

# Prévention vaccinale de deux maladies émergentes à vecteur : la fièvre catarrhale du mouton et l'infection à virus West Nile

## *Vaccination against two emerging vector-borne diseases: bluetongue and West Nile fever*

Par Stéphane ZIENTARA<sup>(1)</sup>

(communication présentée le 22 octobre 2003)

### RÉSUMÉ

La prévention contre les maladies infectieuses à transmission vectorielle repose sur différentes mesures (notamment sanitaires) mais surtout sur la vaccination. En effet, cette stratégie est plus efficace et moins onéreuse que la lutte contre les insectes vecteurs. La dynamique d'évolution et la situation épidémiologique de deux arboviroses (la fièvre catarrhale du mouton et la fièvre du Nil occidental) sont décrites. La prévention vaccinale utilisée ainsi que les types de vaccins utilisés contre ces deux infections sont présentés.

**Mots-clés : fièvre catarrhale du mouton, West Nile, vaccination, épidémiologie, maladies infectieuses.**

### SUMMARY

Since 1998, bluetongue virus has spread in the Mediterranean basin. In 2000, an outbreak of West Nile virus has been reported in horses in the Camargue area in France. In 2003, West Nile was reported in human and horses in the South of France. In the USA, West Nile, which was first reported in New York in 1999, spread all over the country (more than 47 States were infected in 2003). As far as bluetongue is concerned, vaccination with live mono or bivalent vaccines is used in Spain, France and Italy. Concerning West Nile, an inactivated vaccine has been developed but recombinant vaccines will be soon introduced in the American market.

**Key words: bluetongue, West Nile fever, vaccination, epidemiology, infectious diseases.**

(1) Agence française de sécurité sanitaire des aliments, UMR 1161 Afssa/INRA/ENVA, 23 Avenue du Général de Gaulle, 94703 Maisons-Alfort.

### • INTRODUCTION

Depuis ces dernières années, l'actualité sanitaire dans les domaines de la santé publique humaine ou vétérinaire, a été dominée par l'apparition de maladies qualifiées d'émergentes ou la ré-apparition de maladies dites ré-émergentes. Citons à titre d'exemples, les récentes épidémies causées par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère en Asie, les épizooties provoquées par le virus Nipah en Malaisie, Hendra en Australie, la ré-apparition de la fièvre aphteuse en Europe mais aussi, pour ce qui concerne plus spécifiquement cet article, de la ré-émergence de la fièvre catarrhale du mouton dans le bassin méditerranéen ou de l'infection à virus West-Nile en Europe et en Amérique. Cette liste est bien évidemment non exhaustive et selon la période de temps considérée, d'autres maladies majeures (le SIDA par exemple) devraient être citées comme illustrations d'infections émergentes particulièrement dévastatrices.

Nous décrirons l'intérêt que la prévention vaccinale est susceptible de revêtir pour des maladies à transmission vectorielle : la fièvre catarrhale du mouton et l'infection à virus West Nile.

### • LA FIÈVRE CATARRHALE DU MOUTON ET LA FIÈVRE DU NIL OCCIDENTAL : DEUX ARBOVIROSES ÉMERGENTES

#### La fièvre catarrhale du mouton (FCM)

La fièvre catarrhale du mouton (ou "bluetongue") est une arbovirose non contagieuse, transmise par des diptères du genre *Culicoïdes*, inscrite sur la liste A de l'Office International des Epizooties. Elle est observée chez les moutons et, plus rarement, chez les chèvres et les bovins. Elle se traduit dans la première espèce par une maladie généralisée, grave, caractérisée par du jetage et un ptyalisme abondant significatif d'une affection buccale, par des œdèmes, des raideurs musculaires et des boiteries. Elle se termine par la mort dans 10 à 20 % des cas. Chez les chèvres et les bovins, la maladie sévit habituellement sous forme inapparente (LEFEVRE, 1991 ; LEFEVRE et DESOUTTER, 1988).

Elle est due à un virus de la famille des *Reoviridae* et du genre *Orbivirus* qui comprend 24 sérotypes (ROY, 1992). Depuis 1998, plusieurs sérotypes viraux (1, 2, 4, 9 et 16) ont été mis en évidence dans le bassin méditerranéen alors que ce virus avait disparu de cette région depuis 1979. En octobre 2000, le virus de la bluetongue a infecté le cheptel ovin corse (ZIENTARA *et al.*, 2002). Le sérotype identifié en Corse comme en Sicile et en Sardaigne est le sérotype 2, le même qui sévissait en Afrique du Nord en 1999.

Depuis la mise en évidence en Corse, en octobre 2000 (ZIENTARA *et al.*, 2002), une politique vaccinale obligatoire avait été mise en place par la Direction Générale de l'Alimentation à l'aide du seul vaccin disponible : un

vaccin atténué, monovalent (sérotype 2), produit par Onderstepoort Biological Products (République d'Afrique du Sud). Quarante neuf foyers avaient été rapportés en 2000, 335 en 2001, aucun en 2002 ainsi qu'en 2003... jusqu'au 27 octobre où deux élevages ont présenté des signes évocateurs dans le sud de la Corse.

À l'aide des amorces de PCR (de groupe et de type) que nous avons sélectionnées, nous avons pu confirmer la présence d'un virus de sérotype 4. Ce sérotype avait été rapporté par les collègues italiens en Sardaigne qui était infectée, depuis 2000, par le sérotype 2. Entre fin août et fin septembre, plus de 1000 foyers ont été rapportés par les services vétérinaires sardes. La faible distance entre la Corse et la Sardaigne peut expliquer l'introduction d'insectes vecteurs (*Culicoïdes*) sur l'île de beauté. Au même moment où ces foyers étaient détectés en Corse, les collègues espagnols détectaient le génome viral à partir du sang des moutons malades dans l'île de Minorque.

Ainsi, de façon étonnante, s'est reproduit à l'identique le scénario de l'année 2000, cette fois avec le sérotype 4 : l'infection simultanée de la Corse et des Baléares dans un contexte d'infection des îles italiennes.

La vaccination, cette fois avec un vaccin bivalent 2 et 4, a été mise en œuvre en Corse.

#### La fièvre du Nil occidental

Le virus West Nile (WN) ou virus de la fièvre du Nil occidental, arbovirus de la famille des *Flaviviridae*, transmis par des moustiques, est largement répandu en Afrique, Europe du Sud, Russie, Moyen-Orient, Inde, Australie mais aussi depuis 1999 en Amérique du Nord. Il appartient au séro-complexe du virus de l'encéphalite de Saint-Louis avec lequel il partage des propriétés antigéniques et génétiques. Il est connu surtout depuis une dizaine d'année pour provoquer dans le bassin méditerranéen et en Europe du Sud des épidémies de méningo-encéphalites parfois mortelles chez l'homme ou des épizooties chez les chevaux. Sur le plan réglementaire, la fièvre du Nil Occidental, en tant que méningo-encéphalite virale des Equidés, est inscrite sur la liste des maladies réputées contagieuses en France en application du décret du 5 février 1976.

Le cycle de transmission du virus fait intervenir des moustiques essentiellement du genre *Culex* comme vecteurs et des oiseaux comme hôtes amplificateurs. La présence d'anticorps spécifiques chez des vertébrés très variés incluant des mammifères, des amphibiens et des reptiles indique que ce virus a la faculté d'infecter de très nombreuses espèces. L'homme et le cheval représentent des culs de sac épidémiologiques car la réplication virale chez ces hôtes est de faible amplitude et ne permet pas d'infecter des moustiques vecteurs potentiels. Ils sont sensibles à l'infection avec une majorité de cas non symptomatiques.

L'émergence de cette infection aux États-Unis (plus de 8500 cas chez l'homme en 2003 dont près de 200 décès alors que ce virus avant 1999, était inconnu dans ce pays) a contribué à mettre cette maladie sur le devant de la scène dans le domaine de la santé publique humaine.

#### **West Nile en 2000 en France**

En août 2000, cette maladie a été diagnostiquée sérologiquement et confirmée par PCR dans le département de l'Hérault en France sur deux chevaux euthanasiés en raison des troubles généraux et nerveux. La maladie a été suspectée cliniquement sur plus d'une centaine de chevaux dans les trois départements de l'Hérault, du Gard et des Bouches-du-Rhône ; 76 cas ont été confirmés. Les exploitations infectées ont été placées sous surveillance (recensement des équidés, contrôles sérologiques). Les mouvements de chevaux dans les trois départements infectés ont été soumis à restriction. Une enquête sérologique a été mise place et a porté sur 5133 sérums de chevaux ; 8,3 % (428) des sérums se sont révélés contenir des anticorps IgG anti-virus West Nile. Il n'est à l'heure actuelle pas possible de conclure quant au caractère ré-émergent de cette maladie précédemment décrite en France dans les années soixante ou à l'observation d'un phénomène qui évoluerait à bas bruit depuis plusieurs années dans la région (ZIENTARA, 2000 ; MURGUE *et al.*, 2001).

#### **West Nile en France en 2003**

En 2003, 7 cas humains furent rapportés (3 formes neuro-méningées et 4 formes fébriles) ainsi que 3 formes nerveuses chez le cheval. Ces cas humains et équins étaient tous localisés dans le département du Var. Une enquête sérologique a été effectuée à la demande de la Direction générale de l'Alimentation et avec la collaboration de l'AFSSA.

#### **Conclusion**

Il est à noter que les derniers foyers de FCM avaient été rapportés en 1979 en Grèce. Cette arbovirose a donc bien ré-apparu ou ré-émergé en 1998 dans le bassin méditerranéen. L'infection à virus West Nile avait déjà été décrite en 1962-1965 en Camargue. Il s'agit, là aussi, de ré-émergence d'une maladie dont il n'est pas possible de dire si le virus avait effectivement disparu depuis cette époque ou s'il persistait sans déclencher de manifestations cliniques apparentes.

- LA PRÉVENTION VACCINALE CONTRE LA FIÈVRE CATARRHALE DU MOUTON ET DE LA FIÈVRE DU NIL OCCIDENTAL

#### **Prévention vaccinale contre la fièvre catarrhale du mouton**

Les mesures de lutte contre la fièvre catarrhale ovine reposent essentiellement sur la prévention vaccinale (même si la Grèce n'a adopté qu'une prophylaxie stricte-

ment sanitaire). Le vaccin, produit par l'Institut d'Onderstepoort (Onderstepoort Biological Products (OBP), République d'Afrique du Sud) est le seul disponible actuellement sur le marché. Ce vaccin est utilisé en Afrique du Sud et en Israël depuis plus de 40 ans.

#### **Caractéristiques du vaccin contre la fièvre catarrhale du mouton**

Le vaccin utilisé est atténué, mono ou polyvalent. Il est produit à partir de virus isolés d'animaux sensibles infectés ; la virulence de la souche est atténuée par passages en série sur œufs embryonnés et cellules BHK21 (cellules de reins de jeunes hamsters).

#### **Stratégie vaccinale en Corse**

Dès l'isolement du virus en octobre 2000 (ZIENTARA *et al.*, 2000) et l'identification du sérotype (2), la Direction générale de l'Alimentation décida la mise en œuvre de la vaccination. Celle-ci reposa sur l'utilisation du vaccin monovalent de sérotype 2. Seuls les ovins furent vaccinés. Alors qu'en 2000 et 2001, 49 et 335 foyers furent respectivement rapportés, aucun cas clinique à virus de type 2 ne fut observé en 2002 et 2003 en Corse.

Ce vaccin fut aussi utilisé dans les îles de Minorque et de Majorque aux Baléares. En effet, le virus infecta ces deux îles en automne 2000. Environ 300 000 moutons furent vaccinés.

En Italie, la vaccination fut mise en œuvre en Sicile, Sardaigne et dans la botte italienne. La vaccination repose sur l'utilisation d'un vaccin monovalent 2 ou bivalent 2 et 9 selon la situation épidémiologique des différentes régions concernées. Les autorités sanitaires italiennes imposèrent la vaccination obligatoire des ovins, caprins et bovins à partir de 2002 dans les régions infectées.

La présence du sérotype 4, rapportée par les autorités italiennes en août 2004, devrait conduire à la mise en œuvre d'une vaccination avec un vaccin bivalent 2-4 en Sardaigne. Fin octobre 2003, le virus de sérotype 4 fut isolé par l'AFSSA dans le sud de la Corse. Une vaccination à l'aide d'un vaccin bivalent 2-4 fut mise en œuvre par la Direction Générale de l'Alimentation.

Le virus sérotype 4 a de nouveau été introduit aux Baléares (simultanément à son introduction en Corse). Une vaccination généralisée des ovins à l'aide du vaccin 2-4 a été décidée par les autorités sanitaires espagnoles sur l'île de Minorque.

#### **La prévention vaccinale de l'infection à virus West Nile**

La dissémination rapide et considérable de l'infection à virus West Nile a conduit le laboratoire américain Fort Dodge à développer un vaccin inactivé contre cette maladie. Ce vaccin qui nécessite deux injections en primo-vaccination et un rappel 6 mois plus tard, est utilisé chez le cheval depuis plus d'un an aux USA.

Différents candidats-vaccins ont été développés depuis : vaccin à ADN, vaccin vectorisé, vaccin chimère dengue West Nile... De façon plus précise, un vaccin recombinant utilisant le vecteur non répliquatif canarypox va prochainement être commercialisé aux USA par Merial. Il est à noter que ce type de vaccin recombinant va prochainement être disponible sur le marché français ; c'est le cas du vaccin recombinant canarypox-grippe indiqué pour la prévention des infections à virus influenza du cheval.

Des essais sont en cours afin de développer et d'évaluer un vaccin "West Nile" chez l'homme.

### • CONCLUSION

La prévention contre les deux maladies infectieuses à transmission vectorielle que sont la fièvre catarrhale du mouton et la fièvre du Nil occidental, repose essentiellement sur la vaccination. En effet, la lutte contre les insectes vecteurs s'avérant le plus souvent inefficace, il est indispensable que soient développés des vaccins dont la qualité, l'activité, l'innocuité et l'efficacité aient pu être évaluées. Des vaccins de nouvelle génération (vaccins recombinants, vaccins sous-unités) sont susceptibles d'être développés dans les prochaines années.

## BIBLIOGRAPHIE

- LEFEVRE PC (1991) *Atlas des maladies infectieuses des ruminants*, CIRAD-IEMVT, Montpellier, France, 96 p.
- LEFEVRE PC, DESOUTTER D (1998) *Fièvre catarrhale du mouton*. Études et synthèses de l'IEMVT, IEMVT ed., 115 p.
- MURGUE B, MURRI S, ZIENTARA S, LABIE J, DURAND B, DURAND JP, ZELLER H (2001) West Nile in France in 2000 : the return 38 years later. *Emerging of infectious diseases*, **7**(4), 692-696.
- ROY P (1992) Bluetongue virus protein. *J. Gen. Virology*, **73**, 3051-3064.
- ZIENTARA S (2000) Epizootie à virus "West Nile" en France. *Épidémiologie et Santé animale*, **37**, 121-125.
- ZIENTARA S, SAILLEAU C, DAUPHIN G, ROQUIER C, REMOND EM, LEBRETON F, HAMMOUMI S, DUBOIS E, AGIER C, MERLE G, BREARD E (2002) Identification of bluetongue virus serotype 2 (Corsican strain) by reverse-transcriptase PCR reaction analysis of segment 2 of the genome. *The Veterinary Record*, **150**(19), 598-601.