

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Cécile BOCQUEHO

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mai 2018

Expansion d'*Aedes albopictus* :
Problème de Santé Publique et moyens de prévention.

Président : Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur de Virologie

Membres du jury :

Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de Conférences de Parasitologie, directrice
de thèse

Mr Emmanuel FOUCAUD, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Merci à Madame Nidia ALVAREZ-RUEDA

de m'avoir aidé à trouver le sujet de cette thèse et d'avoir accepté d'en être la directrice.

Merci à Madame Berthe-Marie IMBERT

d'avoir accepté de présider la soutenance de thèse.

Merci à Monsieur Emmanuel FOUCAUD

d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir tant appris et fait aimer ce métier depuis ma 2^{ème} année d'étude.

Merci à toute l'équipe du Service des Maladies Infectieuses (7^{ème} aile ouest) de l'Hôtel Dieu de m'avoir permis de faire mon stage d'été dans ce service, ces 3 mois ont grandement aidé aux débuts de la rédaction, leur soutien et leur avis ont beaucoup compté. Petite dédicace à Albane, Morane et Hervé sans qui les pauses café auraient été moins drôles.

Un immense merci à Ophélie qui a fait un superbe travail de graphisme pour la réalisation du flyer.

Merci à mes parents pour leur soutien, dans les moments d'euphorie comme dans les plus difficiles.

Merci à Marc, Laure et Gildas de m'avoir écouté aussi patiemment parler de cette thèse pendant sa rédaction.

Merci à Thomas pour son soutien, ses encouragements, ses conseils, son aide et sa grande patience pour la mise en page de cet écrit.

Merci aux amis, à la Team officine.

Merci à la Pharmacie Poirier-Thouzeau de m'avoir laissé du temps libre pour terminer la rédaction de ce manuscrit.

Table des Matières

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduction | 7 |
| Chapitre 1 | 9 |
| Distribution géographique d' <i>Aedes albopictus</i> | 9 |
| I) Sa découverte | 10 |
| II) Son expansion à travers le monde | 10 |
| III) En France..... | 16 |
| III) Raisons de son expansion..... | 19 |
| 1) Le climat, la mondialisation, les échanges commerciaux, les voyages..... | 19 |
| 2) Une grande capacité d'adaptation | 20 |
| 3) Les conditions d'implantation | 21 |
| Chapitre 2 | 22 |
| Description entomologique d' <i>Aedes albopictus</i> | 22 |
| I) Généralités | 23 |
| 1) Classification zoologique des moustiques..... | 23 |
| 2) Importance des moustiques dans les écosystèmes | 25 |
| II) Caractéristiques morphologiques du genre <i>Aedes</i> | 27 |
| 1) Structure générale..... | 27 |
| 2) Structure interne | 29 |
| 3) Les différentes espèces | 30 |
| 4) Différences entre les deux sexes..... | 30 |
| III) Cycle biologique | 31 |
| 1) La reproduction | 31 |
| 2) Lieu de ponte | 31 |
| 2) Développement..... | 32 |
| a) Les œufs..... | 34 |
| b) Les larves | 34 |
| c) Les nymphes | 35 |
| d) L'émergence | 35 |
| e) Le cycle de l'adulte..... | 35 |
| 4) La diapause..... | 36 |
| IV) Agressivité d' <i>A. albopictus</i> | 36 |
| 1) La recherche du repas sanguin | 36 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3) La piquête | 37 |
| 3) La transmission vectorielle..... | 38 |
| Chapitre 3..... | 41 |
| Stratégies de lutte et de prévention vis-à-vis des pathologies..... | 41 |
| I) Les principales arboviroses transmises par <i>Aedes albopictus</i> | 42 |
| 1) Epidémiologie..... | 42 |
| 2) Caractéristiques virologiques | 42 |
| 4) Les maladies transmises par <i>A. albopictus</i> | 44 |
| a) La maladie Zika | 44 |
| b) La Dengue..... | 47 |
| c) Le Chikungunya | 49 |
| d) La Fièvre jaune | 50 |
| 5) Zones à risque pour ces maladies | 52 |
| a) La maladie Zika | 52 |
| b) La Dengue..... | 53 |
| c) Le Chikungunya | 53 |
| d) La Fièvre jaune | 53 |
| 6) Conclusion..... | 53 |
| II) Prévention du pharmacien, Conseils, Trousse de secours,..... | 55 |
| 1) Conseils généraux aux voyageurs | 55 |
| 2) Conseils spécifiques | 56 |
| a) Les règles Hygiéno-diététiques. | 56 |
| b) La prévention des diarrhées | 57 |
| c) Les vaccins | 58 |
| d) Détecter une infection en retour d'un voyage | 59 |
| La trousse de secours type | 60 |
| 3) Conseils spécifiques vis-à-vis d' <i>Aedes albopictus</i> | 61 |
| 4) Rédaction d'un flyer de conseils aux voyageurs destiné aux pharmacies de ville | 64 |
| III) Lutte anti-vectorielle, prévention collective, insecticides | 67 |
| 1) La protection individuelle | 67 |
| a) Protection mécanique | 67 |
| b) Protection par produits cutanés..... | 68 |
| c) Protection par produits insecticides..... | 70 |

| | |
|-----------------------------------------------|----|
| 2) Protection collective | 71 |
| a) Limiter les eaux stagnantes..... | 71 |
| b) Limiter la transmission de la maladie..... | 71 |
| c) Lutte contre les œufs..... | 72 |
| d) Lutte contre les larves..... | 72 |
| IV) Stratégies futures, recherches | 75 |
| 1) Irradiations | 75 |
| 2) Infections microbiennes | 76 |
| 3) Manipulations génétiques..... | 77 |
| Conclusion..... | 80 |
| Annexes..... | 81 |
| Bibliographie..... | 89 |

Tables des figures

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 Distribution géographique dans son aire d'origine l'Asie du Sud-Est. | 11 |
| Figure 2 Distribution géographique d'Aedes albopictus aux Etats-Unis | 12 |
| Figure 3 Distribution géographique d'Aedes albopictus dans le monde | 12 |
| Figure 4 Distribution géographique d'Aedes albopictus en Europe | 13 |
| Figure 5 : Carte de France représentant les territoires où le moustique tigre est présent . | 16 |
| Figure 6 Répartition géographique des différentes situations par département | 17 |
| Figure 7 Caractéristiques morphologiques générales des moustiques | 25 |
| Figure 8 Tête et pièce buccales d'Aedes albopictus | 27 |
| Figure 9 Thorax et griffes d'Aedes albopictus | 28 |
| Figure 10 Photographie d'Aedes albopictus | 29 |
| Figure 11 Tube digestif d'Aedes albopictus | 30 |
| Figure 12 Schéma du cycle de développement du moustique tigre | 33 |
| Figure 13: Diagramme des différents stades du moustique tigre | 33 |
| Figure 14: Photos des différents stades du cycle d'A. albopictus. De gauche à droite: oeufs de moustique, larve de moustique, nymphe de moustique, femelle de moustique | 34 |
| Figure 15 : Carte de répartition des pays touchés par le virus Zika et sa diffusion | 45 |
| Figure 16 Carte de la répartition de la Dengue à travers le monde | 47 |
| Figure 17 : Carte représentant la maladie du Chikungunya à travers s le monde | 49 |
| Figure 18 Répartition géographique de la Fièvre jaune dans le monde | 51 |
| Figure 20 : Flyer de conseils aux voyageurs recto | 65 |
| Figure 21 : Flyer de conseils aux voyageurs verso | 66 |
| Figure 22 : Fiche technique sur le Bti | 74 |
| Figure 23 : Schéma du mécanisme d'action du CRISPR-9 | 79 |

Tables des tableaux

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 Présence d'Aedes albopictus dans le monde..... | 15 |
| Tableau 2 Classification Zoologique du moustique tigre | 23 |
| Tableau 3 : Tableau des points communs entre plusieurs espèces de moustiques..... | 40 |
| Tableau 4: Tableau des différences entre plusieurs espèces de moustiques | 40 |
| Tableau 5 : Tableau d'une trousse à pharmacie type | 60 |
| Tableau 6 : Tableau des produits répulsifs recommandés en fonction de l'âge..... | 68 |
| Tableau 7 : Tableau des moyens de préventions et d'efficacité contre les moustiques | 69 |

Liste des abréviations

Bti : *Bacillus thuringiensis*, variété *israelens*

BTI: Biotechnology Institute

CRISPR: Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats

CVI : Centre du voyageur International

DCI: Dénomination Commune Internationale

DDT: Dichlorodiphényltrichloroéthane

DENV : Virus de la Dengue

EPA: Environmental Protection Agency

GPS: Global Positioning System

HCB: Haut Conseil des Biotechnologies

HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

InVS: Institut de Veille Sanitaire

SRO : Soluté de Réhydratation Orale

Introduction

Parmi les 3 546 espèces de moustiques recensées sur terre, seulement une centaine pique l'Homme mais est désormais la première cause de décès dans la monde avec près d'un million de mort par an. Au cours du siècle dernier, l'augmentation des mouvements humains et la mondialisation du commerce ont facilité l'établissement de plusieurs espèces de moustiques hautement envahissantes dans de nouvelles régions géographiques, avec des conséquences environnementales, économiques et sanitaires concomitantes. Le moustique tigre d'Asie, *Aedes albopictus*, est un moustique extrêmement envahissant et agressif qui pique la journée et qui représente une menace majeure pour la santé publique dans toute son aire de répartition.

L'objet de mes travaux de thèse d'exercice porte sur la description actuelle de connaissances sur les moustiques vecteurs de maladies chez Homme, en particulier l'espèce *Aedes albopictus*. Ce moustique fait régulièrement parler de lui du fait de son adaptation rapide dans un milieu ainsi que de sa capacité à transmettre de nombreuses maladies.

Malgré leur apparence chétive, les moustiques s'adaptent peu à peu à tout environnement et sont présents sur tous les continents du globe (sauf en Antarctique). Des maladies vectorisées par ces derniers, qui étaient en régression par le passé, sont aujourd'hui en recrudescence (Dengue et Zika). Des chercheurs tentent de limiter leur propagation en imaginant des moyens de lutte inédits comme l'utilisation de la bactérie *Wolbachia* pour rendre une génération de moustique stérile. La génétique est aussi sur le devant de la scène pour lutter, le système CRISPR-cas9 nouvellement découvert pourrait révolutionner non seulement la lutte contre les moustiques mais pourrait également soigner des maladies jusqu'ici incurables.

A l'heure de la mondialisation où les transports et les voyages entre les continents se font de plus en plus facilement, rapidement et en grand nombre, l'infestation et la colonisation par les moustiques porteurs de maladies sont fortement facilitées. De ce fait, la prévention est primordiale afin de permettre l'instauration de bonnes pratiques parmi les populations permettant de limiter la colonisation et la transmission de maladies vectorielles.

Les conseils aux voyageurs prennent de plus en plus d'importance, c'est une question de santé publique. Le pharmacien a un rôle majeur dans la dispensation de conseils, d'adresses et

de préparation de la trousse de secours, c'est pourquoi une partie de cette rédaction est dédiée à ce rôle.

De plus, à l'heure où le numérique devient un outil important, des applications aux voyageurs permettent d'avoir les informations de prévention à portée de main et de façon rapide.

Ayant à cœur de promouvoir les conseils et, après entretien au quai Tourville, centre du voyageur du CHU de Nantes, les informations mises à disposition en officine me parurent insuffisantes, une synthèse de plusieurs sources me parut donc indispensable pour créer un flyer court mais concis à mettre à disposition des futurs voyageurs dans les officines.(1) (2) (3)

Chapitre 1

Distribution géographique d'*Aedes albopictus*

I) Sa découverte

De nombreuses espèces de moustiques figurent parmi les ravageurs les plus envahissants au monde. Ils ont une longue histoire d'introduction à médiation humaine qui a entraîné la propagation d'épidémies majeures telles que le paludisme, la dengue et le Zika, ainsi que l'établissement de moustiques envahisseurs nuisants. Le moustique tigre d'Asie, *Aedes albopictus* a été décrit pour la première fois par Skuse en 1894 dans un article intitulé « The banded mosquito of Bengal ». Il fut appelé *Culex albopictus* lors de cette première description et fut catalogué comme un insecte extrêmement nuisible dans la ville de Calcuta (Skuse, 1894). Il est considéré comme l'un des moustiques les plus envahissants au monde. *A. albopictus* est originaire d'Asie tropicale et subtropicale et de plusieurs îles du Pacifique occidental et de l'océan Indien. Son mouvement initial de l'Asie du Sud-Est vers la péninsule indo-malaise et l'océan Indien pourrait avoir résulté de l'augmentation de la migration humaine aux 17^{ème} et 18^{ème} siècles, avec le commerce international, en particulier ceux de pneus usagés et du bambou ornemental, ce qui a facilité sa diffusion mondiale au XX^e siècle.

(3) (4) (5) (6) (7)

II) Son expansion à travers le monde

Les populations d'*A. albopictus* sont génétiquement apparentées. La compréhension de la façon dont ils ont été introduits dans de nouvelles régions du monde est importante pour les contrôler et évaluer leur risque de transmission de maladies vectorielles. Une étude récente a analysé la distribution et les caractéristiques de populations de moustiques tigres dans la région Indo-Pacifique (figure1) permettant de comprendre leur migration et leur installation dans cette région du globe. L'analyse d'un large éventail de populations d'*A. albopictus* a permis d'explorer les patrons génétiques et étudier la probable voie d'invasion par l'Australasie. Des groupes de moustiques génétiquement proches sont présents dans toute cette région. Certaines populations géographiquement éloignées sont étroitement apparentées, probablement en raison de mouvements associés à l'homme. Ainsi, *A. albopictus* a probablement colonisé la Nouvelle-Guinée depuis l'Asie du Sud-Est, avant de se propager aux

îles Salomon via la Nouvelle Guinée (Papua) ou l'Asie du Sud-Est. En revanche, les populations des îles australiennes de Torres ont été introduites à partir de l'Indonésie.

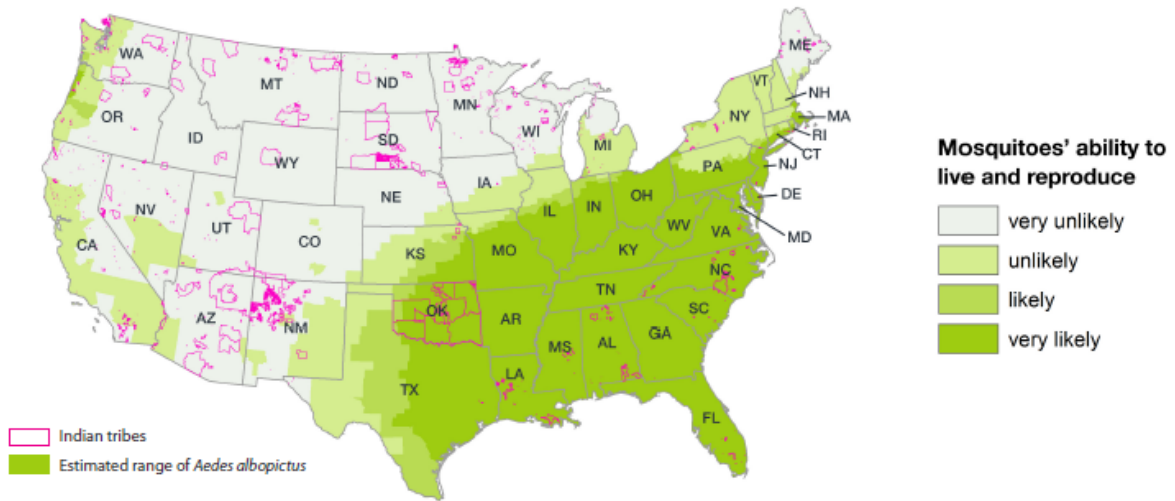


Figure 1 Distribution géographique dans son aire d'origine l'Asie du Sud-Est. (8)

C'est à la fin des années 1970 qu'a débuté une phase d'expansion vers tous les autres continents, tels que l'Amérique, l'Afrique et l'Europe (5) (7). Le commerce international massif des pneus usagés et des décorations végétales « lucky bamboo » sont à l'origine de la dispersion et de la progression de ce moustique.

Le moustique fut notifié pour la première fois aux Etats-Unis en 1983 et son implantation durable a commencé au Texas en 1985 (Reiter & Darsie, 1983). Actuellement, une trentaine d'états est colonisée (figure 2). Sur le reste du continent américain, il s'est installé dans plusieurs pays notamment au Brésil dès 1986, ainsi qu'au Mexique en 1988 et les îles des caraïbes. Dans les Caraïbes, il fut signalé en République Dominicaine en 1993 puis à la Barbade et aux îles Cayman en 1997. En 1995, des populations sont décrites au Guatemala, Honduras et le Salvador. En 1997, un foyer est détecté en Bolivie, en Colombie amazonienne, au Paraguay et en Argentine (en 1998), au Panama (2002) et au Nicaragua (2003). (Figure 3)

Indian Tribes and Estimated Potential Range of *Aedes albopictus* in the United States, 2017*



The estimated range of *Aedes. albopictus* on this map represents:

- CDC's best estimate of the potential range of *Aedes. albopictus* in the contiguous United States.
- Areas where *Aedes. albopictus* mosquitoes are or have been previously found.

*The estimated range map has been updated from a variety of sources. This map represents CDC's best estimate of the potential range of *Aedes. albopictus* in the contiguous United States. This map is not meant to represent risk for spread of disease.

For more information about CDC's 2017 maps of estimated ranges of *Aedes. aegypti* and *Aedes. albopictus* in the contiguous United States, please visit <http://www.cdc.gov/zika/vector/range.html>.

DATA SOURCES:

Estimated range of *Aedes. albopictus* and *Aedes. aegypti* in the United States, 2017: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD), September 2017.

Tribal lands boundaries: U.S. Census Bureau 2010, 2013.

(See Johnson TL et al. Modeling the environmental suitability for *Aedes (Stegomyia) aegypti* and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Dipter: Culicidae) in the contiguous United States. *Jr Med Entomol.* Sept. 2017;[ahead of print].)

National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases



CS283347

Figure 2 Distribution géographique d'*Aedes albopictus* aux Etats-Unis (9)

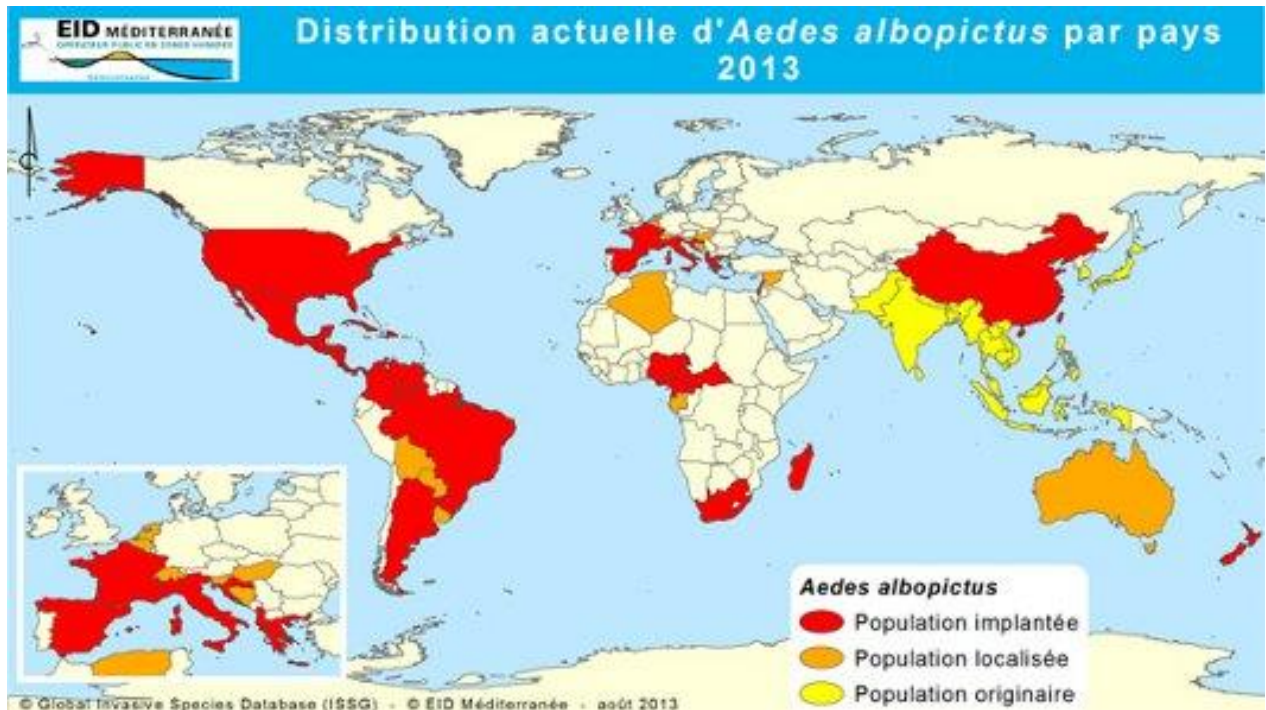


Figure 3 Distribution géographique d'*Aedes albopictus* dans le monde (10)

En Afrique, *A. albopictus* fut rapporté pour la première fois en Afrique du Sud en 1989 où des mesures de démoustication empêchèrent son implantation. En 1991, un foyer de prolifération très important fut détecté au Nigéria. En 2000 c'est au tour de l'Afrique centrale, notamment le Cameroun où *A. albopictus* a été enregistré et d'où il s'est développé rapidement au sud du pays, atteignant les pays limitrophes que sont la Guinée Equatoriale et le Gabon. En Afrique du Nord, il fut détecté pour la première fois en Algérie en 2010 mais son installation effective n'a été constatée qu'en 2015 au nord-ouest du pays (Izri et al., 2011 ; Benallal et al., 2016). Le Maroc a également rapporté son installation en 2016 (Bennouna et al., 2016).

A. albopictus, s'est installé en Europe en 1979. Il a été décrit pour la première fois en Albanie (Adhami and Reiter, 1998). Sa propagation à travers le continent a été rapide, car il est recensé actuellement dans 26 pays européens et a été à l'origine de plusieurs épidémies virales (REF) (figure 4).

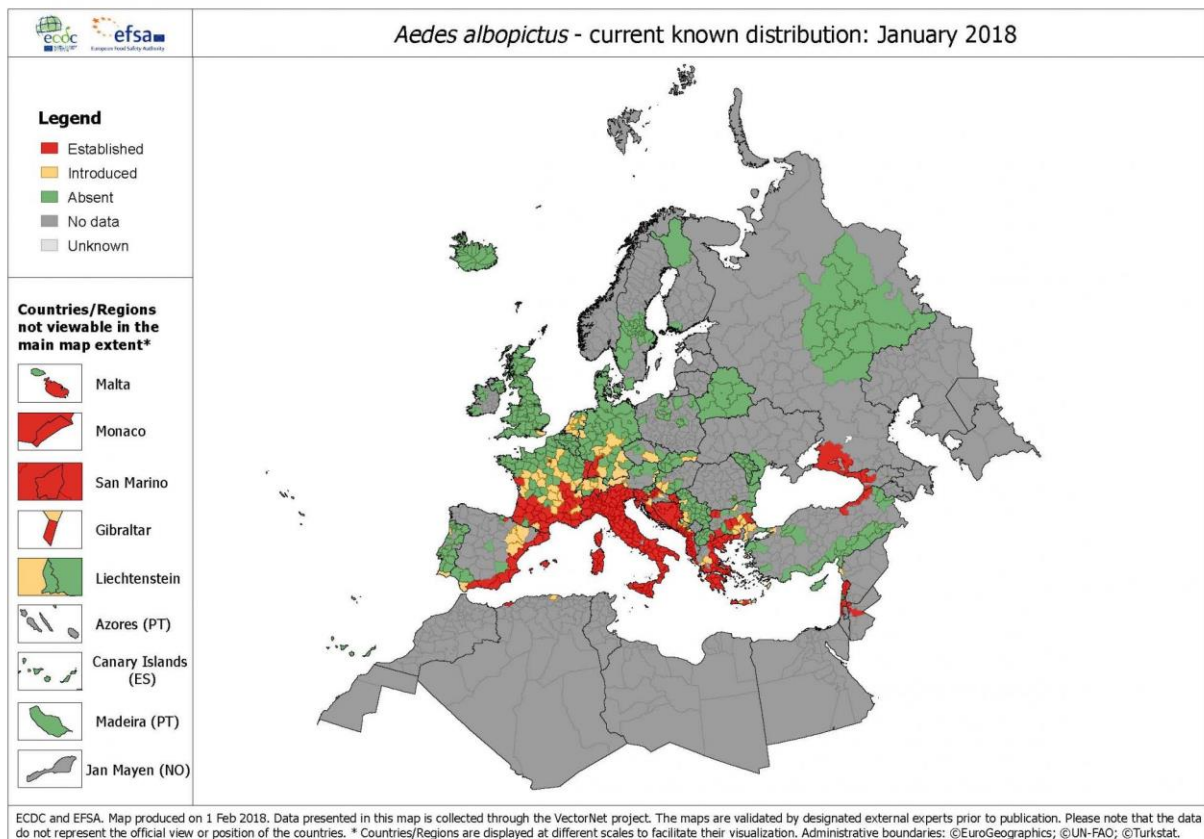


Figure 4 Distribution géographique d'*Aedes albopictus* en Europe (11)

A. albopictus a gagné l'Europe à cause notamment de l'absence de services de démoustication dans certains pays. Le transport terrestre à travers les réseaux routiers européens ainsi que des conditions favorables de propagation sont en grande partie la source de propagation du moustique (6)(12). *Aedes albopictus* a commencé son expansion en Europe il y a 4 décennies en suivant les réseaux routiers. A ce jour il a colonisé tous les continents du globe à l'exception de l'Antarctique. Il semble démontrer une adaptation de reproduction même avec des climats plus froids ce qui explique son expansion vers le Nord. (13)

Il est repéré pour la première fois en Europe dans l'année 1979 en Albanie puis en 1990 en Italie. Depuis il s'étend du nord au sud dans d'autres pays méditerranéens.

Dans les années 2000 il a été repéré en Belgique, un an plus tard il est signalé au Montenegro.

En 2003 un premier signalement de sa présence a lieu en Suisse du Sud, aboutissant à la mise en place de pièges pondoires. Au cours de la même année il est repéré en Grèce, son introduction venant sûrement de bateaux en provenance de l'Albanie ou de l'Italie.

En 2004 une première observation a lieu en Espagne et des larves sont collectées dans des toilettes d'une zone forestière en Croatie.

En 2005 *Aedes albopictus* continue son expansion au sein de l'Europe, il est repéré aux Pays-Bas, en Slovénie (sans doute colonisée via le réseau routier depuis le Nord-Est de l'Italie) ainsi qu'en Bosnie-Herzégovine où un 1^{er} enregistrement est effectué à la fin de l'été.

En 2007 il est observé en Allemagne et en 2012 un premier rapport de présence est signalé en République Tchèque. (14) (15) (16)

En résumé *Aedes albopictus* est présent sur chaque continent (Tableau 1).

| Continent | Etabli | Non établi |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Europe | Albanie, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, France (+Corse), Géorgie, Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie (+ Sardaigne, Sicile, Lampedusa et autres îles), Malte, Monaco, Monténégro, Roumanie, Russie, Saint-Martin, Espagne, Suisse, Turquie, Cité du Vatican. | Autriche, Belgique, République Tchèque, Pays-Bas, Serbie, Slovaquie |
| Moyen-Orient | Israël, Liban, Arabie saoudite (à confirmer), Syrie, Yémen (à confirmer) | |
| Asie et Australasie | Australie (détroit de Torres uniquement), Japon, nombreuses îles du Pacifique et de l'océan Indien, Asie du Sud | Nouvelle-Zélande |
| Amérique centrale et du Nord, Caraïbes | Belize, Iles Caïmans, Costa Rica, Cuba, El Salvador, Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique, Nicaragua, Panama, République dominicaine, Etats-Unis | Barbade, Trinidad |
| Amérique du Sud | Argentine, Brésil, Colombie, Paraguay, Uruguay, Venezuela | Bolivie |
| Afrique | Algérie, Cameroun, République centrafricaine, Guinée équatoriale, Gabon, Madagascar, Nigéria, République du Congo | Afrique du Sud |

Tableau 1 Présence d'*Aedes albopictus* dans le monde.

III) En France

Actuellement *Aedes albopictus* est implanté dans 40 départements du pays, majoritairement dans le sud de la France. (Figure 5)

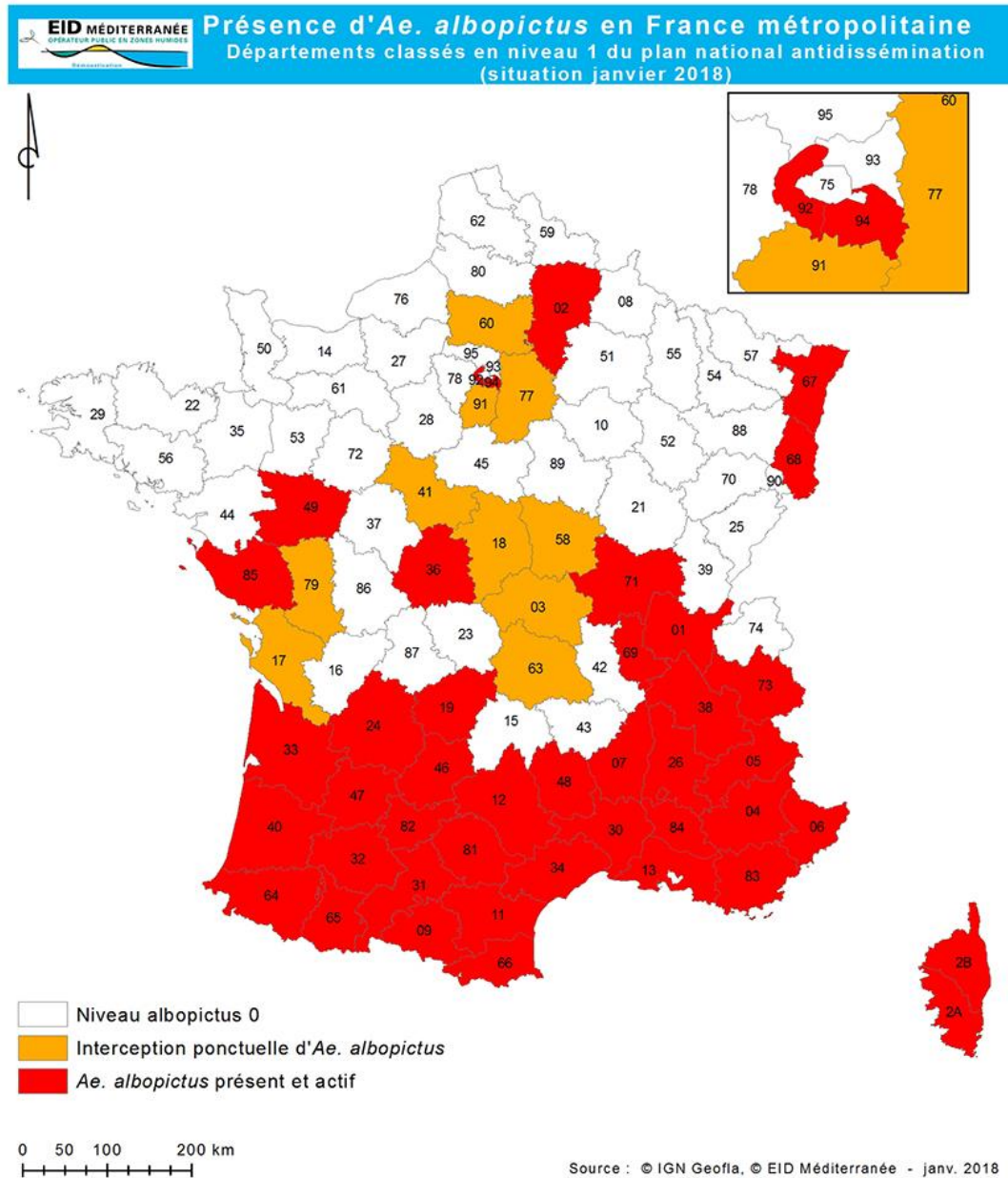


Figure 5 : Carte de France représentant les territoires où le moustique tigre est présent

(17)

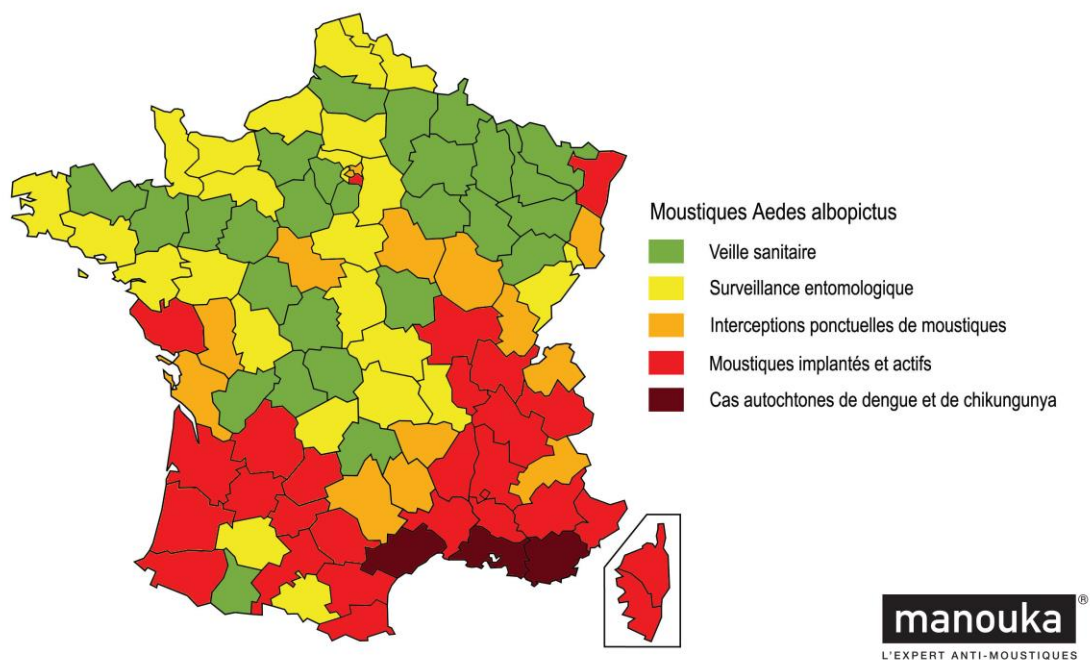


Figure 6 Répartition géographique des différentes situations par département (18)

En France métropolitaine une surveillance est organisée depuis les années 1999, depuis le premier signalement Normandie sur le site d'importation des pneus (figure 6). Entre 2002 et 2003 il y a une mise en place d'un réseau de surveillance entre les communes de Menton, Roquebrune-Cap-Martin et La Turbie. Cependant ce n'est que le 26 juillet 2004, à Menton (Alpes-Maritimes), dans un piège pondoir du jardin botanique Val Rahmed qu'*Aedes albopictus* est considéré comme définitivement implanté sur le territoire.

Après cette découverte il y eut un renforcement du réseau de pièges (90), mais tous les résultats restèrent négatifs. Ce n'est que le 13 juillet 2005, dans un piège pondoir du jardin botanique Val Rahmed que les premiers résultats positifs arrivèrent. Courant novembre 2005 6 communes sont envahies par le moustique : Menton (13/07/05), Roquebrune-Cap-Martin (16/09/05), Cap-d'Ail (23/11/05), Èze (23/11/05), Beaulieu-sur-Mer (23/11/05) et Nice (13/09/05).

A partir de 2006 la surveillance est renforcée dans le sud de la France, surtout dans les Alpes-Maritimes, pas moins de 23 communes du département sont touchées. Le moustique est également installé dans 31 communes de Haute-Corse.

Pour la première fois en 2007 *Aedes albopictus* est repéré dans le Var (communes de Fréjus et Sainte-Maxime) ainsi qu'en Corse-du-Sud (Solenzara, Porto-Vecchio).

Entre 2009 et 2010 on note une intensification de la colonisation par le prédateur. A partir de 2009 *Aedes albopictus* est présent dans les Bouches-du-Rhône dans deux quartiers de la ville de Marseille. Puis en 2010 il est présent sur toute la zone littorale comprise entre Menton et Marseille, la quasi-totalité des Alpes-Maritimes est colonisée (sauf les zones en altitude) ainsi qu'une grande partie du Var. Dans les Bouches-du-Rhône les communes d'Arles et d'Aix-en-Provence sont considérées comme ayant un degré d'implantation élevé. A ce moment la Haute-Corse est colonisée dans sa quasi-totalité, en Corse-du-Sud les régions de Porto et d'Ajaccio sont à présent elles aussi touchées et le département Alpes-de-Haute-Provence a été classé en niveau 1 suite à l'installation d'*Aedes albopictus* sur la commune d'Entrevaux.

En 2011 le Languedoc-Roussillon, le Vaucluse et les alentours d'Avignon sont colonisés. De plus Le Gard et L'Hérault sont classés en niveau 1 suite à la découverte de pièges pondoirs positifs à Saint-Ambroix, Nîmes et Montpellier. Bien que le front de colonisation progresse, peu des pièges positifs sont retrouvés jusqu'en région Rhône-Alpes et en Aquitaine. A cette date huit départements sont considérés comme endémiques : Alpes-Maritimes, Var, Haute Corse, Corse du Sud, Bouche du Rhône, Alpes-de-Haute-Provence, Rhône-Alpes, Languedoc-Roussillon, l'Aquitaine.

En 2012 s'ajoutent à la liste le Vaucluse et le Lot-et-Garonne, classés niveau 1. Le Rhône, l'Ardèche, l'Isère et la Drôme, l'Aude, les Pyrénées-Orientales, la Haute-Garonne et le Lot-et-Garonne font l'objet de signalements de nombreux foyers d'infestation.

1 an plus tard en 2013, huit nouveaux départements présentent localement des foyers infestants ; l'intégralité de l'Arc méditerranéen est envahi, la Gironde est pour la première fois détectée et le Rhône, l'Ardèche, l'Isère et la Drôme au nord, l'Aude, les Pyrénées-Orientales, la Haute-Garonne et le Lot-et-Garonne à l'ouest sont classés niveau 1.

En 2014 sont classées niveau 1 : La Gironde, La Savoie et La Saône-et-Loire.

En 2015 la colonisation est constatée dans les départements du Sud-Est, à proximité de Créteil et de Strasbourg ainsi qu'en Vendée. Sont classés niveau 1 : le Bas-Rhin, le Tarn, le Tarn-et-Garonne, les Pyrénées-Atlantiques, les Landes, le Lot, la Dordogne, la Vendée, le Val-de-Marne et l'Ain. (19) (20)

III) Raisons de son expansion

1) Le climat, la mondialisation, les échanges commerciaux, les voyages.

Sa conquête invasive a commencé après la guerre du Vietnam, avec l'intensification des échanges commerciaux entre les pays, essentiellement par le biais du commerce des pneus usagés. Erik Orsenna cite dans l'ouvrage « Géopolitique du moustique » : « *Les Aedes albopictus ont quitté l'Asie, sans doute vers 1980, lorsqu'un stock de vieux pneus s'est retrouvé quelque part au sud des États-Unis, au Texas ou au Nouveau-Mexique* » (Ed. Fayard).

En Europe, les premières descriptions du moustique ont été faites en Albanie. La présence abondante de ce moustique dans six villes du nord-est du pays, ainsi que sur un site de décharge publique de pneus usagés, localisé à 2 km du lieu d'habitation, furent difficiles à expliquer car le pays n'avait jamais eu d'importation de pneus usés. Les études sur le mode d'implantation montrèrent que le seul port maritime infesté était celui de Durrës, le principal point d'entrée de marchandises depuis la Chine qui était le principal partenaire commercial jusqu'à 1980. Le trafic routier depuis l'Albanie ou le trafic par ferry expliquent l'expansion du moustique vers la Belgique.

D'autres pays comme l'Italie ont été victimes de l'expansion du moustique car entre 1988 et 1995 l'Italie avait importé, en de multiples occasions, un total de plusieurs milliers de vieux pneus depuis des pays où l'on rencontre *A. albopictus* tels les USA, le Japon, Taïwan. Les données climatiques fondées sur des modèles mathématiques prévoient qu'*A. albopictus* présente une difficulté de survie en régions chaudes et sèches telles que sont les régions sud et les régions centrales montagneuses d'Italie. Cependant en 2003, le moustique est signalé dans plusieurs provinces montagneuses centrales du pays.

En France, l'apparition d'*A. albopictus* fut clairement rapportée au commerce de pneus en provenance des USA et du Japon. Sa propagation est en nette progression depuis sa première description en 2004 selon un mode principal de diffusion de proche en proche, appelée « en tâche d'huile ». Ce terme fait allusion à la dispersion des femelles moustiques via les transports de personnes (train, bus, voitures) principalement par voies routières autour des lieux d'implantation. D'autre part, le transport de marchandises peut contribuer au déplacement de stocks d'œufs pondus.

2) Une grande capacité d'adaptation

L'expansion massive de ce moustique n'aurait jamais pu complètement se faire si l'insecte n'avait pas adapté et diversifié ses sources de nourriture, notamment celles de la femelle. En effet, pour leur reproduction, les femelles se nourrissaient à l'origine exclusivement de sang animal, surtout celui des singes. L'homme ayant pénétré dans leur habitat a poussé l'*A. albopictus* à s'adapter génétiquement. Les femelles sont devenues en partie anthropophiles. Les processus de déforestation massifs ont entraîné des mutations adaptatives. Face à cette réduction de leur habitat et de leurs sources de nourriture, les moustiques ont gagné les villes. *A. albopictus* a conservé un caractère anthropophile et zoophile, permettant d'expliquer son extrême capacité à s'adapter géographiquement. D'autre part, la capacité de leurs œufs à persister au sec a favorisé leur dispersion sur l'ensemble du globe. D'autres facultés adaptatives de ce redoutable vecteur sont sa forte plasticité écologique et sa capacité à entrer en diapause. Cela a permis à l'insecte de s'adapter à des régions éco-climatiques contrastées (Bonizzoni et al., 2013).

Le moustique tigre effectue une diapause (ou hibernation) durant l'hiver. Les femelles pondent des œufs qui ne continueront leur cycle qu'au retour d'un climat favorable. Cette adaptation biologique fait que la population peut survivre au froid et à la sécheresse, permettant ainsi leur dispersion via le transport de toute sorte de récipients vidés de leur eau (21)(5). L'œuf d'*A. albopictus* peut résister à une température de -10°C ; fait important, on sait maintenant qu'au-delà de 24 heures à cette température, les œufs ne sont plus viables. Cela permet de préciser les limites de latitude au-delà desquelles l'expansion de ce moustique n'est plus possible. Ainsi, le concept de réchauffement climatique n'est pas aujourd'hui une clé de l'expansion d'*A. albopictus*, car les changements durables des températures moyennes à l'échelle planétaire ou locale modifieraient son aire de répartition en favorisant son expansion vers le nord.

De plus, grâce à sa grande plasticité écologique et physiologique il s'adapte rapidement aux environnements nouvellement colonisés car il est capable de coloniser aussi bien des gîtes larvaires naturels (trou d'arbre, bambous...) ou artificiels (vases, pneus, gouttières...). Il peut aussi bien piquer des hôtes animaux qu'humains : la colonisation d'environnements selvatiques (forêts) et anthropiques (relatif à l'activité humaine) est donc possible. En découle un rôle majeur en tant que vecteur pour répandre des arboviroses déjà épidémiques comme le virus de la Dengue, du Chikungunya, de la Fièvre jaune ou encore Zika. Grâce à ses

préférences trophiques il est capable d'assurer le transfert d'agents infectieux des animaux (sauvages ou domestiques) à l'homme (5).

3) Les conditions d'implantation

L'expansion d'*A. albopictus* à travers l'Europe ne se traduit pas forcément en épidémies virales. L'implantation du moustique et la transmission éventuelle de virus sont limitées par des conditions particulières, à savoir :

- Le climat tempéré, qui limite la multiplication de certains virus. Ainsi, les zones tropicales de la planète restent plus propices à la transmission de virus classiquement vectorisés par le moustique tigre.
- Les différents modes de vie de la population : en zone tempérée, les habitudes vestimentaires permettent l'utilisation plus régulière de vêtements couvrants par rapport aux zones tropicales. La vie en extérieur est également plus fréquente dans les régions tropicales, ce qui favorise le contact avec les moustiques diurnes.
- La mise en place de mesures de prévention et/ou d'éradication: l'absence de services de démoustication dans certains pays européens a favorisé l'expansion et l'implantation du moustique. De même que des zones urbaines mal entretenues (gouttières, vases et réservoirs d'eau stagnante) servent de gîtes larvaires.
- La densité de population : plus elle est importante, plus la transmission est probable et rapide.

L'installation du moustique pour la première fois dans une zone indemne est facilitée si les conditions environnementales de cette zone sont similaires à celles de la zone de provenance. Ainsi, la distance entre les sites d'origine (œufs) et les sites d'éclosion peut être considérée comme un facteur limitant de l'expansion, si ces sites ont des caractéristiques climatiques très différentes (adaptation). En bordure des zones colonisées, la progression annuelle de l'espèce est estimée inférieure à 50 kilomètres.

Chapitre 2

Description entomologique d'*Aedes albopictus*

1) Généralités

1) Classification zoologique des moustiques

La découverte, au début du XIXe siècle de la transmission du paludisme et de la fièvre jaune par les moustiques a déclenché un intérêt majeur dans la description et la classification de ces insectes. Malgré de nombreuses études, étonnamment peu de changements ont été faits dans la reconnaissance des genres de moustiques depuis Edwards en 1932. Actuellement, le nombre d'espèces formellement reconnues a doublé, passant de 1400 à près de 3200, le nombre de sous-genres valides est passé de 89 à 133 et le nombre de genres formellement reconnus n'a augmenté que de trente à trente-huit. La classification des moustiques parmi le règne animal est la suivante :

| Classification | |
|--------------------|-------------------------|
| Règne | Animal |
| Embranchement | Arthropodes |
| Sous-Embranchement | Antennates/Mandibulates |
| Classe | Insectes |
| Sous-Classe | Ptérygotes |
| Infra-Classe | Néoptères |
| Super-Ordre | Endoptérygotes |
| Ordre | Diptères |
| Sous-Ordre | Nématocères |
| Infra-Ordre | Culicomorphes |
| Famille | Culicidés |
| Sous-Famille | Culiciné |
| Tribu | Aedini |
| Genre | <i>Aedes</i> |
| Sous-genre | <i>Stegomyia</i> |
| Espèce | <i>Aedes albopictus</i> |

Tableau 2 Classification Zoologique du moustique tigre (22)

Les moustiques appartiennent à la famille *Culicidae*. Cette famille est un groupe important et abondant qui se rencontre dans les régions tempérées et tropicales du monde et bien au-delà du cercle polaire. La classification actuellement acceptée par la plupart des taxonomistes, comprend trois sous-familles à l'intérieur de la famille *Culicidae* : *Anophelinae*, *Culicinae* et *Toxorhynchitinae*. La sous-famille *Culicinae* est subdivisée en dix tribus établies par Belkin en 1962.(tableau 2)

La famille comprend 3 556 espèces, classées en deux sous-familles et 113 genres. La sous-famille *Anophelinae* a trois genres et la sous-famille *Culicinae* a 110 genres séparés en 11 tribus. Cet embranchement d'*Arthropodes* comprend tous les animaux à «des pieds articulés». Leur forme étant très variable, ils sont tous caractérisés par une organisation parfaitement symétrique et pourvus d'organes locomoteurs. Leur système nerveux est constitué d'un anneau ganglionnaire qui entoure l'œsophage et d'une chaîne ganglionnaire ventrale partant de cet anneau. Le corps des moustiques est constitué d'éléments ou segments identiques appelés métamères, reliés entre eux par des membranes souples.

Faisant partie du sous-embranchement *Mandibulata*, les moustiques ont une paire de mandibules, une paire d'antennes et un système respiratoire trachéen. Morphologiquement, le tégument du moustique se présente sous la forme de pièces rigides, appelées sclérites, articulées entre elles par des membranes souples. Le corps est divisé en trois segments : la tête, le thorax et l'abdomen. Ils ont trois paires de pattes et les pièces buccales sont externes.

D'un point de vue phylogénétique ces insectes ont une origine monophylétique, à partir d'un groupe d'arthropodes appelés les *Ptérygotes*. Ce groupe se caractérise par la présence d'un stade larvaire qui doit passer par plusieurs stades et dont la morphologie est plus au moins différente de la forme adulte. Ces larves ont souvent un mode de vie et un régime alimentaire tout autre que celui de l'imago (stade ultime ou forme adulte). D'un point de vue évolutif ces formes de larves ont montré une extrême capacité d'adaptation qui leur a permis le peuplement de tous les milieux (aquatique et terrestre). La principale caractéristique commune à ce super-ordre des *Mécoptéroïdes* est la présence d'une larve de type éruciforme ou vermiforme (ressemblant à la chenille) dont la métamorphose est complète (insectes holométaboles). (Figure 7)

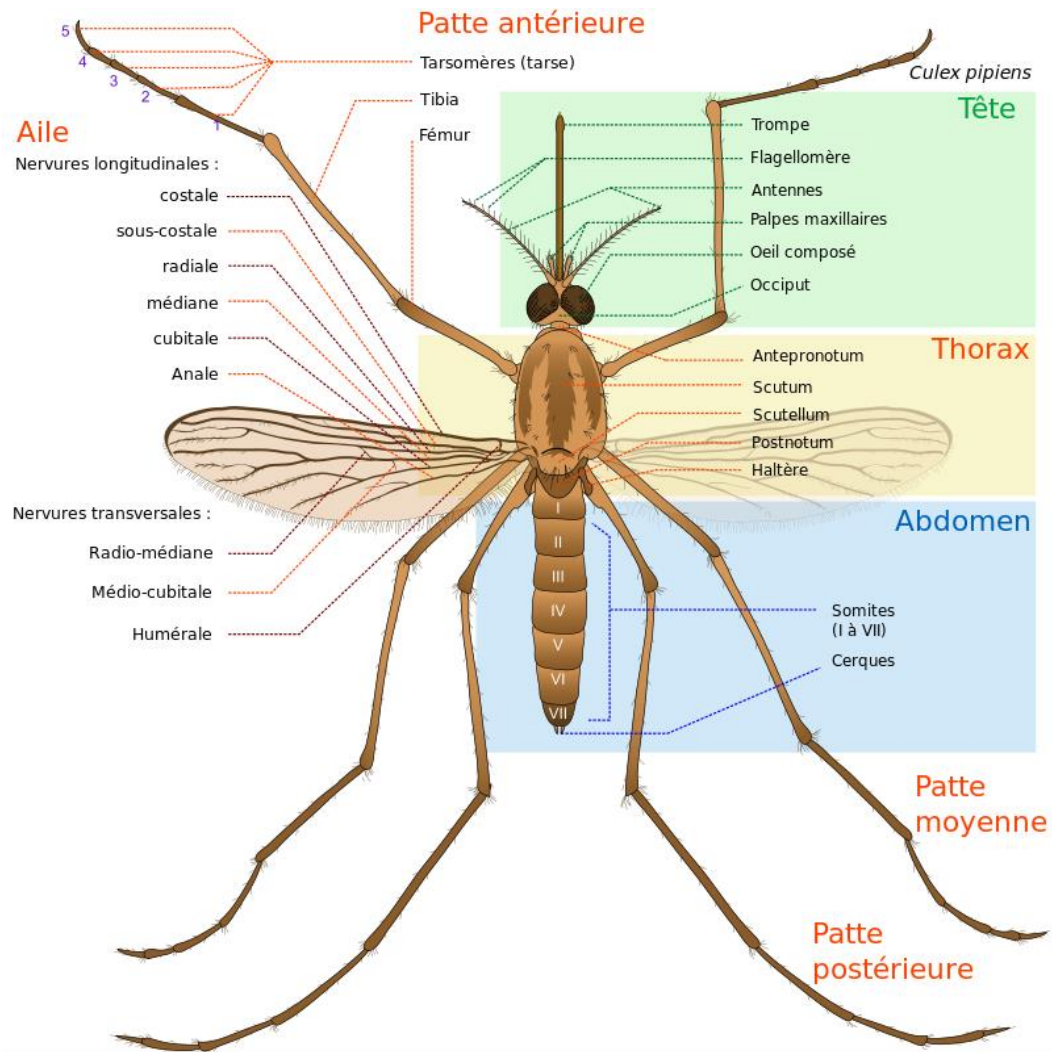


Figure 7 Caractéristiques morphologiques générales des moustiques(23)

2) Importance des moustiques dans les écosystèmes

L'importance écologique des insectes est très variable. Leur place est majeure en entomologie médicale humaine, vétérinaire et agricole. De très nombreuses espèces sont prédatrices, parasites, hématophages et vectrices de maladies très pathogènes.

- **Acteurs de la biocénose :**

Les moustiques ont leur place au sein de la chaîne alimentaire, nourrissant de nombreux prédateurs à différents stades de leur évolution ; à l'état de larve ils nourrissent les invertébrés aquatiques, les batraciens et les poissons. Au stade adulte, ils nourrissent de plus

gros prédateurs tels que les oiseaux, chauves-souris, grenouilles, araignées, lézards, libellules, etc. Pour les oiseaux migrateurs, les moustiques représentent l'une des sources principales d'énergie.

- **Dépolluants des systèmes aquatiques :**

Il a été démontré qu'au stade larvaire, les moustiques jouent le rôle de filtre dans les écosystèmes aquatiques. En effet, pendant leur développement aquatique, les micro-organismes transforment les déchets dans le milieu, les larves en contrepartie filtrent l'eau en la débarrassant des bactéries présentes. De cette façon les larves évitent l'eutrophisation, forme de pollution naturelle des écosystèmes aquatiques, en intervenant à la première étape de décomposition de l'azote organique en azote minéral.

- **Pollinisateurs :**

Se nourrissant de sucres végétaux pour pouvoir survivre et voler, les moustiques passent de fleurs en fleurs, en perdant en route, ce qui permet de polliniser les plantes et permettre leur fécondation. Ils participent au même titre que d'autres insectes à la pollinisation des végétaux mais de façon moins efficace que certains diptères.

- **Du labium des moustiques aux aiguilles médicales :**

La trompe des moustiques a inspiré les scientifiques pour produire les aiguilles médicales que nous utilisons actuellement. C'est leur efficacité pour provoquer des piqûres indolores qui a suscité l'intérêt de deux sociétés japonaises. A ce jour nos aiguilles médicales sont comme la trompe des moustiques : coniques. Plusieurs années de recherches ont été nécessaires pour mettre au point, en 2005, les aiguilles Nanopass 33. Elles sont fabriquées en Titane avec un diamètre externe et interne de respectivement 60 et 25 micromètres. Cette miniaturisation a permis de se rapprocher du diamètre de la trompe du moustique (30 à 40 micromètres), de passer d'une forme cylindrique à conique, mimant ainsi une piqûre de moustique au moment de l'injection avec une douleur quasi-inexistante (24) (25).

II) Caractéristiques morphologiques du genre *Aedes*

1) Structure générale

Les moustiques du genre *Aedes* appartiennent à la sous-famille *Culicinae*. Les moustiques de cette famille ont une taille qui varie entre 3 et 10 mm. *A. albopictus*, à sa taille adulte, mesure entre 1 et 5 mm, il ne dépasse pas plus d'un cm d'envergure (26).

Les caractéristiques principales de sa tête sont communes dans cette sous-famille *Culicinae* : deux yeux composés (absence des ocelles). Les antennes de cette sous-famille *Culicinae* sont plumeuses chez le mâle et glabres chez la femelle. Les palpes maxillaires ont un rôle sensoriel, et sont très longs et poilus chez le moustique mâle, et courts chez la femelle. Les pièces buccales forment, chez les culicidés, une trompe piqueuse mince et longue appelée proboscis (figure 9). Les structures principales, de la pièce buccale sont difficilement distinguables les unes des autres : les mandibules et les maxilles ont un rôle perforant essentiel pour *A. albopictus* en tant qu'hématophage. Le labre a un rôle perforant et aspirateur, le labium constitue généralement la partie la plus importante de la trompe, se repliant en une gouttière contenant les autres pièces buccales. Le labium reste souple et se cintre sans pénétrer la peau au moment de la piqûre. L'hypopharynx, est traversé par le canal salivaire et joue un rôle important chez les espèces hématophages vectrices de maladies car la plupart de micro-organismes y sont stockés avant la piqûre et l'inoculation. Grâce à ces éléments le moustique peut s'orienter dans l'espace, détecter des odeurs et piquer une proie.

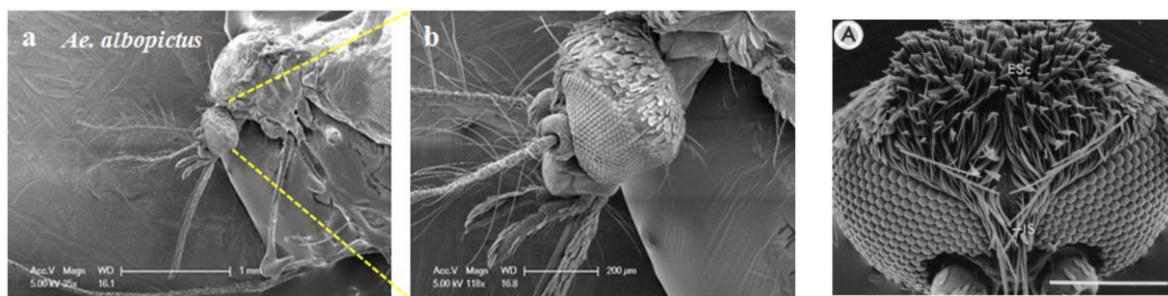


Figure 8 Tête et pièce buccales d'*Aedes albopictus* (27)

Le thorax est noir, délimité en son centre par une ligne blanche d'écailles longitudinale. Le mésothorax, le prothorax et le métathorax sont les trois parties constituant le thorax chez les insectes. Cependant, les diptères ont un mésothorax beaucoup plus développé par rapport aux deux autres parties, du fait du grand développement des muscles alaires des deux ailes antérieures fixées sur ce segment (figure 9). Chez les *Anophelinae* et les *Culicinae* (donc chez les *Aedes*), les ailes portent des écailles et des poils non seulement à la marge inférieure mais aussi tout au long des nervures. La répartition de ces agréments joue un rôle déterminant en morphologie systématique. Les trois paires de pattes se fixent sur chacun des trois segments thoraciques. La structure des pattes est commune à tous les insectes. Elle est constituée depuis la portion proximale par la hanche ou coxa, le trochanter, le fémur, le tibia et le tarse à 5 articles, dont la portion distale porte des griffes.

L'abdomen est la partie postérieure du corps et contient la plupart des organes de l'insecte. Il est formé de onze segments, huit sont visibles, les segments IX et X participent à la formation des armatures génitales (genitalia) dont la description joue également un rôle important en morphologie comparée et systématique. Chez les moustiques du genre *Aedes* il est pointu. Il est à noter qu'il augmente fortement de taille lorsque la femelle effectue un repas sanguin. Le corps et les pattes sont recouverts d'une alternance de rayures noires et blanches d'où son surnom de « moustique-tigre », son agressivité particulière y est aussi pour quelque chose dans ce surnom. (28) (29) (30) (5) (31) (2) (figure 10)

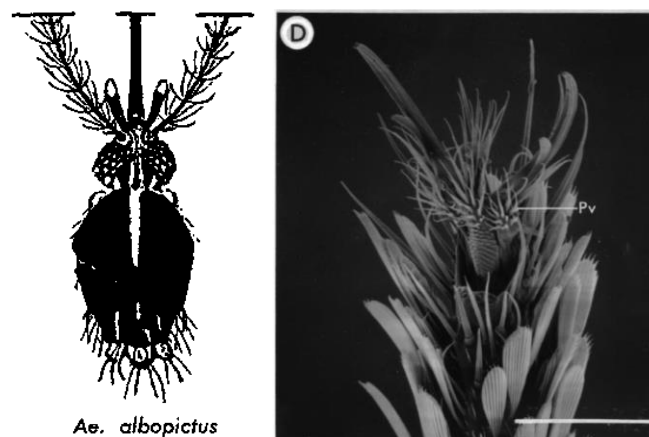


Figure 9 Thorax et griffes d'*Aedes albopictus* (32) (27)



Figure 10 Photographie d'Aedes albopictus (33)

2) Structure interne

Le tube digestif est constitué de trois parties : l'intestin antérieur, l'intestin moyen et l'intestin postérieur. La cavité buccale fait partie de l'intestin antérieur et est constituée par le pharynx et la pompe pharyngienne permettant l'absorption du sang. Le canal salivaire, lieu de passage de micro-organismes pathogènes, aboutit au pharynx. A la jonction se situe la pompe salivaire assurant l'excrétion de la salive au tout début de la piqûre. Les glandes salivaires sont situées en position latéro-ventrale du thorax.

A la suite du pharynx se trouve l'œsophage et le jabot, ce dernier est très allongé et s'étend jusqu'au 3ème ou 4ème segment abdominal. Le jabot sert de lieu de stockage des liquides autres que le sang et les sucres absorbés par le moustique. Un sphincter musculueux appelé proventricule permet le passage du sang de l'œsophage vers l'estomac.

L'estomac ou intestin moyen s'étend depuis le mésothorax jusqu'au 6ème segment abdominal. Il se laisse distendre considérablement lors des repas de sang dont le volume peut atteindre jusqu'à 10 mm³. A la jonction entre l'intestin moyen et l'intestin postérieur débouchent les 5 tubes de Malpighi, qui constituent l'appareil excréteur de l'insecte. L'intestin postérieur, est constitué successivement par l'iléon, le colon et l'ampoule rectale puis l'anus. (Figure 11)



Figure 11 Tube digestif d'*Aedes albopictus* (27)

Le système respiratoire est constitué de **trachées** en lien avec le milieu extérieur par des orifices **stigmatiques**. Le sang est incolore (hémocœle) chez les insectes et constitué de lymphes et de cellules nucléées. Le cœur est constitué d'un vaisseau longitudinal dorsal.

3) Les différentes espèces

Les moustiques du genre *Aedes*, « le chanteur » en grec, forment le cinquième genre de la famille des moustiques après les *Culex* et les *Anopheles*. Ce nom leur a été attribué en raison du bruit si spécifique qu'ils produisent durant leur vol (34). Il existe environ 260 espèces de moustique du genre *Aedes* sur la planète, les plus connues étant *Aedes caspius*, *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (27) (35). Les plus fréquentes en Europe étant : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, *Aedes japonicus*, *Aedes koreicu*, *Aedes atropalpus*, *Aedes trisetarius*.

4) Différences entre les deux sexes

Le mâle comme la femelle se nourrit de sucres végétaux, cependant seule la femelle devient hémaphage lors de la reproduction. Ainsi elle est la seule à se servir de ses pièces buccales pour piquer et potentiellement transmettre des virus. La femelle vit de 2 semaines à un mois et demi, selon les conditions extérieures tandis que le mâle meurt au bout de 3 semaines (27).

III) Cycle biologique

1) La reproduction

En général, la fécondation ne se produit qu'une seule fois au cours de la vie du moustique femelle. Pour qu'elle ait lieu il faut que la femelle soit mature, que la température et l'humidité soient favorables. La fécondation a souvent lieu entre des jeunes adultes. Les moustiques adultes (imagos) se regroupent en essaim à quelques mètres du sol au coucher du soleil pour aller féconder la femelle. Les moustiques s'accouplent le plus souvent en plein vol (36).

Malgré une seule fécondation, le cycle se répète jusqu'à la mort de l'animal car la femelle conserve le sperme du mâle récolté lors de l'accouplement, dans des spermathèques. Cette conservation se poursuit jusqu'à ce qu'elle trouve un hôte (Homme, mammifère, oiseau...) pouvant lui procurer le sang nécessaire à la maturation des œufs. En effet, bien que se nourrissant de sucres végétaux en temps normal, l'apport des protéines contenues dans le sang sont indispensables à la maturation des œufs. C'est au moment de la reproduction que la femelle devient hématophage, il s'agit d'un cycle gonotrophique.

Une fois le repas sanguin effectué, elle se met en quête d'un habitat humide pour les œufs (un trou d'arbre, une soucoupe de pot de fleurs, un pneu, etc.). La maturation dure en moyenne 48 heures, après quoi la femelle va pondre. Durant un mois ce cycle va se répéter environ 5 fois, avec en moyenne 150 œufs par ponte, la moitié étant composée de femelles. Le « repas de sang » ne sert qu'à la maturation des œufs (12) (37) (38) (39) (27) (40) (3) (41).

2) Lieu de ponte

Le cycle d'*A. albopictus* ressemble à celui des autres moustiques de son genre à une exception près : la ponte des œufs ne se fait pas à la surface de l'eau mais sur une surface solide proche de l'eau. Cette différence permet :

- Aux œufs de passer par tous les stades même en cas de sécheresse, ils survivent même si l'eau vient à manquer, provoquant une pause dans le cycle.
- Une grande résistance (3 à 9 mois), permettant une grande colonisation des terres. Leur déplacement pendant cette période de pause permet leur grande expansion.

Malgré une grande résistance à la sécheresse, l'eau est un élément indispensable au développement des œufs et au passage des stades successifs. Les œufs éclosent quasi instantanément au contact de l'eau et donnent naissance à des larves. Si cette dernière vient à manquer le cycle se met en pause et se remet en route lorsque l'humidité revient, mais seulement au bout d'un ou deux jours. Il faut donc un site retenant l'eau. La présence de feuilles mortes en décomposition aide au développement qui dure cinq à quinze jours suivant la température.

La ponte a lieu environ 48 heures après le repas sanguin de la femelle. Elle a lieu à proximité des eaux stagnantes naturelles (mare, étang, trou de rocher, d'arbre) ou artificielles (pneu, gouttière, pot de fleurs..). Cela peut aussi être sur des surfaces inondables (marécages, prairies...). En Europe le moustique tigre s'établit généralement dans les environs immédiats d'un habitat humain urbain ou péri-urbain. En général la ponte a lieu dans des eaux riches en matières organiques, pour apporter des sources organiques supplémentaires via les feuilles mortes, carcasses d'invertébrés... Ainsi que pour une meilleure tolérance de la toxicité des substances dissoutes accumulées, car ces dernières ont un effet grandement inhibiteur sur le développement larvaire. Bien qu'*Aedes albopictus* ait la capacité de se reproduire aussi bien dans des habitats naturels qu'artificiels il n'est pas connu pour se reproduire dans l'eau saumâtre ou salée. Les moustiques femelles utilisent des signaux sensoriels pour évaluer les gîtes de ponte et répondent à des stimuli spécifiques. (41) (12) (37) (38) (42) (27) (40) (43) (44) (45)

2) Développement

Le cycle de vie d'*A. albopictus* comprend ainsi deux milieux totalement différents : une phase aérienne ou terrestre, lieu de vie du moustique adulte et une phase aquatique lieu de développement depuis la ponte jusqu'à la libération de l'imago. Les moustiques sont des insectes holométaboles dont le cycle est décomposé en 4 phases de vie différentes : œuf, larve, nymphe et adulte. Les trois premiers stades sont exclusivement aquatiques (œufs-larves-nymphe), seul le dernier est aérien (adulte).

A. albopictus prospère dans les lieux humides tels que les retenues d'eaux, les bouteilles cassées, les pneus usagés, les zones d'eaux stagnantes, des pots de fleurs etc. Il faut une certaine température pour son développement, les changements climatiques en Europe sont

favorables à son expansion, en revanche les températures hivernales sont un frein (avec des limites potentielles entre 0°C et 5°C).

Le cycle « normal » du moustique dure de 10 à 15 jours. Au stade adulte la durée de vie varie de trois semaines à trois mois (41).(figures 12, 13 et 14)

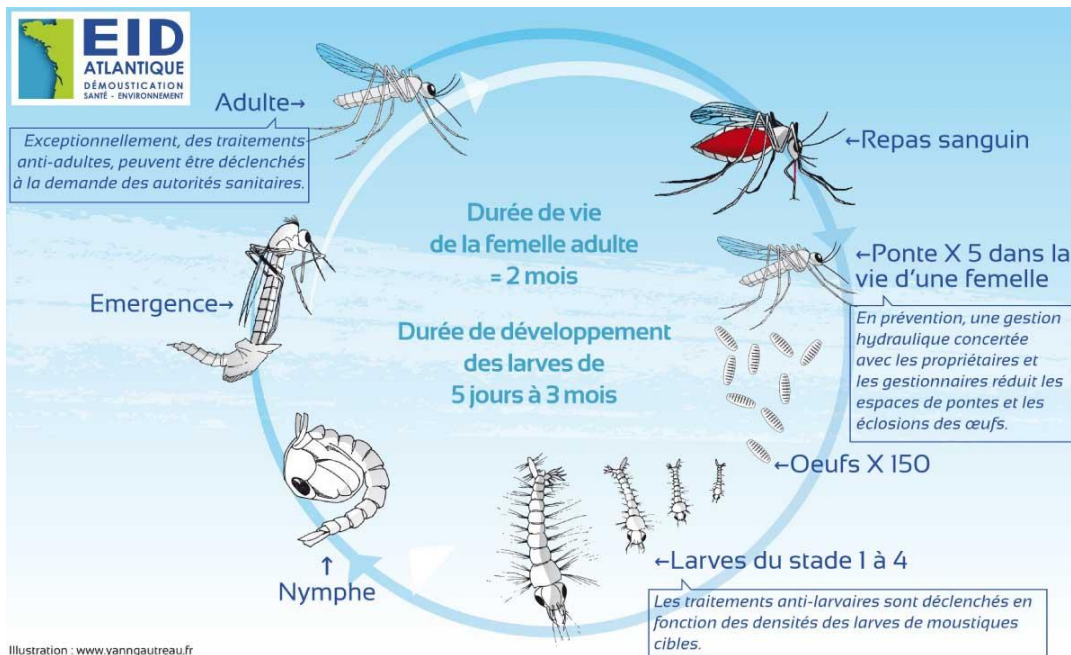


Figure 12 Schéma du cycle de développement du moustique tigre (39)

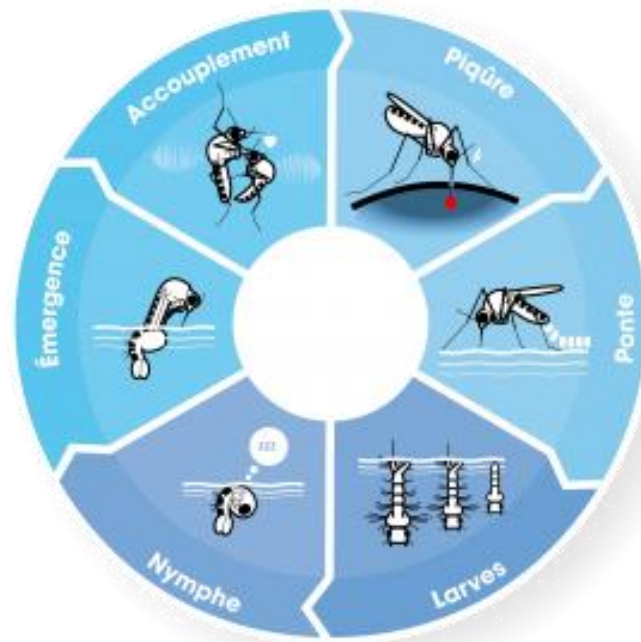


Figure 13: Diagramme des différents stades du moustique tigre (41)



Figure 14: Photos des différents stades du cycle d'A. albopictus. De gauche à droite: oeufs de moustique, larve de moustique, nymphe de moustique, femelle de moustique (41)

a) Les œufs

Les œufs du moustique tigre ont plusieurs caractéristiques. Ils sont presque invisibles à l'œil nu, mesurant environ 1 mm de longueur. Ils sont très résistants aux conditions de grande sécheresse, ou à l'hiver, pouvant survivre pendant plusieurs mois (diapause). Leur éclosion est quasi immédiate au contact de l'eau pour se transformer en stade larvaire. Ils sont pondus un par un ou en amas (nacelles). Suivant la fécondité de la femelle la totalité des œufs pondus pendant sa vie varie de 200 à 800 œufs. La survie des œufs dépend de plusieurs facteurs : le dessèchement, la prédation et le froid, chacun dépendant du lieu de ponte et de la saison. La ponte ayant lieu de mi-avril à décembre, le nombre d'œufs est plus élevé de mi-juillet jusqu'à la fin de l'automne. Par temps doux et pluvieux le nombre d'œufs augmente significativement. (12) (37) (38) (39) (27) (40) (3) (44) (46)

b) Les larves

C'est le deuxième stade de développement, il fait suite à celui des œufs après éclosion de ces derniers dans l'eau. Elles se développent exclusivement au niveau aquatique en quatre stades successifs, se nourrissant de bactéries, de planctons et filtrant l'eau. Elles sont de petite taille, environ 2 millimètres. Suivant les espèces et les conditions climatiques la durée de ce stade est variable ; allant de quelques jours à plusieurs semaines bien qu'en général les larves se transforment en moustique adulte au bout de 5-6 jours. Il a été montré que des températures

plus élevées entraînent une accélération du développement larvaire et par conséquent une augmentation de la population adulte. (41) (39) (47) (46)

c) Les nymphes

Succédant au stade larvaire, c'est une phase de transition pendant laquelle de grands changements physiologiques et morphologiques ont lieu. Deux à cinq jours plus tard, en fonction des conditions abiotiques, le stade adulte apparaît. La nymphe est en général sous une forme recroquevillée à la surface de l'eau, c'est un stade mobile dont les mouvements se font par le déploiement de l'abdomen. Les larves ne s'alimentent pas car au cours de ce stade le canal alimentaire est détruit. (48) (41) (49)

d) L'émergence

Il s'agit du moment où le moustique sort de l'eau, il passe d'une phase aquatique à une phase aérienne. A cet instant la cuticule de se fend longitudinalement, l'adulte s'extrait de l'exuvie puis attend un moment à la surface de l'eau avant de prendre son envol. (2) (48)

e) Le cycle de l'adulte

Les adultes vivent au niveau aérien et se déplacent très peu, dans un rayon d'une centaine de mètres au cours de leur vie. Le moustique tigre est actif de mai à novembre. Ils ont une activité crépusculaire. À l'arrivée de l'hiver, certaines espèces s'abritent jusqu'au printemps dans des creux d'arbres, des granges, des caves... D'autres espèces passent la saison froide à l'état de larves dans l'eau ou encore sous forme d'œufs qui n'éclosent que lorsque la saison chaude revient. (37) (30) (41) (27) (50)

4) La diapause

La diapause est une forme de vie ralentie, il s'agit d'une période où le développement est stoppé afin de répondre dans un environnement défavorable au bon déroulement du cycle. Elle est génétiquement déterminée, ainsi elle ne s'observe pour toutes les formes de vie. Une fois les facteurs défavorables disparus il faut un certain temps pour que le cycle reprenne son cours, elle se maintient quelques temps (51).

Ce qui explique en partie la grande dangerosité d'*A. albopictus*. Il faut un à deux jours après la période de diapause pour que le cycle reprenne son cours normal (12).

IV) Agressivité d'A. albopictus

1) La recherche du repas sanguin

Le repas sanguin est nécessaire au développement des œufs, c'est donc après la fécondation que la femelle va devenir hématophage. Elle pique de préférence au crépuscule et en fin d'après-midi. Plus rarement la nuit que ce soit à l'intérieur ou l'extérieur des maisons (28) (41). Elle prend un repas de sang toutes les 48 heures, pour à chaque fois pondre une nouvelle portée d'œufs (36). Elles piquent de préférence les vertébrés. Certains piquent les oiseaux, d'autres les batraciens, d'autres les mammifères, ces piqûres se faisant toujours dans un ordre précis de préférence.

Pour repérer la proie le moustique est doté d'un double mécanisme de détection : un à longue portée et un autre pour le combat rapproché.

Selon la sous-espèce la cible sera soit un homme : elle sera donc anthropophile, soit un animal : elle sera donc zoophile.

Dans le cas de la piqûre anthropophile plusieurs critères vont plus l'attirer vers une personne plus qu'une autre :

- L'odeur du gaz carbonique/ dioxyde de carbone, émis par la peau
- L'odeur de la sueur : plus particulièrement l'acide butyrique (=odeur d'ammoniaque).
- La forme de la proie
- La chaleur dégagée par la proie

Les moustiques sont très sensibles aux odeurs, pouvant en détecter jusqu'à 150 différentes issues du corps humain (odeurs émises par l'hôte ou les bactéries vivant sur la peau). De ce fait l'odorat est le principal moyen utilisé pour identifier la proie.

En revanche Gregory Lambert, responsable de la cellule Méthode et Recherche à l'Entente interdépartementale de démoustication du littoral méditerranéen, a une hypothèse concernant le moustique tigre « *on a constaté que, contrairement à la plupart des espèces, le moustique tigre est très peu sensible au CO₂. Le fait est que c'est un moustique qui a dû s'adapter à des environnements urbanisés où les sources de CO₂ sont extrêmement nombreuses.* », Pour lui « *Mais Il n'est pas impossible que le moustique tigre ait ainsi été peu à peu désensibilisé au CO₂ pour se focaliser sur les odeurs qui lui plaisent.* ». Comme il le dit lui-même, cette hypothèse qu'il n'a « *pas encore eu l'occasion de vérifier* » est à prendre « *avec prudence* » (40) (52).

3) La piqûre

Avant de prélever le sang de sa proie il doit cracher sa salive, car le sang d'origine est trop épais pour passer dans la trompe de l'insecte, il s'en sert comme d'un fluidifiant.

La salive a plusieurs propriétés :

- Anticoagulante ; en neutralisant nos plaquettes cela endort la plaie afin d'éviter au moustique d'être écrasé pendant le repas sanguin.
- Irritative, c'est elle qui crée l'inflammation : le bouton. Cela s'explique par la sécrétion d'histamine, provoquant une réaction immédiate des mastocytes. Ce neuromédiateur est responsable de la démangeaison.
- Elle transmet les virus dont le moustique s'est préalablement infecté.

La piqûre est douloureuse et peut-être sentie comme une pique avec un brin d'herbe sèche. Il peut en résulter un bouton qui :

- A l'aspect d'une cloque un peu plate, localisée sur les membres inférieurs.
- Ressembler à une ampoule, de 5mm à 2cm de diamètre.
- Peut devenir rouge et s'élargir selon la réaction de la peau de certaines personnes.
- Gratte quasi immédiatement.

La sensation de grattage disparaît avec le temps mais peut ressurgir quelques jours après la piqûre à la sortie de la douche. Dans certains cas la piqûre entraîne des réactions inflammatoires ou allergiques. En général la piqûre s'avère être bénigne.

Chez les enfants il peut y avoir un grand nombre de papules et une distribution étendue des piqûres. Chez les femmes enceintes des cas de réaction avec des bulles aux endroits de piqûres ont été signalées.

Selon la nature du virus transmis les symptômes seront différents, néanmoins plusieurs signes sont communs :

- Fièvre (parfois hémorragique),
- Douleurs musculaires et articulaires,
- Maux de tête,
- Signes cutanés.

Des complications neurologiques peuvent survenir (microcéphalie, retards mentaux...) lors de fièvre Zika (27) (29) (53) (4) (23).

3) La transmission vectorielle

C'est lors de la piqûre que la transmission de virus comme celui du Chikungunya, de la Dengue, de la Fièvre jaune ou de Zika, est possible. Pour cela, il faut que ce moustique ait au préalable piqué une personne porteuse du virus (54).

A. albopictus entretient la transmission du virus de la Dengue et du Chikungunya de façon intense dans les zones intertropicales.

Lors de ses différentes migrations, *A. albopictus* est potentiellement porteur de virus, en effet, quand une femelle pique un singe ou un homme infecté par un virus, elle ingère ce dernier. Cependant suivant la nature du virus ingéré la réaction du moustique ne sera pas toujours la même vis-à-vis de ce dernier.

Il y a deux types de réactions :

- Soit la femelle digère le virus et ainsi le fait disparaître (ex : HIV, Grippe),
- Soit la femelle est contaminée en raison de l'absorption d'un virus résistant au système immunitaire de cette dernière (ex : Zika, Dengue, Chikungunya, Fièvre jaune).

Dans le deuxième cas l'ingestion du virus contamine l'animal et peut se déplacer en dehors de son estomac puisqu'il n'y est pas digéré. De ce fait le virus atteint la salive et les cellules reproductrices, ce qui aboutit à deux voies de propagation supplémentaires :

- D'une part, quand elle pique un nouvel animal ou un homme, la femelle lui transmet le virus via sa salive.
- D'autre part, à chacune de ses pontes, un peu moins de 1 % des œufs seront porteurs du virus.

Le virus reste présent dans le moustique jusqu' à la fin de sa vie. Sachant que ce dernier peut être porteur de plusieurs types de virus et ainsi les transmettre en même temps lors d'une même piqûre. Bien qu'habituellement les femelles piquent pendant la journée et à l'extérieur, de récents rapports sont en faveur d'une évolution partiellement endophile de l'insecte qui commence à piquer à l'intérieur des habitations. Une étude à Rome a prouvé que les femelles se trouvaient majoritairement à l'intérieur après le repas sanguin, une autre en Malaisie a rapporté que le développement avait lieu en intérieur dans des contenants tels que des vases, des pots de peintures, des éviers...Elle a également montré que sur une période de 5 mois la plupart des stades larvaires étaient présents. Pour appuyer ces théories d'adaptations en milieu intérieur un laboratoire a révélé que le moustique pouvait survivre de nombreuses années en se nourrissant de bambous, de feuilles ornementales. De plus le temps de survie semble assez long pour permettre un cycle complet et permettre le développement d'arbovirus transmissibles dans le vecteur.

Aedes albopictus est à ce jour vecteur d'au moins 25 arbovirus : Zika, Chikunguna, Dengue, fièvre jaune, le virus de la fièvre de la Vallée du Rift, le virus de l'encéphalite japonaise, le virus West Nile et le virus Sindbis. Le virus Potosi, le virus Cache Valley, le virus La Crosse, le virus Mayaro, le virus Ross River, le virus de l'encéphalite équine, le virus Oropouche, le virus Jamestown Canyon, le virus San Angel, le virus Trivittatus. (55) (39) (3) (46)

Points communs et différences avec d'autres espèces :

| Points communs | Anophèles | Aedes | Culex |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| Hématophagie | Seule la femelle est hématophage | | |
| Nombre de repas sanguins | Plusieurs au cours de la vie de la femelle (qui peut durer plusieurs mois) | | |
| Ponte des oeufs | Dans des lieux humides, contenant de l'eau. A lieu après la digestion du repas sanguin. | | |

Tableau 3 : Tableau des points communs entre plusieurs espèces de moustiques

| Différences | Anophèles | Aedes | Culex |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Habitat préférentiel | Préférentiellement rural mais aussi urbain et péri-urbain (Afrique++) | Variable selon les espèces, mais parfois strictement urbain | |
| Horaire des piqûres | Nocturne (avec des espèces crépusculaires en Amérique du Sud) | Diurne | Nocturne |
| Mode de piqûre | En une fois | Harcèle son hôte jusqu'à avoir pris un repas complet | Ordinairement en une fois |
| Type de vol | Silencieux | Bruyant | |
| Aspect de la piqûre | Non douloureuse, peu de signes inflammatoires | Douloureuse, sensible, avec des signes inflammatoires plus ou moins importants | |

Tableau 4: Tableau des différences entre plusieurs espèces de moustiques (56).

Chapitre 3

Stratégies de lutte et de prévention vis-à-vis des pathologies

1) Les principales arboviroses transmises par Aedes albopictus

1) Epidémiologie

Les maladies vectorielles ont pour vecteurs des organismes vivants ; ils sont nombreux : moustiques, tiques, mouches, puces, phlébotomes, triatomes, gastéropodes d'eau douce...Tous ont la capacité de transmettre des maladies infectieuses d'un hôte (animal ou humain) à un autre. Le plus souvent il s'agit d'insectes hématophages, en ingérant des micro-organismes pathogènes lors d'un repas sanguin, ils s'infectent puis les réinjectent au moment du repas suivant. Ces maladies sont responsables de plus de 17% des maladies infectieuses connues et tuent chaque année plus d'un million de personnes.

L'épidémiologie des maladies à transmission vectorielle dépend de plusieurs facteurs. D'une part, du type et de la biologie du vecteur, c'est à dire sa capacité à porter et à véhiculer plusieurs virus à la fois, ainsi que sa capacité à piquer plusieurs espèces d'hôte (anthropophile et zoophiles), fait qu'une pathologie soit plus facilement disséminée et prévalente. Suivant le type d'agent viral transmis, la résistance et la dissémination d'un individu à un autre est variable. Les activités humaines en fonction de la zone géographique, l'implantation des vecteurs ne sera pas la même, et par conséquent la transmission des virus. Certaines pathologies seront plus transmises en zone forestière, d'autres plus proches d'habitations humaines. La mondialisation, les échanges commerciaux, les voyages, l'urbanisation, les changements climatiques ont une incidence marquée sur la transmission des maladies vectorielles. De même des modifications sur les méthodes d'agriculture peuvent être un facteur de propagation. Il est à noter que toutes ces modifications ont provoqué la ré-émergence et la propagation de certaines maladies comme la Dengue, les infections au Chikungunya ou encore au virus West Nile. (7) (57)

2) Caractéristiques virologiques

Un agent viral pourra diffuser dans une population humaine que ce soit lors d'une transmission zoonotique, lorsqu'un singe porteur du virus est piqué par un moustique «domestique» ou d'une transmission anthropophile d'homme à homme. Cependant, pour

franchir la barrière de l'espèce et déclencher une épidémie plusieurs conditions sont nécessaires :

- Un virus adapté aux moustiques urbains
- Des humains non immunisés contre le virus
- Une population de moustiques suffisamment abondante, piquant préférentiellement l'homme.

Ces conditions sont régulièrement présentes dans différentes régions géographiques, ce qui explique la forte prévalence de certaines de ces pathologies virales.

L'adaptation d'un virus à son vecteur est une relation étroite en termes évolutif. Ce temps évolutif, fait que certains virus sont plus au moins adaptés à la persistance puis sa transmission par *Aedes*. Suivant le type de virus il sera soit digéré et éliminé par le moustique. C'est le cas du virus du VIH et de la grippe. Le virus pourra être ingéré et se répandra dans le tube digestif du moustique c'est le cas des virus Zika, Dengue, Chikungunya et Fièvre jaune. La génétique de ces virus leur permet de se multiplier chez l'insecte après avoir quitté l'estomac, atteignant la salive, les cellules reproductrices. Le moustique sera porteur du virus pendant toute sa période de vie. De ce fait après contamination du moustique, la propagation du virus va se faire de deux façons : soit par la piqûre via la salive et l'inoculation d'un nouvel hôte ; soit via la descendance, à chaque que les œufs seront pondus (moins de 1% des œufs seront porteurs du virus).

Il est à noter qu'un même moustique peut être porteur de plusieurs types de virus et ainsi en transmettre plusieurs lors d'une même piqûre.

Cette situation s'applique aux pathologies virales transmises par les moustiques du genre *Aedes*. Dans ce Chapitre sera présentée de façon synthétique, l'épidémiologie et les caractéristiques de principales infections virales transmises par *A. albopictus*. La prévention et le contrôle de ces pathologies restent à ce jour complexes, car ils doivent faire face depuis quelques années à un mode de transmission épidémique. Malgré l'existence d'un vaccin vis-à-vis de la fièvre jaune, les autres pathologies virales restent à ce jour sans moyens de contrôle préventif. Des recherches sur la dengue sont en cours et pourraient aboutir dans quelques années à un vaccin pentavalent. Actuellement il n'existe pas de vaccin protégeant contre la forme de dengue la plus répandue, la souche 2.

Les quatre principales arboviroses transmises par *A. albopictus* sont le Zika, la Dengue, le Chikungunya et la Fièvre jaune. Elles sont toutes à déclaration obligatoire en France (58).

4) Les maladies transmises par *A. albopictus*

a) La maladie Zika

Maladies à déclaration obligatoire en France, tout au long de l'année ; entraînant des mesures particulières pendant la période d'activité des moustiques et selon son implantation dans les différents départements (59).

On retrouve cette maladie surtout en Asie et en Afrique, avec une récente émergence en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Le virus est pour la première fois détecté chez le singe en Ouganda en 1947 puis les premiers cas humains sont identifiés dans les années 1970 en Afrique (Ouganda, Tanzanie, Egypte, République centrafricaine, Sierra Leone, Gabon, Sénégal) ainsi qu'en Asie (Inde, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Vietnam, Indonésie).

Par la suite, la maladie tombe un peu dans l'oubli, puis revient sur le devant de la scène par des épidémies en Micronésie (Ile de Yap, dans le Pacifique) et Polynésie Française respectivement en 2007 et 2013-2014. L'épidémie se propage dans d'autres îles du Pacifique : en Nouvelle-Calédonie, dans les îles Cook et Rapa Nui (île de Pâques).

Au cours du mois de janvier 2015 le virus circule de plus en plus au sein de la Nouvelle-Calédonie jusqu'au mois de mai où la situation est considérée épidémique, durant cette période 111 cas autochtones furent confirmés par tests biologiques. Durant la même année une épidémie sévit au Brésil et sur le continent américain. L'épidémie a débuté au Brésil par une souche venant d'Asie et ayant contaminé plus d'un million de personnes, puis elle s'est propagée dans de nombreux pays du continent : Aruba, Barbade, Bolivie, Bonaire, Brésil, Colombie, Costa Rica, Curaçao, République dominicaine, Equateur, El Salvador, Guyane française, Guadeloupe, Guatemala, Guyana, Haïti, Honduras, Jamaïque, Martinique, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Porto Rico, Saint-Martin, Saint-Vincent-et-les Grenadines, Suriname, Trinité-et-Tobago, Venezuela, Virgin Island (États-Unis)...

L'institut Pasteur a été acteur dans la détection de l'épidémie, confirmant en novembre 2015 les cas au Surinam, ainsi que deux cas en Guyane et Martinique au mois de décembre de la même année. D'après l'InVS, 176 cas ont été biologiquement confirmés en France métropolitaine au retour de zones épidémiques, parmi eux 7 femmes enceintes, 1 cas présentant des complications neurologiques et un autre infecté par voie sexuelle.

L'expansion de cette maladie est permise par des moustiques du genre *Aedes*, le plus fréquent étant *Aedes aegypti* bien qu'*Aedes albopictus* soit également en mesure de transmettre le virus. Ce dernier ayant colonisé pas moins de 40 départements du pays ainsi

que tous les continents du globe (excepté l'Antarctique) en moins de 30 ans, l'expansion du virus Zika semble illimitée et présente un réel enjeu de santé publique. (60) (figure 15)

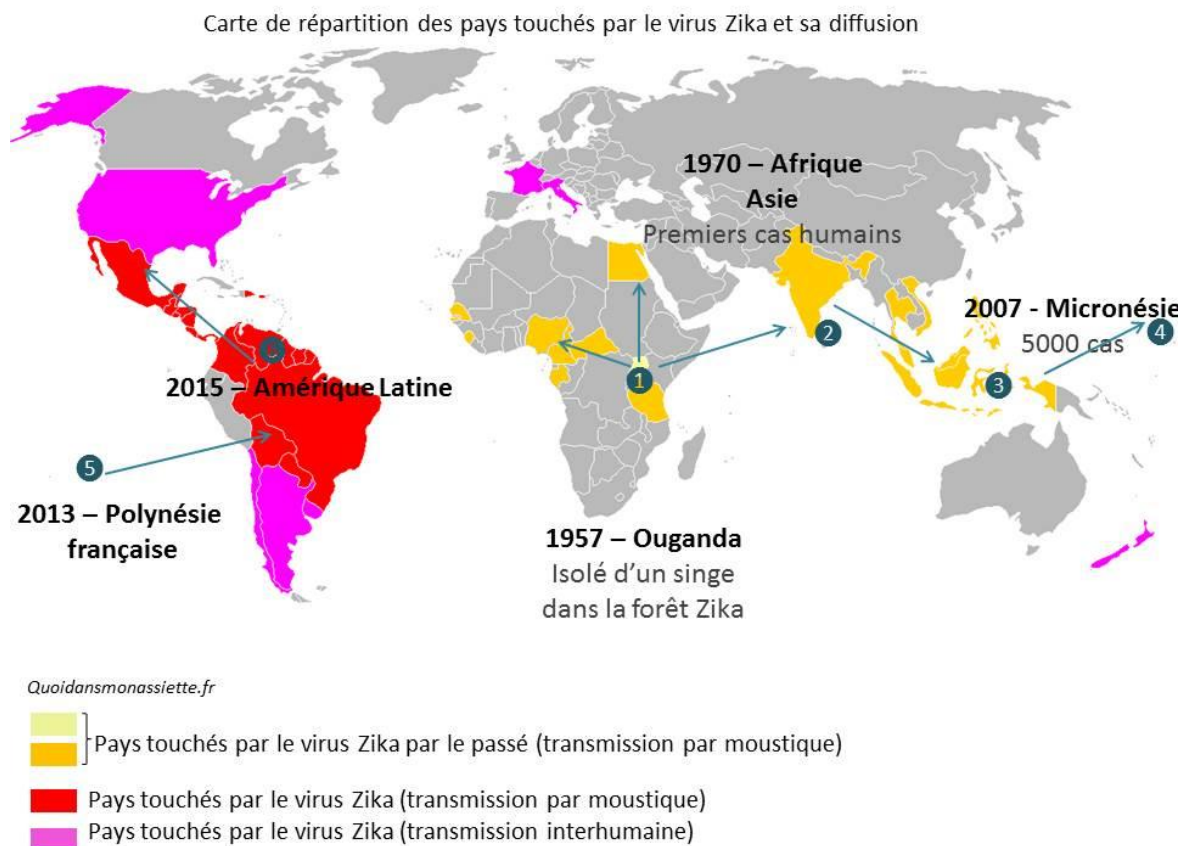


Figure 15 : Carte de répartition des pays touchés par le virus Zika et sa diffusion (61)

Il s'agit d'un arbovirus appartenant à la famille des *Flaviridae* du genre flavivirus. Les symptômes de la maladie se manifestent après 3 à 12 jours d'incubation. Le virus peut être transmis par la piqûre de deux espèces *Aedes* : *Aedes aegypti*, originaire d'Afrique et *Aedes albopictus*, originaire d'Asie.

La maladie se présente sous forme asymptomatique dans 74 à 81% des cas, cependant de nombreux signes ont été observés, proches d'un syndrome pseudo-grippal : asthénie, arthralgies, céphalées, myalgies, conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale, et plus tardivement un œdème des extrémités. Il a également été rapporté des cas de, fièvre ou plutôt fébricule mais cette dernière apparaît peu élevée et transitoire. Finalement les symptômes retenus comme suspects sont un exanthème maculo-papuleux avec ou sans fièvre, associé à au moins deux signes parmi l'hyperhémie conjonctivale, l'arthralgie et la myalgie en l'absence

d'autres étiologies. Il est à noter que plusieurs types de complications ont été décrites au cours des dernières années : le syndrome de Guillain-Barré (en Polynésie française, au Brésil), une myélite avec des douleurs intenses et une rétention urinaire aigue (Guadeloupe), une microcéphalie ainsi que des anomalies du développement cérébral intra-utérin concomitante aux épidémies de Zika (Brésil, Polynésie française), un cas de méningo-encéphalite a été rapporté par un patient suite à une croisière dans l'Océan Pacifique (Nouvelle Calédonie, Vanuatu, Iles Salomon et Nouvelle Zélande).(62)

Le diagnostic est confirmé par des prélèvements de sang et d'urines quand des symptômes ont été observés. On utilise la technique de RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction en temps réel), qui permet de détecter la présence de gènes viraux circulants. En cas de résultat négatif par cette méthode, un dosage sérologique d'anticorps spécifiques du virus Zika est effectué.

N'existant pas de vaccin préventif ni de médicament spécifique pour soigner cette pathologie, la seule façon de se protéger est de d'éviter les piqûres de moustiques.

Seuls des traitements symptomatiques sont utilisés, notamment des antalgiques pour les symptômes douloureux. Toutefois, devant le risque hémorragique, l'utilisation de l'aspirine est à éviter tant que le diagnostic du virus de la Dengue n'a pas été écarté.

b) La Dengue

Aujourd'hui considérée comme une maladie ré-émergente. Elle est présente sur tous les continents de la planète. (Figure 16)

A ce jour on recense environ 50 millions de cas de Dengue « grippe tropicale » par an dans le monde, 1%, soit 500 000 cas sont de forme hémorragique.

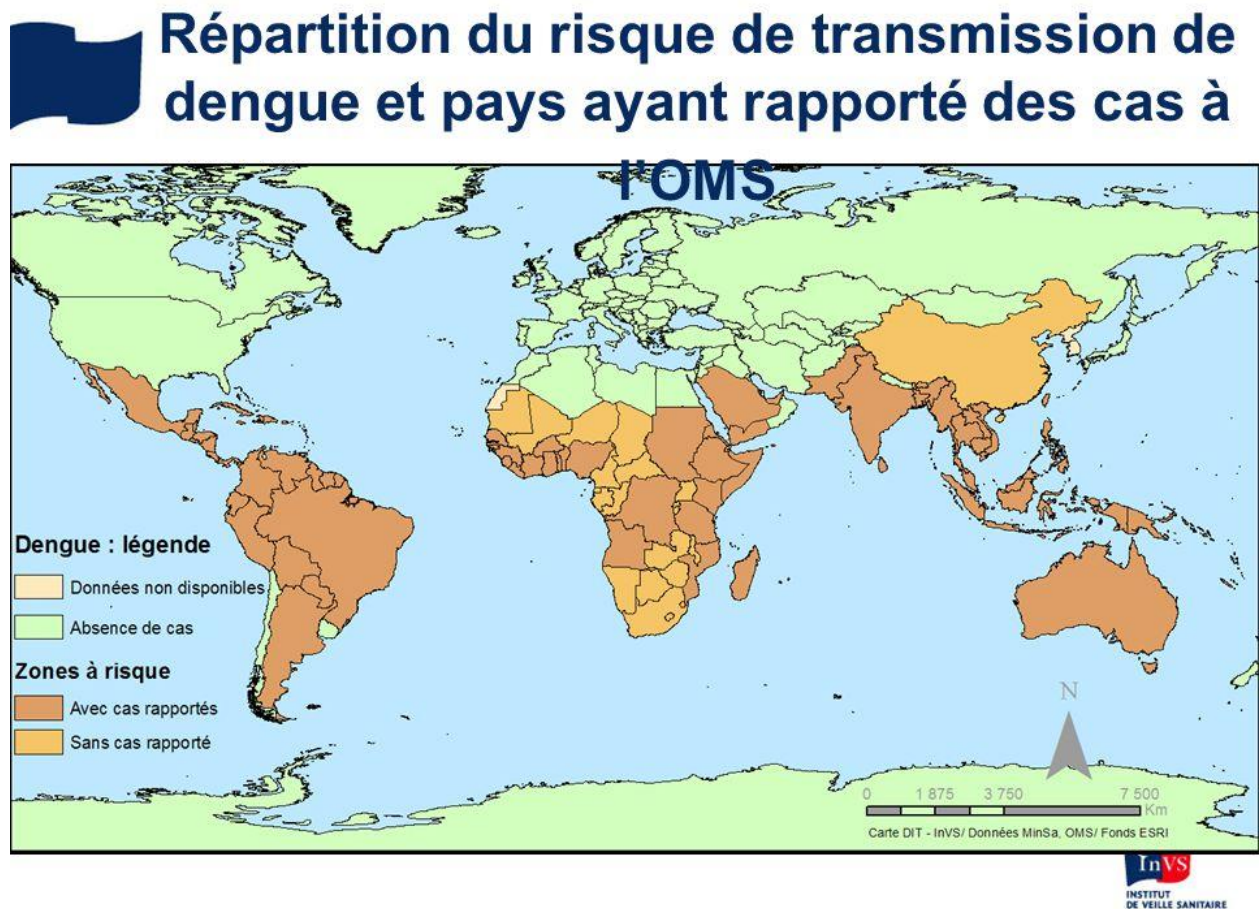


Figure 16 Carte de la répartition de la Dengue à travers le monde (63)

A. albopictus et *A. aegypti* sont essentiellement les deux espèces en cause de la transmission de la maladie. Dans les départements français d'Amérique (DFA), vecteur principal de la dengue est *Aedes aegypti*. Tandis que dans les départements français de l'Océan Indien et en France métropolitaine le moustique vecteur principal de la dengue (et du chikungunya) est *Aedes albopictus* (64).

Il s'agit d'un arbovirus (virus transmis par les insectes) appartenant à la famille des Flaviridae et au genre flavivirus. Il existe 4 sérotypes distincts de la Dengue : DEN-1, DEN-2,

DEN-3 et DEN-4. Un épisode infectieux par une des quatre souches du virus entraîne une immunité pour la souche en question mais pas pour les autres. De ce fait un individu est susceptible de contracter les 4 types de Dengue au cours de sa vie.

C'est une maladie à déclaration obligatoire en France, tout au long de l'année ; entraînant des mesures particulières pendant la période d'activité des moustiques et selon son implantation dans les différents départements. Dans tous les départements de métropole, un dispositif de déclaration obligatoire de tous les cas confirmés de dengue est mis en place tout au long de l'année.

On distingue deux formes de Dengue : la classique et la forme hémorragique.

La forme classique se manifeste de manière brutale après une incubation de courte durée (deux à sept jours). Les signes remarquables sont une forte fièvre souvent accompagnée de maux de tête, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires ainsi qu'une éruption cutanée proche de la rougeole en aspect.

Une rémission est observée au bout de deux à trois jours puis les symptômes évoqués ci-dessus s'amplifient et de nouveaux apparaissent : hémorragies conjonctivales, épistaxis (saignements de nez) ou des ecchymoses. Ces signes régressent en une semaine, cependant malgré une guérison, la convalescence dure une quinzaine de jours. Malgré son aspect invalidant ce type de Dengue n'est pas considéré comme sévère contrairement à la forme hémorragique.

La forme hémorragique ne représente qu'1% des cas de Dengue dans le monde mais est extrêmement sévère provoquant rapidement le décès de la personne atteinte. Dans cette forme la fièvre est persistante, il n'y a pas de régression au bout de 2-3 jours comme dans la forme classique, de plus on observe des hémorragies multiples (gastro-intestinales, cutanées, cérébrales sont les plus fréquentes). L'âge est un facteur de risque, chez les enfants de moins de 15 ans le risque de décès est plus élevé. La raison pour laquelle certaines personnes développent la forme hémorragique et d'autres non n'est pas précisément connue, mais il semblerait qu'il y ait un lien entre dengue hémorragiques et infections : la répétition des infections favoriseraient le risque de développer une dengue hémorragique (28) (65) (53).

Le diagnostic virologique, précis et rapide, est utile afin de confirmer l'étiologie à la fois pour la prise en charge des patients et pour les systèmes de surveillance de santé publique afin de lancer l'alerte et relancer les moyens de lutte anti-vectorielle.

A ce jour, il n'existe pas de vaccin conférant une immunité pour tous les sérotypes de Dengue. Cependant un vaccin protégeant pour les souches DEN-1, DEN-3 et DEN-4 a été mis au point par des chercheurs mais n'est pour le moment disponible que pour certaines zones

(les plus touchées). Seulement l'efficacité de ce vaccin n'est pas totale car il ne protège pas contre le sérotype DEN-2, or c'est la souche la plus fréquente de Dengue (28) (65) (53).

c) Le Chikungunya

Cette maladie est à déclaration obligatoire depuis juillet 2006 en métropole ainsi que dans les départements français d'Amérique et depuis 2008 pour la Réunion (figure 17)

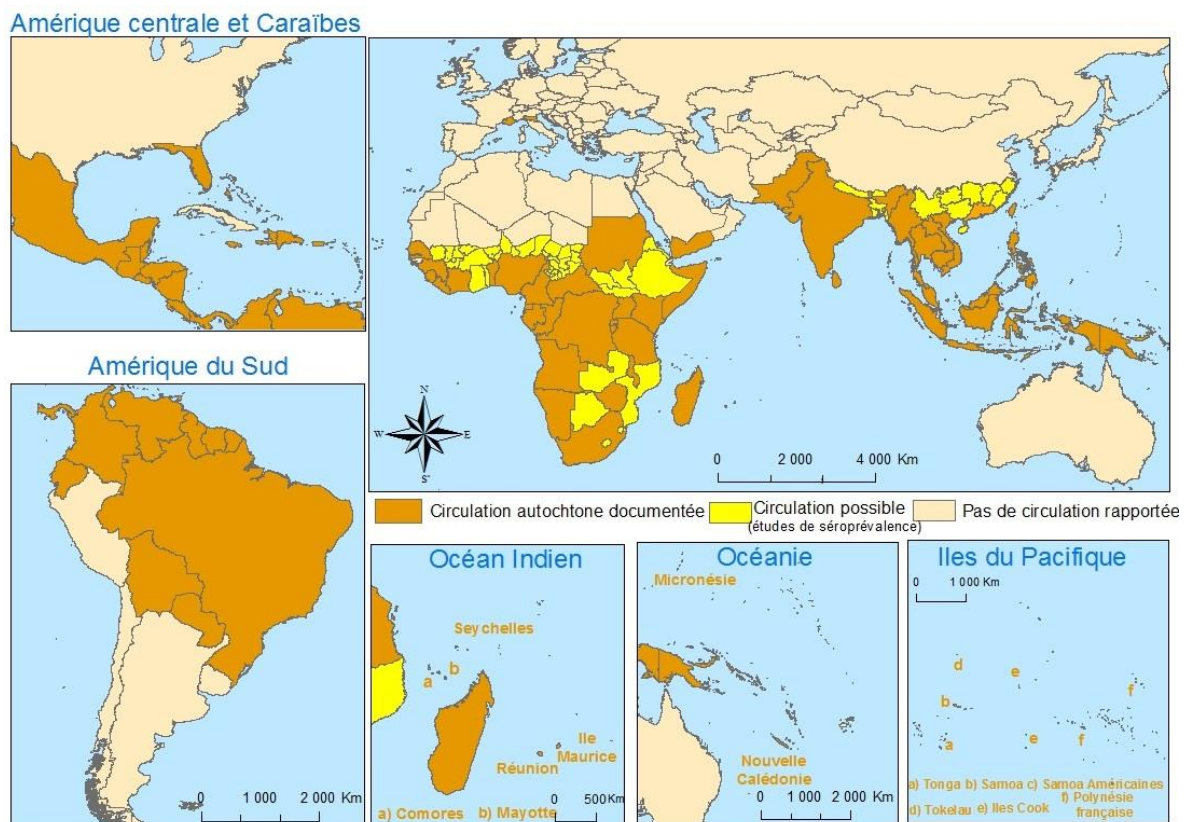


Figure 17 : Carte représentant la maladie du Chikungunya à travers s le monde (66)

La maladie du Chikungunya est due à un arbovirus de la famille des Togaviridae. Cet alphavirus est initialement originaire d'Afrique, suite à une épidémie en Polynésie il s'est disséminé dans les Caraïbes, aux Etats-Unis et au Brésil. En 2013 il est repéré à St Martin.

Le Chikungunya peut évoluer vers des formes chroniques. Ainsi, chez 13 à 70% des patients les douleurs articulaires sont persistantes plusieurs mois après l'infection.

Comme pour les autres pathologies virales, un dispositif de déclaration obligatoire de tous les cas confirmés de Chikungunya est mis en place tout au long de l'année.

L'infection reste asymptomatique dans 5 à 25 % des cas. Le diagnostic est fait sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

Les données cliniques et l'anamnèse comprennent :

- Une incubation de 2 à 7 jours (maximum 15 jours).
- Une fièvre > 38.5°C d'apparition brutale associée à des douleurs articulaires invalidantes (en l'absence de tout autre point d'appel infectieux), un gonflement au niveau des articulations « maladie de l'homme courbé », des manifestations cutanées (rash).

La symptomatologie clinique étant peu spécifique, le diagnostic doit être confirmé biologiquement. La RT-PCR2 est réalisable jusqu'au 7^{ème} jour suivant l'apparition des symptômes, elle est réalisée suite à la prescription d'un médecin où les renseignements cliniques et chronologiques (date de début des signes et du prélèvement) sont notés.

La prise en charge n'est appliquée que lorsqu'il y a une symptomatologie évocatrice :

- devant un patient revenant d'une zone touchée par le virus,
- un patient se trouvant dans une zone pendant une période d'activité du vecteur.

Le diagnostic sérologique repose sur la détection d'IgM et d'IgG en fonction de leur cinétique d'apparition dans le temps.

Il n'existe à ce jour pas de traitement spécifique, la prise en charge est symptomatique avec des antalgiques et des antipyrétiques. Pendant la phase de virémie (en moyenne 7 jours à partir du début des signes), des mesures de protection individuelle doivent être appliquées chez le patient et son entourage (67) (3) (68) (4).

d) La Fièvre jaune

Il s'agit d'une maladie virale décrite pour la première fois au milieu du XVI^{ème} siècle au Yucatan (Mexique). Le virus fut isolé en 1927 simultanément au Ghana et au Sénégal, à l'institut Pasteur de Dakar. Aujourd'hui, la maladie est endémique en Afrique et a refait son apparition en Amérique du sud. (Figure 18)

A ce jour il y a 200 000 cas de fièvre jaune par an, dont 30 000 décès.

Il s'agit d'une maladie d'importation, des touristes non vaccinés peuvent s'infecter en zone d'endémie et développer la maladie à leur retour.

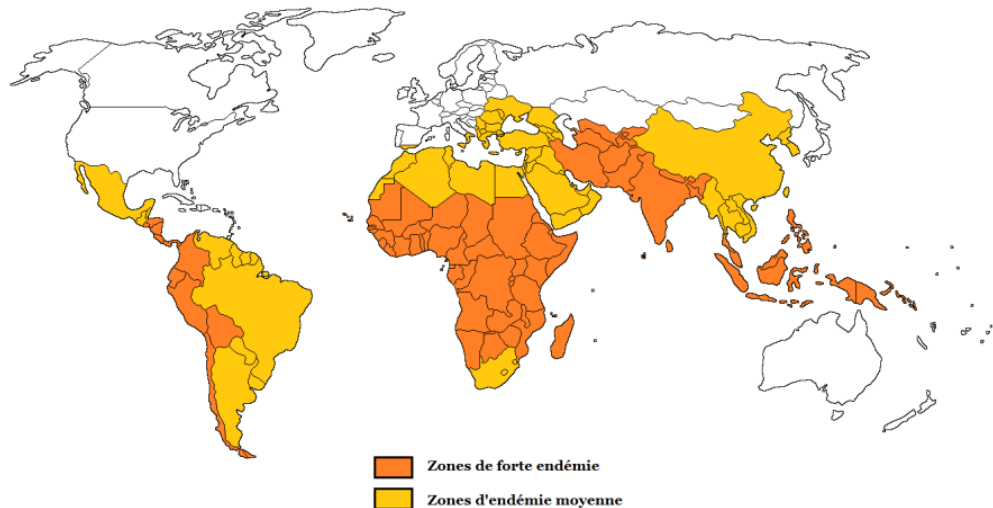


Figure 18 Répartition géographique de la Fièvre jaune dans le monde (69)

La maladie est transmise par piqûre de moustique, les genres incriminés sont *Aedes* et *Haemagogus*. Il s'agit d'un arbovirus : le virus amaril. Il existe deux formes de la maladie :

- la Fièvre jaune selvatique : l'homme se contamine lors des activités forestières (abattage d'arbres) lorsque les moustiques y prolifèrent à la saison des pluies. Les singes jouent le rôle d'amplificateur (cycle singe-moustique-homme).

- la Fièvre jaune urbaine : les moustiques anthropophiles (piquant préférentiellement l'homme) prennent le relais, les hommes sont des amplificateurs (cycle homme-moustique-homme).

Dans les deux cas l'incubation dure environ une semaine, pour la forme non grave, les premiers symptômes évoquent une grippe, une Dengue ou un paludisme (fièvre, frissons, douleurs musculaires, maux de tête). Dans les formes graves, les symptômes arrivent précocement au bout de trois jours d'incubation, la manifestation d'un syndrome hémorragique avec vomissements de sang noirâtres, d'un ictère de troubles rénaux sont caractéristiques. Arrivé à ce stade la mort arrive dans 50 à 80% des cas après une phase de délire, des convulsions et un coma.

La prise en charge repose sur un traitement symptomatique, des antipyrétiques pour la fièvre, des antalgiques pour la douleur, des antiémétiques pour les vomissements ainsi que des SRO pour pallier à la déshydratation occasionnée par la fièvre. Les formes curables laissent une immunité à vie malgré l'absence de traitement spécifique.

Il existe un vaccin prophylactique, obligatoire pour un voyage dans certaines zones endémiques du globe, l'immunité étant acquise pour 10 ans. En revanche la vaccination est déconseillée pendant toute la durée de la grossesse, mais si le voyage ne peut être différé, la vaccination est nécessaire compte tenu de la gravité de la maladie. Cette vaccination peut être administrée dès 6 mois mais n'est exigible qu'à partir des 1 ans de l'enfant.

A ce jour on considère, au niveau Européen, que l'immunité est acquise à vie et non plus pour dix ans. Cependant la France se garde de ne pas appliquer cette mesure dans certains cas particuliers :

- Femmes ayant été vaccinées enceintes
- Enfants vaccinés avant leurs 2 ans
- Personnes immunodéprimées (ex : VIH)

Cette mesure de prévention supplémentaire repose sur le fait que le système immunitaire de ces différentes personnes est modifié et moins compétent, de ce fait la réponse immunitaire est moindre. Il semble important de nouveau vacciner pour assurer une immunité (67) (3) (70).

5) Zones à risque pour ces maladies

a) La maladie Zika

Le virus Zika est présent en Ouganda, Tanzanie, en Inde en Micronésie sur l'île de Yap, en Polynésie française, en Nouvelle Calédonie, en Amérique du sud et centrale, aux Antilles, dans les Caraïbes. Etant donné sa transmission vectorielle elle pourrait, dans un futur proche, s'implanter dans des pays où le vecteur est présent, ce fut le cas pour le Mexique et certains pays d'Amérique Latine. Pour le moment des cas de transmission interhumaine ont été signalés aux Etats-Unis, en Amérique du Sud ainsi qu'en Europe (France et Italie).

b) La Dengue

La Dengue est présente dans toutes les zones tropicales et subtropicales du monde, elle touche particulièrement l'Asie du sud-est. Néanmoins les îles du Pacifique et de l'Océan Indien, ainsi que la zone intertropicale de l'Amérique latine (Caraïbes) sont également à risque. Depuis ces cinquante dernières années elle a colonisé de nouveaux territoires, des cas autochtones ont été détectés aux États-Unis, en France ainsi que dans d'autres pays d'Europe. A ce jour l'OMS considère que plus de la moitié de la population mondiale y est exposée. (76)

c) Le Chikungunya

La maladie du Chikungunya est majoritairement présente en Afrique (hormis le nord du continent), en Amérique du Sud ainsi qu'en Asie et dans le sous-continent indien. Cependant depuis ces dernières décennies, les moustiques vecteurs ont franchi les frontières de l'Europe et des États-Unis. Si bien qu'en 2007 a eu lieu le premier enregistrement de la maladie en Europe, localisée au nord-est de l'Italie. Depuis des cas autochtones ont été enregistrés en France (Sud) et en Croatie.

d) La Fièvre jaune

La fièvre jaune, considérée comme une maladie ré-émergente, est principalement présente dans les régions tropicales d'Afrique, d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud dont 40 pays sont considérés à haut risque. (27)

6) Conclusion

L'émergence, ou la réémergence, de ces maladies est facilitée par la mondialisation, les échanges transocéaniques et humains. De plus la présence du vecteur dans une zone encore

indemne de la maladie, rend vulnérable à une invasion de ce territoire. Les virus et les vecteurs s'adaptent rapidement, pouvant désormais se propager d'un milieu rural à urbain. Récemment, une épidémie de Dengue, de Zika et de Chikungunya a sévi en Nouvelle-Calédonie, le nombre de morts s'élève à 7 depuis janvier 2017. Elle concerne les types 1, 2 et 3. La dernière épidémie de Dengue de type 1 remontant à 1998, la population actuelle n'est donc plus protégée contre ce sérotype d'où l'intensité de cette épidémie et les ravages au niveau de la santé de la population. Compte tenu de l'apparition récente des virus Zika et Chikungunya dans cette zone, la population n'est pas encore immunisée, donc bien plus vulnérable. (71) (72) (73) (74) (75) (76)

II) Prévention du pharmacien, Conseils, Trousse de secours,

1) Conseils généraux aux voyageurs

Avant de partir en voyage plusieurs informations doivent être données aux voyageurs. Suivant la destination, une consultation médicale peut permettre de juger de la faisabilité du voyage, de l'adaptation des conditions de voyage (moyens de transports, hébergement, sources d'alimentation...). Cette visite est également l'occasion de réaliser certaines vaccinations et de prévoir les médicaments à emporter.

La visite médicale est particulièrement importante pour certaines tranches d'âge : enfants, sujets âgés ou dans certaines situations comme la grossesse et les maladies chroniques (hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaires...). Afin que le séjour se déroule bien il faudra respecter les différentes précautions à chaque étape.

Avant le départ, il faudra préparer un séjour en fonction des capacités physiques de chacun (par exemple les excursions en altitude peuvent faire l'objet d'un avis médical spécialisé), il faudra veiller à avoir les vaccins obligatoires et recommandés à jour ainsi que souscrire un contrat d'assistance et d'assurance rapatriement.

Sur place, certaines règles seront à respecter, en cas de problème de santé il est recommandé de consulter l'ambassade ou le consulat du pays d'origine. Les voyages en zone tropicale nécessitent une attention particulière du fait de la variété de situations auxquelles les voyageurs ne sont pas habitués et donc méritent d'être discutées lors de la consultation chez le médecin ou avec le pharmacien. De façon général, il est préférable d'utiliser les transports en commun ou taxis comme moyen de transport dans un pays étranger.

Certaines attitudes de bon sens sont à respecter, telles qu'éviter le contact (jeu ou caresses) avec les animaux sauvages ou errants afin d'éviter le risque de morsure et de transmission de pathologies bactériennes et virales (rage par exemple). En cas de morsure ou de griffure il faudra agir rapidement en nettoyant la plaie à l'eau et au savon, la désinfecter puis la couvrir en faisant attention à ne pas laisser macérer, puis consulter au plus vite un médecin. Les plages et les baignades ont aussi des consignes de sécurité inhérentes au pays de destination, les baignades en eaux douces sont à éviter (risque de Bilharziose, leptospirose,

etc), de même que la marche pieds nus et le bronzage à même le sable (risque de *Larva migrans* cutanée ankylostomienne).

Pour les excursions en forêt il conviendra d'avoir une tenue adaptée : chaussures fermées et un bas long imprégné d'insecticides.

Durant ce séjour il sera important d'éviter une exposition solaire aux heures les plus chaudes, aussi il faudra s'en protéger grâce à des lunettes de soleil, chapeaux, crèmes solaires, se mettre à l'ombre...Des vêtements longs et légers seront à privilégier, sachant qu'il faudra qu'ils soient facilement lavables, perméables (cotons et tissus non synthétiques) et que le séchage devra s'effectuer à l'intérieur (risque de myiase si séchage à l'extérieur ou sur le sol) ou à défaut être repassé des deux côtés.

Afin de limiter le risque d'infection il est conseillé de proscrire les tatouages, les piercings, l'acupuncture, les soins dont le matériel n'est pas neuf ni en bon état, les rapports à risque (préservatifs). Toutefois si une fièvre venait à se déclarer, il faudra privilégier le paracétamol à l'aspirine comme antipyrétique et consulter rapidement un médecin. Toute fièvre au retour d'un voyage nécessite une consultation médicale d'urgence pour écarter la piste d'un paludisme en priorité, ou de certaines autres infections. (77) (78)

2) Conseils spécifiques

Des informations sur la zone à risque sont primordiales car elles permettent aux voyageurs de mieux organiser leur voyage et d'éviter certaines situations à risque. C'est également l'occasion de conseiller spécifiquement certaines catégories de patients (femmes enceinte, enfants, sujets âgés, personnes souffrant de maladies chroniques).

Le conseil auprès du pharmacien peut orienter les patients vers le centre des voyageurs le plus près possible pour optimiser la prise en charge et la préparation du voyage.

a) Les règles Hygiéno-diététiques.

Les règles d'hygiène permettent de prévenir de la transmission de maladies, parasites et virus. Elles sont à utiliser aussi bien pour les aliments, les mains et l'eau.

En ce qui concerne les aliments il est conseillé de laver et peler tous les fruits et légumes, éviter tous les aliments crus (crudités, crustacés, charcuterie, plats réchauffés), manger les aliments bien cuits et encore chauds, éviter de consommer de la nourriture vendue dans la rue sauf si elle est bien cuite et le récipient encore fumant. Ne pas consommer de laitages non pasteurisés, ou faire en sorte qu'ils soient bouillis. Faire attention aux risques toxiques de certains produits de la mer suivant le lieu de destination (ciguatera...). Les buffets froids des restaurants peuvent comporter des risques.

Pour l'hygiène des mains il est conseillé, de se laver les mains avant manipulation d'aliments, après tout passage aux toilettes, après une excursion/promenade en utilisant du savon ou du gel/solution hydro-alcoolique et bien se sécher.

Si la source d'eau n'est pas fiable il faut boire de l'eau en bouteille capsulée, l'utiliser également pour le brossage des dents. S'il n'y a pas de bouteille capsulée, rendre l'eau potable par microfiltration et désinfection ou ébullition pendant 5 minutes. Eviter les glaçons dans les cocktails ainsi que les sorbets, éviter les jus de fruits frais préparés de façon artisanale, les fruits dont l'origine n'est pas certaine (certains marchands gonflent les fruits avec de l'eau non propre). Ne pas consommer l'eau en sachet. Il faut veiller à boire abondamment en période de grande chaleur, les boissons chaudes (thé, infusions, cafés) sont à privilégier et peuvent être consommées sans risque car l'eau a été bouillie au préalable. (79) (68) (80) (77) (81)

b) La prévention des diarrhées

La diarrhée est un trouble fréquemment rencontré au cours des voyages, elle est souvent bénigne et passe spontanément au bout de trois jours dans la majorité des cas mais peut parfois être plus grave. Elle est plus souvent liée à la consommation d'aliments solides que de boissons, en cause des agents infectieux : virus, bactéries, parasites. Dans tous les cas, il est recommandé de consulter rapidement. La consultation doit être systématique chez l'enfant de moins de 2 ans, en cas de forme moyenne ou sévère, de fièvre, de selles glairo-sanglantes, de vomissements incoercibles et si les troubles durent depuis plus de 48h.

La prévention est de ce fait essentielle et repose sur les seules mesures d'hygiène : utilisation d'eau minérale capsulée ou d'eau filtrée bouillie pour les biberons, la stérilisation des biberons, une hygiène stricte des personnes s'occupant du bébé, l'allaitement au sein doit être favorisé et les règles hygiéno-diététiques vues ci-dessus, respectées.

En cas de diarrhée, il faut connaître la conduite à tenir (demander conseil à un médecin ou pharmacien avant le départ), notamment :

- Le mode d'utilisation des sachets de réhydratation orale de type OMS ou dérivés ;
- Savoir reconnaître les signes de gravité ;
- Le régime anti-diarrhéique en fonction de l'âge.

Dans tous les cas, les mesures pour éviter ou corriger la déshydratation sont essentielles au traitement. Ainsi il faut boire abondamment (liquides salés et sucrés en alternance pour stimuler la sensation de soif), utiliser un SRO chez les enfants ou si la déshydratation est trop importante et procéder à une réalimentation rapide surtout chez les enfants. Certains probiotiques peuvent être utilisés en complément de la réhydratation orale chez l'enfant : *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Sacharomyces boulardii* et dans une moindre mesure *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et *Lactobacillus acidophilus* LB.

De plus on peut traiter de façon symptomatique en donnant des anti-diarrhéiques tels que le Smecta®, Tiorfan® ou l'Immodium® après évaluation de l'âge et des besoins de la personne. Pour les vomissements on peut avoir recours au Vogalène®, en prenant bien garde à d'éventuelles pathologies sous-jacentes. Des antibiotiques peuvent éventuellement faire partie de la trousse à pharmacie, cependant leur utilisation nécessitera un avis médical avant le voyage afin de prévenir le patient de leur utilisation et dans quel cas ils pourront être utilisés.

Suivant la situation, l'âge et les pathologies, les traitements symptomatiques ne pourront pas être utilisés chez tous les patients, ces cas particuliers devront faire d'une visite médicale. Il ne faudra pas utiliser d'anti-diarrhéiques en présence d'une diarrhée glairo-sanglante et/ou associée à une fièvre importante, chez la femme qui allaite (Tiorfan®), chez les enfants de moins de 2 ans (Immodium®). L'utilisation de l'Immodium® est à restreindre en cas de survenue dans des circonstances particulières (accès difficile aux sanitaires). Les pansements intestinaux (Gaviscon®) ne sont pas indiqués dans la diarrhée. (81) (82)

c) Les vaccins

Suivant le pays de destination certains vaccins comme celui de la Fièvre jaune peuvent être obligatoires et d'autres fortement recommandés (Hépatite A). Cependant il faut tenir compte de nombreux paramètres avant de faire tout l'éventail de vaccination. En effet il faut

tenir compte du risque d'exposition à une maladie. En respectant les règles hygiéno-diététiques on peut limiter la contamination par l'hépatite A, en ne caressant pas d'animaux errants celle de la rage etc. Suivant le programme du voyage tous les vaccins ne sont donc pas forcément nécessaires. De plus il faut tenir compte de l'âge, de l'état de santé et des antécédents vaccinaux ; certains vaccins sont proscrits chez les enfants en bas âge ou en cas de grossesse, immuno-dépression ; d'autres procurent une immunité pendant plusieurs années (3 ans pour l'hépatite A), d'autres à vie (Fièvre jaune, d'après les recommandations européennes). Il faut également prendre en compte le risque de contamination d'autres personnes, les symptômes pouvant arriver après un certain délai d'incubation, le voyageur peut être rentré de son séjour malade mais ne déclarer la maladie qu'une fois sur place et ainsi la propager. Enfin un autre paramètre a son importance : le coût ! En effet tous ces vaccins ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale et sont donc aux seuls frais du voyageur c'est pourquoi il convient de cibler les vaccins nécessaires à effectuer en priorité.

d) Détecter une infection en retour d'un voyage

Toute poussée de fièvre brutale et persistante se déclenchant dans les 15 jours suivant le retour d'un voyage dans un pays endémique doit être signalée et pris en charge au plus vite. En premier lieu le paludisme est envisagé, le test de la goutte épaisse et du frottis mince est réalisé ; s'il est positif il y a une prise en charge thérapeutique de la parasitose. Les recherches se poursuivront devant un résultat négatif on recherchant les autres pathologies possibles. La Dengue, le Chikungunya, la fièvre jaune, Zika sont à envisager. Suivant la destination du voyage, la saison, les autres symptômes, on peut exclure ou envisager certaines maladies (68).

La trousse de secours type

| Médicaments | Antiseptie | Pansements / Soins | Protection solaire | Autre |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Douleur/ fièvre : Paracétamol/Ibuprofène Voltarène ® gel | Yeux : Dosettes d'antiseptiques (Biocidan®, Désomédine®) Sérum physiologique | Compresses stériles Bande type Coheban® Pansements hydrocolloïdes (Compeed®) Pansements classiques Sparadrap® Stéritrip® | Avant : Crème solaire Chapeau Lunettes Après : Après-Soleil Biafine® / Osmosoft® | Matériel : Pince à épiler Ciseaux Gants Thermomètre Couteau Tire-tique Couverture de survie |
| Digestif : Spason® Carbolevure® | | | | |
| Diarrhées : Smecta® Lopéramide Nifuroxazide | Plaies : Solutions antiseptiques (Chlorexidine®, Diaseptyl®) Sérum physiologique Savon | | | |
| Vomissements : Vogalène® SRO (Adiaryl®) | | | | |
| Allergie/piqûres : Anti-histaminiques (Cétirizine, Loratadine) Crème cortisone (Onctose ®, CortApaisy®) | Nettoyage des mains : Sérum physiologique Gel hydroalcoolique (Baccide®) Savon | | | Produits pour désinfecter l'eau Moustiquaire Répulsif Insecticide Préservatifs |
| Traitement préventif du paludisme | | | | |

Tableau 5 : Tableau d'une trousse à pharmacie type (82) (80)

En partant dans une zone à risque, la préparation d'une trousse de secours semble nécessaire (tableau 5). En plus de cette liste penser à partir avec l'ordonnance originale des traitements, notés en DCI (= Dénomination Commune Internationale), emporter un peu plus de médicaments que la durée du séjour, partir avec les emballages d'origine (traçabilité, numéros de lot...).

3) Conseils spécifiques vis-à-vis d'*Aedes albopictus*

Plusieurs moyens existent pour limiter l'expansion d'*A. albopictus*, comme vu précédemment. A ces méthodes s'ajoute toute la signalisation que toute personne peut faire via différents moyens :

➤ L'application i Moustique.

Elle est gérée par l'EID Atlantique, est gratuite et bien détaillée. Les différentes rubriques permettent, entre autre, de se documenter sur les différents vecteurs, sur leurs habitudes de vie, de pontes, les maladies transmises, les bons gestes pour éviter une exposition, elle permet également d'identifier un insecte comme moustique via différentes caractéristiques.

Ce site est presque complet à un détail prêt, il ne propose pas un listing des moustiques présents dans une zone particulière sur laquelle on peut être amené à faire des recherches afin de préparer un voyage.

Néanmoins, elle permet une bonne description des différentes espèces, photos à l'appui, ainsi qu'une rubrique de signalement. Cette dernière est utile pour évaluer la répartition du moustique, son épidémiologie. Ainsi des mesures de préventions pourraient être envisagées plus rapidement si les données étaient récoltées en plus grande quantité.

Cette application me semble utile à conseiller aux voyageurs, de par l'intérêt éducatif ainsi que celui de santé publique. Signaler la présence de moustiques vulnérants et notamment celle du « moustique tigre » *Aedes albopictus*, espèce invasive, vecteur connu de nombreuses maladies (dengue, Zika, fièvre jaune, chikungunya...) permettrait de protéger à plus grande échelle en limitant le plus tôt possible sa prolifération. Il est possible de prendre l'insecte en photo et de l'envoyer directement. Des personnes plus qualifiées pourront alors vérifier s'il

s'agit effectivement d'un vecteur dangereux. Sur le site Internet, il est possible de remplir un formulaire signalement dans la rubrique contact de l'EID Atlantique, ou d'envoyer un spécimen d'insecte par courrier.

➤ Sur le site de l'institut Pasteur

Ce site est complet, propose une rubrique suivant le pays de destination. Il propose également des plaquettes de conseils (médicaments suivant la zone, répulsifs à choisir suivant l'âge, l'état etc).

De plus on y retrouve des publications récentes, des fiches maladies bien détaillées et actualisées. Des conseils de vaccinations sont également dispensés ainsi qu'une prise possible de rendez-vous, des rubriques « comment préparer son voyage », des infos pratiques comme une trousse à pharmacie type sont également renseignés. A la différence de l'EID Atlantique ce site ne propose pas d'application sur smartphone ni de signaler aussi facilement la présence d'un moustique dans un endroit particulier. Il est toutefois possible de les contacter pour faire remonter ce type d'information.

➤ Le centre de vaccination et du conseil aux voyageurs d'un centre de soins.

Dans le cadre de mes recherches je me suis rendue dans un centre comme celui-ci, quai Tourville, dépendant de l'Hôtel Dieu. Le Dr Briend-Godet, médecin référent du centre de vaccination, m'a permis d'assister à ses consultations le temps d'une matinée. Me fournissant des sites, des idées pour mes recherches ainsi que des fiches conseils disponibles sur le site du CHU de Nantes. Une consultation dure environ 20-30 min, de nombreux points sont évoqués et notés dans la fiche du patient sur l'ordinateur.

➤ Fiche d'un entretien type :

- Lieu(x) de voyage
- Date du départ et durée du séjour
- Informations sur le/les voyageurs
- Age
- Traitements (chronique, contraception...)
- Allergies

- Grossesse ou projet de grossesse à court terme
- Opérations antérieures, Hospitalisations
- Situation particulière (Immunodépression, VIH, Hépatite, etc)
- Vaccins à jour
- Vaccins déjà réalisés lors d'autres voyages (fièvre jaune, typhoïde, hépatite A, rage).

Il faut aussi tenir compte de la situation d'hébergement et des conditions de vie sur place (ville, campagne, endroit isolé), est-ce que l'accès à l'eau potable et à la nourriture sera facile.

Compte tenu du non remboursement des vaccins du voyageur il faut prioriser les vaccins nécessaires en fonction de ceux déjà réalisés, ceux qui sont importants pour la zone concernée et en fonction du profil du/des personne(s). En complément il faut leur fournir des explications sur les moyens de lutte anti-vectorielle, d'hygiène alimentaire, sur la confection de la trousse à pharmacie, des conseils généraux, des explications sur les vaccins. Pour synthétiser tout cela des fiches conseils sont disponibles sur le site du CHU de Nantes dans la rubrique du CVI (Conseils au Voyageur International) et sont distribuées au cours de la consultation. Elles sont complètes et ont chacune un code couleur (pas sur le site du CHU).

➤ La pharmacie d'officine

Le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant dans le conseil aux voyageurs compte tenu de ses connaissances ainsi que par les produits qu'il est en mesure de délivrer. Il dispose de flyers, prospectus, affiches, logiciels (ex :LGPI) qui peuvent fournir de nombreuses informations utiles pour les personnes projetant de partir dans une zone infestée.

Il peut également conseiller pour la préparation de la trousse à pharmacie (les recommandations pouvant être trouvées sur des sites accessibles au grand public), pour les vaccins, les mesures d'hygiène, les habits appropriés etc. Il fera en sorte de mettre toutes les informations utiles à disposition du patient.

➤ L'InVS : L'Institut de Veille Sanitaire.

Accessible au grand public, ce site est bien organisé, clair et complet. Les données sont régulièrement mises à jour. De nombreuses rubriques sont mises à disposition pour les recherches et peuvent orienter vers d'autres sites pour de plus amples informations.

Le signalement d'*A. albopictus* est proposé.

4) Rédaction d'un flyer de conseils aux voyageurs destiné aux pharmacies de ville

Au cours de mes recherches je me suis rendue compte que les outils (site, feuilles de conseils, de produits...) disponibles en pharmacie étaient assez restreints. Bien sûr des flyers fournis par les laboratoires sur les répulsifs sont disponibles mais ils ne sont pas complets et ne présentent qu'une marque, pas une molécule.

En allant en consultation au centre du voyageur j'ai constaté qu'ils avaient non seulement un site internet complet mais aussi des fiches (couleur) de conseils très détaillées et claires (aussi disponibles sur le site en ligne). Le contenu de ces fiches est important pour quiconque part en voyage, dans nos conseils à la pharmacie nous abordons le maximum de sujets sur le voyage, mais il manque un support papier.

Ayant dû chercher des informations sur de nombreux sites pour rédiger cette thèse, il m'a semblé que la meilleure façon de partager ce travail et d'en tirer un bénéfice pour les voyageurs était de faire un « résumé » et de leur faciliter l'accès aux différents sites.

D'où l'idée de synthétiser sur un même flyer les résultats de mes recherches sur le conseil au voyageur et l'identification du moustique-tigre ainsi que de proposer un panel de sites pour se renseigner.

Comment se protéger

Quelques conseils :

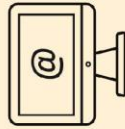
- Dormir dans une pièce climatisée, sous moustiquaire imprégnée d'insecticide.
- Porter des vêtements clairs, légers, couvrants (imprégnés d'insecticide).
- Éliminer les lieux de développement (couvrir, vider les réserves d'eau, nettoyer les gouttières et caniveaux).
- Appliquer un répulsif sur les parties exposées découvertes du corps (+ visage).

Choix du répulsif :

| Âge | Nb max d'applications/j | Molécule |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 mois Âge de la marche | 1 | <ul style="list-style-type: none"> Citriodiol IR3535 |
| Âge de la marche 24 mois | 2 | <ul style="list-style-type: none"> Citriodiol IR3535 |
| 24 mois 12 ans | 2 | <ul style="list-style-type: none"> Citriodiol IR3535 DEET Icaridine |
| > 12 ans Adultes | 3 | <ul style="list-style-type: none"> Citriodiol IR3535 DEET Icaridine |
| Femme enceinte | 3 | <ul style="list-style-type: none"> IR3535 DEET Icaridine |

- IR3535 : Moustikill®, Moustifluid® zones tempérées...
- Citriodiol : Manouka baby®, Physosun aroms®, Care plus® ...
- Icaridine : Apaisy® zones tropicales...
- DEET : Insect Écran® famille, Moustifluid® zones à risque...

Où se renseigner ?



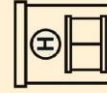
Les sites internet :

- OMS
- IRAC
- InVS
- Institut Pasteur
- Ministère des affaires étrangères
- EID (Atlantique, Méditerranée,...)



Applications smartphone :

- I moustique
- Conseils Voyageurs
- ItinerisApp
- Travel Tips



Autres :

- Pharmaciens, Médecins,...
- Centre du voyageur

N.B : consultation au centre du voyageur un mois avant le départ.

GUIDE DE CONSEILS AUX VOYAGEURS



Figure 19 : Flyer de conseils aux voyageurs recto

Les moustiques

Différentes espèces :



| | Anophèles | Aedes | Culex |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Habitat préférentiel | Rural ++ Urbain Péri-urbain | Variable selon les espèces, parfois strictement urbain | |
| Horaire des piqûres | Nocturne (espèces crépusculaires en Am. du Sud) | Diurne | Nocturne |
| Mode de piqûre | En une fois | Harçèle son hôte jusqu'au repas complet | Ordinairement en une fois |
| Type de vol | Silencieux | | Bruyant |
| Aspect de la piqûre | Non douloureuse, peu de signes inflammatoires | | Douloureuse, sensible, signes inflammatoires plus ou moins importants |

• ZOOM SUR LE MOUSTIQUE TIGRE (*Aedes albopictus*) :

27 maladies transmises : Dengue, Chikungunya, Zika, Fièvre jaune...
Petite taille : environ 5 mm, plus petit qu'une pièce d'un centime d'euro.



• Lieux de développement

Eaux stagnantes :
pots de fleurs, gouttières,
piscines gonflables, marécages...

La préparation du voyage

La trousse à pharmacie :



• JE FAIS

Se laver régulièrement les mains.
Laver et peler les fruits et légumes avant consommation.

Bien s'hydrater.

Se protéger du soleil.

Appliquer le répulsif 15min après la crème solaire.

Consulter un médecin en cas de fièvre importante, diarrées, vomissements...

Quelques règles à respecter :

• Santé

Vaccins à jour et/ou à effectuer suivant la destination.

Médicaments dans leur emballage d'origine + ordonnance.

Hygiène des plaies : compresses, antiseptique, sérum physiologique.

Privilégier la consommation d'eau en bouteille capsulée (à défaut la bouillir ou la désinfecter).

Manger oeufs, viandes, poissons et crustacés bien cuits et encore chauds

• Animaux

Ne pas caresser les animaux sauvages et errants (risque de transmission du virus de la rage).

Morsures ou griffures : laver la plaie à l'eau et au savon, désinfecter et consulter un médecin au plus vite.



• JE NE FAIS PAS

Tatouages, piercings, soins avec du matériel en mauvais état.

Éviter l'eau du robinet, les glaces, les cocktails avec glaçons...

Consommation de laitages non pasteurisés.

Ne pas se baigner dans les eaux stagnantes (lacs, marécages...).

Éviter de marcher pieds nus sur les plages et de s'allonger sur le sable.

Faire sécher le linge à l'extérieur ou sur le sol.

Figure 20 : Flyer de conseils aux voyageurs verso

III) Lutte anti-vectorielle, prévention collective, insecticides

1) La protection individuelle

La protection individuelle concerne deux types de personnes : celles qui se rendent en zone endémique ainsi que celles qui y résident ou en reviennent en présentant des symptômes.

Elle réside sur des moyens de prévention. Pour éviter de déclencher la maladie il faut privilégier le port de vêtements légers, clairs et couvrants, resserrés au niveau des poignets et des chevilles, imprégnés d'insecticide en complément de l'application de répulsifs sur les zones de peau exposées ainsi qu'une protection de l'habitat (moustiquaires au-dessus du lit, imprégnation des tissus).

Concernant les moustiquaires il est préférable de les imprégner d'insecticides et de vérifier qu'elles soient en bon état. De plus il est conseillé de limiter les activités en extérieur en fin d'après-midi, au crépuscule et à l'aube (pic d'activité du moustique). Il est à noter que par répulsifs anti-moustiques on comprend : les répulsifs cutanés, les biocides insecticides pour tissu, les moustiquaires pré imprégnées.

a) Protection mécanique

Les moustiquaires sont fortement recommandées en cas de voyage dans une zone à risque. Elles sont connues pour avoir quatre effets. Elles ont un effet dissuasif (les moustiques entrent moins dans l'habitat) ; excito-répulsif (les moustiques sortent plus et plus rapidement de l'habitation) ; inhibiteur du gorgement, ce qui perturbe leur comportement ; et létal (effet knock-down).

L'effet knock-down s'observe avec l'utilisation des pyréthrinoides, dérivés des pyréthrines naturelles. Elles se départagent en deux groupes :

Le groupe 1 regroupe les molécules Perméthrine (la plus fréquemment utilisée) et la Bifentrine. Leur effet Knock-down est puissant et très peu toxique pour les mammifères.

Le groupe 2 regroupe les molécules Deltaméthrine, Alpha cyperméthrine, Lambda cyalothrine, Cyfluthrine et Etofenprox. Leur effet est également puissant mais plus toxique

pour les mammifères que les molécules du groupe 1, ce qui leur vaut d'être utilisés à des doses plus faibles.

Pour que l'effet de ces insecticides soit optimal deux méthodes industrielles ont été élaborées pour confectionner des moustiquaires protectrices ; Soit la molécule est incorporée par fusion dans une fibre en résine de polyéthylène, seule la perméthrine résiste à un procédé nécessitant une telle chaleur ; Soit le pyréthrianoïde est mélangé à une résine servant à envelopper une fibre de polyester, permettant une libération progressive. (83)

Comme autres types de protection mécanique, on retrouve les vêtements longs et couvrants, moins ils sont visibles moins ils attirent et plus ils sont amples, plus l'accès à la peau est difficile pour le moustique.

La climatisation est aussi un moyen de se protéger, en effet les moustiques n'aiment pas les endroits frais.

b) Protection par produits cutanés

Produits répulsifs recommandés :

| Age | Nb max d'applications par jour | DEET* (%) | Picaridine (%) | PMDRBO** (%) | IR3535*** (%) |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------|----------------|--------------|---------------|
| 6 mois – âge de la marche | 1 | 10-30 | - | 20-30 | 20 |
| Age de la marche - 24 mois | 2 | 10-30 | | 20-30 | 20 |
| 24 mois – 12 ans | 2 | 20-30 | 20-30 | 20-30 | 20-35 |
| > 12 ans | 3 | 20-50 | 20-30 | 20-30 | 20-35 |
| Femmes enceintes | 3 | 30 | 20 | 20 | 20 |

Tableau 6 : Tableau des produits répulsifs recommandés en fonction de l'âge

Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques :

| MOYENS | VECTEURS | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| | <i>Anophèles et Culex</i> Piquent du coucher au lever du soleil | <i>Aedes</i> Piquent le jour |
| | MALADIES | |
| | Paludisme, Filarioses, West Nile... | Dengue, Chikungunya... |
| Moustiquaire imprégnée d'insecticide | ++++ | + |
| Moustiquaire imprégnée ou non, de berceau, de poussette... pour un enfant avant l'âge de la marche | ++++ | ++++ |
| Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents (méthode réservée aux professionnels de la lutte anti-vectorielle, indépendante et non disponible pour les voyageurs) | +++ | ++ |
| Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce) | ++ | ++ |
| Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur) | ++ | ++ |
| Grillage anti-moustiques aux fenêtres et portes | ++ | ++ |
| Climatisation | + | + |
| Ventilation | + | + |
| Répulsifs cutanés | +++ | +++ |
| Vêtements imprégnés d'insecticide | ++ | ++ |
| Serpentin fumigène (extérieur) | + | + |

Sources : IRD, InVS

++++ : les plus efficaces

+ : les moins efficaces

Tableau 7 : Tableau des moyens de préventions et d'efficacité contre les moustiques

Il est à noter que toute fièvre repérée au retour des tropiques doit être surveillée de près et est considérée comme un paludisme jusqu'à preuve du contraire.

c) Protection par produits insecticides

Il existe différents types d'insecticides ; les naturels tels que le soufre, l'arsenic, le tabac ou encore le sulfate de cuivre qui sont utilisés depuis l'antiquité en complément de la lutte manuelle.

Les insecticides chimiques sont plus récents et nombreux : DDT (cible le canal sodium, phénomène de résistance croisée avec les pyréthriinoïdes.), organophosphorés, pyréthriinoïdes, néonicotinoïdes (Imidaclopride : Gaucho®), phénylpyrazole (Régent TS®), Oxadiazine, Indoxacarb, pyrazoline (2007).

Les derniers développements en date portent sur l'enrobage des semences, il s'agit d'un marché grandissant qui est à base de néonicotinoïdes, Les autres insecticides étant en minorité pour ce type de technique.

Les insecticides agissent par 4 modes d'action différents ; soit par contact, soit par ingestion, soit par inhalation, soit par combinaison de toutes ces actions.

Il est à noter que 90 % des insecticides sont des neurotoxiques, ils agissent donc au niveau du système nerveux des insectes (chaîne ganglionnaire ventrale (ganglions abdominaux, thoraciques et sous œsophagiens) et le cerveau) → Transmission de l'information nerveuse dans l'ensemble de l'organisme (via les synapses ganglionnaires).

La plupart des insecticides neurotoxiques agissent au niveau des synapses. Cela peut être au niveau des canaux sodiques (Pyréthriinoïdes), des récepteurs nicotiques (Néonicotinoïdes), du récepteur GABA (Phénylpyrazoles), de l'acétylcholinestérase (Organophosphorés, Carbamates), du récepteur au glutamate (Avermectines).

Il existe une notion de sensibilité du récepteur (différence chez vertébrés – invertébrés) pour accepter l'utilisation de l'insecticide, par exemple le récepteur au glutamate n'est pas encore trouvé chez les vertébrés.

2) Protection collective

Elle consiste à la suppression des gîtes larvaires et à se protéger en retour de voyage quand on a contracté une infection. En se protégeant on protège les autres en évitant ainsi l'apparition de nouveau cas sur un territoire sain où le vecteur est néanmoins présent. (84)

a) Limiter les eaux stagnantes

Il convient de détruire les gîtes larvaires pour limiter l'expansion car la femelle pond en moyenne 150 œufs dans un lieu humide, l'eau étant un élément indispensable à l'éclosion des œufs et au développement des larves, les éliminer revient à éliminer une descendance nombreuse.

Pour cela il faut considérer toutes sortes de lieux et prendre les mesures nécessaires en vidant et nettoyant les gîtes (pots de fleurs, gamelles des animaux domestiques, les piscines gonflables, les brouettes, les jouets d'enfants, les bassines etc). Il faut également tondre la pelouse et traiter les plantes qui peuvent contenir de l'eau, avec des larvicides (ceux-ci n'étant pas toxiques pour l'homme puisqu'il est composé d'une bactérie intrinsèque). Après utilisation il faut mettre les outils de jardinage à l'abri ou les couvrir ainsi que vider et nettoyer les gouttières, les siphons d'éviers à l'extérieur, les regards d'eaux pluviales...

b) Limiter la transmission de la maladie

A un retour de voyage dans une zone endémique il convient d'être vigilant, de surveiller l'apparition de signes pouvant traduire une infection.

Les 15 jours suivant le retour sont ceux à surveiller. S'il y a apparition de moindres signes, consulter un médecin est un bon réflexe afin de poser un diagnostic et remédier à l'état du patient.

Aussi, la personne infectée est potentiellement contaminante. Si elle se fait piquer par un moustique sain, capable de transmettre le virus, il y a un entretien du cycle et peut aboutir à l'apparition de cas autochtones.

De ce fait si la personne est porteuse du virus, elle se doit de rester chez elle ainsi que de se protéger par tous les moyens possibles pour protéger les autres de la contamination en ne se faisant pas piquer. Pour cela l'utilisation de répulsifs, moustiquaires, vêtements longs, amples, clairs et fermés aux extrémités est recommandé.

De plus, le moustique étant assez frileux l'utilisation de la climatisation peut le dissuader de piquer.

c) Lutte contre les œufs

Pour lutter contre les œufs il a été envisagé de bloquer leur éclosion grâce à des substances hormonales, cependant cette méthode n'étant pas sélective elle détruit tous les œufs d'insectes présents dans l'écosystème environnant et n'est donc pas utilisable.

La meilleure lutte actuelle contre les œufs est d'empêcher qu'ils soient pondus ou qu'ils ne puissent se développer, pour cela il faut supprimer les sources de gîtes larvaires.(85)

d) Lutte contre les larves

La ville de Nouméa (Nouvelle-Calédonie) remplace les épandages d'insecticides chimiques par la pulvérisation de larvicides biologique (BTI). Ce larvicide est une bactérie présente à l'état naturel, de ce fait ce traitement est totalement inoffensif pour l'homme. Il permet également de traiter les gouttières. Ce traitement est appliqué depuis des années, il n'a pas d'impact négatif sur l'écosystème ou les animaux et vient de passer les tests réalisés par la DASS-NC (Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie).

Avec les pièges pondoirs :

Ils sont installés en France dans les grandes agglomérations, ils consistent à éviter la prolifération des moustiques grâce à un larvicide.

Le principe repose sur l'installation d'un seau noir, cette couleur attire le moustique tigre, contenant :

- de l'eau ; élément indispensable à la ponte pour permettre le développement des larves, rempli aux $\frac{3}{4}$. Cette eau a macéré trois jours avec du bois.

- du polystyrène flottant qui constitue le support de ponte ;
- du produit insecticide pour empêcher le développement des larves.

L'ensemble forme un site de ponte attractif. Le but est de bloquer le développement de la génération suivante et de ce fait la prolifération du moustique.

Les pièges sont placés sous des buissons, arbustes... Ces lieux sont notés et peuvent être suivis par coordonnées GPS et photos. Les pièges sont remplacés tous les mois pendant la période active du moustique (entre avril et novembre). Leur contenu est trié pour vérifier la présence d'œufs (comptage) et ainsi celle du moustique et son étendue. Le réseau de pièges pondoires est ajusté régulièrement en fonction du terrain et de la situation de déploiement du moustique.

A ce jour on compte environ 1000 pièges pondoires sur le territoire français, disposés dans les régions à risques avérés ou estimés (42) (86).



Fiche technique sur le Bti

Le Bti répond aussi au nom de Bt-H14 (*Bacillus thuringiensis* sérotype H14)

Le Bti (*Bacillus thuringiensis* variété *israelensis*) est une bactérie qui vit naturellement dans le sol. Depuis vingt-deux ans (début en 1982), le Bti est utilisé efficacement dans le monde comme agent de lutte biologique contre les moustiques.

Utilisation du Bti :

Le Bti est épandu sur l'eau des gîtes larvaires (où se développent les larves de moustiques). Les bactéries en suspension dans l'eau sont ensuite ingérées par les larves.

Mode d'action du Bti :

Durant l'étape de sporulation de son cycle de vie, le bacille (bactérie de forme allongée) Bti produit une protéine cristallisée qui est toxique pour les larves de moustiques. Cette protéine est uniquement toxique pour les larves de moustiques et de simulies (mouches noires). Ces deux espèces d'insectes ne cohabitent pas dans les mêmes gîtes, ce qui rend le Bti spécifique aux moustiques.

Lorsque les larves de moustiques se nourrissent, ces cristaux microscopiques sont ingérés.

Arrivés dans le milieu alcalin de l'appareil digestif et sous l'effet des enzymes digestives spécifiques, les cristaux s'hydrolysent et se dissolvent. Ces sous-unités ainsi formées se fixent sur des récepteurs, spécifiques eux-aussi, de l'épithélium intestinal de la larve. Dès lors le tube digestif est paralysé, et très vite y apparaissent des pores mettant en communication les différentes cavités de l'abdomen de la larve. La mort de la larve survient alors dans les 24 heures qui suivent.

Le Bti permet de cibler spécifiquement les larves de moustiques : d'abord par la spécificité du gîte larvaire et ensuite grâce à la double spécificité des larves de moustiques (enzymes digestives et récepteurs de l'épithélium).

Après plus de 20 années d'utilisation régulière et des tests en laboratoire, aucun phénomène de résistance n'a été observé.

Effet sur l'environnement :

Le Bti ne devient toxique qu'une fois rendu dans l'estomac des larves des moustiques. Le Bti n'a aucun effet sur les autres insectes comme l'abeille domestique, ni sur les poissons, les oiseaux ou les mammifères. La toxine insecticide est en outre rapidement biodégradée dans l'environnement par les rayons solaires et les microorganismes.

Risques pour la santé humaine :

L'exposition du personnel de démoustication lors des manipulations de produit ou lors des épandages contre les moustiques est minime, car le produit est appliqué directement sur l'eau où se trouvent les larves.

L'exposition directe ou indirecte à des produits qui contiennent du Bti présente très peu de dangers pour la santé humaine. En effet, l'activation des toxines du Bti n'est possible qu'en présence des conditions d'alcalinité que l'on retrouve dans l'appareil digestif de certains insectes comme les moustiques. L'acidité de l'estomac des humains et des animaux n'active pas les toxines du Bti.

Le Bti étant un organisme naturel largement répandu dans l'environnement, la grande majorité des gens sont exposés à cette bactérie de nombreuses fois durant leur vie, même s'ils n'entrent jamais en contact avec une formulation qui en contient.

Au cours des nombreuses années d'utilisation du Bti, aucun cas humain ou animal d'intoxication ou de dérèglement des fonctions endocrines n'a été signalé.

Mai mai 2014

Service de démoustication
BRIGADE VERTE DU HAUT-RHIN

Figure 21 : Fiche technique sur le Bti (85)

IV) Stratégies futures, recherches

A ce jour pour lutter contre les insectes il y a différentes méthodes : détruire leurs habitats, les piéger, les éloigner grâce à des répulsifs...etc. Ou encore se protéger via des moustiquaires, des vêtements imprégnés...Malgré les quantités d'insecticides versées sur eux ils résistent et même pire : ils s'adaptent ! Pire, ces produits chimiques perdent en efficacité, car les moustiques s'adaptent et y deviennent résistants, « *un peu comme les microbes avec les antibiotiques* », constate Pascal Boireau, vice-président du conseil scientifique du Haut Conseil des biotechnologies (HCB). Heureusement, dans les laboratoires de recherche, s'élaborent de nouvelles stratégies de lutte : irradiations, infections microbiennes ou encore manipulations génétiques.

1) Irradiations

Le genre *Aedes* faisant beaucoup parler de lui, plus d'une vingtaine d'essais, le ciblant sont en cours ou en projet, d'après le HCB. Elles visent surtout à empêcher les moustiques de se reproduire. Le principe est de stériliser des générations de moustiques mâles puis les relâcher dans des zones où il est présent et pose soucis. Le mâle ne piquant pas, cette stratégie vise donc la descendance, en bloquant la phase de reproduction et donc la naissance de nouveaux individus. La femelle n'étant fécondée qu'une seule fois au cours de sa courte vie, ces cohortes non fertiles concurrencent leurs acolytes sauvages, par conséquent si la femelle choisit un géniteur modifié il n'y aura pas de descendance ce qui finira par faire diminuer la population de moustiques.

Actuellement plusieurs sociétés se sont intéressées au sujet. L'Oxitec (société britannique) semble la plus avancée. Des chercheurs ont déjà modifié des moustiques *Aedes aegypti* : les résultats sont prometteurs : les oeufs issus de leur union avec les femelles sauvages éclosent, mais les nymphes meurent avant l'âge adulte.

De plus la technique a également été testée en extérieur, au Brésil notamment dans un quartier de Piracicaba. Là-bas la société est capable de produire jusqu'à 60 millions d'insectes modifiés par semaines. *"Pour traiter 50 hectares, nous avons relâché 1000 de nos mâles tous les 100 mètres, trois fois par semaine pendant un an", détaille Derric Nimmo, biologiste chez Oxitec. Avant de tirer le bilan de l'opération: "Le nombre de moustiques a baissé de plus de 80% dans le quartier ciblé."*

Sur l'île de la Réunion une autre technique est avancée par Louis-Clément Gouagna : l'irradiation. Le principe est d'exposer des mâles à une source de rayons X, ce qui fait que les embryons issus de l'accouplement avec la femelle meurent directement dans les œufs avant même d'éclore. Cette stratégie a déjà éradiqué la mouche tsé-tsé à Zanzibar, ou la lucilie bouchère (un parasite du bétail) aux États-Unis.

Mais, jusqu'ici, elle n'avait jamais fonctionné sur les moustiques, car ils étaient trop faibles après avoir été irradiés, ils étaient incapables d'assurer l'accouplement. Il «*fallu quatre années de recherches pour trouver le bon dosage et stériliser nos mâles tout en préservant leur compétitivité sexuelle* », raconte Louis-Clément Gouagna, qui espère lancer en 2018 un essai dans la ville de Saint-Denis.

2) Infections microbiennes

La bactérie *Wolbachia* a comme effets principaux sur la reproduction ;

- Rendre le sperme du moustique mâle stérile.
- Tuer les mâles avant qu'ils n'atteignent l'âge adulte, on parle d'incompatibilité cytoplasmique.
- Transformer le moustique mâle en moustique femelle

C'est en Polynésie française que la recherche a été le plus loin jusqu'à maintenant ; des chercheurs de l'Institut Louis-Malardé ont inoculé aux mâles une bactérie du genre *Wolbachia*. Cette bactérie rend impossible la reproduction avec les femelles. Le mécanisme reste à élucider mais les résultats sont probants : un lâcher d'insecte a été effectué dans un atoll entre septembre 2015 et septembre 2016 : les *Aedes* ont disparu et n'ont pas, à ce jour, ré-infesté l'îlot. Cependant la taille et l'isolement de la zone testée ont contribué à la réussite de l'expérience.

Pour que la stérilisation des mâles soit efficace, les scientifiques avancent qu'il faudrait cinq fois plus de mâles stériles que de mâles féconds sur une zone spécifique soit 7 500 moustiques stériles pour un hectare. Les femelles pouvant être fécondées par plusieurs mâles, l'objectif serait que 50% des œufs pondus soient stériles. Les avantages de cette méthode sont qu'il n'y a pas besoin de produits chimiques qui peuvent nuire à d'autres espèces et de plus l'action est ciblée sur une espèce (35).

L'EPA (Agence de Protection de l'Environnement), aux Etats-Unis va tenter une expérience dans vingt états du pays ainsi qu'à Washington : elle va procéder à un lâcher de moustiques contaminés par *Wolbachia*. Leur but est d'éliminer le moustique tigre de ces territoires et ainsi de stopper l'expansion de certaines maladies qu'il transmet. Cette expérience est possible grâce à l'entreprise MosquitoMate qui a élaboré un groupe de moustiques porteurs de la bactérie.

Des Australiens se sont lancés dans une stratégie alternative: pour ne pas décimer les populations locales, ils comptent les vacciner. Pour cela ils utilisent également la bactérie *Wolbachia* mais différemment ; le but étant de tirer parti de la capacité qu'elle a à les rendre résistants aux pathogènes responsables de maladies chez l'homme, pour bloquer le cycle de la maladie. Des essais ont débuté dans cinq pays touchés par la dengue, ils sont prometteurs car la transmission de la maladie semble bloquée, les moustiques porteurs de *Wolbachia* se reproduisant entre eux, la lignée sauvage tend à disparaître.

Ces nouveaux moyens de lutte contre les moustiques suscitent un réel engouement, car ils sont très ciblés et nuisent moins à l'environnement que les insecticides. Cependant pour les déployer à grande échelle se posent deux problèmes majeurs : les méthodes de production et de lâcher dans la nature qui restent à optimiser, puis le coût car même si ces méthodes sont efficaces elles ne remplaceront pas complètement les insecticides, nécessaires en cas de crise épidémique. De plus plusieurs questions restent en suspens ; Erik Orsenna, auteur de *Géopolitique du moustique* (Fayard) s'interroge : "*Qui va occuper la niche laissée vide par ces campagnes anti-moustiques?, les insectes qui les remplaceront ne seront-ils pas plus malfaisants, porteurs de parasites plus meurtriers?, et comment vont se nourrir les animaux qui font leur ordinaire des moustiques?*". Il est trop tôt pour estimer l'impact que provoquerait la disparition d'une espèce, néanmoins c'est à surveiller de près ces prochaines années et veiller à avoir du recul avant d'émanciper ces mesures de lutte. (87) (88) (89)

3) Manipulations génétiques

Le système CRISPR-cas 9 (Courtes Répétitions en Palindrome Regroupées et Régulièrement Espacées), consiste à remplacer un gène par un autre ou le modifier.

L'ARN d'un complexe CRISPR-Cas9 permet ainsi de reconnaître et se lier à l'ADN viral présent dans la bactérie, pour ensuite le détruire. Cas9 est une enzyme spécialisée, une endonucléase, dans la coupe d'ADN. Elle possède deux sites de coupe, un sur chacun des

brins de l'ADN. Elle est associée aux séquences du système immunitaire CRISPR, adapté à des bactéries dont *Streptococcus pyogenes*. Ces bactéries utilisent l'enzyme cas9 pour détecter et défaire l'ADN étranger, en vérifiant la complémentarité de l'ADN étranger avec celle de l'ARN guide. S'il y a complémentarité, l'ADN extérieur est découpé et de ce fait éliminé.

La découpe peut entraîner une inactivation du gène ou une réparation de la zone enlevée par jonction des extrémités non homologues ou par recombinaison homologue, aboutissant à l'introduction de gènes hétérologues dans le génome.

Des biologistes américains ont montré en laboratoire qu'elle pourrait potentiellement permettre de rendre des espèces entières de moustiques résistantes aux pathogènes.

Des outils permettant d'éditer le génome existaient depuis les années 1970 mais étaient bien moins efficaces, plus complexes et bien plus coûteux que Cas9. Cette technique CRISPR-Cas9, dite des « ciseaux moléculaires », fait beaucoup parler d'elle, entre espoirs de guérir des maladies génétiques et risques de dérives éthiques. Ces questions liées à la modification génétique renvoient directement à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine de 1997, dont l'article 13 est consacré aux interventions sur le génome humain. Il est écrit qu'« une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.»

Au Royaume-Uni, d'autres chercheurs envisagent de se servir de CRISPR-Cas 9, pour répandre un gène de stérilité chez les moustiques, et éradiquer ainsi de la surface du globe les espèces visées.

Le jour où ces travaux seront au point, les hommes auront définitivement gagné la guerre contre les moustiques raconte Eric Marois, chercheur à l'Inserm, bien qu'il « *faudra encore plusieurs années avant qu'ils puissent être expérimentés dans la nature.* »

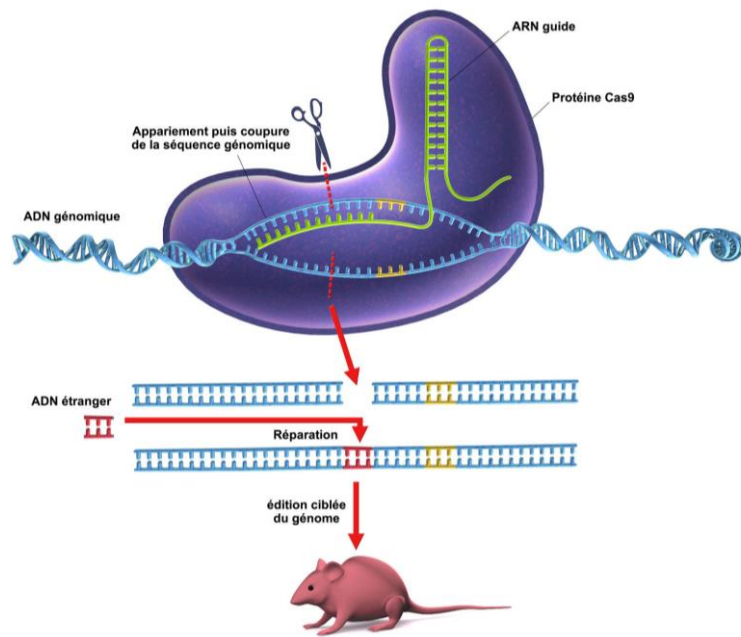


Figure 22 : Schéma du mécanisme d'action du CRISPR-9 (90) (88) (89)

Conclusion

Nous avons pu voir au cours de cet écrit qu'*Aedes albopictus* est un formidable colonisateur malgré son petit gabarit. Sa génétique lui permet de résister à de grandes sécheresses, de mettre en pause son cycle et ainsi de se développer rapidement en grande quantité. Ses zones de présence ne cessent de croître, doublant chaque année. Etant donné sa polyvalence à véhiculer différentes maladies ainsi qu'à les transmettre, il est important de le maîtriser de façon efficace pour éviter que des maladies ne se répandent sur toutes les surfaces encore indemnes du globe. En effet, si certaines populations se sont habituées à vivre avec ces insectes et ont développé une immunité ce n'est pas le cas partout. La catastrophe provoquée par les vagues d'épidémies causée par le virus Zika doit servir d'exemple et inciter à plus de prévention. En tant que professionnel de santé notre devoir est de promouvoir au mieux les conseils. Il faut inciter les voyageurs à se protéger sur place et à leur retour de manière à limiter l'expansion de ce moustique. Car à ce rythme les scientifiques estiment qu'il sera présent sur l'ensemble du territoire français d'ici 2030 ! (35)

Les pièges pondoirs ont un réseau largement développé au niveau du territoire français, permettant de lutter efficacement au stade larvaire du cycle, sans altérer l'écosystème environnant, ils permettent également de recenser les nouveaux cas de colonisation. Les répulsifs, les moustiquaires, les insecticides sont également des méthodes qui ont fait leurs preuves, malheureusement, au même titre que les pièges pondoirs, ils ne freinent pas suffisamment l'expansion d'*Aedes albopictus* et de ses congénères.

De nouveaux moyens de lutte voient le jour, l'innovation des chercheurs et leur imagination semblent sans limites. De nouvelles technologies comme l'exploitation de la bactérie *Wolbachia* ou encore le système CRISPR-9 sont en étude et semblent obtenir des résultats prometteurs. Cependant malgré cet enjouement, ces techniques manquent de beaucoup de recul. Bien que séduisantes, et efficaces en théorie (et en pratique sur les zones d'expérimentation), ces nouvelles armes de lutte ne risquent-elle pas de provoquer plus de dégâts que de bien en éliminant une forme de vie, certes nuisible, mais qui par ailleurs nous protège d'invasion d'autres bêtes encore plus féroce. Supprimer une variété de vie ne risque-t-elle pas de laisser la place à un envahisseur encore plus féroce que celui que l'on cherchait à combattre au départ ?

Annexes

Mesures générales de prévention

Recommandation 1 : Il est fortement recommandé, en raison de la gravité de certaines maladies à transmission vectorielle, d'analyser le risque et d'envisager des mesures de protection personnelle antivectorielle suffisamment simples pour être applicables. La hiérarchisation de ces mesures dépend du voyage ou du séjour (lieu, saison, durée, modalités), et de la personne (âge, grossesse, pathologie sous-jacente).

Recommandation 2 : Il est fortement recommandé d'utiliser comme répulsifs cutanés uniquement ceux dont les substances actives font actuellement l'objet d'une évaluation de leur innocuité (toxicité animale et humaine, génotoxicité, écotoxicité) et de leur efficacité dans le cadre de la réglementation européenne biocide (directive 98/8/CE) et d'en respecter les préconisations d'utilisation. Les substances actives actuellement en cours d'évaluation et susceptibles d'être contenues dans des produits biocides sont : le DEET, la picaridine (icaridine ou KBR3023), l'IR3535 et le citriodiol. A terme, les formulations commerciales seront soumises à autorisation de mise sur le marché en Europe.

Recommandation 3 : Pour se protéger des *Anopheles* lors d'un séjour en zone impaludée, il est recommandé d'utiliser une formulation commerciale dont la concentration en substance active assure une protection efficace pendant au moins 4 heures en condition de terrain, en se rapportant aux données suivantes (Grade A) :

Les concentrations efficaces selon le produit sont :

- DEET : 30-50 %
- IR3535 : 20-35 %
- Picaridine : 20-30 %
- Citriodiol : 20-30 %

A ces concentrations, l'efficacité des molécules est également montrée pour une durée plus longue vis-à-vis des *Aedes* et des *Culex*.

Les modalités d'utilisation doivent être adaptées à l'âge et aux conditions physiologiques (enfant, femme enceinte : voir recommandations infra).

Recommandation 4 : En raison de leur durée d'efficacité en général inférieure à 20 minutes vis-à-vis des principaux vecteurs et des risques allergiques et photosensibilisant reconnus, il est fortement recommandé de ne pas utiliser des huiles essentielles comme répulsif cutané (Grade B).

Recommandation 5 : Il est fortement recommandé de ne pas appliquer sur la peau un produit répulsif en même temps qu'une protection antisolaire. Le répulsif ne devrait être appliqué que 20 minutes après la protection antisolaire (Grade B).

Recommandation 6 :

a - Il est fortement recommandé, pour les voyageurs et les résidants, d'utiliser des moustiquaires de lit imprégnées pour se prémunir du paludisme. L'utilisation des moustiquaires de lit et/ou de berceau est la mesure de PPAV qui doit être privilégiée avant l'âge de la marche (Grade A) ;

b - Au mieux, il convient d'utiliser une moustiquaire imprégnée de façon industrielle, de type longue durée. A défaut, il pourra être utilisé une moustiquaire imprégnée de façon conventionnelle (hors longue durée) ou imprégnée par l'utilisateur au moyen de kits de réimprégnation disponibles dans le commerce, en tenant compte des règles de précaution d'usage à cette manœuvre, validés (Grade A).

c - L'attention est attirée sur la possibilité d'irritation pulmonaire ou oculaire lors de l'ouverture des emballages des produits préimprégnés ou lors de l'imprégnation manuelle. Ces manœuvres doivent être effectuées dans un endroit aéré.

Recommandation 7 :

a - Il est fortement recommandé, pour les voyageurs et les résidants, d'utiliser des moustiquaires de lit imprégnées pour se prémunir d'autres maladies à transmission vectorielle, en particulier arboviroses, maladie de Chagas et leishmanioses (Grade B).

b - L'utilisation des moustiquaires de lit et/ou de berceau est la mesure de PPAV qui doit être privilégiée avant l'âge de la marche.

Recommandation 8 : Il est fortement recommandé que les voyagistes indiquent sur leurs catalogues ou brochures la présence ou non de moustiquaires dans les structures d'hébergement des touristes. Dans ce cadre, le groupe de travail suggère que la fiche de suivi des moustiquaires (molécule utilisée et validité de l'imprégnation) soit disponible pour le client.

Recommandation 9 : Il est fortement recommandé de porter des vêtements amples et couvrants pour se protéger des piqûres de vecteurs.

Recommandation 10 :

a - En particulier chez les militaires, les forestiers (Grade B), les chasseurs, les pêcheurs (Grade C) mais aussi chez les voyageurs, il est recommandé d'utiliser des vêtements imprégnés par la perméthrine en privilégiant des vêtements pré-imprégnés à la fabrication ;

b - Ces vêtements doivent être utilisés en complément de l'utilisation d'un répulsif cutané sur les parties découvertes (Grade B), et ne devraient jamais remplacer pour le sommeil une moustiquaire imprégnée ;

c - L'attention des utilisateurs doit être attirée sur la durée d'efficacité de l'imprégnation et sa résistance au lavage, limitées en cas d'imprégnation manuelle ;

d - Il est fortement recommandé que les firmes proposant des vêtements et tissus imprégnés indiquent les arthropodes ciblés et la durée d'efficacité de l'imprégnation.

Recommandation 11 : En particulier chez les résidents, il est recommandé de poser des rideaux imprégnés de pyréthrinoïdes aux ouvertures, en complément de la moustiquaire de lit imprégnée ou lorsqu'une moustiquaire n'est pas disponible (Grade B).

Cette recommandation 11 s'applique également aux complexes touristiques.

Recommandation 12 : Lorsque d'autres moyens (moustiquaires ou hamacs moustiquaires) ne sont pas utilisables, il est recommandé d'utiliser :

- pour les voyageurs en conditions extrêmes ou pour des campements provisoires, des bâches de polyéthylène imprégnées lors de leur fabrication à des concentrations \geq à 360 mg/m² de deltaméthrine ou des tentes imprégnées de perméthrine à la dose de 1 000 mg/m² pour une tente intérieure imprégnée et protégée par un double toit ou 2 000 mg/m² pour une tente à toit simple (Grade B) ;

- pour les populations nomades, des draps, des pièces de tissu ou des couvertures imprégnés avec de la perméthrine à un dosage de 1 000 mg/m² (Grade B).

Il convient de prévoir une ré-imprégnation à l'aide des kits de réimprégnation validés, disponibles dans le commerce, en tenant compte des règles de précaution d'usage à cette manœuvre.

Recommandation 13 : Il est fortement recommandé de ne pas utiliser d'insecticide « à l'aveugle » contre un arthropode inconnu. Une lutte insecticide doit être adaptée à un ou des arthropodes identifiés.

Recommandation 14 : Il est fortement recommandé d'accompagner ou de faire précéder toute lutte insecticide chimique par une lutte mécanique (destruction des gîtes larvaires, mise en place de moustiquaires de fenêtres ou de portes).

Recommandation 15 : En les considérant seulement comme des mesures d'appoint dans la PPAV, il est possible d'utiliser les moyens insecticides suivants : aérosols pour une utilisation ponctuelle, insecticides à diffusion continue sous forme de plaquettes chauffantes (prises électriques) ou sous forme liquide (diffuseurs électriques) pour l'intérieur (Grade B). Les serpentins fumigènes doivent être réservés à un usage extérieur et de courte durée.

Recommandation 16 : Il est recommandé de ne pas utiliser la climatisation et la ventilation comme seuls moyens de PPAV. Elles doivent être associées à une bonne qualité d'étanchéité des locaux et à l'usage d'insecticides pour réduire le contact homme-vecteur à l'intérieur (Grade C).

Recommandation 17 : Il est fortement recommandé de ne pas utiliser les bracelets anti-insectes pour se protéger des moustiques ou des tiques (Grade A).

Recommandation 18 : Il est fortement recommandé de ne pas utiliser les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1 (Grade A), l'homéopathie, les raquettes électriques, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide.

Recommandation 19 :

a - Chez la femme enceinte, il est fortement recommandé d'utiliser une moustiquaire imprégnée, de privilégier les moyens physiques de protection et de limiter les périodes d'exposition aux vecteurs, en particulier en fin de journée et la nuit (Grade A) ;

b - Les données de toxicologie de la reproduction et les données cliniques et/ou le recul d'usage n'ayant pas mis en évidence à ce jour de signal inquiétant, il est recommandé, chez les femmes enceintes, que les répulsifs cutanés soient utilisés quel que soit le terme de la grossesse en cas de risque élevé de maladies graves à transmission vectorielle. Dans ce contexte, on veillera à utiliser la concentration minimale efficace de la substance active. Pour mémoire, une efficacité de 4 heures vis-à-vis des *Anopheles* en condition de terrain est obtenue avec les concentrations suivantes : DEET : 30 %, picaridine : 20 %, IR3535 : 20 %, citriodiol : 20 % ;

c - L'utilisation de répulsifs par une femme qui allaite est recommandée, en respectant les mêmes précautions que pour tout autre adulte en veillant à la non application au niveau du sein et au lavage des mains avant la mise au sein.

Recommandation 20 :

Chez l'enfant, il est fortement recommandé dès l'âge de 6 mois d'utiliser les répulsifs cutanés dans les zones à risque de maladie grave à transmission vectorielle.

| Age | Nb max d'applications par jour | DEET* ¹ | Picaridine | Citriodiol | IR3535 ² |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------|------------|------------|---------------------|
| 6 mois-âge de la marche | 1 | 10-30 % | | 20-30 % | 20 % |
| âge de la marche-24 mois | 2 | 10-30 % | | 20-30 % | 20 % |
| 24 mois-12 ans | 2 | 20-30 % | 20-30 % | 20-30 % | 20-35 % |
| > 12 ans | 3 | 20-50 % | 20-30 % | 20-30 % | 20-35 % |

* En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30 %.

Recommandation 21 : Pour les enfants, il est fortement recommandé de prendre les précautions suivantes :

a - limiter les périodes d'expositions aux vecteurs, en particulier en fin de journée et la nuit ;

b - privilégier les mesures de protection physiques (moustiquaires de lit ou de berceau (Grade A), vêtements longs et amples, imprégnés) ;

c - ne pas placer des insecticides d'ambiance près du lit d'un nouveau-né ou d'un nourrisson ;

d - en raison des risques de projections oculaires ou d'ingestion, empêcher les enfants de manipuler des formulations sous forme de spray, ne pas laisser l'enfant appliquer lui-même le répulsif ou manipuler tout insecticide (Grade B) ;

e - ne pas appliquer de répulsif sur les mains des enfants ;

f - laver les zones enduites de répulsifs avant que l'enfant soit placé sous la moustiquaire imprégnée (protection contre les moustiques) ou après l'arrêt de l'exposition au risque (par ex. retour d'une promenade en forêt avec risque de morsure de tiques) ;

g - examiner attentivement le cuir chevelu, site fréquent de morsure des tiques chez les enfants comme chez les adultes.

Recommandation 22 : En cas de lésions cutanées étendues, il est recommandé de privilégier l'utilisation de vêtements imprégnés (en fonction du risque vectoriel). Dans le cas d'application de répulsifs sur des lésions cutanées localisées, il est recommandé de rincer soigneusement les répulsifs et notamment le DEET dès la fin de l'exposition.

Recommandation 23

a - Pour les personnes présentant une pathologie pulmonaire, asthme en particulier, il est fortement recommandé de ne pas utiliser les fumigènes, les pulvérisations de répulsifs ou d'insecticides, et d'utiliser les plaquettes ou les diffuseurs d'insecticides, en surveillant la tolérance (Grade B) ;

b - Il leur est recommandé d'éviter la manipulation de perméthrine et de privilégier les textiles (vêtements et moustiquaires) préimprégnés.

Recommandation 24 : Il est fortement recommandé aux porteurs de lentilles cornéennes de ne pas manipuler les lentilles de contact après application d'un répulsif en raison du risque irritatif des produits et de l'altération possible des lentilles, notamment par le DEET (Grade A).

Recommandation 25 : Il est fortement recommandé de prendre en compte la large supériorité du risque « maladie » sur le risque « toxicité » des produits répulsifs et/ou insecticides, lorsque ceux-ci sont utilisés selon les règles prescrites.

Recommandation 26 : Pendant les périodes épidémiques, il est fortement recommandé que les mesures de PPAV soient renforcées tant pour les résidants que pour les visiteurs. Ces mesures permettent également de diminuer le risque d'installation en zone non endémique de la transmission de certaines maladies à transmission vectorielle.

Dans les zones impaludées, ces mesures doivent également être renforcées, particulièrement en l'absence de chimioprophylaxie.

Dans les régions françaises particulièrement exposées, le groupe de travail suggère que les autorités sanitaires puissent surveiller l'exposition des résidants (volumes de produits consommés, contrôles analytiques d'exposition).

Recommandation 27 : Il est fortement recommandé que tous les produits utilisés dans le cadre d'une PPAV :

a - aient fait l'objet non seulement d'une étude d'efficacité mais aussi d'une étude écotoxicologique ;

b - ne soient pas rejetés dans la nature en fin d'usage ou en cas d'excédent (cas des produits de réimprégnation).

Recommandation 28 : La pathologie cutanée la plus fréquente observée au retour de zone tropicale correspond à la surinfection de lésions de grattage faisant suite à des piqûres d'arthropodes, particulièrement celles de moustiques. Des répulsifs ont été testés seuls ou en association et à des concentrations variables, contre certains arthropodes nuisants autres que les *Culicidae* : *Reduviidae*, *Ceratopogonidae*, *Phlebotominae*, *Pulicidae* et tiques. Des protections parfois supérieures à 6h00 ont été obtenues, mais ces tests nécessitent d'être standardisés pour permettre une meilleure comparaison des résultats et une meilleure évaluation de l'efficacité réelle.

Il est fortement recommandé, pour se prémunir contre les nuisances connues :

a - de porter des vêtements protecteurs pouvant jouer le rôle de barrière (éventuellement des vêtements imprégnés) ;

b - de dormir sous moustiquaire, si possible imprégnée (Grade B) ;

c - et, si ces méthodes sont insuffisantes ou inadaptées selon les circonstances, d'utiliser des insecticides ou des répulsifs cutanés, si leur efficacité a été démontrée contre l'arthropode nuisant en cause, et en respectant les préconisations d'emploi (Grade A).

Les répulsifs actuellement disponibles ne sont pas efficaces pour une protection contre les piqûres d'hyménoptères (Grade B).

Recommandation 29 : Pour la prévention du paludisme, il est fortement recommandé de considérer la PPAV comme indissociable de la chimioprophylaxie préconisée par les autorités de santé (Grade A).

Recommandation 30 : La protection contre la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise et l'encéphalite à tiques repose sur la vaccination. En cas de contre-indication vaccinale ou de non vaccination et si le voyage ne peut être reporté, il est fortement recommandé de mettre en œuvre des mesures de PPAV (Grade C). La PPAV doit alors faire l'objet d'une prescription écrite.

Recommandation 31 : En raison du faible niveau de connaissances des voyageurs et des résidents, il est fortement recommandé de les informer sur les maladies à transmission vectorielle et les méthodes de protection lors des séances de vaccination ou des visites médicales préalables à un départ. Ainsi, pour le choix des mesures de PPAV optimales, il est fortement recommandé de recourir aux 2 arbres décisionnels ci-après, en privilégiant la simplicité des messages pour en optimiser l'acceptation et l'observance (tableaux 10.1, 10.2) (Grade C).

Tableau 10.1 : Transmission nocturne (paludisme, encéphalite japonaise, infection à virus du Nil occidental, leishmanioses, maladie de Chagas) : arbre décisionnel

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

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

Tableau 10.2 : Transmission diurne (dengue, fièvre jaune, Chikungunya, maladie du sommeil) : arbre décisionnel

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

++++ : 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 des 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.

Bibliographie

1. Aedes albopictus, le moustique « tigre » | Brigade Verte du Haut-Rhin
Internet : <http://www.brigade-verte.fr/aedes-albopictus-le-moustique-tigre>
2. Signalement moustique
Internet : <http://www.signalement-moustique.fr/sinformer>
3. « Géopolitique du moustique » Institut Pasteur.
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/geopolitique-moustique>
4. OMS | Thèmes de Santé
Internet : <http://www.who.int/topics/fr/>
5. Qui est le « moustique tigre », ou Aedes albopictus ? Institut Pasteur.
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/qui-est-moustique-tigre-ou-aedes-albopictus>
6. Chikungunya: un cinquième cas autochtone confirmé à Montpellier LExpress.fr.
Internet : http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/chikungunya-un-cinquieme-cas-autochtone-confirme-a-montpellier_1614946.html
7. moustique-tigre
Internet : <http://www.moustiquetigre.org/index.php/qmoustique-tigreq/sa-vie-son-oeuvre>
8. F. RODHAIN. Problèmes posés par l’expansion d’Aedes albopictus. Bulletin de la société de Pathologie exotique.1996.
Internet : <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/BullSocPatholExot-1996-89-2-137-141.pdf>
9. Image
Internet : <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/Zika-mosquito-maps.pdf>
10. Image
Internet : <http://www.produit-anti-moustique.fr/moustique-tigre-arrive/>
11. Aedes albopictus - current known distribution: January 2018. European Centre for Disease Prevention and Control.
Internet : <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-january-2018>

12. OMS | Le moustique WHO

Internet : <http://www.who.int/denguecontrol/mosquito/fr/>

13. Roche B, Léger L, L'Ambert G, Lacour G, Foussadier R, Besnard G, et al. The Spread of *Aedes albopictus* in Metropolitan France: Contribution of Environmental Drivers and Human Activities and Predictions for a Near Future. PLoS ONE. 11 mai 2015;10(5).

Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427491/>

14. Development of *Aedes Albopictus* Risk Maps. Technical Report. ECDC. Mai 2009.

Internet :

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0905_TER_Development_of_Aedes_AlboPictus_Risk_Maps.pdf

15. Šebesta O, Rudolf I, Betášová L, Peško J, Hubálek Z. An invasive mosquito species *Aedes albopictus* found in the Czech Republic, 2012. Eurosurveillance. 25 oct 2012;17(43):20301.

16. *Aedes albopictus* - Factsheet for experts. European Centre for Disease Prevention and Control.

Internet : <http://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-albopictus>

17. Image Bilan_National_Dept_2017.jpg

Internet : http://www.moustiquetigre.org/images/cartes/Bilan_National_Dept_2017.jpg

18. Cartes des moustiques dangereux

Internet : <http://vigilance-moustiques.com/moustiques-en-france/moustiques-dangereux-en-france/cartes-2012-moustiques-dangereux/>

19. Delaunay P, Hubiche T, Blanc V, Perrin Y, Marty P, Giudice PD. *Aedes albopictus* en France métropolitaine. 11 mai 2012

Internet : <http://www.em-consulte.com/en/article/712701>

20. Surveillance du moustique *Aedes albopictus* en France métropolitaine Bilan 2016. EID Méditerranée.

Internet : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_surv_albopictus_2016.pdf

21. Une capacité d'adaptation.

Internet : <http://www.moustiquetigre.org/index.php/qmoustique-tigreq/sa-vie-son-oeuvre/107-une-capacite-dadaptation>

22. Animal Diversity Web : *Aedes albopictus* : CLASSIFICATION

Internet : http://animaldiversity.org/accounts/Aedes_albopictus/classification/

23. Image. Les moustiques

Internet : <http://www.humanite-biodiversite.fr/article/les-moustiques>

24. Mieux vivre autrement. 2017

Internet : <https://www.mieux-vivre-autrement.com/a-quoi-servent-ces-maudits-moustiques-piqueurs-et-vecteurs-de-maladies.html>

25. Qui dit été dit moustiques, mais à quoi servent-ils ? Franceinfo. 2013

Internet : https://www.francetvinfo.fr/decouverte/vacances/qui-dit-ete-dit-moustiques-mais-a-quoi-servent-ils_372484.html

26. Signalement-moustique.fr

Internet : <http://www.signalement-moustique.fr/sinformer>

27. Ha YR, Kim JH, Ryu J, Lee SJ. Superb feeding behavior of *Aedes albopictus* transmitting Zika virus. PLOS ONE. 28 sept 2017;12(9):e0184871.

28. Se protéger des piqûres de moustique en Afrique du Nord. Insect Ecran.

Internet : <http://www.insectecran.com/france/moustique-tigre-risque>

29. Dengue. Encyclopædia Universalis.

Internet : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/dengue/>

30. Moustique tigre - Portail d'information

Internet : <http://moustique-tigre.info/>

31. Fiche de *Aedes albopictus*, Moustique tigre

Internet : https://www.php.obs-banyuls.fr/UVED/module/voir_taxon/taxon_numero_1088.html

32. Andrade CFS, Cabrini I. Comparative studies on *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* adult females trespassing commercial nets. J Am Mosq Control Assoc. mars 2010;26(1):112-5.

33. Image *Aedes albopictus*

Internet: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b6/CDC-Gathany-Aedes-albopictus-1.jpg/1200px-CDC-Gathany-Aedes-albopictus-1.jpg>

34. *Aedes* - France Moustiques

Internet : <https://moustiques.fr/aedes.htm>

35. *Aedes* - France Moustiques

Internet : <https://moustiques.fr/aedes.htm>

36. Vigilance – Moustiques

Internet : <http://vigilance-moustiques.com/moustiques-en-france/moustiques-communs-en-france/la-vie-dun-moustique/>

37. Moustiques & maladies à La Réunion et à

Internet : <http://www.ocean-indien.ars.sante.fr/moustiques-maladies-la-reunion-et-mayotte-0>

38. Comment se protéger du moustique tigre | Moustique tigre

Internet : <http://moustique-tigre.info/comment-se-protoger-des-moustiques-tigres/>

39. EID Atlantique, service public, démoustication, lutte contre les moustiques, veille sanitaire, lutte anti-vectorielle, moustique, expertise, moustique tigre, albopictus, chikungunya, dengue, West Nile, établissement public, bti, littoral atlantique. 2017

Internet : <https://www.eidatlantique.eu/page.php?P=117>

40. Pique moustique tigre sur les hommes, femmes et enfants. Insect Ecran.

Internet : <http://www.insectecran.com/lutter-contre/moustique-tigre/hote>

41. Les moustiques | Brigade Verte du Haut-Rhin

Internet : <http://www.brigade-verte.fr/demoustication/les-moustiques>

42. EID Atlantique, service public, démoustication, lutte contre les moustiques, veille sanitaire, lutte anti-vectorielle, moustique, expertise, moustique tigre, albopictus, chikungunya, dengue, West Nile, établissement public, bti, littoral atlantique. 2017

Internet : <https://www.eidatlantique.eu/page.php?P=140>

43. « Géopolitique du moustique » . Institut Pasteur.

Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/geopolitique-moustique>

44. Comte A. Mémoire pour l'obtention du diplôme de médecine agricole. :111.

45. Boubidi SC. Surveillance et contrôle du moustique tigre, *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) à Nice, sud de la France. :141.

46. *Aedes albopictus* - Factsheet for experts. Centre for Disease Prevention and Control.

Internet : <http://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-albopictus>

47. Questions Réponses insect.org

Internet : http://www.insectes.org/insectes/questions-reponses.html?id_quest=822

48. Les Moustiques. Morphologie, Biologie et Rôle vecteur. Diaporama.

Internet : <http://slideplayer.fr/slide/469348/>

49. Leïla B. Caractérisation de l'invasion d'*Aedes albopictus* en présence d'*Aedes aegypti* à la Réunion et à Mayotte. :213.
50. Des moustiques tigres repérés dans deux espaces verts à Paris et Créteil - L'Express. 2017
Internet : http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/des-moustiques-tigres-reperes-dans-deux-espaces-verts-a-paris-et-creteil_1708068.html
51. DIAPAUSE, zoologie - Encyclopædia Universalis
Internet : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/diopause-zoologie/>
52. Comment les moustiques choisissent-ils leurs proies ? Sciences et Avenir.
Internet : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/comment-les-moustiques-choisissent-ils-leur-proie_12381
53. Dengue. Institut Pasteur. 2016
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue>
54. Se protéger des piqûres de moustique en Afrique du Nord. Insect Ecran
Internet : <http://www.insectecran.com/france/moustique-tigre-risque>
55. INPES - Maladies transmises par les moustiques. 2017
Internet : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/maladies-moustiques/index.asp>
56. Protection personnelle antivectorielle. Recommandations de Bonne Pratique. Texte Court. Société de médecine des Voyages, Société Française de Parasitologie. 29 Septembre 2010.
57. OMS | Maladies à transmission vectorielle.WHO.
Internet : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/fr/>
58. OMS | La lutte contre les moustiques peut-elle enrayer la transmission du virus Zika?
Internet : <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito-control/fr/>
59. Zika. Institut Pasteur. 2016 .
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika>
60. Fiche maladie. Zika. Institut Pasteur. 2016.
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika>
61. Répartition du virus zika dans le monde en 2018.
Image Internet : <http://quoidansmonassiette.fr/wp-content/uploads/2016/05/carte-monde-virus-zika-incidence-repartition-distribution-world-map.jpg?x38713>

62. Institut Pasteur de Lille. ZIKA. 2017

Internet : <https://www.pasteur-lille.fr/sante/maladies/maladie-zika/>

63. Répartition de la Dengue dans le monde en 2018.

Image Internet :

<http://slideplayer.fr/slide/3566981/11/images/29/R%C3%A9partition+du+risque+de+transmission+de+dengue+et+pays+ayant+rapport%C3%A9+des+cas+%C3%A0+1%E2%80%99OMS.jpg>

64. Les vecteurs de la Dengue. InVS.

Internet : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Les-vecteurs-de-la-dengue>

65. Contre la dengue ou le zika, des moustiques volontairement infectés

Internet : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-dengue-zika-moustiques-volontairement-infectes-46383/>

66. Le chikungunya dans le monde 2015.

Internet : <https://www.paca.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-03/ZonesCirculationVirusChik.jpg>

67. Chikungunya. Institut Pasteur. 2015

Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>

68. Recommandations générales. Institut Pasteur. 2016

Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/vaccination/recommandations-generales>

69. La fièvre jaune dans le monde

Image Internet : <https://i0.wp.com/www.playingtheworld.com/wp-content/uploads/2015/08/typhoide-carte-vaccins.png>

70. Cartes de la fièvre jaune. Vigilance – Moustiques.

Internet : <http://vigilance-moustiques.com/cartes-fievre-jaune-lencephalite-japonaise-fievre-typhoide-monde/>

71. Épidémie de dengue 2017. Ville de Nouméa.

Internet : <http://www.noumea.nc/actualites/epidemie-de-dengue-2017>

72. Épidémie de dengue: « la Nouvelle-Calédonie présente une situation explosive »

LExpress.fr.

Internet : http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/epidemie-de-dengue-la-nouvelle-caledonie-presente-une-situation-explosive_1899733.html

73. Epidémie de dengue 2017: état d'urgence sanitaire et lutte contre l'épidémie. France TV Info.
Internet : <http://la1ere.francetvinfo.fr/nouvellecaledonie/epidemie-dengue-2017-etat-urgence-sanitaire-lutte-contre-epidemie-443655.html>
74. Institut Pasteur de Lille. Informations maladies voyageurs.
Internet : <https://www.pasteur-lille.fr/sante/informations-maladies-voyageurs/>
75. OMS | Dengue et dengue sévère
Internet : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/fr/>
76. Centre de vaccinations internationales Air France.
Internet : <http://www.vaccinations-airfrance.fr/vaccination-sante-voyage/maladie-voyage-vaccination/dengue-vaccin-vaccinations-conseils>
77. Quels sont les conseils généraux à suivre avant, pendant et après un voyage à l'étranger? Site web du CHU de Nantes.
Internet : <http://www.chu-nantes.fr/quels-sont-les-conseils-generaux-a-suivre-avant-pendant-et-apres-un-voyage-a-l-etranger--27539.kjsp>
78. Mesures générales d'hygiène. Institut Pasteur Lille.
Internet : https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/fiches_recommandations/MESURES_GENERALES_HYGIENE.pdf
79. Quelles sont les précautions d'hygiène alimentaire à prendre à l'étranger? Site web du CHU de Nantes.
Internet : <http://www.chu-nantes.fr/quels-sont-les-precautions-d-hygiene-alimentaire-a-prendre-a-l-etranger--27540.kjsp>
80. Que placer dans sa trousse à pharmacie avant un voyage à l'étranger. Site web du CHU de Nantes.
Internet : <http://www.chu-nantes.fr/que-placer-dans-sa-trousse-a-pharmacie-avant-un-voyage-a-l-etranger--27547.kjsp>
81. Institut Pasteur Lille. Prévention et traitement des diarrhées.
Internet : https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/fiches_recommandations/PREVENTION_ET_TRAITEMENT_DES_DIARRHEES.pdf
82. Recommandations générales. Institut Pasteur. 2016
Internet : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/vaccination/recommandations-generales>

83. de Gentile L, Darriet F. 3. Les moustiquaires imprégnées. In: Duvallet G, de Gentile L, éditeurs. Protection personnelle antivectorielle. Marseille: IRD Éditions; 2017. p. 117-28. (Didactiques).

Internet : <http://books.openedition.org/irdeditions/9387>

84. Insecticide Resistance Action Committee. IRAC. 2017 [cité 13 juin 2017].

Internet : <http://www.iraac-online.org/>

85. Fiche technique BTI | Brigade Verte du Haut-Rhin.

Internet : <http://www.brigade-verte.fr/fiche-technique-bti>

86. Aedes - France Moustiques

Internet : <https://moustiques.fr/aedes.htm>

87. OMS | La lutte contre les moustiques peut-elle enrayer la transmission du virus Zika?

Internet : <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito-control/fr/>

88. Génétique ou rayons X: les nouvelles armes contre les moustiques. LExpress.fr. 2017

Internet : https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/genetique-ou-rayons-x-les-nouvelles-armes-contre-les-moustiques_1927156.html

89. Génomique: la nouvelle dimension. LExpress.fr. 2016

Internet : https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/genomique-la-nouvelle-dimension_1779638.html

90. CRISPR-Cas9: des ciseaux génétiques pour le cerveau. CNRS Le journal.

Internet : <https://lejournel.cnrs.fr/articles/crispr-cas9-des-ciseaux-genetiques-pour-le-cerveau>

Vu, le Président du jury,

Mme Berthe-Marie IMBERT

Vu, le Directeur de thèse,

Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : BOCQUEHO Cécile-Anne-Pierre-Marie

Titre de la thèse :

Expansion d'*Aedes albopictus* : Problème de Santé publique et moyens de prévention.

Résumé de la thèse :

Depuis la fin des années 1970 le moustique *Aedes albopictus*, plus connu sous le nom de moustique tigre, en référence à son alternance de couleurs, sévit à travers le monde. Bien qu'il soit de petite taille c'est un vecteur agressif, polyvalent (transmission de différentes maladies) et doté d'une capacité d'adaptation hors-norme, pouvant résister à des périodes de grande sécheresse comme à de basses températures. Sa propagation est rapide. A ce jour il a déjà colonisé 40 départements français en l'espace de 14 ans depuis sa première détection.

Il est présent sur tous les continents de la planète à l'exception de l'Antarctique.

Ce petit insecte est en train de faire de pays indemnes de maladies des zones touchées qui risquent de devenir épidémiques si sa progression n'est pas stoppée. Aussi les scientifiques tentent de trouver de nouvelles techniques pour l'éradiquer, comme la bactérie Wolbachia ou encore le système CRIPR-cas9. Ses moyens de propagation passent par des marchandises ou directement par l'homme. Les conseils aux voyageurs sont des plus importants.

MOTS CLÉS :

AEDES ALBOPICTUS, MALADIES, VOYAGES, PROGRESSION, AGRESSIF,
EPIDEMIES

JURY

PRÉSIDENT : Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur de virologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de Conférences de
Parasitologie, directrice de thèse, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Emmanuel FOUCAUD, Docteur en Pharmacie

Adresse de l'auteur :

BOCQUEHO Cécile
2 rue Garde Dieu
44 000 NANTES