35).

b. Le programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies (PSAGE)

Les Antilles et la Guyane, disposent d'un outil de surveillance spécifique adapté à la dengue : le programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue (PSAGE). Il a pour but de limiter l'ampleur et l'impact sanitaire et socio-économique des épidémies de dengue. Il organise l'alerte, la réponse de santé publique et le niveau de surveillance en fonction du risque épidémique. Le PSAGE est régi à la fois par le comité de gestion de la lutte contre les épidémies (CG) et par le comité d'experts des maladies infectieuses et émergentes (CEMIE).

Le CG est composé du préfet de Guadeloupe, du directeur général de l'ARS, du président du conseil Général et Régional, du commandant des forces armées aux Antilles, des directeurs des centres hospitaliers. Le CG décide le changement de niveau du PSAGE en fonction des recommandations du CEMIE. Il a également pour rôle de mobiliser les ressources financières matérielles et humaines, de gérer la communication et d'informer en cas d'alerte ou d'épidémie.

Le CEMIE est composé de médecins hospitaliers, biologistes, généralistes, d'un épidémiologiste de la cellule inter-régionale d'épidémiologie (Cire), d'un entomologiste du service de LAV de l'ARS. Le rôle du CEMIE est d'élaborer des recommandations pour la surveillance et la gestion des maladies infectieuses et émergentes, d'aider à l'interprétation des résultats de la surveillance épidémiologique et à l'appréciation de la situation épidémiologique. Le PSAGE possède cinq phases opérationnelles selon les périodes de l'endémo-épidémie (Figure 12) :

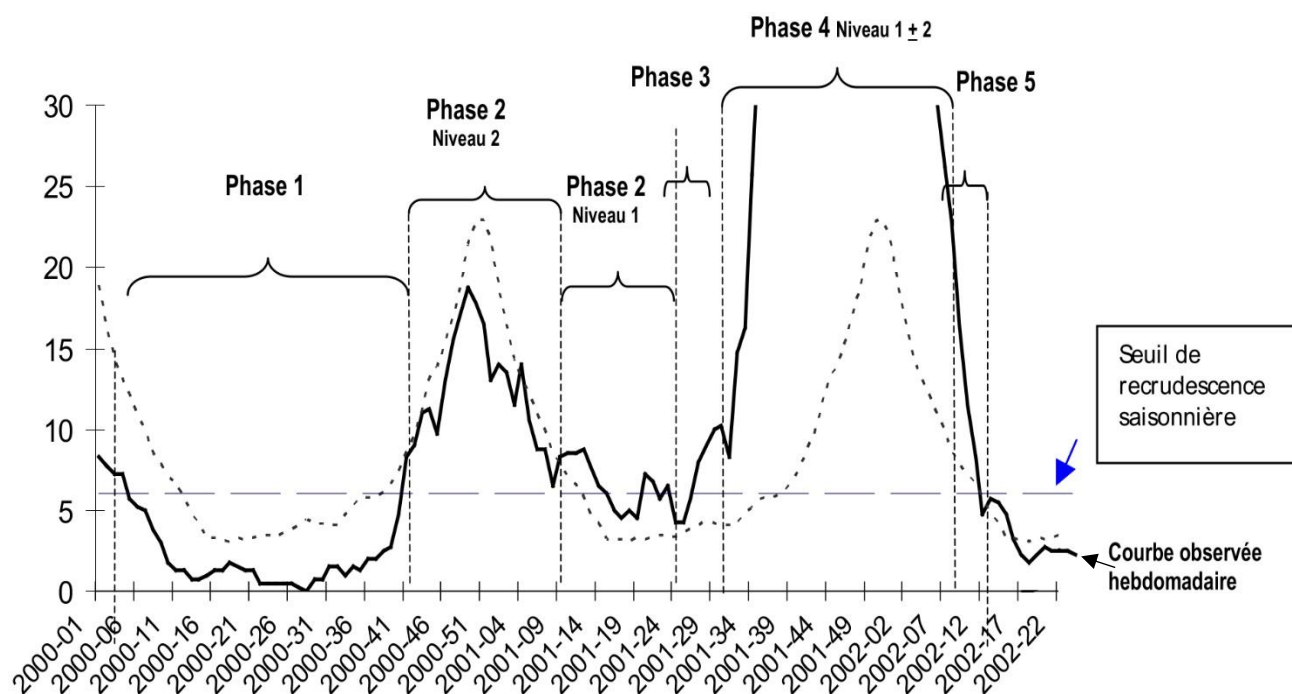


Figure 12 : Les différentes phases du Psage : courbe du nombre de sérologies positives hebdomadaire en Martinique de Janvier 2000 à mai 2002 (38)

- **Phase 1 :**

C'est la phase inter-épidémique avec une transmission sporadique, s'étalant généralement de février à juillet. Le DENV y circule peu mais des foyers de transmission peuvent se déclencher à l'échelle d'une commune. Des enquêtes épidémiolo-entomologiques sont déclenchées autour des cas confirmés et des cas suspects groupés géographiquement. Durant cette phase l'objectif est de détecter toute progression des marqueurs de surveillance et d'identifier les sérotypes circulants.

- **Phase 2 :**

Le passage en phase 2 est décidé lorsqu'un foyer épidémique (cluster) est mis en évidence. Si des foyers épidémiques sont révélés au même moment dans plusieurs communes, alors le PSAGE passe en phase 2 - niveau 2 : c'est la recrudescence saisonnière. L'objectif de cette phase 2 sera de mener les actions de LAV à l'échelle de la zone touchée (communication/sensibilisation des populations, traitement insecticide, visite à domicile, intervention des services municipaux). L'extension géographique de la recrudescence saisonnière est obtenue par l'intégration de la localisation de tous les cas via le système de surveillance.

- **Phase 3 :**

La phase de pré-alerte épidémique est atteinte lorsque le virus circule à un taux plus important que lors d'une recrudescence saisonnière normale. La surveillance des sérotypes circulant est importante, car la résurgence d'un sérotype absent depuis plusieurs années favorise le risque épidémique. Le nombre de patients hospitalisés pour motif de dengue en est également un indicateur, et le nombre de dengue sévère est surveillé. Les actions de préventions sont renforcées, et les professionnels de santé sont informés du risque épidémique. Lors de cette phase, le CEMIE doit se réunir pour interpréter la situation épidémiologique.

- **Phase 4-niveau 1 :**

Le stade épidémique est confirmé après 2 semaines consécutives d'augmentation des indicateurs de cas confirmés/suspects au-dessus du seuil de recrudescence saisonnière. A ce stade, la mise en place d'actions de démoustication pour toute la durée de l'épidémie nécessite de mobiliser l'ensemble des municipalités. Les avions en partance pour des destinations épargnées par l'épidémie, doivent être désinsectisés avant leur départ. Les touristes devront être informés dès leur arrivés du risque de transmission via des supports adéquats (poster, spot vidéo.). Les spots TV et radios doivent rappeler régulièrement à la population les mesures de protection personnelle anti-vectorielle (PPAV).

- **Phase 4-niveau 2 :**

Cette phase est déclenchée en cas d'épidémie de dengue sévère. Cette situation ne s'est encore jamais produite en Guadeloupe mais selon des estimations réalisées à partir d'épidémies de dengues sévères à Cuba et en Polynésie, cela provoquerait plus de 2500 hospitalisations et 1200 cas de dengue hémorragique. L'objectif de cette phase est d'assurer une prise en charge efficace des cas suspects dans les services d'urgences, et d'adapter les capacités d'accueil et de prise en charge hospitalière.

- **Phase 5 :**

La fin de l'épidémie est déclarée lorsque durant deux semaines consécutives, le nombre de cas suspects/confirmés se situent en dessous des seuils épidémiques. Un communiqué de presse doit être réalisé afin d'en informer la population et les professionnels de santé en sont informés via la liste de diffusion « DGS-urgent ». Une description détaillée de l'épidémie doit être réalisé par le Cire Antilles et santé publique France (nombre de cas, d'hospitalisations de décès). Les coûts entraînés par l'épidémie devront être estimés et les mesures de contrôles mises en œuvre durant l'épidémie seront évaluées. L'interprétation des phases du PSAGE sont synthétisé dans un tableau figurant dans le point épidémiologique hebdomadaire (PEH) (Tableau IV) (38).

Phases et niveaux	Dénominations	Interprétation épidémiologique
Phase 1	Transmission sporadique	Existence de cas sporadiques
Phase 2 – niveau 1	Foyers isolés	Foyer(s) isolé(s) ou foyers sans lien(s) épidémiologique(s)
Phase 2 – niveau 2	Circulation active du virus	Foyer(s) à potentiel évolutif ou foyers multiples avec lien(s) épidémiologique(s) entre eux
Phase 3	Risque épidémique	Franchissement par les cas cliniquement évocateurs du niveau maximum attendu
Phase 4 – niveau 1 Phase 4 – niveau 2	Epidémie Epidémie à formes sévères	Epidémie confirmée (cf. critère épidémique d'alerte) Epidémie avec fréquence élevée de formes sévères
Phase 5	Retour à la normale	Dès le passage des cas cliniquement évocateurs en deçà du niveau maximum attendu et jusqu'au passage en phase de transmission sporadique, de foyers isolés ou de circulation active du virus

Tableau IV : Phases et niveaux du PSAGE dengue Guadeloupe (38)

c. La dengue en Guadeloupe

En Guadeloupe, la dengue circule toute l'année de façon endémo-épidémique sur cet archipel de 390,000 habitants. L'île suit deux saisons : la saison sèche ou « carême » qui va du mois de décembre au mois d'avril, et la saison humide ou « hivernage » allant du mois de juin au mois de novembre. Durant la saison humide, avec laquelle la saison cyclonique se confond, les températures moyenne et la pluviométrie sont plus importantes que lors de la saison sèche.

Parce que cela favorise le nombre de gîtes larvaires et une forte population de moustiques, la transmission en période d'endémie est plus importante durant la saison humide (38,39). L'épidémie de 2013-2014 a commencé au début de la saison humide et s'est achevé dans la deuxième partie de la saison sèche (40).

Le cycle épidémique est en Guadeloupe, d'environ trois à cinq ans, soit le temps qu'une population naïve de l'infection apparaisse : les jeunes enfants. Une épidémie peut aussi survenir grâce à l'introduction d'un nouveau sérotype virulent. La séroprévalence pour la dengue est très élevée en Guadeloupe avec une estimation en 2011 chez les plus de 18 ans à 96% (41).

Dans le département, les données permettant de suivre l'évolution d'une épidémie et de la transmission de la dengue sont fournies en partie par le réseau de médecins sentinelles. C'est un réseau de recherche et de veille en soin de premier secours, composé de médecins généralistes volontaires. Leur rôle est de déclarer des données hebdomadaires de surveillance et de signaler des événements sanitaires. Créée en 1983 en Guadeloupe, avant le réseau métropolitain, il comptait en 2012 une cinquantaine de médecins. Ceux-ci sont répartis sur la majorité des communes de l'archipel et des îles du nord. Les médecins du réseau renseignent les cas cliniquement évocateurs vus en consultation (42). Santé publique France collecte et traite les données envoyées par le réseau, et les publie dans ses PEH.

- **L'épidémie record de 2019-2021**

Le 20 mai 2021 le Comité de gestion (CG) a déclaré la fin de l'épidémie de dengue en Guadeloupe. Cette épidémie est la plus longue jamais enregistrée depuis le début de la surveillance de la dengue dans l'archipel. Trois cas graves ont été signalés par les services de réanimation du CHU et du CHBT dont deux sont décédés et ont été évalués par les cliniciens comme directement liés à la dengue. En Guadeloupe, le CG, consulté le 20 mai 2021, a acté le passage en phase 5 du PSAGE dengue Guadeloupe: « fin d'épidémie, retour à la normale » (43). L'épidémie a débuté en 2019 en semaine 42, dans la deuxième moitié de la saison humide. Elle a duré 73 semaines au cours desquelles 23,600 cas cliniquement évocateurs ont été comptabilisés (Figure 13) avec un total de 218 hospitalisations.

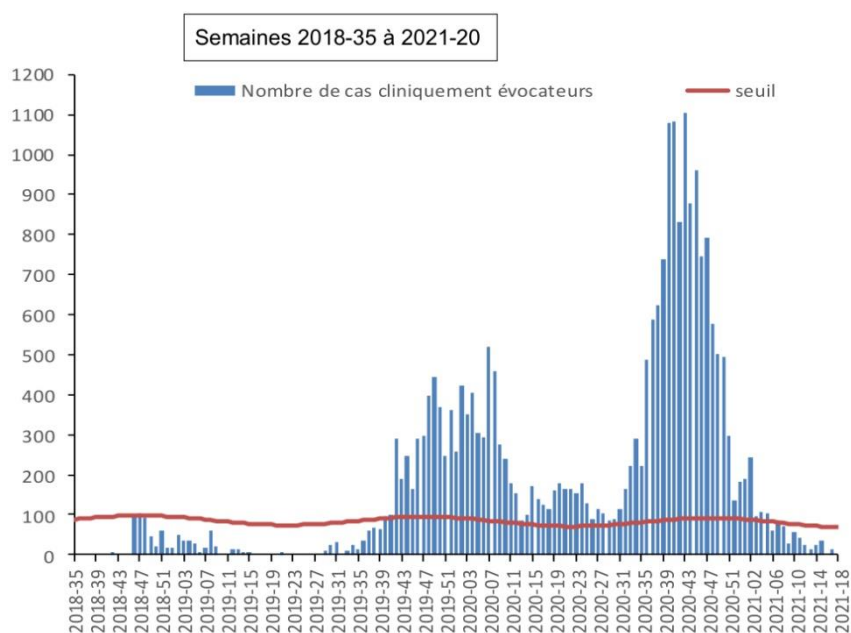


Figure 13 : Nombre estimé de cas cliniquement évocateurs par semaine en Guadeloupe de 2018 à 2021 (données fournies par le réseau de médecins sentinelles) (43)

Le sérotype responsable de cette épidémie est le DENV-2. La précédente épidémie de dengue de 2013-2014, avait duré 40 semaines pour 15,520 cas et avait pour sérotype majoritaire le DENV-4. Bien que l'épidémie de 2019-2021 ai duré plus longtemps et touché plus de personnes que la précédente, elle fut moins sévère avec un total de deux décès contre neuf en 2013-2014 (43). Au cours de cette épidémie historique, il y a eu 1175 passages aux urgences dont plus d'un tiers concernant des patients de moins de 15 ans, et la majorité avait entre 15

et 45 ans. Les hospitalisations suite aux passages aux urgences ont concerné 20% des patients (43).

Les épidémies de dengue et de Covid-19 ont été simultanées sur une partie bonne partie de l'année 2020, avec la priorité donnée à la pandémie en termes de plan hospitalier, de moyens humains et logistiques. Certains agents de l'ARS furent affectés à de nouvelles missions, privant la LAV d'effectifs déjà insuffisant en cas d'épidémie de dengue seule. Malgré ce contexte, l'OMS a souligné l'importance de poursuivre les efforts pour prévenir, détecter et traiter les maladies à transmission vectorielle comme la dengue (32).

Dès l'instauration du confinement fin mars 2020, les actions de LAV ont été suspendues. La mobilisation sociale via les animations dans les écoles, le porte à porte, les réunions de quartier, a été impossible à poursuivre en raison des mesures de distanciation sociale. En parallèle, la multiplication des gîtes larvaires a été favorisée par le grand nombre de décharges sauvages, conséquence directe de la fermeture des déchèteries. La collecte des ordures ménagères a également été perturbée lors des premières semaines de confinement. Sur la figure 13, le nombre de cas évocateurs estimé est en forte baisse à partir de la semaine 12. Cela pourrait être expliqué par le début du premier confinement, associé à une diminution des consultations médicales, avec pour conséquence des cas de dengue sous-diagnostiqués (44).

d. La dengue dans les départements et régions d'outre-mer (DROM)

La Martinique a connu en même temps que la Guadeloupe et quasiment pendant la même durée, une épidémie majeure de dengue. A la différence de la Guadeloupe, le sérotype dominant était le DENV-3. L'épidémie y a été bien plus sévère avec un total de 17 décès liés à la dengue et 10,000 cas cliniques de plus qu'en Guadeloupe. Les îles du nord, Saint-martin et Saint-Barthélemy ont été touchées avec un décès pour les deux îles d'une population cumulée d'environ 44,000 habitants, et un sérotype dominant différent, le DENV-1 (43).

La Guyane, qui possède une superficie 50 fois supérieure à celle de la Guadeloupe, présente une particularité au niveau de la surveillance vis-à-vis des autres DROM. Pour le suivi de la dengue le territoire est divisé en secteurs regroupant plusieurs communes. Ainsi le PSAGE dengue Guyane, permet de déclarer le début et la fin d'une épidémie sur un secteur isolé en fonction des différents seuils épidémiques. Contrairement aux Antilles, cette épidémie a été caractérisée par la circulation de trois sérotypes différents. Le DENV-1 a été majoritaire avec plus de 84% des cas testés, le DENV-2 a été le second sérotype le plus testé avec 16% des cas. Et enfin le DENV-3, beaucoup plus anecdotique, avec 1% des cas, désignés comme étant des cas importés de Martinique. L'épidémie a débuté comme aux Antilles, fin 2019, et était encore d'actualité lors du dernier bulletin épidémiologique publié en mai 2021 (45). En avril 2020, au vu de la situation épidémiologique du territoire, un arrêté préfectoral est publié afin d'obliger l'élimination d'urgence d'un certain nombre de gîtes larvaires potentiels. Les propriétaires, ou occupants des terrains concernés, étaient contraints de réaliser des actions de lutte physique, au risque de se voir dresser un procès-verbal. Cet arrêté vise en particulier les piscines non entretenues, les véhicules hors d'usages, les abreuvoirs, les broussailles, les encombrants et autres déchets de toute nature (46).

Dans l'océan Indien la dengue a été particulièrement sévère cette année aussi. La Réunion a connu une épidémie plus longue et plus intense qu'en 2019 et 2020, avec trois fois plus de

passage aux urgences. Près de 30,000 cas ont été recensés, et 33 décès (dont 20 liés directement) ont été imputés à la dengue. Lors de cette épidémie, seul le DENV-1 a été mis en évidence lors du sérotypage des tests biologiques. De manière contrastée avec les Antilles, la dengue s'est étalée sur une période plus courte, de janvier à août 2021 (47).

e. La surveillance entomologique

La surveillance entomologique commence par la capture régulière de moustique à l'aide de pièges à leurres olfactif avec système d'aspiration (ex : Biogents-Sentinelles). Une fois collectés, les spécimens sont identifiés et analysés en laboratoire. Cette surveillance permet de déterminer des changements dans la distribution géographique du vecteur et de mesurer l'impact des campagnes de lutte. Elle permet de faciliter la prise de décision et de déclencher les interventions à mener au bon moment, en fonction de l'évolution des populations de moustiques (48).

La surveillance du vecteur de la dengue est une mission confiée au service de LAV de l'ARS, au niveau des « stations de surveillance » et autour des cas confirmés de dengue. Un contrôle à l'intérieur et autour des habitations est réalisé afin de rechercher des gîtes larvaires, en notant la présence ou non de larve du moustique *Aedes aegypti*. Dans la mesure du possible, les gîtes larvaires sont détruits ou bien traités (traitement biocide : Vectomax B). Les immeubles collectifs, bien que favorable à une forte transmission en raison d'une densité de population élevée, ne sont pas inclus dans les contrôles. Lors de ces visites, les agents du service en profitent pour diffuser des conseils de prévention aux habitants (Annexe 3). Les trois indicateurs larvaires principalement utilisés, et servant également pour le contrôle d'autres arboviroses sont les suivants :

- Indice de Maison : pourcentage de maisons où des larves ou des nymphes d'*Aedes aegypti* ont été mises en évidence. Il donne une idée de la répartition spatiale du vecteur ;
- Indice de Récipient : pourcentage de gîtes larvaires où des larves ou des nymphes d'*Aedes aegypti* ont été mises en évidence. Il donne une idée du taux de positivité des gîtes larvaires potentiels ;
- Indice de Breteau : nombre de gîtes larvaires en eau où des larves ou des nymphes d'*Aedes aegypti* ont été mises en évidence pour 100 maisons visitées. C'est l'indice le plus synthétique. Il donne une idée des densités de vecteurs (5).

Les contrôles entomologiques permettent de déterminer la typologie des gîtes larvaires (Figure 14). Les « réserves et fûts », les « dessous de pots » et les « petits récipients » constituaient à eux seuls près de 80% des gîtes larvaires retrouvés lors des contrôles. A l'échelle de la Guadeloupe on observe en moyenne un taux de maisons visitées de 60% (deux maisons sur cinq sont fermées lors du passage des agents de l'ARS), un indice de maison de 22%, un indice de récipient de 50% et un indice de Breteau de l'ordre de 50. Près de la moitié des gîtes larvaires positifs sont concentrés dans seulement 2% des maisons visitées, ce qui signifie qu'en modifiant les habitudes d'un petit nombre d'habitants on peut empêcher l'émergence de beaucoup de moustiques adultes. Le risque de transmission de la

dengue augmente avec la densité du vecteur, mais il est possible d'observer des foyers de transmission alors que la densité de vecteur estimée est très faible.

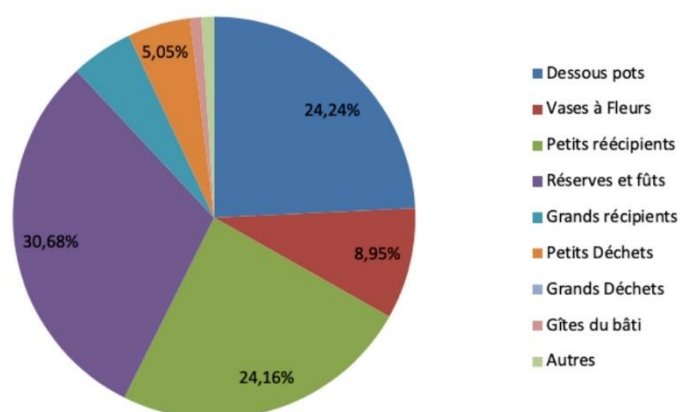


Figure 15 : Typologie des gîtes larvaires d'*Aedes aegypti* entre septembre et novembre 2019 (48)

Le service de LAV réalise des contrôles dans des sites particulièrement productifs comme les cimetières, les zones comportant des véhicules hors d'usage, les décharges sauvages. Certains établissements publics comme les centres hospitaliers ou des écoles sont également contrôlés. La surveillance entomologique constitue un outil de pilotage essentiel en permettant d'orienter les actions de lutte contre le moustique et d'apprécier l'efficacité des campagnes de LAV dans le temps. Avant la crise de la COVID-19, l'ARS publiait des points entomologiques mensuels (PEM), dans lesquels on retrouvait l'évolution mensuelle d'un indice larvaire et de deux indicateurs sur la présence de formes adultes (Figure 15) (48).

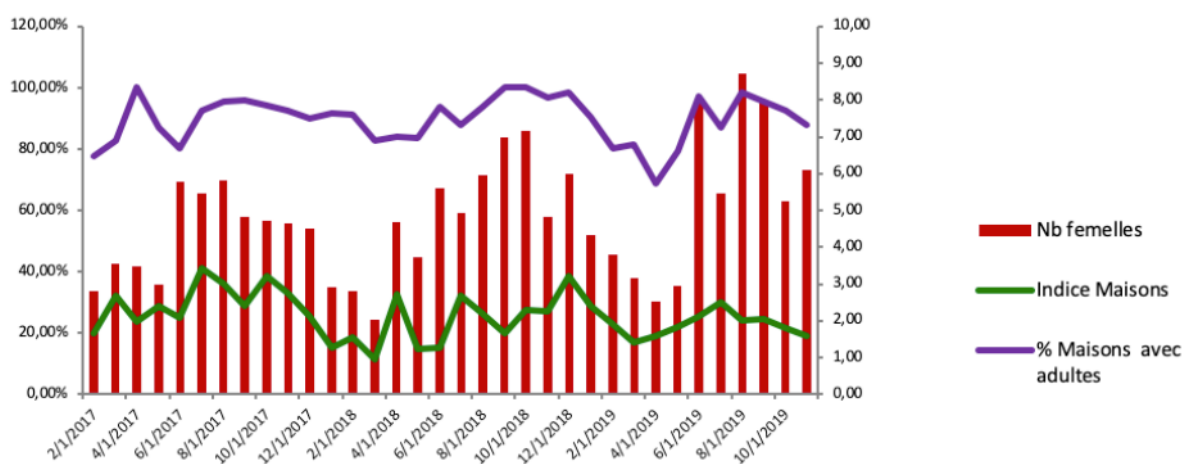


Figure 14 : Evolution mensuelle du pourcentage de maisons ou la présence de moustiques (larves et adultes) a été mise en évidence et du nombre moyen de femelles par maison entre octobre 2016 et novembre 2019 (48)

Après plusieurs mois considérés comme défavorables à la transmission d'arbovirus, le PEM de juillet 2019 signalait une « nette dégradation de la situation entomologique ». La proportion de maisons avec des femelles adultes et le nombre de femelles adultes par maison était en très forte augmentation, suggérant une situation en faveur de la transmission de la dengue. En octobre 2019, le PEM faisait le constat d'une dispersion et d'une densité de vecteur à des niveaux très élevés depuis quatre mois consécutifs. Le caractère inédit d'une telle observation depuis la création du dispositif de surveillance, amenait le rédacteur à conclure, que les mesures de prévention/information, et de gestion de l'environnement devaient être

renforcées et élargies à l'ensemble du territoire. Deux semaines plus tard, l'épidémie de dengue record débutait en Guadeloupe (49,50).

I. La vaccination

a. Dengvaxia

Dengvaxia est un vaccin vivant atténué et tétravalent. Il est fabriqué par Sanofi Pasteur et a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en décembre 2018. Il contient quatre virus chimériques, réalisés à partir de virus de la fièvre jaune atténué, et présentant chacun l'antigène de surface d'un des quatre sérotypes de DENV. Après administration, les virus se répliquent localement et déclenchent une réponse en anticorps neutralisants et une réponse à médiation cellulaire contre les quatre sérotypes du DENV.

Ce vaccin contre la dengue est le seul actuellement sur le marché, d'autres candidats vaccins sont encore en phases de test comme le « Takeda ». Il est indiqué de 9 à 45 ans chez les personnes qui ont déjà contracté la dengue une première fois, et qui vivent en zone endémique. Il doit être injecté à trois reprises avec un intervalle de 6 mois. Dengvaxia ne doit pas être utilisé dans un contexte de flambée épidémique de dengue (survenue soudaine de la maladie) dans les zones non endémiques. Il n'est pas recommandé aux voyageurs qui partent en zone endémique. Le vaccin est contre indiqué chez la femme enceinte ou qui allaite (51).

En 2019, la HAS publie un rapport sur la place du vaccin Dengvaxia dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'outre-mer. Dans celui-ci, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin pour la population guadeloupéenne (excepté pour ceux apportant une preuve documentée d'une infection confirmée) compte tenu :

- des incertitudes actuelles sur les performances des tests de diagnostic requis pour un programme de dépistage pré vaccinal ;
- des résultats des essais cliniques en faveur d'un risque d'augmentation des dengues hospitalisées et des dengues sévères chez les sujets séronégatifs avant la vaccination (52).

Selon l'OMS, le vaccin Dengvaxia comporte un risque accru de forme sévère pour les personnes subissant après la vaccination leur première infection naturelle par le DENV (individus séronégatifs au moment de la vaccination). Pour les pays qui envisagent de vacciner dans le cadre de leur programme de lutte contre la dengue, le dépistage pré vaccinal est la stratégie recommandée. Avec cette stratégie, seules les personnes présentant des preuves d'une infection antérieure par le virus de la dengue seront vaccinées (sur la base d'un test de détection des anticorps ou de l'expérience attestée d'une infection antérieure par la dengue, confirmée en laboratoire).

La vaccination devra être envisagée comme faisant partie intégrante de la stratégie pour prévenir et combattre la dengue. Il est actuellement nécessaire de respecter les autres mesures de prévention des maladies telles qu'une LAV bien menée et durable. Les personnes, qu'elles soient vaccinées ou non, devront solliciter sans délai des soins médicaux si elles présentent des symptômes analogues à ceux de la dengue (32).

- **Controverse autour du vaccin de Sanofi-Pasteur**

En l'absence de traitement efficace disponible pour cette arbovirose, la vaccination contre la dengue était la stratégie de contrôle la plus attendue de ces dernières décennies. Le développement et l'homologation de Dengvaxia, seul vaccin contre la dengue actuellement disponible, ont duré plus de 20 ans et coûté plus d'un milliard d'euros. Il a été autorisé dans 20 pays mais très peu l'on adopté dans leur stratégie de prévention. Ce vaccin a été testé sur plus de 800,000 écoliers aux Philippines durant la phase trois de développement. Bien que les enfants plus âgés aient été protégés contre les risques d'une dengue sévère, le taux d'hospitalisation s'est révélé être plus important pour les enfants de moins de neuf ans que dans la population non vaccinée.

La prévalence de la dengue étant très forte aux Philippines (plus de 70%), la proportion d'habitant totalement naïf du DENV est faible. Le mécanisme suspecté dans ces complications est celui de l'ADE. Le vaccin ne protégerait pas suffisamment contre le DENV-2, alors lorsqu'un enfant est infecté par celui-ci, les anticorps destinés à bloquer les autres DENV serviraient de facilitant pour l'infection, conduisant à des cas de dengues sévères. Cette controverse a créé de la méfiance envers d'autres vaccins et participe au phénomène « d'hésitation vaccinale ». Cela risque d'être un frein important pour la diffusion des prochains vaccins contre la dengue dans cette région. Ce vaccin pourrait néanmoins retrouver une place intéressante dans une stratégie de contrôle intégrée, s'il existait un test fiable et accessible afin de déterminer le statut immunitaire de la dengue dans la population ciblée par l'indication du vaccin (53–55).

b. Le vaccin Takeda

TAK-003 est un candidat-vaccin développé par l'entreprise japonaise Takeda. C'est un vaccin tétravalent vivant atténué à partir d'un DENV-2. Il a montré lors de la phase deux, qu'il induisait une réponse immunitaire durable d'au moins 48 mois contre les quatre sérotypes du DENV. Ce vaccin actuellement en phase trois, a réussi les tests de tolérance et de sûreté, et à la différence de Dengvaxia, il pourra être administré en deux doses espacées de trois mois chez des patients naïfs ou séropositif au DENV (56). En 2021, l'entreprise Takeda a déposé les dossiers réglementaires de son candidat-vaccin auprès de l'agence européenne des médicaments et dans plusieurs pays où le virus est endémique (57). L'indication envisagée sera la prévention de la dengue chez les personnes âgées de 4 à 60 ans (58).

La vaccin TAK-003 engendre la fabrication d'anticorps anti-protéine NS1 du DENV-2. Ces IgG réagissent également contre les protéines NS1 des DENV-1,-3 et 4. Il a été montré *in vitro* que cette immunisation permettait d'empêcher l'hyperperméabilité endothéliale et pourrait donc contribuer à protéger contre la dengue sévère (59).

La COVID-19 a boosté l'application de la technologie des vaccins à ARN messager, soutenue par 15 années de recherche scientifique. L'amélioration des techniques de fabrication de ces vaccins, dont les délais d'élaboration et les coûts de fabrication sont beaucoup plus faibles que pour les vaccins classiques, profitera sans doute à l'émergence de nouveaux candidats vaccins contre la dengue.

PARTIE 2 : LE CONTROLE DE LA DENGUE

EN GUADELOUPE

A. LE VECTEUR

Aedes albopictus étant absent du territoire Guadeloupéen, nous nous intéresseront principalement à *Aedes aegypti*, le seul vecteur de la dengue aux Antilles françaises (Figure 16(60)).



Figure 16 - *Aedes aegypti* au cours d'un repas sanguin sur l'homme (60)

a. Taxonomie

Aedes aegypti est un arthropode de l'ordre des diptères de la famille des Culicidae et de la sous-famille des Culicinae (Figure 17). Il appartient à la même sous famille que *Culex quinquefasciatus*, un moustique responsable de fortes nuisances avec lequel il partage parfois ses gîtes larvaires. Depuis la révision des genres de Culicidae, le genre *Aedes* ne comporte plus que 12 espèces et *Aedes aegypti* est retrouvé sous le genre *Stegomyia* : *Aedes (Stegomyia) aegypti*, selon la classification de Harbach (61).

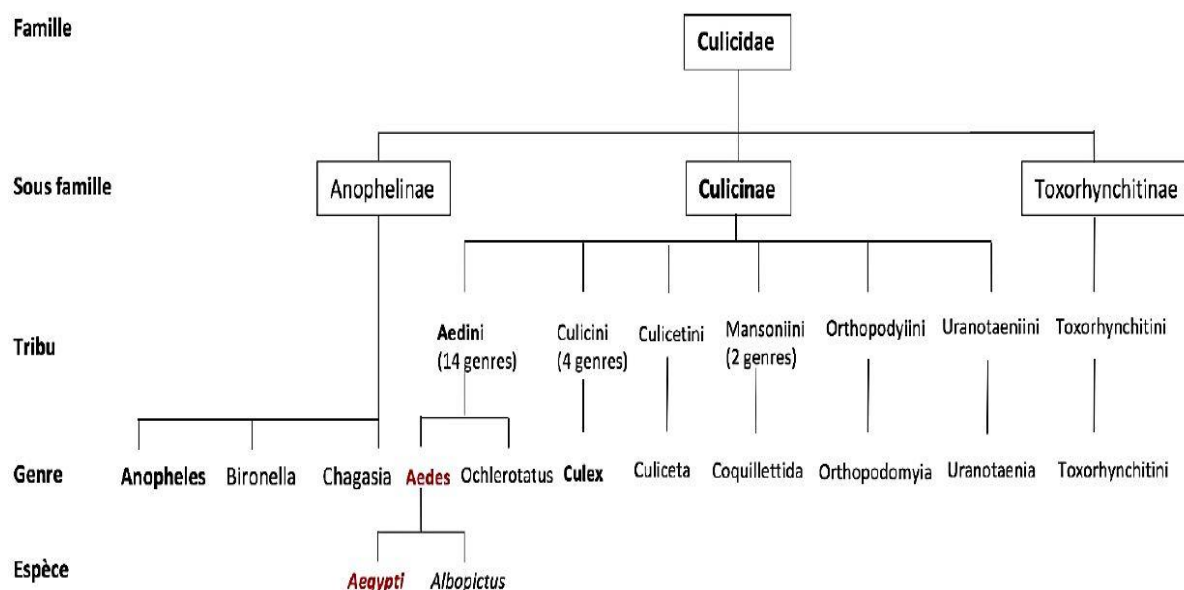


Figure 17 : Taxonomie simplifiée des Culicidae (61,69)

La plupart de la littérature scientifique a conservé la dénomination *Aedes aegypti* afin de ne pas provoquer de confusion. De même, pour ne pas porter préjudice à la LAV et à l'information au public, la dénomination d'origine a été conservé dans les médias, les campagnes de sensibilisation, les protocoles de lutte contre les gîtes larvaires (61,62).

b. Histoire

Aedes aegypti est une espèce provenant d'Afrique, se nourrissant à l'origine sur des animaux et dépendantes d'environnements forestier. La forme ancestrale a évolué en deux entités distinctes :

- *Aedes aegypti formosus* encore observée en Afrique tropicale indépendamment de l'homme et qui utilise des gîtes larvaires naturels tels des creux d'arbres inondés ;
- et *Aedes aegypti aegypti*, une espèce devenue exclusivement domestique et parfaitement adapté à l'homme (anthropophile), grâce aux nombreux gîtes larvaires et au repas sanguins fournis par ce dernier.

Aedes aegypti a été introduit aux Amériques durant l'esclavage au XVe siècle puis s'est diffusé vers l'Asie et le reste du monde avec le développement du commerce maritime à partir du XVIIIe siècle. *Aedes aegypti* peut être considéré comme une espèce invasive dont l'expansion mondiale est en lien avec les activités humaines et l'intensification des trafics commerciaux. L'espèce fût présente dans le bassin méditerranéen au début du XXe siècle, mais elle aurait disparu à cause de la diminution des gîtes de stockage d'eau et de l'épandage de DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane ; insecticide) lors de la lutte contre le paludisme (62,63).

c. Morphologie

Les moustiques adultes sont noirs avec des écailles blanches ou argentées et mesurent environ cinq millimètres. *Aedes aegypti* s'identifie par la présence sur le thorax d'une « lyre » de couleur argentée et de deux fines lignes centrales (Figure 18)(64,65).

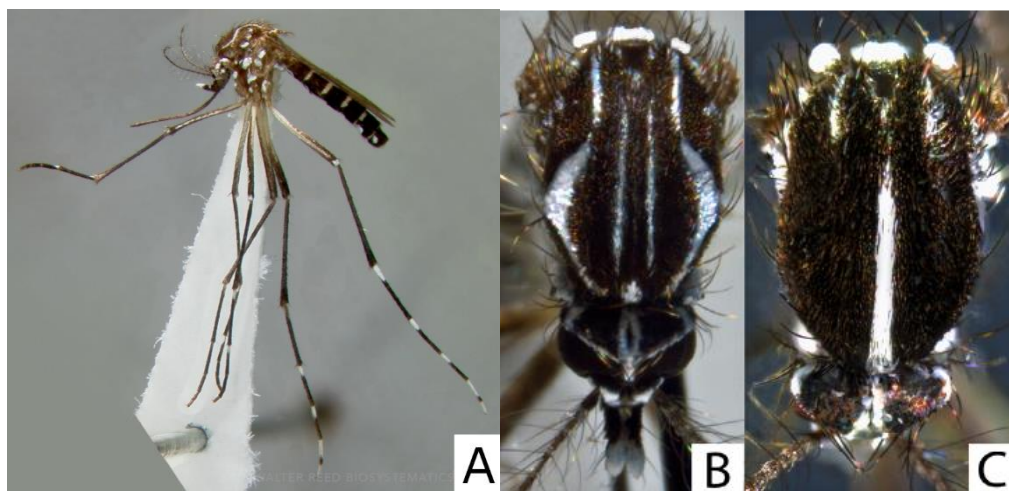


Figure 18 : Photographie du corps entier d'*Aedes aegypti* (A) du thorax d'*Aedes aegypti formosus* (B) et d'*Aedes albopictus* (C) adapté à partir de (64,65)

Il peut être confondu avec le « moustique tigre » *Aedes albopictus* ne possédant qu'une ligne médiane d'écailles blanches sur le thorax. En revanche, les deux espèces possèdent cinq anneaux d'écailles blanches sur les pattes postérieures. Les mâles et les femelles ont une trompe appelée proboscis, et les extrémités des pattes appelés tarsomères, portent des anneaux blancs (62).

d. Cycle de vie/comportement

Le cycle de vie comporte une phase aquatique dite pré-imaginale (stades œuf, larve, nymphe) et une phase aérienne dite imaginale (Figure 19)(66). Les *Aedes* adultes femelles peuvent s'accoupler avec plusieurs mâles mais ne sont généralement fécondées qu'une fois. Elles stockeront les spermatozoïdes dans leurs spermathèques toute leur vie.

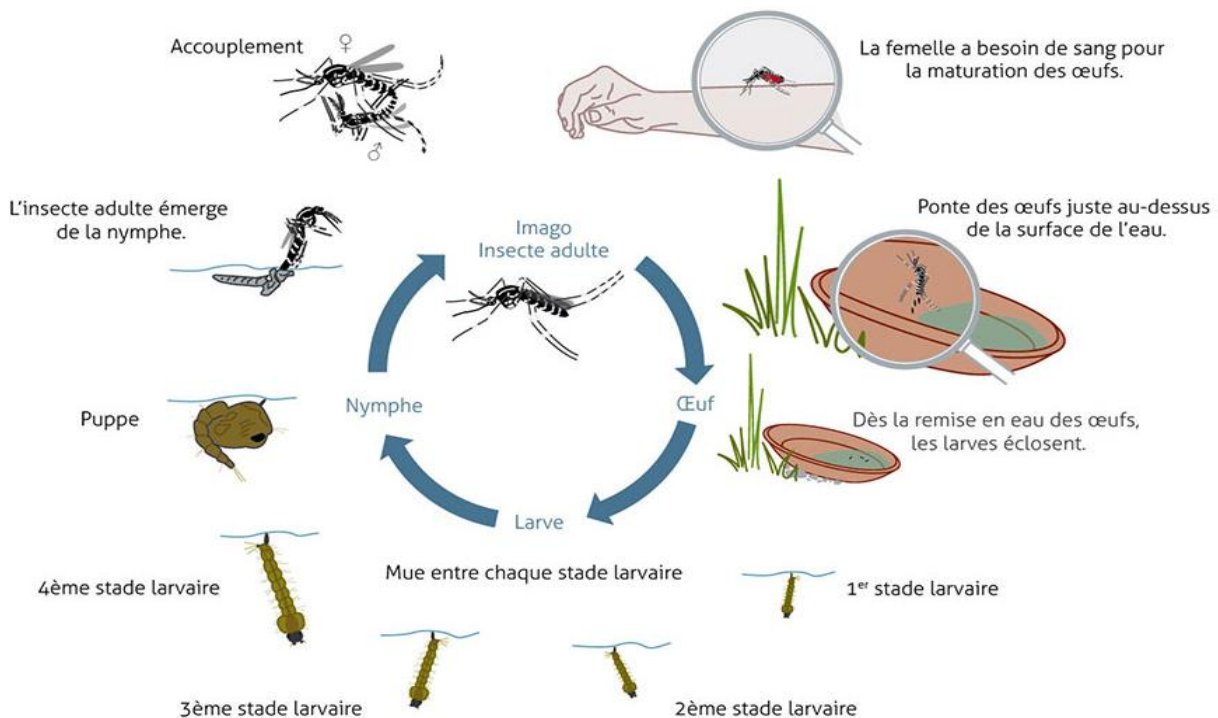


Figure 19 : Le cycle de reproduction d'*Aedes aegypti* (66)

Après une ovogenèse d'environ trois jours, les femelles pondent de 40 à 80 œufs par ponte. Cette ponte est fractionnée dans plusieurs gîtes de pontes pouvant être de toutes petites collections d'eau au sol ou toutes autres retenues d'eau créées par l'homme.

Les œufs d'*Aedes aegypti* peuvent survivre hors du milieu humide durant plusieurs mois, permettant aux moustiques de franchir la saison sèche (62). Les œufs pondus sur les parois d'un récipient éclosent quand ils sont submergés d'eau (67). Les formes pré-imaginale d'*Aedes aegypti* sont capables de résister à des températures supérieures à 40°C. Les œufs et les larves ne peuvent résister aux températures négatives contrairement à *Aedes albopictus*, dont les œufs rentrent en diapause à l'automne en zones tempérées. Cela explique la répartition tropicale de l'espèce.

Les larves, qui passent par quatre stades à l'aide de trois mues, sont microphages. Elles se nourrissent de petites particules comme des levures, des algues et des bactéries pouvant se développer sur des feuilles tombées dans les gîtes. Les larves possèdent un siphon respiratoire

qui leur permet d'accéder à l'oxygène en surface. La phase larvaire dure en général de quatre à huit jours, et dépend de la température de l'eau et de la disponibilité des ressources alimentaires (62). La plupart des retenues d'eau sont pauvres en nutriments, surtout les réservoirs couverts, et produiront des adultes de petites tailles. La restriction de nutriments, couplée à une forte population larvaire, réduisent la croissance larvaire et le passage au stade puppe via une régulation densité-dépendante (68).

Les nymphes, aquatiques, restent juste en dessous de la surface et ne se nourrissent pas. Elles obtiennent l'oxygène de l'air à l'aide de leurs trompettes respiratoires. Le stade nymphal dure en général d'un à trois jours.

- **Alimentation et repas sanguins :**

Les mâles ne sont pas hématophages, seules les femelles effectuent des repas de sang. Le moustique est principalement diurne et peut donc piquer toute la journée, avec deux pics d'activité : au lever et au coucher du soleil. Une fois dans les maisons, ces dernières ne manqueront pas d'harcéler leurs hôtes pour un repas sanguin, peu importe le moment de la journée. On observe chez les femelles d'*Aedes aegypti* qu'elles obtiendront un repas sanguin complet en plusieurs fois, allant jusqu'à deux ou trois tentatives de repas avec reprise sur le même hôte, ou sur un hôte différent. A chaque piqûre, de la salive possédant une action anticoagulante, vasodilatatrice et anti-inflammatoire est inoculée. Une femelle effectue plusieurs repas et plusieurs pontes au cours de sa vie. La durée entre deux repas ou deux pontes est appelée la durée de développement, ou cycle trophogonique. Selon les conditions environnementales, cette durée est en général de deux à cinq jours.

Les adultes mâles et femelles se nourrissent de sève d'arbre, de nectar de fleur, et autres liquides sucrés. L'espérance de vie moyenne est de quelques semaines, elle est souvent plus longue pour les femelles. Dans certains cas, la durée de vie des femelles en insectarium peut atteindre plusieurs mois. La plupart des femelles sont capables de survivre au repos, sans repas de sang, en hibernation durant les mauvaises périodes. Les hautes herbes et sous-bois à proximité des maisons sont des zones de repos idéales et donc un réservoir important de moustique. La distance de vol actif des moustiques à la recherche de nourriture, de gîtes de ponte ou de partenaires sexuels est le plus souvent inférieure à un kilomètre. La « migration » passive de moustiques adultes transportés par le vent sur de grandes distances est possible (62,67).

Lorsque les femelles sont prêtes à pondre, après l'accouplement et le repas sanguin, elles vont rechercher un site de ponte. A l'aide de repères visuels, olfactifs et tactiles, elles sélectionnent un site de ponte bénéfique pour leur progéniture. Les habitats aquatiques sont détectés visuellement et la qualité de l'eau par les capacités olfactives et tactiles. Ce comportement de pré-oviposition peut être exploité afin d'inciter les femelles à pondre dans des sites traités avec des larvicides.

Les larves d'*Aedes aegypti* se retrouvent dans des réservoirs dits « artificiels » qui sont le fait de l'intervention humaine : coupelles d'eau, réservoirs d'eau en plein air, ou tout autre contenant présentant de l'eau stagnante. Aussi, la taille des contenants est un facteur favorisant pour la présence des larves et les contenants de grandes tailles sont qualifiés de « gîtes productifs ». Néanmoins, les remontées de terrain démontrent que les petits récipients sont également de bons gîtes. En effet, les larves peuvent survivre dans des volumes d'eau

modestes. De manière plus anecdotique, on pourra retrouver des larves dans des fosses septiques (69).

L'exposition à différentes bactéries au cours du développement larvaire peut influencer la variation des traits adultes chez *Aedes aegypti* (70). Le microbiote bactérien des gîtes larvaires d'*Aedes aegypti* a d'ailleurs été étudié récemment en Guadeloupe afin de mettre en évidence son influence sur la compétence vectorielle. L'objectif secondaire étant de développer de nouvelles stratégies basées sur le microbiote, pour limiter la transmission du virus par le vecteur à des fins de LAV (71).

e. Capacité/compétence vectorielle

Un moustique *Aedes aegypti* peut être infecté par le DENV en prenant son repas sanguin sur une personne infectée en phase virémique. Pour autant, le moustique n'est pas tout de suite infectant. Après ingestion, le DENV se réplique d'abord dans les cellules de l'intestin. Il diffuse ensuite dans le proventricule, les ovaires et le système nerveux central. Après avoir envahi le système lymphatique il peut infecter les glandes salivaires et rendre ainsi le moustique infectant (Figure 20). Cette phase qui dure de 10 à 12 jours est appelée la période d'incubation extrinsèque (PIE). Plus les températures sont chaudes et plus la durée de la PIE diminue (67). Le virus restera présent dans l'insecte pour le reste de sa vie. Un moustique infecté peut transmettre le DENV à plusieurs personnes lors de ses tentatives de repas sanguin suivants. La durée qui s'écoule entre l'étape 1 et l'étape 6 de la figure 20 correspond à la PIE (62).

- ① Ingestion du virus sur un hôte en phase de virémie
- ② Entrée du virus dans les cellules de l'intestin
- ③ Libération des virus dans la cavité générale après répllication
- ④ Dissémination du virus dans différents tissus et organes internes
- ⑤ Infection des glandes salivaires
- ⑥ Libération du virus par la salive

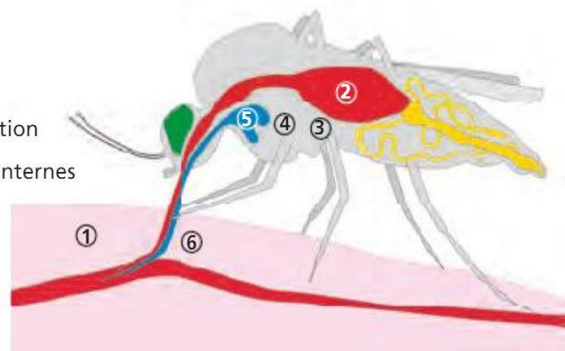


Figure 20 : Les différentes étapes du développement d'un arbovirus dans le moustique vecteur (62)

Il faut en moyenne quatre à sept jours à l'homme pour commencer à transmettre le virus à d'autres moustiques après avoir été infecté : c'est la période d'incubation intrinsèque (PII). Les patients asymptomatiques ont la capacité de transmettre le DENV (1,72).

• La capacité vectorielle

Elle est définie par l'efficacité avec laquelle un vecteur transmet un pathogène dans les conditions naturelles. Exprimé autrement, la capacité vectorielle quantifie le nombre de piqûres infectantes qu'un moustique a le potentiel d'infliger à une population d'hôtes, compte tenu de sa durée de vie (sachant que la PIE est terminée). Elle tient compte de la bio-écologie du vecteur et de paramètres qui peuvent faire varier les chances de contact entre l'hôte et le vecteur : température, humidité, densité/longévité du vecteur, le comportement de ponte, le taux d'anthropophilie (72,73). Pour estimer la capacité vectorielle (C) des populations d'*Aedes aegypti*, la formule suivante peut être utilisée :

$$C = \frac{(ma^2bp^n)}{-\ln(p)}$$

Avec :

m : densité de vecteurs piqueurs par homme (exprimée en nombre de femelles agressives)

a : nombre de repas sanguins par moustique \times taux d'anthropophilie

b : proportion de vecteurs infectés ou compétence vectorielle

p : probabilité de survie journalière pour un vecteur

n : durée de la PIE

$1/-\ln(p)$: la probabilité de survie du vecteur au-delà de la PIE

Plus la capacité C est élevée, et plus le risque de transmission du virus augmente. Une femelle d'*Aedes aegypti* vivant 21 jours est susceptible de piquer dix fois voire plus. Une femelle infectée peut donc transmettre le virus à plusieurs hôtes malgré une durée de vie courte. Le taux d'anthropophilie est calculé grâce au rapport du nombre de femelles avec du sang humain dans l'estomac sur le nombre de femelles gorgées (72).

- **La compétence vectorielle**

La capacité vectorielle dépend de la compétence vectorielle, qui est l'aptitude intrinsèque du moustique à s'infecter, permettre la réplication et la transmission de l'agent infectieux. La compétence vectorielle dépend essentiellement de facteurs génétiques et varie d'une population de moustique à une autre (génotype du vecteur et du virus). La compétence vectorielle est mesurable en laboratoire en faisant prendre un repas sanguin contaminé par le DENV aux femelles, puis à analyser les glandes salivaires au terme de la PIE (72). Des études sur les espèces microbiennes associées aux moustiques suggèrent qu'elles peuvent altérer la compétence des vecteurs en modulant les réponses immunitaires de l'hôte, en entrant en compétition avec les arbovirus pour les ressources et en sécrétant des facteurs antiviraux (74).

- **Système de défense du vecteur**

Les moustiques sont capables de se défendre lorsqu'ils sont infectés par le DENV. Les voies de signalisation du système immunitaires « Toll » et « Jack-stat » sont les principaux mécanismes impliqués. Les structures moléculaires d'un pathogène vont déclencher ces voies de signalisation via l'activation de récepteurs situés sur les cellules des moustiques. Cela aboutira à l'expression de molécules dirigées contre le pathogène par un mécanisme de translocation de gènes dans le noyau cellulaire. Le microbiote du moustique a également son importance puisqu'il active à un niveau basal ces mécanismes immunitaires, afin de renforcer la résistance du moustique aux pathogènes (62,75).

Les défenses antivirales du moustique sont également régies par les « ARN interférents ». Lorsque des intermédiaires de réplication du virus (ARNdb) sont reconnus par la cellule hôte, la voie des ARN interférents est déclenchée. Les ARNdb du virus sont reconnus et clivés, et permettront la reconnaissance et la dégradation des ARN du virus grâce à un complexe protéique. Néanmoins, il semblerait qu'un équilibre s'installe entre système immunitaire et réplication virale puisque le virus n'est pas complètement éliminé de l'organisme du vecteur (62).

B. LA LUTTE ANTIVECTORIELLE

La LAV est un moyen de prévention visant à contrôler les populations d'insectes vecteurs de maladie. Dans un contexte où ces maladies à transmission vectorielle ne sont pas encore contrôlées par la vaccination ou un médicament, le seul moyen de limiter leur impact reste la lutte contre le vecteur hématophage. L'objectif général de la LAV est la réduction de la mortalité et de la morbidité des maladies à transmission vectorielle. Elle est réalisable :

- à l'échelle individuelle avec la protection contre les piqûres d'insectes ;
- à l'échelle collective, avec la prévention ou la réduction de l'intensité de la transmission, en agissant sur les paramètres clés de la capacité vectorielle comme la densité des vecteurs, le contact hôte-vecteur ou la longévité des vecteurs (76).

a. La lutte « physique »

Pour contrôler les populations de moustique, la priorité est de rendre l'environnement le moins favorable possible au développement et à la survie de l'espèce visée. La lutte physique contre *Aedes aegypti* vise à priver l'accès des femelles gravides aux gîtes larvaires, ou en supprimant ces derniers. Parmi ces méthodes il y a : la couverture des gîtes avec un tissu ou tulle moustiquaire, la vidange de toute collection d'eau comme les vases de plantes et soucoupes, supprimer les branches de palmier au sol ou encore l'assèchement des marais (Annexe 5). La sensibilisation des populations est indispensable pour limiter la disponibilité de ces habitats larvaires (76).

Le stockage d'eau est très répandu en Guadeloupe pour faire face aux coupures et aux « tours d'eau » imposées par un réseau de distribution vétuste. Le stockage d'eau de pluie est utilisé pour irriguer les jardins, pour abreuver les animaux d'élevage. Afin de répondre à cette problématique, en 2019, l'ARS faisait fabriquer des couvercles pour bidons de stockage d'eau en tulle moustiquaire. L'ARS a collaboré avec l'université des Antilles afin de trouver le meilleur tissu. Le tulle moustiquaire est un matériau transformé assez facile à trouver mais la contrainte résidait dans la résistance de cette toile aux conditions climatiques tropicales : l'ensoleillement intense associé à une forte pluviométrie. L'ARS sous-traitait la fabrication de ces couvercles moustiquaire à des entreprises favorisant l'insertion de personnes en situation de handicap. Une fois le projet « Mousti'care » réalisé, ces protections ont été mises en vente dans les magasins de bricolage. A la fin de la production et lorsque le tissu fut épuisé, le partenariat a été suspendu mais il devrait être relancé prochainement après un long retard causé par la crise COVID-19.

Toutefois, un effort de sensibilisation reste à fournir pour faire évoluer les « réflexes » de stockage d'eau en fûts au niveau de la population. Ils sont rarement indispensables à leur utilisateurs, mais ils contribuent grandement dans la catégorie des « gîtes productifs » (77,78).

• **Les gouttières**

Comme le rappelle l'affiche de communication de l'ARS destinée au public, les gouttières constituent un des nombreux gîtes larvaires possibles pour *Aedes aegypti* (Annexe 2). La vidange de celles-ci avec l'élimination régulière des débris végétaux qui obstruent les évacuations est à réaliser, malgré la difficulté d'accès. Afin de faciliter leur contrôle, les agents

de LAV utilisent des perches équipées de miroirs. Une étude réalisée en Guadeloupe en 2006 montrait que près de 30% des maisons investiguées avaient des larves d'*Aedes aegypti* dans leurs gouttières. Celles-ci continuent à produire des moustiques lorsque tous les gîtes aux sols ont été contrôlés et neutralisés, constituant ainsi un réservoir de moustiques. Lors d'un contrôle positif, les agents de LAV peuvent procéder au perçage des gouttières afin d'empêcher la stagnation d'eau (79). Afin d'éviter ce problème, il existe une solution encore peu répandue dans le monde du bâtiment : équiper les gouttières d'une grille protectrice antidébris (Figure 21)(80).

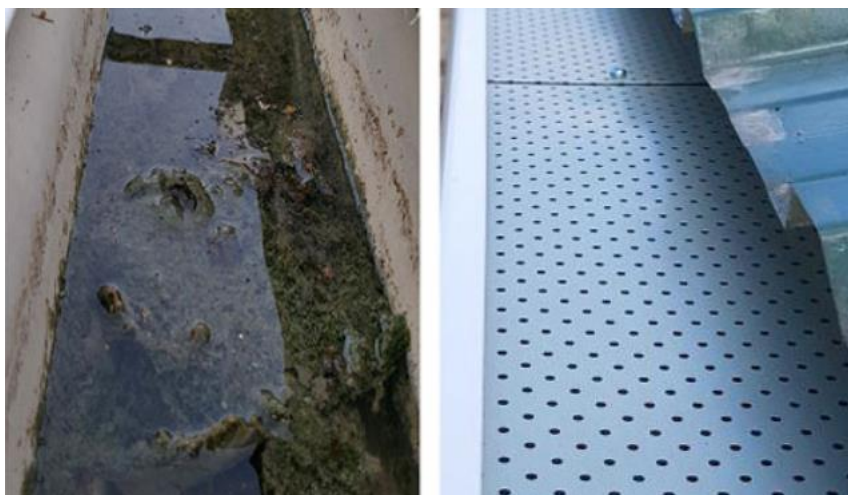


Figure 21 : Gouttière classique à gauche et avec grille « parefeuille » à droite (80)

Il est possible de combler les gîtes larvaires avec du sable lorsqu'ils sont de faibles volumes (pots de fleurs, pneus, creux d'arbre). La destruction de certains gîtes larvaires doit être privilégiée lorsqu'ils ne sont pas indispensables (pneus abandonnés, fût en métal, bidons en plastique). Des mesures de gestion environnementales peuvent permettre d'éliminer des gîtes larvaires : l'assèchement de zones humides de façon définitive, par drainage ou comblement, la rénovation des canaux en béton/fossés afin d'éviter les eaux stagnantes (76).

b. Lutte biologique

• Poissons larvivore :

Les « golomines » ou guppies (*Poecilia reticulata*), sont des prédateurs des larves de moustiques mais aussi d'autres insectes. Ils sont introduits dans les citernes par dizaine, en respectant une proportion d'au moins 50% de femelles pour 30 % de mâles maximum afin de garantir un cycle de reproduction optimal. Ces poissons de trois centimètres de long en moyenne sont très sensibles au chlore qui est à proscrire dans les cuves/citernes où ils sont introduits (Figure 22).

Leur efficacité est plus importante dans les réservoirs artificiels avec une eau propre. L'implantation de guppies ne doit pas être réalisé dans une citerne d'eau destinée au lavage de la vaisselle ou la boisson. *Poecilia reticulata* est une espèce invasive très connue des aquariophiles, elle ne doit pas être introduite en milieu naturel (38,81).



Figure 22 : *Poecilia reticulata* adulte, un prédateur naturel des larves de moustique (81)

Le service de LAV de Guadeloupe peut intervenir pour introduire, à la demande de la population, ces poissons larvivores. Après une requête par téléphone, les agents du service peuvent se déplacer chez l'habitant pour y étudier l'intérêt de la méthode. Il faut que le contenant à traiter soit d'un volume suffisant pour la survie du poisson, que la possibilité de condamner ou de supprimer ce contenant soit exclue, et qu'il ne communique pas avec une zone humide naturelle afin de ne pas perturber d'écosystème.

- **Larves de moustiques prédatrices :**

Parmi la trentaine d'espèces de *Culicidae* retrouvés en Guadeloupe, on retrouve un moustique non hématophage : *Toxorhynchites guadeloupensis*. Les grandes larves de ce moustique sont des prédatrices naturelles des larves d'autres moustiques lorsqu'elle partagent le même gîte. Cette stratégie de lutte intégrée étant trop complexe, elle n'a jamais été testée sur l'île. De plus, une étude réalisée en 2009 a montré que l'utilisation de poissons larvivores était plus efficace pour débarrasser des contenant d'eau situés au sol (82).

L'utilisation des Copépodes, crustacés prédateurs des larves d'*Aedes aegypti*, a été abandonné en 1999 en raison des difficultés de production de masse de l'espèce (83).

c. Larvicide biologique.

Vectomax FG est un larvicide biocide utilisé pour la lutte contre les larves de moustiques par traitement des gîtes larvaires. Il est composé de deux bactéries : *Bacillus thuringiensis H14 israelensis* (Bti) et de *Bacillus sphaericus* souche 2362 (Bs), sous forme de granulés à épandre. Il peut être appliqué dans des environnements contenant des poissons et autre faune et flore aquatique, car il est sélectif des larves de moustiques (*Aedes*, *Culex* et *Coquillettidia*). Ces deux bactéries produisent au moment de leur sporulation un cristal protéique toxique pour les insectes. Bti produit deux toxines, Cry et Cyt. Activées à pH alcalin par l'intestin larvaire, elles sont capables de dégrader la membrane intestinale, entraînant la mort des larves (84). Le produit ne peut être appliqué plus de huit fois par an au même endroit, et deux applications doivent être espacées d'au moins une semaine (85).

En juin 2020, l'ANSES délivre une AMM jusqu'en 2030 pour l'utilisation de ce produit fabriqué aux États-Unis. Ce produit a fait l'objet d'une demande dérogatoire d'utilisation par le grand public, sous le nom de Vectomax G, suites aux passages des ouragans Irma et Maria en 2017. Le risque d'épidémie de dengue étant très important à ce moment (fortes précipitations

et multiplication des gîtes larvaires potentiels). L'avis de l'ANSES précisait qu'« il est envisagé de faire participer la population locale aux actions préventives de lutte anti-vectorielle » (86). Le Vectomax est également efficace sur *Culex quinquefasciatus*, l'espèce considérée comme la plus nuisible sur l'île (83). La société française « 3F Innovation » commercialise un textile en fibre de lin imprégné de Bti sous le nom INNOTEXLARV. Le produit sous forme de bandelettes de 5x10 cm permet de traiter jusqu'à dix litres d'eau, ou de plus petits volumes en découpant le textile (87).

d. Lutte physico-mécanique

Aquatain AMFTM est un produit liquide à base de silicone qui permet de lutter contre les stades larvaires des moustiques. Appliqué à la surface de toute eau stagnante (bassin, égout, coupelle, gouttière) il se disperse uniformément en créant un film. Le mode d'action de ce produit est physico-mécanique : il agit en asphyxiant les larves et nymphes de moustiques en les privant de l'oxygène atmosphérique. La faible tension de surface du silicone empêche les larves et nymphes de s'accrocher à la surface de l'eau. Cela dissuade également les femelles de déposer leurs œufs dans la zone traitée.

Le produit a une rémanence de quatre semaines et s'utilise à des doses de 1ml par m² d'eau stagnante, et jusqu'à une dizaine de gouttes par coupelle de pot de fleur. Ce produit n'est pas dangereux pour la santé humaine ou animale. Les caractéristiques physico-chimiques des eaux traitées ne changent pas (pH, température, oxygène dissous) et le produit n'expose pas au phénomène de résistance. Il est d'ailleurs largement utilisé dans la lutte contre les poux sous le nom « diméthicone ». Le produit ne doit pas être utilisé dans des environnements où d'autres animaux aquatiques résident à l'état naturel, au risque de les priver de l'oxygène de surface. Aujourd'hui l'Aquatain n'est pas utilisé en Guadeloupe par l'ARS mais il est fait mention d'un « usage du pétrole en surface par certaines personnes, pour empêcher les nuisibles d'accéder à des retenues d'eau ». Les campagnes de diffusion des bonnes pratiques de l'ARS ne s'inscrivent pas dans un recours à ce genre de moyens de lutte. Le risque d'avoir pour conséquence secondaire un accroissement du nombre de contenants d'eau chez les particuliers est réel, et le résultat serait contre-productif (78).

Un liquide à base d'huile de paraffine utilisant le même mécanisme d'action est commercialisé sous le nom CocoBearTM. Bien que méconnu du grand public les produits Larvomax (à base de Bti) et Aquatain sont disponibles à la vente au particulier sur internet (88).

e. La lutte chimique

La lutte chimique consiste à utiliser un insecticide d'origine chimique, sélectif, et le moins rémanent possible pour éviter la pollution des sols. Son coût doit être faible car les programmes de lutte sont menés sur le long terme. L'objectif de la lutte chimique est de limiter la transmission vectorielle en réduisant rapidement les populations de moustique. Cette méthode n'est pas efficace sur les formes larvaires. Aujourd'hui, seuls sont autorisés les pyréthrinoides, dérivés synthétiquement de la pyréthrine, issue de *Chrysanthemum cinerariifolium*. Cette classe d'insecticide est très utilisée en santé humaine et animale en

raison de sa faible toxicité sur les mammifères, excepté pour le chat. Elle est toxique pour les poissons et les abeilles. Les pyréthrinoïdes agissent sur le système nerveux central des insectes en perturbant les canaux sodium responsables de l'influx nerveux. Ils ont une action rapide avec un effet *knock-down*. Ils sont détruits par les rayons UV et ne s'accumulent pas dans la chaîne alimentaire (76). Aujourd'hui le seul représentant de cette famille d'insecticide utilisée par le service de LAV est la deltaméthrine sous le nom « Aqua-K-othrine » produit par Bayer.

Lors des actions de démoustication, la technique utilisée est la pulvérisation à ultra bas volume, ou aérosol froid. Les pulvérisateurs montés sur pick-up permettent de diffuser la deltaméthrine diluée dans de l'eau à raison d'un gramme par hectare. Le traitement est généralement réalisé au crépuscule en raison du pic d'activité du moustique et d'une plus grande chance que les maisons soient ouvertes comparativement à l'aube. Pour augmenter l'efficacité de l'insecticide qui dépend du temps de contact avec le nuage pulvérisé, les maisons, placards et armoires doivent être ouverts. En cas d'épidémie de dengue les traitements sont réalisés autour des maisons des malades tous les deux ou trois jours pendant dix jours (76,83).

Pour traiter l'intérieur des maisons, des pyréthrines naturelles diluées dans de l'eau sont dispersées à l'aide de pulvérisateurs portatifs. Les habitants doivent quitter les lieux et les portes doivent être fermées pendant 30 minutes après le traitement. Une fois la maison traitée il est nécessaire de l'aérer correctement avant sa réoccupation. Cette technique est très efficace sur les moustiques adultes mais ne permet pas de couvrir un grand nombre d'habitation : maximum six maisons traitées par jour par deux agents (83).

f. Resistance aux insecticides

Lorsque dans une population, des individus apparaissent avec la faculté de résister à des doses de substances normalement létales, on parle de résistance. La résistance apparaît par mutation puis est transmise héréditairement par des « gènes de résistance ». Dans le cas des moustiques, les résistances aux insecticides apparaissent plus rapidement que la découverte de nouvelles molécules efficaces.

La résistance métabolique est une forme de résistance dans laquelle l'organisme dégrade l'insecticide en métabolites pas ou peu toxiques. Finalement, il atteint moins bien sa cible, c'est la résistance la plus efficace. Celle-ci advient lorsque l'expression du gène codant pour l'enzyme de détoxification de l'insecticide est amplifiée. D'autre part, il peut y avoir une mutation améliorant l'efficacité catalytique de l'enzyme. L'efficacité des pyréthrinoïdes est menacée par les mutations sur les canaux sodium. Le remplacement d'une leucine en phénylalanine ou serine en position 1014 provoque cette mutation qui est retrouvée chez une dizaine d'espèces de moustiques. Ces mutations altèrent l'effet *knock-down* de cette classe chimique (76).

Durant quarante ans, le malathion (adulticide organophosphoré) et le téméphos, (larvicide organophosphate) ont été utilisés en Guadeloupe jusqu'aux années 2010. Le téméphos a été retiré en 2009 de la liste des insecticides autorisés pour le contrôle des vecteurs selon les recommandations de l'Union Européenne. L'institut Pasteur signalait déjà des résistances en 1984. Il a été remplacé par le Vectomax. Le malathion a été retiré de la même façon, laissant la deltaméthrine comme seule option pour le traitement adulticide. La deltaméthrine est utilisée depuis les années 1980 et les populations de moustiques de Guadeloupe expriment

des résistances envers la molécule depuis la fin des années 1990. Depuis le début des années 1990, les traitements au malathion ont été alternés avec la deltaméthrine. Cela expliquerait le niveau de résistance faible envers l'organophosphoré exposé dans une étude de 2017. Cette étude révèle également une résistance modérée à la deltaméthrine et une forte résistance au téméphos (89).

Le programme WHOPES (WHO Pesticide Evaluation Scheme) de l'OMS, coordonne l'évaluation des biocides destinés à la santé publique. Il a pour rôle de faciliter la recherche de nouvelles molécules, les moins toxiques possible, en privilégiant le rapport efficacité/prix. Le WHOPES émet des directives pour promouvoir une utilisation sélective et raisonnée de ces biocides (76).

g. Acceptabilité de la LAV

Même si la réduction de la transmission de la dengue semble être un souhait évident pour la population, les méthodes pour parvenir à un contrôle de la maladie ne sont pas toutes acceptables. Pour être acceptable, une méthode de LAV doit être validée par les populations concernées et apporter un bénéfice perceptible : état de santé et qualité de vie améliorés par exemple. Les effets négatifs liés à la méthode seront des freins à son déploiement : contraintes individuelles, pollution, effets secondaires (76).

h. Les plans communaux

La lutte anti-vectorielle est également de la responsabilité des communes, qui doivent mettre en œuvre, grâce à leurs agents, un certain nombre de mesures pour prévenir ou endiguer les épidémies.

Le plan type pour l'élaboration des plans communaux de lutte contre les moustiques et de prévention des maladies vectorielles (PTEPC), rédigé par l'ARS en 2018, a pour vocation de "fournir aux communes un document pédagogique permettant d'appréhender simplement le contexte local ainsi qu'un cadre technique et méthodologique" (90). Ce plan cible les élus, les agents ou les partenaires des collectivités, et peut servir de modèle aux communes qui peuvent l'agréer et l'adapter. Ce plan présente les actions à mener en fonction des phases de l'épidémie, mais également en termes de prévention. Ces actions consistent à la fois :

- en des mesures de gestion de l'environnement et de contrôle entomologique (par exemple des enquêtes sur le terrain ou des pulvérisations intra-domiciliaires),
- et, en des actions de communication et de mobilisation sociale (par exemple les réunions d'information ou l'information par moyens sonorisés).

Le plan prévoit également des actions régulières, en fonction des périodes de l'année, hors épidémie. Par exemple, le contrôle des réseaux hydrauliques, les éliminations des encombrants, Il donne également des indications sur les partenaires à mobiliser lors de chaque phase, ainsi que des outils concrets pour la mise en place du plan (Tableau V).

PHASE	ACTIONS	PARTENAIRES PRINCIPAUX
P1 : Phase inter épidémique	<i>Cf objectifs selon période de l'année</i>	Associations de quartier, Agents de prévention de l'éducation nationale, SPANC, entreprises de collecte et d'élimination des encombrants métalliques et VHU
P2 : Foyers épidémiques (=> P3 si virus émergent)	<ul style="list-style-type: none"> - renforcement nettoyage au niveau foyer - actions communication ciblées distributions de prospectus - appui équipes LAV chargées des pulvérisations - mesures coercitives - réunion cellule gestion communal 	Associations quartier, équipes LAV
P3 : Alerte épidémique	<ul style="list-style-type: none"> - Activation de la cellule de gestion - articulation avec Communauté d'Agglomération - renforcement actions de nettoyage au niveau des sites sensibles et secteurs de forte circulation virale - aide aux personnes en grande difficulté - Renforcement des actions de communication - appui équipes LAV chargées des pulvérisations - Réflexion sur la mobilisation des renforts humains et des moyens logistiques - mesures coercitives 	Communauté d'Agglomération, Associations quartier, professionnels de santé de la commune, établissements d'enseignement, Conseil départemental, ARS
P4 : Epidémie	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place coordination au niveau de la Communauté d'agglomération - renforcement actions P3 - Mobilisation des renforts - actions communication généralisées 	Communauté d'Agglomération, Associations quartier, professionnels de santé de la commune, établissements d'enseignement, ARS, media
P5 : Fin d'épidémie	- Bilan épidémie	ARS, communauté d'Agglomération

Tableau V : Tableau synoptique des principales actions de prévention en fonction des phases épidémiques (90)

Parmi eux, on peut citer des modèles de mise en demeure et d'information des plaignants au sujets de potentiels gîtes larvaires, arrêtés municipaux, les indicateurs de suivi, d'évaluation et de résultats, ou la liste du matériel de contrôle entomologique (90).

En résumé, le PTEPC illustre bien le rôle important de l'ARS dans l'accompagnement des mesures de prévention sur le territoire, et prévoit également les cas dans lesquels l'ARS doit être mobilisée par les communes, et à quel degré.

i. L'éducation sanitaire

En Guadeloupe et dans d'autres DROM, l'éducation nationale propose un outil de sensibilisation et d'éducation sanitaire destiné aux enfants du premier au troisième cycle scolaire. Les méthodes de LAV (chimique, physique, biologique avec les golomines) sont expliquées à l'aide de vidéos et de tutoriels dans ce support développé par l'éducation nationale en partenariat avec l'ARS. Sous forme de DVD, l'outil pédagogique « SAPIK » permet d'explorer le cycle de vie d'*Aedes aegypti* afin d'identifier les gîtes larvaires à l'échelle d'une maison, d'un quartier. Il rend l'enfant acteur dans la recherche et l'élimination (par les parents) des gîtes indispensables à la phase aquatique du moustique. Par cette interaction parent-enfant autour du sujet, la sensibilisation se propage dans les familles qui prennent le temps de se prêter au jeu (91,92).

C. LA PROTECTION PERSONNELLE ANTIVECTORIELLE (PPAV)

La protection personnelle a pour but de diminuer le contact hôte-vecteur. La première mesure à instaurer pour réduire ce contact, est de se protéger physiquement des piqûres de moustique à l'aide de vêtements amples, couvrants le plus de surface corporelle possible. Afin de bloquer physiquement l'accès aux habitations, on se tournera ensuite vers la mise en place de moustiquaires de lit, de fenêtre, de porte. Néanmoins, *Aedes aegypti* étant un moustique diurne, il est difficile d'être protégé par le seul usage de moustiquaires de lit (76).

a. Les sprays répulsifs cutanés

Les répulsifs cutanés antimoustiques sont des substances huileuses et volatiles. Qu'ils soient naturels ou synthétiques, ils agissent en formant une couche de vapeur sur la peau, ayant pour propriété une odeur insupportable pour l'insecte qui change de trajectoire, empêchant ainsi le contact avec l'hôte. Leur utilisation réduit le risque que l'insecte ne se pose et pique l'homme et réduit ainsi le risque de transmission virale.

Les caractéristiques idéales d'un répulsif sont : un spectre large (plusieurs espèces visées), une efficacité de huit heures, l'absence de toxicité et d'irritation cutanée, l'absence d'odeur ou une odeur agréable, une résistance à l'abrasion et à l'eau ainsi qu'un prix acceptable. Les répulsifs ne doivent en revanche pas être gras sur la peau ou laisser des traces sur les vêtements (76,93).

- **Les répulsifs chimiques**

Le DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide), formulé par l'armée américaine dans les années 1950, est le plus ancien des répulsifs chimiques (42). Il est actif sur les moustiques et les tiques hématophages. C'est le moins cher mais également le plus toxique des répulsifs cutanés. Il a l'inconvénient d'abîmer certains plastiques et fibres textiles synthétiques. Le DEET agit sur les récepteurs olfactifs du moustique, créant un effet de répulsion envers sa cible, ainsi que sur des chémorécepteurs, inhibant le comportement de piqûre du moustique. Malgré sa toxicité, l'OMS le recommande en priorité pour la PPAV en raison de son rapport coût-efficacité. Il est utilisé à des concentrations de 10% pour les expositions courtes (deux heures) et de 20 à 30

% pour un effet longue durée (jusqu'à six heures). Le DEET n'est pas recommandé chez la femme enceinte et les enfants de moins de 6 mois en raison du risque de passage dans le sang de la molécule. Les effets secondaires possibles sont un rash cutané et de l'urticaire (93). En France, on le retrouve jusqu'à une concentration de 50% (ex : Insect-Ecran zones infestées). L'application concomitante d'une crème solaire et de DEET fait baisser le facteur de protection solaire. Il est donc recommandé par précaution, d'attendre 15-20 minutes entre l'application de tout écran solaire et celle d'un répulsif cutané.

L'IR3535 (Ethyl Butylacetylaminopropionate) est un répulsif dérivé de la bêta alanine qui a été développé par le laboratoire Merck. Il a un spectre d'action assez large : plusieurs espèces de moustiques, de mouches, de tiques, le pou de l'humain, l'abeille commune. L'IR3535 est inodore pour l'humain. Son pouvoir répulsif est inférieur à celui du DEET, mais il est moins toxique que ce dernier. Il est recommandé pour les bébés à partir de 6 mois et chez la femme enceinte jusqu'à une concentration de 20% (ex : Mousti KO). Pour l'adulte il est commercialisé à une concentration maximale de 30% en France.

L'icaridine (picaridine ou KBR 3023) est un répulsif à large spectre au même titre que l'IR3535. Cette molécule développée par Bayer, a une durée d'action plus importante que le DEET car il s'évapore plus lentement. Il est moins toxique et mieux toléré que le DEET mais peut provoquer des irritations oculaires et cutanées. Il est inodore, non gras et inerte sur les plastiques mais décolore les cuirs. Il est utilisé dès 6 mois en alternative au DEET à des concentrations de 5 à 20 % pour une efficacité de 3 à 10H (Parasidose, Mousti KO zones infestées, Insect écran familles).

Le PMD (p-menthane-3,8-diol) est une molécule présente dans l'huile essentielle d'eucalyptus citronné possédant une odeur de citronnelle et dans une moindre mesure de menthe. Commercialisé sous le nom Citriodiol®, il est interdit chez l'enfant de moins de trois ans et est bien toléré, mais fortement irritant pour les yeux. Ce produit a montré une efficacité sur le terrain similaire au DEET vis-à-vis des moustiques anophèles, et un temps de protection de 6H30. La molécule peut être obtenue par synthèse complète avec une perte d'efficacité en comparaison à l'extrait d'huile essentielle d'eucalyptus citronné.

- **Les répulsifs à base d'huiles essentielles (HE)**

Les HE sont utilisées par les plantes comme système de défense contre les arthropodes (HE flavonoïdes, monoterpènes, sesquiterpènes). Leur pouvoir répulsif a été assez peu étudié, mais quelques HE ont montré dans différentes conditions une activité répulsive contre *Aedes aegypti* :

- Le basilic associé à de la vanilline à 5%,
- Le céleri à 5% protège quatre heures 4H30 bien que le DEET,
- La citronnelle associée à la vanilline 5% protège huit heures en laboratoire, mais elle est irritante et cancérigène selon son origine et son taux de méthyl eugénol.

L'ajout de vanilline à 5% est un procédé qui vient de la parfumerie, permettant de diminuer l'évaporation des HE sur la peau et d'augmenter leur durée d'action. L'application d'HE directement sur la peau n'est pas recommandée car cela laisse un résidu gras, et elles sont volatiles, donc associées à une durée d'action courte. Les HE ne sont pas dénuées de toxicité, certaines d'entre elles contiennent des molécules cancérigènes (méthyleugénol), photosensibilisantes (bergaptène) ou encore irritantes pour la peau (farnésol). La majorité d'entre

elles sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de trois ans et la femme enceinte ou allaitante. Les répulsifs à base d'HE ont bénéficiés de l'engouement du grand public pour les produits et cosmétiques naturels. A l'heure du « DIY » (*Do it yourself*), les consommateurs adeptes des linéaires d'aromathérapie n'hésitent pas à faire leur propre composition en associant plusieurs HE à une huile végétale neutre servant de véhicule. Aujourd'hui les gammes d'antimoustiques comme Puressentiel, représentent une part secondaire mais non négligeables dans les linéaires de pharmacie. La marque d'aromathérapie belge commercialise un répulsif à base de citronnellal, menthone et géraniol, avec l'allégation de protéger 6H30 contre les piqûres d'*Aedes aegypti*. Il est fréquent de retrouver dans ces répulsifs, une allégation d'action « post-piqûre » combinée, grâce à l'ajout d'HE anti-inflammatoires et apaisantes (73,93).

b. Vêtements imprégnés d'insecticide

En pharmacie, il existe plusieurs produits à base de perméthrine concentrée à 4%, destinés à l'imprégnation des vêtements (ex : Insect écran vêtement, Cinq sur cinq vêtements...). Ils fonctionnent par aspersion des vêtements à une distance de 15 cm, et promettent après séchage une efficacité de deux mois ou trois lavages. Ces produits sont bon marché mais la demande est faible, et le référencement de ces derniers n'est pas toujours assuré. Ils sont plutôt adaptés aux voyageurs ou randonneurs qui souhaitent traiter efficacement une quantité de vêtement limitée sur une période donnée (un flacon de 100mL permet de traiter cinq vêtements).

L'entreprise américaine « Insect-shield » propose une autre approche à l'utilisation de la perméthrine sur les vêtements. Sa technologie brevetée permet de fixer la perméthrine directement dans la fibre de ses vêtements et d'assurer un effet répulsif, voir *knock-down*, jusqu'à 70 lavages. L'entreprise commercialise toute une gamme de vêtement et d'équipement mais elle propose également aux consommateurs d'envoyer leur propre vêtement pour un traitement en usine. Il est aussi possible d'acheter la solution « Insect-shield® » pour un traitement à domicile. Il est important de noter que la perméthrine est classée par l'ANSES comme perturbateur endocrinien potentiel (94,95).

c. Les moustiquaires

L'utilisation de moustiquaires imprégnées est une méthode de lutte considérée comme efficace contre le paludisme, car elle protège leurs utilisateurs contre les anophèles qui sont des moustiques nocturnes. Elles sont imprégnées de pyréthrinoïdes, et principalement de perméthrine en raison de son effet *knock-down* puissant, associé à une faible toxicité sur les mammifères. Bien que les femelles *Aedes aegypti* continuent à piquer leurs hôtes la nuit dans les maisons, les moustiquaires ne peuvent pas être considérées comme efficace si elles sont utilisées seules comme PPAV. La moustiquaire peut être imprégnée de perméthrine par pulvérisation ou trempage, ou alors industriellement en intégrant la molécule dans la fibre qui la relarguera progressivement. L'objectif étant de résister à 20 lavages, afin d'obtenir l'allégation de « moustiquaire imprégnée d'insecticides longue durée ». En 2007, les experts de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, recommandaient l'usage de moustiquaires imprégnées pour :

- rompre la chaîne de transmission lors de l'épidémie de chikungunya ;
- et protéger les personnes vulnérables (femmes enceintes, jeunes enfants, patients alités/hospitalisés).

Dans une étude menée à Haïti en 2008, peu de temps après le déploiement de moustiquaires imprégnées, les indices entomologiques ont chuté dans le quartier contrôlé ainsi que dans le quartier voisin, suggérant en plus d'une efficacité, un effet de « débordement » de la méthode (96).

d. Les pièges

• **Pièges à moustiques**

Il existe des pièges à moustique muni d'un système d'aspiration qui attirent les moustiques grâce à des leurres olfactifs. Le dispositif relâche en général du CO₂ grâce à une bonbonne sous pression, couplé à un diffuseur imitant une odeur humaine. Les leurres olfactifs les plus efficaces sont composés d'un mélange d'acide lactique, d'ammoniac et d'acide gras. Idéalement placés à l'ombre et proche de végétaux ou de site d'oviposition, les moustiques sont aspirés grâce à un ventilateur électrique, puis capturé dans un filet. Les spécimens peuvent ensuite être identifiés en laboratoire dans le cadre de la surveillance entomologique. Ces pièges assez onéreux sont utilisés à des fins de réduction des nuisances par certains hôtels et hôpitaux, mais leur usage n'est pas répandu à large échelle. Certains modèles à usage professionnel permettent de transmettre les performances et les statistiques du piège en temps réel par wifi (97,98).

• **Pièges pondoir**

Il existe au moins deux types de pièges pondoirs : les « ovitrap » et les « sticky ovitrap ». Dans les deux cas ce sont des récipients en plastique noir, remplis en partie d'eau et attractifs pour les femelles gravides. Leur efficacité dépend de la pertinence du choix de leur emplacement, ainsi que de l'absence de compétition avec d'autres gîtes larvaires avoisinants. Ils doivent être visibles des moustiques, dans une zone abritée du vent et du soleil, ou dans une zone adaptée au repos des moustiques adultes. Dans l'idéal, ils sont placés proches des habitations. Les « ovitrap » classiques, sont adaptés à la surveillance entomologique. Ils permettent de récupérer des œufs tout en empêchant le passage à la forme adulte en ajoutant du Bti ou du pyriproxyfène, afin de ne pas en faire un gîte larvaire productif (99).

Les « sticky-ovitrap », permettent de réduire la densité de vecteur et d'éviter la génération de 50 à 100 nouveaux moustiques par femelles capturées. Les femelles qui pénètrent dans ces pièges ne peuvent pas pondre, et meurent collés à une bande adhésive en essayant de sortir par la partie transparente du piège. La partie du piège immergé d'eau est rendu inaccessible au moustique par un filet à maille fine (Figure 23).

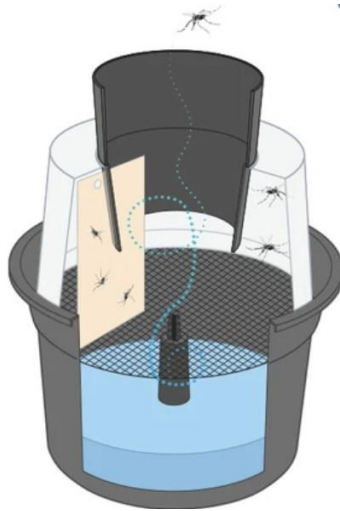


Figure 23 : Fonctionnement du piège "sticky ovitrap" de Biogents (BG-GAT) (100)

Ce piège pondoir qui a démontré son efficacité pour capturer des femelle *Aedes* gravides, reste le plus accessible du marché et le plus simple à mettre en place (environ 60 € le pack Biogents BG-GAT). Sans produits chimiques ni fonctionnement électrique, ils rendent néanmoins l'utilisateur dépendant de l'achat de bandes adhésives qui doivent être changées toutes les deux semaines ou lors d'une saturation de la surface adhérente (100,101).

e. Les mesures d'appoint

Les méthodes de PPAV sont étudiées et reconnues par des instances internationales, et servent notamment de guides pour la prévention contre le paludisme. Mais il existe également des mesures complémentaires, nommées "mesures d'appoint", accessibles au grand public, sans prescription médicale, et dans différents points de vente. On peut notamment citer ceux avec insecticides, à plus ou moins large spectre d'action :

- les bombes aérosols ;
- les vaporisateurs naturels ;
- les recharges pour diffuseurs électriques ;
- les bracelets et patchs cutanés ;
- les autocollants, plaques gluantes et plaquettes ;
- les bougies et spirales incandescentes.

Sans insecticides, le choix est également vaste selon les canaux de vente, pour proposer une lutte contre les moustiques :

- Plantes naturelles ou graines à planter (par exemple le Géranium ou la Citronnelle) ;
- Comprimés de vitamines B1 et B6 ;
- Pièges lumineux électriques, pièges UV électriques et raquettes électriques ;
- Ventilateurs et climatisations ;
- Rubans à glue.

Face à la richesse de ces propositions, on peut s'interroger sur l'efficacité de ces dispositifs, mais aussi sur leurs limites. Par exemple, l'utilisation non ciblée ou inadéquate de ces dispositifs peut avoir un effet néfaste sur la santé. Ce risque est renforcé par un usage de

terminologies parfois complexes pour le client : “rampants”, “volants”, “insectes”. De plus, les normes de mise sur le marché peuvent différer d’un pays à l’autre, ce qui rend l’utilisation des dispositifs parfois complexes. Certains produits ont été reconnus simplement inefficaces. C’est le cas des appareils sonores types ultrasons et de la vitamine B1.

D’autres propositions n’ont pas fait l’objet d’études scientifiques mais font l’objet de sérieux doutes, ils ont donc également été classés comme inefficaces : les raquettes électriques comptent tenu de leur inefficacité lors du sommeil de l’utilisateur ; les rubans, papiers autocollants et gluants sans insecticides, car ils ne prennent pas en compte le comportement des moustiques. De surcroît, certains dispositifs ne disposent simplement d’aucune (ou de trop peu) d’études scientifiques : les diffuseurs électriques à recharge liquide et les pièges lumineux. Enfin, certains dispositifs sont montrés du doigt pour leur caractère potentiellement nocif sur la santé, avec une efficacité relative :

- les produits en serpentins fumigènes, en raison de leur caractère cancérigène ;
- les bougies ;
- les produits en fumigation ;
- les bracelets ou patch cutanés, en raison du risque de réactions cutanées.

A noter, certains produits ne peuvent pas vraiment être classés compte tenu de l’absence d’indications précises sur leur utilisation. Les produits dits “naturels”, notamment en raison du degré d’imprécision des volumes, concentrations, terminologies, posologie... Néanmoins, les actifs ou insecticides utilisés dans ces dispositifs semblent avoir démontré leur efficacité. Et les produits aérosols ou en spray, en raison de l’absence d’indication précise sur la quantité et qualité de pulvérisation sur les supports. Dans tous les cas, malgré la quantité de l’offre existante, il n’est pas mentionné sur les emballages que la suppression des gîtes larvaires reste une mesure préventive très importante pour lutter contre les moustiques (73).

Des recommandations ont déjà été émises par différents pays, et par différentes institutions, expertes et sanitaires. Un travail de synthèse a été réalisé pour aboutir à un arbre décisionnel en fonction de la qualité de l’utilisateur (résident, expatrié, voyageur...), son état de santé (grossesse, pathologie, âge...), et la typologie de son séjour (milieu urbain, rural...). La simplicité doit être un critère essentiel des recommandations pour faciliter leur mise en place. Les mesures majoritairement préconisées pour une PPAV efficace sont résumées dans le tableau VI (73).

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** (++)	Moustiquaire 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/ ventilation (+) OU moustiquaire imprégnée* (+) notamment en situation épidémique (++)	Moustiquaire imprégnée* (+) Climatisation/ ventilation (+)
Répulsifs cutanés (+++)	
Serpentins fumigènes*** (extérieur) (+)	Serpentins fumigènes*** (extérieur) (+)

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

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

** À privilégier pour les maladies transmises par les tiques.

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

Tableau VI : Arbre décisionnel pour les maladies vectorielles à transmission diurne (73)

D. LES METHODES DE LUTTE INNOVANTES

a. Wolbachia : La lutte biologique

Wolbachia est une alphaproteobactérie très répandue chez les arthropodes. Il est estimé que 40% des espèces d'insectes seraient infectées (102). Cette bactérie vit en symbiose avec son hôte, dans le cytoplasme des cellules dont elle dépend pour se répliquer. La principale transmission de *Wolbachia* est verticale via la lignée maternelle, mais elle peut également se transmettre horizontalement, ce qui explique sa forte prévalence (103).

Wolbachia est responsable d'un phénomène appelé l'incompatibilité cytoplasmique. C'est un mécanisme qui va influencer la reproduction des insectes et qui peut rendre la progéniture non viable. Cela augmente le taux d'infection d'une population d'insectes par *Wolbachia*. Lorsqu'un male infecté s'accouple avec une femelle non infectée, ou lorsque la femelle est déjà infectée par un autre type de *Wolbachia*, l'incompatibilité cytoplasmique se produit et aboutit à une mort embryonnaire précoce (Figure 24). Chez les moustiques, l'incompatibilité cytoplasmique induite par *wolbachia* va favoriser une population de femelles majoritairement infectées (104,105).

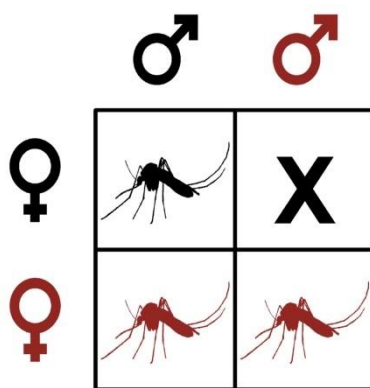


Figure 24 : L'incompatibilité cytoplasmique dû à *Wolbachia* : les moustiques mâles ou femelles infectés sont représentés en rouge (105)

En laboratoire la technique utilisée pour infecter une espèce par *Wolbachia* s'appelle la transinfection : c'est le transfert artificiel d'un hôte à un autre par micro-injection de cytoplasme embryonnaire infecté (106). En 2011, la revue *Nature* dévoilait que des moustiques *Aedes aegypti* ont été transinfectés par la souche *Wolbachia-wMel* à partir de *Drosophila melanogaster*. Ils ont ensuite été nourris avec du sang humain contaminé par le DENV-2. Le virus était détectable dans les prélèvements effectués dans le corps des moustiques étudiés, mais dans des proportions inférieures en comparaison aux moustiques contrôles (sans *Wolbachia*).

Le virus DENV-2 était cependant indétectable dans les extraits de glandes salivaires des moustiques. Cela montre la capacité de *Wolbachia w-Mel* à empêcher la transmission du DENV. Dans son hôte naturel *Drosophila melanogaster*, *Wolbachia W-mel* avait déjà montré qu'elle induisait une résistance au virus West Nile malgré une association évolutive à long terme. Cela laisse supposer que cette protection ne serait pas transitoire, et qu'elle pourrait être dirigée contre plusieurs virus (107).

Le *World Mosquito Program* est une collaboration internationale de recherche. Elle déploie des moustiques *Aedes aegypti* infectés par *Wolbachia* pour le contrôle biologique de la dengue et d'autres arboviroses. Durant deux ans, *Wolbachia* a été déployé avec succès dans différents quartiers de la ville de Yogyakarta en Indonésie. Ces quartiers comptent 65000 habitants et des épidémies de dengue avec forme hémorragique y ont lieu tous les ans depuis une décennie. 34 cas de dengue hémorragique ont été notifiés dans la zone de déploiement contre 53 dans les zones contrôles. Cela correspond à une réduction de l'incidence de 67% et confirme par la même occasion l'efficacité de cette nouvelle méthode de LAV (108).

Mené par l'institut Pasteur, le *World Mosquito Program* déploie également la méthode à Nouméa en Nouvelle Calédonie depuis 2019. Des croisements en laboratoire ont été nécessaires pour infecter les moustiques *Aedes aegypti* sauvages à partir d'autres spécimens infectés artificiellement. L'opération a requis 3500 lâchers durant six mois. Les enquêtes menées ont montré une forte acceptabilité de la méthode par les habitants concernés. La population et certaines écoles primaire ont même pu participer aux lâchers, grâce au dispositif Wolbicap, un kit pour faire éclore des œufs chez soi (Figure 25) (109,110).



Figure 25 : Wolbicap kit de déploiement de la méthode Wolbachia pour le public (110)

b. La technique de l'insecte stérile

La technique de l'insecte stérile (TIS) est une méthode de lutte biologique qui consiste à relâcher une grande quantité de mâles stériles dans une population d'insectes sauvages de la même espèce. Pour mettre en œuvre cette technique, il faut disposer d'un insectarium et y élever des moustiques *Aedes aegypti* en masse à partir de prélèvements d'individus réalisés dans la population à contrôler.

La TIS est une stratégie dite « autocide » puisque les mâles stérilisés lâchés sur le terrain n'ont pas de descendance possible. Les spécimens prélevés vont s'accoupler en laboratoire et leurs œufs vont pouvoir être récupérés. Les mâles sont séparés des femelles au stade de nymphes (dans le milieu aquatique) par un système de tamis, car les nymphes femelles sont plus grosses. Après la transformation en adulte, les mâles sont stérilisés par rayons X, mais cette étape est également réalisable au stade nymphale. Une fois relâchés dans la nature, ils entreront en compétition avec les mâles sauvages pour s'accoupler avec les femelles (Figure 26)(111,112).



Figure 26 : Lâcher de mâles stériles depuis le sol à la Réunion à gauche et par un drone à 40 mètres d'altitude à droite lors d'un essai au Brésil (111,112)

Les chances de reproduction avec les mâles stériles sont augmentées par le nombre d'insectes relâchés : une proportion de 10 à 15 individus relâchés pour un individu dans le milieu concerné. Chez *Aedes aegypti*, la femelle n'est fécondée qu'une seule fois dans sa vie. En cas d'accouplement réussi avec un mâle stérile, les moustiques femelles pondront des œufs qui n'éclore jamais, permettant ainsi une diminution de la population ciblée (113,114). Le grand avantage de la TIS est qu'elle est d'autant plus efficace que la densité de la population cible diminue, contrairement à la plupart des méthodes de lutte. Cela signifie qu'il est plus judicieux de déployer la méthode en période de faible densité du moustique (76).

La TIS est utilisée depuis plus de 60 ans aux Etats-Unis et elle est selon l'Agence internationale de l'énergie atomique, la technique de lutte la plus respectueuse de l'environnement. Cette technique ne cible qu'une seule espèce à la fois, et ne perturbe pas l'écosystème car elle n'élimine pas totalement l'espèce visée. Contrairement à d'autres méthodes de lutte biologique, la TIS n'introduit pas d'espèce exotique dans un écosystème (115).

La « technique de l'insecte stérile boostée » combine la TIS à l'ajout d'un biopesticide, le pyriproxifène. Le principe est de contaminer les mâles stériles avec la substance avant de les relâcher dans le milieu naturel. Les mâles déposent le pyriproxifène par contact sur les lieux de pontes des femelles. Cette substance empêche la métamorphose des pupes en adultes. La méthode « TIS boostée » a été étudiée par modélisation mathématique, pour évaluer son efficacité par rapport à la TIS classique. Les résultats indiquent une efficacité de 95% en plus en faveur de la « TIS boostée ». Cela signifie qu'il faudra relâcher beaucoup moins de moustiques, et sur une durée plus courte, pour arriver à contrôler une population de moustique sous le seuil de sa capacité vectorielle (116).

Le projet « TIS Guadeloupe » est à l'étude depuis environ deux ans en partenariat avec l'institut Pasteur et l'institut de recherche pour le développement (IRD). Un laboratoire équipé d'un insectarium existe déjà et les processus de stérilisations des mâles sont en cours d'élaboration. La « TIS Guadeloupe » est en phase de caractérisation entomologique : des études de terrains sont réalisées afin d'apprécier les niveaux de populations de moustique sur l'année. Les données accumulées sont suffisantes pour passer à la phase opérationnelle mais le contexte sanitaire a privé le service de moyen humain et retardé l'équipement en irradiateur nécessaire à la stérilisation des mâles. Pour l'instant la « TIS boostée » n'est pas prévue en Guadeloupe et le pyriproxifène n'est par ailleurs, pas utilisé par le service de LAV (78).

Le projet « TIS AEDES OCEAN INDIEN » porté par l'IRD, a pour but de déployer cette technique à la Réunion, Mayotte, Madagascar. Elle est en développement depuis 2014, et actuellement en phase deux : « essai pilote à la Réunion ». La TIS à la Réunion a pour but de contrôler les populations d'*Aedes albopictus*, le principal vecteur d'arbovirose de l'île (*Aedes aegypti* est présent mais circonscrit à des zones très limitées). Les lâchers de mâles ont commencé en juillet 2021 dans les communes pilotes du nord de l'île. L'objectif est de lâcher 150,000 mâles par semaine pendant un an, au bout duquel l'efficacité de la méthode sera évaluée avant de l'appliquer à l'ensemble de l'île. Une des autres facettes du projet « TIS Réunion » est de créer et déployer une communication permettant de faciliter l'acceptabilité sociale de cette nouvelle méthode de LAV. Les études de perception de la TIS menée par l'IRD observait que 34 % des personnes interrogées n'avait pas connaissance de l'existence du projet et que spontanément, 61 % des réunionnais interrogés, réagissaient positivement en soutenant le développement de la TIS (117,118).

c. Moustiques OGM

Les moustiques peuvent être génétiquement modifiés afin qu'ils expriment un gène diminuant leur compétence ou leur capacité vectorielle. Les gènes d'intérêts peuvent concerner le caractère anthropophile du moustique vecteur, leur longévité ou leur immunité face au virus (62). La société américaine Oxitec produit des moustiques *Aedes aegypti* mâles génétiquement modifiés. Une fois relâchés, leurs moustiques « Friendly™ » vont s'accoupler avec les femelles de la population sauvages. La progéniture qui en résultera donnera des femelles qui n'atteindront pas le stade adulte, et des mâles sains qui auront reçus et transmettront à leur tour le transgène. Le gène est qualifié d'auto-limitant car il donnera lieu à une réduction de la population de moustique sauvage traitée. Dans une étude de terrain menée par Oxitec au Brésil, la méthode a permis de réduire de 95% une population traitée par cette technique. Durant 6 semaines un total de 185,000 mâles ont été relâchés dans la zone étudiée (119). Comparée à la TIS, la méthode du moustique transgénique a l'avantage de ne pas atténuer la compétitivité sexuelle du moustique qui pourrait être causée par l'irradiation. En revanche l'acceptabilité de la méthode par la population est largement en défaveur du moustique OGM (62,119).

d. Larvicide acoustique

Une entreprise américaine commercialise un appareil qui utilise l'énergie acoustique pour éliminer les larves des retenues et contenants d'eau artificiels. Les ondes sonores émises dans l'eau vont faire résonner la paroi remplie d'air du tronc trachéen des larves de moustiques jusqu'à la rupture, causant leur mort instantanée. Lorsqu'il est activé, l'appareil balaie une gamme de fréquences ultrasoniques de 18 à 30 kHz, créant un faisceau acoustique toroïdal (en forme de tube fermé) toutes les trois secondes. Lorsqu'il est complètement chargé, l'appareil produira 150 à 300 balayages de trois secondes. Le rayon d'efficacité autour de la source est d'environ un mètre, et il est probable que les larves situées entre un et deux mètres subissent une mortalité retardée. Le dispositif coûte plus de 1000 euros mais représente un avantage à la fois économique et écologique vis-à-vis des larvicides actuellement utilisés. Par ailleurs, l'entreprise commercialise une version flottante radiocommandée de son dispositif, afin de traiter facilement un volume plus grand ou inaccessible pour l'opérateur mais elle est dix fois plus onéreuse. La dernière version du produit est le « Field arm ». C'est un bras mobile qui ressemble à un détecteur de métal, équipé de la sonde sur une extrémité (Figure 27). Pour l'instant cette méthode n'est pas connue des services de l'ARS, et il y a peu d'articles scientifiques sur le sujet (78,120,121).



Figure 27 : Sonde Larvasonic à gauche et le "Field arm" du même fabricant à droite (120,121)

CONCLUSION

Au-delà des innovations qu'apporte la recherche, le contrôle de la dengue via la lutte contre le vecteur passe avant tout par des changements de comportements dans la population. La lutte contre le moustique doit s'inscrire dans une approche intégrée à l'échelle régionale et doit multiplier les moyens pour arriver à une faible transmission. Le déploiement d'une nouvelle méthode aussi efficace soit-elle, comporte toutefois, un risque d'effet rebond par relâchement des autres mesures déjà en place.

La Guadeloupe a connu une crise sociale dans un contexte de refus du « Pass sanitaire » par une partie de la population. Si à l'avenir une vaccination anti-dengue venait à être recommandée sur l'île, on peut imaginer qu'elle ne constituera pas à elle seule le moyen de stopper la transmission virale, en raison notamment de l'hésitation vaccinale. Cette crise Guadeloupéenne est associée à une défiance de la population envers des autorités sanitaires, de la « classe médicale » et par conséquent de l'ARS. Cependant, il est indispensable de reprendre et de poursuivre les actions de sensibilisations dans les quartiers comme dans les écoles, même si l'épidémie de dengue est terminée et que la transmission du virus n'a pas encore repris. Le développement de moyen de communication efficace et le rétablissement de la confiance envers les actions du service de LAV sont essentiels pour limiter l'impact des futures épidémies de dengue.

Le réseau officinal et le pharmacien jouent un rôle important en assurant la distribution d'une protection personnelle sûre, efficace, et adapté aux différents profils d'utilisateurs. La stratégie de référencement, peut avoir un impact positif tant l'offre « anti-moustique » peut être diversifiée et les formules plus ou moins appréciées. Le conseil du pharmacien peut permettre l'éviction des anti-inflammatoires toute l'année en cas de suspicion de dengue au comptoir. D'autres part l'aiguillage vers une consultation médicale devant un cas suspect peut enrichir le taux de diagnostic de la maladie et participer ainsi à améliorer les réponses de démoustication et de PPAV.

Finalement, on peut souligner l'importance de la surveillance entomologique, qui permet de mesurer les niveaux de vecteurs, la présence de nouvelles espèces invasives ou encore l'établissement des stratégies de démoustication. C'est également cet aspect de la LAV qui permettra à la TIS d'être mise en place dans les années à venir, à conditions que la situation sanitaire se rétablissent afin de lui réattribuer les moyens humains et financiers dont elle a besoin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. Nat Rev Dis Primer [Internet]. 2016;2(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/nrdp201655>
2. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clin Microbiol Rev. 1998;11:17.
3. Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. Clin Microbiol Rev. 1990;3(4):376-96.
4. Halstead SB. Dengue: Overview and History. In: Tropical Medicine: Science and Practice [Internet]. 2008. p. 1-28. Disponible sur: http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9781848162297_0001
5. World Health Organization, éditeur. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. TDR : World Health Organization; 2009. 147 p.
6. antiviral intelistrat inc. Taxonomie simplifiée des principaux virus infectant l'humain [Internet]. Disponible sur: https://www.antiviralintelistrat.com/2/Taxonomie_Virale
7. Charrel R, Ninove L. Flavivirus. In: Traité de virologie médicale. 2e edition. SFM; 2019. p. 683;p.694.
8. Guzman MG, Harris E. Dengue. The Lancet. 2015;385(9966):453-65.
9. Muller DA, Young PR. The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. Antiviral Res. 2013;98(2):192-208.
10. Akey DL, Brown WC, Dutta S, Konwerski J, Jose J, Jurkiw TJ, et al. Flavivirus NS1 Structures Reveal Surfaces for Associations with Membranes and the Immune System. Science. 2014;343(6173):881-5.
11. Halstead SB, Russell PK, Brandt WE. NS1, Dengue's Dagger. J Infect Dis [Internet]. 2019; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiz083/5345047>
12. Muñoz-Jordán JL, Laurent-Rolle M, Ashour J, Martínez-Sobrido L, Ashok M, Lipkin WI, et al. Inhibition of Alpha/Beta Interferon Signaling by the NS4B Protein of Flaviviruses. J Virol. 2005;79(13):8004-13.
13. Halstead SB. Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns. Crowe Jr. JE, Boraschi D, Rappuoli R, éditeurs. Microbiol Spectr [Internet]. 2014;2(6). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.AID-0022-2014>
14. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. The Lancet. 2019;393(10169):350-63.
15. OMS-TDR. Guide pour la prise en charge clinique de la dengue [Internet]. 2013. 114 p. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85736/9789242504712_fre.pdf?sequence=1

16. Paixão ES, Teixeira MG, Costa M da CN, Rodrigues LC. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):857-65.
17. Elenga N, Celicourt D, Muanza B, Elana G, Hocquelet S, Tarer V, et al. Dengue in hospitalized children with sickle cell disease: A retrospective cohort study in the French departments of America. *J Infect Public Health.* 2020;13(2):186-92.
18. HAS. Recommandation prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. [Internet]. 2005. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf
19. Verhagen LM. Dengue in children. *J Infect Public Health.* 2014;10.
20. Santé publique france. Dengue: notre action [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue/notre-action/#tabs>
21. Affo C, Mortier E, Mahe E, Mahe I. Intérêt du signe du lacet devant un syndrome Dengue-like. *Bull Société Pathol Exot.* 2012;105(5):361-3.
22. HAS. Diagnostic biologique direct précoce de la dengue par détection génomique du virus avec RT-PCR [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/rapport_dengue_vd.pdf
23. HCSP. Stratégie de diagnostic biologique de la dengue [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110121_dengue.pdf
24. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of Commercially Available Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus NS1 Antigen and Anti-Dengue Virus IgM Antibody. Morrison AC, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10):e3171.
25. HAS. Détection de l'antigène NS1 de la dengue [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/doc_rp_has_ns1.pdf
26. Liste des maladies à déclaration obligatoire [Internet]. Santé publique france. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
27. Gazzah M. Solutés de perfusion et solutés de remplissage [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.efurgences.net/publications/perf.pdf>
28. TRAMIL. Tramilothèque : *Neurolaena lobata* [Internet]. Disponible sur: <http://www.tramil.net/fr/plant/neurolaena-lobata>
29. Lajter I, Vasas A, Béni Z, Forgo P, Binder M, Bochkov V, et al. Sesquiterpenes from *Neurolaena lobata* and Their Antiproliferative and Anti-inflammatory Activities. *J Nat Prod.* 2014;77(3):576-82.
30. Wang QY, Bushell S, Qing M, Xu HY, Bonavia A, Nunes S, et al. Inhibition of Dengue Virus through Suppression of Host Pyrimidine Biosynthesis. *J Virol.* 2011;85(13):6548-56.

31. Santé publique france. Dengue dossier thématique [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue/la-maladie/#tabs>
32. WHO, OMS. Dengue et dengue sévère, principaux faits [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue#:~:text=Le%20nombre%20de%20cas%20de,millions%20de%20cas%20en%202019>
33. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
34. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):935-41.
35. Giron S, Fournet N, Franke F, Brottet E, Calba C, Crochet A. Bilan de la surveillance des arboviroses en 2019 : transition vers une surveillance des cas confirmés de chikungunya, dengue et d'infection à virus Zika en France métropolitaine. *Bull Epidemiol Hebd* [Internet]. (2020;(22):446-55). Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/22/2020_22_1.html
36. Santé publique france. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2021>
37. Signaler [Internet]. Disponible sur: https://signalement-moustique.anses.fr/signalement_albopictus/signalements
38. Institut de veille sanitaire. Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue en Guadeloupe continentale et îles proche (PSAGE dengue) [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/184779/2313961>
39. Meteo F. Climat Guadeloupe, Saint-Barth et Saint-Martin [Internet]. Disponible sur: <https://meteofrance.gp/fr/climat-guadeloupe-iles-du-nord>
40. Cire A. Le point épidémiologique-Surveillance de la dengue [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=dengue&publications=donn%C3%A9es®ions=Antilles>
41. L'Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, Cabié A, Césaire R, de Lamballerie X, et al. Dengue Seroprevalence in the French West Indies: A Prospective Study in Adult Blood Donors. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92(6):1137-40.
42. Santé publique france. Le réseau de médecins sentinelles en Guadeloupe. [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/antilles/documents/article/2008/le-reseau-de-medecins-sentinelles-en-guadeloupe.-numero-thematique-les-reseaux-de-medecine-sentinelles-aux-antilles-guyane>

43. Santé publique france. Le bulletin de santé publique de surveillance de la dengue 05/2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.guadeloupe.gouv.fr/content/download/23497/144934/file/Le%20bulletin%20de%20sant%C3%A9%20publique%20de%20surveillance%20de%20la%20dengue%2005-2021.pdf>
44. ANSES. La lutte contre le Covid-19 ne doit pas occulter les risques liés aux épidémies de dengue qui sévissent dans les territoires français d’Outre-Mer [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/la-lutte-contre-le-covid-19-ne-doit-pas-occulter-les-risques-li%C3%A9s-aux-%C3%A9pid%C3%A9mies-de-dengue>
45. Rousseau C. Point épidémiologique dengue Guyane du 6 Mai 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.guyane.ars.sante.fr/points-epidemio-dengue-2020-2021-en-guyane>
46. Del Grande M. Arrêté préfectoral N° 88/ARS/DSP du 22 avril 2020 [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.guyane.ars.sante.fr/points-epidemio-dengue-2020-2021-en-guyane>
47. Santé publique france. Surveillance de la dengue à La Réunion. Point au 4 octobre 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2021/surveillance-de-la-dengue-a-la-reunion.-point-au-4-octobre-2021>
48. La surveillance entomologique des communes, décembre 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.guadeloupe.ars.sante.fr/la-surveillance-entomologique-au-niveau-des-communes?parent=4343>
49. Thole Y, ARS. Point entomologique mensuel Juillet 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.guadeloupe.ars.sante.fr/media/51074/download>
50. Thole Y, ARS. Point entomologique mensuel Octobre 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.guadeloupe.ars.sante.fr/media/51077/download>
51. EMA (Agence Européenne du Medicament). RCP Dengvaxia [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dengvaxia-epar-product-information_fr.pdf
52. HAS. Place du vaccin Dengvaxia [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/recommandations_dengvaxia_mayotte_et_dans_les_territoires_damerique.pdf
53. Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. Hum Vaccines Immunother. 2019;15(10):2295-314.
54. Fatima K, Syed NI. Dengvaxia controversy: impact on vaccine hesitancy. J Glob Health. 2018;8(2):010312.
55. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. Vaccine. 2017;35(47):6355-8.

56. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;395(10234):1434-43.
57. takeda. Takeda Begins Regulatory Submissions for Dengue Vaccine Candidate in EU and Dengue-Endemic Countries [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/takeda-begins-regulatory-submissions-for-dengue-vaccine-candidate-in-eu--and-dengue-endemic-countries/>
58. TAK-003 Dengue Vaccine Takeda [Internet]. Mes vaccins. 2021. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/644-tak-003-dengue-vaccine-takeda>
59. Sharma M, Glasner DR, Watkins H, Puerta-Guardo H, Kassa Y, Egan MA, et al. Magnitude and Functionality of the NS1-Specific Antibody Response Elicited by a Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Candidate. *J Infect Dis*. 2020;221(6):867-77.
60. CDC. Mosquito life cycle [Internet]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mosquitoes/pdfs/AedesLifeCycle_508.pdf
61. Harbach RE. Mosquito Taxonomic Inventory [Internet]. Disponible sur: <http://mosquito-taxonomic-inventory.info/>
62. Fontenille D, Paupy C, Failloux AB. Chapitre 11- Culicinae (Diptera : Culicidae). In: *Entomologie médicale et vétérinaire*. QUAE. IRD; 2017. p. 243-320.
63. Southwood TRE, Murdie G, Yasuno M, TONN's RJ, Reader PM. Studies on the life budget of *Aedes aegypti* in Wat Samphaya, Bangkok, Thailand. :16.
64. Le Goff G, Brengues C, Robert V. *Stegomyia* mosquitoes in Mayotte, taxonomic study and description of *Stegomyia pia* n. sp. *Parasite*. 2013;20:31.
65. *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) | Walter Reed Biosystematics Unit (WRBU) [Internet]. Disponible sur: <https://www.wrbu.si.edu/vectorspecies/mosquitoes/aegypti>
66. Biogents. Schéma du cycle de vie de *Aedes aegypti* [Internet]. Disponible sur: <https://eu.biogents.com/aedes-aegypti-moustique-vecteur-de-la-fievre-jaune/?lang=fr>
67. Halstead SB. Dengue Virus–Mosquito Interactions. *Annu Rev Entomol*. 2008;53(1):273-91.
68. OECD. Ecology of the mosquito *Ae. aegypti*. In: *Safety Assessment of Transgenic Organisms in the Environment* [Internet]. OECD. 2018. p. 91-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1787/9789264302235-en>
69. Hery L, Boullis A, Vega-Rúa A. Les propriétés biotiques et abiotiques des gîtes larvaires d'*Aedes aegypti* et leur influence sur les traits de vie des adultes (synthèse bibliographique). *Biotechnol Agron Soc Environ*. 2021;25:57-71.
70. Dickson LB, Jiolle D, Minard G, Moltini-Conclois I, Volant S, Ghoulane A, et al. Carryover effects of larval exposure to different environmental bacteria drive adult trait variation in a mosquito vector. *Sci Adv*. 2017;3(8):e1700585.
71. Héry L. Influence des gîtes larvaires sur le microbiote bactérien, la compétence vectorielle et la survie du moustique *Aedes aegypti*. Université des Antilles; 2020.

72. Failloux AB, Hervé JP. Chapitre 1: Bio-écologie et compétence vectorielle d'*Aedes aegypti*. In: La dengue dans les départements français d'Amérique [Internet]. 2003. p. 3-15. (IRD). Disponible sur: <https://books.openedition.org/irdeditions/2705?lang=fr>
73. Duvallet G, de Gentile L. Protection personnelle antivectorielle [Internet]. IRD. 2012. Disponible sur: <http://books.openedition.org.proxy.scd.univ-tours.fr/irdeditions/9371>
74. Jupatanakul N, Sim S, Dimopoulos G. The Insect Microbiome Modulates Vector Competence for Arboviruses. *Viruses*. 2014;6(11):4294-313.
75. Xi Z, Ramirez JL, Dimopoulos G. The *Aedes aegypti* Toll Pathway Controls Dengue Virus Infection. *PLoS Pathog*. 2008;4(7):e1000098.
76. Bouyer J, de Gentile L, Chandre F. Chapitre 5- La lutte antivectorielle. In: Entomologie médicale et vétérinaire. QUAE. IRD; 2017. p. 89-120.
77. Guadeloupe le 1ere. Des couvercles moustiquaire pour les fûts destinés au stockage de l'eau [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://la1ere.francetvinfo.fr/guadeloupe/couvercles-moustiquaire-futs-destines-au-stockage-eau-disponibles-725616.html>
78. Thôle Y. Interview téléphonique avec l'adjoint au Chef de service de lutte antivectorielle de l'ARS. 2021.
79. Gustave J, Fouque F, Cassadou S, Leon L, Anicet G, Ramdini C, et al. Increasing Role of Roof Gutters as *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Breeding Sites in Guadeloupe (French West Indies) and Consequences on Dengue Transmission and Vector Control. *J Trop Med*. 2012;2012:1-3.
80. Optimisation des gouttières - un accessoire innovant et anti-moustique [Internet]. Batiweb. Disponible sur: <https://www.batiweb.com/actualites/publi-redactionnels/www.batiweb.com>
81. fishipedia. Photo de *Poecilia reticulata* [Internet]. Disponible sur: <https://www.fishipedia.fr/fr/poissons/poecilia-reticulata>
82. Wijesinghe, Wickramasinghe. Studies on the efficacy of *Toxorhynchites* larvae and three larvivorous fish species for the control of *Aedes* larval populations in water-storage tanks in the Matale district of Sri Lanka. 2009;140-7.
83. ARS. Guide pour l'élaboration des plans communaux de lutte contre les moustiques et de prévention des maladies vectorielles [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.guadeloupe.ars.sante.fr/system/files/2018-06/plan0118.pdf>
84. Bravo A, Gill SS, Soberón M. Mode of action of *Bacillus thuringiensis* Cry and Cyt toxins and their potential for insect control. *Toxicon*. 2007;49(4):423-35.
85. ANSES. Décision relative à la demande d'AMM du Vectomax FG [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/c9455b0c-ccf9-4143-4556-0acc5594e728>
86. ANSES. Avis dérogation utilisation Vectomax G [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2017SA0199.pdf>

87. 3F innovation. Traitement anti-moustiques textile [Internet]. Disponible sur: <https://innotexlarv.com/produit/traitement-anti-moustiques>
88. Arsenal. Arsenal solutions anti-moustiques [Internet]. Disponible sur: <https://arsenal-solution.com/categorie-produit/solutions-insectes/moustiques/>
89. Goindin D, Delannay C, Gelasse A, Ramdini C, Gaude T, Faucon F, et al. Levels of insecticide resistance to deltamethrin, malathion, and temephos, and associated mechanisms in *Aedes aegypti* mosquitoes from the Guadeloupe and Saint Martin islands (French West Indies). *Infect Dis Poverty*. 2017;6(1):38.
90. ARS Guadeloupe. Plan type pour l'élaboration des plans communaux de lutte contre les moustiques et de prévention des maladies vectorielles [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.guadeloupe.ars.sante.fr/media/27091/download>
91. Activités SAPIK au cycle 3 | Espace Pédagogique [Internet]. Disponible sur: https://pedagogie.ac-guadeloupe.fr/sciences_physiques_et_chimiques/activites_sapik_cycle_3
92. Comparet (ISNTD) M. Dengue en Guadeloupe: la lutte anti-vectorielle s'intensifie [Internet]. ISNTD. 2019. Disponible sur: <https://www.isntd.org/single-post/2019/01/15/dengue-en-guadeloupe-la-lutte-anti-vectorielle-sintensifie>
93. Tavares M, da Silva MRM, de Oliveira de Siqueira LB, Rodrigues RAS, Bodjolle-d'Almeida L, dos Santos EP, et al. Trends in insect repellent formulations: A review. *Int J Pharm*. 2018;539(1-2):190-209.
94. What Is Insect Shield? - Insect Shield Technology | Insect Shield [Internet]. Disponible sur: <https://www.insectshield.com/pages/what-is-insect-shield>
95. ANSES. Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>
96. Lenhart A, Orelus N, Maskill R, Alexander N, Streit T, McCall PJ. Insecticide-treated bednets to control dengue vectors: preliminary evidence from a controlled trial in Haiti: ITNs for dengue vector control. *Trop Med Int Health*. 2008;13(1):56-67.
97. Dormont L, Mulatier M, Carrasco D, Cohuet A. Mosquito Attractants. *J Chem Ecol*. 2021;47(4-5):351-93.
98. Biogents. Biogents imite l'odeur de la peau humaine [Internet]. Disponible sur: <https://eu.biogents.com/biogents-imite-lodeur-humaine/?lang=fr#1597931631795-1f77b91d-1bfc>
99. CNEV. Guide methodologique :Surveillance et contrôle des moustiques aux points d'entrée ouverts au trafic international [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/CNEV-Ft-Oct2012-Identification_risques_vectoriels_aeroports_guidemethodo.pdf

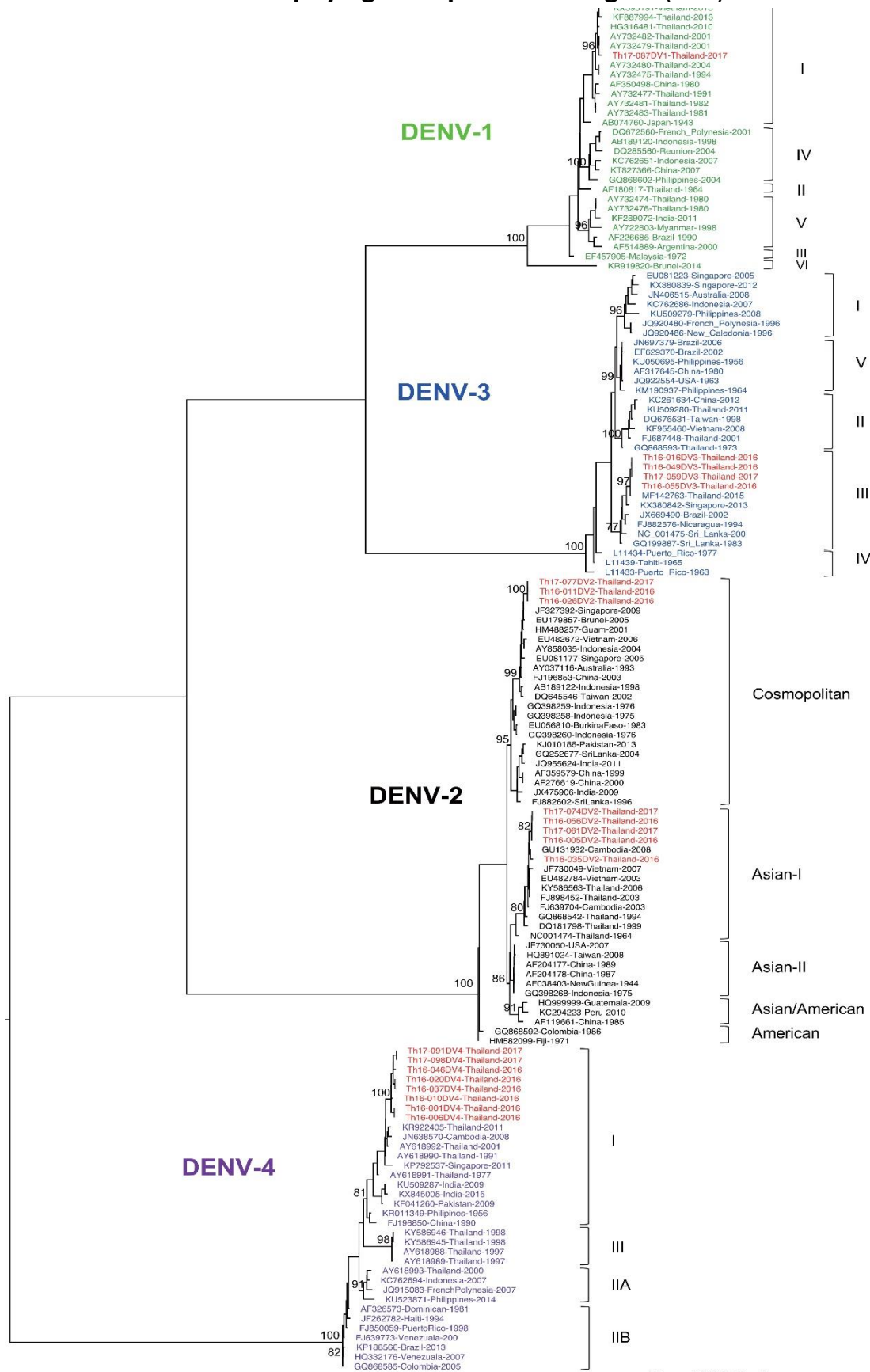
100. BG-GAT set de 2 (10 Sticky Cards) contre les moustiques tigres femelles pondant des oeufs [Internet]. Biogents Webshop UE. Disponible sur: <https://eu-shop.biogents.com/products/bg-gat-2er-set-10er-sticky-cards>
101. Eiras AE, Buhagiar TS, Ritchie SA. Development of the Gravid Aedes Trap for the Capture of Adult Female Container–Exploiting Mosquitoes (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol*. 2014;51(1):10.
102. Zug R, Hammerstein P. Still a Host of Hosts for Wolbachia: Analysis of Recent Data Suggests That 40% of Terrestrial Arthropod Species Are Infected. Cordaux R, éditeur. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38544.
103. Vavre F, Fleury F, Lepetit D, Fouillet P, Bouletreau M. Phylogenetic evidence for horizontal transmission of Wolbachia in host- parasitoid associations. *Mol Biol Evol*. 1999;16(12):1711-23.
104. Johnson K. The Impact of Wolbachia on Virus Infection in Mosquitoes. *Viruses*. 2015;7(11):5705-17.
105. Jiggins FM. The spread of Wolbachia through mosquito populations. *PLOS Biol*. 2017;15(6):e2002780.
106. Xi Z, Dobson SL. Characterization of Wolbachia Transfection Efficiency by Using Microinjection of Embryonic Cytoplasm and Embryo Homogenate. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(6):3199-204.
107. Walker T, Johnson PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu FD, McMeniman CJ, et al. The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature*. 2011;476(7361):450-3.
108. Indriani C, Tantowijoyo W, Rancès E, Andari B, Prabowo E, Yusdi D, et al. Reduced dengue incidence following deployments of Wolbachia-infected *Aedes aegypti* in Yogyakarta, Indonesia: a quasi-experimental trial using controlled interrupted time series analysis. *Gates Open Res*. 2020;4:50.
109. Wolbachia, une bactérie pour lutter contre la dengue [Internet]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/actualites/wolbachia-bacterie-lutter-contre-dengue>
110. Bilan du programme Wolbachia [Internet]. Ville de Nouméa. 2021. Disponible sur: <https://www.noumea.nc/actualites/bilan-du-programme-wolbachia>
111. Bouyer J, Culbert NJ, Dicko AH, Pacheco MG, Virginio J, Pedrosa MC, et al. Field performance of sterile male mosquitoes released from an uncrewed aerial vehicle. *Sci Robot*. 10 juin 2020;5(43):eaba6251.
112. Brengues C, Marquereau L. La technique de l’insecte stérile à La Réunion, IRD [Internet]. 2021. Disponible sur: https://pedagogie.ac-reunion.fr/fileadmin/ANNEXES-ACADEMIQUES/03-PEDAGOGIE/04-ACTION-EDUCATIVE/EDD/docs/Conference2021_IRD_Technique_Insecte_Sterile.pdf

113. Le Goff G, Damiens D, Ruttee AH, Payet L, Lebon C, Dehecq JS, et al. Field evaluation of seasonal trends in relative population sizes and dispersal pattern of *Aedes albopictus* males in support of the design of a sterile male release strategy. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):81.
114. Bellini R, Medici A, Puggioli A, Balestrino F, Carrieri M. Pilot Field Trials With *Aedes albopictus* Irradiated Sterile Males in Italian Urban Areas. *J Med Entomol*. 2013;50(2):317-25.
115. IAEA. Technique de l'insecte stérile [Internet]. Disponible sur: <https://www.iaea.org/fr/themes/technique-de-linsecte-sterile>
116. Pleydell DRJ, Bouyer J. Biopesticides improve efficiency of the sterile insect technique for controlling mosquito-driven dengue epidemics. *Commun Biol*. 2019;2(1):201.
117. IRD. Technique de linsecte sterile-Projet [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ird.fr/projet-tis-2-technique-de-linsecte-sterile>
118. IRD. TIS- technique de l'insecte stérile [Internet]. Disponible sur: <https://tis.re/>
119. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, Lacroix R, Donnelly CA, Alphey L, et al. Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes. Olson KE, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(7):e0003864.
120. Britch SC, Nyberg H, Aldridge RL, Swan T, Linthicum KJ. Acoustic Control of Mosquito Larvae In Artificial Drinking Water Containers. *J Am Mosq Control Assoc*. 2016;32(4):341-4.
121. LARVASONIC FIELD ARM [Internet]. EDIALUX FRANCE. Disponible sur: <https://edialux.fr/moustiques/2277-3089-larvasonic-field-arm.html>
122. Emergence of genotype Cosmopolitan of dengue virus type 2 and genotype III of dengue virus type 3 in Thailand. *PLOS ONE*. 2018;13(11):e0207220.
123. ARS Guadeloupe. Flyers IRMA [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.guadeloupe.ars.sante.fr/plan-daction-lutte-anti-vectorielle>
124. Outil de communication lutte contre les moustiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.guadeloupe.ars.sante.fr/outils-de-communication-0>

ANNEXES

Annexe 1 : Arbre phylogénétique réalisé à partir de la séquence codant pour la protéine d'enveloppe. Les différents génotypes à l'intérieur de chaque sérotype apparaissent à droite en chiffre romains. Les virus sont nommés à partir du pays et de l'année desquels il ont été séquencés.	77
Annexe 2 : Fiche de déclaration obligatoire de la dengue	78
Annexe 3 : Outil de communication de LAV destiné au public.....	79
Annexe 4 : Outil de communication suite aux cyclone Irma pour les îles du Nord	80
Annexe 5 : Liste des actions à mener pour lutter contre les différents types de gîtes larvaires	81

Annexe 1 : Arbre phylogénétique de la dengue (122)



Annexe 1 : Arbre phylogénétique réalisée à partir de la séquence codant pour la protéine de l'enveloppe. Les différents génotypes à l'intérieur de chaque sérotype apparaissent à droite en chiffre romains. Les virus sont nommés à partir du pays et de l'année desquels il ont été séquencés.

Annexe 2 : Fiche de déclaration de la dengue (26)

République française		
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	SI notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> Maladie à déclaration obligatoire Dengue <small>N° 12686*02</small> </div> <p>Important : tout cas de dengue doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.</p>
Initiale du nom : <input type="checkbox"/> Prénom : _____ Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance : _____		
Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____		
Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____		
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____		
Résultats biologiques :		
Type d'examen	1 ^{er} prélèvement	2 ^e prélèvement
	Date	Résultats
PCR	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas
NS1	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas
IgM	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas
IgG	_____	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> ne sait pas
		SEROTYPE
		DEN-1 <input type="checkbox"/> DEN-2 <input type="checkbox"/> DEN-3 <input type="checkbox"/> DEN-4 <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> ou non-fait
Dengue Critères de notification Fièvre >38,5 °C de début brutal ET au moins un signe aigique (myalgies ± arthralgies ± céphalées ± lombalgies ± douleur retro-orbitaire) ET au moins un des critères biologiques suivants : RT-PCR ou test NS 1 ou IgM positifs OU séroconversion OU augmentation x4 des IgG sur deux prélèvements distants.		
Clinique : Date du début des signes : _____ Fièvre : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Signes aigiques : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - myalgies : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - céphalées : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - arthralgies : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - douleurs rétro-orbitaires : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - lombalgies : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - autres signes, préciser : _____ Signes de gravité : - saignement sévère : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - altérations de la conscience : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - choc : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas - atteinte cardiaque ou autre organe : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Biologie Plaquettes : <input type="checkbox"/> ≤ 50 000/mm ³ <input type="checkbox"/> 50 000 < plaq. ≤ 100 000/mm ³ <input type="checkbox"/> > 100 000/mm ³ Augmentation de l'hématocrite ≥ 20 % (par rapport normale labo) : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Evolution : Hospitalisation : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, durée de l'hospitalisation en jours : _____ Guérison : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Décès : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Exposition dans les 15 jours avant la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) : Séjour à l'étranger : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, préciser le(s) pays : _____ Date de retour : _____ Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, préciser le(s) départements : _____ Date de retour au domicile : _____ Déplacement dans les 7 jours après la date de début des signes (période viremique) : Séjour dans un département en dehors du département de résidence principale : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, préciser le(s) départements : _____ Autre(s) cas dans l'entourage : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas Si oui, combien de cas : _____		
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	SI notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____

Annexe 2 : Fiche de déclaration obligatoire de la dengue

LA PLUPART DU TEMPS, LE MOUSTIQUE QUI VOUS PIQUE EST NÉ CHEZ VOUS



DÉBARRASSEZ-VOUS DES EAUX STAGNANTES

UTILISEZ DES RÉPULSIFS ET PORTEZ DES VÊTEMENTS LONGS

EN CAS DE FORTE FIÈVRE, CONSULTEZ UN MÉDECIN

ars Agence de Santé
Guadeloupe
Saint-Martin
Saint-Barthélemy

MOUSTIQUE = DANGER
INFO : 0590 99 99 66

www.ars.guadeloupe.sante.fr

CONTRE LA DENGUE
TCHOUÉ MOUSTIKLA

OURAGAN IRMA

PROTEGEZ-VOUS DU RISQUE « MOUSTIQUES »

Les **recommandations sanitaires**
pour prévenir les risques pour votre santé

Pour empêcher le développement des moustiques



Couvrez
vos réserves d'eau



Evitez la stagnation
d'eau dans les
objets inutiles



mettez des golomines
(guppies) dans les
citernes



Nettoyez vos
gouttières

Pour éviter de se faire piquer



Sprays & crèmes



Moustiquaires

En cas de fièvre consulter un médecin

vous pouvez récupérer des poissons larvifères et des tissus moustiquaires à l'antenne de l'ARS :
32 rue de la canne à sucre, Hope Estate 97150 Saint-Martin 0590 27 90 88 / 0690 18 74 99
Espace des Iataniers, route de Saline, Saint-Jean 97133 Saint-Barthélemy 0590 27 82 27 / 0690 18 74 49

ANNEXE 5 : METHODES DE CONTRÔLE UTILISABLES POUR LES PRINCIPAUX GÎTES LARVAIRE EN GUADELOUPE (83)

NATURE DU GÎTE LARVAIRE	MESURES DE CONTRÔLE
Couppelles de pots à fleurs <i>Elles constituent les principaux gîtes larvaires en Guadeloupe.</i>	<ul style="list-style-type: none"> 1- Les supprimer si elles ne sont pas indispensables (pots situés sur des surfaces en herbe, ...) 2- Les remplacer par des dessous plats limitant les stagnations d'eau 3- Utiliser des écrans moustiquaires 4- Les remplir de sable
Vases à fleurs	<ul style="list-style-type: none"> 1- Mettre les plantes vivantes dans des substrats solides (terre, terreau, sable, ...) ; ne concerne pas les fleurs coupées fraîches 2- Utiliser des films de silicone à renouveler tous les mois 3- Sinon changer l'eau au moins une fois par semaine
Gouttières (*) <i>Les études ont montré que près de 2/3 des gouttières n'évacuaient pas correctement les eaux pluviales et que selon les périodes de l'année, plus d'un tiers pouvait contenir des larves de moustiques. Elles peuvent être mises en eau même en l'absence de pluies.</i>	<ul style="list-style-type: none"> 1.1- Pose avec une pente de 0,5% 1.2- Espacement maximum de 50 cm entre deux attaches 1.3- Linéaire de gouttière < 10 ml entre deux descentes (sinon prévoir une double pente) 2.1- Elagage arbres à proximité 2.2- Contrôle et entretien au moins deux fois par an 3- En cas de stagnation d'eau en période à risques, réaliser des orifices de vidange de 8 à 10 mm aux points bas à l'aide d'une perceuse autonome, <u>non raccordée au réseau électrique</u> 4- En cas de difficultés, le rapport bénéfices / risques d'une suppression de gouttières doit être étudié
Regards pied de chute (*) <i>Ils peuvent être mis en eau même en l'absence de pluies</i>	<ul style="list-style-type: none"> 1- Si sol suffisamment perméable, percer le fond 2- Bétonner le fond jusqu'au niveau de l'exutoire
Regards avaloir (*)	1-Privilégier les formes en cunette avec pente transversale
Siphons de sol (*)	<ul style="list-style-type: none"> 1- Réaliser des orifices de vidange sur le rebord central quand ils sont reliés exclusivement au réseau pluvial (exclus pour les éléments reliés à des réseaux collectant des eaux usées) 2- Utiliser des films de silicone à renouveler tous les mois 3- Purger au moins une fois par semaine à l'aide d'un jet d'eau
	<ul style="list-style-type: none"> 1- Ne conserver que les récipients strictement nécessaires à vos besoins. Supprimer ou renverser les autres 2- Protéger avec un écran moustiquaire spécial (commercialisé)
Petits récipients (récipients de stockage d'eau, écuelles d'animaux domestiques, ...)	<ul style="list-style-type: none"> 1- Ne conserver que les récipients strictement nécessaires à vos besoins. Supprimer ou renverser les autres 2- Renouveler l'eau intégralement au moins une fois par semaine
Citernes	<ul style="list-style-type: none"> 1- Protéger le trop plein à l'aide d'un tissu moustiquaire spécial 2- Vérifier qu'il n'y a pas de stagnations d'eau dans les gouttières 3- Vérifier que les trappes et regards de visite ferment hermétiquement 4- Implanter des guppies si eau non destinée à la consommation humaine (ne pas utiliser de produits chlorés)
Déchets, objets encombrants, ... <u>I attention particulière pour les pneumatiques usés, gîtes très productifs.</u>	<ul style="list-style-type: none"> 1- Eliminer 2- En attendant l'élimination <ul style="list-style-type: none"> - Renverser afin d'empêcher la stagnation d'eau - Mettre à l'abri de la pluie - Réaliser des orifices de vidange à l'aide d'une perceuse autonome - Protéger à l'aide d'une bâche
Coffrets techniques <i>Ils peuvent constituer des gîtes importants. Ils peuvent être mis en eau par la pluie, par des remontées de nappes ou des fuites (réseau eaux potables)</i>	<p>Les mesures de contrôle vont dépendre de la nature du coffret technique.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1- Pose verticale si possible 2- Installation sur lit drainant selon nature sol 3- Plaque de visite fermant le plus hermétiquement possible 4- Suppression des orifices de contrôle d'H2S au niveau des plaques des chambres de raccordement du réseau de télécommunication (inutiles en Guadeloupe) 5- Cartographie des coffrets techniques constituant des gîtes larvaires de manière récurrente 6- En cas de risques particulier, traitement insecticide ou film de silicone en liaison avec le gestionnaire du réseau

Annexe 5 : Liste des actions à mener pour lutter contre les différents types de gîtes larvaires

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Morgan Cohen

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 20605185

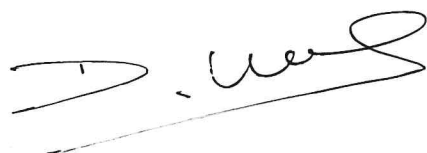
N° Thèse : 39

Nom et Prénom : COHEN MORGAN

Sujet : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES POUR LE CONTRÔLE DE LA DENGUE EN GUADELOUPE

Tours, le : 30 juin 2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse : P. Brand



Vu et
Transmis :
Le Doyen

30 juin 2022



COHEN MORGAN

N° 39

TITRE DE LA THÈSE

Etat des lieux et perspectives pour le contrôle de la dengue en Guadeloupe.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La dengue est une infection virale causant des épidémies tous les trois à cinq ans en Guadeloupe et dans de nombreux pays tropicaux. Elle se manifeste généralement par un syndrome grippal bénin, mais peut évoluer selon le contexte épidémiologique vers des formes sévères pouvant engager le pronostic vital. Elle est devenue en quelques décennies un problème mondial de santé publique. Elle est transmise par des espèces de moustiques invasives, et elle commence à s'installer en Europe. Les épidémies sont principalement dues à la transmission interhumaine du virus par les moustiques *Aedes aegypti*, très présents en milieu urbain. Réduire les populations de moustiques et empêcher les piqûres sont les moyens les plus efficaces pour bloquer la transmission du virus. La vaccination contre la dengue, bien qu'existante, n'est pas recommandée par les autorités de santé en France en raison d'un risque de dengue sévère chez les personnes naïves de l'infection. Les différentes méthodes de lutte anti-vectorielle passées en revue, doivent être utilisées de concert afin d'être efficaces. L'infection s'installe dans un nombre croissant de pays (endémicité). En réponse, de nouvelles méthodes de lutte antivectorielle sont en cours de développement et de déploiement pour tenter d'inverser la tendance actuelle. La dernière épidémie de dengue en Guadeloupe (2019-2021) a battu tous les records, ainsi que dans d'autres îles françaises. Les innovations, et notamment la technique de l'insecte stérile, suscitent beaucoup d'espoir afin d'arriver au contrôle de la dengue en complément des mesures de protections individuelles.

MOTS-CLÉS : Dengue, Vecteur, Arbovirose, Epidémie, Lutte anti-vectorielle

JURY

PRÉSIDENT : M. Gilles THIBAUT, Professeur des Universités, UFR Pharmacie-Tours ; Praticien hospitalier, CHRU - Tours

MEMBRES : M. Denys BRAND, Professeur des Universités, UFR Pharmacie - Tours

M. Julien MARLET, Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR Pharmacie - Tours

M. Guillaume DEQUIN, Docteur en pharmacie - Paris

SOUTENUE LE 30 JUIN 2022 A LA FACULTE DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS » DE TOURS