

Aspects zoonotiques des infections à transmission vectorielle

A.-B. Failloux ^{(1)*} & S. Moutailler ⁽²⁾

(1) Unité de recherche et expertise – Réseau « Arbovirus et insectes vecteurs », département de Virologie, Institut Pasteur, Paris, 25-28 rue du docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

(2) Unité mixte de recherche (UMR) Biologie moléculaire et immunologie parasitaires et fongiques (BIPAR), Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Institut national de la recherche agronomique (INRA), École nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA), Laboratoire de santé animale, 14 rue Pierre-et-Marie-Curie, 94701 Maisons-Alfort, France

* Auteur chargé de la correspondance : anna-bella.failloux@pasteur.fr

Résumé

Les maladies à transmission vectorielle sont avant tout des zoonoses, qui sont des maladies transmises à l'homme par l'animal. Les agents pathogènes tels que les bactéries, parasites et virus sont originellement entretenus au sein d'un cycle enzootique entre des populations de primates non humains ou autres mammifères et des vecteurs très peu anthropophiles. Des débordements de ce cycle « sauvage » sont constatés par la mise en évidence d'infections occasionnelles chez l'homme et les animaux domestiques. L'évolution des modes de vie, les incursions de l'homme dans les habitats naturels, le bouleversement de certaines pratiques agropastorales créent autant d'occasions qui rendent plus perméables les frontières entre la vie sauvage et l'homme. Enfin, certaines maladies à transmission vectorielle se sont affranchies de la nécessité d'être amplifiées chez l'animal sauvage ou domestique avant d'assurer une transmission à l'homme. C'est le cas de certaines maladies virales (la dengue et le chikungunya), qui sont à l'origine de très importantes épidémies. Par ailleurs, des bactéries du genre *Bartonella* ont réduit leur cycle de transmission au minimum, avec l'homme jouant à la fois le rôle de réservoir, d'amplificateur et de disséminateur. L'élaboration des stratégies de lutte contre les maladies à transmission vectorielle doit s'inspirer des recherches sur les mécanismes d'émergence pour comprendre comment à partir d'un cycle « sauvage », un agent pathogène devient responsable d'épidémies urbaines dévastatrices.

Mots-clés

Arthropode – Cycle enzootique – Cycle épidémique – Cycle urbain – Épidémie – Émergence – Vecteur – Zoonose.

Introduction : du cycle enzootique au cycle épidémique, du cycle épidémique au cycle urbain

Les maladies à transmission vectorielle sont responsables de 22,8 % des maladies infectieuses émergentes, et de 28,8 % de celles survenues durant cette dernière décennie (1). Cette recrudescence coïncide avec les changements climatiques observés pendant cette même période, ce qui conforte l'hypothèse de l'influence du climat dans l'émergence des maladies à vecteurs, ces derniers étant sensibles aux

conditions de l'environnement (pluies, température...). Ces maladies figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité pour l'homme et les animaux. À titre d'exemple, la dengue affecte de 50 à 100 millions de personnes chaque année avec un taux de mortalité pouvant atteindre 2,5 % (2). La fièvre de la vallée du Rift a été à l'origine d'épizooties massives touchant des animaux domestiques, 3 500 agneaux et 1 200 brebis morts en 1930 au Kenya (3). L'infection par le virus West Nile a décimé une partie de la faune aviaire du continent nord-américain et a infecté 40 000 personnes dont près de 1 700 décès sur la période 1999-2013. Le virus de l'encéphalite à tiques est responsable de la plus importante maladie neuro-invasive transmise par les tiques en Europe et en Asie, avec plusieurs milliers de cas humains par an et une mortalité pouvant

atteindre 35 % selon le sous-type impliqué (4). Leur point commun est un agent étiologique d'origine virale. On compte ainsi plus de 500 virus transmis par des arthropodes, plus communément appelés arbovirus (pour *arthropod-borne virus*), dont le quart est responsable de pathologies chez l'homme : fièvres hémorragiques, méningo-encéphalites pouvant conduire au décès du patient (5).

Les moustiques sont les premiers vecteurs d'agents infectieux pour l'homme, suivis par les tiques (6). Les tiques représentent les vecteurs qui transmettent la plus grande variété d'agents infectieux au monde (bactéries, parasites et virus), aussi bien aux hommes qu'aux animaux. Il est important de savoir qu'il n'existe pas de tiques spécifiques de l'homme, ce dernier s'infectant toujours accidentellement. Les tiques, en transmettant un très grand nombre de bactéries, de parasites et de virus sont les vecteurs privilégiés de la plupart des zoonoses dans le monde. Par exemple, la maladie de Lyme qui est liée à des bactéries du genre *Borrelia* transmises par les tiques est devenue très répandue dans les régions tempérées et notamment aux États-Unis, avec près de 300 000 nouveaux cas chaque année alors que l'Europe n'en compterait que 60 000.

Les agents pathogènes vectorisés (bactéries, parasites et virus) sont transmis entre des hôtes vertébrés par un arthropode vecteur qui en assure la transmission biologique. Parmi eux, les arbovirus sont originellement responsables de zoonoses qui exploitent des écosystèmes forestiers et ruraux très complexes faisant intervenir de nombreuses espèces vectrices majoritairement zoophiles et infectant une grande variété d'hôtes non humains. L'émergence virale coïncide avec la « capture » par un arthropode anthropozoophile (piquant à la fois l'homme et l'animal) d'un virus d'origine selvatique pour initier un cycle interhumain où l'homme devient le principal hôte amplificateur. Les anthroponoses exploitent essentiellement un environnement urbain où une seule espèce vectrice et un seul hôte vertébré, l'homme, sont acteurs de la transmission. Les arboviroses telles que la dengue ou le chikungunya se sont ainsi affranchies de la nécessité d'un cycle selvatique pour produire des épidémies. Elles ont réussi à exploiter l'environnement humain en tirant profit de la forte anthropophilie des vecteurs qui prennent des repas sanguins essentiellement sur l'homme et se développent dans des gîtes larvaires créés par l'homme. Parmi les agents pathogènes transmis par les tiques, de nombreux parasites, bactéries et virus circulent principalement en zone forestière au sein d'un cycle faisant intervenir des tiques et des animaux sauvages (rongeurs, lagomorphes, ongulés, oiseaux). Les hommes ne sont contaminés qu'accidentellement, lors de leur pénétration dans les milieux forestiers. Certaines bactéries ou parasites circulent principalement au sein des populations d'animaux domestiques et là encore, l'homme n'est contaminé qu'occasionnellement. À l'image des arbovirus infectant principalement l'homme, certaines

bactéries vectorisées par des puces ou des phlébotomes se transmettent d'homme à homme sans avoir recours à un hôte mammifère amplificateur.

Cycle enzootique avec infection accidentelle de l'homme

Les arbovirus circulent originellement dans un cycle forestier où la transmission s'effectue entre des populations de vertébrés (singes, rongeurs...) et des arthropodes zoophiles servant de vecteurs. L'homme n'est qu'accidentellement contaminé. La fièvre de la vallée du Rift, transmise par des moustiques, est principalement une zoonose survenant par poussées épizootiques lorsque certaines conditions environnementales exacerbent la pullulation des vecteurs. De même, l'encéphalomyélite équine vénézuélienne, transmise par des moustiques, endémique sur le continent américain a provoqué dans les années 1960 des centaines de milliers de décès de chevaux et de nombreux cas humains. Enfin, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, transmise par des tiques, provoque des flambées de fièvre hémorragique virale avec une très forte multiplication du virus chez les animaux (bovins, moutons et chèvres, mais sans signes cliniques), entraînant une contamination humaine avec un très fort taux de mortalité chez l'homme. Parmi les agents pathogènes transmis par les tiques, de nombreux virus, bactéries et parasites circulent principalement en zones forestières où se côtoient tiques et animaux sauvages (rongeurs, lagomorphes, ongulés, oiseaux). Les hommes ne sont contaminés qu'accidentellement, lors d'une incursion en milieux forestiers. C'est le cas notamment des bactéries responsables de la borréliose de Lyme avec des milliers de nouveaux cas répertoriés chaque année en Europe et aux États-Unis. De même, le virus de l'encéphalite à tiques est responsable de la plus importante maladie neuro-invasive transmise par les tiques en Europe et Asie, avec plusieurs milliers de cas humains par an.

Exemples de virus transmis par les moustiques/tiques

Virus de la fièvre de la vallée du Rift

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift (VFVR), décrit pour la première fois en 1931 dans la vallée du Rift au Kenya (3) appartient à la famille des *Bunyaviridae* et au genre *Phlebovirus*. Il est responsable d'épizooties affectant principalement les ruminants domestiques (bovins, ovins, caprins, buffles) et provoquant des avortements et de fortes mortalités chez les jeunes animaux. Avant 1977, la fièvre de la vallée du Rift était limitée à l'Afrique sub-saharienne et provoquait surtout des épizooties, les cas humains étant rares et sans gravité. En 1977, des épizooties massives sévissent dans le delta du Nil, où de nombreux cas humains

mortels sont recensés (7). Le virus se manifeste aussi sur l'île de Madagascar en 1990/1991 (8). En 2000, il survient en dehors du continent africain, simultanément au Yémen et en Arabie saoudite (9). L'infection chez l'homme se manifeste généralement par un syndrome grippal qui peut se compliquer en encéphalites, hépatites accompagnées de fièvres hémorragiques d'issue souvent mortelle. À la différence des autres arbovirus, le contact avec des tissus d'animaux infectés ou l'inhalation par aérosols peut être une source de contamination. Il existe un vaccin vivant atténué Smithburn essentiellement administré au bétail. En Afrique, près d'une trentaine d'espèces de moustiques appartenant aux genres *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Eretmapodites* et *Mansonia* ont été retrouvées naturellement infectées par le VFVR. Il a aussi été isolé d'autres insectes tels que les culicoïdes, les simuliés et les tiques. Le spectre d'hôtes vertébrés du VFVR est également très large. Les facteurs contribuant à amplifier le risque épidémique sont les fortes pluies accompagnant le phénomène El Niño en 1997/1998 en Afrique de l'Est ou encore la construction de barrages avec la mise en eau des barrages d'Assouan et Diama en Égypte en 1977 et le long du fleuve Sénégal en 1987. Le potentiel épidémique du VFVR est très important ; il est probable que l'arrivée d'un animal ou d'un homme infecté en phase de virémie serait suffisante pour initier la transmission vectorielle en raison du large spectre d'hôtes que ce virus est capable d'infecter.

Virus de l'encéphalomyélite équine vénézuélienne

Le virus de l'encéphalomyélite équine vénézuélienne (VEEV) est un *Alphavirus* de la famille des *Togaviridae*, endémique dans le Nouveau Monde. Le virus a été isolé pour la première fois en 1938 (10). Le cycle zoonotique en forêt tropicale fait intervenir des rongeurs comme hôtes réservoirs et des moustiques du sous-genre *Culex* (*Melanoconion*) comme vecteurs. Le virus est transmis à l'homme et aux équidés par des moustiques des genres *Psorophora* (*P. confinnis*, *P. columbiae*) et *Ochlerotatus* (*O. taeniorhynchus*, *O. sollicitans*). Il semblerait que le remplacement de certains acides aminés dans l'enveloppe virale (E2) de certaines souches enzootiques a donné lieu à une intensification de la virémie chez les chevaux, ce qui à son tour a permis l'infection des moustiques. L'homme n'est qu'accidentellement contaminé et développe un syndrome fébrile *dengue-like* très invalidant qui peut dégénérer parfois en encéphalite d'issue fatale.

Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) est due à un *Nairovirus* de la famille des *Bunyaviridae* qui provoque une fièvre hémorragique sévère chez l'homme, avec une mortalité de 10 % à 40 %. Le virus a été isolé pour la première fois en République démocratique du Congo en 1944 (11) et est présent en Afrique, en Europe, au Moyen-Orient et en Asie. Le virus est principalement transmis par les tiques

des genres *Hyalomma* (*H. marginatum* ou *H. anatolicum*), *Rhipicephalus*, *Ornithodoros*, *Boophilus*, *Dermacentor* et *Ixodes*. Les hôtes vertébrés sont des mammifères sauvages (buffles, sangliers, mouflons...) ou domestiques (bovins, caprins, ovins, équidés, camélidés) ; ces animaux sont infectés sans signes cliniques apparents (12). Seul l'homme paraît présenter des signes pathologiques lorsqu'il est infecté par le virus, ce qui signifie que seuls les cas humains survenant chez les éleveurs, les agriculteurs ou les vétérinaires permettent de détecter la présence du virus. Les humains sont infectés par les piqûres de tiques ou par contact direct avec des tissus ou du sang infectés (13). Il n'existe pas de vaccin, ni pour l'homme, ni pour l'animal. Les modifications environnementales liées aux activités humaines (états de guerre, nouvelles pratiques agropastorales...) semblent être les facteurs majeurs qui conduisent à une perturbation du cycle zoonotique créant les conditions propices à l'émergence d'épidémies. De tous les virus transmis par les tiques qui infectent l'homme, celui de la FHCC est celui dont la répartition géographique est la plus étendue, ce qui fait craindre une recrudescence de la maladie en régions tempérées et plus précisément, en Europe occidentale.

Virus de l'encéphalite à tiques

Le virus de l'encéphalite à tiques (ou *tick-borne encephalitis virus* [TBEV]) appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*. Décrit pour la première fois en 1931 en Autriche, le virus ne fut isolé qu'en 1937 en Russie (18). Dans les pays où il est présent, le virus est localisé sous forme de « foyers » plus ou moins stables définis à partir de cas humains autochtones répertoriés et/ou de sa détection au sein de tiques récoltées sur le terrain. Le cycle sauvage implique principalement les populations de tiques qui restent infectées toute leur vie (19) (*Ixodes ricinus* en Europe de l'Ouest et *I. persulcatus* en Europe de l'Est et Asie) et de micromammifères sauvages (mulots, campagnols) qui sont les réservoirs (20). Plusieurs autres espèces sauvages et domestiques ainsi que l'homme sont considérés comme des hôtes accidentels, ne développant pas ou peu de virémie et donc, non compétents pour la transmission du virus par le vecteur (21). Néanmoins, ils peuvent constituer un outil de surveillance du risque zoonotique en tant que sentinelles (22).

L'infection humaine est saisonnière, avec un pic de fréquence au printemps et en été, lié à l'activité des tiques vectrices. La zone d'endémie pour l'homme couvre la majeure partie de l'Europe orientale ainsi que la Sibérie et l'Extrême-Orient, correspondant aux trois différents sous-types de ce virus dont la répartition géographique est plus ou moins corrélée à la distribution géographique de leur vecteur. L'infection chez l'homme se manifeste généralement par un syndrome pseudo-grippal qui peut se compliquer en méningo-encéphalites plus ou moins sévères. La mortalité est comprise entre 0,5 % et 3 % pour les sous-types européen

et sibérien, mais atteint 35 % pour le sous-type extrême-oriental. Les séquelles neurologiques sont présentes dans 10 % des cas pour le sous-type européen mais sont plus élevées pour les autres sous-types (23). Chez l'homme, on note également des contaminations par ingestion de produits lactés consommés crus (fromages, lait) (24). On peut noter qu'un vaccin inactivé est disponible.

Exemple de bactéries transmises par les tiques

Borrelia burgdorferi, sensu lato

La borréliose de Lyme est due à des bactéries spirochètes appartenant au groupe des *Borrelia burgdorferi*, sensu lato. Le cycle naturel fait intervenir des tiques du genre *Ixodes* et un grand nombre d'espèces animales qui peuvent être réservoirs (rongeurs, lagomorphes, oiseaux, lézards, etc.) (14, 15). L'aire de répartition de la maladie est très étendue et coïncide avec celle de ses différents vecteurs, principalement dans l'hémisphère Nord, à savoir *Ixodes scapularis* et *I. pacificus* en Amérique du Nord (côte Est et côte Ouest, respectivement), *I. ricinus* en Europe de l'Ouest, *I. persulcatus* en Europe de l'Est et en Asie. La maladie semble cependant s'étendre à l'hémisphère Sud avec des cas humains répertoriés en Australie et en Amérique du Sud. Les animaux ou l'homme sont contaminés lors de la piqûre d'une tique infectée. Parmi les 19 espèces de borrélioses identifiées à ce jour, une seule espèce, *B. burgdorferi* sensu stricto (s.s.) est reconnue pathogène pour l'homme en Amérique du Nord, contre cinq espèces en Europe : *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, et *B. bavariensis*. On peut également noter trois autres espèces potentiellement pathogènes, *B. bissetii*, *B. lusitaniae* et *B. valaisiana*. Chez l'homme, la première manifestation clinique la plus fréquente est une inflammation cutanée, l'érythème migrant. On observe également des arthrites, des neuroborrélioses voire des manifestations cutanées tardives selon les espèces de borrélioses impliquées (16, 17).

Cycle épidémique, de l'animal à l'homme

L'émergence d'un agent pathogène à partir d'un cycle forestier correspond à la mise en contact du cycle enzootique avec l'homme et les animaux domestiques. Les préférences trophiques des vecteurs jouent alors un rôle fondamental en assurant le relais entre l'animal et l'homme. Ainsi, la fièvre jaune qui fonctionnait originellement au sein d'un cycle forestier où le virus est entretenu entre des populations de singes et des moustiques zoophiles de canopée, a subi un processus d'« urbanisation » principalement en Afrique où le virus est transmis par un moustique domestique fortement anthropophile, *Aedes aegypti*. De même, le

virus West Nile affectait principalement les oiseaux migrateurs qui jouent le rôle d'animaux réservoirs. Il est devenu l'arbovirus le plus répandu à travers le monde après les virus de la dengue. Il infecte l'homme, qui n'était jusqu'alors qu'un hôte accidentel, avec de nombreux cas mortels recensés durant cette dernière décennie en Europe (Grèce) et aux États-Unis. Enfin, l'encéphalite japonaise est l'une des viroses majeures des zones rurales du continent asiatique où elle affecte les oiseaux sauvages et les chauves-souris. Ce profil épidémiologique a été bouleversé avec la pratique de l'élevage intensif du porc qui est l'hôte amplificateur le plus efficace, facilitant le transfert du virus à l'homme vivant à proximité. De même, certaines bactéries ou certains parasites transmis par les tiques sont capables d'infecter un grand nombre d'animaux sauvages ainsi que des animaux domestiques au sein desquels ils provoquent des maladies graves. C'est le cas notamment de la bactérie *Anaplasma phagocytophilum* responsable de l'anaplasmose granulocytaire animale et humaine ou encore des parasites du genre *Babesia*. Les animaux domestiques infectés sont à l'origine de la contamination humaine par contacts rapprochés augmentant les rencontres entre les tiques et les hommes.

Exemples de virus transmis par les moustiques

Virus de la fièvre jaune

Le virus de la fièvre jaune (VFJ) appartient au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Il a été isolé en Afrique de l'Ouest en 1927. À ce jour, on a décrit sept génotypes : cinq africains et deux américains (25). En Afrique, il existe un cycle forestier où le virus est transmis entre des primates non humains et des moustiques zoophiles tels qu'*Aedes africanus*. La sortie du virus de la forêt est possible grâce à des moustiques capables de piquer l'homme (*Ae. luteocephalus*, *Ae. fuscifer*, *Ae. metallicus*, *Ae. opok*, *Ae. taylori*, *Ae. vittatus* et des membres du complexe *simpsoni*). La fièvre jaune urbaine n'est observée qu'en Afrique où la transmission interhumaine est assurée par le moustique anthropophile *Ae. aegypti*. La situation est tout à fait différente sur le continent américain, puisqu'il n'y subsiste qu'un cycle forestier où le virus circulerait entre les singes et des vecteurs selvatiques du genre *Haemagogus*. L'expansion grandissante des vecteurs *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* fait craindre le retour des épidémies de fièvre jaune urbaines en Amérique du Sud comme par le passé. Il existe un vaccin efficace et sûr, le vaccin 17D dont l'utilisation n'est malheureusement pas étendue sur toute la région endémique pour la fièvre jaune en Afrique, qui couvre 34 pays et expose 500 millions d'habitants.

Virus West Nile

Le virus West Nile (VWN) est l'un des exemples les plus impressionnants qui illustre la rapidité avec laquelle

une arbovirose a envahi les cinq continents. Isolé en Ouganda 1937, ce *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae* est maintenu dans la nature dans un cycle enzootique entre les moustiques *Culex* et plusieurs espèces d'oiseaux. Il existe sept lignées du VWN, dont la lignée 1 est la plus largement distribuée en Afrique, en Europe et dans les Amériques. À partir de 1994, le VWN regagne de l'activité dans l'Ancien Monde et révèle une pathogénicité plus importante pour l'homme et/ou les chevaux. En 1996, une épidémie éclate à Bucarest (Roumanie) avec plus de 500 cas d'encéphalite. En 1999, 40 décès sont rapportés en Russie et en 2000, huit décès sont rapportés en Israël. En 1999, le VWN a été introduit à New York, probablement par un oiseau infecté provenant du Moyen-Orient. Ce génotype NY99 s'est répandu dans toute l'Amérique. En 2002, un nouveau génotype WN02 a remplacé le précédent génotype ; WN02 présente une substitution d'acide aminé V159A dans la protéine d'enveloppe qui a facilité l'adaptation du virus aux moustiques du genre *Culex* (26). Cet exemple illustre la plasticité du génome viral qui peut contribuer à une adaptation à différents autres vecteurs dont les vecteurs anthropophiles qui revêtent un rôle essentiel dans l'émergence d'épidémies. En effet, on a isolé le VWN de plus de 70 espèces de moustiques, principalement du genre *Culex*, en particulier *Cx. pipiens* dont la forme *molestus* pique préférentiellement les mammifères.

Virus de l'encéphalite japonaise

Le virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus* ; il a été décrit pour la première fois en 1871 au Japon lors d'une épidémie d'encéphalite chez des chevaux et l'homme. Il est endémique en Asie, de la République populaire de Chine à l'Indonésie et de l'Inde aux Philippines. Ce virus comprend cinq lignées : les lignées I, II et III se retrouvent en régions subtropicales et tempérées et les lignées IV et V sont limitées à l'archipel indonésien (27). Actuellement, plus de trois milliards de personnes dans le monde vivent en zones à risque, avec une estimation de 30 000 à 50 000 cas survenant chaque année. La zone géographique où l'encéphalite japonaise est endémique s'est étendue au cours des 70 dernières années, avec la propagation du virus vers l'Ouest. Le VEJ est transmis dans un cycle zoonotique entre espèces de *Culex* (*Cx. tritaeniorhynchus*) et les porcs ou les oiseaux. L'homme n'est qu'accidentellement infecté et est considéré comme une impasse parasitaire en raison du faible niveau de virémie qu'il développe. Néanmoins, cette situation tend à changer en raison du développement de la riziculture (lieux de pullulation des vecteurs) à proximité d'élevages de porcs, les amplificateurs du virus. De ce fait, l'encéphalite japonaise ne doit plus être considérée comme une maladie exclusivement rurale, mais tend à atteindre les périphéries des villages voire des villes.

Exemples de bactéries et de parasites transmis par les tiques

Anaplasma phagocytophilum

L'anaplasmose granulocytaire humaine (AGH) ou animale est due à une petite bactérie intracellulaire stricte à coloration de Gram négative, *Anaplasma phagocytophilum*, de la famille des Anaplasmataceae (ordre des Rickettsiales). Cette bactérie est vectorisée par un grand nombre d'espèces de tiques : *I. ricinus* en Europe, *I. persulcatus* en Russie et en Asie et *I. scapularis*, *I. pacificus* et *I. spinipalpis* aux États-Unis (28). Cette maladie, décrite pour la première fois en Écosse chez le mouton en 1932, est répertoriée aussi bien chez les animaux que chez les hommes en Europe, en Asie, aux États-Unis ou en Australie. De nombreux mammifères sauvages sont naturellement infectés par cette bactérie : les rongeurs, les insectivores, les ruminants sauvages comme les chevreuils (*Capreolus capreolus*), les cerfs (*Cervus elaphus*), etc. Aux États-Unis, les ruminants domestiques semblent peu touchés alors qu'en Europe, cette bactérie infecte principalement les troupeaux (bovins, moutons, chèvres et chevaux) (29). Les premiers cas humains d'AGH ont été répertoriés aux États-Unis dans les années 90 et, depuis, le nombre de cas n'a fait qu'augmenter. Son incidence actuelle est évaluée à 6,1 cas pour un million d'habitants (30). En Europe, les premiers cas ont été décrits en Slovénie en 1997, puis dans de nombreux pays tels que la Suède, la Grèce, l'Espagne, la Russie, la France. Cependant la fréquence réelle de l'infection chez l'homme est probablement sous-évaluée au regard des chiffres élevés de séroprévalence constatés, tant aux États-Unis : de 11 % à 15 % (31) ; qu'en Europe : de 2 % à 28 % (32). Chez les ruminants domestiques, les signes cliniques vont d'une forte fièvre à une diminution de la production de lait, alors que chez les autres mammifères, les signes cliniques sont très variés mais souvent l'infection est asymptomatique. Chez l'homme, la maladie provoque une forte fièvre accompagnée de frissons, mais globalement la gravité de l'anaplasmose est faible. De rares cas mortels ont été décrits aussi bien chez l'animal (ruminants domestiques et animaux sauvages) que chez l'homme (moins de 1 % des cas) (29).

Babesia divergens, *B. venatorum* et *B. microti*

Les babésioses sont dues à des parasites obligatoires (protozoaires intraérythrocytaires) transmis par les tiques dures et capables de se multiplier chez un grand nombre d'animaux sauvages et domestiques. Cependant, seules trois espèces de *Babesia* sont transmissibles à l'homme : *B. divergens*, *B. venatorum* (ou *Babesia* EU1) et *B. microti*. Une cinquantaine de cas humains, ont été répertoriés en Europe mais ce nombre est probablement sous-estimé en raison de nombreuses formes asymptomatiques. *Babesia divergens* est un parasite de bovins transmissible à l'homme par la piqûre de la tique *I. ricinus*. C'est le parasite responsable

du plus grand nombre de babésioses humaines en Europe (33) ; il est le plus répandu en zone tempérée, et son aire de répartition ne cesse de croître. Ce parasite est également capable d'infecter des animaux sauvages tels que les ongulés ou certains rongeurs (34, 35). *Babesia venatorum*, une espèce proche phylogénétiquement de *B. divergens*, est transmise par les tiques *I. ricinus* et les chevreuils sont fortement suspectés d'en être les réservoirs. Sa détection est de plus en plus fréquente chez l'homme (36) et au sein de populations de tiques et de ruminants sauvages en zone forestière péri-urbaine (35). Enfin, *B. microti* est un parasite de rongeurs transmis par les tiques du genre *Ixodes* dont *I. ricinus* en Europe. Il est responsable de plusieurs centaines de cas humains chaque année aux États-Unis (37) mais jusqu'à présent, seul un cas humain a été répertorié en Europe (36).

Cycle urbain : implication unique de l'homme

Certains agents pathogènes se sont affranchis de la nécessité d'être amplifiés chez l'animal, sauvage ou domestique, pour assurer une transmission à l'homme. Les virus de la dengue et du chikungunya sont des exemples emblématiques de cette situation où l'homme est à la fois l'hôte réservoir, l'hôte amplificateur et l'hôte disséminateur et où le vecteur majeur est *Ae. aegypti*, strictement anthropophile et présent dans les zones urbaines, qui offrent des conditions propices à sa prolifération. La dengue est la première arbovirose en termes de morbidité et de mortalité chez l'homme, avec une situation qui s'est aggravée ces dernières décennies où une co-circulation des quatre sérotypes de dengue est observée dans quasiment toute la ceinture intertropicale. Le chikungunya, quant à lui, tend à envahir les régions tropicales avec des incursions en régions tempérées suite à une modification d'un acide aminé de l'enveloppe virale facilitant la transmission par un vecteur jusque-là plutôt discret, *Ae. albopictus*. Par ailleurs, les bactéries *Bartonella bacilliformis*, transmise par des phlébotomes et *B. quintana*, transmise par des poux de corps illustrent aussi que des bactéries sont capables de s'affranchir d'un hôte intermédiaire amplificateur animal ; on considère que l'homme est le réservoir de ces deux agents pathogènes.

Exemples de virus transmis par les moustiques

Virus de la dengue

Le virus de la dengue (VDEN) de la famille des *Flaviviridae* et du genre *Flavivirus* est responsable de la plus importante des arboviroses en termes de santé publique (38). On compte quatre sérotypes (VDEN-1 à VDEN-4) qui se subdivisent chacun en quatre à cinq génotypes. L'immunité acquise suite à l'infection par l'un des sérotypes confère une immunité protectrice contre le sérotype infectant mais

pas contre les autres sérotypes. Les formes ancestrales des VDEN circulaient au sein de cycles selvatiques entre populations de primates non humains et des moustiques de canopée peu anthropophiles. Ces cycles sont décrits en Asie et en Afrique. Les différents sérotypes de dengue responsables des épidémies actuelles auraient évolué chacun indépendamment des autres, à partir d'une souche selvatique de même sérotype. Les infections humaines sont aujourd'hui dues à des souches de VDEN ne s'amplifiant que chez l'homme, qui devient à la fois hôte réservoir, amplificateur et disséminateur. Le tableau clinique va de la forme asymptomatique, la dengue classique à la dengue hémorragique pouvant conduire au décès du malade. On compte environ 50 à 100 millions de personnes atteintes chaque année, avec un taux de mortalité pouvant atteindre 2,5 %. Alors que la dengue classique survient dans presque toute l'aire de distribution du vecteur d'écologie urbaine, *Ae. aegypti*, la dengue hémorragique est plus largement décrite en Asie du Sud-Est et en Amérique tropicale. Aujourd'hui, la situation de la dengue tend à s'y aggraver avec un taux de mortalité en nette augmentation. Cette situation semble coïncider avec les dégradations infligées à l'environnement urbain (urbanisation rapide et non planifiée des villes en voie de développement) qui favorisent la multiplication des gîtes potentiels et donc, la pullulation des vecteurs. L'Asie du Sud-Est est ainsi devenue le foyer majeur des VDEN, avec une co-circulation des quatre sérotypes décrivant une situation d'hyperendémicité. La dengue hémorragique a été décrite pour la première fois aux Philippines en 1953-1954. En absence de traitements symptomatiques spécifiques, un vaccin est en cours de développement (phase III) ; il s'agit d'un vaccin tétravalent dirigé contre les quatre sérotypes, développé par Sanofi Pasteur (39).

Virus du chikungunya

Le virus du chikungunya (VCHIK), isolé pour la première fois en Tanzanie en 1952 appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Alphavirus*. Le nom de chikungunya dérive de la langue Makondé et signifie « qui se recourbe », faisant référence aux signes cliniques des patients infectés. Trois génotypes sont décrits : est-centre-sud-africain (ECSA), ouest-africain et asiatique. Ce virus originaire d'Afrique est maintenu au sein d'un cycle forestier faisant intervenir des moustiques selvatiques du genre *Aedes*, tels qu'*Ae. furcifer*, *Ae. taylori*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. dalzieli*, *Ae. vittatus* et *Ae. africanus*, et des primates non humains (40). À la différence de ce qui se passe en Afrique, le VCHIK circule en Asie en zone urbaine avec l'intervention de moustiques domestiques du genre *Aedes* (*Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*) et l'homme comme principal hôte amplificateur. Les symptômes du chikungunya sont une forte fièvre, des atteintes articulaires, des maux de tête, des douleurs musculaires, une éruption cutanée. En 2004, le génotype ECSA du VCHIK a ré-émergé au Kenya et s'est,

par la suite, propagé pour la première fois dans la région de l'Océan Indien, provoquant des épidémies sans précédent. Dès 2006, des épidémies de chikungunya sont déclarées en Inde, en Afrique (Cameroun, Gabon, République démocratique du Congo). Depuis 2008, des souches de génotype ECSA ont circulé en Asie du Sud-Est (Malaisie, Singapour, Thaïlande, Indonésie, Birmanie et Cambodge). De façon exceptionnelle, les premiers cas autochtones ont été recensés en Europe : en Italie en 2007 et en France en 2010. Ces vagues de réémergence sont liées à une espèce vectrice, *Ae. albopictus*. Il a été démontré qu'un seul changement d'acides aminés au niveau de la glycoprotéine E1 de l'enveloppe virale est à l'origine de cette adaptation (41). Une des explications vient du fait qu'en conditions expérimentales, *Ae. albopictus* présente une compétence vectorielle accrue pour le nouveau variant du VCHIK (42, 43). En octobre 2013, les premiers cas autochtones de chikungunya ont été recensés dans la Caraïbe où *Ae. aegypti* est le seul vecteur présent assurant la transmission d'un VCHIK de génotype asiatique. Depuis, près de 40 pays d'Amérique, dont les États-Unis et le Brésil sont touchés par cette vague épidémique comptant plus d'un million de cas. Que le vecteur soit *Ae. aegypti* ou *Ae. albopictus*, tous deux très anthropophiles, le VCHIK va continuer son expansion. Il sévit aujourd'hui dans la région du Pacifique Sud (Nouvelle-Calédonie, Samoa, Tokelau, Polynésie française). Des candidats vaccins sont en cours d'étude : des vaccins chimériques contenant les protéines structurales du VCHIK couplées à la structure globale d'un autre *Alphavirus*, des vaccins à ADN basés sur des séquences consensus des gènes structuraux, des *virus-like particles* (c'est-à-dire des particules virales sans génome) capables d'induire la production d'anticorps neutralisants ou encore un vaccin composé par un vecteur dérivé du vaccin contre la rougeole exprimant un antigène du VCHIK.

Exemples de bactéries transmises par les poux, les puces et les phlébotomes

Bartonella bacilliformis et *B. quintana*

Bartonella bacilliformis, responsable de la maladie de Carrion (ou fièvre d'Oroya ou *verruca peruana*) et *B. quintana* responsable de la fièvre des tranchées sont des bactéries intracellulaires à coloration de Gram négative appartenant au sous-groupe $\alpha 2$ de la classe des Proteobacteria et au genre *Bartonella*. Plus de 30 espèces de *Bartonella* ont été isolées jusqu'à présent chez l'homme et chez les animaux domestiques et sauvages partout dans le monde. Un large panel de mammifères servent de réservoirs aux différentes espèces de *Bartonella* mais l'homme est le seul réservoir connu de *B. bacilliformis* et *B. quintana*. Ces deux bactéries ont été découvertes respectivement en 1909 et 1914 (44). La fièvre des tranchées est présente partout dans le monde alors que l'aire de répartition de la maladie de Carrion est restreinte à celle de son vecteur, à savoir les zones arides comprises entre 500 et 3000 m d'altitude de la cordillère

des Andes (Pérou, Équateur, Colombie) ainsi qu'en Bolivie, au Chili et au Guatemala. *Bartonella bacilliformis* et *B. quintana* sont transmises à l'homme par des phlébotomes de l'espèce *Lutzomyia verrucarum* et des poux du corps de l'espèce *Pediculus humanis corporis*, respectivement. La première infection est asymptomatique dans la plupart des cas, mais chez certains patients, une fièvre d'Oroya ou une fièvre des tranchées se développe lorsque les bactéries pénètrent dans les érythrocytes. Les bactéries peuvent dans certains cas coloniser des foyers secondaires tels que les tissus vascularisés au niveau du cœur, entraînant des endocardites (*B. quintana*), ou encore le foie et la rate, ou les cellules endothéliales au niveau de la peau, entraînant des éruptions cutanées (*B. bacilliformis* dans sa forme chronique : *verruca peruana*) (45). Sans traitement, les infections à *B. bacilliformis* peuvent conduire à une mortalité dans près de 40 % des cas. *Bartonella quintana* fut à l'origine de millions de cas humains chez les soldats ; aujourd'hui la maladie est considérée comme ré-émergente chez les sans-abri partout dans le monde avec des séroprévalences élevées, les formes chroniques étant faiblement réceptives aux traitements antibiotiques (44).

Conclusions

La transmission vectorielle tire son efficacité de chaque composante du système vectoriel, l'agent pathogène, l'insecte vecteur et l'hôte vertébré (réservoir, amplificateur, disséminateur) et également de leurs interactions au sein d'un environnement dont les paramètres peuvent affecter directement ou indirectement les différents acteurs. Il est admis que les génotypes de l'agent pathogène, de l'insecte vecteur et de l'hôte vertébré (que l'on peut définir globalement par la réceptivité à l'infection) conditionnent le succès de la transmission. N'importe quel agent pathogène ne peut pas être transmis par n'importe quel vecteur ni être hébergé par n'importe quel hôte, animal ou humain. Les relations qui lient l'agent pathogène au vecteur peuvent se mesurer par la compétence vectorielle (46). Néanmoins, la compétence vectorielle n'est pas seulement la résultante des effets additifs dus aux génotypes du vecteur et de l'agent pathogène, mais dépend également des interactions entre les deux génotypes (47). De même, les populations de vertébrés ne sont pas toutes égales face à l'infection, d'où des réceptivités différentes selon l'espèce ou la population géographique. Les facteurs environnementaux, quant à eux, peuvent modeler la transmission en l'exacerbant ou en la contraignant (par exemple, le développement de conditions climatiques favorables ou non à la prolifération des vecteurs ou des animaux). Le système vectoriel est complexe et il en va de même pour les stratégies de lutte.

Le plus grand risque pour la santé humaine concerne les maladies à transmission vectorielle qui sont essentiellement entretenues au sein d'un cycle urbain où une population

humaine en fortes densités crée les conditions propices à la prolifération de vecteurs essentiellement anthropophiles. Les épisodes épidémiques récents de dengue ou de chikungunya nous rappellent que le développement d'un vaccin est une priorité. Néanmoins, ces stratégies ciblant essentiellement l'homme et les animaux domestiques, le cycle selvatique subsiste dans un fonctionnement qui reste inaltéré, demeurant toujours la source de contamination pour les autres cycles en aval. De plus, certains agents pathogènes peuvent très vite s'adapter à une transmission par un vecteur anthropophile ; par exemple, un unique changement d'acides aminés dans une protéine de l'enveloppe virale peut conduire à des épidémies dévastatrices. En plus de développer des études sur les mécanismes d'émergence en alliant des approches de terrain et de la recherche fondamentale, il demeure important d'améliorer les techniques de surveillance en développant des outils qui permettent de détecter très rapidement la circulation de l'agent pathogène, d'imaginer d'autres alternatives de prévention en testant des vaccins contre les piqûres d'arthropodes, et de proposer de

nouvelles stratégies de lutte sans négliger l'amélioration des techniques déjà existantes de lutte anti-vectorielle.

Remerciements

Les auteures remercient tous les membres de l'Unité de recherche et expertise – Réseau « Arbovirus et insectes vecteurs » ainsi que les membres de l'équipe Vectotiq. Elles remercient particulièrement la Docteure Sarah Bonnet et la Docteure Muriel Vayssier pour leurs avis et discussions fructueuses. La préparation de cet article a été possible grâce à l'appui financier de l'Institut Pasteur et de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) par le biais d'un projet transversal de recherche (PTR-ChipArbo). Ces remerciements s'étendent au réseau EurNegVec COST Action TD1303, ainsi qu'au groupe « Tiques et maladies à tiques » du réseau Écologie des interactions durables.



Aspectos zoonóticos de las infecciones transmitidas por vectores

A.-B. Failloux & S. Moutailler

Resumen

Las enfermedades transmitidas por vectores son ante todo zoonosis, esto es, enfermedades que los animales transmiten al hombre. Al principio los agentes patógenos, como bacterias, parásitos o virus, prosperan dentro de un ciclo enzoótico que vincula a poblaciones de primates no humanos y otros mamíferos con vectores muy poco antropófilos. La presencia de infecciones ocasionales en el hombre y los animales domésticos evidencia que los patógenos han desbordado este ciclo «salvaje». La evolución de los modos de vida, las incursiones del ser humano en los hábitat naturales y la profunda transformación de ciertas prácticas agropastorales constituyen otros tantos factores que hacen más permeables las fronteras entre la vida salvaje y el hombre. Por último, ciertas enfermedades de transmisión vectorial se han liberado de la necesidad de pasar por una fase de amplificación en un animal salvaje o doméstico antes de ser transmitidas al hombre. Tal es el caso de algunas enfermedades víricas (como el dengue y el chikungunya) que dan lugar a muy importantes epidemias. Por otra parte, hay bacterias del género *Bartonella* que han reducido al mínimo su ciclo de transmisión, en el que el hombre cumple a la vez funciones de reservorio, de amplificador y de propagador. La elaboración de estrategias de lucha contra las enfermedades de transmisión vectorial debe fundamentarse en la investigación sobre los mecanismos de la emergencia, pues hay que entender la forma en que un agente patógeno, partiendo de un ciclo «salvaje», llega a provocar devastadoras epidemias urbanas.

Palabras clave

Artrópodo – Ciclo enzoótico – Ciclo epidémico – Ciclo urbano – Emergencia – Epidemia – Vector – Zoonosis.



Références

- Jones K.E., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L. & Daszak P. (2008). – Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, **451** (7181), 990–993. doi: 10.1038/nature06536.
- Guzman M.G., Halstead S.B., Artsob H., Buchy P., Farrar J., Gubler D.J., Hunsperger E., Kroeger A., Margolis H.S., Martinez E., Nathan M.B., Pelegrino J.L., Simmons C., Yoksan S. & Peeling R.W. (2010). – Dengue: a continuing global threat. *Nat. Rev. Microbiol.*, **8** (12 Suppl.), S7–16. doi: 10.1038/nrmicro2460.
- Daubney R., Hudson J.R. & Garnham P.C. (1931). – Enzootic hepatitis or Rift Valley fever. An undescribed virus disease of sheep, cattle and man from East Africa. *J. Pathol. Bacteriol.*, **34**, 545–579.
- Suss J. (2008). – Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007. *Eurosurveillance*, **13** (26), pii: 18916.
- Weaver S.C. & Reisen W.K. (2010). – Present and future arboviral threats. *Antiviral Res.*, **85** (2), 328–345. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.10.008.
- Toledo A., Olmeda A.S., Escudero R., Jado I., Valcarcel F., Casado-Nistal M.A., Rodriguez-Vargas M., Gil H. & Anda P. (2009). – Tick-borne zoonotic bacteria in ticks collected from central Spain. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **81** (1), 67–74.
- Gerrard S.R., Rollin P.E. & Nichol S.T. (2002). – Bidirectional infection and release of Rift Valley fever virus in polarized epithelial cells. *Virology*, **301** (2), 226–235.
- Morvan J., Rollin P.E., Laventure S., Rakotoarivony I. & Roux J. (1992). – Rift Valley fever epizootic in the central highlands of Madagascar. *Res. Virol.*, **143** (6), 407–415.
- Ahmad K. (2000). – More deaths from Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen. *Lancet*, **356** (9239), 1422.
- Weaver S.C., Ferro C., Barrera R., Boshell J. & Navarro J.C. (2004). – Venezuelan equine encephalitis. *Annu. Rev. Entomol.*, **49**, 141–174. doi:10.1146/annurev.ento.49.061802.123422.
- Woodall J.P., Williams M.C. & Simpson D.I. (1967). – Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. II. Identification studies. *East Afr. Med. J.*, **44** (2), 93–98.
- Whitehouse C.A. (2004). – Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.*, **64** (3), 145–160. doi: 10.1016/j.antiviral.2004.08.001.
- Mertens M., Schmidt K., Ozkul A. & Groschup M.H. (2013). – The impact of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus on public health. *Antiviral Res.*, **98** (2), 248–260. doi:10.1016/j.antiviral.2013.02.007.
- Gern L. (2009). – Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. *Curr. Probl. Dermatol.*, **37**, 18–30. doi:10.1159/000213068.
- Humair P. & Gern L. (2000). – The wild hidden face of Lyme borreliosis in Europe. *Microbes Infect.*, **2** (8), 915–922.
- Radolf J.D., Caimano M.J., Stevenson B. & Hu L.T. (2012). – Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat. Rev. Microbiol.*, **10** (2), 87–99. doi:10.1038/nrmicro2714.
- Stanek G., Wormser G.P., Gray J. & Strle F. (2012). – Lyme borreliosis. *Lancet*, **379** (9814), 461–473. doi:10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
- Zilber L.A. (1939). – Spring-summer tick-borne encephalitis (in Russian). *Arkhiv Biol. Nauk*, **56**, 255–261.
- Gritsun T.S., Lashkevich V.A. & Gould E.A. (2003). – Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.*, **57** (1–2), 129–146.
- Mansfield K.L., Johnson N., Phipps L.P., Stephenson J.R., Fooks A.R. & Solomon T. (2009). – Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. *J. Gen. Virol.*, **90** (Pt 8), 1781–1794. doi:10.1099/vir.0.011437-0.
- Pfeffer M. & Dobler G. (2010). – Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasit. Vect.*, **3** (1), 35. doi:10.1186/1756-3305-3-35.
- Roelandt S., Heyman P., Tavernier P. & Roels S. (2010). – Tick-borne encephalitis in Europe: review of an emerging zoonosis. *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr.*, **79**, 23–31.
- Donoso Mantke O., Schädler R. & Niedrig M. (2008). – A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Eurosurveillance*, **13** (17), pii: 18848.
- Hudopisk N., Korva M., Janet E., Simetinger M., Grgič-Vitek M., Gubenšek J., Natek V., Kraigher A., Strle F. & Avšič-Županc T. (2013). – Tick-borne encephalitis associated with consumption of raw goat milk, Slovenia, 2012. *Emerg. Infect. Dis.*, **19** (5), 806–808. doi: 10.3201/eid1905.121442.
- Barrett A.D. & Higgs S. (2007). – Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu. Rev. Entomol.*, **52**, 209–229. doi:10.1146/annurev.ento.52.110405.091454.
- Kramer L.D., Styer L.M. & Ebel G.D. (2008). – A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. *Annu. Rev. Entomol.*, **53**, 61–81. doi:10.1146/annurev.ento.53.103106.093258.
- Van den Hurk A.F., Ritchie S.A. & Mackenzie J.S. (2009). – Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis virus. *Annu. Rev. Entomol.*, **54**, 17–35. doi:10.1146/annurev.ento.54.110807.090510.

28. Rar V. & Golovljova I. (2011). – *Anaplasma*, *Ehrlichia*, and 'Candidate Neoehrlichia' bacteria: pathogenicity, biodiversity, and molecular genetic characteristics, a review. *Infect. Genet. Evol.*, **11** (8), 1842–1861. doi:10.1016/j.meegid.2011.09.019.
29. Stuen S., Granquist E.G. & Silaghi C. (2013). – *Anaplasma phagocytophilum* – a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **3**, 31. doi:10.3389/fcimb.2013.00031.
30. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) (2014). – Annual cases of anaplasmosis in the United States. Disponible en ligne : www.cdc.gov/anaplasmosis/stats/ (consulté le 3 février 2015).
31. Aguero-Rosenfeld M.E., Donnarumma L., Zentmaier L., Jacob J., Frey M., Noto R., Carbonaro C.A. & Wormser G.P. (2002). – Seroprevalence of antibodies that react with *Anaplasma phagocytophila*, the agent of human granulocytic ehrlichiosis, in different populations in Westchester County, New York. *J. Clin. Microbiol.*, **40** (7), 2612–2615.
32. Strle F. (2004). – Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int. J. Med. Microbiol.*, **293** (Suppl. 37), 27–35.
33. Hunfeld K.P., Hildebrandt A. & Gray J.S. (2008). – Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int. J. Parasitol.*, **38** (11), 1219–1237. doi:10.1016/j.ijpara.2008.03.001.
34. Chauvin A., Moreau E., Bonnet S., Plantard O. & Malandrin L. (2009). – *Babesia* and its hosts: adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. *Vet. Res.*, **40** (2), 37. doi:10.1051/vetres/2009020.
35. Rizzoli A., Silaghi C., Obiegala A., Rudolf I., Hubalek Z., Foldvari G., Plantard O., Vayssier-Taussat M., Bonnet S., Spitalska E. & Kazimirova M. (2014). – *Ixodes ricinus* and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in Europe: new hazards and relevance for public health. *Front. Public Health*, **2**, 251. doi:10.3389/fpubh.2014.00251.
36. Hildebrandt A., Gray J.S. & Hunfeld K.P. (2013). – Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*, **41** (6), 1057–1072. doi:10.1007/s15010-013-0526-8.
37. Gray J., Zintl A., Hildebrandt A., Hunfeld K.P. & Weiss L. (2010). – Zoonotic babesiosis: overview of the disease and novel aspects of pathogen identity. *Ticks Tick Borne Dis.*, **1** (1), 3–10. doi:10.1016/j.tbd.2009.11.003.
38. Vasilakis N. & Weaver S.C. (2008). – The history and evolution of human dengue emergence. *Adv. Virus Res.*, **72** 1–76. doi:10.1016/S0065-3527(08)00401-6.
39. Villar L., Dayan G.H., Arredondo-Garcia J.L., Rivera D.M., Cunha R., Deseda C., Reynales H., Costa M.S., Morales-Ramirez J.O., Carrasquilla G., Rey L.C., Dietze R., Luz K., Rivas E., Miranda Montoya M.C., Cortes Supelano M., Zambrano B., Langevin E., Boaz M., Tornieporth N., Saville M. & Noriega F. (2015). – Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N. Engl. J. Med.*, **372** (2), 113–123. doi:10.1056/NEJMoa1411037.
40. Powers A.M. & Logue C.H. (2007). – Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J. Gen. Virol.*, **88** (Pt 9), 2363–2377. doi:10.1099/vir.0.82858-0.
41. Schuffenecker I., Iteman I., Michault A., Murri S., Frangeul L., Vaney M.C., Lavenir R., Pardigon N., Reynes J.M., Pettinelli F., Biscornet L., Diancourt L., Michel S., Duquerroy S., Guigon G., Frenkiel M.P., Brehin A.C., Cubito N., Despres P., Kunst E., Rey F.A., Zeller H. & Brisse S. (2006). – Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med.*, **3** (7), e263. doi:10.1371/journal.pmed.0030263.
42. Tsarsarkin K.A., Vanlandingham D.L., McGee C.E. & Higgs S. (2007). – A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog.*, **3** (12), e201. doi:10.1371/journal.ppat.0030201.
43. Vazeille M., Moutailler S., Coudrier D., Rousseaux C., Khun H., Huerre M., Thiria J., Dehecq J.S., Fontenille D., Schuffenecker I., Despres P. & Failloux A.B. (2007). – Two chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS One*, **2** (11), e1168. doi:10.1371/journal.pone.0001168.
44. Jacomo V., Kelly P.J. & Raoult D. (2002). – Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **9** (1), 8–18.
45. Angelakis E. & Raoult D. (2014). – Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **44** (1), 16–25. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.04.006.
46. Hardy J.L., Houk E.J., Kramer L.D. & Reeves W.C. (1983). – Intrinsic factors affecting vector competence of mosquitoes for arboviruses. *Annu. Rev. Entomol.*, **28**, 229–262. doi: 10.1146/annurev.en.28.010183.001305.
47. Fansiri T., Fontaine A., Diancourt L., Caro V., Thaisomboonsuk B., Richardson J.H., Jarman R.G., Ponlawat A. & Lambrechts L. (2013). – Genetic mapping of specific interactions between *Aedes aegypti* mosquitoes and dengue viruses. *PLoS Genet.*, **9** (8), e1003621. doi:10.1371/journal.pgen.1003621.