UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

D.U. Aromathérapie Clinique

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

MÉMOIRE
Présenté le vendredi 3 mai 2019 en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'UNIVERSITÉ D'AROMATHÉRAPIE CLINIQUE
Année universitaire 2018-2019

Pr. François Taglioni et Dr. Michel Tepic

Arboviroses et aromathérapie
Les cas de la Dengue, du Chikungunya et du virus Zika

Mémoire soutenu devant un jury composé de :

Dr. Gisèle Haan-Archipoff, Maître de conférences, Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg

Dr. Céline Hilpipre, Pharmacienne et spécialiste en aromathérapie

Mme Isabelle El khiari, Infirmière clinicienne, sophrologue et aromathérapeute

Responsable du DU : Dr Gisèle ARCHIPOFF

Tous droits réservés conformément à la loi Article L.335-2 et suivants du code de la Propriété Intellectuelle

Introduction

Les arboviroses illustrent bien la montée en puissance des maladies infectieuses dans le monde. Il s'agit d'affections virales transmises par des organismes (insectes et arachnides : moustiques, tiques, puces, punaises, moucherons, etc.) qui se nourrissent de sang (arthropodes hématophages). On dénombre actuellement dans le monde plus de 110 arboviroses pathogènes pour l'homme. Les moustiques sont des vecteurs majeurs de transmission d'arboviroses car ils sont très abondants et également très compétents (voire polycompétents) pour ce type de transmission. Certes, parmi les maladies infectieuses et parasitaires qui provoquent chaque année sur la planète 25% de décès les arboviroses ne sont pas les plus actives puisque qu'on leur attribue actuellement environ 60 000 victimes par an loin derrière les infections des voies respiratoires inférieures, les maladies diarrhéiques, la tuberculose, le SIDA et une autre maladie vectorielle : le paludisme. Néanmoins, les arboviroses sont aujourd'hui en phase d'expansion non seulement territoriale avec une mondialisation avérée sous toutes les latitudes mais également par le nombre de virus potentiels qui pourraient émerger de leurs écosystèmes endémiques, les forêts tropicales, notamment sous la pression de la déforestation d'origine anthropique et des changements climatiques qui affectent les milieux et les vecteurs. Par ailleurs, la capacité d'adaptation de certains de ces vecteurs est marquante, comme par exemple celle du moustique tigre, et interroge plus largement les phénomènes d'anthropisation. Cela pourrait se traduire par l'émergence ou la réémergence d'arboviroses potentiellement pathogènes pour l'homme dans un contexte environnemental favorable à ces maladies (urbanisation croissante et concentration de la population mondiale, flux migratoires et touristiques en expansion, réchauffement climatique, circulation accrue des vecteurs par le biais de la mondialisation des transports maritimes …).

La dengue le chikungunya et le virus Zika, sont trois cas emblématiques d'arboviroses qui traduisent d'une part, l'augmentation de l'incidence des arboviroses à l'échelle mondiale et d'autre part l'inquiétude des états. Ainsi, les gouvernements et les agences internationales redoutent non seulement des épidémies, voire des pandémies mais également une endémisation de ces pathologies. Les effets sanitaires, sociaux, politiques et économiques que produisent ces maladies lorsqu'elles sont en phases épidémiques deviennent préoccupants. On observe notamment en termes sanitaires des conséquences invalidantes chroniques (persistance de manifestations rhumatologiques) pour la dengue et le chikungunya ainsi qu'un risque de microcéphalie pour le fœtus et du syndrome de Guillain-Barré dans le cas de la fièvre du virus Zika durant la grossesse.

Ce mémoire, à quatre mains, se propose d'aborder par l'aromathérapie les possibles moyens de prévention et les traitements pour se prémunir et accompagner les thérapies face aux virus de la dengue, du chikungunya et du Zika. Dans un premier chapitre sera décrit et expliqué la montée en puissance de l'incidence des maladies liées aux arboviroses et à l'expansion des vecteurs (*Aedes*) qui les transmettent. Le second chapitre s'attachera à mieux comprendre

la physiopathologie et l'étiologie des 3 arboviroses étudiées. Le troisième chapitre sera une réflexion approfondie sur les traitements aromatiques tant préventifs, notamment dans sa composante de lutte anti-vectorielle et prophylactique, que thérapeutiques.

De par nos professions (François Taglioni (FT) : Professeur des universités et Michel Tepic (MT) : pharmacien), nous avons réalisé ce mémoire à partir d'une revue de littérature mais nous n'avons pas fait de clinique dans cette phase exploratoire (mémoire) de nos travaux. Celle-ci sera ensuite envisageable dans un deuxième temps avec la collaboration de médecins à La Réunion, en Nouvelle-Calédonie et aux Antilles. FT et MT ont un réseau de médecins sentinelles qui pourront tester les formules préventives et curatives qu'ils proposeront modestement pour essayer de limiter la propagation des arboviroses sélectionnées (dengue, chikungunya, virus Zika,) ainsi que pour apporter des synergies susceptibles de contribuer à agir sur les symptômes si la maladie est déclarée.

La méthodologie de ce mémoire est donc principalement basée sur la recherche la plus à jour possible de l'information scientifique dans les bases d'articles scientifiques dédiées (hors ouvrages de vulgarisation) et notamment *Science direct, PubMed, Springer* et *Elsevier* ainsi que dans des ouvrages spécialisés en aromathérapie. Nous avons ainsi consigné dans le mémoire les références scientifiques, chaque fois qu'elles existaient, pour justifier de l'utilisation de telles ou telles huiles essentielles ou végétales. Nous avons parfois été frustrés par les lacunes bibliographiques qui tendent à prouver que le champ d'investigation de l'aromathérapie clinique est très vaste mais pour le moment encore insuffisamment exploré par les chercheurs.

NB : les noms des huiles essentielles et végétales sont tous en latin avec entre parenthèses le nom français.

Contributions des auteurs : FT et MT ont conçu le mémoire, collecté les données, analysé les données et rédigé le manuscrit. Pour la rédaction, plus spécifiquement, FT a rédigé le chapitre 1, MT a rédigé le chapitre 2, enfin, FT et MT ont rédigé à part strictement égale le chapitre 3 de la façon suivante :

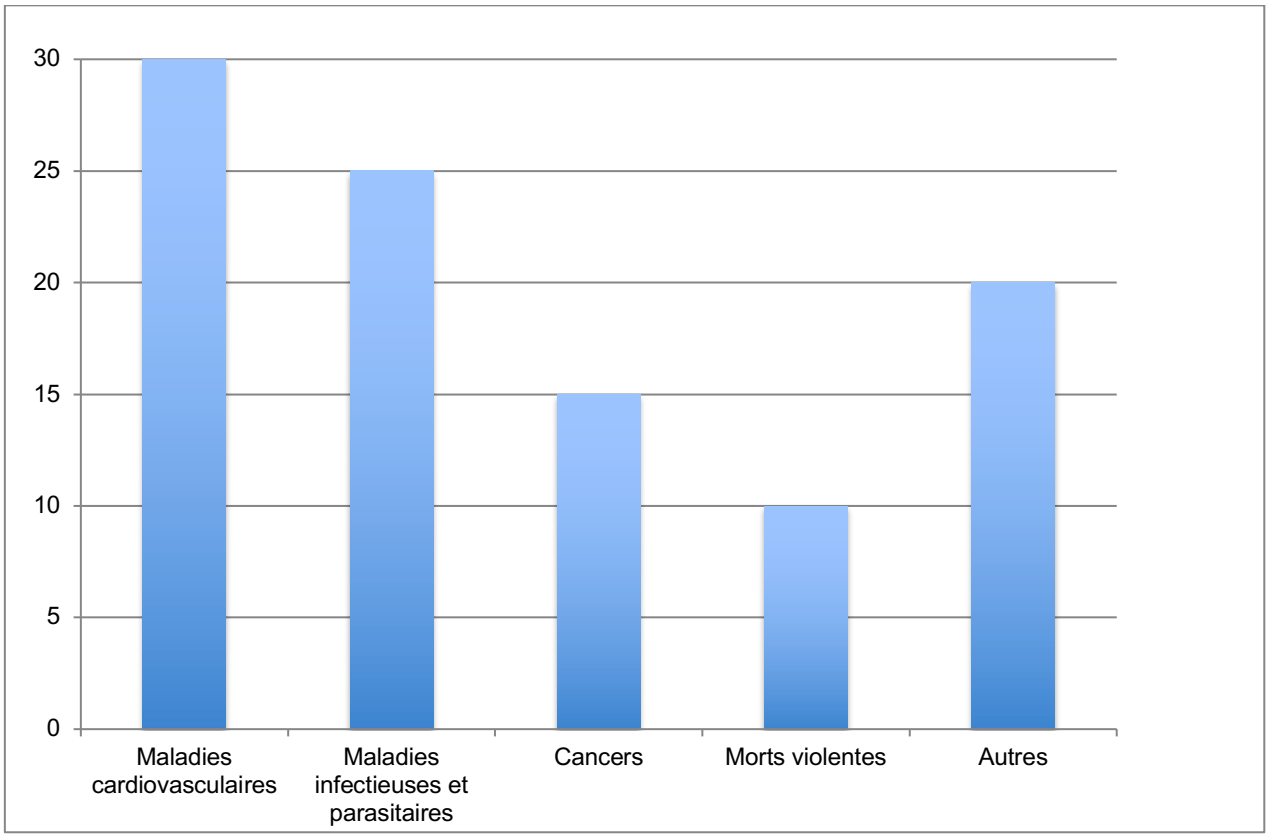
III. Les arboviroses et l'aromathérapie (FT & MT)
- A. Approches préventives (FT)
  - 3.1 La première des préventions : la lutte anti-vectoriel
  - 3.2 Prophylaxie des personnes susceptibles par une synergie antivirale
- B. Approches thérapeutiques
  - 3.3 Approche antivirale (MT)
  - 3.4 Traiter les symptômes
    1. *Fièvre* (FT)
    2. *Céphalées* (FT)
    3. *Courbatures* (MT)
    4. *Fatigue* (FT)
    5. *Arthralgies* (MT)

FT et MT ont relu et approuvé le manuscrit final.

Chapitre 1
Les arboviroses dans le monde : incidence et vecteurs

1.1 Les maladies infectieuses dans le monde reculent mais ne cèdent pas (Taglioni, 2019)

A l'échelle mondiale, aujourd'hui selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2016) les maladies infectieuses et parasitaires pèsent pour environ 25% de la mortalité totale juste derrière les maladies cardiovasculaires (30%), devant les cancers (15%) et les morts violentes (10%) (fig.1). Ces proportions sont cependant très variables selon le niveau de développement des pays considérés (effet de contexte) et selon les groupes de populations (effet de composition) pris en compte à l'intérieur d'un pays. Bien que le poids des maladies infectieuses dans le monde continue de diminuer parmi les principales causes de mortalité, elles n'en restent pas moins en deuxième position. Dans le vaste champ des maladies infectieuses (Chastel, 2006 ; Fagherazzi-Pagel, 2012) les pathogènes sont nombreux car il peut s'agir d'une bactérie, d'un virus, d'un champignon ou d'un parasite. Ces pathogènes peuvent se transmettre à l'homme par contact direct notamment via un véhicule (eau, aliments, air, sang.) ou encore par contact indirect voire par l'intermédiaire d'un vecteur, animal, insecte.



Source : FT d'après Organisation mondiale de la santé, 2016

Figure 1
Principales causes de mortalité (en %) dans le monde en pourcentage de la mortalité totale en 2017

Louis Pasteur, Robert Koch ou encore Alexandre Fleming ont véritablement amorcé la révolution sanitaire que va connaître le monde à partir de la fin de 19ième

siècle. Les avancées scientifiques et le recul des maladies infectieuses tout au long de la première moitié du 20ème siècle ont convaincu les chercheurs à la fin des années 1960 que l'éradication des maladies infectieuses était possible, du moins dans les pays du nord. Le formidable recul des maladies infectieuses a culminé avec l'éradication de la variole en 1977. Néanmoins, dans les années 1980, l'apparition de la pandémie mondiale de SIDA, va totalement remettre en cause les espoirs d'un monde sans micro-organismes pathogènes pour l'homme. Dans les représentations collectives, les noms pêle-mêle de maladies virales comme la fièvre jaune, le chikungunya, la dengue, le virus Zika, le virus Nipah, le virus Ebola, le Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), de maladies bactériennes comme la syphilis, la tuberculose, les maladies nosocomiales ou encore de maladies parasitaires comme le paludisme sont évocateurs de ces menaces sanitaires qui se mondialisent et obligent les autorités sanitaires à revoir leurs politiques de santé. Bien que certaines puissent aujourd'hui être traitées. Ces pathologies ont marqué le cours de l'histoire de l'humanité, par leur prévalence à un moment donné ou bien au contraire par la découverte d'un traitement les faisant reculer dans le cortège des pathologies affectant l'homme. Par ailleurs, toutes n'ont pas le même pouvoir pathogène et ne représentent pas les mêmes dangers pour la santé selon les pays où elles sévissent et les moyens mis en œuvres pour lutter contre. On distingue d'ailleurs, les maladies bactériennes et parasitaires réémergentes qui sévissent particulièrement dans des contextes de grande pauvreté, les émergences virales contre lesquelles on n'a pas de traitement, mais aussi les infections nosocomiales, qui provoquent de véritables scandales sanitaires et qui ont participé avec les nouvelles émergences à la crise de confiance dans la médecine moderne.

Au cours du 20ème siècle, les profils épidémiologiques des pays du sud et des pays du nord étaient parfaitement dissemblables. La première cause de mortalité était liée presque exclusivement dans les pays du sud aux maladies infectieuses (notamment les maladies respiratoires aigües, les maladies diarrhéiques, le Sida, la tuberculose, le paludisme) alors que dans les pays du nord il s'agissait de maladie dégénérative (notamment les pathologies cardiovasculaires, les cancers, les maladies auto-immunes, les maladies chroniques).

Depuis 2 ou 3 décennies, les situations entre les pays du sud et les pays du nord sont devenues moins tranchées avec en raison d'une part des progrès médicaux et l'augmentation généralisée du niveau de vie dans les pays du sud et d'autre part d'une recrudescence de certaines maladies infectieuses dans les pays du nord. On assiste donc aujourd'hui, suivant les pays et les catégories de populations tant au nord qu'au sud à des destins croisés et des entrelacs qui dessinent des situations plus nuancées qu'auparavant. D'autant que sur la figure 2 ne sont représentés que les pays les plus riches et les pays les plus pauvres. Entre ces deux catégories, il existe également deux autres variétés intermédiaires avec des pays à revenus moyens supérieurs et inférieurs. Il persiste néanmoins de grandes inégalités nord-sud y compris au sein des pays du nord comme des pays du sud.

Economies à revenus élevés	**Economies à revenus bas**
Cardiopathie ischémique	Infection des voies respiratoires inférieures
Accident vasculaire cérébral (AVC)	Diarrhée
Démence	Accident vasculaire cérébral (AVC)
Cancer (poumon, trachée, bronches)	Cardiopathie ischémique
Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Sida
Infection des voies respiratoires inférieures	Tuberculose
Cancer (colon et rectum)	Paludisme
Diabète sucré	Prématurés
Maladie des reins	Asphyxie à la naissance
Cancer du sein	Accidents de la route

Source : FT d'après Organisation mondiale de la santé, 2016

Figure 2
Les 10 pathologies les plus mortelles dans les pays du sud et les pays du nord classées par ordre décroissant en 2015

En tout état de cause un fait demeure c'est celui de la persistance des maladies infectieuses en dépit de l'amélioration de tous les indicateurs de santé dans le monde depuis plus d'un siècle que ce soit par exemple l'augmentation dans des proportions inattendues de l'espérance de vie ou la baisse inespérée de la mortalité infantile.

1.2 Les arboviroses des maladies infectieuses conquérantes

Les arboviroses illustrent bien la montée en puissance des maladies infectieuses dans le monde (Taglioni, 2019). Il s'agit d'affections virales transmises par des organismes (insectes et arachnides : moustiques, tiques, puces, punaises, moucherons, etc.) qui se nourrissent de sang (arthropodes hématophages). On dénombre actuellement dans le monde plus de 110 arboviroses pathogènes pour l'homme. Les moustiques sont des vecteurs majeurs de transmission d'arboviroses (Orsenna *et al.*, 2017) car ils sont très abondants et également très compétents (voire polycompétents) pour ce type de transmission. Certes, parmi les maladies infectieuses et parasitaires qui provoquent chaque année sur la planète 25% de décès (environ 15 millions de personnes) les arboviroses ne sont pas les plus actives puisque qu'on leur attribue aujourd'hui environ annuellement 60 000 victimes (dont 30 000 pour la fièvre jaune) loin derrière les infections des voies respiratoires inférieures (3 millions de décès), les maladies diarrhéiques (1,4 million), la tuberculose (1,4 million également), le SIDA (1,1 million) et une autre maladie vectorielle : le paludisme (450 000 décès). Néanmoins, les arboviroses sont aujourd'hui en phase d'expansion non seulement territoriale avec une mondialisation avérée sous toutes les latitudes mais également par le nombre de virus potentiels qui pourraient émerger de leurs écosystèmes endémiques, les forêts tropicales, notamment sous la pression de la

déforestation d'origine anthropique et des changements climatiques qui affectent les milieux et les vecteurs. Par ailleurs, la capacité d'adaptation de certains de ces vecteurs est marquante, comme par exemple celle du moustique tigre, et interroge plus largement les phénomènes d'anthropisation. Cela pourrait se traduire par l'émergence ou la réémergence d'arboviroses (voir par exemple les cas du virus Oropouche, virus Zika et de la fièvre de Kyasanur) potentiellement pathogènes pour l'homme dans un contexte environnemental favorable à ces maladies (urbanisation croissante et concentration de la population mondiale, flux migratoires et touristiques en expansion, réchauffement climatique, circulation accrue des vecteurs par le biais de la mondialisation des transports maritimes …)
D'un point de vue sémantique, on notera que le fait d'avoir décrit en 2005 le chikungunya comme une maladie émergente a permis de dire, au début de l'épidémie à La Réunion, qu'elle était mal connue et de se rassurer à peu de frais. Or la littérature scientifique qui traite du chikungunya est abondante depuis des décennies et des centaines d'articles décrivent et étudient cette pathologie dans les pays d'Afrique et d'Asie. Et pourtant, le discours officiel a été de dire par la voie des communiqués de presse et des instituts chargés de la santé publique que c'était une maladie bénigne et sans séquelle. L'épidémie à La Réunion, nous enseigne que les choses, sur le plan purement médical, étaient plus complexes. Il faut donc éviter toute confusion entre maladie émergente et nouvelle maladie car une maladie émergente n'est pas forcément nouvelle et une nouvelle maladie n'est pas forcément émergente (Fagherazzi-Pagel, 2012 ; Toma 2003). Une définition nous semble bien correspondre aux réalités de terrain dans le cas des arboviroses : « Une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative, dans une population donnée, d'une région donnée, par rapport à la situation habituelle de cette maladie Orsenna *et al*., 2017).

1.3 La dengue, le chikungunya et le virus Zika : des maladies infectieuses qui font parler d'elles

La dengue le chikungunya et le virus Zika, sont trois cas emblématiques d'arboviroses qui traduisent d'une part, l'augmentation de l'incidence des arboviroses à l'échelle mondiale et d'autre part l'inquiétude des états (Taglioni, 2019). Ainsi, les gouvernements et les agences internationales redoutent non seulement des épidémies, voire des pandémies mais également une endémisation de ces pathologies. Les données épidémiologiques sur ces trois arboviroses (fig. 3) ne doivent pas occulter les conséquences sanitaires, sociales, politiques et économiques que produisent ces maladies lorsqu'elles sont en phases épidémiques. On observe notamment en termes sanitaires des conséquences invalidantes chroniques (persistance de manifestations rhumatologiques) pour la dengue et le chikungunya ainsi qu'un risque de microcéphalie et du syndrome de Guillain-Barré pour le fœtus dans le cas du virus Zika durant la grossesse.

	Dengue	Virus Zika	Chikungunya
Classification	**DENV** (5 sérotypes) ; flavivirus de la famille des *Flaviridae*	**ZIKV** : flavivirus de la famille des *Flaviridae*	**CHIKV** : alphavirus de la famille des *Togaviridae*
Pourcentage de personnes exposées dans le monde	50 à 60%	Pas de données	Pas de données
Nombre annuel de cas dans le monde	400 millions environ en 2016	Pas de données	Pas de données
Nombre de décès annuel dans le monde	12 500 environ	Pas de données	Pas de données
Symptôme principal	Fièvre	Fièvre	Fièvre
Associés à au moins 2 autres symptômes	Céphalées sévères Douleurs rétro-orbitaires Douleurs musculaires Douleurs articulaires Nausées Vomissements Adénopathie Eruption cutanée	Eruption cutanée Conjonctivite Douleurs musculaires Douleurs articulaires Céphalées	Douleurs articulaires Myalgies Céphalées Nausées Eruption cutanée

Source : FT d'après Organisation mondiale de la santé, 2016

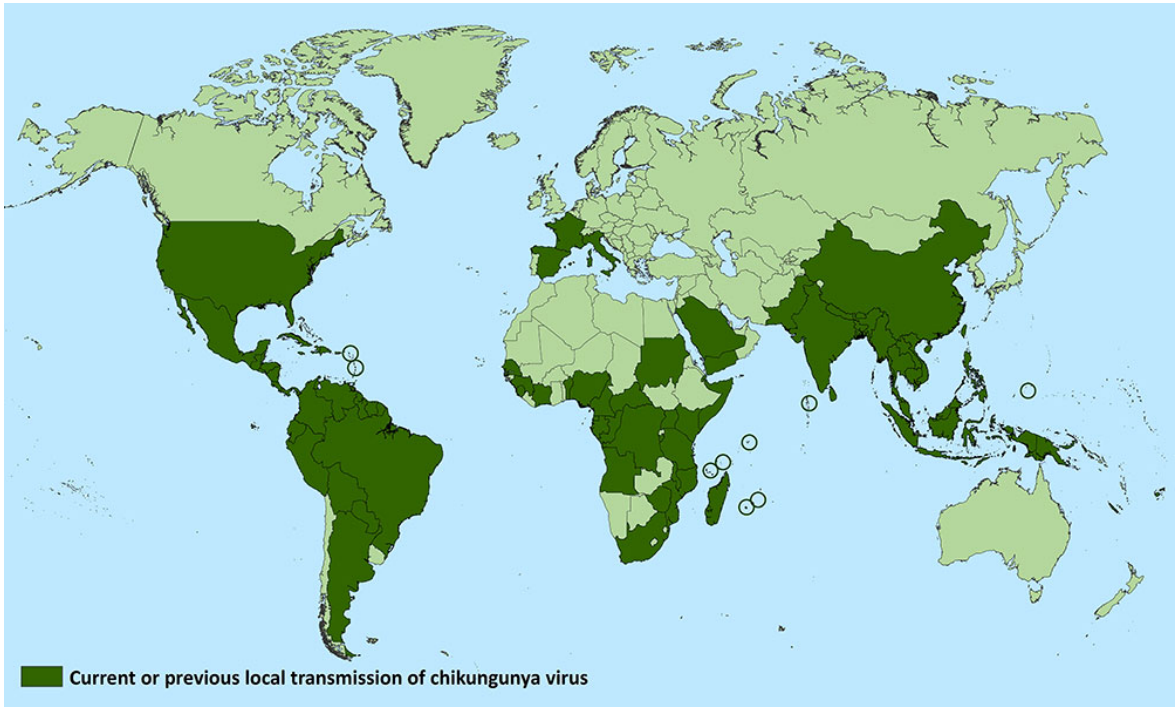
Figure 3
Quelques données sur la dengue, le chikungunya et du virus Zika

Ces trois pathologies ont marqué les esprits en France ces dernières années notamment avec des épidémies dans la plupart des outre-mers français : le chikungunya par le nombre ; la dengue par la possibilité de cumuler différents virus de la dengue et d'en mourir, le virus Zika par les conséquences sur les fœtus des femmes contaminées durant leur grossesse. Pour le chikungunya une épidémie majeure à La Réunion en 2005-06 a touché environ un tiers de la population (Taglioni *et al*., 2009) ; les Antilles et la Guyane ont connu une épidémie importante en 2013-14. Pour la dengue ce sont les Antilles, La Guyane, Mayotte, La Nouvelle-Calédonie (Zellweger *et al*. 2017) ou encore La Polynésie qui connaissent périodiquement des épidémies de plus ou moins grande ampleur. Enfin, le virus Zika, dont la première grande épidémie remonte à 2007 sur l'île de Yap dans la Pacifique, a fait parler de lui plus récemment avec une épidémie en 2013 en Polynésie française et une en 2014 en Nouvelle-Calédonie. Les Antilles et la Guyane ont été confrontées au virus Zika en 2016 et 2017 mais avec des phases épidémiques plus discrètes. Cette situation des outre-mers français n'est, bien entendue, pas singulière et ce sont aujourd'hui tous les pays de la zone intertropicale qui sont, de près ou de loin, concernés par ces arboviroses en particulier, mais également par bien d'autres.

Il est par ailleurs remarquable, que ces trois arboviroses, jusque-là endémique à la zone intertropicale, connues et décrites de façon moderne depuis 1780 pour la dengue, 1952 pour le chikungunya avec des épidémies sans doute depuis des

siècles et 1947 pour le virus Zika, soient aujourd'hui sorties de leur cadre géographique de référence que sont les pays du Sud, bien que les Antilles françaises et la Guyane apparaissent comme des ilots de prospérité intégrés aux pays du Nord.

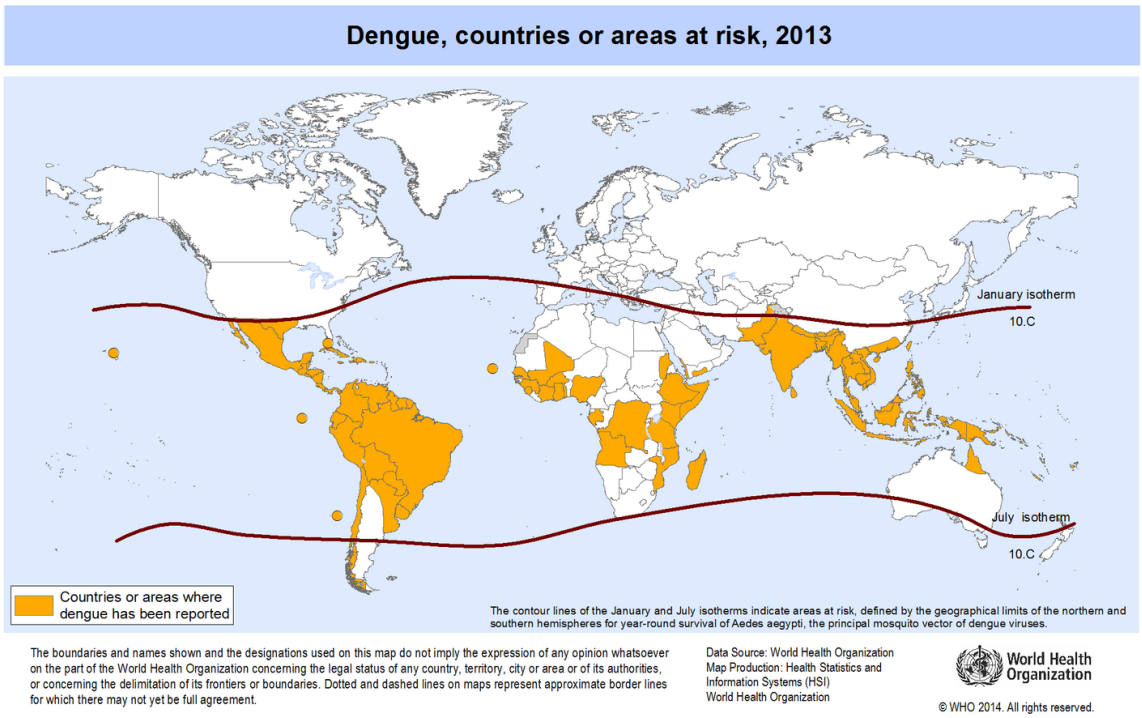
Le chikungunya (fig. 4) a par exemple franchi le pas et il se présente aujourd'hui de façon autochtone aux portes de l'Europe et de l'Amérique du Nord.



Source : CDC, 2018

Figure 4
Le chikungunya dans le monde

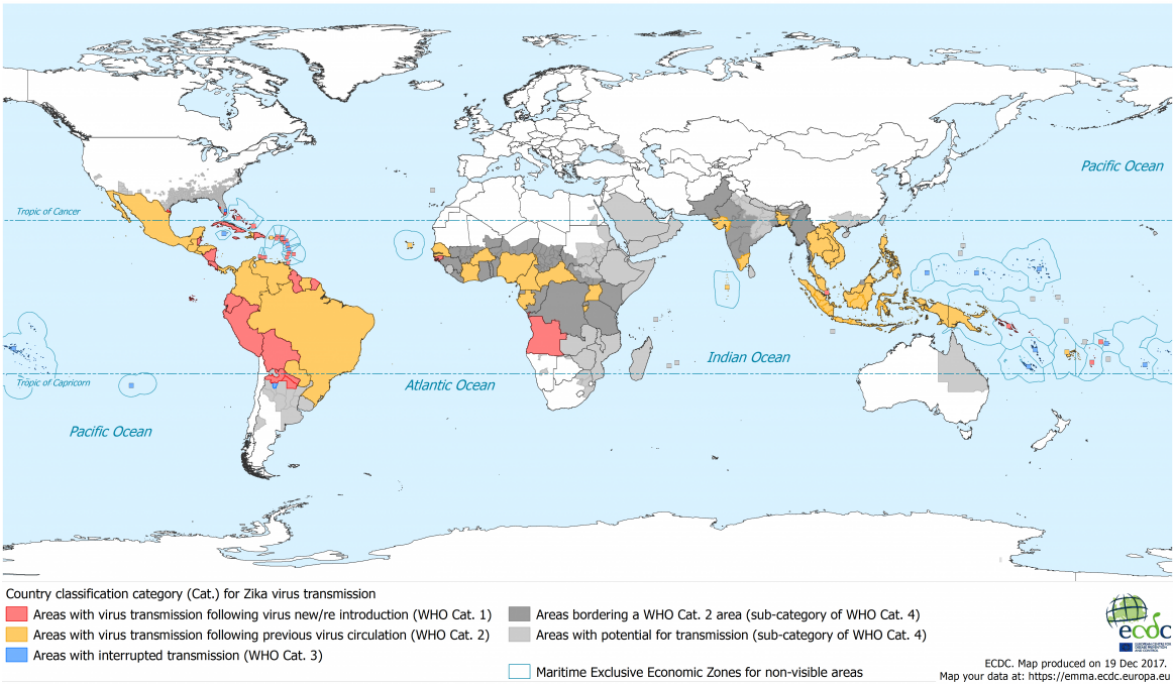
La dengue (fig. 5) est désormais l'arbovirose la plus répandue au monde avec de 50 à 60 % de la population mondiale exposée au virus et environ 400 millions de cas par an (OMS). Elle connaît une phase d'expansion sans précédent dans les pays intertropicaux et s'étend également sporadiquement en Europe (Madère, Portugal, France, Croatie notamment) aux Etats-Unis (Floride) et en Chine (Yunnan).



Source : OMS, 2014

Figure 5
La dengue dans le monde

Le virus Zika (fig. 6) reste pour le moment la seule des trois arboviroses à être toujours cantonnée dans les pays du sud. Bien que des cas importés aient été signalés en Europe aucun cas autochtone n'a encore été enregistré dans les pays du nord. La menace est néanmoins bien réelle puisque les vecteurs de transmission sont présents en Europe et en Amérique du Nord et que des cas marginaux de transmission sexuelle du virus Zika sont aujourd'hui confirmés. Ce dernier point souligne que l'on sort de la définition première d'une arbovirose qui nous l'avons dit est une affection virale transmise par des organismes qui se nourrissent de sang. Ainsi, les dynamiques virales à transmissions vectorielles évoluent et s'adaptent et cela nécessite une pensée scientifique capable de prendre en compte ces changements pour mieux appréhender les dynamiques récentes des arboviroses dans des écosystèmes eux-mêmes en requalification permanente. Cela s'incarne notamment dans le fait que des pathologies infectieuses de pays en développement se sont désormais immiscées dans "l'intimité" des pays industrialisés. Cette introduction a été favorisée par les déplacements humains entre les pays du nord et les pays et du sud et notamment le tourisme international.



Source : ECDC, 2017

Figure 6
Le virus Zika dans le monde

Les risques sanitaires liés aux arboviroses sont des enjeux sociétaux qui se sont multipliés, mondialisés, amplifiés et qui déroutent les sphères décisionnelles de l'espace public, privé ou politique. Les multiples épidémies de ces dernières années semblent avoir définitivement consacré la prise de conscience d'une nécessaire articulation entre épidémiologie et sciences de l'homme et de la société. Si l'étude d'un virus et de son vecteur reste fondamentale pour comprendre la dynamique d'une épidémie, les questions demeurées sans réponse lors des récentes épidémies de chikungunya, de dengue ou de virus Zika révèlent également qu'une part de l'explication de cette dynamique est sans doute à rechercher dans la vaste sphère des comportements humains et des effets de contexte et de composition à la croisée du spatial et du social qui constituent la toile de fond d'une société locale ancrée dans son territoire avec ses usages et ses pratiques socio-spatiales. Par ailleurs, l'accroissement des mobilités internationales des personnes et des échanges contracte toujours plus l'espace mondial. Certes, les problèmes sanitaires en général et les arboviroses en particulier doivent s'envisager à une échelle locale pour en apprécier les mécanismes de transmission, les connaissances et les attitudes des populations concernées et enfin les effets sur ses mêmes populations lors d'épidémies. Néanmoins, l'échelle globale est aujourd'hui devenue une étape fondamentale de la coopération des autorités sanitaires mondiales car la population de la planète est désormais caractérisée par des déplacements toujours plus nombreux et lointains. Une des conséquences de ces mouvements humains intenses et permanents, mais également de la capacité des *Aedes* à eux-mêmes se déplacer et à s'adapter à toutes les latitudes et toutes les conditions environnementales, est le risque d'épidémies de grande envergure pour des individus qui vivent toujours plus concentrée dans les villes propices à la transmission des arboviroses.

1.4 Les virus

L'arbovirus n'est pas une famille de virus. Le mot "arbovirose" signifie : maladie dont l'agent causal est un virus transmis par un arthropode hématophage (insectes et acariens notamment). Les membres de nombreuses différentes familles virales peuvent être des arbovirus. Les familles présentes dans le système actuel de classification, qui comptent quelques arbovirus parmi leurs membres, comprennent :

- *Bunyaviridae* (dont les bunyavirus, les phlebovirus, les nairovirus et les hantavirus)
- *Flaviviridae* (ne comprend que les flavivirus)
- *Reoviridae* (dont les coltivirus et les orbiviruses)
- *Togaviridae* (dont les alphavirus)

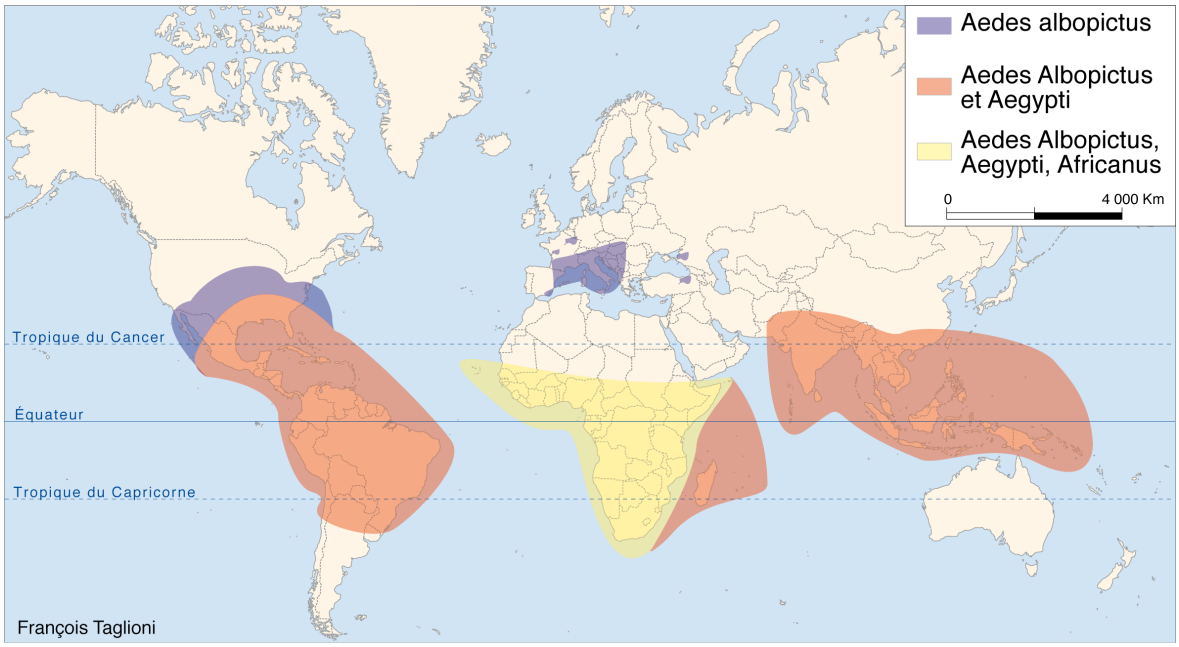
Le nombre d'arbovirus est supérieur à 250 et leur distribution s'étend sur toute la planète ; au moins 80 sont pathogènes pour l'homme. Les oiseaux sont souvent des réservoirs pour les arbovirus, qui sont transmis par les moustiques aux chevaux, à d'autres animaux domestiques et à l'homme. D'autres réservoirs des arbovirus comprennent les arthropodes et les vertébrés (souvent les rongeurs, les singes et les humains). Ces virus peuvent contaminer l'homme directement à partir des réservoirs non humains, mais une transmission interhumaine peut également se produire. La plupart des arboviroses ne sont pas transmissibles par l'homme, peut-être parce que la virémie typique est insuffisante pour infecter l'arthropode vecteur; les exceptions sont la dengue, la fièvre jaune, infection par le virus Zika, et le chikungunya qui peuvent être transmis d'homme à homme par les moustiques.

Les 3 virus qui sont au cœur de ce mémoire sont 2 flavivirus et un alphavirus :

- Les virus de la dengue (4 ou 5 sérotypes selon la littérature) sont des flavivirus de la famille des *Flaviviridae*
- Le virus Zika est un flavivirus de la famille des *Flaviviridae*
- Le virus chikungunya est un alphavirus de la famille des *Togaviridae*

1.5 Les vecteurs

Les vecteurs de transmission des virus chikungunya, dengue et Zika à l'homme sont des moustiques de la famille *Aedes* et notamment *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus mais aussi Aedes africanus* ainsi que d'autres. Parmi ces *Aedes*, le plus hégémonique et le plus compétent vectoriellement est *albopictus*. Il a une activité essentiellement diurne et il pique ses victimes principalement au lever du jour et en fin de journée. Cela étant les entomologistes pensent que si la survie de l'espèce est menacée, suite à des pluies violentes ou des vents très soutenus par exemple, Aedes *albopictus* est capable de piquer à toute heure pour pouvoir se nourrir et se reproduire. Les larves sont adultes en une semaine et la population peut donc être reconstituée en peu de temps. *Aedes albopictus* est un moustique conquérant endémique aux forêts d'Asie du sud-est où on le surnomme le « tigre asiatique ». Il voyage grâce au transport de pneus usagés (Giacomini *et al.*, 1995) et on le trouve aujourd'hui aux quatre coins du monde (cf. figure 7) de l'Afrique à l'Amérique latine et les Caraïbes en passant par l'Amérique du Nord, l'Océanie insulaire, l'océan Indien, l'Australie et l'Europe (Taglioni, 2019). Jusqu'en 1980, la présence d'*Aedes albopictus* se limitait à l'Asie du sud/sud-est, au Japon, à la Corée et au sud-ouest de l'océan Indien. "Cette expansion planétaire s'explique par l'adaptation de l'espèce à des climats variés, par sa capacité à se reproduire dans de nombreux types de gîtes, la plupart du temps de petite taille et d'origine anthropique, par la résistance des œufs à l'assèchement durant de longs mois et naturellement par l'augmentation des échanges intercontinentaux" (Fontenille *et al.*, 2006

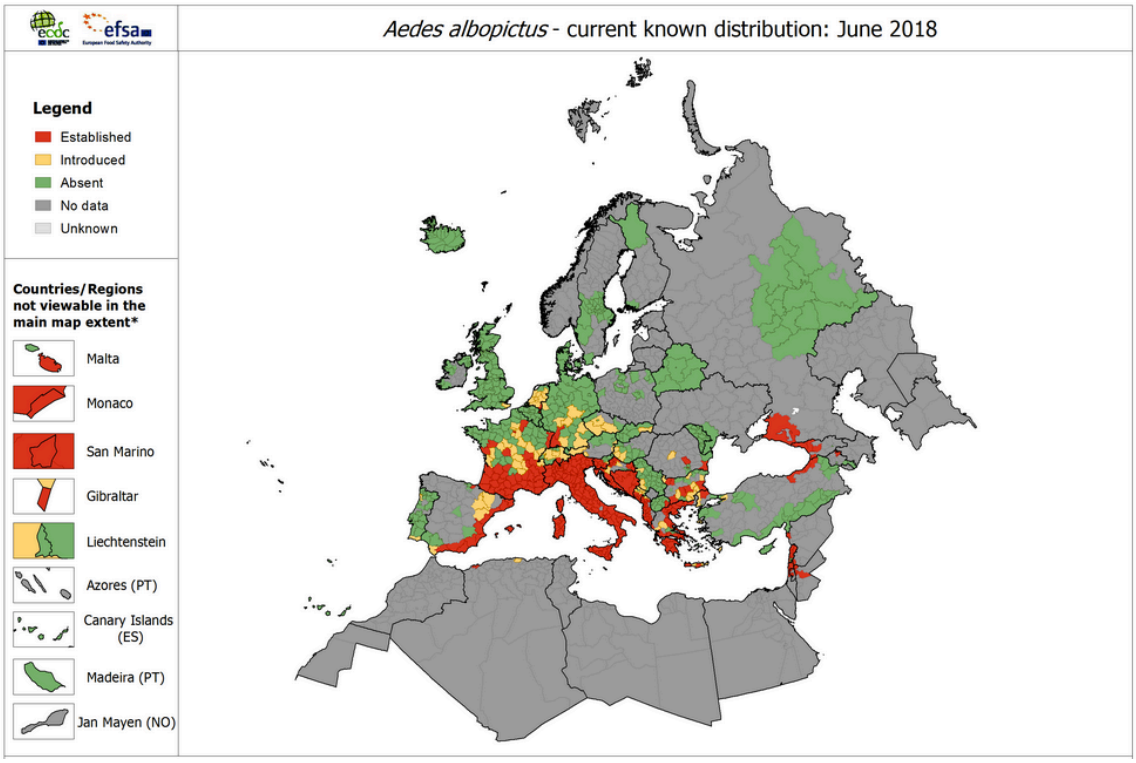


Sources : ECDP, 2018 ; Charrel *et al*, 2007 ; réalisation FT

Figure 7

Les Aedes porteurs du virus chikungunya, dengue et Zika dans le monde en 2018

Si l'on regarde la situation en Europe (fig. 8) la présence d'*Aedes albopictus* fait craindre une possible apparition de la maladie dans de nombreux Etats et confirme la grande adaptabilité du moustique puisqu'il a été signalé dans des pays à des latitudes relativement élevées (Pays-Bas par exemple). Il est difficile d'incriminer le réchauffement climatique comme seul facteur de cette conquête d'*Albopictus* car les entomologistes (Fontenille *et al.*, 2006) nous expliquent que ce moustique s'adapte intrinsèquement à divers climats.



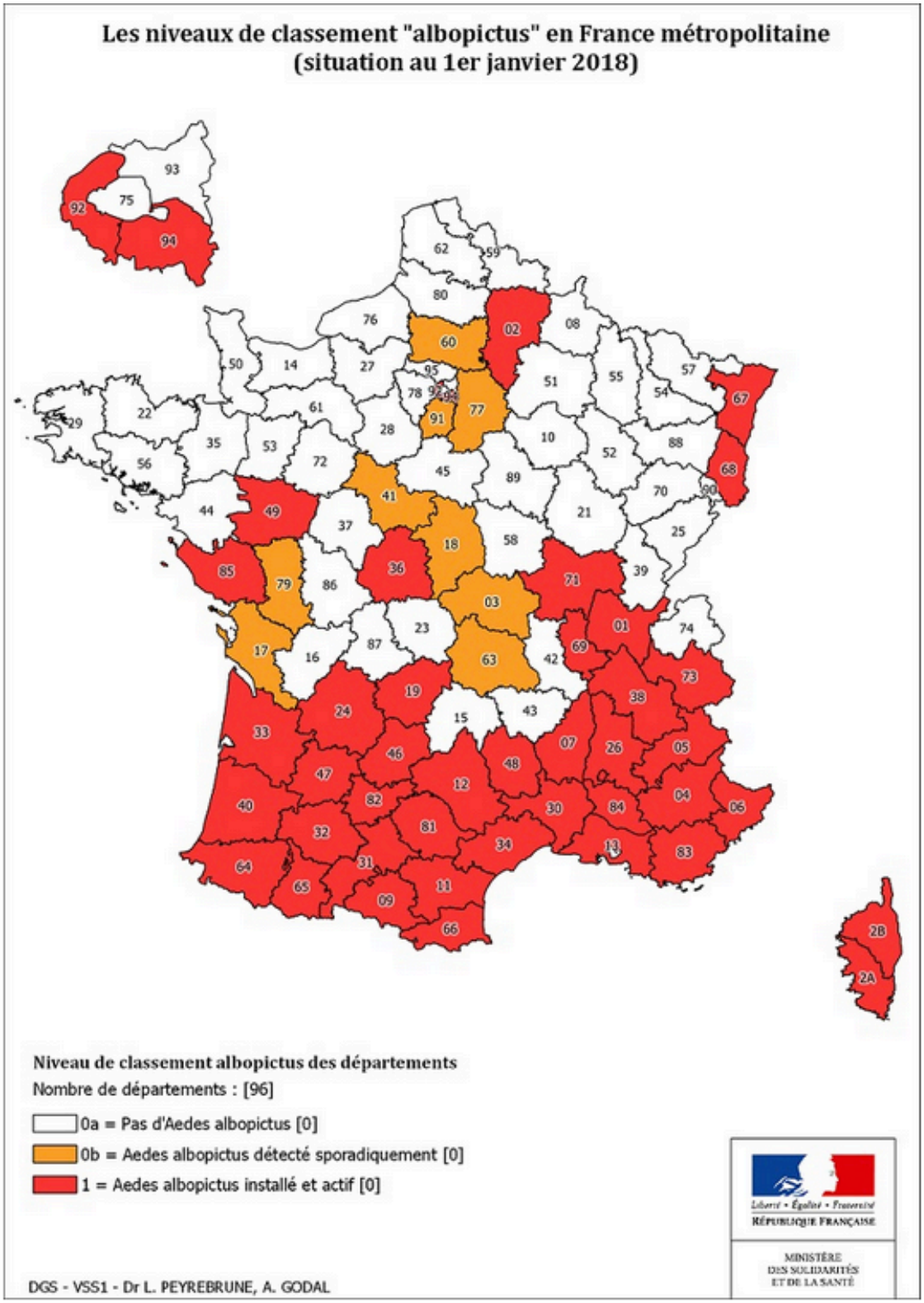
Source : ECDP, 2018

Figure 8
Localisation des Aedes Albopictus en Europe en 2018

En 2018, à l'échelle de la France métropolitaine (fig. 9), avec une très forte progression depuis 2004 (date de la première détection du moustique en France), le moustique est localisé dans 42 départements dont tous les départements des Midis. Le *Culicidae* remonte vers le Nord à l'aide des transports humains s'implantant donc depuis 2015 jusqu'en Alsace ou encore l'Aisne, les Hauts-de-Seine ou le Val-de-Marne. La présence du moustique ne signifie pas forcément la présence de cas de maladie, mais elle influe sur les possibilités de contraction et de propagation des arbovirus.

Il y a cependant des foyers ponctuels autochtones comme en 2018 dans le Var à Saint-Laurent du Var avec 7 cas de dengue (Invs, 2018) et 2 cas en Occitanie (Montpellier). On peut également signaler 17 cas autochtones de chikungunya dans le var (Cannet des Maures) en août-septembre 2017 (Calba *et al*, 2018 ; OMS, 2017). A ce jour un seul cas autochtone de virus Zika a été signalé en France (Fournet *et al.*, 2018) mais il était sans doute du à une transmission

sexuelle et non pas vectorielle.



Source : Ministère de la santé et des solidarités, 2018

Figure 9
Localisation des Aedes Albopictus en France en 2018

1.6 Les systèmes d'alertes

En France, la Dengue, le Chikungunya et le Zika, sont des maladies à déclaration obligatoire, et nécessite une surveillance (fig. 10) accrue, le risque de transmission à l'homme nécessitant une intervention urgente autour des cas virémiques, dans la zone d'implantation du vecteur pendant sa période d'activité.
Du 1er mai au 30 novembre chaque année, Santé publique France coordonne la surveillance renforcée saisonnière du chikungunya et de la dengue dans les départements métropolitains colonisés par le moustique vecteur, *Aedes albopictus,* en lien avec les ARS concernées. Depuis 2016, le plan anti-dissémination des arboviroses inclut également la surveillance renforcée du virus Zika.

Sur La Réunion, ces systèmes de surveillance sont multiples (CIRE, 2018):

- surveillance des cas probables et confirmés : elle s'appuie sur les données transmises à l'ARS par les laboratoires de ville et hospitaliers
- surveillance des syndromes Dengue-like, s'appuyant sur le réseau de médecins Sentinelles, ainsi que sur le réseau de médecins télé-déclarants (surveillances télématique) développé en collaboration avec les sociétés Sephira et Réunion Télécom. Ces deux réseaux sont basés sur le volontariat
- surveillance des cas de Dengue hospitalisés : repose sur le signalement à la cire (cellule de l'institut de veille sanitaire sur la réunion) des cas de dengue hospitalisés
- surveillance de passages aux urgences : réseau OSCOUR, qui coordonne la surveillance des urgences

	Dengue	Chikungunya	Infection à virus Zika
Cas suspect	Cas ayant présenté une fièvre >38,5°C d'apparition brutale et au moins un signe algique (céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies ou douleur rétro-orbitaire), en l'absence de tout autre point d'appel infectieux	Cas ayant présenté une fièvre >38,5°C d'apparition brutale et des douleurs articulaires invalidantes, en l'absence de tout autre point d'appel infectieux	Cas ayant présenté une éruption cutanée à type d'exanthème, avec ou sans fièvre même modérée, et au moins deux signes parmi les suivants : hyperhémie conjonctivale, arthralgies, myalgies, en l'absence de tout autre point d'appel infectieux
Cas confirmé	Cas suspect et confirmation biologique : RT-PCR positive ou séroconversion (IgM et IgG positives) ou test NS1 positif ou séroneutralisation ou augmentation par 4 du titre en IgG sur deux prélèvements sanguins distants d'au moins 10 jours (dengue secondaire)	Cas suspect et confirmation biologique : RT-PCR positive ou séroconversion (IgM et IgG positives)	Cas suspect et confirmation biologique : RT-PCR positive (sur sang, urine, liquide cérébro-spinal, liquide amniotique, produits d'avortement…) ou séroconversion (IgM et IgG positives) ou séroneutralisation
Cas probable	Cas suspect et IgM positives	Cas suspect et IgM positives	Cas suspect et IgM positives
Cas importé	Cas ayant séjourné en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes		
Cas autochtone	Cas n'ayant pas voyagé en zone de circulation connue du virus dans les 15 jours précédant le début des symptômes		

Source : Fournet *et al.,* 2018

Figure 10
Définitions de cas pour la surveillance du chikungunya, de la dengue et des infections à virus Zika en France métropolitaine, 2017

Chapitre 2
Physiopathologie, étiologie et traitements allopathiques

2.1 Physiopathologie et étiologie

1. Dengue

Malgré 50 années de recherche, les mécanismes physiologiques entrainant une évolution vers une forme clinique sévère de la dengue chez certains patients ne sont pas encore élucidés avec précision. Ces mécanismes sont extrêmement complexes, et impliquent à la fois des facteurs immunologiques, génétiques et viraux. L'absence de modèles animaux pour la Dengue explique entre autres cette lacune dans la compréhension précise de la pathogénèse de cette maladie.

Le virus de la dengue est un virus à ARN simple brin à polarité positive d'environ 11 kilobases, appartenant au genre Flavivirus, et à la famille des *Flaviridae*. Cet ARN est inclus dans un nucléocaspide protéique de structure icosaédrique d'un diamètre entre 20 et 30 mn. L'ensemble est entouré d'une enveloppe composée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont enchâssées deux glycoprotéines (la protéine E et la protéine M ou prM selon le degré de maturité du virus). L'enveloppe lipidique est acquise lors du relargage hors de la cellule hôte infectée, des nouveaux virons. L'ensemble de la particule ainsi constituée a un diamètre total d'environ 50 mn.
La traduction de l'ARN viral résulte en une glycoprotéine unique, qui sera clivée en sein de la cellule hôte infectée, en trois protéines structurales (C, prM, E), et sept protéines non-structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). (del Angel et *al*., 2013).

Les virus de la dengue sont classés, en fonction des données de neutralisation immunitaire, en sérotype. (Billoir et *al*., 2000). Ainsi, l'immunité acquise lors d'une infection à un sérotype donné, confère une protection totale durable à l'encontre de ce sérotype, mais pas aux autres en cas d'infection secondaire. Jusqu'à présent, on pouvait parler de 4 sérotypes différents nommé DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4, mais récemment, un cinquième a été décrit en Malaisie dans l'état du sarawak pour un cas en 2007. (Mustafa et *al*., 2015).
Au sein de chaque sérotypes, on peut également distinguer plusieurs génotypes différents.

Généralement, le virus est transmis à l'hôte par piqûre, par les moustiques du genre *Aedes* lorsque ceux-ci cherchent à se nourrir. Il existe cependant des cas rares de transmission verticale, materno-fœtale, lors de transplantation ou de transfusion.

Les cellules cibles sont variées. Au niveau de l'épiderme, ce sont surtout les cellules de langerhans qui sont les premières cibles. Au niveau du derme, ce sont principalement les macrophages et cellules dendritiques qui sont concernés. Ces dernières migrent ensuite par voie lymphatique jusqu'aux nodules lymphatiques, et s'en suit une dissémination du virus par voie générale. (Rathore et *al*., 2018)
Le virus se fixe par l'intermédiaire de la protéine d'enveloppe E sur divers récepteurs cellulaire, et pénètre par endocytose afin de poursuivre son cycle de réplication. Dans le cas d'une infection secondaire, le complexe virus /anticorps

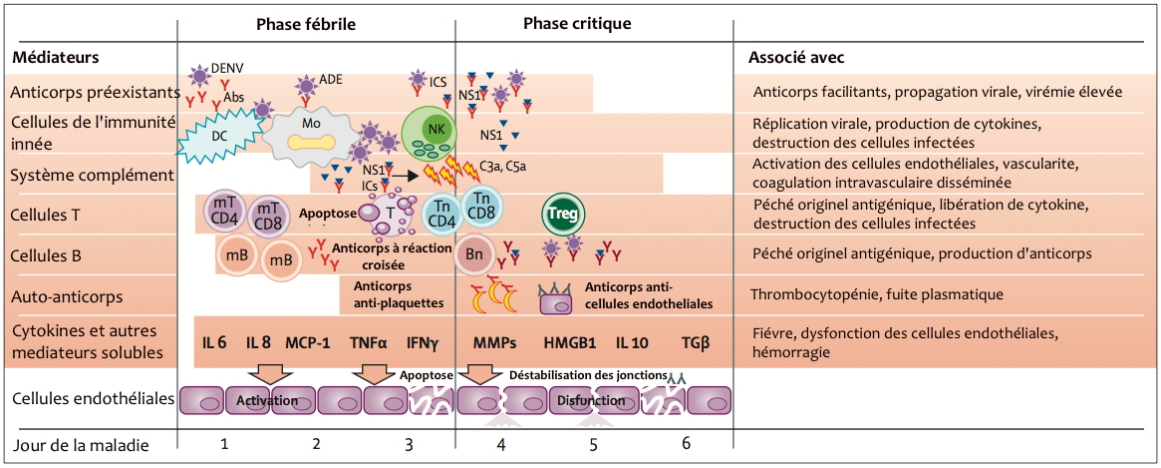
hétérologues se fixe sur des récepteurs différents, les récepteurs Fcγ. Dans ce cas de figure, il a été démontré que l'entrée du virus est favorisée, et que la réplication virale est amplifiée (Endy et *al*., 2004).

Le mécanisme de la pathogénèse de la maladie et en particulier lors de la survenue des cas sévères n'est pas encore parfaitement connu, mais plusieurs hypothèses ont été émises (fig. 11).
Parmi ces hypothèses, le phénomène de « facilitation de l'infection dépendante des anticorps » ou « *Antibody-dependent enhancement* (ADE) » dans laquelle les anticorps non spécifiques produits lors d'une infection secondaire avec un sérotype hétérologue ou possiblement lors de l'infection par un autre flavivirus (Chan et *al*., 2016) conduisent à une meilleure absorption et réplication virale plus importante dans les cellules cibles, telles que les monocytes (Guzman *et al*., 2010, Halstead, 1979).
Cette théorie avait été émise dans les années 70 par Halstead *et al*. sur la base de données épidémiologiques, et depuis confirmée par d'autres études (Burke *et al*., 2006, Guzman *et al*., 2002) confirmant le rôle de la pré-immunité dans la pathogénèse de la dengue sévère.

Une autre théorie, connue sous le nom de "péché antigénique originel" (Halstead et *al*.1983), qui est surtout évoquée pour la grippe (Chatenoud *et al*., 2012), Dans ce cas, il est suggéré que les lymphocytes T à mémoire produits au cours d'une infection primaire peuvent réagir plus facilement mais avec moins d'efficacité que les cellules naïves au cours d'une infection secondaire non spécifique, entraînant une réponse immunitaire inefficace avec la production dérégulée de cytokines qualifié parfois de tsunami ou tempête de cytokines (« *cytokine storm* ») dont certaines sont vasoactives.

Mécanisme auto-immun : certains anticorps produits par l'organisme à l'encontre des antigènes viraux, et en particulier la protéine non structurale NS1 peuvent présenter des réactions croisées avec notamment des protéines de la coagulation, les plaquettes et les cellules endothéliales (Lardo et *al*., 2018).

Implication du système complément, qui joue un rôle antagoniste dans les infections à *flavivirus*, soit en limitant la réplication virale et en protégeant l'hôte, soit en provoquant une réponse inflammatoire exacerbée par le biais d'anaphylatoxines qui en découlent, lorsqu'il est activé de manière excessive, ce qui augmente la gravité de la maladie (Conde et al., 2017).



Source : Guzman et Harris, 2015

Figure 11

Pathogenèse de l'infection par le virus de la dengue en fonction de la phase de la maladie

Les mécanismes probables incluent la présence d'anticorps préexistants pouvant induire un ADE, l'infection et activation de cellules immunitaires innées, l'activation du système du complément, des cellules T et des cellules B et la production d'auto-anticorps. Les cytokines et les médiateurs solubles, libérés de manière séquentielle par différentes cellules à la suite de l'activation immunitaire, jouent un rôle important dans la pathogenèse de la maladie en permettant la fuite plasmatique. Une activation immunitaire accrue est associée à la gravité de la maladie de la dengue. L'activation immunitaire précède la défervescence et l'apparition de la fuite plasmatique. DENV = virus de la dengue. Ics = immunocomplexes. DC = cellules dendritiques. Mo = monocytes / macrrophages. NS1 = protéine NS1. MT = cellules T à mémoire. Tn = cellules T naïve. Treg = cellules T régulatrice. mB = cellule B à mémoire Bn = cellule B naïve.

Le taux de personnes asymptomatiques est évalué en moyenne à 66% (Fritzell *et al.*, 2018). Il serait lié à une réponse immunitaire modulée où la présentation de l'antigène est accrue, l'activation des lymphocytes T est mesurée et la production d'anticorps plus modérée que chez les personnes symptomatiques (Simon-Lorière *et al.* 2017). Il semblerait que ces sujets asymptomatiques aient la compétence d'infecter les moustiques qui les piquent, contribuant ainsi à perpétuer la transmission du virus d'une manière silencieuse (Duong V. *et al*, 2015).

La dengue symptomatique peut évoluer en 3 phases (fig. 12) :

- *La phase fébrile*

  Après une incubation moyenne de 7 jours (3 à 12 jours), on a apparition d'une fièvre brutale, pouvant être accompagnée de céphalées, de douleurs rétro-orbitaire, articulaires, musculaires, de nausées ou vomissements, de manifestations dermatologiques par l'apparition d'un exanthème maculopapulaire, morbilliforme ou pétéchial (Huang, H.W., et *al.*, 2016, une atteinte hépatique (hépatomégalie), de petites hémorragies bénignes touchant essentiellement les muqueuses (gingivorragie, épistaxis….), une anorexie, une asthénie. Cette phase dure en moyenne de 2 à 5 jours, et en général, plus de 95% des cas guériront sans complications en moins de 7 jours. Au niveau biologique, on peut voir apparaitre une leucopénie progressive.

- *La phase critique*

Certaines personnes (2 à 4 % des cas) peuvent développer une phase critique apparaissant au moment de la défervescence à la fin de la phase fébrile associée à la fuite plasmatique en raison de l'augmentation de la perméabilité capillaire. Au niveau biologique, on peut avoir une leucopénie, une thrombocytopénie, et surtout une augmentation de l'hématocrite, signe d'hémoconcentration. Elle peut être brève, mais peut également évoluer en une forme sévère de la dengue (dengue hémorragique, ou syndrome de choc). Cette transition est à considérer en cas d'apparition de signes d'alertes, tel que des douleurs abdominales intenses, vomissements et/ou diarrhées persistantes, des hémorragies, des épanchements, une agitation ou une léthargie, cela associée à l'hémoconcentration et la thrombopénie.

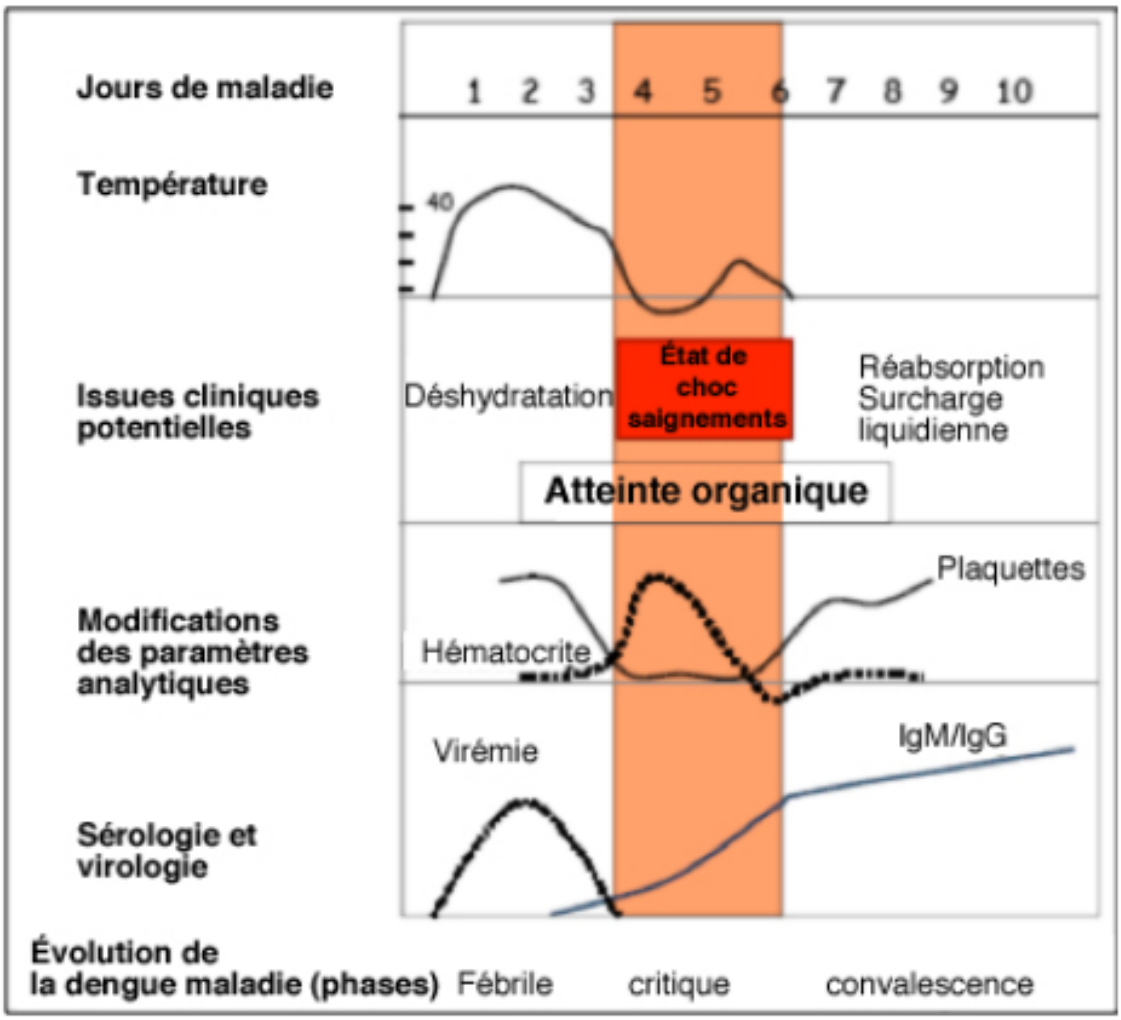
Dans les formes sévères, la fuite plasmatique est telle qu'elle amène à un état de choc. On a des atteintes organiques, une coagulation intravasculaire disséminée, une hémorragie sévère qui peuvent mener au décès du patient.

Des complications neurologiques (Murthy, 2010) dans l'infection par la dengue ont été révélées à travers trois mécanismes pathogènes :

- des complications systémiques entraînant une encéphalopathie, un accident vasculaire cérébral et une paralysie hypokaliémique
- un neurotropisme viral pouvant entrainer une encéphalite, une méningite, une myosite et une myélite
- des complications immuno-médiées post infectieuses pouvant entrainer une encéphalomyélite aiguë disséminée, un syndrome de Guillain-Barré et une névrite optique.

- La *phase de convalescence*

Elle est annoncée par la disparition de la fièvre depuis au moins 2 jours, une reprise de l'appétit, et un mieux-être général. L'asthénie peut perdurer plus longtemps.



Source : OMS, 2013

Figure 12
Phases évolutives de la dengue

2. Chikungunya

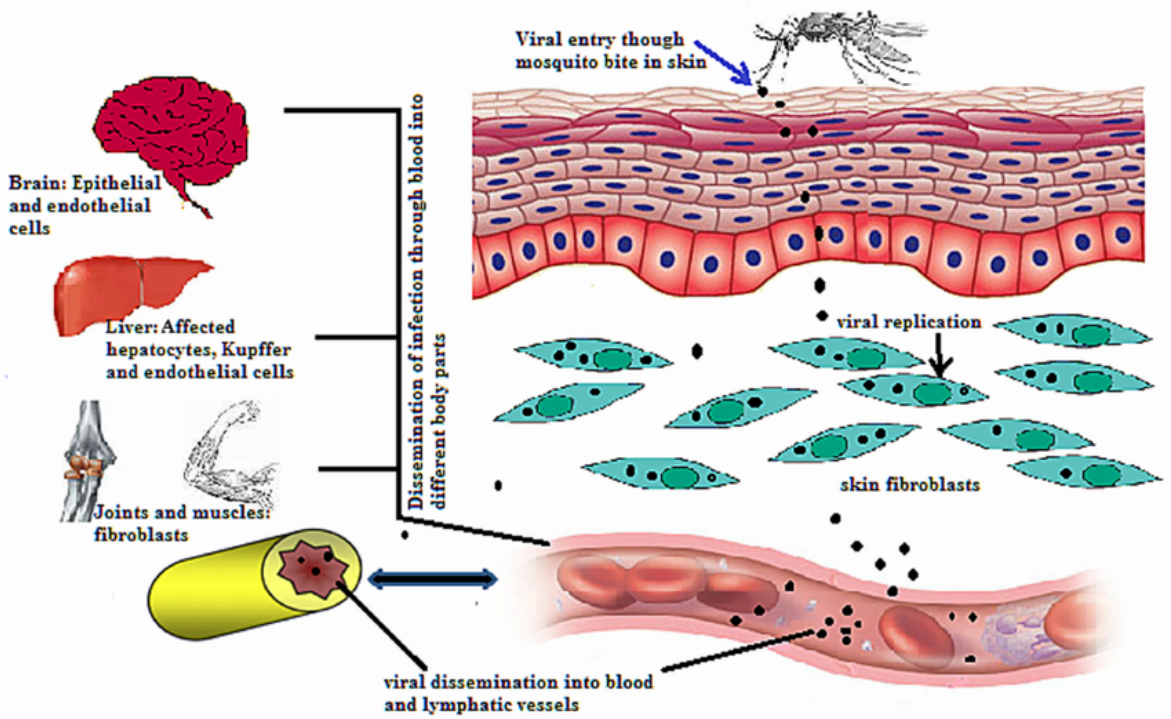
Le virus du chikungunya est un arbovirus de la famille des *Togaviridae*, du genre alphavirus. Il est constitué d'un brin d'ARN positif entouré d'une capside de structure icosaédrique, elle-même entourée d'une membrane lipoprotéique, et d'un diamètre total de 60-70 nanomètres. L'ARN encode pour 4 protéines non structurales (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4) et 4 protéines structurales (la protéine C de la capside, et 3 glycoprotéines membranaires E1, E2, E3).(Solignat et *al.*, 2009). Sur la base d'études phylogénétiques de la séquence de la glycoprotéine virale E1, les virus du chikungunya ont été répertoriés en trois génotypes : Asie, Afrique de l'Est/Centrale/ Sud et Afrique de l'Ouest (Ng *et al.,* 2010).

Le virus est transmis par piqûre de moustiques du genre Aedes. Des transmissions verticales materno-néonatales ont été rapportées pour la première fois lors de l'épidémie de la Réunion en 2005-2006 avec 38 cas (Ramful *et al.*, 2007). Ce sont surtout les fibroblastes qui sont les cibles privilégiées pour le chikungunya (Robin *et al.*, 2009), mais les macrophages, les cellules endothéliales

et épithéliales semblent également être sujettes à l'infection et à la réplication virale (Sourisseau et *al.*, 2007).

Les virus entrent ensuite par un mécanisme d'endocytose dépendant de la clathrine (Bernard *et al.*, 2010) et après un premier cycle viral, se propage par voie lymphatique jusqu'aux nodules lymphatiques et ensuite par voie générale jusqu'aux autres tissus (Kam, *et al.*, 2009), ciblant plus particulièrement le cerveau, le foie, les tissus musculaires, les articulations (fig. 13).

Le taux de personnes asymptomatiques est le plus faible des 3 arboviroses évoquées dans ce mémoire, et est évalué en moyenne à 26% (Fritzell *et al.*, 2018).



Source : Deeba *et al.*, 2016

Figure 13
Représentation schématique de la dissémination virale du chikungunya

La maladie se déroule en 2 phases :

- *Une phase aiguë*

  Après une période d'incubation moyenne de 3 à 7 jours (jusqu'à 14 jours), les manifestations cliniques débutent par une fièvre élevée d'apparition brutale (Burt *et al.*, 2012), durant habituellement de 3 à 5 jours (jusqu'à 10 jours) et pouvant être accompagnée de maux de têtes, de douleurs lombaires, de myalgies, de troubles gastro-intestinaux, d'une polyadénopathie et d'une asthénie (Thiberville *et al.*, 2013) 2 à 5 jours après le début de la fièvre, apparait quasi systématiquement une polyarthralgie (Simon *et al.*, 2007), habituellement bilatérale et symétrique, impliquant davantage les articulations

distales et parfois accompagnée d'œdèmes. La douleur peut être intense et invalidante, induisant un impact psychologique chez certains patients.

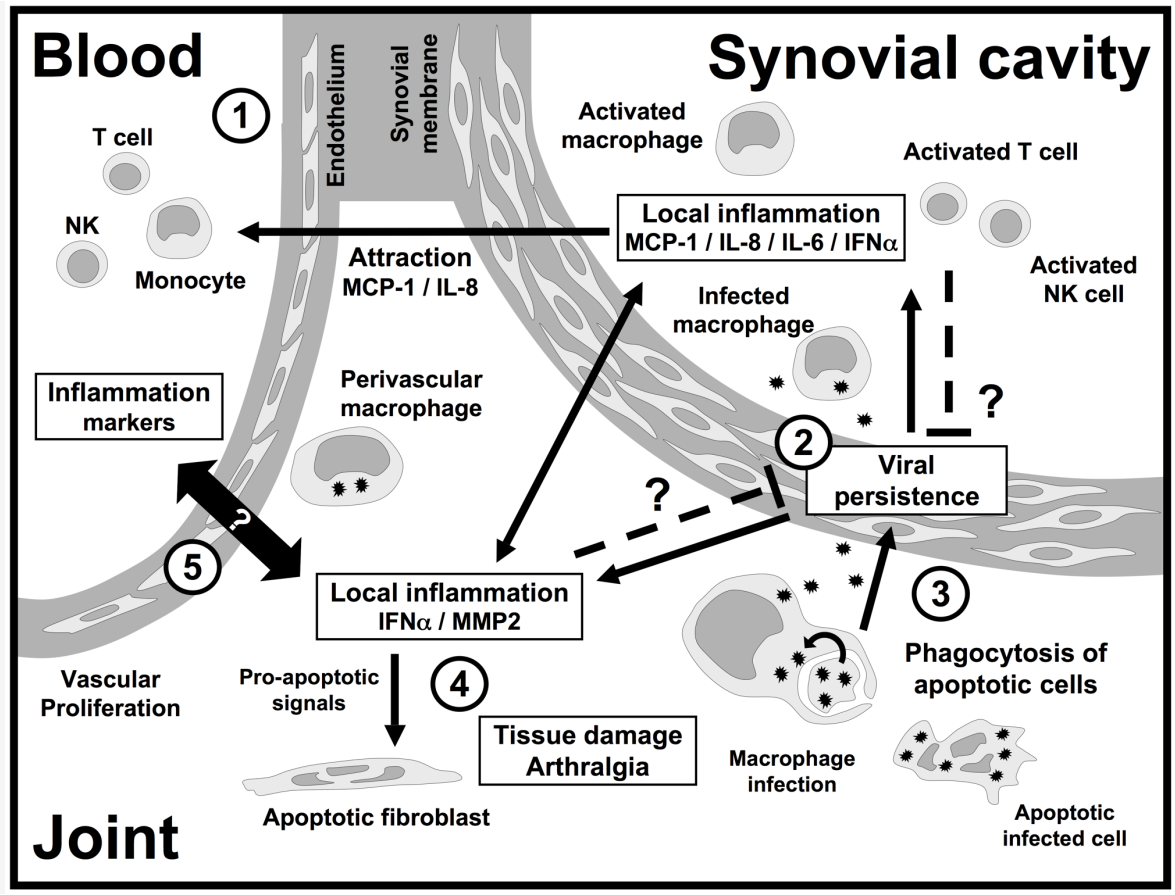
Des manifestations cutanées ont été signalées chez 40 à 75 % des patients (Taubitz *et al*., 2007). La manifestation cutanée la plus courante est l'éruption maculaire ou maculopapulaire (apparaissant habituellement 3 à 5 jours après le début de la maladie et durant de 3 à 7 jours), débutant le souvent sur les membres et le tronc, pouvant impliquer le visage, et pouvant être inégale ou diffuse. Des cas de prurit ont été signalés chez 25 à 50 % des patients de certaines séries. Les manifestations dermatologiques atypiques comprennent des lésions cutanées bulleuses, le plus souvent chez l'enfant, et une hyperpigmentation (Rajapakse *et al*., 2010).

Durant la période épidémique de chikungunya à la Réunion en 2005-2006, les complications avec survenue de cas graves ont représenté 3,6 pour mille des cas. Les complications graves se manifestaient par des atteintes neurologiques (méningoencéphalites, polyradiculonévrite, syndrome de Guillain-Barré), des atteintes hépatiques (hépatites fulminantes) et des atteintes cardiaques (myocardites, et péricardites) qui dans certains cas ont évolué en insuffisance cardiaque ou vers une cardiopathie dilatée. Les cas décès ont fait suite soit à la survenue de ces complications, soit chez des patients présentant des infections associées (sepsis, choc septique, pneumopathie, pyélonéphrite), soit par décompensation de comorbidités associées (Lemant *et al*., 2008).

- *Phase chronique*

Contrairement aux autres symptômes apparaissant durant la phase aiguë de la maladie, les douleurs articulaires peuvent persister dans le temps.
Bien que la proportion globale de patients présentant des symptômes chroniques diminue avec le temps après l'apparition de la maladie (de 100 % à 88 % au cours des six premières semaines, 60 % à 18 mois et à moins de 50 % après 3 à 5 ans, les résultats variant selon les études), le temps requis pour une guérison complète de tous les symptômes est encore incertain, et certaines personnes demeurent symptomatiques pendant des années (Ganu *et al*., 2011, Schilte *et al*, 2013, Sissoko *et al*, 2009). En conséquence de cette chronicité algique, la qualité de la vie et de la santé psychologique peut être altéré à un stade avancé (stress, anxiété, dépression).

On ne connait pas bien le mécanisme qui mène à la chronicité des arthralgies dans le chikungunya, mais on pense qu'elle est liée à la persistance du virus (Hawman, D.W. *et al*., 2013), au niveau de certains tissus, et en particulier au niveau des articulations, et à des mécanismes immuno-inflammatoires (fig. 14).



Source : Ganesan *et al.*, 2017

Figure 14

Mécanismes de persistance du virus du chikungunya et de l'inflammation des tissus chez les patients atteints d'une maladie chronique

(1) Bien après la phase aiguë de la maladie, les monocytes, les cellules T et les cellules NK (Natural Killer) sont toujours attirés par l'articulation enflammée, où ils sont activés. (2) L'infection des macrophages dans l'articulation est associée à une inflammation locale et à la production de cytokines, de chimiokines et d'autres médiateurs pro-inflammatoires. (3) La phagocytose des corps apoptotiques issue de cellules infectées contribue probablement à la persistance du virus. Néanmoins, l'effet bénéfique ou délétère de l'inflammation locale sur la persistance du virus reste incertain. (4) Lorsque cela se produit, l'arthrite est accompagnée d'un taux élevés d'apoptose des fibroblastes et de destruction du cartilage. L'inflammation chronique joue probablement un rôle majeur dans ces dommages et dans la douleur associée. (5) La relation potentielle entre l'inflammation locale articulaire et un état d'activation systémique, démontrée par la présence de marqueurs de l'inflammation dans le plasma et les cellules sanguines, reste floue.

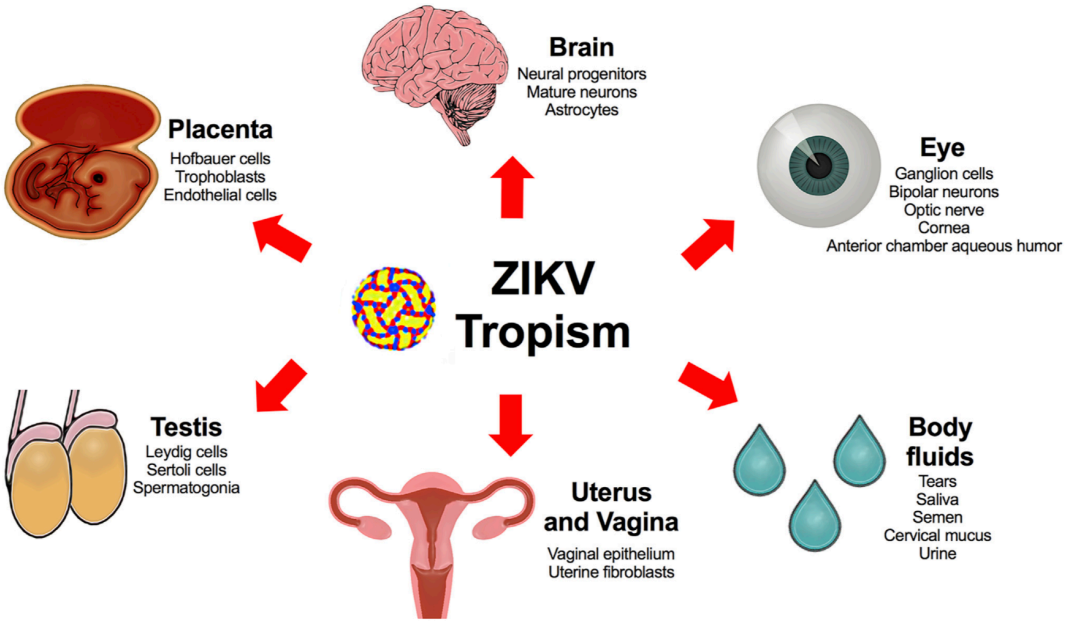
3. Le virus Zika

Le virus du Zika appartient au genre Flavivirus, et à la famille des *Flaviridae,* comme le virus de la dengue, et la structure est identique à ce dernier. La protéine d'enveloppe E et la protéine non structurale NS1 ont montré une similarité dans la séquence d'acides aminés entre 54 et 57,8% entre le virus de la dengue, et le virus du Zika (Barba-Spaeth *et al.*, 2016).

Il est classé en 2 lignées de génotype, africaine et asiatique (Haddow *et al.*,2012). La transmission du virus se fait essentiellement par l'intermédiaire de la piqûre de moustique du genre *Aedes*. Des transmissions verticales existent et sont bien documentées :
- Elle concerne la transmission materno-fœtale (Johansson *et al.* 2016), soit par le sang maternel au placenta, soit par les tissus maternels au placenta (Costa *et al.*, 2016)
- La transmission par voie sexuelle, en général de l'homme à la femme de par la présence du virus dans le sperme (Turmel JM, *et al.*, 2016), mais la présence du virus dans le tractus génital d'une femme contaminée suggère la possible transmission de la femme à l'homme (Prisant *et al.*, 2016). Cette voie de transmission est estimée à 3% des cas humains (Gao *et al.*, 2016).
- Bien que la présence du virus dans le lait maternel ait été cité dans un cas en Nouvelle-Calédonie (Dupont-Rouzeyrol *et al.*,2016), cette voie de transmission reste hypothétique et n'as pas été démontrée.

Le mécanisme de pathogénèse n'est pas encore bien compris. Une fois inoculé, le virus se fixe sur des cellules cibles au sein de la peau telles que les kératinocytes, fibroblastes, les cellules endothéliales (Hamel, R. *et al.* 2015), pénètre par endocytose et est disséminé dans l'organisme après réplication virale.

Le virus du Zika présente un tropisme à l'encontre de nombreux organes et cellules de l'organisme (fig. 15), et peut être relié aux différentes manifestations cliniques de la maladie.



Source : Miner *et al.*, 2017

Figure 15
Tropisme cellulaire et tissulaire du virus du Zika

En particulier, le virus du Zika est fortement neurotrope. Une atteinte des cellules neuronales à tous les stades de maturation a été démontrée, mais en particulier sur les souches progénitrices (Tang *et al*., 2016). Elle serait en autre responsable de la survenue d'une malformation rare qui est la microcéphalie.

L'élément immunologique semble également important à considérer. En effet, des réactions croisées entre les anticorps anti-Zika et certaines protéines ou autres molécules (Kaplin *et al*., 2005), dont des gangliosides des membranes neuronales ont été cités, provoquant une réaction auto-immune et expliquant la survenue notamment du syndrome de Guillain-Barre (Cao-Lormeau *et al*., 2016), de myélites (Acostia-Ampudia *et al*., 2018), de purpura thrombopénique immunologique (Mallet *et al*., 2015).

La théorie des anticorps facilitants, après une infection préalable par la dengue, a été évoquée, en particulier pour la survenue de cas grave comme la microcéphalie. Même si cette théorie a été confirmée *in vitro*, les études épidémiologiques sont contradictoires, et nécessitent une investigation plus poussée (Martín-Acebes, *et al*., 2018).

Le taux de personnes asymptomatiques est estimé en moyenne à 55% (Fritzell *et al*., 2018).

Après une incubation de 4 à 7 jours, les symptômes sont d'apparition moins brutale que pour la dengue ou le chikungunya.

Les manifestations dermatologiques comme des exanthèmes maculo-papuleux accompagnés de prurit sont les plus fréquentes. Une asthénie est généralement présente, et peut être accompagnée de fièvre, de céphalées, de douleurs rétro-orbitaires, d'arthralgies et de myalgies, de conjonctivite, d'œdème des mains, de troubles digestifs, et de polyadénopathies.

En générale, l'évolution est favorable en une semaine, mais l'asthénie peut persister. Parfois peut apparaitre une évolution dysphasique avec une récurrence du syndrome arboviral quelques semaines après le premier épisode.

Des complications surtout neurologiques ont été relevées, par la survenue de syndrome de Guillain-barre, de myélite, d'encéphalite, et d'encéphalopathie en général de pronostic favorable, mais peuvent dans certains cas aboutir au décès du patient.

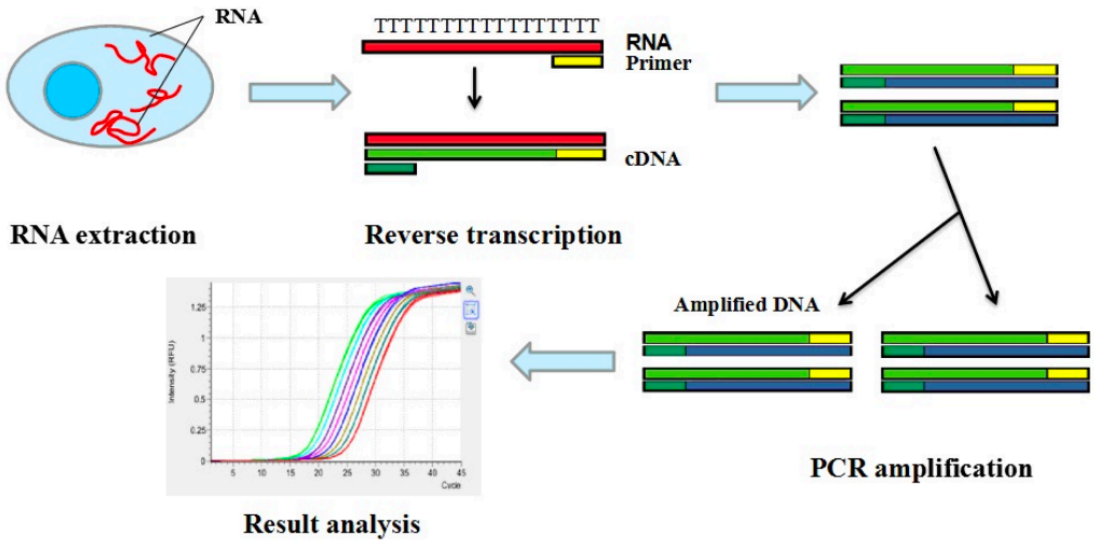
Dans le cas de transmission materno-fœtale, elle peut amener à la survenue d'un syndrome du virus Zika congénital (microcéphalie, calcifications intracrâniennes …) voire d'un syndrome de destruction du cerveau fœtal. (Cabié, 2016).

2.2 Techniques de diagnostic

Ces trois arboviroses ayant un polymorphisme clinique, le diagnostic de confirmation est biologique. Il fait appel à plusieurs techniques qui sont pilotées par la cinétique de la virémie et des marqueurs biologiques (anticorps) lors de l'infection.

Pendant la phase de virémie, et donc lors du diagnostic précoce, ce seront les virus qui seront ciblés. La technique de détection du génome viral passe avant tout par une technologie d'amplification des virus, appelé RT-PCR (*Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction*: transcription inverse et amplification génique par réaction de chaine) (HAS 2013a). L'ARN viral est extrait, puis par une étape de transcription inverse, celui-ci est traduit en son ADN complémentaire. A partir de là, la technique PCR peut être mise en œuvre, et permet une amplification du nombre de brin d'ADN. Ensuite, l'identification se fait par technique d'électrophorèse. Habituellement, cette technique se déroule en plusieurs étapes séparées. Il existe maintenant une technique de RT-PRC dite en temps réel qui permet d'identifier l'ARN viral en une étape, et qui permet un gain de temps important (60 minutes pour 30 cycles) (fig. 16*).*
Cependant, l'HAS estime que les techniques de RT-PCR en temps réel ne présenteraient pas toujours une sensibilité suffisante pour supplanter complètement les techniques conventionnelles

La technique de détection du virus par culture cellulaire est longue (3 à 10 jours), réservée à des structures disposant d'un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 et n'est donc pas adaptée aux situations d'urgences.
Une autre technique, dans le cas de la dengue, pour un diagnostic précoce de la maladie, consiste en la détection de la protéine non structurelle NS1 essentiellement par la méthode immunoenzymatique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Cette technique a l'avantage d'être rapide, réalisable dans la plupart des laboratoires, mais avec une sensibilité variable (de 58 à 93% selon les études) et donc un résultat négatif ne permet pas d'exclure un diagnostic de Dengue (HAS 2009, HAS 2011).



Source : *Creative Biogne Biotechnology*

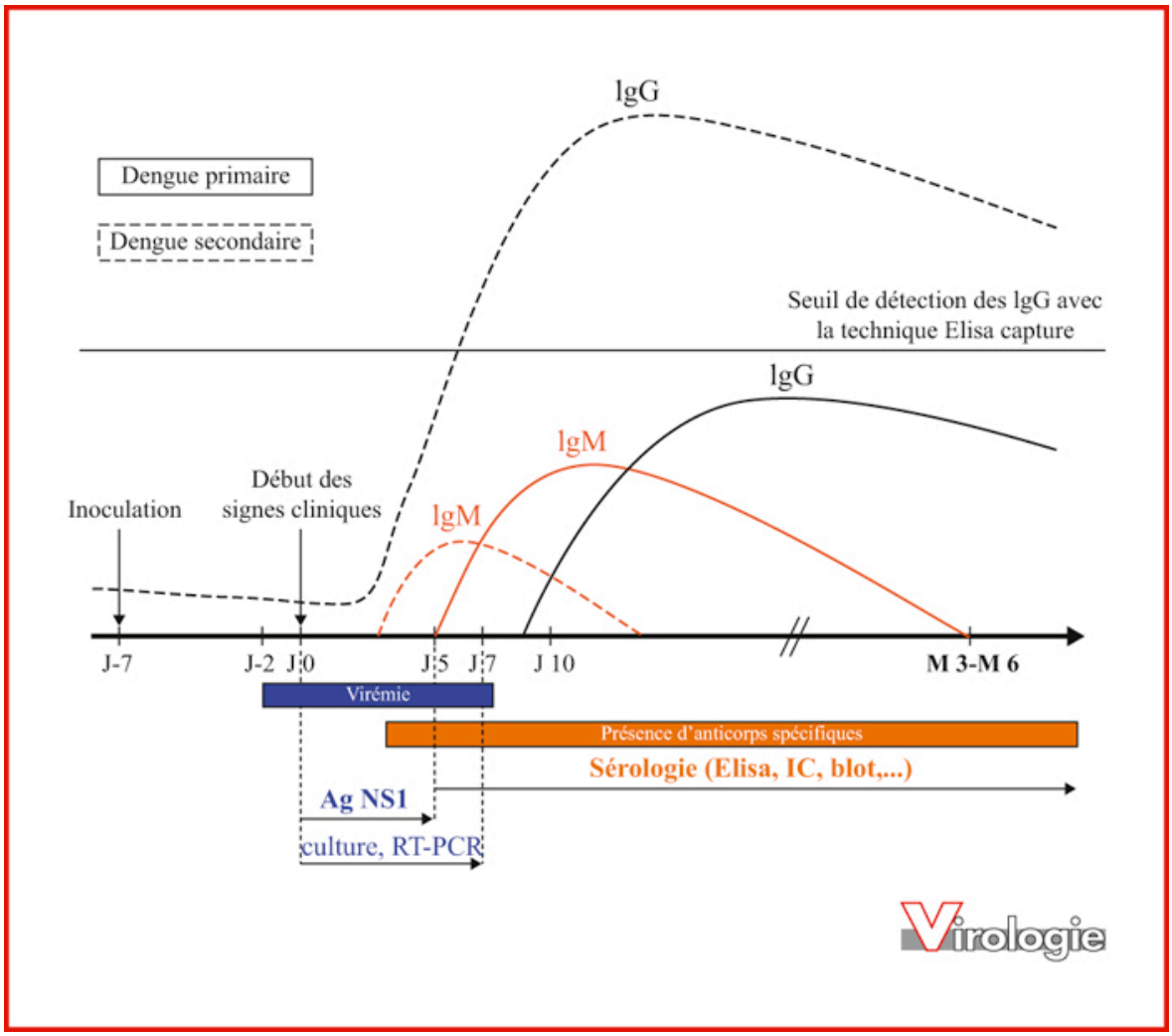
Figure 16
Process du protocole RT-PCR en temps réel

Après la phase virémique, le diagnostic sérologique, repose sur la détection des anticorps IgM et IgG en fonction de leur cinétique d'apparition au cours du temps.
La détection de ces anticorps se fait par soit une technique d'inhibition de l'hémagglutination (HIA - Hemmagglutination-Inhibition Assay), accessible à certains laboratoires, soit par une méthode ELISA, accessible à tous les laboratoires. On peut ainsi caractériser une infection récente par l'augmentation du titre des IgG au cours du temps. Un taux augmenté d'au moins quatre fois dans un échantillon prélevé à deux semaines d'intervalle du premier est pathognomonique.
Les tests immunoenzymatiques MAC-ELISA (IgM Antibody-Capture Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) permettent de détecter les IgM et donc de poser un diagnostic plus tardif que la PCR.
Les tests immunoenzymatiques ELISA détectent les IgG et permettent le diagnostic tardif d'une infection en cours ou passée.
Un diagnostic fiable est important pour l'adaptation du traitement et suivi des patients, ainsi que pour le diagnostic différentiel avec d'autres maladies infectieuses. La confirmation biologique peut permettre d'arrêter les investigations diagnostiques et de poursuivre le traitement.

1. La dengue

Le diagnostic intervient moins de 5 jours après le début des symptômes, en zone épidémique, c'est la détection de l'antigène NS1 qui est préconisée en première intention, afin de pouvoir très rapidement faire le diagnostic d'une dengue. En cas de résultat négatif et du fait de sa sensibilité relative, celui-ci doit s'accompagner

systématiquement d'une RT-PRC. En zone non épidémique (métropole), et jusqu'au 7éme jour après le début de la maladie, on utilisera en première intention la RT-PRC, ainsi que le recommande l'OMS. Au-delà de cette période, c'est le diagnostic sérologique de détection des IgM et IgG (fig. 17). Il faut savoir qu'il existe des possibilités de réactivité croisée avec les autres flavivirus (De Paula *et al.*, 2004) et les IgM sont parfois faussement positives (contexte inflammatoire, présence de facteur rhumatoïde ou d'autres autoanticorps) (Takasaki *et al.*, 2002).



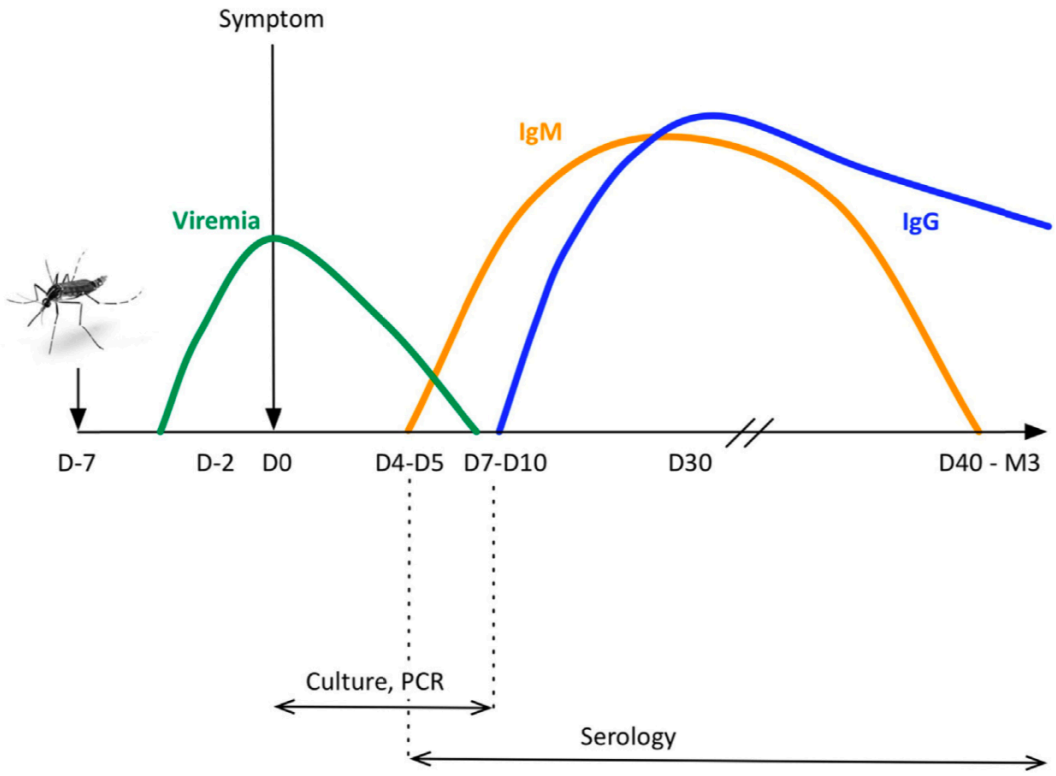
Source : Najioullah *et al.*, 2012

Figure 17
Cinétique de la virémie et des marqueurs biologiques pour la dengue

2. Le chikungunya

Le diagnostic biologique repose sur :
- jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : test direct RT-PCR
- entre J5 et J7 : test direct RT-PCR et sérologie
- après J7 : sérodiagnostic uniquement (IgG et IgM) (fig. 18).

Il est impératif de rappeler aux prescripteurs (cliniciens et biologistes) la nécessité de réaliser une 2ème sérologie de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement. (HAS, 2013b)



Source : Simon *et al.* 2015

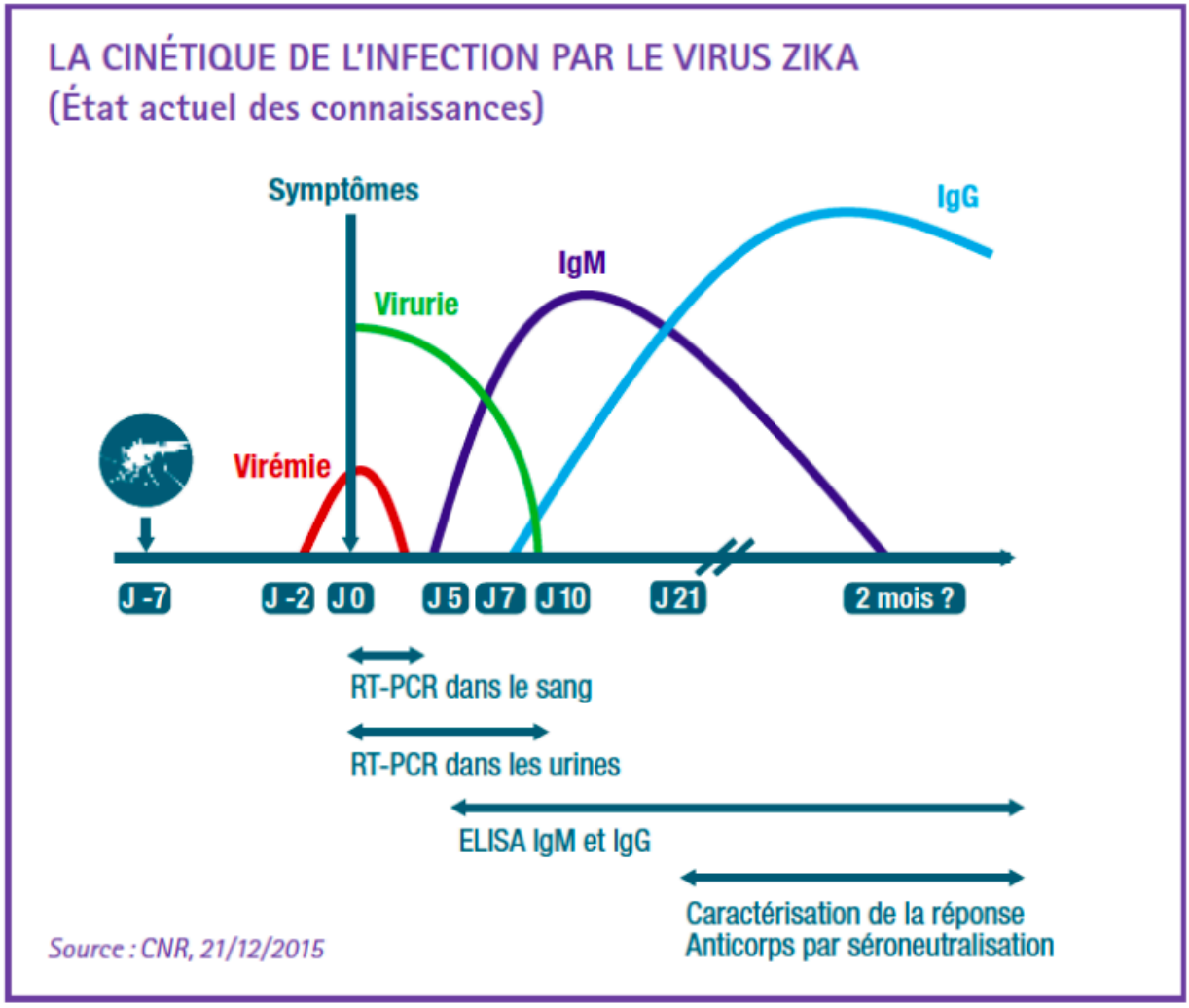
Figure 18
Place de la PCR et de la sérologie dans le diagnostic du chikungunya en fonction du temps après l'infection

3. Le virus Zika

Le diagnostic biologique (fig. 19) précoce repose sur la détection du génome viral par RT- PCR :
- dans le sang : la virémie est transitoire et la charge virale faible et brève (de 0 à 7 jours après le début des signes cliniques)
- dans les urines : le virus est présent jusqu'à 10 jours après les symptômes et la charge virale est plus élevée.

Les IgM sont identifiées en moyenne à partir du 5ème jour après l'apparition des signes cliniques, et à partir du 7ème jour, les IgG se positivent entre le 7ème et le 10ème jour et atteignent un maximum vers J15.
Il peut exister des réactions croisées avec d'autres flavivirus et ce test ne permet pas de différencier le virus Zika de la dengue (la sérologie est rendue positive à

flavivirus ; si le test de neutralisation est négatif en dengue, elle peut être rendue positive au virus Zika, par défaut).



Source: Inpes, 2015

Figure 19
La cinétique de l'infection par le virus Zika

2.3 Traitements allopathiques des symptômes

A ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique antiviral contre la dengue le chikungunya et le virus Zika. La chloroquine a été testé en double aveugle lors de l'épidémie de 2004-2005 de chikungunya à La Réunion, sur 27 patients ayant pris la chloroquine, et 27 patients sous placébo. Non seulement aucune différence n'a été signalée sur la virémie et sur les arthralgies au début de la maladie pour les deux groupes, mais au 200ème jour après le début de la maladie, les patients groupe ayant été sous chloroquine se plaignaient plus fréquemment d'arthralgie que ceux du groupe placébo (De Lamballerie *et al.*, 2008). Cette inefficacité de la chloroquine à titre prophylactique ou curatif sur chikungunya, été confirmé par l'étude de Roques *et al.*, 2018.

D'une manière générale, et selon les recommandations de l'OMS (2013), seul le paracétamol est à utiliser dans la dengue. Les AINS et l'aspirine sont à proscrire en raison du risque hémorragique. Les cas graves feront l'objet d'une prise en charge en institution, remplissage plasmatique par perfusion, perfusion de concentré plaquettaire ou de sang.

Cela est également vrai pour le chikungunya durant la phase aiguë de la maladie, mais peuvent commencer à être utilisé en phase subaiguë, soit 12 à 14 jours après le début de la maladie (De Brito *et al*., 2016). Peuvent également être initiés, si nécessaire, des traitements de courte durée par de la corticothérapie (à éviter au long cours en raison d'un effet rebond à l'arrêt du traitement), et en cas de douleurs neuropathiques associées, le recours aux antidépresseurs tricycliques est possible (Javelle *et al*. 2015).

Dans le cas du virus du Zika, l'utilisation d'AINS ne pourra se faire que lorsque le diagnostic biologique permettra d'écarter la dengue.
Le repos ainsi qu'une bonne hydratation orale sont également primordiaux.

Nous n'avons trouvé aucunes publications établissant des recommandations ou des protocoles de prise en charge des autres symptômes durant les phases aiguës de ces maladies, tels que les manifestations dermatologiques, oculaires etc sauf dans le cas du virus Zika, l'utilisation d'antihistaminiques dans le traitement du prurit cutané (Loos *et al*., 2014)

Les autres symptômes étant en général transitoires et de courte durée, sauf pour les douleurs articulaires du chikungunya, ils ne sont pas pris en charge par les protocoles.

Pour le chikungunya chronique, la prise en charge du retentissement psychique (anxiété, dépression) est également préconisée (Simon *et al*., 2015).

Chapitre 3
Les arboviroses et l'aromathérapie

A. Approches préventives

3.1 La première des préventions : la lutte anti-vectorielle

Nous l'avons évoqué ci-avant (1.5), les vecteurs de transmission du virus chikungunya à l'homme sont les moustiques de la famille *Aedes* et notamment *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* mais aussi *Aedes africanus* ainsi que d'autres. La lutte anti-vectorielle (LAV) est la première des options pour se prémunir des arboviroses transmises à l'homme lors des repas de sang des femelles moustiques qui sont hématophages. Limiter les piqures de moustiques reste la meilleure des préventions que ce soit à l'échelle individuelle ou à l'échelle de l'habitat.

3.1.1 A l'échelle individuelle : le répulsif corporel est l'option de premier choix

Il existe dans le commerce de nombreux répulsifs sous forme de sprays à utiliser soit directement sur la peau soit sur les vêtements.

Ces répulsifs de synthèse sont à base de substances actives de types :

- DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide ; $C_{12}H_{17}NO$)
- Icaridine (hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylate ; $C_{12}H_{23}NO_{3)}$
- IR3535 (butylacétylaminopropionate d'éthyle ; $C_{11}H_{21}NO_{3)}$
- DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane ; $C_{14}H_9Cl_{5)}$
- Perméthrine ((1RS)-cis,trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2 diméthylcyclopropanecarboxylate de 3-phénoxybenzyle ; $C_{21}H_{20}Cl_2O_3$

La perméthrine est réservée pour imprégner les vêtements.

Ils sont tous susceptibles d'effets préjudiciables pour l'homme (DEET : Legeay *et al.*, 2018 ; Icaridine : Green *et al.*, 2012 ; IR3535 : Legeay *et al.*, 2018 ; Perméthrine : Wang *et al.*, 2016)) à l'exception du IR3535 dont aucune toxicité n'a été à ce jour démontrée.

De ce point de vue, les répellents en aromathérapie (Lee, 2018), sans avoir d'action supérieure aux répulsifs de synthèse, ne présentent pas de toxicités élevées pour l'homme aux doses recommandées.

Un grand nombre d'huiles essentielles ont démontré une forte action répulsive à l'encontre des arthropodes (Nerio *et al.*, 2010), et le nombre de brevets déposés concernant des inventions de répulsifs contenant des huiles essentielles (Pohlit *et al.,* 2011) confirme leur intérêt dans ce domaine. Cependant, les huiles essentielles, en raison de leur nature volatile, exigent une application fréquente pour maintenir leur efficacité. Ils s'évaporent rapidement et, par conséquent, leur efficacité est de courte durée (Naseem *et al.*, 2016). La formulation galénique est primordiale pour obtenir un répulsif efficace. L'utilisation d'additifs dans les formulations est l'une des stratégies adoptées pour améliorer l'efficacité et étendre la durée l'activité répulsive à base de plantes. Plusieurs additifs tels que l'huile de paraffine (Oyedele *et al.*, 2002), l'acide salicylurique (Blackwell *et al.*, 2003) les huiles de moutarde et de noix de coco (Das *et al.*, 1999) ont été évalués pour améliorer le pouvoir de répulsion des huiles essentielles contre les moustiques. La vanilline à une concentration de 5 à 10% représente un additif largement utilisé (Choochote *et al.*, 2007, Kamsuk *et al.*, 2006, Tawatsin *et al.*, 2001) son rôle

positif dans l'amélioration de la durée de protection ayant été confirmé contre *A. Aegypti.* Songkro *et al,* 2002. ont démontré que l'ajout de vanilline à volume égal, ou à la moitié du volume de l'HE de *Cymbopogon winterianus* (citronnelle de Java), permettait de drastiquement réduire l'évaporation de cette dernière.
Les formulations à base d'emulsions (Nuchuchua *et al*., 2009, Chang *et al*., 2006, Nentwig, 2003, Navayan et *al*., 2017) ou d'encapsulation des HE (Misni *et al*., 2017) ont également permis d'améliorer significativement leurs propriétés répulsives.

De nombreux composés l'α-pinène, le cinéole, l'eugénol, le limonène, le terpinolène, le citronellol, le citronellal, le camphre la nepetalactone et le thymol sont des constituants courants d'un certain nombre d'HE décrites dans la littérature, comme présentant une activité répulsive des moustiques (Jantan *et al*., 1998 ; Jaenson *et al*., 2006 ; Park *et al*., 2005; Yang *et al*., 2004, Campbell, 2009). Parmi les sesquiterpènes, le b-caryophyllène est le plus souvent cité comme répulsif puissant contre *Aedes aegypti* (Gillij *et al*., 2008).
Bien que l'activité répulsive des huiles essentielles soit généralement attribuée à ces composés particuliers, un phénomène de synergie entre ces métabolites peut entraîner une activité plus élevée par rapport aux composants isolés (Hummelbrunner et Isman, 2001; Gillij *et al*., 2008). Omolo *et al*. (2004) ont comparé les activités répulsives entre l'huile essentielle et les mélanges synthétiques formulés avec ses principaux constituants. Pour certains de ces mélanges, les activités étaient bien inférieures à celles de l'HE correspondante. Cela indique que des constituants mineurs contribuent également à l'activité répulsive et reflètent l'importance de la complexité de la composition pour conférer une bioactivité à des mélanges de terpénoïdes naturels. Cet effet synergique est également démontré avec des mélanges d'huiles. Liu *et al*. (2006) ont constaté que l'activité répulsive du mélange d'huiles essentielles d'*Artemisia princeps* (Armoise japonnaise) et de *Cinnamomum camphora* (Camphre) contre *Sitophillus oryzae L. (*Charançon du riz*)* et *Bruchus rugimanus* (Bruche de la fève) adultes était significativement supérieure à celle induite par les huiles prises individuellement. La forte répulsion des insectes et la toxicité des huiles mélangées pourraient avoir résulté de l'action synergique des principaux composés dans les huiles. Les mécanismes impliqués dans la manière dont les interactions entre les composants de chaque huile essentielle entraînent une amélioration des activités répulsives, doivent être approfondis.
Les études concernant les huiles essentielles présentant une action répulsive à l'encontre des arthropodes, et en particulier sur le genre *Aedes*, sont nombreuses, et du fait des différences de méthodologie, il est compliqué d'en dresser un tableau synthétique.

On peut néanmoins envisager les huiles essentielles répulsives suivantes pour un spray aromathérapique :

- HE *Pelargonium graveolens* (Géranium rosat) : géraniol, citronellol, linalol (Tabari *et al*., 2017 ; Omolo *et al*., 2004 ; Muller *et al*, 2009)
- HE *Cymbopogon winterianus* (Citronnelle de java) : citronellal (Lee, 2018), géraniol, citronellol (Sharma *et al*., 2018 ; Omolo *et al*., 2004 ; Muller *et al*, 2009)
- HE *Eucalyptus citriodora* (Eucalyptus citronné) : citronellal, citronellol (Sharma *et al*., 2018 ; Muller *et al*, 2009)

- HV *Azadirachta indica* (Neem) (Reegan *et al*., 2014)
- L'adjonction de vanilline à hauteur de 5%, connu (Songkro *et al*, 2002) pour sa propriété augmenter la rémanence des HE à visée répulsives, serait souhaitable pour éviter une application trop fréquente

Citronellal (Sharma *et al*., 2018 ; *Hao et al.,* 2008), géraniol (Omolo *et al*., 2004), linalol (Muller *et al*, 2009) et citronellol sont des molécules qui ont une odeur acide et piquante qui éloignent les moustiques par leurs actions répulsives. Le géraniol a une action répellente supérieure au citronellal et au linalol (Muller *et al*, 2009). L'huile végétale d'*Azadirachta indica* (Neem) contient de l'Azadirachtine A (limonoïde), un actif reconnu pour ses vertus insectifuges et insecticides (Reegan *et al*., 2014).

Application locale sur les parties du corps les plus exposées
Dilution : 5 à 10 %
Fréquence 2 à 3 fois par jour
Toxicité limitée si dose physiologique néanmoins synergie potentiellement dermocaustique

3.1.2 A l'échelle de l'habitat : les insecticides et les larvicides

Les insecticides de synthèse de type aérosol, diffuseur électrique, spirale à brûler sont généralement de la famille des pyréthrinoïdes (groupe de composés organochlorés, organofluorés ou organobromés). On dénombre au moins 24 pyréthrinoïdes différents, qui sont rangés dans deux classes. En voici un échantillon :

- Les pyréthrinoïdes de type I : (Alléthrine, bifenthrine, perméthrine, phénothrine, resméthrine, sumithrine, téfluthrine, tétraméthrine)
- Les pyréthrinoïdes de type II : (cyfluthrine, cyhalothrine, cyperméthrine, delataméthrine, fenvalérate, fluméthrine, fluvalinate, tralométhrine)

Les pyréthrinoïdes, tout comme les répulsifs de synthèse, présentent l'inconvénient majeur d'avoir des actions délétères sur la santé des hommes et des animaux. Ils sont par exemple non recommandés aux enfants et aux femmes enceintes (Costa, L. *et al.,* 2015 ; Fortes *et al*., 2011 ; Tang *et al*., 2017).

A ce jour, il semble qu'une synergie d'huiles essentielles soit en mesure de tuer les moustiques adultes.
Les HE efficaces sont les suivantes (Norris *et al*., 2018a) :

- HE *Pogostemon cablin* (Patchouli)
- HE *Syzygium aromaticum/Eugenia caryophyllus* (Clou de girofle)
- HE *Cinnamomum zeylanicum* (Cannelle écorce)
- HE *Cinnamomum cassia* (Cannelle de Chine)
- Dispersant : Disper (dispersant alcoolique) ou Solubol (non alcoolique)

Application en spray dans la pièce ou les pièces choisies
Dilution : 3 à 5 %
Fréquence : 1 à 2 fois par jour
Toxicité limitée si dose physiologique néanmoins synergie potentiellement dermocaustique, hépatotoxique, ne pas utiliser en présence de la femme enceinte et de l'enfant de moins de 12 ans

Les huiles essentielles peuvent également être utilisées dans la composition synergique avec des insecticides type permethrine afin d'en augmenter la toxicité envers les arthropodes (Norris *et al*., 2018b ; Gross *et al*. 2017)

Une des voies dans la lutte anti vectorielle réside également dans l'emploi des larvicides chimiques. Comparée aux produits synthétiques, une application naturelle aurait un effet moins délétère sur la santé humaine, ainsi que sur l'écosystème, et serait mieux acceptée par la population générale. Dias *et al.* 2014, signalent que leur revue de littérature a montré que 361 huiles essentielles de 269 espèces de plantes ont été testées pour leur pouvoir larvicide contre *A. aegypti* et de conclure que les huiles essentielles de plantes ont donc un grand potentiel de lutte contre la dengue. Ces huiles sont considérées comme actives, dès lors que la concentration léthale 50% (CC50) soit inférieure à 100 mg/l. Parmi les plus actives, nous trouverons les huiles essentielles de *Thymus serpyllum* (Thym serpolet) et *Juniperus virginiana* (Genévrier de Virginie) avec une CC50 à 1mg/ml. Il conviendra de diluer ces HE dans l'eau stagnante après les avoir mélangées à un dispersant (Disper ou Solubol par exemple).

3.2 Prophylaxie des personnes susceptibles par une synergie antivirale

Nous avons eu la chance de discuter longuement avec le Dr Philippe Goëb, qui est notamment aromathérapeute, à l'époque de l'épidémie du chikungunya à La Réunion (2005-2006). Il avait alors à l'époque défini une synergie qu'il pensait être préventive pour limiter le risque du chikungunya.

Il nous semble que cette synergie est convaincante à la lumière des publications que nous trouvées et qui étayent la formule du Dr. Goëb (Goëb *et al*., 2016). Elle est composée des huiles essentielles suivantes :

- HE *Cinnamomum camphora* (Ravintsara) antiviral puissant (1,8-cinéole et alpha terpinéol qui constituent une barrière de protection contre les virus permettant ainsi de ralentir leur progression dans l'organisme) : c'est l'huile essentielle antivirale par excellence (Suroowan, 2016)
- HE *Melaleuca quinquenervia* ou *Viridiflora* (Niaouli) antiviral puissant grâce à l'alpha terpinéol et au 1.8 cinéole (Garozzo, 2009)
- HE *Eucalyptus globulus* (Eucalyptus globuleux), antiviral puissant également (1.8 cinéole et alpha pinène) (Brochot *et al*., 2017 ; Astani *et al*., 2010)
- HE *Myrtus communis* (Myrte vert), antiviral également (présence d'alpha pinène et de 1,8-cinéole) (Nikakhtar *et al*, 2018)
- HE *Cinnamosma fragrans* (Saro), antiviral (en malgache mandrava**saro**tra signifie « qui anéantit le mal») riche en 1.8 cinéole et monoterpènes dont alpha et beta pinène) (Behra *et al*., 2009)
- Véhicule : HV *Prunus armeniaca* (noyau d'abricot)

Application : durant toute la période de risque de transmission 2 ou 3 fois par jour en frictions sur le buste, les épaules et le long de la colonne vertébrale
Dilution : 3 à 5 %
Fréquence : 2 à 3 fois par jour
Toxicité limitée si dose physiologique néanmoins synergie à ne pas utiliser sur la femme enceinte et de l'enfant de moins de 3 ans, les personnes asthmatiques ; dermocaustique

B. Approches thérapeutiques

3.3 Approche antivirale

Les propriétés antivirales des huiles essentielles et de certains de leurs composés sont bien connues et bien documentées (Buckle, 2015). Lors de notre requête sur les bases de données, en ciblant la dengue, le chikungunya et le virus Zika, les résultats furent relativement pauvres. Nous avons donc étendu notre recherche sur plusieurs autres arbovirus, relativement courants en pathologie humaine.

Les références des publications sont reprises dans le tableau suivant (fig. 20), avec les huiles essentielles utilisées, leur composition, ainsi que les virus ciblés.

Références	HE utilisée	Composition	Agent pathogène
Ocazionez *et al*, 2010	*Lippia alba* (Verveine blanche)	Carvone : 39.7 % Limonene : 30.6 % Bicyclosesquiphellandrene : 8.9 % Piperitenone : 4.5 % Piperitone : 2.8 % β-bourboneno : 1.7 %	**Flavivirus** DENV-1 DENV-2 DENV-3 DENV-4
	Lippia citriodora (Verveine citronnée)	Geranial : 18.9 % Neral : 15.6 % Limonene : 10.7 % 1,8-Cineole : 5.0 % Spathulenol : 4.7 % Geraniol : 2.7 % Trans-β-caryofyllene : 2.3 % Nerol : 2.0 % Geranyl acetate: 1.3 %	
Pliego Zamora *et al*, 2016	CMA (*Melaleuca alternifolia (*arbre à thé)	Terpinene-4-ol : 60-64% Para-cymene : 8-14% α-Terpineol : 5-7% δ-Cadinene : 4-8%	**Flavivirus** WNV
Flechas *et al,* 2018		β-caryophyllène Citral (R) Carvone (S) Carvone limonène *ρ* -Cymène Acétate de géranyle nérol α-Phellandrène	**Flavivirus** DENV-1 DENV-2 DENV-3 DENV-4
Meneses *et al*., 2009	*Lippia alba (*Verveine blanch*e)*	Carvone : 51% Limonene : 33% Bicyclosesquiphellandrene :7%	**Flavivirus** YFV
	Lippia origanoides	Carvacrol :44% Thymol :15% g-Terpinene :10%	
	Origanum vulgare (Origan vulgaire)	Trans-Sabinene hydrate :21% Thymol :11% Carvacryl methyl ether :11% g-Terpinene :5.2% *p*-Cymene :4.5%	
	Artemisia vulgaris (Armoise)	a-Thujone :38.1% b-Thujone :10.6% 1,8-Cineole : 8.8% *trans*-Carveol : 3.1% Sabinene : 2.8%	
Roy *et al*., 2015	*Trachyspermum Ammi* (Ajowan)	Thymol : 35% to 60% α-Pinene, p-Cymene Limonene	**Flavivirus** JEV

Ralambondrainy *et al*., 2018	*Cymbopogon Citratus* (Lemon grass)	Geranial (45.11 ± 2.46%) Neral (32.16 ± 0.69%) Myrcene (7.85 ± 1.46%)	**Alphavirus** RRV
	*Pelargonium Graveolens (*Géranium rosat)	Citronellol (23.43± 0.14%) Geraniol (16.85 ± 0.05%) Citronellyl formate (12.29 ± 0.05%) Linalool (10.79 ± 0.05%) Isomenthone (7.06 ± 0.02%)	
	Vetiveria Zizanoides (Vétiver)	Khusimol (23.78 ± 0.13%) (*E*)-Isovalencenol (6.79 ± 0.12%) α-Vetivone (3.84 ± 0.04%)	

DENV= virus de la Dengue, JEV= virus de l'encéphalite japonaise, RRV = virus du Ross River, YFV= virus de la fièvre jaune, WNV= virus du Nil occidental

Sources : cf. références colonne 1

Figure 20
Propriétés antivirales des huiles essentielles sur certains arbovirus

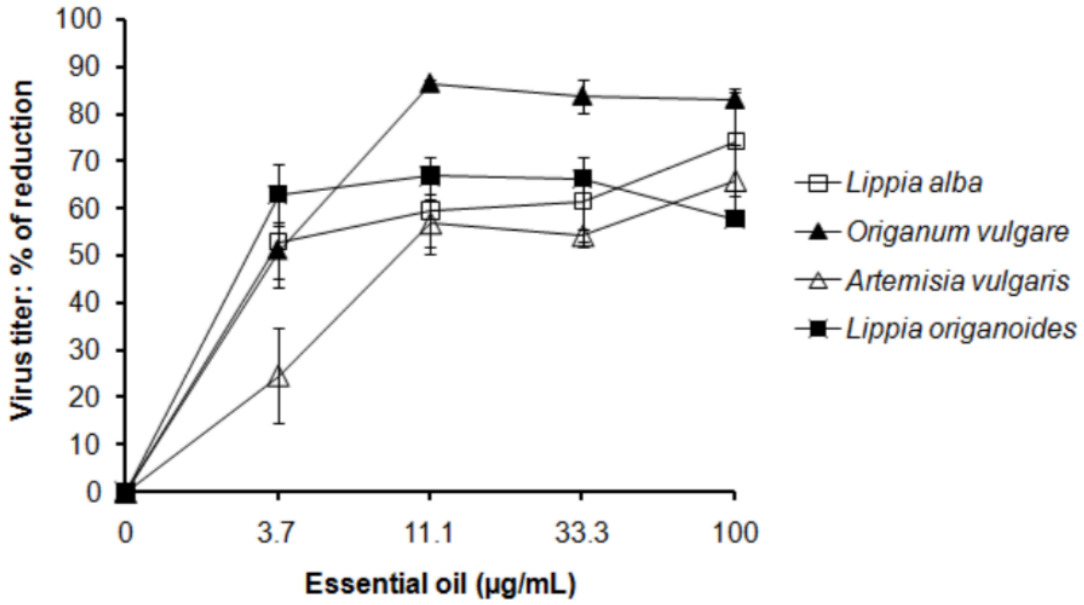
L'objectif de l'étude de Meneses *et al*., 2009 était d'évaluer l'effet inhibiteur des huiles essentielles de *Lippia alba* (Verveine blanche), *Lippia origanoides, Origanum vulgare (Origan vulgaire)* et *Artemisia vulgaris* (Armoise) cultivées en Colombie sur la réplication *in vitro* du YFV. Les tests ont été réalisés sur des cellules VERO en utilisant une souche vaccinale du YFV. Préalablement à cela, différentes dilutions des huiles essentielles ont été testées sur les cellules hôtes afin de s'assurer de l'absence de cytotoxicités.

3 séries de tests ont été réalisées :

- le premier, comprenait un prétraitement de la souche de virus par plusieurs concentrations des différentes huiles essentielles, et par la suite, une mise en contact dans le milieu de culture comprenant les cellules hôtes.
- le second, consistait à faire un prétraitement des cellules hôtes par les huiles essentielles à différentes concentrations, une remise en culture par la suite dans un milieu neutre et l'ajout des souches virales.
- le troisième, visait un prétraitement de la souche virale comme dans le premier test, mais l'ajout de cette souche prétraitée s'est fait dans le milieu de culture des cellules hôtes, en présence des différentes concentrations d'huiles essentielles.

Ensuite, les titres viraux étudiés dans le surnageant, après incubation suite à l'ajout des virus.

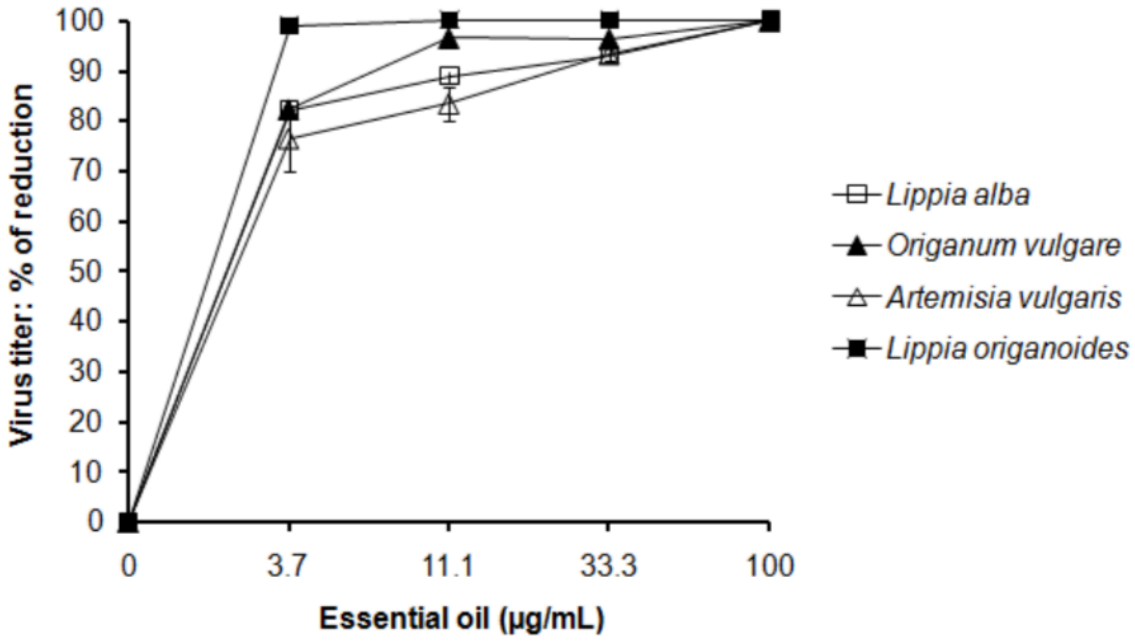
Dans la série dont les cellules hôtes ont été prétraitées, il n'y a pas de différence sur les titres viraux entre les échantillons, et la référence. Alors que dans les deux autres séries, la réduction du titre viral est importante (fig. 21), voire totale lorsqu'il y a maintien de la présence des huiles essentielles lors de la mise en présence des virus avec les cellules hôtes (fig. 22). Les auteurs suggèrent que les huiles essentielles ont une action directe sur les virus.



Source : Meneses *et al*., 2009

Figure 21

Inactivation directe d'huiles essentielles de plantes colombiennes sur le YFV par mise en contact du virus à différentes concentrations, préalablement à l'absorption sur les cellules VERO et mise en culture sans huiles essentielles



Source : Meneses et *al*, 2009

Figure 22

Inactivation directe d'huiles essentielles de plantes colombiennes sur le YFV par mise en contact du virus à différentes concentrations, préalablement à l'absorption sur les cellules VERO et mise en culture avec des huiles essentielles

En 2010, Ocazionez *et al.* ont publié leurs résultats sur des essais *in vitro* de l'activité antivirale, des huiles essentielles de deux plantes colombiennes, *Lippia alb*a, et *Lippia citriodora*, dont la composition est reprise dans le tableau en début de chapitre. Les tests ont été réalisés sur une culture de cellules VERO (cellules hôtes). Sur deux séries, les souches virales ont été préalablement incubées durant deux heures à 37° avec des concentrations d'HE différentes, avant d'être mises en contact avec les cellules VERO. Sur une troisième série, les virus non traités avec les huiles essentielles ont été mis en contact avec les cellules VERO, et ensuite, ont été ajoutées les solutions avec des concentrations différentes d'HE. Pour le contrôle, une série a été réalisée sans l'utilisation d'huiles essentielles. Les cultures ont été ensuite incubées à 37° pendant 6 jours. Les résultats démontrent une activité antivirale des huiles essentielles testées. Elle concerne uniquement les cas où les virus ont été préalablement mis en contact avec les solutions d'huiles essentielles, confirmant l'action directe de celles-ci sur les virus. L'efficacité est dose dépendante, et est fonction du sérotype considéré. A noter que les tests de cytoxicité ont démontrés une plus grande toxicité pour *Lippia citriodora*. Un élément important à prendre en compte est la notion d'index de sélectivité, qui est le rapport de la concentration cytotoxique 50% sur la concentration inhibitrice 50%. Plus ce rapport est élevé, plus le rapport efficacité/risque est favorable.

Les résultats sont repris dans le tableau (fig. 23) suivant :

Virucidal activity of the essential oil obtained from Colombian plants determined by plaque reduction assay

	Lippia alba CC_{50}: 139.5 µg/mL		*Lippia citriodora* CC_{50}: 57.6 µg/mL	
Virus	IC_{50} (µg/mL)	SI	IC_{50} (µg/mL)	SI
DENV-1	10.1 ± 1.5	14	1.9 ± 0.9	30
DENV-2	0.4 ± 0.2	349	2.9 ± 0.8	20
DENV-3	32.6 ± 4.3	4	2.6 ± 0.1	22
DENV-4	21.1 ± 3.2	7	33.7 ± 3.3	2
YFV 17 DD	4.9 ± 1.7	28	5.7 ± 0.8	10

virus was incubated for 2 h at 37°C with concentrations of essential oil and then was adsorbed on Vero cells. SI: selectivity index (CC_{50}/ IC_{50}).

Source : Ocazionez *et al., 2010*

Figure 23
Activité virucide de l'huile essentielle obtenue à partir de plantes colombiennes déterminée par un test de réduction de plaque

Dans l'étude de Pliego Zamora *et al*. 2016, c'est un complexe d'alcools monoterpeniques issue de l'huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* (Tea tree) qui a été utilisé et testé sur le West Nile virus. Ce complexe nommé CMA (*combination of monoterpene alcohols*) est obtenu à partir de l'huile essentielle *Melaleuca alternifolia* (Tea tree) issue de la plante indigène d'Australie dont on a retiré une partie des composants, et dont la résultante est un complexe enrichi en alcools monoterpeniques, en particulier le terpinène-4-ol. La technique d'obtention n'est pas décrite dans cet article. Ce complexe enrichi a été approuvé par *« l'Australian Therapeutic Goods Administration »* pour son utilisation humaine, tant par voie locale qu'orale, et plus connu sous le terme de « *Melaleuca alternifolia concentrate* ou MAC ».

L'étude a été menée *in vitro* et *in vivo* sur des souris immunodéprimées (par injection intra-péritonèale). En parallèle du complexe CMA, le terpinene-4-ol et l'huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* (Tea tree) ont également été utilisés. Au préalable, il a été déterminé la dose maximale efficace à utiliser, qui était la concentration maximale des produits à tester n'induisant pas de cytotoxicité vis-à-vis de la cellule hôte.

La conclusion est que la CMA a une activité virucide et antivirale efficace contre le WNV *in vitro* et une activité modeste *in vivo* chez des souris immunodéprimées utilisant les conditions de traitement utilisées dans cette étude. Cependant, il a été constaté que le traitement par la CMA retardait significativement la morbidité due à l'infection, ainsi que la perte de poids et réduisait les titres viraux dans le cerveau.

Il a été démontré qu'il était peu probable que la CMA inhibe l'entrée du virus ou la libération du génome viral à partir des endosomes, mais laisse supposer qu'elle pourrait inhiber à un autre stade précoce de la réplication du virus et avoir un effet virucide direct sur les particules virales. Les mécanismes d'action supposés sont synthétisés sur la figure suivante (fig. 24) :

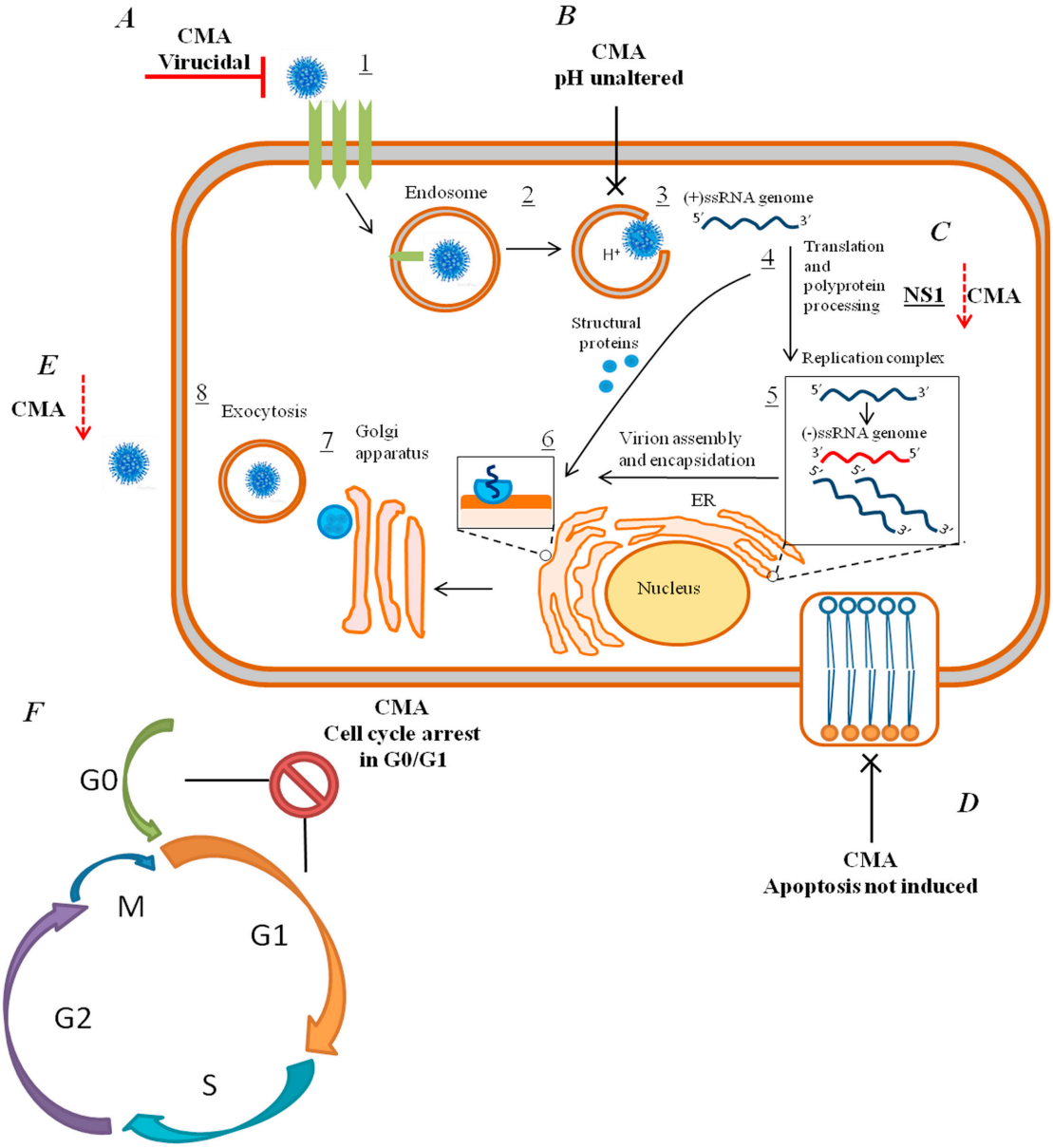


Schéma de l'activité antivirale de la CMA et de ses cibles sur le cycle de réplication du virus du Nil occidental. 1) entrée du virus dans la cellule par endocytose médiée par le récepteur et acheminement vers 2) les endosomes où la fusion entre le virus et la membrane de l'endosome est induite par l'acidification du pH 3), entraînant la libération du génome viral. 4) Le génome viral est traduit en une seule polyprotéine au niveau du reticulum endoplasmique (ER) et clivé en protéines matures. 5) La réplication du génome viral a lieu dans le reticulum endoplasmique. Un intermédiaire ((-) ssRNA) est synthétisé et sert de matrice pour synthétiser l'ARN Viral ((+) ssRNA). 6) L'assemblage en virions immatures se produit au niveau des membranes du réticulum endoplamique. 7) Les virions immatures sont ensuite transportés à travers l'appareil Golgi où le prM est clivé pour générer le virion mature. 8) Enfin, les virions infectieux matures sont transportés vers la membrane plasmique et libérés par exocytose. A) L'activité virucide de la CMA agit directement sur les particules virales en réduisant leur pouvoir infectieux. B) La CMA n'affecte pas le pH des compartiments intracellulaires. C) Le CMA réduit considérablement l'expression de NS1. D) Le CMA n'induit pas l'apoptose. E) Le CMA réduit considérablement la production de particules virales. F) Le CMA induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G0 / G1.

Source : Pliego Zamora *et al.*, 2016

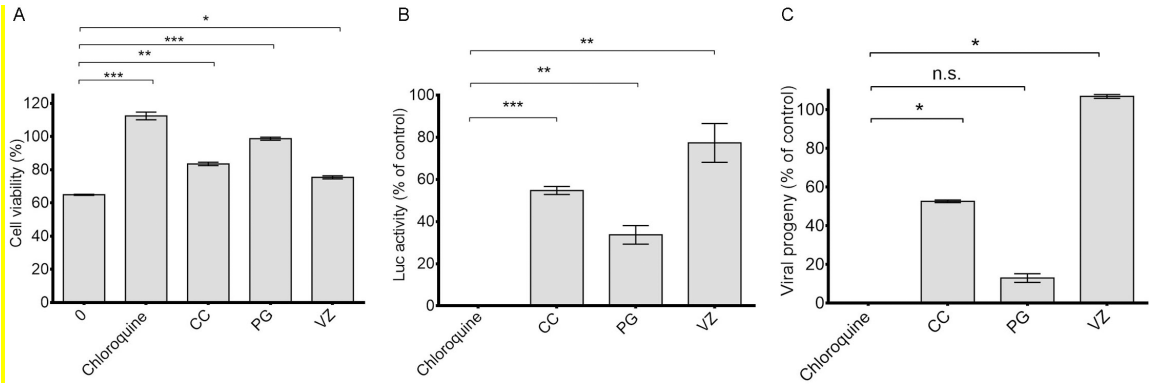
Figure 24
Schéma théorique de l'activité antivirale de la CMA

Roy *et al*. ont réalisés une étude *in vitro* sur cellules VERO (les cellules VERO sont une lignée cellulaire utilisée pour les cultures cellulaires.) visant à démontrer l'activité antivirale de l'huile essentielle de *Trachyspermum Ammi* (Ajowan) à l'encontre du virus de l'encéphalite japonaise. La concentration cytotoxique à 50% a été évaluée à 1mg/ml d'huile essentielle. L'huile essentielle de *Trachyspermum Ammi* (Ajowan) a été utilisée à des concentrations de 0,125, 0,25, 0,50 et 1mg/ml, soit en traitement du virus en pré-exposition aux cellules VERO, soit en post exposition en rajoutant les solutions d'huiles essentielles après incubation d'1 heure à 37°C. Les résultats montrent une totale inhibition virale, que ce soit en post ou en préexposition pour la concentration de 1mg/ml d'HE. A une concentration de 0,5mg/ml, on passe à 80 % d'inhibition pour la série pré exposée et 40 % pour la série en post exposition. En deçà de cette concentration, plus aucune inhibition n'est observée.

Une équipe du CNRS de La Réunion qui a également travaillé sur le potentiel antiviral des huiles essentielles sur un arbovirus, le Ross River Virus. Ralambondrainy *et al*. (fig. 25) ont sélectionné 3 huiles essentielles produites sur la Réunion : *Cymbopogon citratus* (CC) (Lemongrass)*, Pelargonium graveolens* (PG) (Géranium rosat) et *Vetiveria zizanioides* (VZ) (Vétiver). Ce choix a été motivé par le fait que ces huiles essentielles sont traditionnellement utilisées comme moyen préventif contre les piqûres de moustiques, en application cutanée. Deux types de cellules ont été utilisées pour les tests *in vitro* : les cellules VERO, et des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK293T).La souche virale utilisée, est une souche sauvage du virus du Ross River (RRV-T48). L'étude avait pour but l'évaluation de la cytoxicité, de l'effet cytoprotecteur, de l'activité virucide, et l'inhibition de la réplication virale par les huiles essentielles sus-citées. L'étude a prouvé qu'aux doses utilisées (0.1xCC10 et 1XCC10) les huiles essentielles n'ont pas démontré d'activité virucide directe. L'addition des huiles essentielles de *Cymbopogon citratus* (Lemongrass), *Pelargonium graveolens* (Géranium rosat) avant, pendant et après l'adsorption virale, fournissait une inhibition significative de la réplication virale. La viabilité des cellules prétraitées par les huiles essentielles augmentait significativement 32 heures après l'infection, par rapport au contrôle.

Les résultats ont montré le potentiel élevé de l'huile essentielle de PG contre le RRV, car elle présente une faible cytotoxicité ($CC_{50} > 1000$ µg.mL^{-1}) et des effets inhibiteurs remarquables lorsqu'elle est présente avant, pendant ou après l'infection. L'huile essentielle de CC, qui présentait la cytotoxicité la plus élevée ($CC_{50} = 49,5 \pm 20,5$ μg.mL^{-1}), manifestait une activité antivirale modérée lorsqu'elle était introduite avant, pendant ou après l'absorption virale. En revanche, il n'y avait aucune preuve d'un effet inhibiteur de l'huile essentielle VZ. Les huiles essentielles PG et CC sont des huiles essentielles riches en monoterpène, contrairement à l'huile essentielle non active du vétiver constituée principalement de sesquiterpènes. Les auteurs supposent que la capacité antivirale est liée à la composition en monoterpènes, et terminent leur conclusion en signalant que leurs résultats démontrent l'intérêt de réévaluer les anti-moustiques aux huiles essentielles pour leur capacité antivirale, dans la mesure où cela pourrait

constituer une stratégie novatrice, respectueuse de l'environnement et rentable pour la prévention de l'infection par les arbovirus.

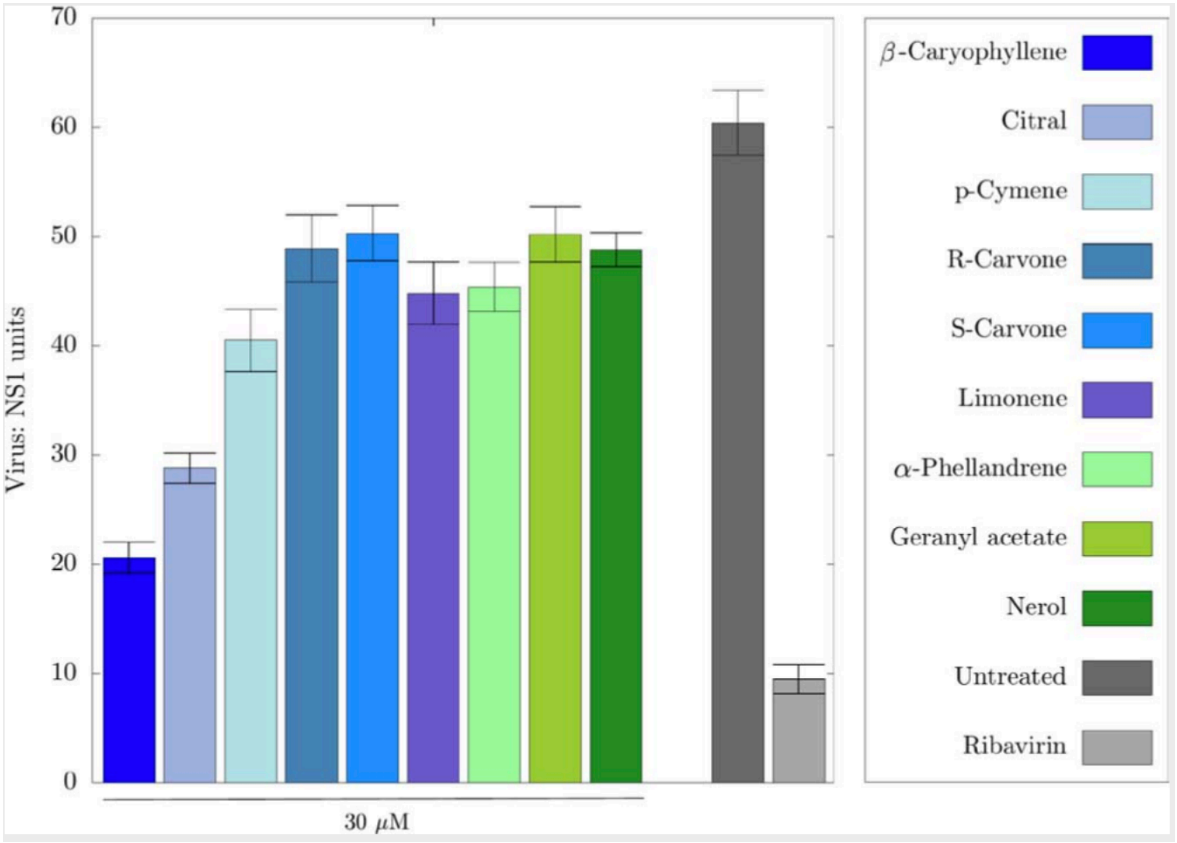


Effet comparatif des huiles essentielles sur HEK293T contre RRV.
(A)Viabilité des cellules HEK293T infectées par le RRV-T48 avec traitement par la chloroquine à la concentration de 20 µg.mL-1 et par les huiles essentielles à la concentration de 1 × CC10 24 h après l'infection; (B) Inhibition de la réplication de RRV- (activité de la luciférase) par co-traitement de chloroquine à la concentration de 20 µg.mL-1 et d'huile essentielle à la concentration 1 × CC10 ; (C) Croissance virale par dosage sur plaque sur cellules Vero. Les contrôles sont des cellules infectées par le RRV sans traitement par la chloroquine ni les huiles essentielles.

Source : Ralambondrainy *et al.,* 2018

Figure 25
Résultats comparatifs des huiles essentielles de Cymbopogon citratus (CC), Pelargonium graveolens (PG) et Vetiveria Zizanoides (VZ) sur l'effet protecteur cellulaire, sur l'inhibition de la réplication virale et sur la croissance virale

Dans l'étude de Flechas *et al*., 2018 c'est l'évaluation de l'activité antivirale de composés synthétiques, des principaux constituants des huiles essentielles ayant révélé une activité anti-dengue dans des études antérieures. Neuf composés synthétiques d'huiles essentielles ont été sélectionnés: β-caryophyllène, citral, (R) - carvone, (S) - carvone, (R) - limonène, *ρ* -cymène, l'acétate de géranyle, le nérol et l'α-phellandrène. Deux type de cellules (HepG-2 et Vero) ont été utilisés et les souches de virus DENV-1 (souche Hawaii), DENV-2 (souche NGC), DENV-3 (souche H-87) et DENV-4 (souche H-241). Les contrôles sont des cellules infectées sans traitement avec les composés aromatiques. Une série utilisant des cellules traitées avec de la Ribavirine (antiviral) a été également réalisée à titre comparatif. L'efficacité a été évaluée en déterminant le taux de la protéine antivirale NS1 (fig. 26).
Les cellules ont été préalablement incubées avec les souches virales pendant une heure, avant d'y rajouter les composées chimiques.
Dans un premier temps, le test est réalisé uniquement avec le sérotype 2 et les résultats sont repris dans le graphique suivant.

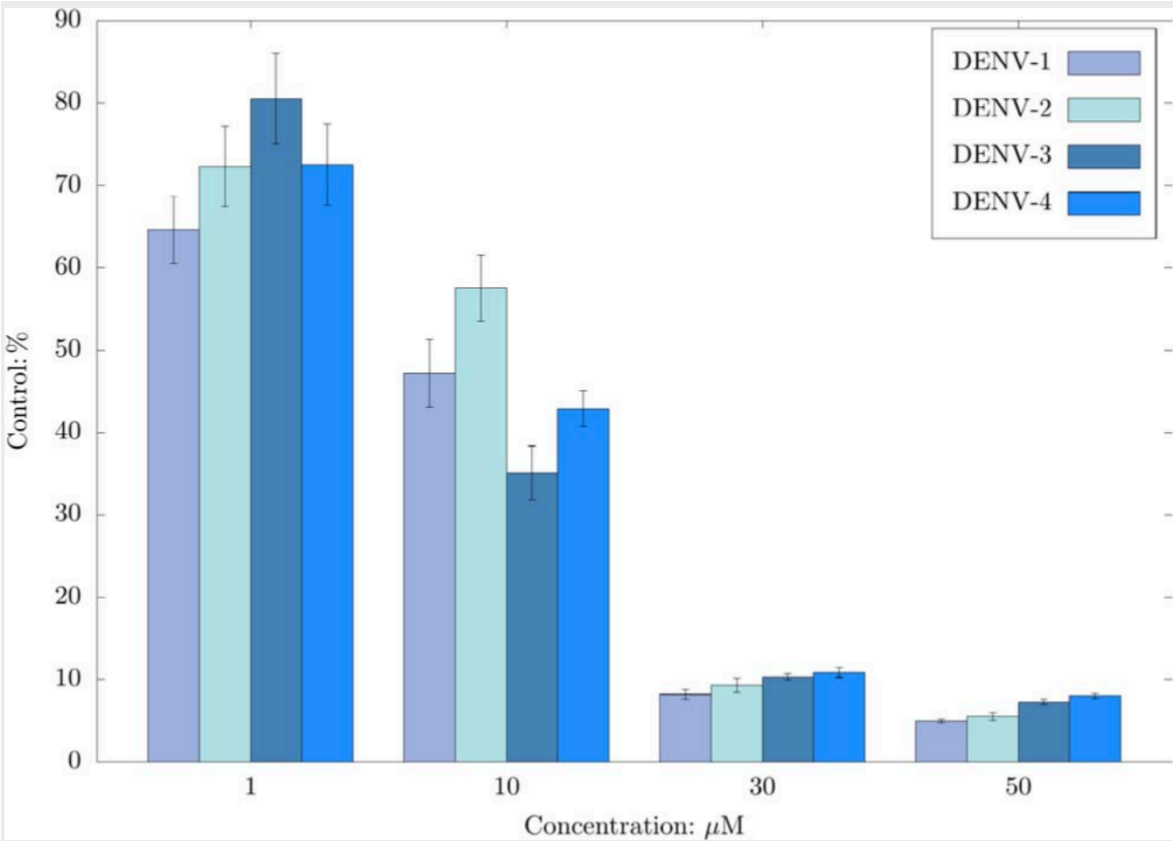


La ribavirine (100 μM) a été utilisée comme antiviral de référence. Les données sont moyennes ± SD (n = 2).

Source : Flechas *et al.*, 2018

Figure 26
Activité antivirale de composés d'huiles essentielles contre DENV-2 dans le test de réduction NS1

Ensuite, le test a été utilisé avec les 4 sérotypes, mais uniquement avec le β-caryophyllène qui s'était avéré le composé le plus efficace, avec plusieurs dosages. Dans cette étude, Le β-caryophyllène a démontré son efficacité à bloquer la réplication des quatre sérotypes du virus. Le résultat obtenu est reproduit sur le graphique suivant (fig. 27).



Source : Flechas *et al.*, 2018

Figure 27

Activité antivirale du β-caryophyllène sur les sérotypes du virus de la dengue

Une autre étude (Garcia *et al.*, 2003) démontre l'activité antiviral de l'huile essentielle locale de *Lantana grisebachii* (Lantana) contre le HSV et le DENV par inactivation directe du virus.

En conclusion, certaines huiles essentielles présentent une activité antivirale effective, y compris sur les arbovirus. Néanmoins, une utilisation orale de celles-ci semble difficilement envisageable car il y a nécessité d'atteindre une certaine concentration pour qu'elles soient efficaces sur les virus et que l'index de sélectivité soit élevé. Par contre, une application locale d'huiles essentielles choisies, sur la peau, permettrait aux composés aromatiques efficaces d'être présents dans le derme, et ainsi de limiter l'infectivité des virus qui y serait inoculés par la piqure du moustique.

3.4 Traiter les symptômes

Ce qui suit donne des indications sur ce que pourraient-être des traitements aromatiques par symptômes. Néanmoins, du fait de la complexité des mécanismes de pathogénèse des arbovirus étudiés dans ce mémoire, il convient d'appliquer les principes de précautions durant la phase aigüe de la maladie dans

l'attente d'une confirmation par des études cliniques de l'innocuité des synergies aromatiques.

1. Fièvre

La fièvre est un symptôme commun à un grand nombre de maladies notamment infectieuses. Cependant, il n'est pas toujours urgent de faire baisser la fièvre si elle ne dépasse pas les 39°c (à affiner en fonction de l'âge et de l'état du patient) car elle est utile pour lutter directement contre les virus par l'augmentation de la température. Elle provoque également une l'augmentation du rythme cardiaque et de la vitesse de circulation du sang ce qui favorise les dynamiques de défenses de l'organisme.

Un antipyrétique n'est donc pas toujours nécessaire en première intention. Dans les cas des arboviroses qui nous concerne dans ce travail seul du paracétamol en allopathie est envisageable. En effet, il faut absolument éviter la prise d'aspirine, d'ibuprofène et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont totalement proscrits en période de virémie causée pour une arbovirose de type dengue ou virus Zika (ce qui est moins majeur pour le chikungunya) en raison du risque hémorragique.
On ne proposera donc pas de gaulthérie pour faire baisser la fièvre.

Pour agir sur la fièvre, qui est le plus souvent dans les arboviroses une fièvre aspécifique, on pourra, d'une part, agir sur la virémie avec des huiles antivirales comme Ravintsara ou Saro mais également avec des huiles fébrifuges comme Eucalyptus radié, Menthe des champs ou encore Clou de girofle. Le véhicule pourra être l'huile végétale de Nigelle qui a des propriétés immunostimulantes

Les huiles possibles contre la fièvre

- HE de *Cinnamomum camphora* (Ravintsara)
- HE de *Cinnamosma fragrans* (Saro) (Behra *et al.*, 2009)
- HE *Mikania Cordata* (Liane raisin) (Siddiqui *et al.*, 2018)
- HE de *Mentha arvensis* (Menthe des champs) (Amabeoku *et al.*, 2009)
- HE d'*Eucalyptus radiata* (Eucalyptus radié)
- Huile végétale de *Nigella sativa* (Nigelle)

Application sur les poignets
Dilution : 5 %
Fréquence : 3 à 4 fois par jour
Toxicité limitée si dose physiologique néanmoins synergie à ne pas utiliser sur la femme enceinte et de l'enfant de moins de 7 ans, les personnes asthmatiques, épileptiques

2. Céphalées

Les céphalées sont dues à une excitabilité neuronale anormale et à l'activation de récepteurs sensibles à la douleur dans ou autour du cerveau, du crâne, de la face, des sinus ou des dents (Chirara. 2018).

Il n'existe pas de traitement curatif de la migraine. En allopathie des traitements symptomatiques s'articulent autour de deux classes thérapeutiques que sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les triptans. Le paracétamol est bien moins efficace que les AINS et les triptans et les antalgiques opiacés ne doivent pas être utilisés en raison du risque de surconsommation. En aromathérapie, on pourra proposer :

- HE *Mentha piperita* (Menthe poivrée) (riche en menthol, antalgique local) (Göbel *et al.,* 2016)
- HE *Lavandula angustifolia* (Lavande vraie) dont la teneur élevée en linalol lui confère des propriétés vasodilatatrices et hypotensives. (Sasannejad, 2012)
- HE *Mikania Cordata* (Liane raisin) (anti-nociceptive) (Siddiqui *et al*., 2018)
- Véhicule : HV *Prunus armeniaca* (noyau d'abricot)

Application sur les tempes
Dilution : 5 %
Fréquence : 3 à 4 fois par jour
Toxicité limitée si dose physiologique néanmoins synergie à ne pas utiliser sur la femme enceinte et de l'enfant de moins de 7 ans, les personnes, épileptiques (menthol)

3. Courbatures

La courbature correspond à une douleur globale du muscle qui survient de 12 à 24 heures après un exercice musculaire le plus souvent excentrique.
En ce qui concerne la physiopathologie et l'étiologie (Chanussot *et al*., 2012), la courbature se traduit par une sensation de douleur et de fatigue musculaire. L'étiologie des courbatures se discute encore dans les milieux scientifiques et on évoque plusieurs hypothèses :

1. Des petits épanchements de sang provoqués par rupture des capillaires sanguins
2. Des micro-traumatismes entraînant une lésion des cellules musculaires. Les gaines qui entourent les faisceaux de fibres comme une fine peau peuvent être soumises à de minuscules déchirures. Tout rentre dans l'ordre rapidement avec le repos et les cicatrices sont efficaces et indolores
3. Une acidose des muscles due à l'augmentation des ions H+ (ammonium)
4. Un endommagement du tissu de soutien du muscle et du tendon (aponévrose, périmysium et endomysium). Les douleurs proviendraient des fibres sensitives présentent dans les aponévroses.
5. Sous l'effet du travail musculaire excentrique, on constate une accumulation d'enzymes issus de la dégradation du tissu musculaire, notamment de la créatine kinase

Clinique : Palpation, mobilisations passives et actives douloureuses, sur l'ensemble des groupes musculaires intéressés.

Durée : 5 à 7 jours

Traitements en aromathérapie. Le choix du véhicule se fera selon la capacité de pénétration de l'huile, et/ou des propriétés intrinsèques de celles-ci. La sélection est reprise dans le tableau suivant (fig. 28) :

Nom	Nom Latin	Propriétés
HV noisette	*Coryllus avellana*	Huile pénétrante jusqu'à l'hypoderme, les muscles et la synovie. Sera utilisée des lors que l'on souhaite un véhicule pour le transport des composés aromatiques jusqu'aux sites musculaires. Très apprécié des kinésithérapeutes.
HV Calophylle	*Calophyllum inophyllum*	Anti-inflammatoire du système ostéo-articulaire et musculaire, cicatrisante, antalgique léger, tonique et protecteur des capillaires sanguins.
EL de milleperthuis	*Hypericum perforatum*	Antalgique, notamment sur les douleurs neurologiques, anti-inflammatoire. (attention : photosensibilisante).
EL d'Arnica	*Arnica montana*	Anti-traumatique, apaisante des tensions musculaires et tendineuses, activation de la circulation sanguine
HV Muscadier du Gabon	*Monodora myristica*	Anti-contracturant
HV Nigelle	*Nigella sativa*	Antalgique, anti-inflammatoires

Source : d'après Faucon, 2017

Figure 28
Courbatures et huiles végétales

Les HE à visée antalgique (anti-nociceptive)

L'huile essentielle de *Mentha piperita* (menthol), agirait par activation des récepteurs kappa-opioïdes (Galeotti *et al.*, 2002). En outre, c'est un agoniste (activateur) du récepteur TPRM8 responsable de l'effet froid. Par ce biais, elle aurait également une action analgésique, démontrée par la diminution de la douleur induite par la capsaïcine (activateur du récepteur TPRV1) (Takaishi, 2016 ; Green, 2000).

La Capsaïcine, retrouvée dans l'oleorésine de capsicum, est un agoniste sélectif du récepteur vanilloide 1 potentiel de récepteur transitoire (TRPV1). Son action est en deux temps, premièrement elle active les nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1 essentiellement représenté par les fibres C, puis elle est suivie par une phase de désensibilisation (Martinez, 2014). Elle est active à très faible dose, et habituellement utilisée à des concentrations de 0,025 à 0,075% (Dallel *et al.*, 1999).

Le camphre (HE *Rosmarinus officinalis* CT camphre) agit grâce au camphre et à l'eucalyptol en activant le TRPV1, TPRV3 et TPRM8, suivi d'une désensibilisation des nocicepteurs (Taniguchi *et al.*, 1994).

Les composés aromatiques des huiles essentielles, ayant démontré une activité anti-nociceptive sont nombreux (essentiellement constatés sur des modèles animaux), et sont repris dans certains articles de synthèse sur le sujet (Cássia da Silveira *et al.*, 2017 ; Sarmento-Neto *et al.*, 2016).

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis l'identification d'une famille de récepteurs-canaux sensibles à la température jouant un rôle très important dans le mécanisme de la douleur : la famille des TRP (*Transient Receptor Potential*) et donc de comprendre le rôle joué par un petit sous-ensemble de ces récepteurs dans les mécanismes moléculaires à l'origine de la genèse de l'information nerveuse sensorielle thermique.

Cette découverte permet d'espérer dans l'avenir, une pharmacologie puissante du traitement spécifique de la douleur en orientant les recherches sur des molécules inhibant l'expression de ces récepteurs (Fernades-Carvaja *et al*., 2012). Ces mécanismes expliquent les phénomènes de brulure suite à l'application de certaines huiles essentielles par le biais d'activation de ces récepteurs. Ainsi le thymol, le carvacrol, le camphre et la capsaïcine activent-ils les récepteurs TRPV1. Le menthol active le TRPV3, inhibe le TRPA1 et active le TRPM8, ce qui provoque « l'effet froid » après application sur la peau. Néanmoins, et pour certaines de ces molécules, il s'en suit une désensibilisation s'exprimant par une antalgie et mise à contribution dans la lutte contre la douleur (Vriens *et al*., 2008 ; Bharate *et al*., 2012). C'est le cas de la capsaïcine et du camphre. Ainsi, un médicament à base de capsaïcine sous forme de patch (Qutenzar®) a-t-il obtenu une AMM européenne dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques.

Les HE à visée anti-inflammatoire

L'HE de *Gaultheria procumbens* (Gaulthérie couchée) est utilisée pour son action anti-inflammatoire [17]. Son utilisation se base sur le principe actif qui constitue à 99 % cette HE, le salicylate de méthyle qui est une prodrogue et qui se transforme en acide acétylsalicylique (aspirine) anti-inflammatoire agissant sur les cyclo oxygénases. L'action de 1 ml de cette HE équivaut à 1,4 g d'aspirine. Néanmoins, comme avec les traitements allopathiques, on ne proposera pas de *Gaultheria procumbens* car c'est un traitement anti-inflammatoire de type AINS qui est totalement proscrit en période de virémie causée par une arbovirose de type chikungunya, dengue ou Zika.

On pourra en solution alternative se référer au linalol, composé retrouvé dans de nombreuses huiles essentielles, qui possède une activité anti-inflammatoire, mais également une action antalgique et anti-nociceptive. L'huile essentielle de lavande qui en contient une bonne proportion, contient également l'acétate de linalyle avec les mêmes propriétés, ce qui en fait une huile essentielle de choix dans la gestion de la douleur. Les aldéhydes terpéniques (ex. : citronellal : Eucalyptus citriodora (Eucalyptus citronné)) et les sesquiterpènes (ex. : caryophyllène : *Cedrelopsis grevei* (Katafray), *Piper nigrum* (Poivre noir)) possèdent également des propriétés anti-inflammatoires intéressantes.

Les HE décontractantes

L'huile essentielle de *Laurus nobilis* (Laurier Noble) agit sur le système nerveux (Sayya *et al*., 2003). Elle est régulatrice des systèmes parasympathique et sympathique. Elle permettra ici l'activation du système parasympathique et donc la mise au repos de l'organisme. Ceci conduira l'organisme à mettre en œuvre plus rapidement les processus de réparation des tissus lésés. Les propriétés antispasmodiques de l'alpha terpinéol et de l'acétate de terpényle (respectivement alcool et ester monoterpénique) inhiberont douleurs et raideurs des muscles striés par décontraction des muscles via la perturbation des échanges ioniques au niveau des synapses (jonction entre deux neurones), ce qui limitera la transmission des messages provoquant les contractions musculaires.
Les huiles essentielles à methylchavicol peuvent être utiles par leur action antispasmodique neuromusculaire (*Ocimum sanctum* (Basilic sacré), *Artemisia dracunculu*s (Estragon*), Pinus ponderosa* (Pin de Patagonie)). Le *Rosmarinus officinalis CT camphre* (Romarin CT camphre) voire la *Lavandula latifolia* (Lavande aspic) peuvent également avoir une action

4. Fatigue

En période de virémie, la fatigue est surtout liée à l'action des arbovirus sur les personnes malades. La meilleure des thérapies est donc de faire baisser la charge virale pour accélérer la guérison et atténuer la fatigue.

On peut également penser à une synergie « anti-fatigue »

- HE *Thymus vulgaris linaloliferum* (Thym à Linalol) (cette huile essentielle est neurotonique, elle stimule le système nerveux central, le bulbe et le cervelet).
- HE *Cinnamomum camphora* (Ravintsara) (neurotonique, réquilibrant général en cas de fatigue physique ou nerveuse (Faucon, 2017)
- HE *Picea mariana* (Epinette Noire) (cette huile essentielle stimule de nombreuses fonctions de l'organisme grâce à son action "cortison-like", stimulante sur les glandes surrénales, la thyroïde et légèrement l'hypophyse).
- Huile végétale *Prunus armeniaca* (noyau d'abricot)

Application sur le bas du dos, au niveau des reins
Dilution : 5 %
Fréquence : 3 à 4 fois par jour
Toxicité limitée si dose physiologique néanmoins synergie à ne pas utiliser sur la femme enceinte et de l'enfant de moins de 6 ans, les personnes ayant des problèmes thyroïdiens

5. Arthralgies

On peut utiliser les huiles essentielles anti-nociceptives et anti-inflammatoires en usage local, citées précédemment.
Quelques études sur l'homme, utilisant les huiles essentielles dans le traitement des arthrites ont été publiées, mais celles-ci ne reprennent pas toutes les huiles essentielles ayant démontré une activité antalgique et/ou anti-inflammatoires

citées précédemment. Parmi celles qui ont été utilisées, on peut relever entre autre les huiles essentielles de *Piper nigrum* (Poivre noir), *Eucalyptus citriodora* (eucalyptus citronné), *lavandula angustifolia* (lavande vraie), *Mentha piperita* (menthe poivrée) en usage local (Buckle, 2015).

Une approche intéressante serait d'utiliser de manière conjointe à l'application locale, la voie inhalée. La plus citée étant *Lavandula angustifolia* (Lavande vraie) qui a démontré une certaine activité notamment sur des douleurs post-opératives, mais d'autres tel que *Rosmarinus officinalis* (Romarin), *Cananga odorata* (Ylang Ylang), *Rosa damascena* (Rose de Damas), *Aloysia triphylla* (Verveine citronnelle) (Buckle, 2015). Le mécanisme d'action n'est pas connu, mais il semblerait que ces huiles essentielles n'aient pas directement une action antalgique, mais agiraient sur la perception qu'aurait le patient sur la douleur (Jeffrey *et al*., 2004, Sakurada *et al.*, 2016).

Association synergique en local comprenant :
- **Huiles anti-nociceptives**
Rosmarinus officinalis ct camphre ou
Mentha piperita (si articulation chaude)
- **Huiles anti-inflammatoires**
Copaifera officinalis L. (+ inhibition de la réplication virale)
- **Véhicule anti-inflammatoire / atteinte de la synovie**
HV Callophyllum inophylum
HV Coryllus avellana
Application sur les articulations douloureuses
Dilution : 10%
Fréquence : 3 à 4 fois par jour
Toxicité : Ne pas utiliser sur la femme enceinte et de l'enfant de moins de 6 ans ou chez les personnes avec des antécédents de crises convulsives
Par VO:
- *Lavandula angustifolia* 75mg
- HV *Nigella sativa* 200 mg

Par capsule.
1 capsule 3 fois par par jour (Adulte)

3.5 Sans traitement aromatique avéré

Pour les symptômes suivant, conjonctivite, rashs, adénopathie, douleurs rétro-oculaires, leucopénie et thrombopénie, nous n'avons pas trouvé de littérature scientifique qui soutiennent de façon clinique les effets de l'aromathérapie.

Conclusion

Au terme de ce mémoire nous allons revenir sur quelques faits saillants. Tout d'abord nous aimerions aborder les limites méthodologiques de ce travail qui n'est pas un mémoire de recherche au sens clinique du terme. En effet, pour cela il aurait fallu que nous l'ayons intégré à un programme de recherche ce qui n'était pas possible eu égard aux délais de réalisation du mémoire, à la complexité et, aux compétences requises pour ce genre de travail de recherche.

Nous avons donc travaillé à partir d'une revue bibliographique poussée sur la base principalement d'articles scientifiques publiés dans des revues académiques internationales. Nous avons ainsi mobilisé plus de 170 références répertoriées dans ce travail. Ces références sont dans les tous cas citées et parfois un plus détaillées mais nous n'avions pas vocation à toutes les analyser dans le détail de leur contenu. En effet, ce mémoire reste un travail pour le support d'un DU et il ne constitue pas, dans la forme comme dans le fond, une thèse de doctorat. Néanmoins, bien que basé sur un travail bibliographique, nous avons été confrontés au nombre parfois limité d'études cliniques validées par des publications scientifiques. Cela souligne le vaste champ d'investigation clinique que représente l'étude des arboviroses en aromathérapie.

Le corollaire de cela, est qu'il faut être extrêmement prudent quant à l'emploi des huiles essentielles lors des pathologies liées aux arboviroses. En effet, le principe de précaution s'impose dès lors que des lacunes sur la pathogénèse des arbovirus sont patentes. De la même manière, l'action des huiles essentielles sur les arboviroses n'étant pas toujours étayée par des études cliniques, il convient de limiter leur emploi dans l'attente d'approfondissements méthodologiques et cliniques.

Notre contribution à l'étude de l'aromathérapie se situe notamment dans l'originalité de notre sujet qui n'a été que partiellement exploré à ce jour. Les arboviroses, problème de santé publique, se présentent comme une préoccupation croissante des États dans le monde. Les arboviroses et leurs vecteurs (*Aedes*) sont en effet en phase d'expansion et la dengue, le chikungunya et le virus Zika, sont trois cas emblématiques de la montée en puissance de l'incidence de ces maladies et de leurs conséquences sanitaires, économiques et sociales (chapitre 1). Le sujet n'est pas simple de par la complexité des mécanismes de pathogénèse et de par la plasticité génétique des arbovirus (chapitre 2). De plus, la prévention (controverse autour du vaccin contre la dengue ainsi que l'absence d'antiviraux spécifiques aux arboviroses) et les traitements allopathiques symptomatiques sont limités. Dans ce contexte, l'aromathérapie pourrait, sous certaines conditions, apparaître comme une alternative crédible notamment dans sa composante de lutte anti-vectorielle et prophylactique ; c'est ce que nous nous sommes attachés à étudier dans ce mémoire (chapitre 3).

Nous aurions également aimé développer un aspect plus qualitatif qui est celui des retentissements psychologiques des patients pendant la phase aigüe et éventuellement chronique de la maladie. Ces aspects pourront faire l'objet

d’études ultérieures. Dans la perspective de prolonger ce mémoire, il nous semblerait fécond également d’explorer la possibilité d’utiliser des huiles essentielles qui présenteraient à la fois une action répulsive et une action antivirale. Cette approche novatrice est reprise dans deux publications (Ralambondrainy, 2018, Meneses, 2009). Une équipe de chercheurs de La Réunion (UMR PIMIT-CNRS) et de Paris-Sud (Inserm) travaille sur cette approche et il serait profitable d’échanger avec eux.

Références bibliographiques

Acostia-Ampudia, Y., *et al*., 2018, Autoimmune Neurological Conditions Associated With Zika Virus Infection. *Front Mol Neurosci.,* vol., 11

Amabeoku, G. *et al.,* 2009. Antipyretic and antinociceptive properties of Mentha longifolia Huds. (Lamiaceae) leaf aqueous extract in rats and mice. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 31, p. 645-649

Astani, A. *et al*., 2010. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytother Res*, vol. 24, n°5, p. 673-679.

Barba-Spaeth, G. *et al*., 2016. Structural basis of potent Zika-dengue virus antibody cross-neutralization. *Nature,* vol. 536, p. 48-53

Behra, O. *et al*., 2009. « Saro (*Cinnamosma fragans* Baillon) essential oil: Application in health and medicine » *in* Juliani, H. *et al*., *African natural plant products: new discoveries and challenges in chemistry and quality*. Washington: ACS, p. 485-494

Bernard, E. *et al*., 2010. Endocytosis of chikungunya virus into mammalian cells: role of clathrin and early endosomal compartments. *PLoS One*, vol. 5

Bharate, SS, Bharate SP., 2012. Modulation of Thermoreceptor TRPM8 by cooling Coumpounds. *ACS Chem. Neurosci*, vol. 1, n°3, p. 248-267

Billoir, F. *et al*., 2000. Phylogeny of the genus flavivirus using complete coding sequences of arthropod-borne viruses and viruses with no known vector. *J Gen Viro*l., vol. 81, p. 781-790

Blackwell, A. *et al*, 2003. The repellant and antifeedant activity of oil of Myrica gale against Aedes aegypti mosquitoes and its enhancement by the addition of salicyluric acid. *Proc. Royal Coll. Phys.*, vol. 33, p. 209-214

Brochot, A., *et al*., 2017. Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends. *Microbiologyopen*, August, vol. 6, n°4.

Buckle, J., 2015. *Clinical aromatherapy. Essential oils in Healthcare*. Elsevier - 3rd ed., 432 p.

Burke D.S. *et al*., 2006. Antibody-dependent enhancement in dengue virus infections. *J Infect Dis*., vol. 193, p. 601-603

Burt, F.J. *et al*., 2012. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*, vol. 379, p. 662-671

Cabié, A. 2016. *Les manifestations cliniques de l'infection à virus Zika*. 17ème Journées Nationales d'Infectiologie.
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2016/com/2016-jni-cabie-zika-clinique.pdf

Calba *et al*., 2018. Autochthonous chikungunya circulation in two municipalities from the Var department (France), August-September 2017. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n°24, p. 504-509

Cao-Lormeau, V. M. *et al*., 2016. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet,* vol. 387, p. 1531–1539

Cauchemez S. *et al*. (2016). Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet, v*ol. 387, p. 2125-2132

Campbell, C., 2009 . Analyses of essential and edible oils, and constituents therein, as candidate repellents for the yellow fever mosquito *Aedes Aegypti* l. (*Diptera: Culicidae*). Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for *the degree of Master of Pest Management. Simon Fraser University.*

Chanussot J-C. *et al*., 2012. *Traumatologie du sport.* Paris, Elsevier/Masson, 592 p.

Chang, K.S. *et al*., 2006. Repellency of *Cinnamomum cassia* bark compounds and cream containing cassia oil to *Aedes aegypti (Diptera: Culicidae*) under laboratory and indoor conditions. *Pest Manage. Sci*., vol. 62, p. 1032-1038

Chan K.R. *et al.,* 2016. Cross-reactive antibodies enhance live attenuated virus infection for increased immunogenicity. *Nat. Microbiol*.

Chatenoud, L. *et al*., 2012. *Immunologie* - 6e édition. Ed. Paris, Lavoisier

Charrel, R. *et alii*, 2007. *Chikungunya outbreaks. The globalization of vector borne diseases. The New England Journal of Medecine*, n°8, p. 769-771

Chastel, C., 2006, *Virus émergents, vers de nouvelles pandémies ?* Paris, Vuibert, 316 p.

Chirara, A., 2018. *Céphalée*. https://www.docvadis.fr/doc.chirara

Choochote, W. *et al*., 2007. Repellent activity of selected essential oils against *Aedes aegypti*. *Fitoterapia*, vol. 78, p. 359-364

Conde J.N. *et* al., 2017. The Complement System in Flavivirus Infections. *Front. Microbiol.,* vol. 8

Costa, L. *et al.,* 2015. The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 131, p. 135-148

Creative Biogen Technology https://www.creative-biogene.com/support/rt-pcr-protocol.html

Centers for disease control and prévention (CDC), 2018. *Current or previous local tranmission of chikungunya virus*
https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html

Dallel, R. *et al.,* 1999. Capsaïcine et douleurs. Aspect neurophysiologique et clinique. *Douleur et Analgésie,* vol. 12, p. 209-218

Das, N.G. *et al*., 1999. Field evaluation of herbal mosquito repellents. *J. Commun. Dis*., vol. 31, p. 241-245

del Angel, R.M. *et al*., 2013. Dengue Vaccines: Strongly Sought but Not a Reality Just Yet. *Plos. Pathog*., vol 9, p 1-4

De Brito C. *et al*., 2016. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop*., vol. 49, p. 668-679

de Cássia da Silveira, R. *et al*., 2017. Analgesic-Like Activity of Essential Oil Constituents: An Update*. Int J Mol Sci, vol. 18, 40 p.*

De Lamballerie, X. *et al*., 2008. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis.* vol. 6, p. 837-839

Deeba, F., *et al*., 2016. Chikungunya virus: recent advances in epidemiology, host pathogen interaction and vaccine strategies. *Pathogens and Disease*, vol. 74

De Paula SO *et al*., 2004. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis*. Braz J Infect Dis*., vol. 8, p. 390-398

Dias, C. *et al*., 2014. Essential oils and their compounds as *Aedes aegypti* L. (*Diptera: Culicidae*) larvicides: review. *Parasitol Res.,* vol. 113, p. 565-592

Duong V. *et al*., 2015, Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes, *PNAS*, vol. 112, p 14688-14693

ECDP, European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. Exotic mosquitoes: Distribution maps Stockholm. [cited 2018 Nov 4]. https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps

Endy, T.P. *et al*., 2004. Relationship of preexisting dengue virus (DV) neutralizing antibody levels to viremia and severity of disease in a prospective cohort study of DV infection in Thailand. *Timothy JID*

Fagherazzi-Pagel, H., 2012. *Maladies émergentes et réémergentes chez l'homme*. Paris, CNRS, 98 p.

Faucon, M, 2017. Choix des huiles végétales *in Traité d'aromathérapie scientifique et médicale*. Paris, Sang de la terre, p. 294-295

Fernades-Carvaja, A, *et al*., 2012. New strategies to Develop Novel Pain Therapies : Adressing Thermoreceptors from different Points of View. *Pharmaceuticals*, vol.*5*, p. 16-48

Flechas, M.C. *et al*., 2018. Evaluation of in vitro Antiviral Activity of Essential Oil Compounds Against Dengue Virus. *Pharmacogn J.,* vol.10, p. 55-59

Fontenille, D. *et al*., 2006. Le tour du monde d'un moustique. *Sciences au sud, le journal de l'IRD*, n°34, mars-avril, p. 3

Fortes, C. *et al.,* 2011. Cancer risks from residential exposure to pesticides. *Encyclopedia of Environmental Health*, Elsvevier, p. 489-497

Fournet *et al*., 2018. *Chikungunya, dengue and Zika virus infection surveillance in mainland France, 2017*. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n°24, p. 494-503

Fritzell, C. *et al*., 2018. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide. *PLoS Negl Trop Dis.* , vol. 16

Galeotti, N. *et al*., 2002. Menthol: a natural analgesic compound. *Neuroscience letters*, vol. 3, p. 145-148

Ganesan V.K. *et al*., 2017. Chikungunya Virus: Pathophysiology, Mechanism, and Modeling. *Viruses*, vol. 9

Ganu, M.A. *et al*., 2011. Post-chikungunya chronic arthritis-our experience with DMARDs over two year follow up. *J. Assoc. Physicians India*, vol. 59, p. 83-86

Gao, D. *et al*., 2016. Prevention and control of Zika as a mosquito-vorne and sexually trans- mitted disease: a mathematical modeling analysis. *Sci. Rep*., vol. *6*

Garcia, C.C. *et al*., 2003. Virucidal activity of essential oils from aromatic plants of San Luis, Argentina. *Phytother Res*., vol.17, p 1073-1075

Garozzo, A., 2009. *In vitro* antiviral activity of Melaleuca alternifolia essential oil. *Lett Appl Microbiol, vol. 49*, p. 806-808

Giacomini, T. *et al*., 1995. La diffusion anthropique des arthropodes vecteurs de maladie dans le monde. *Cahiers santé*, n° 5, p. 293-298

Gillij, Y.G. *et al*., 2008. Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing in Argentina. *Bioresour. Technol*., vol. 99, p. 2507-2515

Göbel, H. *et al*., 2016. Peppermint oil in the acute treatment of tension-type headache. *Schmerz*, vol. 30

Goëb *et al*., 2010 (réédité en 2016). *Huiles essentielles*. Editions Ravintsara, 128 p.

Green, B. *et al*., 2012. Piperidine alkaloids : human and food animal teratogens. *Food and chemical toxicology*, vol. 50, p. 2049-2055

Green, B. *et al*., 2000. Menthol desensitization of capsaicin irritation: evidence of a short-term anti-nociceptive effect. *Physiology & behavior*, vol.6, p. 631-639

Gross, A.D. *et al*., 2017. Essential oils enhance the toxicity of permethrin against *Aedes aegypti* and *Anopheles gambiae. Med. And Vet. Entomology.* vol. 31, p. 55-62

Guzman M.G. *et al*., 2010. The complexity of antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. *Viruses*, vol. 2, p. 2649-2662

Guzman M.G. *et al.,* 2002. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis*., vol. 6, p. 118-124

Guzman, M.G *et al*., 2015. Dengue. *The Lancet*, vol. 385, p. 453-465

Halstead, S.B. *et al*. 1970. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J. Biol. Med*., vol. 42, p. 311-328

Halstead, S.B., 1979. In vivo enhancement of dengue virus infection in rhesus monkeys by passively transferred antibody. *J. Infect. Dis*., vol.140, p. 527-533

Halstead, S.B. *et al*., 1983. Original antigenic sin in dengue. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 32, p. 154-156

Haddow, A.D. *et al*., 2012. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis*., vol. 6

Hamel, R. *et al*. 2015. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J. Virol*., vol. 89, p. 8880-8896.

Haute autorité de santé (HAS), 2013a. *Diagnostic biologique direct précoce de la dengue par détection génomique du virus avec RT-PC*R. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/rapport_dengue_vd.pdf

Haute autorité de santé (HAS), 2013b. *Diagnostic biologique direct précoce du chikungunya par détection génomique du virus avec RT-PCR*. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/texte_court_chikungunya_vd.pdf

Haute autorité de santé (HAS), 2009. *Détection de l'antigène NS1 de la dengue.* Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine

Haut conseil de la santé publique (HCSP), 2011. *Stratégie de diagnostic biologique de la dengue*. Paris

Hawman, D.W. *et al*.,2013. Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. *J. Virol*., vol. 87, p. 13878-13888

Huang, H.W., *et al*., 2016. Clinical significance of skin rash in dengue fever: A focus on Huang, H.W., *et al*., 2016. Clinical significance of skin rash in dengue fever: A focus on discomfort, complications, and disease outcome. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, v*ol. 9, p. 713-718

Hummelbrunner, L.A. *et al*., 2001. Acute, sublethal, antifeedant and synergistic effects of monoterpenoid essential oil compounds on the tobacco cutworm, *Spodoptera litura (Lep. Noctuidae). J. Agric. Food Chem*., vol. 49, p. 715-720

INVS, 2018, *Chikungunya, dengue et zika. Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2018*
http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Donnees-epidemiologiques/France-metropolitaine/Chikungunya-dengue-et-zika-Donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-France-metropolitaine-en-2018

INPES, 2015, Infection à Zika. Etat des connaissances au 28 décembre 2015 http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1708.pdf

Jaenson, T.G. *et al.*, 2006. Evaluation of extracts and oils of mosquito (Diptera: Culicidae) repellent plants from Sweden and Guinea-Bissau. *J. Med. Entomol.*, vol. 43, p. 113-119

Jantan, I *et al.*, 1998. Development of environment-friendly insect repellents from the leaf oils of selected Malaysian plants, ASEA. *Rev. Biodiv. Environ. Conserv.*, vol. 6, p. 1-7

Javelle, E. *et al.*, 2015. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 9, p. 1-18

Jeffrey, J. *et al.*, 2004. Sensory and Affective Pain Discrimination After Inhalation of Essential Oils. *Psychosomatic Medicines*, vol. 66, p. 599-606

Kam, Y.W. *et al.*, 2009. Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. *Microbes Infect.*, vol. 11, p. 1186-1196

Kamsuk, K. et *al.*, 2006. Effectiveness of Zanthoxylum piperitum-derived essential oil as an alternative repellent under laboratory and field applications. Parasitol. Res., vol. 100, p. 339-345

Kaplin, A. *et al.*, 2005. Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurologist,* vol. 11, p. 2-18.

Lardo, S. *et al.*, 2018.The Autoimmune Mechanism in Dengue Hemorrhagic Fever . *Acta Med Indones, v*ol. 50, p 70-79.

Lee, MY., 2018. Essential oils as repellents against arthropods*. Biomed Research International,* 9 p.

Legeay, S. *et al.*, 2018. Unusual modes of action of the repellent *DEET* in insects highlight some *human* side effects. *European Journal of Pharmacology,* vol. 825, p. 92-98

Lemant, J., *et al.*, 2008. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med.,* vol. 36, p. 2536-2541

Loos, S. *et al.*, 2014. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*, vol. 44, p. 302–307

Mallet, H.P. *et al.*, 2015. Bilan de l'épidémie à virus Zika survenue en Polynésie française entre octobre 2013 et mars 2014. *Bull Epidemiol Hebd.*, vol. 20-21, p. 368- 373

Martín-Acebes, A. *et al.*, 2018. Antibody-Dependent Enhancement and Zika: Real Threat or Phantom Menace*? Front Cell Infect Microbiol.*, vol. 8

Liu, C.H. *et al.*, 2006. Repellent and insecticidal activities of essential oils from *Artemisia princeps* and *Cinnamomum camphora* and their effect on seed germination of wheat and broad bean. *Bioresour. Technol.*, vol. 97, p. 1969-1973

Martinez, V., 2014. *La douleur neuropathique postopératoire*. Le congrès Médecins. Conférence d'essentiel, 10 p.
http://sfar.org/wp-content/uploads/2014/04/25_Martinez.pdf

Meneses, R. *et al.*, 2009. Inhibitory effect of essential oils obtained from plants grown in Colombia on yellow fever virus replication in vitro. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. vol. 8

Miner, J.J. *et al.,* 2017. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. *Cell Host Microbe*, vol. 21, p 134-142

Misni, N. *et al.*, 2017. Repellent effect of microencapsulated essential oil in lotion formulation against mosquito bites. *J Vector Borne Dis.,* vol. 54, p. 44-53

Muller, G.C. *et al*., 2009. Efficacy of the botanical repellents geraniol, linalool, and citronella against mosquitoes. *J Vector Ecol*, vol. 34, p. 2-8

Murthy, JM., 2010. Neurological complication of dengue infection. *Neurol India*, vol. 58, p. 581-584.

Mustafa, M.S. *et al*., 2015. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): a new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India*., vol. 71, p. 67-70

Naseem, S. *et al.*, 2016. Mosquito management: A review. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, vol. 4, p. 73-79

Navayan, A. *et al.*, 2017. Evaluation of the Mosquito Repellent Activity of Nano-sized Microemulsion of *Eucalyptus globulus* Essential Oil Against *Culicinae*. *Nat Pharm Prod*., vol. 12

Nentwig, G., 2003. Use of repellents as prophylactic agents. *Parasitol. Res*., vol. 90, p. 40-48

Nerio, L. S. *et al*., 2010. Repellent activity of essential oils: A review. *Bioresource Technology,* vol.101, p. 372–378

Ng L.C. *et al*., 2010. Tracing the path of chikungunya virus evolution and adaptation. *Infect. Genet. Evol.,* vol. 10, p. 876-85

Nikakhtar, Z. *et al*., 2018. The efficacy of vaginal suppository based on myrtle in patients with cervicovaginal human papillomavirus infection: A randomized, double-blind, placebo trial. *Phytother Re*s., vol. 32, p. 2002-2008

Najioullah, F. *et al*., 2012, Diagnostique sérologique de la dengue. *Virologie*, vol. 16, p. 18-31

Norris, E. *et al*., 2018a. Rapid Immobilization of Adult *Aedes aegypti* Caused By Plant Essential Oils At Sublethal Concentrations. *Journal of the American Mosquito Control Association*, vol. 34, p. 210-216

Norris, E. *et al*., 2018b. Plant Essential Oils Enhance Diverse Pyrethroids against Multiple Strains of Mosquitoes and Inhibit Detoxification Enzyme Processes**.** *Insects*, vol. 132

Nuchuchua, O. *et al*., 2009. *In vitro* characterization and mosquito (*Aedes aegypti*) repellent activity of essential-oils-loaded nanoemulsions. *AAPS PharmSciTech*., vol. 10, p. 1234-1242

Ocazionez, R.E. *et al*. 2010. Virucidal activity of Colombian Lippia essential oils on dengue virus replication *in vitro*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, vol. 105, p. 304-309

Omolo, M. O. *et al* ., 2004. Repellency of essential oils of some Kenyan plants against Anopheles gambiae. *Phytochemistry*, vol. 65, p. 2797-2802

Oyedele, A. O. *et al*., 2002. Formulation of an effective mosquito-repellent topical product from Lemongrass oil. *Phytomedicine*, vol. 9, p. 259-262

Organisation mondiale de la santé (OMS), 2017. *Chikungunya France.* http://www.who.int/csr/don/25-august-2017-chikungunya-france/fr/

Organisation mondiale de la santé (OMS), 2016. *Les 10 principales causes de mortalité*. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index1.html

Organisation mondiale de la santé (OMS), 2014. *Dengue, countries or areas at risk, 2013.* http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_DengueTransmission_ITHRiskMap.png

Organisation mondiale de la santé (OMS), 2013. *Guide pour la prise en charge clinique de la dengue*. https://www.who.int/denguecontrol/resources/dengue-management/fr/

Orsenna, E. *et al*., 2017. *Géopolitique du moustique*. Paris, Fayard, 288 p.

Patience, G.S. *et al*., 2018. Sustainable manufacture of insect repellents derived from *Nepeta cataria. Nature - Scientific Reports*, vol. 8

Park *et al*., 2005. Monoterpenes from thyme (*Thymus vulgaris*) as potential mosquito repellents. *J. Am. Mosq. Control Assoc*., vol. 21, p. 80-83

Pliego Zamora, Z.A. *et al.,* 2016. The *in vitro and in vivo* antiviral properties of combined monoterpene alcohols against West Nile virus infection. *Virology*, vol. 495, p 18-32`

Pohlit, A.M. *et al*., 2011. Patent literature on mosquito repellent inventions which contain plant essential oils--a review*. Planta Med*., vol. 77, p. 598-617

Rajapakse, S., *et al*., 2010. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*., vol. 104, p. 89-96

Ralambondrainy, M. *et al*., 2018. *In vitro* comparison of three common essential oils mosquito repellents as inhibitors of the Ross River virus. *J.PLoS One*, vol.17

Ramful, D. *et al*., 2007. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J*., vol. 26, p. 811-815

Rathore A.P.S *et al*., 2018. Immune responses to dengue virus in the skin. *Open boil*., vol. 8

Reegan, A. *et al*., 2014. Synergistic effects of essential oil-based cream formulations against *Culex quinquefasciatus* Say and *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *Journal of Asia-Pacific Entomology*, vol. 17, p. 327-331

Robin S, *et al., 2009.* Severe bullous skin lesions associated with chikungunya virus infection in small infants. *Eur J Pediatr*, vol. 169, p. 67-72.

Roques, P. *et al*., 2018. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses*, vol.10

Roy, S. *et al*., 2015. Evaluation of antiviral activity of essential oil of Trachyspermum Ammi against Japanese encephalitis virus. *Pharmacognosy Res.* vol. 7, p 263-267

Saikia, S. *et al*., 2018. Antiviral compound screening, peptide designing, and protein network construction of influenza a virus (strain a/Puerto Rico/8/1934 H1N1). *Drug Development Research*.

Sakurada, S. *et al*., 2016. Rational Basis for the Use of Bergamot Essential Oil in Complementary Medicine to Treat Chronic Pain. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, vol. 16

Sarmento-Neto, JF, do Nascimento, LG, Bezerra Felipe, CF, de Sousa, DP, 2016. Analgesic Potential of Essential Oils. *Molecules,* vol. 23, 20 p.

Sasannejad, P. *et al*., 2012. Lavender essential oil in treatment of migraine heache. *Eur Neurol*, vol. 67, p. 288-291

Sayya M. *et al*., 2003. Analgesic and anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of Laurus nobilis Linn. *Phytother Res*, vol. 17, n°7, p. 733-736.

Schilte, C. *et al*., 2013. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study**.** *PLoS Negl. Trop. Dis*., vol. 7

Siddiqui, S. *et al.,* 2018. Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyretic potential of *Mikania cordata* (Burm. f.) Robinson in experimental animal model. *Saudi J Biol Sci,* vol. 25, p 1049-1055

Simon, F. *et al*., 2015. French guidelines for the management of chikungunya. *Médecine et maladies infectieuses,* vol. 45, p. 243-263

Simon, F. *et al*., 2007. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine*, vol. 86, p. 123-137

Simon-Lorière, *E. et al*., 2017. Increased adaptative immune responses and proper feedback regulation protect against clinical dengue. *Sci. Transl. Med.,* vol. 30, p. 1-13

Sharma, R. *et al*., 2018. Therapeutic potential of Citronella Essential Oil: a review. *Curr Drug Discov Technol*.

Sissoko, D. *et al*., 2009. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl. Trop. Dis*., vol. 3

Solignat, M. *et al*., 2009. Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus. *Virology*, vol. 393, p. 183-197

Songkro, S. *et al*., 2012. Effects of Glucam P-20, Vanillin, and Fixolide on Mosquito Repellency of Citronella Oil Lotions. *J. Med. Entomol.* Vol. 49, p. 672-677

Sourisseau, M., C. *et al*., 2007. Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog*., vol. 3

Suroowa, S*. et al*., 2016. Management and Treatment of Dengue and Chikungunya - Natural Products to the Rescue. *Comb Chem High Throughput Screen*, vol. 19, p. 554-564

Tabari, M.A. *et al*., 2017. Toxicity of β-citronellol, geraniol and linalool from Pelargonium roseum essential oil against the West Nile and filariasis vector Culex pipiens (*Diptera: Culicidae*). *Res Vet Sci*., vol. 114, p. 36-40

Taglioni, F., 2019. Zika et autres arboviroses. A paraître *in* Fleuret, S. *et al. Abécédaire de géographie de la santé*, Paris, Editions matériologiques

Taglioni, F. *et al*., 2009. L'environnement socio-spatial comme facteur d'émergence des maladies infectieuses. Le chikungunya dans l'océan Indien. *Echogéo.* http://echogeo.revues.org/index11168.html

Takaishi, M. *et al.,* 2016. Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermosensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. *J Physiol Sci*, vol. 66, p. 143-155

Takasaki T. *et al*., 2002. Evaluation of dengue IgM detection tests using sera from patients with autoimmune diseases. *J Virol Methods*, vol. 102, p. 61-66

Tang, H. *et al*., 2016. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*., vol. 18, p. 587-590

Tang, W. *et al*., 2017. Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview. *Chemosphere*, vol. 191, p. 990-1007

Taniguchi Y. *et al*., 1994. Antinociceptive effects of counterirritants. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, vol. 10, p. 433-446

Taubitz, W., *et al*., 2007. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis*., vol. 45

Tawatsin, A. *et al.*, 2001. Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. J. *Vector Ecol*., vol. 26, p. 76-82

Thiberville, S.D. *et al*., 2013. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Research*, vol. 99, p. 345-370

Toma, B. *et al*., 2003, Qu'est ce qu'une maladie émergente ? *Epidémiologie et santé animale*, n°44, p. 1-11

Turmel JM, *et al*., 2016. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *Lancet Lond Engl*.

Vazeille, M. *et al*, 2008. Chikungunya : a risk for Mediterranean countries ? *Acta tropica*, n°2, p. 200-202

Vriens, J. *et al*., 2008. Herbal Coumpounds and Toxins Modulating TRP Channels. *Current Neuropharmacology*, vol. 208, n° 6, p. 79-96

Wang, X. *et al*., 2016. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environmental Research*, vol. 149, p. 86-104

Yang, Y.C. *et al*., 2004. Repellency of aromatic medicinal plant extracts and a steam distillate to Aedes aegypti. *J. Am. Mosq. Control Assoc*. vol. 20, p. 146-149.

Zellweger, R. ; Cano, J. ; Mangeas, M. ; Taglioni, F. *et al*., 2017. Socioeconomic and environmental determinants of dengue transmission in an urban setting: an ecological study in Nouméa, New Caledonia, *Plos Neglected Tropical Diseases*

Table des figures

page

Figure 1
Principales causes de mortalité dans le monde en pourcentage de la mortalité totale en 2017 4

Figure 2
Les 10 pathologies les plus mortelles dans les pays du sud et les pays du nord classés par ordre décroissant en 2015 6

Figure 3
Quelques données sur la dengue, le chikungunya et la fièvre Zika 8

Figure 4
Le chikungunya dans le monde 9

Figure 5
La dengue dans le monde 10

Figure 6
Le virus Zika dans le monde 11

Figure 7
Les Aedes porteurs du virus chikungunya, dengue et Zika dans le monde en 2018 13

Figure 8
Localisation des Aedes Albopictus en Europe en 2018 14

Figure 9
Localisation des Aedes Albopictus en France en 2018 15

Figure 10
Définitions de cas pour la surveillance du chikungunya, de la dengue et des infections à virus Zika en France métropolitaine, 2017 16

Figure 11
Pathogenèse de l'infection par le virus de la dengue en fonction de la phase de la maladie 20

Figure 12
Phases évolutives de la dengue 22

Figure 13
Représentation schématique de la dissémination virale du chikungunya 23

Figure 14
Mécanismes de persistance du virus du chikungunya et de l'inflammation des tissus chez les patients atteints d'une maladie chronique 25

Figure 15
Tropisme cellulaire et tissulaire du virus du Zika 26

Figure 16
Process du protocole RT-PCR en temps réel 29

Figure 17
Cinétique de la virémie et des marqueurs biologiques pour la dengue 30

Figure 18
Place de la PCR et de la sérologie dans le diagnostic du chikungunya en fonction du temps après l'infection 31

Figure 19
La cinétique de l'infection par le virus Zika 32

Figure 20
Propriétés antivirales des huiles essentielles sur certains arbovirus 39

Figure 21
Inactivation directe d'huiles essentielles de plantes colombiennes sur le YFV par mise en contact du virus à différentes concentrations, préalablement à l'absorption sur les cellules VERO et mise en culture sans huiles essentielles 41

Figure 22
Inactivation directe d'huiles essentielles de plantes colombiennes sur le YFV par mise en contact du virus à différentes concentrations, préalablement à l'absorption sur les cellules VERO et mise en culture avec des huiles essentielles 41

Figure 23
Activité virucide de l'huile essentielle obtenue à partir de plantes colombiennes déterminée par un test de réduction de plaque 42

Figure 24
Schéma théorique de l'activité antivirale de la CMA 44

Figure 25
Résultats comparatifs des huiles essentielles de *Cymbopogon citratus (CC)*, *Pelargonium graveolens (PG) et Vetiveria Zizanoides (VZ) sur l'effet protecteur cellulaire, sur l'inhibition de la réplication virale et sur la croissance virale* 46

Figure 26
Activité antivirale de composés d'huiles essentielles contre DENV-2 dans le test de réduction NS1 47

Figure 27
Activité antivirale du β-caryophyllène sur les sérotypes du virus de la dengue 48

Figure 28
Courbatures et huiles végétales 50

Table des matières

page

Introduction 1

Chapitre 1
Les arboviroses dans le monde : Incidence et vecteurs

1.1 Les maladies infectieuses dans le monde reculent mais ne cèdent pas 4
1.2 Les arboviroses des maladies infectieuses conquérantes 6
1.3 La dengue, le chikungunya et le virus Zika : des maladies infectieuses qui font parler d'elles 7
1.4 Les virus 12
1.5 Les vecteurs 13
1.6 Les systèmes d'alertes 16

Chapitre 2
Physiopathologie, étiologie et traitements allopathiques

2.1 Physiopathologie et étiologie 18
1. La dengue 18
2. Le chikungunya 22
3. Le virus Zika 25
2.2 Techniques de diagnostic 28
1. La dengue 29
2. Le chikungunya 30
3. Le virus Zika 31
2.3 Traitements allopathiques des symptômes 32

Chapitre 3
Les arboviroses et l'aromathérapie

A. Approches préventives
3.1 La première des préventions : la lutte anti-vectorielle 35
3.1.1 A l'échelle individuelle : le répulsif corporel est l'option de premier choix 35
3.1.2 A l'échelle de l'habitat : les insecticides et les larvicides 37
3.2 Prophylaxie des personnes susceptibles par une synergie antivirale 38

B. Approches thérapeutiques

3.3 Approche antivirale 39
3.4 Traiter les symptômes 48
1. Fièvre : 49
2. Céphalées 49
3. Courbatures 50
4. Fatigue 53
5. Arthralgies 53
3.5 Sans traitement aromatique avéré 54

Conclusion 55

Références bibliographiques 57

Table des figures 66

Table des matières 68

Résumé

Ce mémoire se propose d'aborder par l'aromathérapie les possibles moyens de prévention et les traitements pour se prémunir et accompagner les thérapies face aux arboviroses. Notre contribution à l'étude de l'aromathérapie se situe notamment dans l'originalité de notre sujet qui n'a été que partiellement exploré à ce jour. Les arboviroses, problème de santé publique, se présentent comme une préoccupation croissante des États dans le monde. Les arboviroses sont en effet en phase d'expansion et la dengue le chikungunya et le virus Zika, sont trois cas emblématiques de la montée en puissance de l'incidence de ces maladies et de leurs conséquences sanitaires, économiques et sociales (chapitre 1). Le sujet n'est pas simple de par la complexité des mécanismes de pathogénèse et de par la plasticité génétique des arbovirus (chapitre 2). De plus, la prévention et les traitements allopathiques symptomatiques sont limités. Dans ce contexte, l'aromathérapie pourrait, sous certaines conditions, apparaître comme une alternative crédible notamment dans sa composante de lutte anti-vectorielle et prophylactique ; c'est ce que nous nous sommes attachés à étudier dans ce mémoire (chapitre 3).

Nous avons mobilisé plus de 170 articles scientifiques publiés dans des revues académiques internationales. Néanmoins, il faut être extrêmement prudent quant à l'emploi des huiles essentielles lors des pathologies liées aux arboviroses. En effet, le principe de précaution s'impose dès lors que des lacunes sur la pathogénèse des arbovirus est patente. De la même manière, l'action des huiles essentielles sur les arboviroses n'étant pas toujours étayée par des études cliniques, il convient de limiter leur emploi dans l'attente d'approfondissements méthodologiques et cliniques.

Mots-clés : Arboviroses, Dengue, Chikungunya, virus Zika, Aromathérapie

Abstract

This university diploma thesis aims to approach through aromatherapy the possible means of prevention and treatments to protect and support therapies against arboviruses. Our contribution to the study of aromatherapy lies in the originality of our subject, which has only been partially explored to date. Arboviruses, public health problem, is a growing concern of governments around the world. Arboviroses are in the expansion phase and dengue, chikungunya and Zika virus, are three cases that are emblematic of the rise in the incidence of these diseases and their health, economic and social consequences (chapter 1). The subject is not simple because of the complexity of pathogenesis mechanisms and the plasticity of arboviruses (chapter 2). In addition, symptomatic allopathic prevention and treatment are limited. In this context, aromatherapy could, under certain conditions, appear to be a credible alternative, especially in its vector control and prophylactic component; this is what we have endeavoured to study in this paper (chapter 3).

We have mobilized more than 170 scientific references published in international academic journals. Nevertheless, it is necessary to be extremely careful when using essential oils for pathologies related to arboviruses. Indeed, the precautionary principle is necessary when gaps in the pathogenesis of arboviruses are evident. In the same way, since the action of essential oils on arboviruses is not always supported by clinical studies, their use should be limited pending further methodological and clinical investigation.

Key words: Arboviruses, Dengue, Chikungunya, Zika virus, Aromatherapy