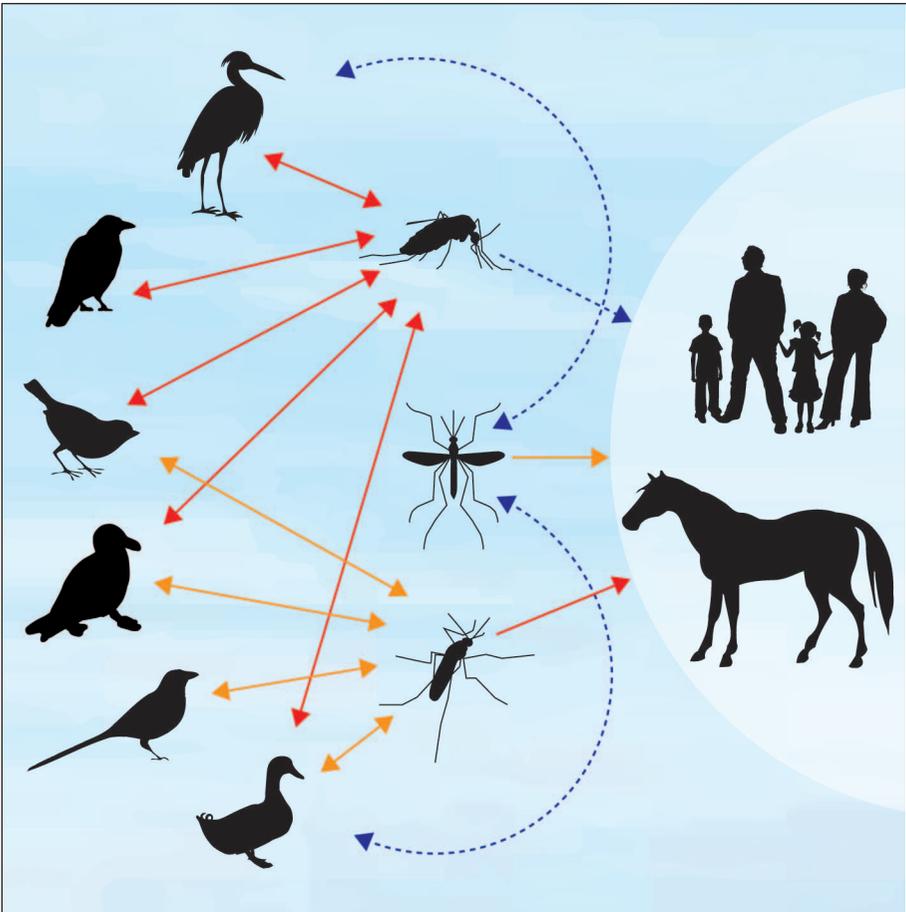


Le virus du Nil occidental

Dominique J. Bicout, coordinateur



Le virus du Nil occidental

Le virus du Nil occidental

Dominique J. Bicout, coordinateur
avec la collaboration de Thomas Balenghien

Éditions Quae
RD10, 78026 Versailles Cedex

Collection Synthèses

Les milieux rupicoles
Les enjeux de la conservation des sols rocheux
Pierre Pech
2013, 168 p.

Flores protectrices pour la conservation des aliments
Monique Zagorec, Souad Christeians
2013, 160 p.

Agricultures à l'épreuve de la modernisation
Estelle Deléage
2013, 104 p.

Cultiver la biodiversité pour transformer l'agriculture
Étienne Hainzelin
2013, 264 p.

Organisations et sociétés paysannes
Une lecture par la réciprocité
Éric Sabourin
2012, 282 p.

Apprendre à innover dans un monde incertain
Concevoir les futurs de l'agriculture et de l'alimentation
Émilie Coudel, Hubert Devautour, Christophe-Toussaint Soulard, Guy Faure, Bernard Hubert, coordinateurs
2012, 248 p.

Préface

La fièvre du Nil occidental, ou fièvre *West Nile*, est une infection virale qui fut identifiée dans la province West Nile en Ouganda en 1937 avec l'isolement du virus à partir du sang d'une patiente fébrile. Les études éco-épidémiologiques réalisées en Égypte en 1952-1954 ont permis de déterminer le cycle de transmission du virus avec implications des moustiques notamment les *Culex* comme vecteurs, des oiseaux comme hôtes amplificateurs et disséminateurs, et de l'homme et des chevaux comme des hôtes sensibles. Peu après furent décrits les premiers cas d'encéphalites chez l'homme en Israël démontrant l'importance de cette arbovirose considérée initialement comme mineure. Le virus fut ensuite retrouvé en Europe, en Afrique et en Asie. En France, la présence du virus s'est manifestée en Camargue en 1962-1963 affectant à la fois l'homme et les chevaux. Après une phase d'éclipse d'une trentaine d'années, plusieurs épidémies humaines ont été signalées en Europe du Sud et dans le bassin méditerranéen avec des cas mortels d'encéphalite survenant principalement chez les personnes âgées en Roumanie, Tunisie, Russie, Israël et des épizooties équinnes en Italie, Maroc, et France. Entre-temps, plusieurs études sérologiques ont montré que le virus *West Nile* avait circulé de manière silencieuse dans plusieurs régions d'Europe.

D'autres faits marquants furent l'apparition d'une souche virale induisant une mortalité inhabituelle chez diverses espèces d'oiseaux dont des migrateurs en 1997-1998 en Israël et l'émergence d'un virus très similaire dans l'est des États-Unis en 1999 et sa propagation rapide à travers le continent américain. En Europe, une circulation accrue de différentes souches de virus *West Nile* est observée depuis ces dernières années avec un nombre de pays croissants rapportant des cas humains et/ou équinns. En conséquence de ces foyers multiples, plusieurs programmes multidisciplinaires de surveillance et de recherche sur la fièvre *West Nile* ont été lancés en Europe, et plus particulièrement en France.

Cinquante ans après l'émergence du virus *West Nile* en France, le présent ouvrage fait l'état des avancées des connaissances notamment sur le rôle des oiseaux migrateurs et résidents dans la dissémination et la persistance du virus, les interactions des vecteurs dans le cycle et le passage à l'homme ou aux chevaux, les caractéristiques phylogéniques des virus isolés et relations avec la pathogénie, l'organisation de la surveillance *West Nile*, et les approches en matière de modélisation afin d'identifier des marqueurs environnementaux prédictifs de risque de transmission. Néanmoins de nombreuses interrogations demeurent. L'ouvrage reflète l'approche multisectorielle indispensable pour mieux connaître le virus *West Nile* afin de prévenir les infections chez l'homme et les équidés en optimisant la surveillance avec des activités de contrôle adaptées.

Hervé Zeller

Coordinateur du programme Emerging and vector-borne diseases
de l'European Centre for Disease Prevention and Control, anciennement responsable
du Centre national de référence des arbovirus et fièvres hémorragiques

Remerciements

Nous souhaitons remercier tous les auteurs pour leur confiance et pour avoir répondu présent dès le début de ce projet jusqu'à sa réalisation finale. Merci pour la profondeur et la qualité scientifique et pédagogique de leurs contributions. Nous remercions la direction générale de l'Alimentation du ministère en charge de l'Agriculture, la direction générale de la Santé du ministère en charge de la Santé pour leur soutien financier dans la réalisation de cet ouvrage. Nous remercions aussi Renaud Lancelot, coordinateur du projet EDENext (EU grant FP7-261504 EDENext), qui a soutenu financièrement ce projet. Ce livre est catalogué par le Steering Committee d'EDENext avec le numéro EDENext118 (<http://www.edenext.eu>). Le contenu de ce livre est de la seule responsabilité de ses auteurs et ne reflètent pas nécessairement l'opinion de la Commission européenne. Enfin, nos remerciements vont aussi à l'équipe éditoriale des éditions Quae, en particulier Claire Jourdan-Ruf et Caroline Dandurand, pour leur aide et assistance pendant la réalisation de cet ouvrage.

Table des matières

Préface	V
Remerciements	VI
Avant-propos	3
Chapitre 1. Histoire et épidémiologie de la fièvre <i>West Nile</i>	7
<i>T. Balenghien, P. Sabatier, D.J. Bicout</i>	
Histoire d'un virus globe-trotter	8
Les cycles de transmission	16
Chapitre 2. Description du virus	25
<i>M. Grandadam et C. Renaudat</i>	
Classification du virus	27
Protéines virales	29
Diversité génétique	30
Épidémiologie moléculaire	34
Polymorphisme génétique et pouvoir pathogène	37
Variabilité intra-isolats (quasi-espèces)	39
Variabilité génétique et perspectives prophylactiques et thérapeutiques ..	40
Conclusion	41
Chapitre 3. Les oiseaux, hôtes naturels du virus	43
<i>E. Jourdain, M. Gauthier-Clerc, P. Sabatier</i>	
Implication des oiseaux dans la transmission	43
Rôles des oiseaux dans l'épidémiologie de la fièvre <i>West Nile</i>	53
Conclusion	63
Chapitre 4. Les moustiques, vecteurs du virus	65
<i>T. Balenghien, G. L'Ambert, F. Fouque</i>	
Diversité des moustiques sur le littoral méditerranéen	66
Quelles sont les espèces vectrices du virus ?	71
Les vecteurs du virus sur le littoral méditerranéen	77
Conclusion	86
Chapitre 5. Les mammifères, des hôtes accidentels du virus	87
<i>A. Leblond et S. Pradier</i>	
La fièvre <i>West Nile</i> chez l'homme	88

La fièvre <i>West Nile</i> chez le cheval	94
Pathogénie de l'encéphalite à virus <i>West Nile</i>	96
Les autres mammifères	99
Conclusion	103
Chapitre 6. Diagnostic de l'infection	105
<i>M. Grandadam et C. Renaudat</i>	
Rappels taxinomiques	106
Diagnostic clinique	106
Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection	108
Diagnostic biologique	110
Domaines d'application du diagnostic de l'infection	115
Conclusion – Perspectives	116
Chapitre 7. La surveillance du virus en France	119
<i>S. Lecollinet, J. Hars, A. Armengaud, I. Capek, A. Leblond, F. Schaffner, S. Zientara</i>	
Organisation et méthodes de surveillance de l'infection	120
Surveillance passive de l'infection de 2000 à 2008	132
Surveillance active de l'infection de 2000 à 2008	139
Bilan des actions de surveillance	146
Besoins en recherche pour mieux identifier les sites de surveillance	154
Chapitre 8. Facteurs de risques environnementaux pour la circulation du virus	157
<i>B. Durand, A. Tran, A. Leblond, A. Sandoz, D.J. Bicot</i>	
Analyse des épizooties passées en France par approches de modélisation statistique	157
Intérêt de la télédétection et des systèmes d'information géographique dans l'étude et la modélisation du risque de circulation	165
Autres facteurs de risque	168
Conclusion	174
Chapitre 9. Apport de la modélisation à la compréhension de l'épidémiologie du virus	177
<i>D.J. Bicot</i>	
Cinétique des anticorps IgG chez les chevaux	177
Modélisation de l'épizootie de 2000 en Camargue : rôles des vecteurs ..	180
Environnement et interactions oiseaux/vecteurs	190
Conclusion	192
Conclusion générale	195
Annexe I	199
Références bibliographiques	209
Liste des auteurs	237

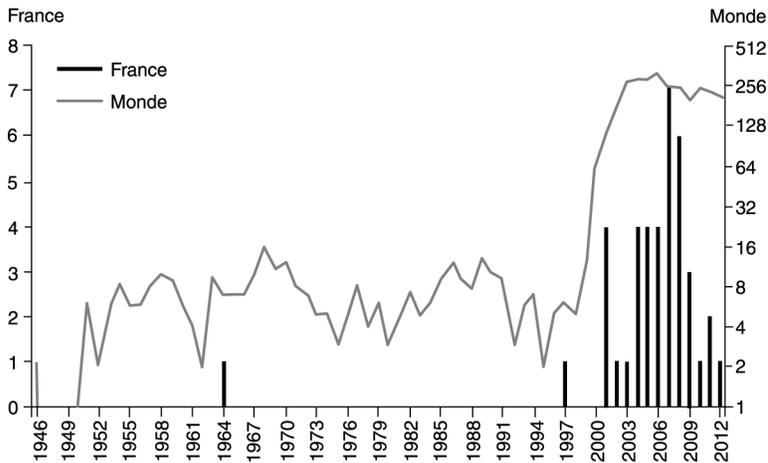
Avant-propos

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 démoustication 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 (Lonchampt *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).