

LE MOUSTIQUE, ENNEMI PUBLIC Nº 1?

S. LECOLLINET, D. FONTENILLE, N. PAGÈS, A.-B. FAILLOUX





ANNA-BELLA FAILLOUX ET SYLVIE LECOLLINET

Quand on évoque les moustiques, rares sont les anecdotes ou les expériences personnelles ou collectives qui ne tournent autour des nuisances associées aux piqûres de moustiques ou aux maladies transmises par les moustiques ; on nous présente très tôt les moustiques comme les animaux les plus dangereux au monde, en raison de la variété et de la sévérité des maladies qu'ils propagent. Nous chercherons dans ce chapitre à comprendre si nous sommes tous égaux face aux nuisances et aux maladies vectorielles, à appréhender les facteurs contribuant à l'émergence de maladies transmises par les moustiques et leur importance médicale, mais aussi à envisager la contribution des moustiques à notre écosystème partagé.

LES NUISANCES ET LES RÉPONSES À LA PIQÛRE DES MOUSTIQUES

Les moustiques femelles hématophages localisent les humains, ou les autres animaux, par un ensemble de *stimuli* environnementaux (température, humidité) et sensoriels, comme les couleurs ou des molécules chimiques émises par l'hôte; une combinaison de plusieurs signaux chimiques d'origine humaine, notamment le dioxyde de carbone, l'acide lactique et d'autres composés organiques volatils (comme l'acétone et l'ammoniaque), contribue ainsi à guider les moustiques sur de plus longues distances. Les répulsifs utilisés jusqu'ici (DEET, ou N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide, IR3535, ou butylacétylaminopropanoate d'éthyle, picaridine, PMD, ou paramenthane-3,8-diol) agissent sur les récepteurs olfactifs impliqués dans la reconnaissance de ces signaux chimiques.

Tous les humains ne souffrent pas des piqures de moustiques avec la même fréquence ou la même intensité. Certains individus attirent plus les moustiques que d'autres, ce qui s'explique en partie par des différences dans la composition et l'intensité de l'émission de substances attractives pour les moustiques. Les facteurs qui contribuent à de telles différences individuelles sont mal compris et encore controversés : le microbiote cutané, l'alimentation et la génétique (comme les allèles HLA) modulent la production d'attractifs pour les moustiques. Deux autres facteurs semblent favoriser l'attraction des moustiques, à savoir la grossesse et l'infection par le virus de la dengue ou par *Plasmodium* falciparum et P. vivax, deux agents du paludisme humain. Fait notable, des effets combinés de l'infection par *Plasmodium* chez l'homme et le moustique facilitent la transmission du parasite : les moustiques infectés par Plasmodium falciparum sont plus fortement attirés par les humains. Par ailleurs, plusieurs études rapportent une augmentation de l'attractivité des moustiques Anopheles (An. gambiae, An. arabiensis) pour les femmes enceintes; celle-ci se traduit par une fréquence et une susceptibilité accrue aux maladies transmises par les moustiques, et en particulier le paludisme.

Les piqûres de moustiques vont occasionner de la douleur et des réactions allergiques qui peuvent affecter les activités humaines et la qualité du sommeil. Des réactions allergiques sévères locales ou générales (urticaire, anaphylaxie) sont régulièrement observées et font intervenir des mécanismes immunologiques d'hypersensibilité, avec des manifestations immédiates (bulles) et retardées (papules associées à un prurit), en réponse aux allergènes injectés dans la salive du moustique. Certains profils présentent un risque de réactions accrues aux piqûres de moustiques, lors d'expositions élevées aux piqûres (travail en extérieur, etc.), lors d'absences d'exposition antérieure aux moustiques autochtones (nourrissons, jeunes enfants, touristes, etc.) ou lors d'infections associées à des lésions lymphoprolifératives (comme lors de l'infection par le virus d'Epstein-Barr).

Chaque espèce de moustique injectera lors du repas sanguin le plus souvent entre 3 et 16 allergènes salivaires, spécifiques de l'espèce ou communs à plusieurs espèces; une étude comparant les réactions allergiques aux protéines salivaires de 5 espèces de moustiques (*Ae. aegypti, Ae. vexans, Ae. albopictus, Anopheles sinensis* et *Culex quinquefasciatus*) mais n'intéressant que 14 individus suggère que la salive d'*Ae. albopictus* pourrait être plus allergisante. Une désensibilisation naturelle aux allergènes contenus dans la salive de moustiques peut se produire pendant l'enfance ou lors d'une exposition prolongée à ces moustiques.

LES MOUSTIQUES COMME VECTEURS D'AGENTS PATHOGÈNES

La découverte de la transmission d'agents pathogènes par les moustiques est somme toute récente, puisqu'il a fallu attendre que les scientifiques soient capables d'isoler et de reconnaître les premiers agents pathogènes au sein des moustiques ; Sir Patrick Manson, médecin écossais, a ainsi jeté les bases de la médecine tropicale moderne en impliquant le moustique dans la transmission des filaires et en suivant le développement du parasite dans le corps de l'insecte dès 1877, quand la démonstration de la transmission du paludisme par les moustiques a valu à Ronald Ross le prix Nobel de physiologie-médecine en 1902. Et pourtant, dès l'Antiquité déjà, une relation étroite entre l'apparition de fièvres et la présence de zones marécageuses infestées de moustiques était relevée, poussant les sociétés humaines à assécher ces zones ou à construire villes et villages à distance des marécages. Actuellement, les maladies à transmission vectorielle correspondent à près de 23 % des maladies infectieuses émergentes, et à 28,8 % de celles survenues durant les deux dernières décennies. Ces maladies figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité pour l'homme et les animaux. À titre d'exemple, le paludisme reste la première cause de mortalité sur le continent africain, même s'il est en net recul aujourd'hui grâce à l'utilisation des moustiquaires imprégnées et à la disponibilité des thérapies combinées à base d'artémisinine, qui ont permis d'éviter 663 millions de nouveaux cas depuis 2000. Par ailleurs, la dengue affecte 390 millions de personnes chaque année, dont 96 millions de cas symptomatiques. Très récemment, le chikungunya et le Zika ont occupé le devant de

la scène en étant respectivement à l'origine des pandémies de 2013-2014 et 2015-2016. La perturbation des écosystèmes et l'intensification des échanges internationaux, accentués par les changements climatiques, ont largement contribué à l'expansion des espèces vectrices anthropophiles (comme *Aedes albopictus*) et à la dissémination mondiale de ces virus transmis par les moustiques. Pour rappel, seules les femelles moustiques, en se gorgeant du sang d'un hôte vertébré, peuvent contribuer à la transmission des agents pathogènes.

Les différents agents pathogènes transmis par les moustiques et leurs cycles épidémiologiques

Les agents pathogènes transmis entre des hôtes vertébrés par un moustique vecteur sont principalement des protozoaires, des nématodes et des virus ; ils exploitent des écosystèmes forestiers et ruraux très complexes, selon un cycle dit « selvatique », faisant intervenir de nombreuses espèces vectrices majoritairement zoophiles et infectant une grande variété d'hôtes non humains (principalement des oiseaux et/ou des mammifères) (figure 5). L'émergence chez l'homme coïncide avec la « capture » par un arthropode anthropozoophile (piquant à la fois l'homme et l'animal) d'un agent pathogène d'origine selvatique pour initier un cycle interhumain ; les préférences trophiques des vecteurs jouent alors un rôle fondamental en assurant le relais entre l'animal et l'homme. Deux grands cas de figure sont alors envisageables : – l'homme est un hôte accidentel. Il développe une virémie

- de courte durée et une faible charge virale ne permettant pas d'infecter de nouveaux vecteurs. Il est ainsi considéré comme une impasse épidémiologique. C'est le cas de nombreux arbovirus tels que le virus West Nile, le virus de l'encéphalite japonaise, les virus des encéphalites équines de l'Ouest, de l'Est;
- l'homme devient hôte réservoir et amplificateur. Il développe une virémie/parasitémie suffisamment élevée pour infecter de nouveaux moustiques. Dans ce cas, l'agent pathogène circule au sein de cycles épidémiques urbains entre l'homme et les moustiques anthropophiles. C'est le cas de *Plasmodium falciparum*, des virus de la dengue, du chikungunya, de la fièvre jaune et du Zika. Ces agents pathogènes se sont affranchis de la nécessité

d'être amplifiés chez l'animal, sauvage ou domestique, pour assurer une transmission à l'homme.

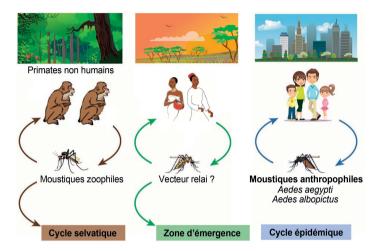


Figure 5. Les trois cycles de transmission : selvatique, intermédiaire et épidémique.

Les différents modes de transmission

Transmission verticale

La transmission verticale est définie comme la transmission d'un agent pathogène d'un moustique femelle infecté à sa progéniture. Cet agent pathogène est principalement un arbovirus pour lequel la transmission verticale est avérée par des études de terrain et expérimentalement en laboratoire. Une transmission verticale a pu être observée expérimentalement pour plusieurs espèces de parasites, mais est plus difficile à objectiver sur le terrain. On décrit la transmission verticale selon deux mécanismes principaux : la transmission transovarienne, qui se produit lorsque le virus infecte les organes reproducteurs du moustique femelle ; et la transmission trans-œuf, où l'infection a lieu dans l'œuf lors de la ponte. La transmission transovarienne est plus efficace que la transmission trans-œuf car, une fois que les organes reproducteurs sont infectés, ils le demeurent durant toute la vie du moustique, de telle sorte que de nombreux descendants peuvent

être infectés à la génération suivante. Néanmoins, la fréquence du phénomène de transmission verticale semble être inférieure à 0,1 % des moustiques, quelle que soit la famille de virus ou des espèces de moustiques. Ce mode de transmission est considéré comme un mécanisme de persistance des arbovirus dans la nature pendant les périodes non favorables à la transmission horizontale.

Transmission horizontale

Le développement d'un agent pathogène dans le moustique vecteur comporte plusieurs étapes obligées pour assurer son transfert horizontal :

- -1) ingestion de l'agent pathogène par la femelle lors d'un repas sanguin prélevé chez un hôte vertébré infecté ;
- 2) entrée de l'agent pathogène dans les cellules épithéliales de l'intestin ;
- 3) libération de l'agent pathogène dans la cavité générale ;
- 4) dissémination de l'agent pathogène dans différents tissus et organes (le tissu nerveux, le corps gras, les organes reproducteurs, les glandes salivaires);
- 5) infection des glandes salivaires ;
- 6) libération de l'agent pathogène par la salive émise par la femelle lors de la piqûre. La transmission horizontale des agents pathogènes par les moustiques est fortement contrainte au niveau des étapes 3 et 5.

L'infection est en général persistante chez la femelle de moustique, qui dès lors est capable d'infecter un hôte vertébré après chaque nouvelle piqûre. Elle n'a généralement que peu ou pas de conséquence sur la physiologie, l'activité motrice ou le comportement du moustique infecté. Des travaux récents montrent cependant que l'infection virale peut induire des changements dans la biologie des moustiques ; ainsi, le virus Zika entraîne une neuro-excitation dans le cerveau des moustiques *Ae. aegypti* infectés, se traduisant par une augmentation de l'activité de vol. Cependant, l'hypothèse selon laquelle l'infection virale modulerait le comportement de manière à augmenter la transmission du virus ne se vérifie pas toujours, le moustique *Culex pipiens* vecteur du virus West Nile devenant moins avide à rechercher des hôtes lorsqu'il est infecté par ce virus. L'infection par les

arbovirus peut être également responsable de changements dans les traits physiologiques impliqués dans l'estimation du risque de transmission vectorielle, comme la fécondité (nombre d'œufs pondus par les femelles moustiques) ou la fertilité (nombre de descendants viables). Les femelles d'Ae. aegypti infectées par le virus de la dengue produisent un nombre significativement plus faible d'œufs avec un taux d'éclosion plus faible, alors que les femelles infectées et non infectées par le virus Zika ne présentent pas de différences significatives en termes de fécondité et de fertilité.

La salive des moustiques est riche en composés anticoagulants, vasodilatateurs et immunomodulateurs qui modulent l'hémostase, l'inflammation et la réponse immunitaire de l'hôte pendant la prise du repas sanguin. Elle affecte aussi indirectement la transmission des agents pathogènes injectés de façon concomitante à la salive en facilitant l'infection, et contribue à la pathogenèse de la maladie, avec une augmentation de la virémie et de la sévérité des infections par les arbovirus dengue, West Nile, Zika, fièvre de la vallée du Rift ou Semliki Forest.

Autres modes de transmission

Bien que la transmission vectorielle soit probablement le mode de transmission le plus courant pour les arbovirus circulant au sein des populations humaines tels que chikungunya et Zika, la transmission directe interhumaine peut jouer un rôle non négligeable (figure 6). Par exemple, le virus Zika est transmis *in utero* des mères infectées au fœtus, par transfusion sanguine et par voie sexuelle ; l'ARN du virus Zika a ainsi été détecté dans le sperme jusqu'à six mois après l'infection, et du virus infectieux pendant plus d'un mois (pour des informations complémentaires sur le virus Zika et la maladie associée, voir section « Arboviroses à Flavivirus », p. 81). Bien que d'autres fluides biologiques (lait, urine, salive) ou tissus puissent être infectés par le virus Zika, des voies alternatives d'infection comme l'allaitement ou la greffe d'organes, auraient besoin d'être confirmées ou écartées.

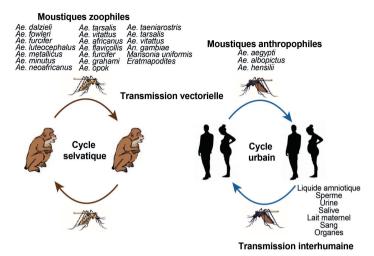


Figure 6. Les différents modes de transmission, vectorielle et non vectorielle : l'exemple du Zika (d'après Boyer et al., 2018).

Les cycles à transmission vectorielle comprennent un cycle selvatique et un cycle urbain. Le mode de transmission non vectorielle implique un transfert direct d'homme à homme par contact.

LES MALADIES TRANSMISES PAR LES MOUSTIQUES ET AFFECTANT L'HOMME

De nombreuses espèces de moustiques sont capables de transmettre des agents pathogènes à l'homme, même s'il est très difficile d'estimer le nombre d'espèces de moustiques impliqués et le nombre de ces agents pathogènes ; l'avènement d'innovations technologiques décisives sur la dernière décennie (séquençage de nouvelle génération par exemple) permet d'identifier, à un rythme toujours plus soutenu, de nouveaux micro-organismes partagés par les moustiques et l'homme. Les données les plus récentes semblent indiquer que moins de 3 % des espèces recensées (88 espèces) sont des vecteurs clairement identifiés pour les quelque 80 agents pathogènes responsables de maladies humaines.

Au premier rang de ces agents pathogènes transmis par les moustiques figurent les parasites *Plasmodium* et filaires, responsables de parasitoses, à savoir les paludismes et les filarioses, à l'impact sanitaire majeur.

Parasitoses

Les paludismes

Il y a des paludismes comme il y a des *Plasmodium*. Ces protozoaires parasites, dont on compte actuellement plus de 200 espèces, sont présents partout dans le monde, et ils peuvent infecter des hôtes vertébrés très différents. Chez l'homme, le paludisme est la maladie à transmission vectorielle la plus mortelle. Actuellement, on compte 5 espèces de *Plasmodium* qui infectent l'homme : *Plasmodium vivax, P. ovale, P. malariae, P. knowlesi* et *P. falciparum*. Le parasite responsable de la majorité des décès chez l'homme (90 % des cas) est *P. falciparum*. Ce parasite a une histoire évolutive intimement liée à celle de l'homme. Il a été introduit en Amérique du Sud, depuis l'Afrique, au cours de la traite des esclaves. Le parasite s'est adapté à de nouvelles conditions environnementales : des populations humaines différentes et de nouveaux vecteurs (*Anopheles darlingi*) différents des vecteurs africains.

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde. On compte 2 milliards de sujets exposés et 241 millions de cas recensés en 2021, associés à 627 000 décès. Selon l'OMS, en 2020, la grande majorité de ces cas concerne l'Afrique subsaharienne (95 %), puis l'Asie du Sud-Est (2 %) et, enfin, la région est de la Méditerranée (2,4 %). De 2010 à 2015, le taux d'incidence du paludisme a chuté de 21 % au niveau mondial et en Afrique, grâce notamment au programme de lutte contre le vecteur du paludisme par l'utilisation de moustiquaires imprégnées ; une stagnation de l'incidence est cependant observée depuis 2015 en Afrique, et plus particulièrement en région est de la Méditerranée. Les départements de la Guyane et de Mayotte sont les seules zones du territoire français où le paludisme est présent.

Le cycle de vie de *P. falciparum* nécessite une alternance entre deux hôtes : un hôte vecteur du genre *Anopheles* (chez qui le parasite aura une brève phase sexuée) et l'homme (phase de développement

asexuée chez ce dernier hôte) (figure 7). Chez l'homme, le cycle commence avec la piqure du moustique femelle (Anopheles ssp.), et les sporozoïtes inoculés par le vecteur pénètrent dans les cellules hépatiques, forment un schizonte et libèrent des mérozoïtes par lyse des cellules parasitées. Les mérozoïtes hépatiques infectent les globules rouges et, à l'intérieur des érythrocytes, ils vont se transformer successivement en stade en anneau, en trophozoïte puis, après une série de mitoses, en schizonte érythrocytaire. Le schizonte érythrocytaire éclatera et rompra l'érythrocyte pour libérer des mérozoïtes. Ces derniers peuvent ensuite envahir d'autres globules rouges. Certains mérozoïtes se différencient en stades sexuels érythrocytaires (gamétocytes), qui sont les stades infectieux pour le moustique et seront absorbés par les anophèles lors du repas sanguin. Dans l'estomac du moustique, il y a alors formation d'un zygote par fécondation des gamétocytes, qui se transforme en ookinète venant se loger dans l'épithélium intestinal et se transformer en oocyste. L'oocyste contient le produit des divisions d'un seul zygote et donne naissance aux sporozoïtes qui envahissent les glandes salivaires, prêts à être transmis lors du prochain repas sanguin à un nouvel individu.

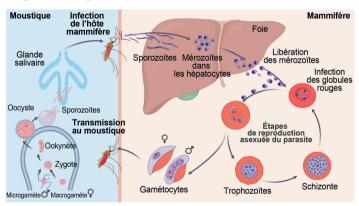


Figure 7. Le cycle du parasite *Plasmodium* chez l'hôte vertébré et l'hôte vecteur (d'après Ménard et al., 2013).

Une dizaine d'espèces d'*Anopheles* sont responsables de plus de 99 % de la transmission du paludisme dans le monde. Les *Anopheles* sont des insectes peu invasifs en comparaison avec

les Aedes, et chaque continent héberge ses propres vecteurs Anopheles. En Afrique, les espèces du complexe An. gambiae et An, funestus sont les vecteurs majeurs ; ce sont des moustiques anthropophiles qui piquent la nuit et à l'intérieur des habitations. An. stephensi, vecteur du paludisme dans les villes d'Asie (Inde, Pakistan, Iran), a été détecté dès 2012 à Djibouti dans la corne de l'Afrique et est en train de s'installer plus largement en Afrique de l'Est, appelant à une surveillance accrue et intégrée des vecteurs de paludisme dans la sous-région. La prévention du paludisme repose sur deux mesures complémentaires : la protection contre les pigûres de moustigues (aux niveaux individuel et collectif) et la chimioprophylaxie (le choix du traitement dépend de la zone géographique, du sujet, de la saison). Par ailleurs, plusieurs dizaines de vaccins bloquant le développement du parasite chez les moustiques vecteurs sont en cours de développement. Le vaccin RTS, S/AS01E, permettant d'immuniser contre P. falciparum en utilisant des protéines recombinantes antigéniques du parasite, et commercialisé depuis 2015, offre un niveau de protection modéré, mais permet de limiter l'impact clinique du paludisme dans les zones fortement infestées. La chimioprophylaxie du paludisme est un domaine en pleine évolution. Il y a moins de vingt ans, l'émergence de résistances aux 4-aminoquinoléines et aux composés sulfamides chez les Plasmodium à été à l'origine d'échecs thérapeutiques avec des antipaludiques historiques comme la chloroquine. Un arsenal thérapeutique élargi, s'appuyant sur des thérapies combinées à base d'artémisinine ou d'artésunate, permet désormais d'envisager le traitement des formes non compliquées ou plus sévères de paludisme chez l'homme.

De nombreux *Plasmodium* infectent les animaux, dont l'homme. En Asie, *P. knowlesi* parasite différentes espèces de primates non humains, notamment du genre *Macaca*; il peut être responsable de cas humains. Les déforestations massives ont accru la proximité entre les primates non humains et les habitations humaines, augmentant ainsi les risques de transmission à l'homme. En Afrique, hormis *P. falciparum* qui infecte l'homme, trois *Plasmodium* sont répertoriés chez les primates non humains : *P. rodhaini* chez les chimpanzés, *P. reichenowi* et *P. schwetzi* chez

les gorilles et les chimpanzés. Des transferts du parasite du singe à l'homme et *vice versa* ont été suggérés. En Amérique, les primates non humains sont porteurs de *P. simium* et de *P. brasilianum*, alors que l'homme est parasité par *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*. On estime, dans ce cas précis, que *P. vivax* et *P. malariae* ont été introduits par l'homme et qu'ils se seraient adaptés aux espèces simiennes locales, conduisant respectivement à *P. simium* et *P. brasilianum* après transfert de l'homme à l'animal.

Les filarioses

Les filaires lymphatiques sévissent dans les régions du monde où les moustiques des genres *Anopheles*, *Culex*, *Aedes* et *Mansonia* abondent. Les filaires sont des vers parasites nématodes dont le corps non segmenté et rond est entièrement recouvert de chitine. Les filaires les plus pathogènes pour l'homme appartiennent aux genres *Wuchereria* et *Brugia*.

C'est grâce à Sir Patrick Manson que le concept de transmission vectorielle a vu le jour en 1877; ce médecin écossais découvre en Inde l'implication du moustique *Cx. quinquefasciatus* dans la transmission de la filaire nématode *Wuchereria bancrofti*, à l'origine de la filariose de Bancroft. Cette filaire est strictement inféodée à l'homme, alors que d'autres filaires telles que *Brugia malayi* et *B. timori* peuvent parasiter d'autres mammifères. La filariose lymphatique constitue un important problème de santé publique dans la ceinture intertropicale du globe. Selon l'OMS, on compte en 2014 plus de 1,2 milliard de personnes vivant en zone d'endémie, dont 98 % en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est. Le nombre de sujets parasités est estimé à 120 millions, dont deux tiers en Asie du Sud-Est.

Wuchereria bancrofti, responsable de 90 % des cas de filariose lymphatique, semble être originaire des forêts du Sud-Est asiatique. Il se serait répandu vers l'ouest (Madagascar, Afrique) et à l'est (Papouasie-Nouvelle-Guinée) à la faveur des migrations humaines il y a plusieurs milliers d'années. Le parasite existe sous deux formes morphologiquement identiques, se distinguant par la périodicité d'apparition des microfilaires dans le sang périphérique. Cette périodicité est le résultat de la sélection d'une

population de filaires soumise au rythme de piqûre des vecteurs locaux impliquant un synchronisme entre la périodicité de la filaire et l'activité de piqûre des vecteurs.

On distingue la forme classique de périodicité nocturne et la forme pacifica apériodique :

- la forme classique de périodicité nocturne est transmise par des moustiques d'activité nocturne; elle est présente en Afrique tropicale, en Asie (sous-continent indien, Chine, Japon, Indonésie, archipel malais), dans les Amériques centrale et du Sud (du Costa Rica au sud du Brésil) et dans le bassin méditerranéen (Turquie, Égypte). Les vecteurs sont généralement des moustiques du genre *Culex*, notamment *Cx. quinquefasciatus*, excepté en Afrique de l'Ouest et centrale où ce sont *An. gambiae et An. funestus* qui assurent la transmission de ce parasite à l'homme;
- la forme pacifica apériodique est habituellement transmise par les moustiques diurnes (*Aedes* du sous-genre *Stegomyia*) et des vecteurs nocturnes tels les *Aedes* du sous-genre *Finlaya* et *Ochlerotatus*. Cette forme sévit dans certaines îles du Pacifique Sud, en Nouvelle-Calédonie, aux îles Ellice, aux îles Fidji et en Polynésie. *Ae. polynesiensis*, *Ae. pseudoscutellaris*, *Ae. upolensis* et *Ae. vigilax* sont les principaux vecteurs.

Au cours d'un repas de sang infesté, le moustique prélève des œufs embryonnés du parasite appelés « microfilaires ». Celles-ci, d'une longueur de 300 à 330 um et d'un diamètre de 6 à 8 um, traversent la paroi de l'estomac du moustique avant que la membrane péritrophique ne se forme. Elles perdent leur gaine et migrent vers les muscles alaires du thorax. Cette phase se déroule pendant les 12 premières heures qui suivent le repas infestant. Dans les muscles, et à une température de 25 à 30 °C, les larves se transforment en stade 1 au 5-6° jour, en stade 2 au 8-9° jour, et enfin en stade 3 au 11-15° jour. Les larves L3 infestantes migrent dans la tête du moustique et se concentrent dans le labium, d'où elles peuvent pénétrer dans l'hôte vertébré au moment de la piqure du moustique (figure 8). Les larves L3 qui échappent à la destruction par le processus inflammatoire déclenché au site d'inoculation pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques sous-cutanés. Elles migrent ensuite vers les ganglions régionaux ainsi que vers les ganglions profonds de

la chaîne abdominale, où elles se transforment en vers adultes. Les adultes, blancs et filiformes (Longueur = 65 à 100 mm et diamètre = 0.25 mm pour la femelle ; L = 40 mm et d = 0.1 mm pour le mâle), demeurent dans le système lymphatique. Les filaires femelles fécondées émettent des microfilaires qui sont déversées dans le sang circulant. Les premières microfilaires sont émises environ six mois après l'implantation des vers adultes dans le système lymphatique.

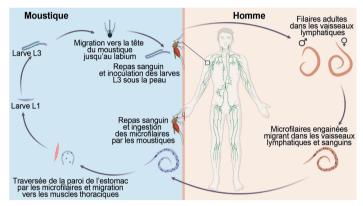


Figure 8. Le cycle de la filaire Wuchereria bancrofti chez l'homme et le moustique, agent causal de la filariose de Bancroft (d'après CDC, Centers for Disease Control and Prevention).

La filariose de Bancroft est une maladie dite « cumulative » en raison du nombre important de piqûres infestantes entraînant une charge parasitaire élevée chez l'homme qui va se manifester par le développement de la pathologie. Le parasite est bisexué et ne se multiplie pas chez le vecteur. Les manifestations aiguës (lymphangite, correspondant à l'inflammation des vaisseaux lymphatiques, localisée au niveau du scrotum ou des membres, et/ou adénites, inflammations des nœuds lymphatiques) peuvent survenir moins de trois mois après le début du séjour en zone d'endémie. Les manifestations chroniques (œdèmes au niveau du scrotum, chylurie, se traduisant par des urines laiteuses suite à l'écoulement de liquide lymphatique) sont une conséquence de l'accumulation des séquelles des lésions aiguës. Le stade

ultime est l'éléphantiasis, qui correspond à une hypertrophie sclérofibreuse du derme et de l'hypoderme.

Pour lutter contre la filariose, on note l'administration de microfilaricides : la diéthylcarbamazine (DEC), ou Notézine, et l'Ivermectine. L'Albendazole a des propriétés macrofilaricides. Plus de 4,9 milliards de traitements ont été réalisés depuis 2000, à travers le Programme mondial d'élimination de la filariose lymphatique (GPELF), et le nombre de sujets parasités diminue d'année en année.

Certaines filaires transmises par des moustiques telles que *Brugia malayi* sont communes à l'homme et aux animaux, mais la plupart sont strictement animales. Par exemple, plusieurs filaires du genre *Brugia : B. pahangi* en Malaisie, *B. patei* sur la côte orientale d'Afrique, *B. ceylonensis* au Sri Lanka, *B. guyanensis* et *B. beaveri* sur le continent américain infectent des carnivores, alors que *B. malayi* peut aussi bien infecter des carnivores que des primates non humains.

Les moustiques des genres Aedes (Ae. aegypti et Ae. albopictus) et Culex peuvent également assurer l'infestation des carnivores, plus rarement de l'homme, par deux dirofilaires, Dirofilaria repens et D. immitis; ces deux nématodes présentent une aire de distribution large (Amérique, Europe, Afrique, Asie), incluant les territoires ultramarins (Antilles françaises, Guyane, la Réunion) et la France métropolitaine. En Europe, D. repens diffuse plus rapidement que D. immitis du sud vers le nord, dans des régions où les vecteurs expérimentalement compétents tels que Ae. albopictus sont présents.

Arboviroses

Aux côtés des grandes parasitoses que nous venons d'évoquer, les moustiques transmettent de nombreux arbovirus, des virus transmis entre hôtes vertébrés par le biais d'arthropodes hématophages, à l'impact sanitaire majeur dans les populations humaines ou animales infectées. On compte aujourd'hui plus de 500 arbovirus, parmi lesquels seule une centaine serait pathogène pour l'homme. D'un point de vue taxonomique, les arbovirus forment un groupe hétérogène de virus appartenant à des familles virales

variées. Les arbovirus transmis par les moustiques sont issus principalement de cinq familles virales : Flaviviridae (genre Flavivirus, avec les virus de la fièvre jaune et de la dengue comme chefs de file), Togaviridae (genre Alphavirus, comme le virus chikungunya), Phenuiviridae (genre Phlebovirus, incluant le virus de la fièvre de la vallée du Rift), Peribunyaviridae (genre Orthobunyavirus, dont le virus La Crosse) et Reoviridae (genre Orbivirus; la plupart de ces arbovirus, à l'image des virus de la fièvre catarrhale ovine ou de la peste équine, sont transmis par des moucherons piqueurs). Ces familles virales diffèrent par la nature et l'organisation de leur génome, l'organisation de la particule virale et la stratégie de réplication.

Les arbovirus transmis par les moustiques ont systématiquement une molécule d'ARN comme matériel génétique, ce qui leur confère de grandes capacités évolutives ; l'adaptation des arbovirus est facilitée par les erreurs de l'ARN polymérase, l'enzyme virale assurant la réplication du génome, qui est à l'origine de nombreux variants viraux génétiquement distincts ou quasi-espèces identifiables lors de l'infection des hôtes vertébrés et invertébrés. Selon les caractéristiques de la famille virale, cet ARN peut être segmenté ou non, simple ou double brin et, dans le cas de l'ARN simple brin, de polarité positive ou négative. Ces différentes configurations autorisent une plus ou moins grande stabilité et flexibilité du matériel génétique : par exemple, les arbovirus au génome segmenté peuvent échanger du matériel génétique lors de co-infections, pouvant conduire à l'émergence de nouvelles espèces virales (comme chez les Orthobunyavirus, avec l'exemple du virus Ngari, un pathogène humain responsable de fièvres hémorragiques en Afrique et issu du virus Bunyamwera).

L'infection chez l'homme se traduit par un tableau clinique variable allant de cas asymptomatiques à des cas sévères, voire mortels. De manière générale, les arbovirus sont la cause de trois principaux syndromes chez l'homme : les maladies fébriles systémiques, les fièvres hémorragiques et les maladies neurologiques invasives.

Arboviroses à Flavivirus

Fièvre jaune. La fièvre jaune est principalement rencontrée en Afrique et en Amérique du Sud, où elle menace respectivement 32 et 15 pays et plus de 600 millions de personnes. On retrace son origine africaine il y a environ 1 500 ans. La fièvre jaune a été ensuite introduite dans les Amériques via la traite des esclaves. C'est ainsi que le vecteur et le virus ont été introduits dans le Nouveau Monde il v a 300 à 400 ans, provoquant des épidémies du Brésil à New York. On pensait à l'époque que la maladie était transmise par des contacts humains. Et c'est en 1881 que Carlos Finlay présenta une théorie de la transmission de l'agent pathogène par un moustique Ae. aegypti, par la suite confirmée par Walter Reed. Cette découverte a permis un contrôle efficace de la maladie dans de nombreuses régions sud-américaines grâce au recours à la lutte antivectorielle ; en éradiquant le moustique, on éradique la maladie. Par la suite, la découverte du vaccin 17D mis au point en 1937 a permis le contrôle de la maladie, principalement en Amérique tropicale où des épidémies urbaines de fièvre jaune sont plus rarement signalées qu'en Afrique subsaharienne.

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale causée par le virus de la fièvre jaune (YFV), qui est un flavivirus isolé pour la première fois au Ghana, en Afrique de l'Ouest, en 1927. Son génome est composé d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb. Sept génotypes du virus de la fièvre jaune sont décrits, se différenciant par au plus 9 % de nucléotides. En Afrique, on recense cinq génotypes : ouest-africain I, ouest-africain II, Angola, est-africain et est-centre-africain. En Amérique, deux génotypes sont rapportés : génotype I et génotype II. Les souches d'Afrique de l'Ouest sont phylogénétiquement plus proches de celles d'Amérique du Sud, suggérant que les souches sud-américaines ont évolué à partir des souches ouest-africaines.

Cliniquement, la fièvre jaune débute par une fièvre, des douleurs musculaires, des maux de tête suivis par une rémission transitoire. Les symptômes peuvent alors évoluer vers des formes graves, avec survenue d'un syndrome hémorragique avec vomissement de sang et développement d'un ictère et de troubles rénaux. La mort survient dans 50 % à 80 % des cas de syndrome hémorragique. Chaque année, environ 200 000 cas humains sont recensés, dont 90 % en Afrique où l'aire de répartition de la fièvre jaune s'étend de la latitude 15° nord à la latitude 15° sud. Cette région regroupe 34 pays africains et 500 millions d'habitants exposés. La plupart des cas (87 %) sont signalés en Afrique de l'Ouest, où près de 20 % de la population peuvent être infectés, 3 % développeront la maladie dont 20 % des formes seront mortelles. En Afrique de l'Est, le virus circule, mais les fovers sont moins nombreux et sporadiques. En Amérique du Sud, les épidémies sont observées principalement à proximité des forêts où les travailleurs agricoles sont exposés. Depuis vingt ans, au moins une épidémie est rapportée chaque année en Afrique subsaharienne, malgré la disponibilité du vaccin. Ainsi, malgré divers progrès en lutte antivectorielle et une extension de la couverture vaccinale, la fièvre jaune demeure un problème de santé publique en Afrique subsaharienne et également en Amérique du Sud.

En Afrique, trois cycles de transmission ont été décrits (figure 9), chacun survenant dans un écosystème différent et faisant intervenir des espèces vectrices différentes :

- tout d'abord, un cycle forestier où le virus est transmis entre des primates non humains (*Papio* spp., *Colobus* spp., *Cercopithecus* spp., *Cercocebus* spp., *Pan troglodytes*, *Galago* spp.) et des moustiques zoophiles tels qu'*Aedes Africanus*;
- un cycle intermédiaire faisant appel à des moustiques tels qu'Ae. africanus, Ae. luteocephalus, Ae. furcifer, Ae. opok, Ae. taylori, et des membres du complexe simpsoni;
- et enfin un cycle urbain qui décrit une transmission principalement interhumaine assurée par le moustique urbain et anthropophile *Ae. aegypti*, chez lequel la transmission verticale du virus de la femelle à sa descendance a été démontrée.

Depuis la résurgence de la fièvre jaune en Angola en 2015, plusieurs pays des régions occidentale, centrale et orientale de l'Afrique rapportent une intensification de la transmission du virus et des épidémies urbaines, en lien avec une baisse de la couverture vaccinale (mouvements de population sans antécédents

de vaccination, campagnes vaccinales difficiles à déployer, tout particulièrement pendant la pandémie de Covid-19).

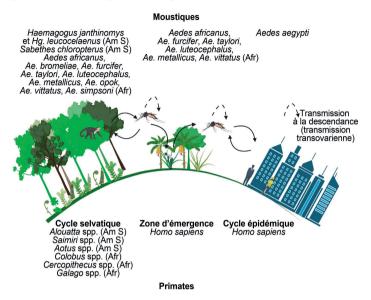


Figure 9. Le cycle du virus de la fièvre jaune chez l'homme, les primates non humains et le moustique (d'après Sacchetto *et al.*, 2020).

Am S: Amérique du Sud; Afr: Afrique.

En Amérique, les premières épidémies de fièvre jaune ont été observées au XVII^e siècle. L'une des plus redoutables date de 1802. La vaste région que constitue le golfe du Mexique a joué le rôle de réservoir du virus à partir duquel des bateaux « infectés » diffusaient la fièvre jaune en Amérique du Nord et même en Europe. Aux États-Unis, la fièvre jaune sévissait dans la plupart des grandes villes. Au début du XX^e siècle, devant l'ampleur du désastre, la fondation Rockefeller puis la Pan American Health Organisation (PAHO) sont parvenues à éradiquer *Ae. aegypti* et donc à faire disparaître la fièvre jaune des villes. Le cycle urbain de la fièvre jaune n'est plus décrit en Amérique tropicale depuis 1942. Dans les forêts denses de l'Amazonie, il n'existe aujourd'hui qu'un cycle selvatique de la fièvre jaune rappelant celui des forêts africaines qui fonctionne

selon un mode endémo-enzootique. À la différence des primates non humains africains, les primates non humains américains (Alouatta, Saimiri spp., Ateles spp., Aotus spp.) peuvent mourir de l'infection par le virus de la fièvre jaune. L'homme peut occasionnellement contracter le virus par contact avec les vecteurs selvatiques des genres Haemagogus (Hg. janthinomys) et Sabethes (Sa. chloropterus, Sa. albipirus); ce sont des moustiques de canopée où les femelles pondent leurs œufs dans les creux d'arbres, des bambous coupés et à l'aisselle de feuilles. Depuis les années 1970, où le contrôle d'Ae. aeavoti a été interrompu, une réintroduction massive de cette espèce sur le continent et une circulation accrue du virus de la fièvre jaune en périphérie de certaines grandes villes sud-américaines créent de nouveau une situation très préoccupante ; cette configuration fait craindre le retour des épidémies urbaines de fièvre jaune en Amérique du Sud, à l'image des épidémies récentes dans les villes brésiliennes de Rio de Janeiro ou Sao Paulo.

Le vaccin 17D est le seul vaccin commercialisé contre la fièvre jaune ; issue d'un patient du Ghana (Afrique de l'Ouest), la souche Asibi a été passée plus de 200 fois, en série, sur des tissus de plusieurs espèces animales (embryons de poulet, embryons de souris, primates non humains) conduisant à un vaccin vivant modifié et atténué. L'existence de ce vaccin très efficace a considérablement réduit le nombre de cas et de décès ; pourtant, environ 70 000 cas mortels sont encore recensés annuellement.

Dengue. La dengue est la plus importante des arboviroses en termes de santé publique, avec une forte augmentation de son incidence, de 30 fois environ, en cinquante ans. Aujourd'hui, on compte 390 millions de personnes infectées chaque année, parmi lesquelles 70-140 millions de personnes développeront des manifestations cliniques, et jusqu'à 36 000 décès pourront être enregistrés. La première mention d'une maladie ressemblant à la dengue a été faite dans un ouvrage médical chinois remontant à la dynastie Chin (– 420 à – 265 avant notre ère). À partir du XVII^e siècle, plusieurs grandes épidémies ont été décrites aussi bien en Asie qu'en Afrique et en Amérique du Nord. Le virus de la dengue a été isolé pour la première fois en 1943 au Japon par Hotta et Kimura; c'était le virus dengue 1.

Par la suite, trois autres virus antigéniquement distincts ont été isolés (dengue 2 à 4).

Le virus de la dengue (DENV) appartient au genre *Flavivirus*. On compte 4 sérotypes (DENV-1 à DENV-4) et 4-5 génotypes par sérotype. L'immunité acquise suite à l'infection par l'un des sérotypes confère une immunité protectrice contre le sérotype infectant, mais pas contre les autres sérotypes.

Les tableaux cliniques liés à la dengue sont variables : forme asymptomatique, forme classique (DF pour dengue fever) se manifestant après 5-8 jours d'incubation par une forte fièvre, des céphalées, des myalgies, qui peut aboutir au bout de 3-4 jours à une rémission transitoire suivie d'une immunité spécifique envers le sérotype viral en cause, et enfin dengue hémorragique (DHF pour dengue hemorragic fever), se décrivant comme une infection aiguë fébrile, parfois accompagnée d'un syndrome de choc hypovolémique pouvant conduire au décès du malade. La grande majorité des formes graves de dengue surviennent chez des personnes qui subissent des infections séquentielles, séparées dans le temps par plus de 18 mois, par les différents sérotypes du virus de la dengue. De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer ces formes sévères de dengue, et beaucoup parmi elles se concentrent sur l'immunité préexistante à une première infection, pouvant déclencher une cascade immunopathologique lors d'une deuxième infection selon plusieurs mécanismes, comme la facilitation de l'infection par des anticorps (mécanisme d'ADE, antibody-dependent enhancement).

La dengue sévit principalement dans la région intertropicale. La dengue hémorragique est décrite en Asie du Sud-Est et en Amérique tropicale. L'Asie du Sud-Est est ainsi devenue le foyer majeur des virus de la dengue, avec une co-circulation des quatre sérotypes décrivant une situation d'hyperendémicité. Les premières descriptions de dengue hémorragique ont été faites aux Philippines en 1953-1954. Dans les départements français d'Amérique (Martinique, Guadeloupe et Guyane), les départements de l'océan Indien (la Réunion et Mayotte) et dans les territoires français du Pacifique, la dengue est devenue une préoccupation majeure de santé publique, avec l'apparition d'épidémies

récurrentes. En Afrique, les épidémies de dengue sont assez rares ; la dengue y est présente dans un cycle selvatique impliquant des moustiques zoophiles et des primates non humains, et dans un cycle urbain où les vecteurs anthropophiles sont Ae. aegypti et Ae. albopictus. Les deux espèces Ae. aegypti et Ae. albopictus cohabitent en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Afrique centrale et dans la région de l'océan Indien. Plus que l'espèce native d'Afrique, Ae. aegypti, Ae. albopictus aurait contribué aux épidémies récentes de dengue en Afrique centrale et sur certaines îles de l'océan Indien dont la Réunion ; l'accélération de la survenue de vagues épidémiques sur la période 2017-2021 à la Réunion est alarmante. Dans des régions où Ae. aegypti est absent ou peu fréquent, Ae. albopictus joue le rôle de vecteur majeur des virus de la dengue. Depuis 2010, des cas autochtones sont recensés de facon récurrente en France métropolitaine, associés à l'installation pérenne d'Ae. albopictus.

Les vecteurs connus des virus de la dengue sont des moustiques appartenant au genre Aedes, le plus souvent du sous-genre Stegomyia. À côté du vecteur majeur Ae. aegypti, plusieurs autres espèces de moustiques sont impliquées dans un cycle selvatique. En Asie, des moustiques Aedes niveus ont été suspectés comme vecteurs dans un cycle forestier. En Afrique de l'Ouest, Ae. furcifer, Ae. luteocephalus, Ae. aegypti formosus, Ae. taylori, Ae. opok et Ae. africanus sont impliqués dans un cycle selvatique de la dengue 2. Aucune mention de cycle forestier n'est faite en Amérique. D'autres espèces telles que Ae. polynesiensis, Ae. mediovittatus et Ae. scutellaris ont été incriminées dans la transmission interhumaine de la dengue dans les îles du Pacifique.

Il semblerait que *Ae. aegypti* soit moins réceptif à l'infection par les virus de la dengue que d'autres espèces du genre *Aedes*, comme *Ae. albopictus* et *Ae. polynesiensis*. La plus faible réceptivité d'*Ae. aegypti* vis-à-vis des virus de la dengue semble favoriser la sélection de souches virales qui produisent de très fortes virémies chez l'homme, et, de ce fait, semble contribuer à la survenue de cas cliniques sévères.

À ce jour, seul un vaccin ciblant les quatre sérotypes du virus de la dengue est commercialisé : Dengvaxia® est dérivé du vaccin vivant atténué de la fièvre jaune, de sorte qu'il permet la production chez l'individu vacciné des protéines immunogènes, d'enveloppe, des virus de la dengue; il s'agit donc de vaccins chimériques s'appuvant sur le squelette du génome du vaccin 17D de la fièvre jaune et au sein duquel la région codant pour les protéines d'enveloppe (M et E) du virus de la fièvre jaune a été remplacée par la région homologue de chaque sérotype des virus de dengue. Il capitalise ainsi sur l'efficacité et la sécurité du vaccin vivant atténué de la fièvre iaune. Le vaccin a obtenu l'agrément de l'Agence européenne des médicaments pour une autorisation de mise sur le marché fin 2018; en s'appuyant sur le constat que l'administration de Dengvaxia® pouvait être associée à la survenue de dengue sévère chez des individus vaccinés n'avant encore jamais contracté le virus, ce vaccin ne sera administré qu'aux personnes âgées de 9 à 45 ans qui ont déjà été infectées par le virus de la dengue et qui vivent dans des zones où cette infection est endémique. D'autres vaccins plus prometteurs sont en cours de développement et devraient être prochainement homologués pour mise sur le marché

Zika. Le Zika est dû au virus Zika (ZIKV), qui est un flavivirus transmis par les moustiques du genre *Aedes*, dont *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, tout comme les virus de la dengue ou du chikungunya. Le virus Zika a été isolé pour la première fois en 1947 d'un singe rhésus de la forêt Zika, en Ouganda. Il est décrit dans les régions tropicales d'Asie du Sud-Est, d'Afrique et du Pacifique. La première épidémie importante a été rapportée sur l'île de Yap, en Micronésie, en 2007. Plusieurs épidémies se sont ensuivies dans les îles du Pacifique (Polynésie française en 2013 et Nouvelle-Calédonie en 2014), puis aux Antilles françaises (Saint-Martin en 2014, Martinique et Guadeloupe en 2015) et dans les Amériques (Guyane française en 2015, Brésil en 2015). Les premiers cas autochtones de Zika ont été signalés à Hyères, dans le sud de la France, en 2019.

Quatre-vingts pour cent des cas sont asymptomatiques. L'infection, quand elle est symptomatique, peut se caractériser par une fièvre, des éruptions maculo-papuleuses, des myalgies et des arthralgies. Toutes les manifestations disparaissent en une semaine au maximum. Néanmoins, des atteintes sévères ont été rapportées en Polynésie française et au Brésil : des complications neurologiques (syndrome de Guillain-Barré) et des anomalies du développement cérébral (microcéphalie) des nouveau-nés. Ce sont sur ces bases que l'OMS a déclaré, le 1^{er} février 2016, que l'épidémie due au virus Zika constituait désormais « une urgence de santé publique de portée internationale ». Le virus Zika a accumulé une série de mutations depuis 2008-2010 qui sont associées à une augmentation de sa neurovirulence et de sa transmission ; spécifiquement, la survenue de lésions de microcéphalie chez le fœtus est liée à une mutation prM-S139N dans la protéine virale de membrane.

La transmission du ZIKV à l'homme se fait principalement par l'intermédiaire de piqûres de moustiques infectés. Les deux principaux cycles de transmission sont : un cycle selvatique entre les primates non humains et les moustiques de la canopée (Aedes africanus, Ae. bromeliae, Ae. dalzieli, Ae. furcifer, Ae. luteocephalus, Ae. opok, Ae. taylori, Ae. unilineatus, Ae. vittatus, etc.), et un cycle urbain avec l'homme, qui joue à la fois le rôle d'hôte réservoir et d'amplificateur, et des moustiques anthropophiles (Ae. aegypti principalement et Ae. albopictus secondairement).

La transmission du virus Zika n'est pas exclusivement vectorielle. La transmission du virus Zika peut aussi se faire par voie sexuelle, *in utero* ou encore par transfusion sanguine. Le premier cas de transmission par voie sexuelle a été identifié en 2008 ; un voyageur de retour du Sénégal aurait transmis le virus à son épouse restée au Colorado. Plusieurs autres cas de transmission d'un homme infecté à une femme ont été par la suite rapportés. Plus tard, la détection du virus Zika dans le tractus génital féminin a conforté l'hypothèse d'une possible transmission sexuelle du virus de la femme à l'homme. Par ailleurs, le virus Zika peut présenter un risque pour la sécurité transfusionnelle ; il a été détecté dans le sang des donneurs de régions où le virus circule. Ce risque est probablement faible, du fait de la courte durée de la virémie du virus ; une étude réalisée en Polynésie française en pleine période épidémique (2013-2014) montre que 2,8 % des dons de sang étaient positifs au virus Zika sur 1 505 dons analysés. Une sécurisation des dons de sang (sélection des donneurs ou dépistage du génome du virus Zika sur le sang prélevé) en période épidémique a été mise en place dans plusieurs pays, comme le Brésil ou les États-Unis. La transmission materno-fœtale a par ailleurs été démontrée pour plusieurs arbovirus, dont le virus Zika. Le virus Zika peut se transmettre à l'enfant si la mère a été infectée durant sa grossesse, avec une période à haut risque pour la transmission et le développement d'anomalies congénitales chez le fœtus située au premier trimestre de la grossesse.

Aucun vaccin ni traitement spécifique de Zika n'existe à ce jour. Le traitement est symptomatique, avec notamment la prise d'antalgiques pour traiter la douleur ou d'antipyrétiques pour traiter la fièvre.

Arboviroses à Alphavirus

Chikungunya. Le virus du chikungunya (CHIKV) a été isolé pour la première fois du sérum d'un patient infecté lors de l'épidémie de Tanzanie en 1952. Le nom de chikungunya dérive de la langue makondé et signifie « qui se recourbe », faisant référence aux signes cliniques des patients infectés. En Afrique, le virus du chikungunya est maintenu dans un cycle selvatique entre des moustiques forestiers du genre *Aedes* et des primates non humains. Il se manifeste épisodiquement chez l'homme dans des zones rurales ou urbaines et est à l'origine d'épidémies de faible ampleur. En Asie, il a été responsable d'épidémies urbaines avec une transmission interhumaine assurée par des moustiques anthropophiles du genre *Aedes*.

Le virus du chikungunya appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Alphavirus*. Son génome est composé d'un simple brin d'ARN de polarité positive d'environ 11,8 kb. Trois génotypes sont décrits : est-centre-sud-africain (ECSA), ouest-africain et asiatique. Après l'inoculation du virus par un moustique infecté, la durée d'incubation du virus du chikungunya chez l'homme est de 2 à 4 jours. Les principaux symptômes sont : fièvre, arthralgies et éruptions cutanées. D'autres symptômes tels que des troubles digestifs, des céphalées, des douleurs rétro-orbitales, une photophobie, des myalgies, des nausées

et une asthénie peuvent également être associés à l'infection. Les formes graves de la maladie, touchant surtout des sujets immunodéprimés, ont été exceptionnellement décrites lors de l'épidémie de la Réunion. Ces formes sévères correspondent à des arthralgies invalidantes pouvant durer des mois, voire des années chez 30 à 40 % des patients, des méningo-encéphalites, et plus rarement des hépatites, des insuffisances respiratoires et des hémorragies. Contrairement à la dengue, le taux de patients asymptomatiques pour le chikungunya est relativement faible, moins de 15 %.

En 2004, le virus du chikungunya a réémergé au Kenya et s'est, par la suite, propagé pour la première fois dans les îles de l'océan Indien, provoquant des épidémies sur l'île de la Grande Comore et l'île de la Réunion. À la Réunion, l'épidémie a été spectaculaire, avec 3 000 cas enregistrés lors d'une première vague (2005) et plus de 250 000 cas lors d'une seconde vague (2006), entraînant plus de 203 décès. Le virus s'est rapidement répandu dans les îles avoisinantes : Mayotte, Maurice, Seychelles et Madagascar. Dès 2006, le virus du chikungunya a été introduit en Inde, au Sri Lanka et aux Maldives et, dans le même temps, des épidémies se sont déclarées en Afrique, au Cameroun et au Gabon. Après 2008, le virus du chikungunya a circulé plus largement en Asie du Sud-Est (Malaisie, Singapour, Thaïlande, Indonésie, Birmanie, Cambodge), en Océanie (Nouvelle-Calédonie) et en Afrique (Congo). De façon exceptionnelle, de premiers cas autochtones de chikungunya ont été recensés en Europe, avec une large épidémie en Italie en 2007 (300 cas dans la région de Ravenne) et quelques cas recensés dans le sud-est de la France en 2010, 2014 et 2017. Le virus du chikungunya qui a voyagé du Kenya jusqu'en Europe appartenait au génotype ECSA. Jusqu'en octobre 2013, aucune transmission de chikungunya n'avait été décrite sur le continent américain. Les premiers cas autochtones ont été recensés dans la Caraïbe sur l'île de Saint-Martin où, contre toute attente, le virus du chikungunya de génotype asiatique a été détecté. À partir de 2013, près de 40 pays d'Amérique incluant les États-Unis et le Brésil ont été touchés par cette vague épidémique comptant plus d'un million de cas (figure 10).

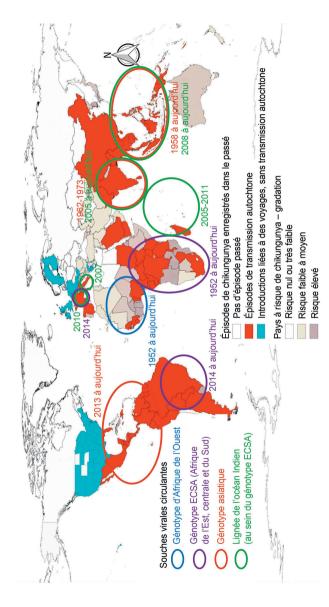


Figure 10. Le virus du chikungunya, un exemple de virus globe-trotteur transmis par les moustiques (d'après Weaver et al., 2015). La carte, s'appuyant sur les données phylogénétiques des virus isolés, montre le berceau africain du virus ainsi que les routes de diffusion des génotypes ECSA et asiatique pendant les épidémies enregistrées à partir des années 2000.

Le virus du chikungunya est essentiellement transmis par les moustiques du genre Aedes. En Afrique, le virus se maintient au sein d'un cycle forestier où il est transmis aux primates non humains (c'est-à-dire Cercopithecus aethiops, Erythrocebus patas, Galago senegalensis, Papio papio), aux écureuils (Xerus erythropus) et aux chauves-souris (Scotophillus sp.) par des moustiques anthropozoophiles comme Aedes furcifer, Ae. taylori, Ae. luteocephalus, Ae. dalzieli, Ae. vittatus et Ae. africanus. A contrario, au cours des épidémies urbaines où l'homme est le principal hôte, le virus est transmis par les moustiques anthropophiles Ae. aegypti et Ae. albopictus. Depuis 2004, Ae. albopictus a été identifié comme un vecteur majeur du virus du chikungunya de génotype ECSA. La compétence vectorielle accrue d'Ae. albopictus vis-à-vis des souches ECSA et le changement de vecteur principal sont principalement dus à l'acquisition d'une mutation par le virus du chikungunya intéressant une des protéines d'enveloppe, E1-A226V.

Actuellement, il n'existe aucune molécule antivirale efficace contre le virus du chikungunya. Le traitement contre la maladie reste, à ce jour, symptomatique, avec l'utilisation d'analgésiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Différents vaccins sont encore en cours de développement : vaccins atténués, vaccins viraux recombinants (adénovirus, morbillivirus de la rougeole), vaccins chimériques contenant les gènes des protéines structurales du virus du chikungunya insérées dans le génome d'un autre alphavirus (c'est-à-dire les virus des encéphalites équines du Venezuela, de l'Est, ou le virus Sindbis), vaccins à ADN, à ARNm et, enfin, VLP, virus like-particles (à savoir des particules virales sans génome), capables d'induire la production d'anticorps neutralisants.

Autres alphavirus

O'nyong-nyong. Le virus O'nyong-nyong (ONNV) est étroitement lié au virus du chikungunya, tant sur le plan antigénique que génétique. Il a été décrit pour la première fois en Ouganda en 1959 et est documenté en Afrique. O'nyong-nyong signifie « briseur de joint » dans la langue de la tribu Acholi. C'est le seul arbovirus transmis par les *Anopheles* qui sont les vecteurs

des parasites *Plasmodium*, responsable du paludisme. Le virus O'nyong-nyong est ainsi le seul virus transmis par les moustiques *An. funestus* et *An. gambiae*.

Après une période d'incubation d'environ 8 jours, les symptômes se déclarent par une polyarthrite localisée au niveau des genoux, des chevilles et des petites articulations, et par un rash maculopapuleux. Il n'y a pas de traitement spécifique ; pratiquement tous les patients se rétablissent complètement, mais beaucoup sont frappés d'incapacité jusqu'à 2 semaines après la maladie. Les infections asymptomatiques sont fréquentes. La seule méthode de contrôle est d'éviter l'exposition aux moustiques par l'utilisation de vêtements de protection, de moustiquaires et de produits antimoustiques pendant les périodes épidémiques.

Sindbis. Le virus Sindbis (SINV) a été isolé pour la première fois en 1952 de moustiques du genre *Culex* en Égypte. Les premiers cas humains ont été décrits en Ouganda en 1961, en Afrique du Sud en 1963 et en Australie en 1967. Il est surtout présent en Europe, en Asie, en Afrique et en Océanie. Il peut entraîner de la fièvre, des arthralgies, des malaises et une éruption cutanée. En Europe du Nord, l'infection symptomatique par le virus Sindbis est reconnue dans la région comprise entre 60 ° et 65 ° de latitude nord, en Suède (comme la maladie d'Ockelbo), en Finlande (comme la maladie de Pogosta) et dans la Communauté des États indépendants (comme la fièvre de Carélie). Les vecteurs sont les moustiques des genres *Culex* et *Culiseta*. Les oiseaux semblent être d'importants réservoirs du virus.

Mayaro. Le virus Mayaro a été identifié dès 1954 à Trinidad-et-Tobago et des cas autochtones sont décrits en Amérique latine et dans la Caraïbe ; des cas humains sont identifiés en Guyane depuis 1996, et un nombre élevé de cas a été détecté en 2020 chez des patients résidents dans plusieurs zones urbaines de Guyane. Les moustiques selvatiques du genre Haemagogus, en particulier Hg. janthinomys, peu anthropophiles, sont ses principaux vecteurs, et ses réservoirs sont constitués de primates non humains des familles Cebidae (sapajous, capucins, etc.) et Callithricidae (ouistitis, tamarins). L'infection par le virus Mayaro

est responsable de symptômes proches de ceux causés par les virus du chikungunya ou Sindbis.

LES ZOONOSES AFFECTANT L'HOMME ET L'ANIMAL

Les maladies vectorisées par les moustiques ont également un impact sanitaire fort chez l'animal domestique et sauvage, à l'image de l'encéphalite japonaise, de la fièvre West Nile ou de la fièvre de la vallée du Rift, bien que les principales maladies vectorielles observées chez l'animal, et en particulier les émergences récentes en santé animale, soient le plus souvent transmises par des tiques ou des diptères piqueurs autres que moustiques (moucherons *Culicoides* en particulier).

Les flavivirus avec un impact en santé humaine et animale Encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise fut décrite pour la première fois en 1871 au Japon, lors d'une épizootie/épidémie d'encéphalite touchant des chevaux et l'homme, et le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) n'a été isolé que des années plus tard, en 1934. De nos jours, la maladie est décrite en Asie, de la Chine à l'Indonésie et de l'Inde aux Philippines. En 1998, le virus a atteint l'Australie suite à l'introduction d'un moustique asiatique, *Culex gelidus*, qui provoqua alors une épidémie d'encéphalite japonaise dans le nord du pays. Depuis sa première détection en Australie en 1995, le virus de l'encéphalite japonaise réémerge de façon récurrente dans le Queensland avec une transmission principalement associée à *Cx. annulirostris*.

Ce virus de la famille des *Flaviviridae* et du genre *Flavivirus* comprend cinq lignées : les génotypes I, II et III se retrouvent en régions subtropicales et tempérées, et les génotypes IV et V sont limités à l'archipel indonésien. Seuls les génotypes I et III sont responsables des formes épidémiques, avec une émergence récente, depuis 2000, du génotype I en Asie du Sud et de l'Est, quand le génotype III a été associé aux émergences récentes hors du continent asiatique, en Europe et en Afrique. Actuellement, plus de 3 milliards de personnes dans le monde vivent dans les

zones à risques, avec une estimation de 30 000 à 50 000 cas cliniques survenant chaque année, faisant de l'encéphalite japonaise la première cause d'encéphalite virale en Asie. L'épidémiologie de l'encéphalite japonaise fait intervenir trois cycles :

un cycle endémique au sud de la latitude 15°, où les populations de *Culex* sont les vecteurs, avec une dynamique des populations qui dépend du niveau de remplissage des rizières;
un cycle endémo-épidémique entre les latitudes 15° et 23°, avec des épidémies qui surviennent dans un environnement où une forte densité humaine côtoie des élevages importants de porc, qui est l'hôte intermédiaire du virus de l'encéphalite japonaise;
et un cycle épidémique en régions tempérées (Chine, Corée, Japon), avec des épidémies pendant la saison favorable à l'activité des vecteurs.

Les épidémies surviennent habituellement en zone rurale à proximité des rizières, où les pics de densités de moustiques vecteurs sont atteints durant la période de récolte du riz. Peu d'épidémies sont observées en zone urbaine. L'homme n'est qu'accidentellement infecté et est considéré comme une impasse épidémiologique en raison d'une virémie transitoire et de faible intensité. On compte néanmoins 15 000 décès chez l'homme par an.

Les moustiques vecteurs appartiennent au genre Culex, et Cx. tritaeniorhynchus, présent dans quelques pays de l'Afrique intertropicale, au Proche-Orient, en Înde, en Russie, est considéré comme le vecteur majeur de cette zoonose. Ce moustique prolifère dans les rizières d'Asie avec une dynamique largement rythmée par les pratiques de la riziculture. Cx. tritaeniorhynchus présente une préférence trophique pour les animaux domestiques, dont le porc, et les animaux sauvages (oiseaux ardéidés, dont aigrettes, hérons, etc.) qui assurent un rôle de réservoir pour le virus de l'encéphalite japonaise. D'autres espèces de Culex sont également de bons vecteurs du virus : Cx. vishnui et Cx. pseudovishnui à Taïwan, au Cambodge, en Thaïlande et en Inde, et Cx. annulirostris dans le Pacifique occidental. Plusieurs espèces d'Ochlerotatus sont également impliquées dans la transmission du virus de l'encéphalite japonaise : Oc. togoi au Japon et en Russie, Oc. japonicus en Chine et en Corée et Oc. koreicus au Japon.

De plus, des moustiques du genre Aedes comme Ae. vexans sont incriminés en Corée, en Chine et au Japon.

L'infection par le virus de l'encéphalite japonaise est majoritairement asymptomatique ; on ne compte que 0,1 à 1 % de cas symptomatiques. Les symptômes se manifestent après une période d'incubation de 5-15 jours avec des signes classiques des arboviroses, suivis par des convulsions, des paralysies caractéristiques, des atteintes neurologiques (méningites et encéphalites). Les atteintes graves avec coma peuvent conduire au décès du malade. Dans 30 à 50 % des cas, les patients garderont des séquelles neurologiques ou psychiatriques définitives.

Il existe plusieurs vaccins contre l'encéphalite japonaise. Le vaccin le plus répandu est Ixiaro en Europe ou encore Jespect en Asie; il a été conçu par inactivation de la souche virale historique SA-14-14-2. En Chine, il existe un autre vaccin, vivant atténué, le CD. Jevax, utilisé depuis 1988. L'administration du vaccin se fait en trois injections intramusculaires à J0 et J28 avec un rappel 1 an après. De plus, comme pour la dengue, un vaccin chimérique fièvre jaune-encéphalite japonaise est commercialisé depuis 2012. Malgré l'existence de plusieurs vaccins efficaces, le recours à la vaccination en zone d'endémie reste insuffisant.

Fièvre West Nile

Le virus West Nile (WNV), ou virus du Nil occidental, a été isolé pour la première fois en 1937 dans le district West Nile en Ouganda. Aujourd'hui, le virus est présent sur tous les continents, à l'exception de l'Antarctique, ce qui en fait le plus répandu dans le monde.

La première épidémie a été rapportée en Israël en 1951-1952. Alors présent à bas bruit en Europe, le virus West Nile regagne en activité dans l'Ancien Monde à partir de 1994. En 1996, une épidémie éclate à Bucarest (Roumanie) avec plus de 500 cas d'encéphalites chez l'homme, dont 17 mortels. En 1999, 40 décès sont rapportés en Russie, et en 2000, 8 décès en Israël. En 1999, le virus West Nile est introduit à New York; on observe de façon inhabituelle des cas d'encéphalites chez l'homme et les chevaux ainsi qu'une grande mortalité aviaire. En l'espace de quatre ans,

le virus aura traversé le territoire nord-américain d'est en ouest et diffusé vers le nord au Canada et vers le sud au Mexique ; les premières preuves d'infection par le virus West Nile au sud du continent américain, en Argentine, ont été enregistrées en 2006. En 2002, un nouveau génotype WN02 a été identifié, qui remplacera le virus originellement introduit aux États-Unis en 1999 ; WN02 présente une substitution d'acide aminé V159A dans la protéine d'enveloppe, qui a participé à l'adaptation du virus aux moustiques nord-américains du genre *Culex* et augmenté l'efficacité de transmission par ces moustiques. En l'espace de vingt ans, de 1999 à 2019, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis) a comptabilisé 51 801 cas humains et 2 390 décès dus au virus West Nile.

En Europe, sur la même période, le scénario épidémiologique apparaît très différent de celui de l'Amérique du Nord, avec des épidémies irrégulières et limitées dans le temps et l'espace. Néanmoins, un regain d'activité du virus West Nile en Europe a été associé notamment à l'introduction en 2004 en Hongrie d'une nouvelle souche appartenant à la lignée 2, une lignée qui était décrite jusque-là uniquement en Afrique. Cette souche s'est ensuite propagée dans la partie orientale de l'Autriche, dans les pays d'Europe du Sud, notamment en Grèce en 2010 et en Italie en 2011, et jusque dans les pays d'Europe du Nord (Allemagne en 2018, Pays-Bas en 2020). Des saisons de transmission sans précédent ont été enregistrées en Europe en 2010, 2012, 2013 ou 2015, en association avec des conditions climatiques et environnementales favorisant l'activité des moustiques et des taux de contact étroits entre moustiques et oiseaux. Néanmoins, ces récentes saisons de transmission n'étaient en aucun cas comparables à la vague de transmission exceptionnelle enregistrée en 2018, année pendant laquelle 2 083 infections humaines et 285 foyers équins ont été rapportés. La présence du virus West Nile en France est ancienne, déjà rapportée dès les années 1962-1965 chez l'homme et le cheval dans la région de la Camargue. Après quelques réapparitions sporadiques et irrégulières sur l'arc méditerranéen dans les années 2000 en Camargue, dans le Var et dans les Pyrénées-Orientales, responsables d'épizooties et de formes sévères d'infection chez les chevaux principalement,

les flambées de cas équins et humains se font plus fréquentes en France depuis 2015 et concernent une zone géographique élargie (depuis la Camargue jusqu'aux Alpes-Maritimes, en plus de la Corse) ; ce changement de paradigme est associé à la détection dès 2018 d'une souche de lignée 2 dans l'est de l'arc méditerranéen français, quand la souche historique de lignée 1 se maintient en région Camargue.

Le virus West Nile est un flavivirus. Huit lignées sont actuellement décrites, les souches pathogènes chez l'animal et l'homme appartenant aux lignées 1 et 2, différant d'environ 20 % dans leurs séquences nucléotidiques :

- la lignée 1 regroupe des souches qui circulent en Afrique de l'Ouest, au Moyen-Orient, en Europe, en Amérique, en Inde et en Australie (la sous-lignée 1a est la plus répandue en Afrique, en Europe et en Amérique, alors que la sous-lignée 1b, aussi appelée « virus Kunjin », circule en Australie, et que la sous-lignée 1c est décrite en Inde) ;
- la lignée 2 circule principalement en Afrique subsaharienne et à Madagascar ainsi qu'en Europe depuis 2004 ; la diffusion large de cette dernière lignée depuis le lieu d'identification initiale, en Hongrie, jusque dans la majorité des pays européens est associée à une réémergence du virus West Nile chez l'homme et le cheval depuis 2010.

L'infection chez l'homme est souvent asymptomatique. La période d'incubation chez l'homme varie entre 2 et 14 jours. Les symptômes peuvent être de la fièvre, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, de l'asthénie, une éruption cutanée, une pharyngite, des manifestations digestives (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales). Près de 1 % des personnes développant des signes cliniques évoluent vers des formes neuro-invasives graves avec des troubles neurologiques de types méningites, encéphalites ou paralysies flasques aiguës. Chez les équidés, l'infection varie d'un simple syndrome pseudo-grippal à une méningo-encéphalite mortelle. Les atteintes neurologiques touchent approximativement 10 % des chevaux infectés, quand elles concernent environ 1 individu infecté sur 140 ; la sensibilité clinique plus forte des chevaux à l'infection virale incite à recourir à une surveillance du virus West Nile pluridisciplinaire et

intégrée chez l'animal, l'homme et l'environnement (moustique). L'infection chez les oiseaux est généralement asymptomatique, à l'exception de certaines souches virales (souches d'Europe centrale et associées de lignée 2, souches identifiées en Israël en 1998 et à New York en 1999 et associées de lignée 1) et chez des espèces sensibles telles que les oies, des corvidés (corbeaux, pies, etc.) et des rapaces (autours des palombes, faucons, etc.).

Le virus West Nile a été isolé de plus de 70 espèces de moustiques, principalement du genre *Culex*: chez *Cx. univittatus*, *Cx. antennatus*, *Cx. pipiens*, *Cx. theileri* en Afrique et au Moyen-Orient; chez *Cx. pipiens* et *Cx. modestus* en Europe et en Russie; chez *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. quinquefasciatus* et *Cx. vishnui* en Asie; chez *Cx. tarsalis*, *Cx. pipiens*, *Cx. restuans*, *Cx. salinarius*, *Cx. erraticus*, *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. nigripalpus* et *Cx. tarsalis* en Amérique du Nord; chez *Cx. nigripalpus*, *Cx. bahamensis* et *Cx. quinquefasciatus* en Amérique centrale et dans la Caraïbe.

Le traitement des infections est principalement symptomatique et aucun traitement spécifique n'est actuellement disponible. Il n'existe pas de vaccin humain. Par contre, plusieurs types de vaccins, inactivé, ADN, vaccin chimérique reconstitué à partir du vaccin de la fièvre jaune et vaccin canarypoxvirus recombinant, sont disponibles en Amérique et/ou en Europe pour prévenir l'infection chez le cheval.

Usutu

Le virus Usutu, le petit cousin du virus West Nile, originaire d'Afrique comme le virus West Nile et transmis selon un cycle enzootique entre moustiques *Culex* et oiseaux sauvages, est actuellement émergent en Europe. À ce jour, il est principalement virulent pour l'avifaune, en particulier chez certaines espèces de rapaces (dont des chouettes) et de passereaux (merle noir, mésanges, étourneau, etc.) ; chez ces derniers, les vagues de circulation observées en Europe peuvent résulter en des diminutions fortes, de l'ordre de 20-50 % des effectifs. Ce virus a été identifié dès les années 1990 lors de mortalités anormales d'oiseaux en Italie et en Autriche, et est actuellement décrit dans 16 pays européens, dont la France. Le virus Usutu peut

être rarement et sporadiquement pathogène pour l'homme, avec 26 cas d'infection rapportés pour l'Europe entière depuis sa détection jusqu'en 2018.

Les alphavirus zoonotiques : le cas des encéphalites équines

Les encéphalites équines d'origine virale sont l'une des infections les plus courantes du système nerveux central chez les chevaux et sont dues à des virus de la famille des Togaviridae et du genre Alphavirus. Les signes cliniques peuvent inclure une légère fièvre, une somnolence, une apathie, une ataxie, des tremblements, une paralysie faciale, la cécité, pouvant évoluer vers des convulsions, le coma et la mort. Les plus courantes sont l'encéphalite équine de l'Est, l'encéphalite équine de l'Ouest et l'encéphalite équine du Venezuela. Ces virus sont transmis par les moustiques et les oiseaux sauvages (encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest), et les rongeurs (encéphalites équines de l'Est et du Venezuela) sont les principaux hôtes réservoirs. Les chevaux et les humains sont considérés comme des impasses épidémiologiques pour les virus des encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest, car ils ne génèrent pas une virémie suffisamment élevée pour infecter les moustiques. Par contre, les souches épizootiques du virus de l'encéphalite équine du Venezuela induisent une virémie à titre élevé chez le cheval et l'homme.

L'encéphalite équine de l'Est (EEEV) est la plus grave des encéphalites dues à un arbovirus, avec un taux de mortalité de 50 à 75 %. Les symptômes de la maladie sont : une fièvre, des céphalées, des vomissements, des troubles respiratoires, des convulsions, des signes neurologiques. Le virus est très répandu en Amérique (Nord, Centre et Sud), dans la Caraïbe, dans la région côtière de l'est du Canada. Le virus Madariaga est la nouvelle appellation donnée aux isolats sud-américains pour refléter les différences biologiques, écologiques et génétiques par rapport aux souches nord-américaines. Le virus est transmis par les moustiques des genres Aedes (Ae. sollicitans, Ae. vexans), Coquillettidia et Culex. Les oiseaux sont les principaux réservoirs du virus.

L'encéphalite équine de l'Ouest (WEEV) provoque majoritairement des infections asymptomatiques ou légères chez l'homme.

Dans de rares cas, l'infection peut entraîner une encéphalite ou une encéphalomyélite. Le virus est largement répandu en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, mais est absent en Amérique centrale. La transmission est assurée par les moustiques *Ochlerotatus melanimon* (Californie), *Aedes dorsalis* (Utah et Nouveau-Mexique) et *Ae. campestris* (Nouveau-Mexique). L'avifaune sauvage constitue le principal réservoir viral.

L'encéphalite équine du Venezuela (VEEV) a été observée pour la première fois chez des chevaux en 1935 en Colombie, au Venezuela et à Trinidad, et le virus a été isolé en 1938. Généralement, seules les souches épizootiques 1-AB et 1-AC du virus de l'encéphalite équine du Venezuela produisent une encéphalomyélite chez les chevaux, avec un taux de mortalité proche de 90 %. Elle est présente du nord de l'Argentine à la Floride, avec une très forte prévalence dans le nord de l'Amérique du Sud. Chez l'homme, ce virus entraîne habituellement des symptômes de type grippal, mais des complications neurologiques peuvent survenir. Le virus est transmis à l'homme et aux équidés par des moustiques des genres Psorophora (Ps. confinnis, Ps. columbiae) et Ochlerotatus (Oc. taeniorhynchus, Oc. sollicitans).

Arboviroses à Phlebovirus : la fièvre de la vallée du Rift

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV) a été isolé en 1930 lors d'une épizootie au Kenya. Il affecte principalement les ruminants domestiques (bovins, ovins, caprins, buffles) et provoque de fortes mortalités chez les jeunes animaux. L'homme n'est infecté qu'occasionnellement. Ce n'est qu'en 1975, à l'occasion d'une épizootie-épidémie de fièvre de la vallée du Rift en Afrique du Sud, que des symptômes de fièvre hémorragique et d'encéphalite sont décrits chez l'homme.

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift atteint l'Égypte en 1977-1978, causant une épidémie majeure (18 000 cas cliniques et 600 décès chez l'homme), la Mauritanie en 1987, le Kenya et la Somalie en 1997-1998. Des centaines de morts sont rapportées à chaque épidémie. Le virus s'est étendu pour la première fois hors d'Afrique, gagnant l'Arabie saoudite et le Yémen en 2000. En 2006-2007, une vaste épidémie sévit en Afrique de l'Est : Kenya,

Tanzanie, Somalie et Soudan. En 2008-2010, de nombreux fovers sont notifiés chez l'homme et l'animal en Afrique du Sud, en Mauritanie, en Namibie ainsi qu'à Madagascar. La dernière grande épidémie de fièvre de la vallée du Rift en Afrique a été signalée en 2016 en Afrique de l'Ouest, au Niger, avec 348 cas suspects chez l'homme, parmi lesquels 17 ont été confirmés par des tests de laboratoire, et 33 morts rapportés par l'OMS. Le virus a également été isolé sur l'île de la Grande Comore dans l'océan Indien en 2008 et v circule à bas bruit depuis. Au cours des dix dernières années, le département français de Mayotte a connu deux épidémies dues au virus de la fièvre de la vallée du Rift, en 2008-2010 et en 2018-2019. De façon marquante, une importante épidémie-épizootie de fièvre de la vallée du Rift a été identifiée à Mayotte de novembre 2018 à mai 2019, occasionnant 129 cas cliniques chez l'homme et 109 foyers animaux principalement localisés au centre et au nord-ouest de l'île principale de Grande-Terre. Aujourd'hui, la fièvre de la vallée du Rift est présente en Afrique, à Madagascar, dans l'océan Indien et dans la péninsule arabique.

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift est un phlébovirus de la famille des *Phenuiviridae*. Le génome est un ARN simple brin de polarité négative et tri-segmenté. Les études génétiques les plus récentes proposent une classification du virus en 15 lignées et dévoilent des patrons complexes de mouvement sur de longues distances du virus sur le continent africain et au-delà. Les souches virales isolées à Madagascar en 1991 et dans la péninsule arabique en 2000 appartiennent au même groupe phylogénétique au sein de la lignée C que les souches du Kenya de 1997.

Chez l'homme, le virus se réplique dans le foie, la rate et souvent le cerveau. Suite à une période d'incubation de 3 à 7 jours, l'homme développe une forme bénigne pseudo-grippale avec fièvre, céphalées, myalgies et nausées ; 3 % à 20 % des personnes infectées développent des complications : une atteinte oculaire, une méningo-encéphalite ou une hépatite associée à un syndrome hémorragique. La fièvre hémorragique apparaît 3 à 6 jours après le début de la maladie et est fatale dans la moitié des cas. Chez les animaux, la sensibilité à l'infection varie selon l'âge et l'espèce. L'infection est rarement mortelle

pour les adultes, mais provoque des avortements chez les femelles en gestation et une mortalité importante chez les jeunes animaux, en particulier chez les ovins et les caprins. En plus d'une transmission par des moustiques, l'homme peut se contaminer *via* des aérosols à partir de liquides biologiques ou de tissus d'animaux contaminés.

Le cycle de la fièvre de la vallée du Rift fait intervenir des moustiques des genres Aedes et Culex. Près d'une trentaine d'espèces appartenant aux genres Aedes, Anopheles, Culex ont été trouvées naturellement infectées par le virus de la fièvre de la vallée du Rift. En Afrique de l'Est, les principales espèces naturellement infectées appartiennent aux genres Aedes (Āe. cumminsii, Ae. circumluteolus, Ae. mcintoshi) et Culex (Cx. pipiens, Cx. neavii, Cx. zombaensis et Cx. antennatus), ainsi que Mansonia africana et Anopheles pharoensis. En Afrique du Sud, le virus de la fièvre de la vallée du Rift a été isolé d'Ae. circumluteolus, Ae. caballus, Ae. juppi, Ae. cinereus et de Cx. theileri. En Afrique de l'Ouest, Ae. vexans arabiensis, Ae. ochraceus et Ae. dalzieli sont des vecteurs enzootiques du virus au Sénégal, où Ae. vexans joue un rôle primordial dans le maintien du virus. L'espèce Cx. poicilipes a été incriminée dans l'épizootie-épidémie de 1998 en Mauritanie. Cx. quinquefasciatus pourrait également jouer un rôle dans la transmission du virus

Il n'existe aucun traitement spécifique contre ce virus. Alors qu'aucun vaccin n'est encore commercialisé chez l'homme, plusieurs vaccins ont été développés chez l'animal :

- les souches vivantes atténuées telles que la souche neurotrope
 Smithburn (souche partiellement atténuée par passages sur souris),
 la souche MP12 (obtenue après 12 passages de la souche ZH548
 en présence de l'agent mutagène 5 fluoro-uracyl),
 le Clone 13 (souche naturellement atténuée) et le vaccin R566 (obtenu par réassortiments entre les deux souches Clone13 et MP12);
- les vaccins inactivés, comme la souche RVFV TSI-GSD-200 inactivée à l'aide de dérivé de formol. Les vaccins inactivés ont l'avantage de ne pas présenter d'effets néfastes, mais l'immunité induite est de courte durée et nécessite des rappels annuels.

LA TRANSMISSION VECTORIELLE

Tous les facteurs déterminant l'aptitude spécifique d'un vecteur à transmettre un agent pathogène sont regroupés autour de deux concepts clés de l'entomologie médicale : la compétence et la capacité vectorielle.

La compétence vectorielle

La compétence vectorielle correspond à l'aptitude de l'arthropode à s'infecter après ingestion d'un repas de sang infectieux, à assurer la multiplication de l'agent pathogène (et/ou son développement) et à le transmettre à un nouvel hôte vertébré par piqure. Elle est la résultante de facteurs intrinsèques d'origine génétique qui contrôlent la réceptivité du moustique pour l'agent pathogène et de facteurs extrinsèques. Plus précisément, une fois ingéré, l'agent pathogène doit franchir différentes barrières anatomiques du vecteur : la barrière d'infection de l'intestin moyen, la barrière d'échappement de l'intestin moyen, l'infection des glandes salivaires et la barrière d'échappement des glandes salivaires. Ces barrières sont renforcées par l'activation du système immunitaire du moustique, qui est en grande partie guidée par la réponse de l'ARN interférence (ARNi) (voir section « Immunité des insectes », p. 107). L'intervalle de temps entre l'ingestion de l'agent pathogène et son excrétion dans la salive est appelé « période d'incubation extrinsèque ». La durée de cette période est en général de dix jours, mais elle peut être très variable en fonction du couple espèce vectrice-agent pathogène et des conditions de température.

La compétence vectorielle tient compte du génotype du vecteur, du génotype de l'agent pathogène et de leurs interactions, appelées « interactions génotype moustique × génotype virus » $(G \times G)$, avec pour conséquence que tous les moustiques ne transmettent pas tous les agents pathogènes. À titre d'exemple, les moustiques du genre *Anopheles* sont vecteurs du parasite responsable du paludisme, et ces mêmes moustiques sont capables de transmettre le virus O'nyong-nyong, alors qu'ils sont réfractaires à une grande majorité des arbovirus incluant le virus du chikungunya, phylogénétiquement très proche du virus O'nyong-nyong.

De plus, les différentes populations d'une même espèce vectrice peuvent présenter des différences de compétence vectorielle. Par exemple, les moustiques *Ae. aegypti* d'Afrique sont moins sensibles à la fièvre jaune que les moustiques d'Amérique du Sud de la même espèce. La compétence vectorielle peut également évoluer au cours du temps. Un des exemples les plus emblématiques est celui de l'adaptation du virus du chikungunya au moustique *Ae. albopictus via* la sélection d'un nouveau variant viral conférant une augmentation significative de l'infectivité du virus du chikungunya chez *Ae. albopictus*.

Les mécanismes génétiques sous-tendant les différences de réceptivité à l'infection des moustiques sont encore peu décrits. Il semblerait que la spécificité de la réceptivité aux virus de la dengue puisse être associée à la réponse antivirale ARNi, et plus spécifiquement au polymorphisme du gène codant une protéine en amont de la voie ARNi, la protéine Dicer-2, observé chez le moustique Aedes aegypti. De même, les séquences virales intégrées dans les génomes des moustiques (appelées NIRVS : non-retroviral integrated RNA virus sequences) pourraient être impliquées dans la modulation de la compétence vectorielle. La compétence vectorielle est également influencée par la flore microbienne, ou microbiote du moustique : en plus d'influencer de nombreuses fonctions biologiques du moustique (développement, nutrition, reproduction, immunité), le microbiote module la réplication virale via divers mécanismes incluant la régulation de l'immunité, la compétition pour les ressources nutritives ou encore la production de facteurs antiviraux. Plus récemment, l'identification par des approches de métagénomique de nombreux virus spécifiques d'insectes appartenant à plusieurs familles virales permet d'envisager l'étude de leur rôle dans la transmission des arbovirus et le développement de nouveaux outils de lutte ciblant spécifiquement la transmission d'agents pathogènes par les moustiques.

La capacité vectorielle

La capacité vectorielle est une mesure épidémiologique qui exprime l'efficacité avec laquelle une population vectrice transmet un agent pathogène en conditions naturelles. Elle dépend de

facteurs liés au vecteur, à l'agent pathogène et à l'environnement : densité, survie et préférences trophiques du vecteur, fréquence des repas sanguins, compétence vectorielle, disponibilité de l'hôte vertébré, température, pluviosité, etc. (figure 11).

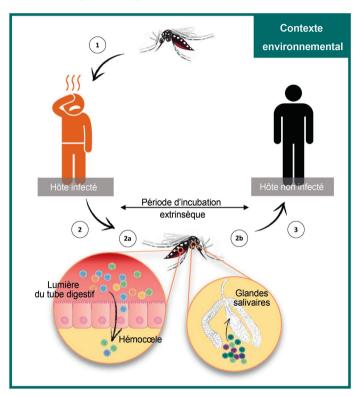


Figure 11. La compétence vectorielle (source : Bellone et Failloux, 2020).

Une modélisation mathématique a été proposée pour quantifier la capacité vectorielle.

$$C = ma^2bp^n / - ln(p)$$

avec m : la densité de vecteurs par rapport à l'hôte vertébré ; a : la probabilité journalière qu'un vecteur pique l'hôte ; b : la proportion de vecteurs infectés ; p : la probabilité journalière de survie du vecteur ;

n : la durée de la période d'incubation extrinsèque ;

 $1/-\ln(p)$: la probabilité de survie du vecteur au-delà de la période d'incubation extrinsèque.

On note que la durée de la période d'incubation extrinsèque (n) joue un rôle significatif dans la capacité vectorielle ; quand (n) augmente, C diminue, donc l'agent pathogène aura moins de chance d'être transmis.

La capacité vectorielle constitue un indicateur du risque épidémique. Ainsi, une bonne capacité vectorielle requiert la présence d'un vecteur abondant avec une compétence vectorielle élevée, une forte longévité et un contact fréquent avec des hôtes vertébrés sensibles à l'infection. Les différents paramètres qui composent la capacité vectorielle peuvent se compenser entre eux. Ainsi, une faible compétence vectorielle peut par exemple être contrebalancée par une forte abondance du vecteur, comme envisagé pour le virus Zika dans le contexte américain.

Les facteurs affectant la transmission

L'efficacité de la transmission des agents pathogènes inhérente à une population donnée de moustiques est influencée par de nombreux facteurs, à la fois intrinsèques aux vecteurs (influence de l'immunité et du microbiote de l'insecte), et extrinsèques.

Facteurs intrinsèques Immunité des insectes

Les moustiques possèdent des défenses immunitaires innées qui leur permettent de lutter contre les effets néfastes de l'infection par un agent pathogène (virus et parasites). Il est important de garder à l'esprit que le système immunitaire inné du moustique est moins complexe que le système immunitaire adaptatif des vertébrés en raison de l'absence d'anticorps et de la mémoire des cellules B ; de façon inattendue, le système immunitaire du moustique autorise une mémoire immunitaire chez le moustique infecté et un transfert d'immunité entre générations successives de moustiques.

En ce qui concerne plus spécifiquement les arbovirus, les principaux mécanismes de défense sont les voies de signalisation

Toll, JAK/STAT et Imd, homologues des voies TLR (Toll-Like Receptor), interféron et TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptor) des mammifères (figure 12). Ces trois voies sont déclenchées par la reconnaissance des agents pathogènes et de motifs spécifiques (PAMPs, motifs moléculaires associés à des agents pathogènes) au niveau des récepteurs de reconnaissance moléculaire (Pattern Recognition Receptors, PRRs). Ces voies aboutissent à l'activation en cascade de kinases et/ou de protéases, dont Toll, JAK/STAT et Imd, à la translocation de facteurs de transcription dans le novau et à l'expression d'effecteurs antimicrobiens. L'interférence par ARN (ARNi) est la voie de réponse antivirale par excellence. Au cours de l'infection virale, la cellule hôte peut détecter la présence d'ARN bicaténaire et déclencher la voie ARNi. Jusqu'à présent, trois voies de l'ARNi ont été identifiées chez l'insecte : la voie des siRNA (small interfering RNA), la voie des miRNA (micro RNA) et la voie des piRNA (PIWI-interacting RNA). Malgré l'existence de défenses antivirales chez le moustique, ceci ne permet pas une élimination complète du virus. De ce fait, il semblerait qu'un équilibre s'établisse entre la réplication virale et la réponse antivirale. De plus, la contribution de chaque voie serait plus ou moins importante en fonction du couple vecteur-virus.

Les *Plasmodium* synthétisent une chitinase pour traverser la matrice péritrophique avant l'invasion de l'épithélium digestif des moustiques. Après avoir traversé la barrière intestinale, le parasite sera exposé au système immunitaire inné du moustique. La reconnaissance de motifs moléculaires comme les peptidoglycanes par les récepteurs de reconnaissance moléculaire déclenche la destruction du parasite directement par phagocytose ou indirectement *via* l'activation des réactions de défense telles que l'encapsulation ou l'activation des voies de signalisation conduisant à la production d'effecteurs antimicrobiens.

Microbiote

Flore bactérienne et *Wolbachia*. Le microbiote du moustique représente un ensemble de micro-organismes vivant en symbiose au sein du vecteur. Il provient en partie de l'environnement du moustique : dans les sites de reproduction où vivent les stades immatures et dans l'alimentation des adultes sur nectars de fleurs.

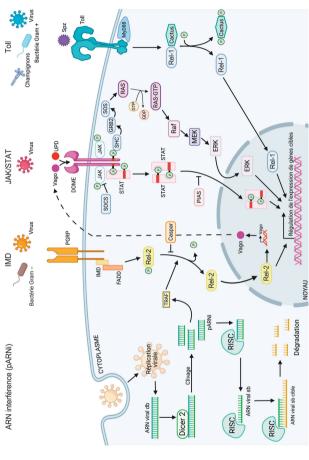


Figure 12. Réponses immunitaires du moustique face aux infections virales (source : Viglietta et al., 2021).

tour la translocation de facteurs de transcription dans le noyau (respectivement, Rel-1, STAT et Rel-2) et l'expression d'effecteurs antimicrobiens. respectivement PGRP-SA, DOME et PGRP-LC). L'activation en cascade de kinases et/ou de protéases, dont Toll, JAK/STAT et Imd, induit à son Ces trois voies sont déclenchées par la reconnaissance des agents pathogènes au niveau des récepteurs de reconnaissance moléculaire Les principaux mécanismes de défense des moustiques contre les infections virales sont les voies de signalisation Imd, JAK/STAT et Toll.

Le microbiote des insectes influence divers processus physiologiques tels que la croissance, la reproduction, la survie et la tolérance aux agressions extérieures. Chez les arthropodes, le microbiote évolue tout au long de la vie du vecteur, et le microbiote intestinal des moustiques varie entre les stades immatures et les adultes, et entre les mâles et les femelles.

En prenant du sang, les moustiques femelles induisent un stress oxydatif affectant la composition de la flore intestinale. La diversité bactérienne des moustiques femelles est généralement réduite par rapport aux mâles et est majoritairement composée d'entérobactéries.

Le microbiote du moustique affecte la transmission de certains agents pathogènes tels que les bactéries, les parasites ou les arbovirus. Par conséquent, le microbiote de l'intestin moyen participe à l'infection, puis à la dissémination et à la transmission de l'agent pathogène. À titre d'exemple, la bactérie Wolbachia est rencontrée dans plus de 66 % des arthropodes. Wolbachia est une bactérie intracellulaire présente dans le cytoplasme des cellules intestinales et des ovaires des moustiques. Wolbachia induit des troubles de la reproduction du moustique *via* une forme de stérilité connue sous le nom d'« incompatibilité cytoplasmique » qui rend stérile toute femelle sans Wolbachia s'accouplant avec un mâle infecté par Wolbachia. Ainsi, la transmission des arbovirus est altérée par la diminution de densité de la population de moustiques. De plus, il a été montré que la présence de cette bactérie peut limiter la transmission des arbovirus tels que les virus de la dengue, du Zika, de la fièvre jaune ainsi que des parasites *Plasmodium*, et que le niveau d'inhibition dépend de la densité de Wolbachia dans les tissus des moustiques. Wolbachia interférerait avec la transmission virale en activant certaines voies de l'immunité, ou par compétition directe pour les ressources cellulaires ou encore via l'autophagie (voir encadré). Le vecteur Ae. aegypti est naturellement dépourvu de Wolbachia. La production de lignées stables d'Ae. aegypti transfectées par des Wolbachia issues de la drosophile a été mise à profit pour développer de nouvelles approches de lutte contre les vecteurs visant à remplacer les insecticides dans la lutte antivectorielle (World Mosquito Program).

AUTOPHAGIF

L'autophagie (du grec $\alpha \upsilon \tau o$: « soi-même », et $\phi \alpha \gamma \epsilon \iota \nu$ « manger ») est un mécanisme physiologique utilisé par les cellules eucaryotes comme outil de protection et de recyclage d'éléments cellulaires : les composants (organites, protéines, etc.) étrangers, indésirables ou endommagés présents dans le cytoplasme, sont alors transportés vers les lysosomes pour dégradation. L'autophagie est par conséquent essentielle à l'homéostasie cellulaire et suscite un intérêt croissant dans la communauté scientifique depuis sa découverte au début des années 1960.

L'autophagie est couramment impliquée dans le contrôle des infections virales par la cellule infectée, et joue un rôle pro-viral ou antiviral en fonction de la nature du virus, des conditions d'infection ou encore de l'étape du cycle viral considéré. Beaucoup d'arbovirus ont développé des stratégies pour contourner l'autophagie et détourner ses voies à leur profit.

Par ailleurs, certaines entérobactéries, comme *Escherichia coli*, présentes dans le tube digestif du moustique peuvent inhiber le développement des *Plasmodium* humains chez le vecteur. De plus, la bactérie endosymbiotique *Wolbachia* a été rapportée chez *An. gambiae*, alors qu'on croyait que les anophèles étaient naturellement exemptes de *Wolbachia* comme l'est *Ae. aegypti*. La présence de *Wolbachia* semble affecter certains traits de vie des *An. gambiae* et l'infection par *Plasmodium falciparum*.

Virus spécifiques d'insectes. Les virus spécifiques d'insectes sont une classe particulière de virus qui se répliquent uniquement dans les cellules d'invertébrés, et non dans les cellules de vertébrés comme le font les arbovirus. Ces virus spécifiques peuvent moduler la transmission virale par les vecteurs.

Le premier virus spécifique d'insectes a été initialement découvert en 1975 chez Ae. aegypti; il s'agit du Cell Fusing Agent Virus (CFAV), en référence aux syncytia formés dans les cellules infectées, et il appartient à la famille des Flaviviridae. D'autres virus spécifiques d'insectes ont été par la suite découverts, dont le Kamiti River virus (KRV), également de la famille

des Flaviviridae. À ce jour, plus de 60 virus spécifiques d'insectes ont été identifiés et appartiennent à différentes familles virales: Flaviviridae, Togaviridae, Rhabdoviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Mesoniviridae, Tymoviridae, Birnaviridae, Negeviridae et Nodaviridae. Les mécanismes qui sous-tendent leurs effets sur la transmission des arbovirus sont encore mal compris. Il semblerait que l'interférence ne peut se produire que lorsque les virus spécifiques d'insectes et les arbovirus appartiennent à la même famille virale, et qu'elle pourrait entre autres faire appel à des phénomènes d'exclusion de surinfection, un processus par lequel l'infection par un premier virus inhiberait l'infection par un second virus apparenté.

Les virus spécifiques d'insectes chez les anophèles sont pour la plupart des virus à ARN ; deux virus spécifiques d'insectes sont plus amplement étudiés, le virus Anopheles cypovirus (AnCPV) et le virus de l'anophèle C (AnCV). Ces deux virus spécifiques d'insectes ont été détectés chez *Anopheles coluzzii*. La prévalence des virus varie en fonction des stades du moustique.

Co-infections. Du fait de la mondialisation, la co-circulation des arbovirus dans une même région est un phénomène assez courant. Par conséquent, un hôte vertébré peut être co-infecté avec deux ou plusieurs arbovirus. De même, un moustique peut être infecté par plusieurs arbovirus (acquis simultanément ou séquentiellement) et probablement transmettre les différents virus *via* une même piqûre. Il est par ailleurs probable que la présence d'un arbovirus chez un moustique limite la présence d'un second arbovirus, comme cela a été observé avec un virus spécifique d'insectes. Il a été suggéré qu'une première infection avec un arbovirus pourrait induire une réponse antivirale de l'hôte, limitant la réplication du deuxième arbovirus.

Facteurs extrinsèques

Les facteurs extrinsèques sont de deux types : les facteurs biotiques (interactions entre le vecteur et les organismes vivants) et les facteurs abiotiques (relations du vecteur avec son environnement physico-chimique).

Facteurs biotiques

Les facteurs biotiques font référence aux effets des organismes vivant en interaction au sein d'un écosystème. La prédation, la compétition, le parasitisme, la disponibilité et la qualité des ressources alimentaires sont quelques exemples.

Le régime alimentaire est un facteur qui peut affecter la longévité, la fréquence des piqûres, la reproduction et la réceptivité du moustique aux agents pathogènes ; il a été démontré que la carence nutritionnelle provoquée par un régime pauvre en sucre affectait la forme physique des moustiques et provoquait un stress nutritionnel favorisant ainsi l'infection virale. De plus, la source de sang peut influencer l'infection des agents pathogènes et leur transmission. Par exemple, la dégradation de l'hémoglobine (Hb) ingérée peut produire la sécrétion de peptides antimicrobiens et catalyser la synthèse des ROS, des espèces chimiques réactives de l'oxygène, ce qui peut freiner le développement des parasites *Plasmodium* dans les moustiques.

La nature des gîtes larvaires influence la croissance, la durée de vie, le microbiote et la transmission des agents pathogènes ; un gîte pauvre en nutriments produit des larves ayant un système immunitaire affaibli, ce qui peut favoriser la transmission des arbovirus par les adultes.

Facteurs abiotiques

Les facteurs environnementaux abiotiques regroupent tous les paramètres physico-chimiques d'un écosystème et comprennent les facteurs climatiques, chimiques et topographiques, ces derniers affectant significativement les maladies à transmission vectorielle.

Facteurs climatiques. Il ne fait aucun doute que le climat, au vu de son caractère saisonnier, influe sur les maladies à transmission vectorielle. Les précipitations, l'humidité, la photopériode et la température sont des variables climatiques qui affectent directement ou indirectement divers aspects de la biologie des vecteurs (développement, survie, longévité, distribution et saisonnalité), mais aussi la réplication et la transmission des agents pathogènes. Les précipitations sont étroitement liées aux densités de moustiques et à l'incidence des maladies associées. L'humidité tend à

favoriser la survie des moustiques et augmente par conséquent les chances de transmettre l'agent pathogène.

La photopériode est un autre paramètre qui affecte significativement les traits de vie des vecteurs ; le moustique Aedes albopictus induit la production d'œufs en diapause dès qu'il y a une baisse de la photopériode en automne, signant la fin des activités des moustiques adultes. Enfin, la température est le facteur abiotique le plus important qui affecte de manière significative les vecteurs et les agents pathogènes qu'ils transmettent. Les arthropodes sont des organismes ectothermes poïkilothermes dont les traits de vie (la viabilité des œufs, le développement des stades immatures, la survie, le comportement et la physiologie des adultes) sont fortement dépendants de la température. De même, la température module la réplication et la transmission de nombreux agents pathogènes incluant les arbovirus. Des températures plus élevées peuvent raccourcir le cycle de développement du vecteur et la période d'incubation extrinsèque de l'agent pathogène, le tout augmentant la capacité vectorielle. Le lien entre changement climatique et incidence des maladies à transmission vectorielle peut être établi, mais la prudence est de mise, car ce serait une erreur d'occulter la complexité des interactions entre les agents pathogènes, les hôtes vertébrés, les vecteurs et leur environnement.

Facteurs chimiques. La composition chimique des gîtes larvaires conditionne le choix du site de ponte des moustiques, affectant le développement larvaire et la survie des moustiques. Par exemple, pour *Aedes aegypti*, le pH et la salinité du gîte larvaire sont les meilleurs prédicteurs de l'abondance des moustiques. D'autres facteurs tels que la concentration en différents polluants, en particulier les métaux lourds comme le fer, le zinc et le cuivre, peuvent modifier significativement le développement des moustiques, en particulier dans les zones perturbées par les activités humaines.

Facteurs topographiques. L'altitude est un facteur topographique qui peut être utilisé comme indicateur du risque de transmission vectorielle. L'augmentation de l'altitude est associée à différents autres facteurs écologiques critiques pour le développement du vecteur, et en particulier la température. Par exemple, au-dessus de 1 600 m, *Aedes aegypti* est présent dans

moins de 1 % de la superficie totale de 16 pays en Amérique, d'où un risque réduit d'épidémies de dengue.

LES MOUSTIQUES, NOS ALLIÉS

Alors que le rôle des moustiques en tant que nuisants et vecteurs d'agents pathogènes est appuvé par une abondante littérature scientifique, les rôles positifs de ces insectes sont beaucoup moins étudiés, et par conséquent moins bien appréhendés. Deux études récentes, dont une au titre volontairement provocateur, « A world without mosquitoes/Un monde sans moustiques », discutent de la contribution des moustiques à la pollinisation, aux réseaux alimentaires, etc. (le lecteur est invité à consulter la revue « The ecological significance of arthropod vectors of plant, animal, and human pathogens » sur le sujet¹⁰). Il faut dire que notre perception des moustiques, des insectes et plus généralement des arthropodes est ambiguë, et qu'une « éducation entomologique », qui permettrait d'appréhender les différentes facettes de ces animaux bien plus nombreux et variés que l'homme, serait utile. Il est intéressant de rappeler ici que sur les 3 600 espèces de moustigues recensées, seules 200 environ piquent l'homme de préférence, et qu'une moitié prennent leur repas sanguin exclusivement sur des oiseaux.

Le moustique peut contribuer en premier lieu, avec l'abeille et d'autres insectes, à la pollinisation de nombreuses espèces de plantes, tout particulièrement les espèces de moustiques nectarivores et les moustiques mâles, qui, rappelons-le, ne prennent pas de repas de sang au cours de leur vie. Il est urgent d'étudier et de préciser l'importance des moustiques dans la reproduction et la survie des milliers d'espèces de plantes, les moustiques pouvant intervenir dans des milieux variés, depuis les jungles tropicales jusqu'aux environnements urbains.

Le moustique participe aux réseaux trophiques et à l'équilibre des populations d'invertébrés et de vertébrés, les larves et les adultes servant de nourriture à de nombreuses espèces animales,

^{10.} Lefèvre et al., 2022, https://doi.org/10.1016/j.pt.2022.01.004.

comme les libellules, les grenouilles, les araignées, les chauvessouris insectivores, certains poissons friands des formes aquatiques ou des adultes se posant à la surface de l'eau. Des suivis terrain inscrits sur le long terme dans le cadre de la lutte contre les moustiques avec le larvicide Bacillus thuringiensis israelensis (Bti) ont révélé des conséquences largement négatives sur les prédateurs de moustiques et d'autres invertébrés aquatiques impactés par les traitements Bti, à savoir les libellules et les demoiselles, les tritons ou les oiseaux passereaux. Leur rôle de vecteur de maladies infectieuses, en impactant les populations de certaines espèces animales, contribue également à l'équilibre des populations animales. Les larves et nymphes de moustiques se développant dans des milieux aquatiques assurent un nettoyage de l'eau, un recyclage des nutriments et une régulation complexe des populations microbiennes, en se nourrissant de feuilles en décomposition, de déchets organiques et de micro-organismes.

Ainsi, la suppression des moustiques serait susceptible d'avoir des effets collatéraux importants sur le fonctionnement et la biodiversité des écosystèmes. Les chercheurs sont dorénavant plus attentifs à développer de nouvelles méthodes de lutte qui intègrent ces questionnements sur le rôle et la place des moustiques dans leur environnement.