

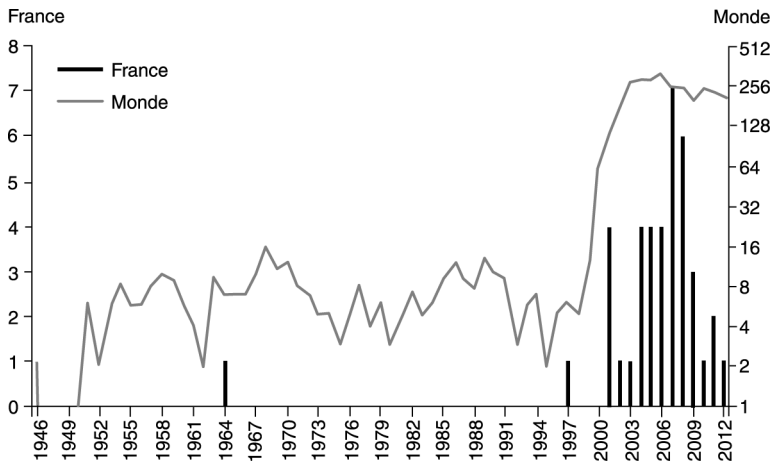
Avant-propos

Que savons-nous de la fièvre *West Nile*, si ce n'est qu'il s'agit d'une maladie transmise par des moustiques, devenue un problème majeur de santé publique aux États-Unis et sur le continent américain depuis son apparition à New York en 1999 ? Il paraît même que Alexandre le Grand, élève d'Aristote, en serait mort à son retour à Babylone en 323 avant J.C. après son périple asiatique. Qu'en est-il de la France ? Y a-t-il des cas en France et comment cette maladie s'y exprime-t-elle ? Quel est l'état de la recherche et des systèmes de surveillance dans un contexte où les peurs et angoisses du passé sont réveillées par la crainte d'une pandémie de grippe aviaire ? Et en fait, de quoi s'agit-il ?

Toutes ces questions font écho à l'actualité dans un contexte où tous les spécialistes s'accordent à dire qu'on assiste depuis une vingtaine d'années, partout dans le monde, à une recrudescence des zoonoses, ces infections transmises chez les animaux et capables de contaminer des populations humaines de plus en plus nombreuses. Comme exemple d'arboviroses émergentes, la fièvre du Nil occidental (fièvre *West Nile*) fait partie de ces zoonoses en pleine expansion qui conquiert de nouveaux territoires. En effet, depuis la première épidémie de fièvre *West Nile* aux États-Unis en 1999, ce virus est devenu un problème de santé publique en Amérique du Nord. En Europe, le virus *West Nile* a été identifié dans de nombreux pays tels que la France, l'Espagne, le Portugal, la Russie, la République tchèque, la Roumanie et l'Italie... Il a été ainsi noté une augmentation de la fréquence et de la gravité des épizooties de fièvre *West Nile* depuis les années 1990.

Comme l'illustre la figure p. 4, l'évolution de l'intérêt pour la fièvre *West Nile* s'est faite par vagues successives d'intensité croissante. Depuis sa découverte en 1937 en Ouganda, les premières publications répertoriées dans la base de données Pubmed apparaissent en 1946 suivies de trois bouffées d'études avec des pics en 1958, 1968 et 1989, et d'une nette et forte augmentation à partir des années 2000 juste après l'introduction du virus *West Nile* aux États-Unis en 1999. Quant aux publications sur la France, la première date de 1964, suivie d'un silence jusqu'en 1997, et ensuite d'une nette augmentation à partir de 2001 avec un profil similaire à celui observé sur le plan mondial. Cette évolution des publications est en fait le reflet des épisodes de transmission du virus *West Nile* en France notamment l'apparition des premiers cas humains et épizooties équine dans les années 1960 et la réapparition en 2000 et 2004 en Camargue, en 2003 dans le Var et en 2006 dans les Pyrénées-Orientales.

La grande majorité de ce que nous savons sur le virus *West Nile* en France nous vient des travaux réalisés suite aux épisodes de transmission des années 1960 et en 2000. Dans les deux cas, les acteurs qui avaient été à l'œuvre pour mener des études



Nombre de publications sur le *West Nile* par année (courbe continue « Monde ») répertoriées dans Pubmed. L'histogramme « France » représente les publications mentionnant le mot « France » dans le titre et/ou résumé. Extraction mise à jour le 4 janvier 2013 de Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), et utilisant les phrases : « ("west nile"[Title] NOT "district"[Title]) AND "année/01/01"[EDAT] : "année/12/31"[EDAT] » pour le « Monde » et « ("west nile"[Title] NOT "district"[Title] AND "france"[Title/Abstract]) AND "année/01/01"[EDAT] : "année/12/31"[EDAT] » pour la « France », avec l'« année » allant de 1946 à 2012.

de terrains et en laboratoires étaient issus de l'Institut Pasteur de Paris, de l'École nationale vétérinaire de Lyon (maintenant, VetAgro Sup Lyon), de l'Entente interdépartementale pour la démostication du littoral méditerranéen, et de la fondation Sansouire de la Tour du Valat. Depuis lors, d'autres organismes sont également entrés dans la bataille : l'Anses (anciennement l'Afssa), le Cirad, l'Inra, l'ONCFS... La liste des contributeurs à cet ouvrage en est le témoignage.

Le virus *West Nile* est un *Flavivirus* du complexe de l'encéphalite japonaise et de l'encéphalite de Saint-Louis. Son cycle de transmission principal se déroule entre des oiseaux, réservoirs ou hôtes amplificateurs, et des moustiques, vecteurs. Occasionnellement, le virus peut être transmis aux mammifères, dont le cheval et l'homme. Le cheval est particulièrement sensible à l'infection et est considéré comme un révélateur de la circulation du virus dans une région donnée. Dans la plupart des cas, l'infection par le virus *West Nile* est asymptomatique, mais dans certains cas, elle peut provoquer une encéphalomyélite parfois mortelle. Les questions qui se posaient sur l'écologie du virus *West Nile* en France dans les années 1960 sont les mêmes que celles qui se sont posées en 2000 et sont toujours les mêmes aujourd'hui. Ces questions tournent généralement autour des connaissances sur le virus, les vecteurs et hôtes associés et de leurs rôles respectifs.

Il m'a donc semblé opportun de faire maintenant l'état des lieux de nos connaissances sur cette zoonose en France. J'ai choisi, avec mes collègues, de faire simple et, serai donc sûrement injuste à l'égard d'autres travaux développés dans ce domaine. L'objectif de cet ouvrage est de fournir des éléments de réponse aux questions évoquées précédemment et permettre ainsi d'inspirer et susciter des pistes de réflexion et

d'investigation pour l'amélioration de notre compréhension de l'écologie de cette maladie.

Nous avons choisi de partir de la découverte du virus *West Nile* et de sa répartition géographique, en passant par les cycles épidémiologiques fondamentaux jusqu'à la surveillance et aux balbutiements de l'évaluation du risque de transmission. Une description des principaux protagonistes — *i.e.*, virus, hôtes réservoirs et amplificateurs, vecteurs et hôtes accidentels — est présentée, suivie des méthodes de diagnostic et du programme de surveillance de cette arbovirose en France. L'évaluation du risque de transmission est abordée sous l'angle de la modélisation dans une perspective de recherche.

Le chapitre 1 présente l'historique du virus *West Nile* dans le monde, sa découverte, les études égyptiennes avec l'établissement et la description des cycles épidémiologiques ainsi que les épidémies et épizooties dans le bassin méditerranéen, ainsi que l'introduction et la dispersion aux Amériques. Ensuite, l'historique de la fièvre *West Nile* en France est présenté avec la description du cycle épidémiologique et des zones de transmission (Camargue et, plus globalement, le littoral méditerranéen).

La nature et les caractéristiques phylogéniques du virus *West Nile* sont traitées dans le chapitre 2 de manière générale, puis en comparaison avec les différentes souches et variants isolés en France. L'analyse de la variabilité génétique et de la distribution géographique de ces virus sera également abordée.

Le chapitre 3 commence par un rappel historique du rôle clé joué par des oiseaux dans l'épidémiologie du virus *West Nile*. Sont successivement discutés, la notion de « compétence » d'hôte et son évaluation en laboratoire, les interactions oiseaux/vecteurs et les études de terrain associées, et les différents rôles (introduction, amplification, dispersion, réservoir, victime, sentinelle) envisageables pour les oiseaux dans la circulation du virus *West Nile*.

Une synthèse des connaissances sur les vecteurs du virus *West Nile* à travers le monde est présentée dans le chapitre 4. Ce chapitre aborde les questions des préférences trophiques comme paramètre clé de la transmission et de l'implication possible des vecteurs dans la persistance du virus au cours de l'hiver. Ensuite, ce chapitre décrit les connaissances actuelles sur *Culex modestus* et *Culex pipiens* considérés comme les principaux vecteurs en France, discute de l'implication d'autres espèces de moustiques et aborde les questions encore à résoudre.

Le chapitre 5 s'intéresse aux hôtes dits accidentels que représentent les mammifères, notamment le cheval et l'homme. Les principales caractéristiques de l'infection chez ces hôtes sont décrites. Bien que des vaccins aient rapidement été développés et commercialisés pour le cheval aux États-Unis, la vaccination n'est pas autorisée en France pour des raisons essentiellement économiques.

La fièvre *West Nile* étant une maladie à déclaration obligatoire en France, le chapitre 6 est consacré aux différents aspects du diagnostic de cette infection. Les méthodes de diagnostic, utilisant différents tests, sont établies par les Centres nationaux de référence.

Mis en place après l'épizootie de 2000, la France disposait d'un programme de surveillance de la circulation du virus *West Nile* dans l'avifaune. De même, la

surveillance de *West Nile* chez l'homme et le cheval est une activité qui existe en France. Comment ça marche ? Avec quels moyens ? Quels sont les acteurs et partenaires, ou encore les limites de telles entreprises ? Ces questions seront considérées dans le chapitre 7.

Le chapitre 8 est consacré à une introduction aux approches par la modélisation statistique et méthodes de la géomatique pour l'analyse des facteurs environnementaux associés au risque de circulation du virus *West Nile*.

Le chapitre 9 aurait pu servir d'introduction à la problématique de la circulation du virus *West Nile* dans le sud de la France. En effet, partant de l'épizootie de *West Nile* en 2000 en Camargue, ce chapitre présente trois exemples de modélisation (séroprévalence chez les chevaux, rôles des vecteurs, notamment vecteurs ponts et interactions oiseaux/vecteurs) qui ont contribué à l'organisation de la réflexion sur la compréhension de l'épidémiologie du virus *West Nile* en Camargue. Ces modélisations et résultats ont été à l'origine de plusieurs travaux développés dans ce domaine avec des encadrements de masters et de thèses qui font l'objet de certains chapitres de ce livre, notamment ceux sur les hôtes réservoirs, les vecteurs, et les hôtes tangentiels ou accidentels.

Une conclusion proposant d'autres pistes de recherche clôture l'ouvrage.

Chapitre 1

Histoire et épidémiologie de la fièvre *West Nile*

Thomas BALENGHIEN, Philippe SABATIER,
Dominique J. BICOUT

Objectif : présenter un aperçu de l'histoire du virus *West Nile* dans le monde pour en dégager les connaissances actuelles et les voies encore à explorer

Quand a été découvert le virus *West Nile* ?

Où et quand a été transmis le virus *West Nile* ?

Que sait-on des cycles de transmission et que reste-t-il à découvrir ?

L'introduction du virus *West Nile* aux États-Unis en 1999 est un des exemples de la capacité d'émergence des maladies vectorielles hors de leurs zones de distribution. Cet épisode a considérablement relancé l'intérêt porté à ce virus. Pourtant, sa découverte remonte à presque 70 ans. Ses cycles de transmission ont été étudiés en détail dès le début des années 1950 en Égypte. En 1960, on le savait déjà largement réparti dans l'Ancien Monde. En France, sa présence n'est pas nouvelle, non plus. Après des épizooties associées à des cas humains en 1962, l'écologie du virus est étudiée en Camargue dans les années 1960. Après 35 ans de silence, le virus ré-émergera dans cette zone en 2000. Ainsi, l'histoire du virus *West Nile* c'est l'histoire d'un virus connu depuis longtemps, largement réparti, que l'on considérait peu pathogène et qui refait parler de lui dans les années 1990 dans le bassin méditerranéen, mais surtout en ce début de XXI^e siècle dans le Nouveau Monde.

Cette histoire en deux temps explique que, comme bien souvent, les études modernes redécouvrent ce qui était largement connu un temps, puis par la suite oublié. Le virus *West Nile* est transmis au sein des populations d'oiseaux, ses hôtes naturels, par la piqûre de moustiques ornithophiles, ses principaux vecteurs. Il peut aussi être transmis par des moustiques infectant aux hommes et aux chevaux, ses principales victimes. Les études modernes n'ont pas démenti ces faits. Elles s'interrogent sur les mêmes questions qu'auparavant : Quel est le rôle des mammifères dans les cycles de transmission ? Existe-t-il d'autres vecteurs que les moustiques ? Comment le virus se maintient-il dans une zone tempérée au cours de l'hiver ? Aujourd'hui, bien des pistes de recherche restent ouvertes.

► Histoire d'un virus globe-trotter

Découverte d'un virus supposé peu pathogène

Il s'avançait vers Babylone [...]. Arrivé près des murs de la ville, il voit plusieurs corbeaux qui se disputaient et se frappaient les uns les autres : il en tomba même quelques-uns à ses pieds. [...]. Dieu, s'écria le roi, quel horrible présage !

Plutarque, *Vies parallèles I – Vie d'Alexandre*, vers l'an 100 après J.C.

Après son périple asiatique, Alexandre le Grand retourne à Babylone. Peu de temps après son arrivée, il y meurt au terme de 10 jours de fièvre. Plutarque rapporte différents présages annonciateurs de cette maladie, dont la mort brutale de corbeaux. Certains auteurs ont cru reconnaître dans ces lignes et dans les symptômes d'Alexandre le Grand la première description de l'activité du virus *West Nile* en 323 avant J.C. près de l'actuelle Bagdad (Marr *et al.*, 2003). Le débat autour de cette hypothèse (Cunha, 2004b ; Oldach *et al.*, 2004) illustre l'intérêt que suscite toujours la mort des « grands hommes », mais aussi l'intérêt scientifique et médiatique actuel pour la fièvre *West Nile*, qui n'est en fait que très récent.

L'histoire officielle du virus *West Nile* commence en 1937 en Ouganda, avec les enquêtes épidémiologiques de la fondation Rockefeller sur la répartition de la fièvre jaune en Afrique centrale. Durant ces enquêtes, un virus est isolé du sang d'une femme venant du *West Nile District*. Ce virus provoque chez le singe une encéphalite mortelle après inoculation intracérébrale, un syndrome fébrile et neurologique réversible après inoculation intranasale et une maladie fébrile bénigne par inoculation intraveineuse. Par similitude aux virus des encéphalites japonaise et de Saint-Louis, il rejoint le genre *Flavivirus* et le « complexe de la japonaise¹ ». Au début des années 1940, on connaît la large répartition du virus *West Nile* en Afrique centrale grâce à des enquêtes sérologiques et la capacité des moustiques à le transmettre expérimentalement (Philip *et al.*, 1943).

Les cycles de transmission découverts en Égypte

Treize ans après sa découverte, le virus *West Nile* est isolé chez l'homme en Égypte, dans un village où il circule intensément (70 % de séroprévalence²) (Melnick *et al.*, 1951). L'équipe de Richard Taylor a dirigé dans ce pays les premières études écologiques sur le virus *West Nile*. Elles sont remarquables dans la mesure où elles ont permis d'identifier les points clefs de l'épidémiologie du virus. Nous reprenons brièvement le cheminement qui a abouti à l'établissement des cycles de transmission du virus *West Nile*.

Pour établir l'importance du virus chez l'homme, de vastes enquêtes sérologiques sont menées le long du Nil. Les hommes sont particulièrement exposés au virus de

1. Ce complexe comporte 10 espèces selon le Comité international de taxonomie des virus, parmi lesquels on peut citer les virus des encéphalites japonaise, de la Murray Vallée, de Saint-Louis et les virus Usutu et Kunjin (<http://www.virustaxonomyonline.com>).

2. Les tests sérologiques (dans la partie : études *West Nile* en Égypte) consistent à rechercher des anticorps neutralisants (Taylor *et al.*, 1956).

l'Égypte au Soudan (séroprévalence moyenne de 60 % et jusqu'à 84 % au Caire et dans le nord du delta du Nil) (Smithburn *et al.*, 1954 ; Taylor *et al.*, 1956). La séroprévalence augmente avec l'âge, ce qui est le signe d'une situation endémique (Taylor *et al.*, 1956). En recherchant régulièrement le virus pendant les années 1952 et 1954, cette équipe établit le caractère saisonnier de la maladie, avec des isolements de virus uniquement entre juin et septembre (Taylor *et al.*, 1956).

Pour rechercher l'existence d'un réservoir animal, des enquêtes sérologiques sont réalisées chez les mammifères domestiques et les oiseaux. Le virus circule intensément chez ces populations (par exemple, 86 % chez les chevaux et 65 % chez les corneilles) (Taylor *et al.*, 1956). Mais le virus n'est isolé qu'à partir d'oiseaux³, à savoir une corneille mantelée⁴, *Corvus (corone) cornix*, et deux pigeons Biset d'élevage, *Columba livia*, dont l'un présente des signes de maladie (Work *et al.*, 1953). Cela laisse supposer l'importance du rôle des oiseaux dans les cycles de transmission, notamment dans la dispersion du virus : Work *et al.* (1953) évoquent un mécanisme possible pour la dissémination du virus par les mouvements locaux des pigeons.

Pour mettre en évidence un éventuel vecteur, la présence du virus est recherchée chez près de 80 000 arthropodes (puces, mouches, acariens, poux, moustiques et tiques). Des isolements viraux sont réalisés uniquement à partir de moustiques, à savoir *Culex univittatus* Theobald et *Culex antennatus* (Becker), les *Culex* les plus abondants dans la zone (Taylor *et al.*, 1956). Parmi les arthropodes, ce sont les moustiques qui montrent la plus grande aptitude à multiplier le virus (Hurlbut, 1956). *Culex univittatus*, *Cx. antennatus* et *Culex pipiens* Linnaeus peuvent transmettre le virus par piqûre après infection sur un animal virémique (Taylor *et al.*, 1953 ; 1956). Le rôle des moustiques comme vecteurs principaux de la fièvre *West Nile* devient alors évident.

L'implication des oiseaux comme hôtes amplificateurs principaux est confirmée par des infections expérimentales. Après piqûre par un moustique infecté, différentes espèces d'oiseaux développent des virémies importantes et de longue durée, notamment la corneille mantelée et le moineau domestique *Passer domesticus* (avec des virémies⁵ entre $10^{3,5}$ et $10^{8,0}$ DL₅₀ pendant six jours) (Work *et al.*, 1955). Les cycles de transmission entre oiseaux et moustiques sont facilement reproduits. À cette époque, le rôle potentiellement pathogène du virus *West Nile* chez des oiseaux est observé en conditions naturelles et expérimentales (Work *et al.*, 1953 ; 1955).

La capacité du virus *West Nile* à provoquer des encéphalites mortelles est mise en évidence chez les chevaux en conditions naturelles et expérimentales (Schmidt *et al.*, 1963). La virémie des chevaux est supposée trop faible pour infecter des vecteurs (Schmidt *et al.*, 1963). En revanche, et contrairement au cheval, l'homme présente, selon ces études, des virémies suffisantes pour infecter des vecteurs très compétents

3. Les noms d'oiseaux utilisés (noms vernaculaires et scientifiques) sont ceux adoptés par la Commission internationale des noms français des oiseaux.

4. Appelée dans l'étude *Hooded crow*, *Corvus corone sardonicus*.

5. Les titres sont obtenus en effectuant des séries de dilution de l'échantillon à tester et en inoculant en intracérébral des souris de 3 semaines avec 0,03 ml de chaque dilution et en calculant la dose létale pour 50 % des souris (DL₅₀). Ce titre n'est pas exprimé rapporté à un volume donné, il est donc difficilement comparable avec les études d'autres auteurs, mais peut servir de comparaison entre les différents articles de la période égyptienne.

comme *Cx. antennatus* ou *Cx. univittatus* (Hurlbut, 1956 ; Melnick *et al.*, 1951 ; Taylor *et al.*, 1956). Aujourd'hui, on considère plutôt que les hommes sont des culs-de-sac épidémiologiques. Concernant le rôle pathogène du virus *West Nile* chez l'homme, l'infection est rarement rattachée à un syndrome clinique, sauf dans certains cas de contamination accidentelle en laboratoire (Hamilton *et al.*, 1954).

Un virus non pathogène ?

Le virus *West Nile* a longtemps été décrit comme un virus non pathogène. Pourtant, très tôt, des preuves de sa pathogénie chez l'homme existent. La première preuve de sa capacité à provoquer des épidémies remonte à 1951, où 40 % des 300 habitants d'un campement agricole de la plaine côtière d'Israël présentent de la fièvre, avec un exanthème et éventuellement un sévère mal de tête (Bernkopf *et al.*, 1953). La maladie touche principalement les jeunes enfants, qui guérissent plus rapidement que les adultes atteints. Cet épisode est aussi la première description du virus *West Nile* hors d'Afrique. Dans les années suivantes, plusieurs épidémies et des cas d'encéphalites sont décrits (Goldblum *et al.*, 1954 ; Nisenbaum et Wallis, 1965). C'est *Cx. pipiens*⁶ qui est considéré comme le principal vecteur en Israël (Bernkopf *et al.*, 1953 ; Tahori *et al.*, 1955). C'est ensuite en France, en Camargue et dans le Bas-Languedoc, que le virus *West Nile* provoque des affections bénignes à graves chez l'homme (d'une fièvre d'été à une encéphalite grave) et des épizooties d'encéphalites chez le cheval (Hannoun *et al.*, 1964b).

À la même époque, le rôle pathogène du virus *West Nile* chez l'homme est confirmé expérimentalement. En effet, certains virus ayant montré des effets antinéoplasiques sur modèles animaux, on envisage de les utiliser comme traitement expérimental chez des patients en phase terminale de cancer. La souche égyptienne du virus *West Nile*, considérée comme non pathogène, est inoculée en intramusculaire à 95 patients (Southam et Moore, 1954). Dans 89 % des cas, l'infection entraîne uniquement une hyperthermie, mais provoque des encéphalites diffuses pour le reste des individus (Southam et Moore, 1954). La phase fébrile est longue (6 jours pour 73 % des patients) et accompagnée d'une virémie élevée (atteignant 10^2 à 10^5 DL₅₀)⁷ (Southam et Moore, 1954).

Du Caire au Cap, de l'Atlantique à l'océan Indien

Le virus *West Nile* est largement réparti dans l'Ancien Monde, sa distribution étant connue au fur et à mesure des enquêtes sérologiques ou des épisodes de circulation. Sa limite orientale est l'Inde, où il est mis en évidence dès 1952. Dans ce pays, le virus a été isolé chez des espèces du complexe *Culex vishnui* Theobald et chez *Culex quinquefasciatus* Say⁸ (Pavri et Singh, 1965 ; Work, 1971). Son rôle pathogène réel en Inde n'est reconnu qu'au début des années 1980 (George *et al.*, 1984). Sa limite sud est constituée par les hauts plateaux d'Afrique du Sud, où des cas de fièvre

6. Nommé dans l'étude *Culex molestus*.

7. Là encore, le titre n'est pas exprimé rapporté à un volume. Il est estimé par inoculation intracérébrale à des souris.

8. Nommé *Culex fatigans* dans l'étude.

estivale sont rapportés dans les années 1950 et, rétrospectivement, attribués aux virus Sindbis et *West Nile* (McIntosh *et al.*, 1967). Sa circulation dans le bassin de la Volga en 1963 montre sa présence en Asie centrale (Bashkirtsev *et al.*, 1969).

Dans l'océan Indien, il est présent à Madagascar, où il est isolé pour la première fois en 1978 (Fontenille *et al.*, 1985). Il est vraisemblablement l'arbovirus le plus fréquent de l'île rouge (Fontenille *et al.*, 1989), avec un taux de séroconversion de 14,7 % en une saison (de décembre 1988 à juillet 1989) dans les environs d'Antananarivo (Morvan *et al.*, 1990) et une séroprévalence de 10,6 % à Mahajanga en 1999 (Lonchamp *et al.*, 2003).

Par la suite, les preuves sérologiques ou virales de circulation du virus *West Nile* à travers l'Ancien Monde se sont accumulées. Nous n'essayerons pas d'en faire la liste exhaustive. Différentes revues ont repris avec détails les isolements du virus *West Nile* chez les arthropodes (Hubalek et Halouzka, 1999a), les différentes preuves de circulation du virus en Afrique, Asie, Europe de l'Ouest (Murgue *et al.*, 2002) et Europe de l'Est (Hubalek, 2000 ; Hubalek et Halouzka, 1999a).

Regain d'activité dans l'Ancien Monde

À partir de 1994, on assiste à la multiplication d'épidémies importantes d'encéphalites à virus *West Nile* dans le bassin méditerranéen et en Europe (Dauphin *et al.*, 2004 ; Murgue *et al.*, 2001a). Son statut de virus peu pathogène est remis en question.

Des épidémies de plusieurs dizaines à centaines de cas sont recensées en Algérie en 1994 (Le Guenno *et al.*, 1996), en Roumanie en 1996 (Anonyme 1996a, b), en Tunisie en 1997 (Triki *et al.*, 2001), en Russie en 1999 (Platonov *et al.*, 2001) et en Israël en 2000 (Weinberger *et al.*, 2001). De plus, des cas sporadiques sont recensés en Roumanie en 1997 et 1998 (Cernescu *et al.*, 2000), en République tchèque en 1997 (Hubalek *et al.*, 1999) et en France en 2003 (Del Giudice *et al.*, 2004). En parallèle, la circulation du virus *West Nile* dans le bassin méditerranéen est marquée par des épizooties équine : au Maroc en 1996 et 2003 (Schuffenecker *et al.*, 2005 ; Tber Abdelhaq, 1996), en Italie en 1998 (Autorino *et al.*, 2002) et en France en 2000, 2003, 2004 et 2006 (Durand *et al.*, 2005a ; Murgue *et al.*, 2001b ; Zeller et Schuffenecker, 2004). En 2004, une circulation virale est mise en évidence en Espagne (preuves sérologiques avec vraisemblablement quelques cas humains) (Bofill *et al.*, 2006) et au Portugal (lots de moustiques positifs) (Esteves *et al.*, 2005). Des preuves sérologiques de circulation du virus *West Nile* auraient été aussi mises en évidence au Royaume-Uni, mais les méthodes utilisées dans ces études restent contestées (Buckley *et al.*, 2003 ; 2006).

Le virus *West Nile* reste d'actualité en Europe, puisque l'année 2008 a été le témoin de cas humains (de quelques-uns à une dizaine) en Hongrie, Italie et Roumanie, accompagnés en Hongrie et Italie d'une vingtaine de cas équine. À la même période, le virus *West Nile* était isolé pour la première fois en Autriche, près de Vienne, chez 3 oiseaux retrouvés morts. En 2009, 16 cas humains ont été décrits en Italie (Rizzo *et al.*, 2009). En 2010, des cas humains sont détectés dans le sud de l'Espagne, dans le nord de l'Italie, en Hongrie, en Roumanie, en Grèce en Turquie, en Israël et en Russie. Enfin, l'année 2011 a connu des cas humains d'infection à virus *West Nile* en Italie, Roumanie, Macédoine, Albanie, Grèce, Turquie, Israël et Russie.

Le cas de la France : une histoire en deux temps

La première description du virus *West Nile* en France date du début des années 1960. Néanmoins, selon les auteurs de l'époque, ce virus était présent dans le sud de la France depuis bien longtemps. En effet, les « cliniciens de la région de Montpellier ont observé, dès 1935 et jusqu'en 1942, plusieurs types de syndromes grippaux estivaux d'évolution courte et bénigne qui laissaient après eux une asthénie profonde pouvant durer plusieurs semaines. De véritables épisodes épidémiques ont été observés à plusieurs reprises dans la région de Mauguio-Lunel. Il s'agissait essentiellement d'affections fébriles d'apparition brutale et persistant trois à quatre jours avec des céphalées, des courbatures, une injection conjonctivale et un léger état méningé » (Panthier *et al.*, 1968). « On observe aussi des cas d'encéphalites sévères ne relevant pas des étiologies bactériennes ou virales habituelles. Enfin, on parle souvent dans la région de *fièvres d'été*, de *grippes d'été*, de *fièvres des marais*, de *fièvres d'acclimatation* » (Hannoun *et al.*, 1964b). « En Camargue et dans les régions voisines de l'Hérault et du Gard persiste, depuis longtemps, l'énigme étiologique d'un *syndrome parésique postérieur du cheval*, baptisé «lourdigé» en dialecte provençal local, pour évoquer la démarche ébrieuse, «lourde», de l'animal atteint. [Ce syndrome était] déjà décrit dans les textes anciens du XIX^e siècle retraçant l'histoire culturelle et pathologique de la Camargue » (Joubert et Oudar, 1970).

Les années 1960, description et premières études

Au cours de l'été 1962, de nombreux cas d'encéphalites graves sont constatés en Camargue et dans la partie orientale du Bas-Languedoc, aussi bien chez l'homme que chez le cheval (Panthier, 1968). L'analyse des sérums de malades prélevés montre la circulation d'un arbovirus du groupe B⁹ (Panthier, 1968). Un « groupe de recherche sur les arbovirus en France » est alors constitué pour enquêter de manière rétrospective. Quelques cas humains de méningite ou d'encéphalite, apparus entre fin juin et fin septembre, sont répertoriés, les cas les plus graves semblant apparaître chez les adultes les plus âgés (Panthier *et al.*, 1968). Une trentaine de cas équins en Camargue et une cinquantaine dans la région de Beaucaire sont recensés (Joubert *et al.*, 1970). La maladie est apparue au début de l'été, avec le maximum de cas entre le 15 août et le 15 septembre. Elle a touché un dixième des 500 chevaux de la zone et a tué 25 à 30 % des chevaux malades (Joubert *et al.*, 1970). Il apparaît suite aux examens sérologiques qu'un virus apparenté au sous-groupe encéphalite japonaise/*West Nile*/encéphalite de la *Murray Valley* circule dans la région, au côté du virus Tahyna et du virus de la fièvre à phlébotomes type Sicile (Hannoun *et al.*, 1964b). Le virus *West Nile* est fortement suspecté.

En 1964, trois missions successives sont organisées en juin, septembre et novembre, afin d'isoler le virus circulant (Hannoun *et al.*, 1964b). Des prélèvements sanguins sont

9. Ce groupe contenait alors les virus suivants (dans la nomenclature de la référence citée) : fièvre jaune, encéphalite japonaise, encéphalite Saint-Louis, encéphalite Murray Valley, dengue, encéphalites à tiques Europe et Extrême-Orient, fièvre hémorragique d'Omsk, Louping-ill, N'taya, Wesselsbron, West Nile, virus de chauves-souris (Joubert et Oudar, 1969).

effectués sur des hommes, des chevaux, des mammifères domestiques, des rongeurs, des lagomorphes, des oiseaux de basse-cour et sauvages et sur des animaux sentinelles. L'ensemble des espèces prélevées présentent des anticorps (Hannoun *et al.*, 1966). En septembre 1964, 900 *Culex modestus* Ficalbi, 50 *Aedes caspius* (Pallas) et 12 *Anopheles hyrcanus* (Pallas) *sensu lato* sont collectés sur la digue au Rhône aux alentours du Sambuc. Le virus *West Nile* est isolé d'un des lots de *Cx. modestus* et du sang de deux entomologistes qui ont présenté une brusque fièvre de trois jours avec frissons et céphalées (Hannoun *et al.*, 1964a). Ce virus est de nouveau isolé en 1965 de lots de *Cx. modestus* capturés à la Capelière et du cerveau d'un poulain atteint d'encéphalite (Panthier *et al.*, 1966). Par la suite, des enquêtes sérologiques chez l'homme ont permis d'identifier deux foyers principaux sur le littoral méditerranéen (figure 1, planche I) : le foyer camarguais s'étendant à l'ouest jusqu'à Agde et Montpellier, limité au nord par Nîmes et Beaucaire et débordant légèrement le grand Rhône à l'est et le foyer de la Côte d'Azur, englobant Cannes et Menton (Joubert, 1975). Des preuves sérologiques¹⁰ sont également mises en évidence en Corse (Joubert, 1975).

La Camargue est une zone écologique particulière (Hoffmann *et al.*, 1968). La diversité de ses habitats en fait une terre d'accueil pour de nombreux oiseaux résidents ou migrateurs venus nicher ou hiverner. On peut estimer à près de 300 le nombre d'espèces d'oiseaux régulièrement présentes (Jourdain *et al.*, 2007c). Les groupes systématiques les plus représentés comprennent des espèces adaptées aux zones humides dans le sens le plus large, à savoir les anatidés (canards, oies), les laridés (mouettes, goélands...), les limicoles (chevaliers, pluviers...), les ardéidés (hérons), les rallidés (foulques, poules d'eau...), les phoenicotéridés (flamands roses) et certains passereaux (Hoffmann *et al.*, 1968). De plus, une vingtaine d'espèces de moustiques sont recensées en Camargue, dont *Cx. modestus*, qui est considéré comme une espèce en pleine expansion à cause du développement de la riziculture (Rageau et Mouchet, 1967 ; Rioux et Arnold, 1955). Les densités importantes d'oiseaux et de moustiques font sans doute de la Camargue un milieu privilégié pour la transmission du virus *West Nile*, tout comme les autres zones deltaïques du bassin méditerranéen ou de l'Europe : les deltas du Nil, du Danube, de la Volga... Le virus *West Nile* est alors considéré comme enzootique en Camargue (Hoffmann *et al.*, 1968).

À partir de 1966, la maladie semble disparaître : aucun cas humain ou équin n'est rapporté. Une enquête sérologique, réalisée en Camargue de 1975 à 1979, donne une séroprévalence de 4,9 % chez l'homme (n = 242) et de 2 % chez le cheval (n = 99) et la séroconversion de lapins sentinelles montre une circulation du virus *West Nile* en 1978 (Rollin *et al.*, 1982). Entre 1982 et 1983, aucun des 54 petits mammifères prélevés en Corse ne présentent d'anticorps contre le virus *West Nile* (Chastel *et al.*, 1986). Entre 1986 et 1987, sur 61 lapins de garenne (*Oryctolagus cuniculus*) prélevés dans les environs du Sambuc, un seul présentait une réaction sérologique au virus *West Nile*, soit une prévalence de 1,6 % (Le Lay-Rogues *et al.*, 1990).

10. Pour l'anecdote, lors d'une conférence en 1965, le professeur Joubert « évoque le cas d'un chevreuil tué en Alsace à l'automne dernier et dont le sérum se révélera très positif à l'antigène *West Nile* » (Joubert et Oudar, 1965).

Le retour après 35 ans de silence

Le 6 septembre 2000, l'infection par le virus *West Nile* de deux chevaux atteints d'encéphalite est confirmée par analyse sérologique et isolement viral (Murgue *et al.*, 2001b). Ces chevaux proviennent de Lansargues, une commune située à une dizaine de kilomètres des limites de la Camargue gardoise. Entre début septembre et fin octobre, 58 cas équins confirmés et 18 probables sont recensés, avec environ 30 % de létalité (Murgue *et al.*, 2001b). Une enquête sérologique menée dans un rayon de 10 kilomètres autour de chaque cas confirmé donne une séroprévalence¹¹ de 8,5 % sur les 5 107 équins prélevés (Durand *et al.*, 2002). L'analyse de la distribution géographique des chevaux séropositifs situe l'épicentre sur les communes Lansargues/Lunel (Durand *et al.*, 2002), c'est-à-dire en zone de Costière, dominée par la vigne et la culture, en dehors des zones humides du delta. La séroprévalence est constante quel que soit l'âge (Durand *et al.*, 2002), suggérant une épizootie en zone naïve. Il est vraisemblable que la zone d'enzootie ait été centrée sur les zones humides du delta camarguais et que le virus ait été dispersé, sans doute par des mouvements d'oiseaux ou de vecteurs, vers les zones sèches voisines (Jourdain *et al.*, 2007c).

Un système de surveillance de l'activité du virus *West Nile* (chapitre 7) est mis en place suite à cet épisode, comprenant un volet aviaire de surveillance active (Hars *et al.*, 2002) et un volet équin de surveillance active et passive (Zientara *et al.*, 2004b). Par ce biais, des séroconversions sont mises en évidence chez les oiseaux en 2001 et 2002 (Zeller *et al.*, 2004) et chez des équidés (Zientara *et al.*, 2002), mais sans apparition de la maladie. Le système de surveillance ne concerne alors que la zone camarguaise. En septembre 2003, un habitant de Fréjus (Var), présentant des signes de méningo-encéphalite, est confirmé infecté par le virus *West Nile* (Del Giudice *et al.*, 2004). Au total, 7 cas humains sont décrits dans le Var, associés à 4 cas équins, dont un fatal. En octobre, une enquête sérologique est effectuée dans un rayon de 30 kilomètres autour du cas équin mortel, et concerne au total 906 équidés. La séroprévalence en IgG varie de 3 à 95 % parmi les écuries positives (80 % du total des écuries) et est en moyenne de 33,7 % (Durand *et al.*, 2005a). La circulation du virus *West Nile* pourrait être régulière dans certaines zones du Var, notamment dans la vallée de l'Argens, à proximité de ZICO (zones importantes pour la conservation des oiseaux) (Durand *et al.*, 2005a).

L'année suivante, c'est de nouveau en Camargue, plus précisément autour des Saintes-Maries-de-la-Mer que le virus *West Nile* circule. Une quarantaine de cas équins (avec environ 10 morts) est rapportée essentiellement durant le mois de septembre 2004, après que des séroconversions aviaires ont été signalées par le système de surveillance pendant le mois d'août (Zeller *et al.*, 2004). Les cas sont concentrés autour de la jonction de la Grande Camargue, de la Petite Camargue et de la Camargue gardoise, mais une partie est recensée à l'ouest de la Camargue gardoise, dans la zone sèche (Zeller *et al.*, 2004). L'isolement du virus chez un moineau domestique et une pie européenne moribonds montre que les deux souches sont très proches de celle isolée en 2000 (Jourdain *et al.*, 2007b). Cette

11. Il s'agit ici de la séroprévalence en immunoglobulines G (IgG). Ces anticorps persistent longtemps et donc la distinction entre une infection ancienne ou récente n'est pas possible.

souche identifiée en 2000 aurait pu se maintenir localement et circuler à bas bruit (entraînant uniquement des séroconversions) entre 2001 et 2003 pour finalement se manifester de nouveau en 2004. Aucune circulation virale n'a été détectée par le réseau de surveillance en 2005 (Hars *et al.*, 2006). Le 29 septembre 2006, un cas équin est confirmé à Argelès-sur-Mer, dans les Pyrénées-Orientales. Cinq cas équins *West Nile* sont confirmés, les symptômes étant apparus chez ces chevaux entre les 16 et 25 septembre 2006¹².

Le passage dans le Nouveau Monde

En 1998, se produit un épisode assez particulier. En août, un groupe d'un millier de cigognes blanches (*Ciconia ciconia*) effectue une migration d'automne de l'Europe du Nord vers l'Afrique. Des vents particulièrement violents le forcent à interrompre sa route et à atterrir dans le sud d'Israël. Le virus *West Nile* est isolé à partir de certaines cigognes retrouvées mortes (Malkinson *et al.*, 2002). Les mois suivants, des élevages d'oies en Israël connaissent de la mortalité (jusqu'à 40 %) associée au virus *West Nile* (Malkinson *et al.*, 2002). Cet épisode montre le rôle potentiel des oiseaux migrateurs dans l'introduction du virus *West Nile*. Il s'agit, de plus, de la première description de mortalité aviaire importante associée au virus *West Nile* en conditions naturelles. Cet épisode va avoir des conséquences importantes.

Fin août 1999, des cas d'encéphalites virales (61 cas avec 7 décès) sont rapportés à New York (Garmendia *et al.*, 2001). Le virus *West Nile*, jamais décrit dans le Nouveau Monde, n'est pas immédiatement identifié (Asnis *et al.*, 1999 ; Briese *et al.*, 1999). Ces cas sont accompagnés d'encéphalites équine et de la mort de plusieurs centaines d'oiseaux sauvages, essentiellement des corneilles d'Amérique (*Corvus brachyrhynchos*) et des oiseaux exotiques du zoo du Bronx (Garmendia *et al.*, 2001). Le virus *West Nile* est isolé de corneilles, d'un épervier de Cooper (*Accipiter cooperii*) et de lots de *Cx. pipiens* et d'*Aedes vexans* (Meigen) (Anderson *et al.*, 1999). Cette souche du virus *West Nile*, très similaire de la souche israélienne isolée en 1998, a très certainement été introduite aux États-Unis à partir du Proche-Orient (Lanciotti *et al.*, 1999). On pourrait dire que l'introduction du virus *West Nile* aux États-Unis, événement qui a le plus participé au changement de statut de ce virus, est la conséquence indirecte de quelques jours de vents violents au large d'Israël en août 1998.

Plus que cet épisode, c'est la naturalisation du virus *West Nile*, sa rapide extension à l'ensemble des États-Unis (en 4 ans) et ses conséquences sanitaires qui vont considérablement augmenter l'intérêt de la communauté scientifique et des sociétés civiles pour ce virus¹³. Au total, entre 1999 et 2009, environ 30 000 cas et plus de 1 100 décès sont répertoriés (statistiques du Center for disease control and prevention, CDC¹⁴). Il s'agit de la plus grande épidémie d'encéphalites à virus *West Nile* jamais décrite.

12. Communiqué de presse de l'Institut de veille sanitaire du 4 octobre 2006 (<http://www.invs.sante.fr>).

13. Le nombre d'articles référencés dans PubMed qui comprennent « West Nile » dans leur titre est d'en moyenne 7,5 par an entre 1950 et 1998 et passe de 6 en 1998, à 18 en 1999, 75 en 2000, 144 en 2001, 145 en 2002, 279 en 2003, 299 en 2004, 277 en 2005, 314 en 2006, puis décroît 268 en 2007 et 241 en 2008.

14. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/>.

Par la suite, le virus *West Nile* va gagner une grande partie du continent américain, atteignant vers le nord le Canada en 2002 (Gancz *et al.*, 2004) et, vers le sud, les îles Caïman et la Jamaïque en 2001, le Mexique, la République dominicaine et la Guadeloupe en 2002, le Salvador, le Guatemala, les Bahamas et Cuba en 2003, Porto Rico, Trinidad et la Colombie en 2004, l'Argentine en 2006 (Cruz *et al.*, 2005 ; Dupuis *et al.*, 2003 ; Estrada-Franco *et al.*, 2003 ; Komar et Clark, 2006 ; Komar *et al.*, 2003b ; Lefrancois *et al.*, 2005 ; Mattar *et al.*, 2005 ; Morales-Betoulle *et al.*, 2006 ; Morales *et al.*, 2006 ; Pradel, 2006 ; Pupo *et al.*, 2006 ; Quirin *et al.*, 2004).

► Les cycles de transmission

Les oiseaux, hôtes naturels du virus

Les oiseaux sont considérés comme les hôtes naturels du virus *West Nile* (chapitre 3) depuis les études égyptiennes (Taylor *et al.*, 1956). Cette hypothèse s'appuie sur l'isolement régulier du virus *West Nile* chez des oiseaux à travers le monde (Bashkirtsev *et al.*, 1969 ; Berezin, 1971 ; Nir *et al.*, 1972 ; Work *et al.*, 1953). De plus, les clusters de mortalité aviaire sont associés à une intense transmission à l'homme et au cheval aux États-Unis (Eidson *et al.*, 2005 ; Guptill *et al.*, 2003 ; Mostashari *et al.*, 2003 ; Reisen *et al.*, 2006b ; Roberts et Foppa, 2006). Enfin, après inoculation¹⁵ avec le virus *West Nile*, certains oiseaux, notamment passériformes, développent des virémies longues et intenses (Komar *et al.*, 2003a ; Langevin *et al.*, 2001 ; Reisen *et al.*, 2005 ; Work *et al.*, 1955).

Les moustiques, vecteurs du virus

La transmission expérimentale du virus *West Nile* par des moustiques (chapitre 4) a été réalisée dès 1943 (Philip et Smadel, 1943) et le rôle des moustiques comme principaux vecteurs est accepté depuis les années 1950 (Taylor *et al.*, 1956).

Les principales espèces impliquées dans la transmission du virus *West Nile* appartiennent au genre et au sous-genre *Culex* (à l'exception de *Cx. modestus*). Il s'agit de *Cx. univittatus*, *Cx. antennatus* et *Cx. pipiens* en Égypte (Taylor *et al.*, 1956), de *Cx. pipiens* et *Cx. univittatus* en Israël (Nir *et al.*, 1972), de *Cx. univittatus* et *Culex theileri* Theobald en Afrique du Sud (McIntosh *et al.*, 1967), de *Cx. modestus* et *Cx. pipiens* en Europe et Russie (Berezin, 1971 ; Mouchet *et al.*, 1970 ; Savage *et al.*, 1999) et de *Culex tritaeniorhynchus* Giles et *Cx. quinquefasciatus* en Inde et au Pakistan (Akhter *et al.*, 1982 ; Pavri et Singh, 1965). Aux États-Unis, on soupçonne dans le nord-est *Cx. pipiens*, *Culex restuans* Theobald et *Culex salinarius* Coquillett (Andreadis *et al.*, 2004 ; Lukacik *et al.*, 2006), et au sud *Cx. quinquefasciatus* associé à *Culex nigripalpus* Theobald à l'est et *Cx. tarsalis* à l'ouest (Hayes *et al.*, 2005a ; Reisen *et al.*, 2004). Dans de nombreuses régions, les *Culex* sont ornithophiles, c'est-à-dire qu'ils

15. Suivant les études, l'infection expérimentale des oiseaux ou des mammifères est réalisée par piqûre de moustiques ou par injection (le plus souvent sous-cutanée). Ces deux méthodes sont équivalentes en terme de durée et de niveau de la virémie, la dose injectée n'ayant pas de conséquence (Tahori *et al.*, 1955 ; Reisen *et al.*, 2005 ; Sbrana *et al.*, 2005 ; Tiawsirisup *et al.*, 2005).

se gorgent principalement sur des oiseaux. Les mécanismes par lesquels ces moustiques sont amenés à piquer les mammifères, et donc à pouvoir transmettre le virus à l'homme et aux chevaux, reste l'un des principaux points d'étude et de controverse dans la transmission du virus *West Nile*.

Le rôle éventuel des mammifères dans les cycles de transmission

The apparent insignificant role of wild mammals in the ecology of WN virus may be from lack of scrutiny rather than from lack of importance

McLean *et al.*, 2002

De nombreux mammifères sauvages et domestiques peuvent être infectés par le virus *West Nile* (McLean *et al.*, 2002). Il est classiquement admis que les mammifères n'interviennent pas en tant que source de virus pour les moustiques (Hayes *et al.*, 2005b). Nous discutons ici de cette supposition.

Les équidés

Ce sont les équidés qui sont les mammifères les plus sensibles à l'infection par le virus *West Nile* (chapitre 5), avec de véritables épizooties d'encéphalites et une létalité d'environ 40 % (Dauphin *et al.*, 2004 ; Ostlund *et al.*, 2001). Les premières infections expérimentales d'équidés leur attribuent une virémie insuffisante pour infecter des moustiques (Schmidt et El Mansoury, 1963 ; Taylor *et al.*, 1956). Plus récemment, la virémie¹⁶ de chevaux inoculés (inférieure à $10^{2.7}$ PFU/ml) s'est révélée insuffisante pour infecter *Ae. albopictus* (Bunning *et al.*, 2002). Néanmoins, toutes ces expériences ont été réalisées avec des chevaux adultes. En France, des infections expérimentales ont été menées avec des équidés de différents âges (Guillon *et al.*, 1968 ; Lapras *et al.*, 1968 ; Oudar *et al.*, 1971). Les auteurs décrivent une virémie des poulains plus élevée que celle des adultes, en particulier pour des poulains en mauvais état général (parasitisme) (Joubert *et al.*, 1971). Ils considèrent que la virémie des poulains est suffisante pour infecter des vecteurs. Cet effet de l'âge a été mis en évidence pour d'autres espèces : poulets, souris ou porc (les animaux développent une virémie d'autant plus intense qu'ils sont jeunes) (Hurlbut, 1956 ; Taylor *et al.*, 1956 ; Teehee *et al.*, 2005). Les poulains pourraient alors servir de source de virus. Ce phénomène ne doit cependant pas être quantitativement important, si ce n'est lors d'épizooties intenses.

Les autres mammifères

Des infections expérimentales ont été menées chez différentes espèces de mammifères (van der Meulen *et al.*, 2005). La plupart développent des virémies de courte durée et de faible intensité : le macaque rhésus (Ratterree *et al.*, 2004), le mouton (Oudar *et al.*, 1972 ; Taylor *et al.*, 1956), le chien (Austgen *et al.*, 2004) et le porc adulte (Oudar *et al.*, 1972 ; Teehee *et al.*, 2005). Néanmoins, pour certains, la virémie semble suffisante pour l'infection de moustiques, comme le chat, chez qui la virémie dure 3 à 5 jours (Austgen *et al.*, 2004). Les lémuriens (*Lemur fulvus*) présentent quant à eux des

16. Titration par inoculation à des tapis cellulaires de cellules Vero et comptage du nombre de plages de lyse induite par le virus. Le titre est estimé en *Plaque-Forming Units* par millilitre.

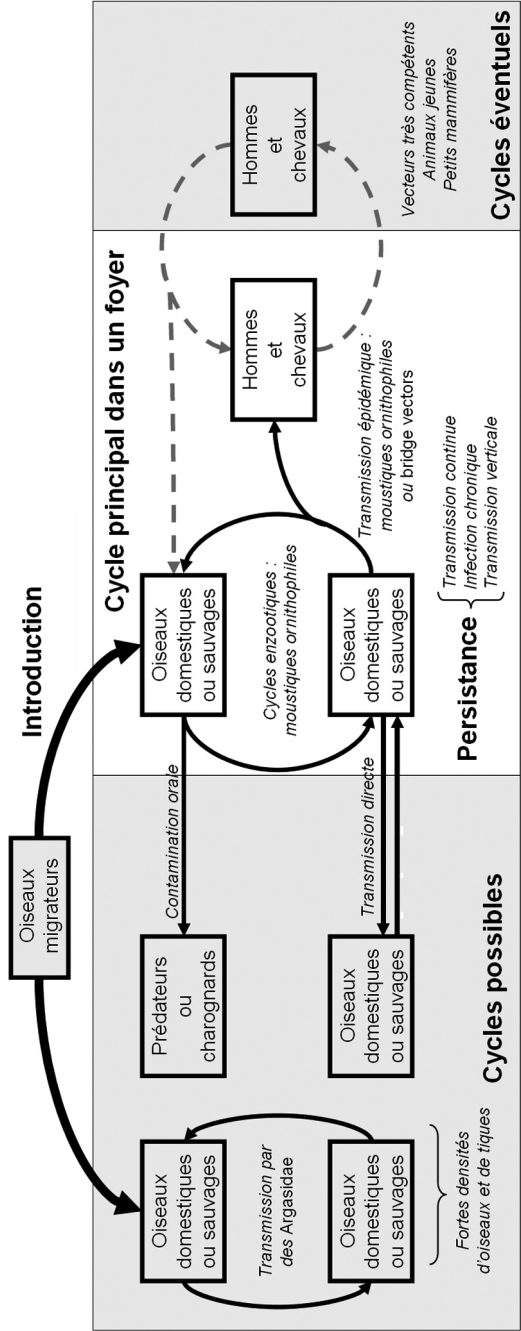


Figure 1.1.1. Schéma général de l'épidémiologie de la fièvre West Nile.

virémies pendant 5 à 6 jours qui permettent d'infecter à maintes reprises des femelles d'*Ae. aegypti* (Rodhain *et al.*, 1985). Pour les petits mammifères, la situation semble différente, puisque des cycles de transmission entre moustiques et souris ou hamsters sont possibles en conditions de laboratoire (Davies et Yoshpe-Purer, 1954 ; Philip et Smadel, 1943 ; Vermeil *et al.*, 1960), et que le lapin à queue blanche (*Sylvilagus floridanus*) présente une virémie suffisante pour infecter *Cx. pipiens*, *Cx. salinarius*, *Ae. albopictus* et *Ae. aegypti* (Tiawsirisup *et al.*, 2005b) et l'écureuil fauve (*Sciurus niger*) *Cx. pipiens* et *Ae. triseriatus* (Platt *et al.*, 2008). Ainsi, le rôle de la plupart des mammifères en tant que source du virus *West Nile* pour les vecteurs est sans doute anecdotique. Mais cette règle admet des exceptions ; c'est pourquoi les mammifères ne devraient pas être exclus *a priori* de l'étude des cycles de transmission (figure 1.1).

D'autres cycles de transmission du virus ?

Les cycles de transmission du virus *West Nile* sont classiquement décrits avec les oiseaux comme hôtes amplificateurs, les moustiques du genre *Culex* comme vecteurs et les hommes et chevaux comme hôtes tangentiels, victimes et culs-de-sac épidémiologiques (Zeller et Schuffenecker, 2004). D'autres cycles et voies de transmission sont néanmoins possibles.

D'autres hôtes amplificateurs ?

Au Tadjikistan, des cycles de transmission du virus *West Nile* existeraient entre des grenouilles (grenouille rieuse, *Rana ridibunda*) et les moustiques (Kostyukov *et al.*, 1985)¹⁷. Ainsi, la question du rôle des amphibiens ou des reptiles comme hôtes amplificateurs peut se poser. D'autant plus que la proportion de repas des *Culex*, en particulier *Cx. pipiens*, sur amphibien ou reptile peut être importante (Apperson *et al.*, 2004). Chez quasiment tous les amphibiens ou reptiles inoculés avec le virus *West Nile* aux États-Unis, la virémie est faible ou indétectable (Klenk et Komar, 2003). En revanche, les alligators juvéniles (*Alligator mississippiensis*) développent des virémies élevées ($10^{5,8}$ PFU/ml) et de longues durées (10 à 14 jours) (Klenk *et al.*, 2004), et peuvent être considérés comme des hôtes amplificateurs, par exemple dans les fermes d'alligators (Floride).

Une transmission non virémique

L'infection de moustiques se gorgeant sur un hôte sain à côté d'un moustique infectant est possible en laboratoire (Higgs *et al.*, 2005). Ce phénomène a été bien documenté chez les tiques (Randolph *et al.*, 1996) et décrit aussi chez les simulies (Mead *et al.*, 2000), mais n'avait jamais été envisagé chez les moustiques¹⁸. Les taux

17. Un cycle de transmission *Rana ridibunda* et *Cx. pipiens* aurait été reproduit expérimentalement, mais la publication originale n'a pas été retrouvée : Kostyukov *et al.*, 1986. *Med. Parazitol. (Mosk)*, 6, 76-78.

18. Les tiques et les simulies, telmophages (se nourrissant dans un lac sanguin créé par la dilacération des tissus), sont capables de prélever un agent pathogène hors circulation sanguine, dans le derme. La transmission non systémique d'un agent pathogène entre vecteurs se nourrissant sur le même hôte (*co-feeding*) est compréhensible. Elle est moins intuitive pour les moustiques, solénophages, cathétérisant les capillaires veineux. Ainsi, un moustique serait capable d'absorber du virus circulant à des doses non détectables.

d'infection sont faibles. Seulement 2,3 % (n = 87) des *Cx. quinquefasciatus* qui se gorgent sur la même souris qu'un seul moustique infectant s'infectent (Higgs *et al.*, 2005). Ce phénomène a ensuite été reproduit avec des individus *Cx. tarsalis* infectants se gorgeant sur des rosélins (*Carpodacus mexicanus*) en même temps que des *Cx. tarsalis* et *Cx. quinquefasciatus* naïfs (Reisen *et al.*, 2007a). L'infection des deux espèces est possible, avec des taux d'infection très faibles. Néanmoins, contrairement à Higgs *et al.* (2005), Reisen *et al.* (2007) considèrent que la transmission est liée aux particules virales précocement mises en circulation dans le sang des oiseaux, chez qui une virémie est détectée 30 à 45 minutes après le repas infectant. L'importance de ce phénomène en conditions naturelles ou avec des hôtes de taille plus importante (cheval) reste à déterminer.

Une transmission non vectorielle

Des contaminations accidentelles de laboratoire montrent la possible contamination directe du virus *West Nile*, vraisemblablement par aérosol (Nir, 1959). La voie conjonctivale pourrait aussi être infectieuse (Fonseca *et al.*, 2005 ; Hannoun *et al.*, 1967). Il est important de savoir dans quelle mesure une telle transmission peut se produire dans les populations d'hôtes, notamment d'oiseaux. Chez différentes espèces, un oiseau sain peut s'infecter s'il est présent dans la même cage qu'un groupe d'oiseaux inoculés (Komar *et al.*, 2003a ; Langevin *et al.*, 2001 ; Swayne *et al.*, 2001), alors qu'il reste indemne dans une cage adjacente (Banet-Noach *et al.*, 2003 ; McLean *et al.*, 2001). Une transmission directe est donc possible chez les oiseaux ; le mode de transmission précis n'est pas expliqué, mais nécessite *a priori* un contact étroit. Le virus présent dans les fèces chez la plupart des espèces d'oiseaux (Banet-Noach *et al.*, 2003 ; Komar *et al.*, 2003a) est une source possible pour une contamination oro-fécale ou par aérosol. Ce mode de transmission pourrait prendre de l'importance chez les espèces d'oiseaux coloniaux (Jourdain *et al.*, 2007c). Lors d'épizooties assez importantes (10 % de mortalité) dans les fermes d'élevage d'alligators, la transmission directe semble jouer le rôle principal (Klenk *et al.*, 2004 ; Miller *et al.*, 2003).

Une contamination orale est suspectée depuis qu'une buse a été retrouvée infectée en février 2000, *a priori* hors période d'activité des moustiques (Garmendia *et al.*, 2000). Cette voie de contamination a été confirmée expérimentalement chez différentes espèces d'oiseaux ingérant une souris, une carcasse ou un moustique infecté (Komar *et al.*, 2003a). Les alligators, chats et hamsters peuvent aussi s'infecter par ingestion (Austgen *et al.*, 2004 ; Klenk *et al.*, 2004 ; Sbrana *et al.*, 2005).

Aux États-Unis, la transmission du virus *West Nile* par transfusion est connue depuis 2002 et un dépistage des donneurs effectué depuis 2003. Malgré cette précaution, environ une dizaine de cas depuis 2002 sont rapportés. Plus anecdotiques, quelques cas de transmission intra-utérine ou par allaitement sont suspectés (Hayes *et al.*, 2005a).

D'autres vecteurs ?

La mise en évidence du virus *West Nile* chez d'autres arthropodes que les moustiques peut poser la question de l'existence d'autres vecteurs. Pour les *Hippoboscidae* ou les

Culicoides, le nombre réduit de détections (ou la présence d'individus gorgés dans les lots testés) ne permet pas de conclure à un rôle de ces arthropodes dans la transmission du virus *West Nile* (Farajollahi *et al.*, 2005a ; Gancz *et al.*, 2004 ; Sabio *et al.*, 2006). En revanche, le virus *West Nile* a été isolé de différentes espèces¹⁹ d'*Argasidae* (tiques molles) et d'*Ixodidae* (tiques dures) à travers l'Afrique et l'Eurasie, posant la question de leur implication, notamment dans des mécanismes de persistance (Schmidt et Said, 1964). Les infections expérimentales répondent en partie à cette question.

Jamais au cours de différentes expériences les *Ixodidae* ne se sont révélées capables de transmettre le virus *West Nile*. Après inoculation, les tiques dures²⁰ sont moins aptes que les moustiques à amplifier le virus *West Nile* (Hurlbut, 1956). Le taux d'infection de larves, nymphes ou adultes, fixés sur des animaux virémiques, est faible (10 à 40 %) pour *Dermacentor variabilis* (Say), *Ixodes scapularis* Say, *Dermacentor andersoni* Stiles, *Amblyomma americanum* (Linnaeus) et *Ixodes pacificus* Cooley & Kohls (Anderson *et al.*, 2003 ; Reisen *et al.*, 2007b ; Whitman *et al.*, 1960) ou nul pour *Ixodes ricinus* (Linnaeus) (Lawrie *et al.*, 2004). Pour les individus infectés, le virus peut être maintenu par transmission transstadiale jusqu'à l'adulte, mais n'est pas transmis à la descendance (Anderson *et al.*, 2003 ; Whitman et Aitken, 1960). Aussi, les tiques dures ne semblent-elles jouer aucun rôle dans la transmission.

La situation est différente pour les *Argasidae*. Certaines espèces sont réfractaires à l'infection et se montrent incapables de transmettre le virus *West Nile* : *Ornithodoros savignyi* (Audouin), *Argas persicus* (Oken) et *A. hermanni* (Abbassy *et al.*, 1993 ; Hurlbut, 1956). Au contraire, d'autres s'infectent sur animaux virémiques (taux inférieur à 50 %) et sont capables de transmettre le virus jusqu'à plusieurs centaines de jours après l'exposition, par exemple après 10 mois pour *Carios coniceps* (Canestrini)²¹, 45 jours pour *Ornithodoros erraticus*²² (Lucas) (Vermeil *et al.*, 1958 ; 1960), 57 à 224 jours pour *Ornithodoros moubata* (Murray) (Lawrie *et al.*, 2004 ; Whitman et Aitken, 1960), 418 jours pour *Argas reflexus* (Fabricius)²³ (Hannoun et Rau, 1970), 20 jours pour *Argas arboreus* Kaiser, Hoogstraal et Kohls (Abbassy *et al.*, 1993) et 35 jours pour *Carios capensis* (Neumann) (Hutcheson *et al.*, 2005). La conservation du virus *West Nile* dans les tiques molles est imparfaite. En effet, le titre viral ou le nombre d'individus infectés décroît avec le temps (Hutcheson *et al.*, 2005 ; Whitman *et al.*, 1960). La transmission n'est obtenue souvent que par le biais d'une infestation massive (Whitman et Aitken, 1960), sauf chez certaines espèces : *C. coniceps* ou *A. reflexus* (Hannoun et Rau, 1970 ; Vermeil *et al.*, 1960). Une transmission verticale n'est mise en évidence que chez *A. arboreus* (Abbassy *et al.*, 1993).

Il est donc possible que certaines espèces d'*Argasidae* puissent jouer le rôle de vecteurs du virus *West Nile* dans des situations particulières de densités importantes d'oiseaux et de tiques. Un tel cycle oiseaux-tiques est proposé pour expliquer l'infection par le virus *West Nile* des populations de goélands argentés (*Larus*

19. Pour une revue de ces différentes espèces, voir Mumcuoglu *et al.* (2005).

20. Les noms des tiques employés sont ceux recensés dans la dernière revue connue (Horak *et al.*, 2003).

21. Nommée *Ornithodoros coniceps* (Canestrini) dans l'étude.

22. La compétence de *C. coniceps* est jugée « bien supérieure » à celle d'*O. erraticus* (Vermeil *et al.*, 1960).

23. Nommée *Argas reflexus reflexus* dans l'étude.

argentatus) infestés par *C. capensis*²⁴ dans des îles de la mer Caspienne en l'absence de moustiques (Lvol, 1987). Un cycle oiseaux-tiques est aussi suspecté en Israël dans des colonies de hérons garde-bœufs (37,8 % de séroprévalence), où le virus *West Nile* est mis en évidence par RT-PCR chez *A. arboreus* (taux d'infection minimal 16/1000) (Mumcuoglu *et al.*, 2005). La longue vie des tiques molles, 10 à 20 ans selon les espèces (Rodhain et Perez, 1985), pourrait permettre une persistance du virus *West Nile* de façon localisée dans certains foyers (figure 1.1).

La circulation du virus dans le monde

Le virus *West Nile* est largement répandu et endémique en Afrique tropicale. Il circule ensuite dans d'autres zones du monde, souvent dans des foyers (zones humides, deltas) où son endémie est moins certaine.

Le transport du virus

Les oiseaux migrateurs ont depuis longtemps été suspectés d'être à l'origine de l'introduction du virus *West Nile* dans de nouvelles zones (Zeller et Murghe, 2001). L'introduction du virus en Israël en 1998 en est l'exemple le plus démonstratif (Malkinson *et al.*, 2002). *A priori*, un oiseau en migration ne peut introduire le virus que si sa durée de virémie (de l'ordre de quelques jours) est plus longue que celle de la migration. La détermination des durées de virémie et de migration peut théoriquement permettre d'identifier les espèces potentiellement introductrices. Néanmoins, il est aussi possible que le stress physiologique de la migration puisse entraîner une immunodépression rendant la virémie plus longue et plus intense ou réactiver le virus maintenu en infection chronique dans le corps de l'oiseau (Zeller et Murghe, 2001). Certains ont ajouté comme hypothèse le transport par les oiseaux migrateurs de tiques infectées fixées qui serviraient de point de départ à un nouveau cycle de transmission. Cependant, le repas sanguin ne dure plusieurs jours que chez les *Ixodidae* (à tous les stades) contre quelques minutes pour les nymphes et les adultes des *Argasidae*²⁵ (Rodhain et Perez, 1985). Ainsi, seules les premières sont susceptibles d'être transportées lors des migrations (Hoogstraal *et al.*, 1961 ; 1963)²⁶. Les *Ixodidae* n'ayant jamais été trouvées compétentes pour le virus *West Nile*, leur rôle dans l'initialisation d'un cycle de transmission doit être quasi nul²⁷. Pour les États-Unis, les voies de migration depuis l'Ancien vers le Nouveau Monde étant rares (Rappole *et al.*, 2000), les hypothèses les plus probables sont l'introduction commerciale (légal ou non) d'un ou plusieurs oiseaux virémiques, et non l'introduction par des oiseaux migrateurs (Weaver et Barrett, 2004). En revanche, les mouvements migratoires ont sans doute permis au virus de passer du nord-est des

24. Nommé *Ornithodoros capensis* dans l'étude.

25. Le repas des larves dure plusieurs jours, mais les espèces du genre *Ornithodoros* ne se gorgent pas au stade larvaire.

26. Parmi les oiseaux en migration examinés en Égypte, les oiseaux allant de l'Europe ou l'Asie vers l'Afrique ne transportaient que des *Ixodidae* (30 000 individus examinées, 1 000 infestés avec 1 700 tiques) et, sur le chemin inverse, seules 2 larves d'*Argasidae* sont collectées (340 oiseaux infestés par 1 025 tiques).

27. La probabilité qu'un oiseau transporte une tique infectée, qui, ensuite ingérée par un oiseau résident, initialise un cycle de transmission est sans doute très faible.

États-Unis à la Floride (Peterson *et al.*, 2003) et à la Caraïbe (Rappole et Hubalek, 2003), et l'extension de la fièvre *West Nile* d'est en ouest semble liée à des mouvements d'oiseaux résidents assurant la propagation de proche en proche (Rappole *et al.*, 2006).

L'analyse phylogénétique des isolements viraux réalisés permet de tracer de grandes zones géographiques à l'intérieur desquelles les souches de virus *West Nile* circulent vraisemblablement par le biais des oiseaux migrateurs (chapitre 2). Les souches de virus *West Nile* sont séparées en différents lignages²⁸ (Zeller et Schuffenecker, 2004). Le lignage 1 comprend des souches isolées en Afrique, Europe, Asie et Amérique, et le lignage 2 la souche initiale d'Ouganda et des souches isolées uniquement en Afrique subsaharienne et à Madagascar. Néanmoins, une souche de lignée 2 a été isolée en 2004 en Hongrie (Bakonyi *et al.*, 2006) et deux souches isolées à partir de lots de *Cx. pipiens* en 1997 et 1999 en République tchèque (Hubalek *et al.*, 1998 ; 2000) appartiendraient à une nouvelle lignée ou un nouveau *Flavivirus* (Bakonyi *et al.*, 2005).

Parmi les souches du lignage 1 (chapitre 2), on peut distinguer plusieurs clusters (Schuffenecker *et al.*, 2005). Un cluster américain/israélien, comprenant les souches américaines et des souches israéliennes de 1998 et 2000, plus une souche qui a provoqué la mort d'oies en Hongrie en 2003 (Bakonyi *et al.*, 2006). Un cluster regroupe des souches européennes, méditerranéennes et africaines (Zeller *et al.*, 2004), séparées en deux groupes : les souches isolées à Volgograd (1999 et 2000) et en Roumanie (1996) associées à une souche kenyane et à des épidémies humaines ; les souches Maroc 1996 et 2003, Italie 1998 et France 2000 et 2004, associées à des épizooties équine (Jourdain *et al.*, 2007b). Ainsi, il est certain que le virus *West Nile* peut être transporté par les oiseaux migrateurs de l'Afrique vers l'Europe, ou inversement, mais les modalités de persistance du virus pendant la migration restent inconnues.

Le maintien du virus dans une zone donnée

On sait que le virus *West Nile* peut se maintenir dans une zone donnée plusieurs années successives et en particulier passer l'hiver des pays tempérés. En effet, après les épidémies ou épizooties de fièvre *West Nile* en Israël en 1951 (Goldblum *et al.*, 1954), en France en 1962 (Joubert *et al.*, 1970 ; Panthier *et al.*, 1968) ou en Roumanie en 1996 (Cernescu *et al.*, 2000), la circulation du virus a persisté les années suivantes. Les souches isolées dans le même foyer avec quelques années d'écart sont souvent très proches comme en Israël en 1998 et 2000, à Volgograd en 1999 et 2000 ou en France en 2000 et 2004 (Jourdain *et al.*, 2007b ; Schuffenecker *et al.*, 2005), ce qui suggère la persistance de la souche localement. De même, le virus *West Nile* s'est maintenu dans le nord-est des États-Unis pendant les hivers suivant son introduction pour y réapparaître les années suivantes.

Si l'existence de ce phénomène est connue, ses mécanismes ne le sont pas encore. Les différentes hypothèses sont : i) le maintien d'une transmission à bas bruit pendant l'hiver, ii) une infection chronique chez les oiseaux ou iii) une persistance chez le

28. Le virus Kunjin précédemment décrit en Australie a été rattaché au virus *West Nile*.

vecteur. En Californie, la persistance d'une transmission à bas bruit n'a pas été mise en évidence pendant l'hiver, moins rude que dans le sud européen : aucune séro-conversion de sentinelles (190 poulets) (Reisen *et al.*, 2006a). En revanche, le virus peut se maintenir chroniquement dans les organes des oiseaux pendant au moins 6 semaines après infection expérimentale (Reisen *et al.*, 2006a), mais les conditions d'initialisation d'un nouveau cycle restent à élucider (relargage du virus dans le sang, contamination par voie orale). La possible persistance du virus chez le vecteur a été mise en évidence en conditions naturelles, par la présence du virus *West Nile* (isolement ou RT-PCR) chez des femelles *Cx. pipiens* en diapause hivernale dans le nord-est des États-Unis (Bugbee et Forte, 2004 ; Farajollahi *et al.*, 2005b ; Nasci *et al.*, 2001). En effet, ce sont les femelles qui passent l'hiver chez les *Culex* et les *Anopheles*, alors que, chez les *Aedes*, le stade quiescent est l'œuf (Mitchell, 1988). Ainsi, des femelles *Culex* infectées à la fin de la saison pourraient maintenir le virus jusqu'au printemps suivant (chapitre 4).

Ainsi, il est certain que le virus *West Nile* peut se maintenir dans ses foyers des zones tempérées d'une année sur l'autre en survivant à l'hiver. Si les hypothèses concernant les modalités de son maintien sont posées, l'importance relative de chacun des phénomènes est encore à évaluer (figure 1.1).