

LE VIRUS WEST NILE : DIAGNOSTIC, SURVEILLANCE ET ÉVOLUTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE EN EUROPE

WEST NILE VIRUS: DIAGNOSIS, SURVEILLANCE AND EPIDEMIOLOGY IN EUROPE

Par Sylvie LECOLLINET⁽¹⁾, Cécile BECK et Stéphane ZIENTARA
(Communication présentée le 20 octobre 2011)

RÉSUMÉ

Le virus West Nile est un arbovirus pouvant infecter le cheval et l'Homme, hôtes accidentels sensibles et culs-de-sac épidémiologiques. Sa présence en Europe est ancienne, puisque les premiers rapports d'infection par le virus West Nile datent des années 1960 : à cette époque, des cas équinés et humains avaient déjà été décrits en France dans la région de la Camargue. Après un long silence de plus de 30 ans, le virus West Nile a réémergé en Europe à la fin des années 1990, causant des foyers sporadiques d'ampleur limitée (République Tchèque 1997, Italie 1998, France 2000) à importante (Roumanie 1996, Russie 1999). Plus récemment, un regain d'activité du virus West Nile a été observé à partir de 2008, probablement dû à une évolution des multiples souches virales présentes en Europe, ainsi qu'à des conditions écologiques et climatiques favorables à la multiplication des moustiques vecteurs. Il a culminé, en 2010, avec une flambée d'épizooties équinés et de cas humains sans précédent dans plusieurs pays européens, notamment du pourtour méditerranéen: huit pays (Bulgarie, Espagne, Grèce, Hongrie, Italie, Portugal, Roumanie et Russie) ont été touchés, avec des foyers d'ampleur considérable en Grèce et en Russie. Dans ce contexte européen en pleine évolution, et même si un vaccin est disponible pour l'espèce équine en Europe depuis 2009, la lutte contre l'infection par le virus West Nile continue de reposer sur une surveillance renforcée des affections neurologiques chez l'homme et le cheval.

Mots-clés : *West Nile, arbovirus, intensification, Europe.*

SUMMARY

West Nile virus is an arbovirus affecting horses and humans, highly susceptible incidental and dead-end hosts. Its presence in Europe is not new, as West Nile virus infections were first reported in the 1960's: at the time, human and equine cases had already been described in France in the Camargue region. After 30 years without any reported outbreak, West Nile virus re-emerged in Europe at the end of the 90's with limited (Czech Republic 1997, Italy 1998, France 2000) or large-scale sporadic outbreaks (Romania 1996, Russia 1999). More recently, a resurgence of WNV has been observed since 2008, probably related to changes in the multiple viral strains present in Europe, and in ecological and climatic conditions favourable to the multiplication of vector mosquitoes. This resurgence peaked in 2010, with unprecedented numbers of equine outbreaks and human cases in numerous countries in Europe, particularly in the Mediterranean basin: 8 countries (Bulgaria, Spain, Greece, Hungary, Italy, Portugal, Romania and Russia) were affected, with large-scale foci in Greece and Russia. Even though an equine vaccine is available in Europe since 2009, the control of West Nile Virus infection still relies heavily on reinforced surveillance of neurological conditions in humans and horses.

Key words: *West Nile, arbovirus, intensification, Europe.*

(1) Scientifique responsable du laboratoire de référence national et européen sur l'infection à virus West Nile, UMR1161 Virologie ANSES/INRA/ENVA, 23 Avenue du Général de Gaulle, 94 703 Maisons-Alfort. E-mail : sylvie.lecollinet @anses.fr

INTRODUCTION

La fièvre du Nil occidental ou West Nile est une arbovirose dont plusieurs épidémies/épizooties ont été observées avec une fréquence accrue ces dix dernières années en Europe, sur le pourtour du bassin méditerranéen et en Amérique du Nord (Rossi *et al.* 2010; Zeller & Schuffenecker, 2004). L'épisode nord américain, caractérisé par l'émergence inattendue du virus en pleine ville de New York en 1999 et par sa diffusion rapide sur le continent américain a causé, rien qu'aux Etats-Unis, plus de 30600 cas humains et 1200 décès, ainsi que plus de 25 000 cas équins, entraînant un regain d'intérêt pour cette maladie.

Même si, en Europe, le virus West Nile reste cantonné au bassin méditerranéen et à l'Europe de l'Est, nous avons observé ces dernières années un regain d'activité du virus West Nile et sa diffusion à de nouvelles régions d'Europe (Bulgarie en 2010, Albanie et Macédoine en 2011, Grèce en Macédoine Centrale en 2010, Italie en Émilie-Romagne en 2008, en Sicile et au Molise en 2010, puis en Sardaigne en 2011). Nous chercherons dans cet article à décrire l'épidémiologie récente du virus West Nile en Europe et à souligner l'importance d'une surveillance accrue des cas neurologiques humains et équins à tous les niveaux (sur le terrain, dans les laboratoires, dans les services vétérinaires ou de santé publique...) et à l'échelon européen.

L'INFECTION PAR LE VIRUS WEST NILE

Le virus West Nile

Le virus West Nile (VWN) appartient à la famille des *Flaviviridae*, du genre *flavivirus*. Ce genre regroupe de nombreux agents pathogènes importants pour l'homme et transmis par des arthropodes (moustiques, tiques en particulier), tels que ceux de l'encéphalite japonaise, de la dengue, de la fièvre jaune, de l'encéphalite à tique.

Le VWN a été isolé pour la première fois en 1937 chez une patiente de la région du West Nile en Ouganda. La circulation virale a été documentée dans de nombreux pays d'Afrique et des foyers d'infections par le VWN ont été récemment rapportés chez l'Homme ou le cheval, au Maroc (1996, 2003 et 2010), en Algérie (1994), en Tunisie (1997, 2003), au Soudan (2002) (Zeller & Schuffenecker, 2004).

Ces dernières années, le VWN a été aussi à l'origine de plusieurs épidémies en Europe Occidentale et en Europe de l'Est, plus particulièrement en Roumanie (1996 et les années suivantes), en République Tchèque (1997), en Russie (1999-2001, 2005-2011), en Israël (depuis 2000). L'épidémie la plus sévère a touché la Roumanie en 1996-97 avec 352 formes neuro-invasives et 17 décès recensés (Ceianu *et al.* 2001; Hubalek & Halouzka, 1999).

De plus, le VWN a été détecté pour la première fois en 1999 sur le continent américain, aux Etats-Unis et depuis, s'est répandu sur tout le continent nord américain ainsi qu'en Amérique centrale et latine (Blitvich 2008).

Le génome du VWN est constitué d'une seule molécule d'ARN de polarité positive codant des protéines de structure (protéines d'enveloppe, de pré-membrane et de capsid) et des protéines non structurales intervenant dans la réplication du virus et dans la régulation de la réponse de l'hôte à l'infection (NS1 à NS5). Les analyses phylogénétiques, s'appuyant sur le séquençage des ARN viraux et la comparaison des séquences obtenues, montrent que les souches du VWN sont génétiquement très variables et peuvent être classées en au moins cinq lignages dont les séquences nucléotidiques peuvent diverger jusqu'à 30 % (Bondre *et al.* 2007) (*figure 1*). Les souches responsables d'atteintes cliniques chez l'homme et le cheval appartiennent soit au lignage 1, soit au lignage 2. Les virus de lignage 1 présentent la distribution la plus large et ont été décrits en Afrique de l'Ouest, au Moyen Orient, en Europe du Sud, en Europe centrale, en Amérique et en Australie. Ils ont été à l'origine de la majorité des épidémies jusqu'en 2008 (Calistri *et al.* 2010). Le lignage 2, initialement isolé en Afrique (Sénégal, Ouganda, République centrafricaine, Kenya et Madagascar), a probablement été introduit en Europe centrale par les oiseaux migrateurs venant d'Afrique en 2004 (Bakonyi *et al.* 2006). Après une adaptation aux espèces d'oiseaux et de moustiques européens, le virus s'est disséminé fortement en Hongrie et à l'Est de l'Autriche à partir de 2008. Pourtant considérés encore récemment comme peu pathogènes (Jupp 2001; Zeller & Schuffenecker, 2004), ces virus de lignage 2 ont été associés à plusieurs dizaines de cas d'infections neuroinvasives chez le cheval ou l'Homme en Afrique du Sud en 2007-2008 (Venter & Swanepoel, 2010) et en Hongrie en 2008 (Kutasi *et al.* 2011).

Cycle de transmission

Le cycle de transmission habituel du VWN implique des moustiques vecteurs et un réservoir animal constitué d'oiseaux. L'Homme et le cheval sont des hôtes accidentels du virus (*figure 2*). Leur contamination se fait habituellement par piqûre d'insecte. Toutefois, la transmission interhumaine par produits sanguins labiles et greffons humains a été documentée à plusieurs reprises aux États-Unis et constitue donc un risque à évaluer en cas de foyers humains en Europe, afin de prendre des mesures de lutte appropriées (annulation des dons de sang ou screening des produits sanguins pour détecter la présence du virus) (Hayes *et al.* 2005).

Les moustiques s'infectent en ingérant le virus lors d'un repas sanguin. Après passage à travers la barrière intestinale, le virus doit se répliquer localement, puis atteindre les glandes salivaires pour pouvoir être transmis lors d'un repas sanguin ultérieur. Cette étape cruciale est directement liée aux conditions climatiques (température, hygrométrie...) qui sont des facteurs déterminants en termes d'activité des vecteurs et de durée de transmission. Ainsi, les foyers d'infection à VWN apparaissent selon un mode saisonnier, à la fin de l'été ou en automne, dans les régions tempérées d'Europe (Zeller and Schuffenecker, 2004). La persistance du virus au cours de l'hiver n'a jamais été mise en évidence en Europe, mais elle ne peut être exclue. Elle pourrait résulter du maintien d'une transmission à bas bruit pen-

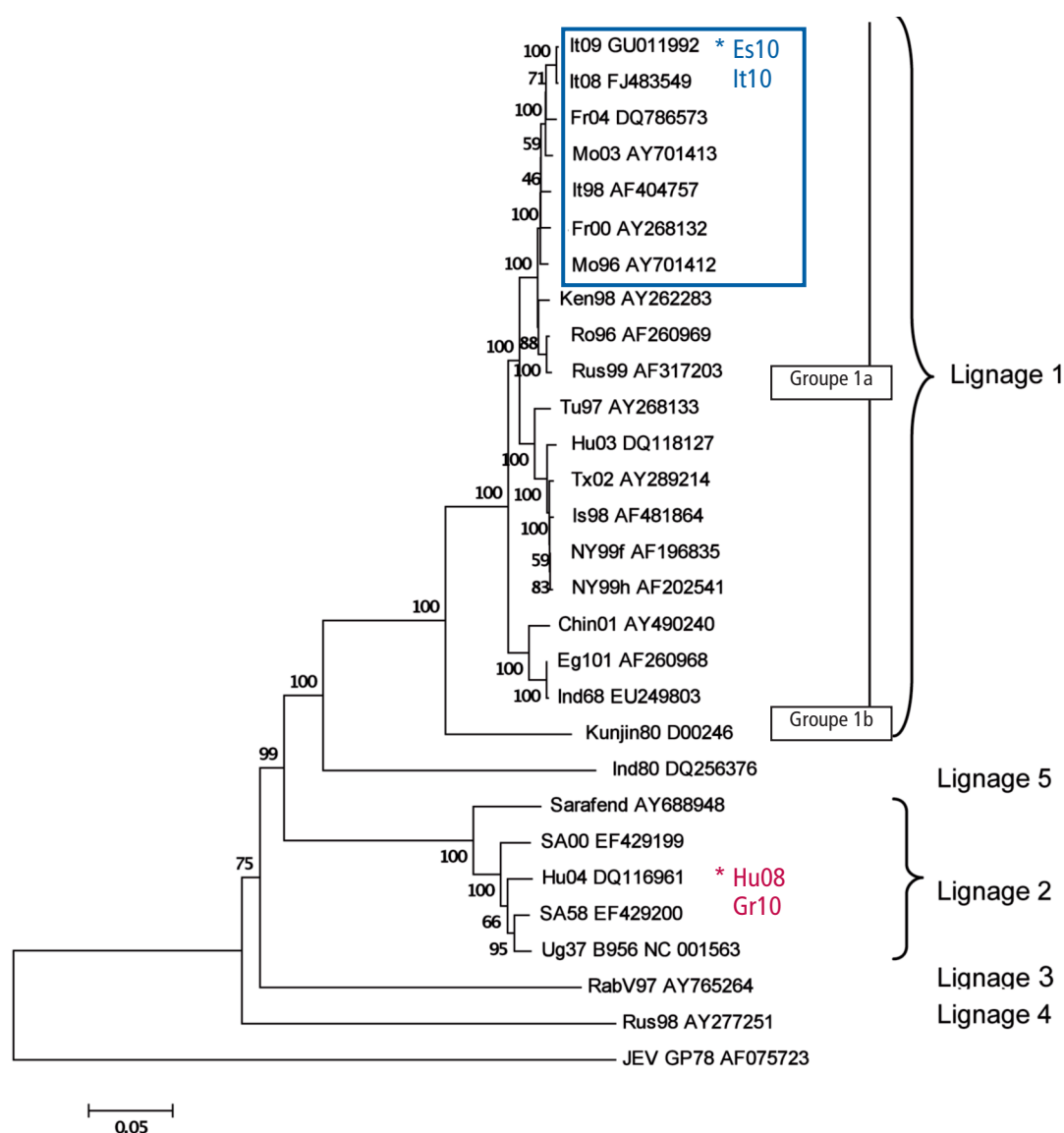


Figure 1 : Arbre phylogénétique du virus West Nile, établi à partir du séquençage du génome complet des souches virales. Les souches, très variées, appartiennent à au moins cinq lignages. La nomenclature des souches suit la règle suivante : initiales du pays (It : Italie, Fr : France, Mo : Maroc, Ken : Kenya, Ro : Roumanie, Rus : Russie, Tu : Tunisie, Hu : Hongrie, Tx : Texas, Is : Israël, NY : New York, Chin : Chine, Eg : Egypte, Ind : Inde, SA : Afrique du Sud, Ug : Ouganda, Es : Espagne, Gr : Grèce) ou nom de la souche (Kunjin présent en Australie, Sarafend prototype des souches de lignage 2, RabV pour Rabensburg présent en République Tchèque), suivi de l'année d'isolement (04 pour 2004, 96 pour 1996) et du numéro d'enregistrement dans la base Genbank de données de séquences. Les lignages 1 et 2 sont les plus importants, regroupant les souches pathogènes pour l'homme et le cheval. Les souches isolées lors des foyers récents en Europe occidentale, en France, Italie, Espagne en particulier, sont très proches génétiquement (plus de 99% d'homologie) et appartiennent au même cluster méditerranéen (bloc entouré en bleu). Les souches présentes en Europe de l'Est présentent une variabilité génétique plus grande et appartiennent au lignage 1 (ex: Ro96), au lignage 2 (Hu04), au 3 (RabV97) ou au 4 (Rus98). Les souches isolées en 2010 et 2011 en Europe ont été ajoutées sur l'arbre (localisation approximative avec un astérisque), quand une caractérisation génétique des souches a été réalisée.

dant l'hiver, d'une infection chronique chez les oiseaux ou de la persistance du virus chez le vecteur.

De nombreuses espèces de moustiques, de genres différents (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia*) ont été trouvées porteuses du VWN, ce qui ne signifie nullement qu'elles soient toutes des vecteurs : aux Etats Unis, 59 espèces différentes de moustiques

ont été trouvées infectées par le virus, cependant moins de 10 espèces correspondent aux vecteurs principaux (Hayes *et al.* 2005). Les espèces *Culex pipiens*, moustique « urbain », et *Culex modestus*, présent dans les zones humides, rizières et roselières en Camargue par exemple, semblent être plus particulièrement impliquées dans la transmission du virus en Europe (Toma *et al.* 2008).

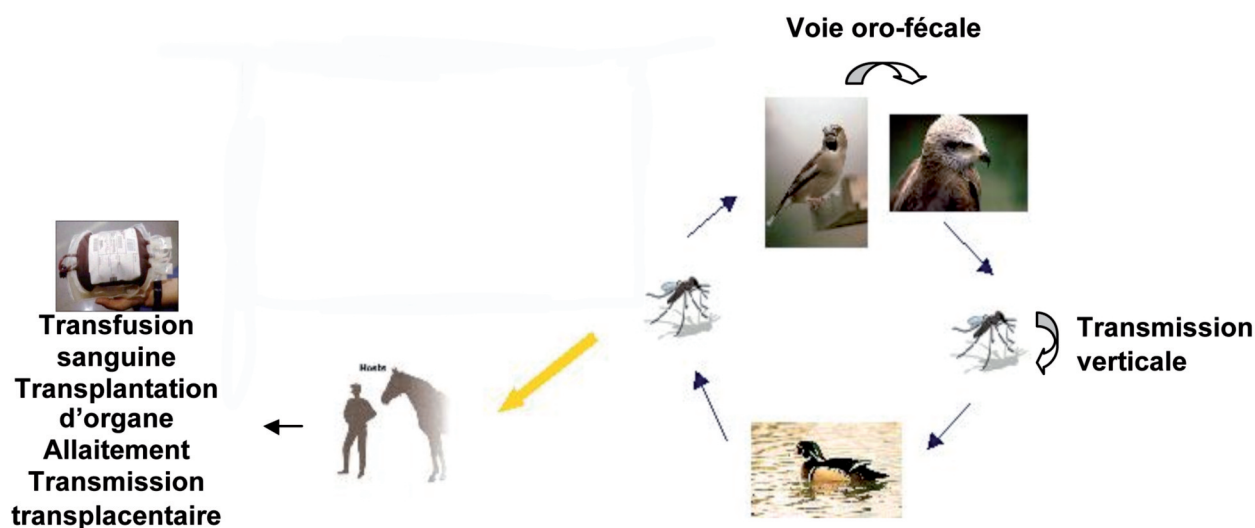


Figure 2 : Représentation du cycle de transmission du virus West Nile (le choix des espèces d'oiseaux représentées n'a pas de signification épidémiologique particulière. D'après (Zientara et al. 2004)). Le VWN est un arbovirus (« arthropod-borne virus ») transmis par des moustiques. L'avifaune représente un hôte amplificateur du virus, les oiseaux résidents assurant son amplification locale alors que les oiseaux migrateurs assureraient sa dissémination et son introduction ou ré-introduction. Afin d'assurer ce rôle d'amplification, un oiseau devra présenter une virémie (présence de virus dans le sang) suffisante en quantité et durée. Ainsi, plus de 250 espèces d'oiseaux (principalement des passereaux, des rapaces nocturnes et faucons) ont été décrites aux États-Unis comme pouvant multiplier le VWN. L'identification des espèces d'oiseaux responsables de l'amplification du virus est particulièrement difficile. Les moustiques s'infectent généralement en ingérant le virus lors d'un repas sanguin sur un oiseau vémique. Certaines espèces de moustiques infectés à partir d'oiseaux peuvent occasionnellement transmettre le virus aux mammifères, et en particulier à l'Homme ou au cheval. Chez les vecteurs, la transmission trans-ovarienne du VWN à la descendance (transmission verticale) est rapportée, bien que faible, chez certaines espèces de *Culex* (Dohm et al. 2002). Elle pourrait expliquer, en partie, la persistance hivernale observée dans certaines régions du globe (États-Unis, Italie...). Des cas de transmission directe du VWN par voie alimentaire ou par contacts directs entre oiseaux ont été rapportés (McLean et al. 2001). Ces modes de transmission, en particulier la prédation de petits oiseaux infectés par le VWN, ont pu jouer un rôle épidémiologique non négligeable en Amérique du Nord lors de l'infection de corvidés ou en Hongrie lors de l'infection de rapaces.

Fièvre West Nile dans l'espèce équine

Comme pour l'Homme, l'apparition de cas équins résulte d'une circulation importante du virus dans l'avifaune et de la présence de moustiques vecteurs qui, se gorgeant à la fois sur les oiseaux et les mammifères, sont capables de s'infecter à partir d'oiseaux virémiques et de piquer ultérieurement un hôte sensible. A la différence des oiseaux, le cheval (comme l'Homme) ne développe généralement pas une virémie d'un niveau suffisant pour permettre la transmission du virus à des moustiques, lors d'un repas sanguin ultérieur. Ils sont ainsi considérés comme des hôtes sans issue pour le virus, des culs-de-sac épidémiologiques (Zientara 2002).

Les manifestations cliniques ne sont observées chez les équidés que dans cinq à 20 % des cas. Les infections sub-cliniques ou inapparentes sont, de loin, les plus nombreuses. De nombreux facteurs comme l'âge, le mode d'élevage, la virulence de la souche conditionnent l'intensité du tableau clinique.

Après une période d'incubation de trois à 15 jours, il est plus fréquent d'observer une affection de type pseudo-grippale se caractérisant par une hyperthermie (chez près de 65% des chevaux malades) et une faiblesse de l'animal. Les signes cliniques traduisant une atteinte neurologique ne sont rapportés que dans 10% environ des infections par le VWN : ataxie, paré-

sie ou paralysie des membres, le plus souvent des postérieurs, sont les signes les plus couramment décrits. Ce tableau clinique peut s'accompagner de fasciculations musculaires, de troubles comportementaux comme la somnolence, l'hyperexcitabilité, l'hyperesthésie, l'agressivité..., dans 67 % des cas et de paralysie faciale et/ou linguale, de dysphagie et de grincements des dents, traduisant une atteinte des nerfs crâniens VII, XII et IX, dans 40 % des cas (Castillo-Olivares & Wood, 2004; Long et al. 2002 ; Murgue et al. 2001). Une anorexie est observée dans la moitié des cas environ. À la différence de ce qui est observé chez l'Homme, les signes neurologiques ne sont pas nécessairement rapportés chez les individus les plus âgés. La mort affecte 20 à 57% des chevaux atteints des formes nerveuses.

En pratique, tous signes d'atonie, de déficience proprioceptive et/ou tout autre symptôme caractéristique de méningo-encéphalomyélite, associés parfois à une hyperthermie et observés chez un équidé (cheval, âne ou mulet) pendant la période d'activité des vecteurs (juin-octobre), doit conduire le vétérinaire praticien à suspecter une infection par le VWN et à effectuer des investigations complémentaires.

Diagnostic

Les seuls diagnostics clinique, non pathognomonique, et épidémiologique ne suffisent pas à établir l'existence d'une infection par le VWN. Le recours au diagnostic de laboratoire est indispensable pour confirmer ou infirmer l'infection. Dans l'espèce équine, le diagnostic de première intention est un diagnostic indirect ou sérologique, avec mise en évidence d'anticorps IgM (marqueurs précoces d'une infection par le VWN) et IgG par tests ELISA ou immunofluorescence (IF). L'interprétation des résultats sérologiques peut être délicate. En effet, des réactions croisées entre les anticorps dirigés contre le VWN et d'autres *flavivirus* sont fréquentes : en Europe, deux *flavivirus*, le virus Usutu et celui de l'encéphalite à tique peuvent être responsables de réactions sérologiques faussement positives attribuées au virus West Nile. Des tests complémentaires de séro-neutralisation sont proposés sur une paire de sérums prélevés au moins à une dizaine de jours d'intervalle pour confirmer les premiers résultats sérologiques, en visualisant une augmentation significative des anticorps neutralisants spécifiques (Dauphin & Zientara, 2007).

En cas d'issue fatale, la recherche du virus sur biopsie cérébrale/médullaire est une méthode de choix : détection par RT-PCR sur biopsie envoyée rapidement à 4°C ou congelée. La congélation (à -80°C) permet de tenter un isolement de virus, autorisant des études plus poussées de phylogénie et de pathogénicité. De plus, des études histologiques et immuno-histologiques, possibles sur des biopsies placées en formaldéhyde à 10 %, permettent de décrire les lésions neurologiques associées à l'infection.

INTENSIFICATION DE LA CIRCULATION VIRALE EN EUROPE

Systèmes de surveillance

Les épisodes récents (américains et européens) et la nécessité de mettre en œuvre des mesures de santé publique en cas de foyers à VWN imposent de surveiller ce virus. L'objectif de la surveillance du VWN est d'assurer la détection précoce de sa circulation en vue de mettre en œuvre des mesures de protection et de prévention des personnes et des équidés.

Le dispositif français de surveillance du VWN a été mis en place à partir de 2000 et implique de nombreux acteurs de la santé publique : la Direction générale de l'alimentation (DGAI) et les services vétérinaires départementaux, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) en tant que laboratoire de référence, les laboratoires départementaux d'analyses vétérinaires (LDAV), l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS), pour le seul volet vétérinaire. Les modalités de ce dispositif (départements concernés, période à risque, type de surveillance) ont évolué jusqu'en 2008. Il repose désormais essentiellement sur une surveillance passive des cas cliniques de méningo-encé-

phalites chez l'homme et le cheval, en période d'activité vectorielle. Quatre volets se complètent :

- volet humain : la surveillance des cas humains d'encéphalites dans les établissements hospitaliers des zones à risque de circulation du VWN, à savoir tous les départements du pourtour méditerranéen, de juin à octobre inclus ;
- volet équin : la surveillance des cas cliniques d'encéphalite équine, *via* la déclaration obligatoire, sur l'ensemble du territoire, de toute suspicion d'encéphalite par les vétérinaires sanitaires auprès des directions départementales de la cohésion sociale et de la protection des populations (DDCSPP, ex-DDSV) ; la fièvre WN chez les équidés est une maladie réputée contagieuse au titre du code rural et de la pêche maritime. De plus, ce volet équin est complété par une initiative du réseau d'épidémiosurveillance en pathologie équine (RESPE) qui recense les déclarations de syndromes nerveux des équidés. Dans le cadre de ce réseau, une recherche systématique du VWN est effectuée sur les syndromes nerveux détectés. Le volet équin repose avant tout sur la vigilance des vétérinaires praticiens et la rapidité des laboratoires d'analyses à établir un diagnostic de certitude.
- volet aviaire : la surveillance passive de la circulation du VWN dans l'avifaune, basée sur un suivi des surmortalités aviaires et ciblée dans les zones et sur les périodes à risque (de juin à novembre). Elle consiste à rechercher le VWN sur les encéphales des cadavres d'oiseaux sauvages collectés lors des épisodes de surmortalité. Il implique l'ONCFS, les fédérations départementales de chasseurs et les laboratoires (départementaux et de référence) au travers du réseau SAGIR (instruction DGAI N2008-8140 du 16 juin 2008).
- volet entomologique : la surveillance entomologique, consistant en un inventaire des espèces de moustiques et une recherche du VWN chez des moustiques capturés autour des foyers équins et/ou humains.

Ce dispositif permet de conserver une vigilance sur l'ensemble du territoire métropolitain (*via* le volet équin), tout en accentuant la pression de surveillance dans les zones et pendant les périodes à risque.

En Europe, un dispositif comparable, s'appuyant sur les quatre volets de surveillance, humaine, équine, aviaire et entomologique, est généralement appliqué. À la différence des États-Unis où la surveillance aviaire (mortalité dans l'avifaune sauvage) et entomologique apparaissent les plus sensibles, la majorité des foyers européens ont été révélés grâce à la surveillance passive équine et humaine (identification des cas neurologiques). Deux raisons majeures permettent d'expliquer la faible sensibilité des volets aviaire et entomologique en Europe, à savoir la faible mortalité dans l'avifaune sauvage (mortalités isolées en Europe vs mortalités massives des oiseaux sauvages aux États-Unis) et les faibles taux d'infection des moustiques vecteurs (au moins 10 fois inférieurs en Europe à ce qui est décrit aux États-Unis) (Zientara & Lecollinet, 2010).

Dans les pays européens où une circulation virale a été mise en évidence depuis 2008, la surveillance passive est généralement complétée par une surveillance active, impliquant le suivi sérologique de sentinelles aviaires et parfois équine, comme en Italie (Angelini *et al.* 2010).

Flambée de cas d'infections par le virus West Nile en Europe

La surveillance de l'infection par le VWN en Europe nous indique que ce virus y est présent depuis très longtemps, puisque déjà décrit en France, au Portugal ou à Chypre dans les années 1960 : des traces sérologiques chez l'Homme ou l'animal avaient été mises en évidence et plus rarement des isolats viraux avaient été obtenus (Filipe & Pinto, 1969; Joubert *et al.* 1970). Depuis, sa circulation a été observée plus largement en Europe de l'Est et du Sud (Koopmans *et al.* 2007). Un pourcentage significatif de personnes ont présenté des anticorps contre le VWN en Roumanie, Espagne, Grèce et Russie (Lozano & Filipe, 1998; Cernescu *et al.* 2000; Platonov *et al.* 2001; Bofill *et al.* 2006 ; Papa *et al.* 2010). De plus, des anticorps ont été trouvés chez des chevaux (avec une séroprévalence pouvant varier d'un à 15%) en France, Espagne, Croatie, Roumanie et Russie (Murgue *et al.* 2001; Vasil'ev *et al.* 2005 ; Jimenez-Clavero *et al.* 2007; Madic *et al.* 2007). Par contre, des rapports récents ne font état, en Allemagne ou au Royaume-Uni, d'aucune circulation du VWN (Linke *et al.* 2007; Phipps *et al.* 2008).

Malgré la description depuis la fin des années 1990 de multiples foyers de fièvre West Nile en Europe, la situation n'a rien de comparable avec la spectaculaire épidémie/épizootie nord-américaine.

Même en considérant les deux importants foyers urbains de Roumanie et de Russie, moins de 100 décès chez l'homme et environ 200 cas équins associés à une infection par le VWN ont été enregistrés en Europe jusqu'en 2008 et les épisodes de transmission apparaissent limités dans le temps et l'espace.

Il est cependant à noter que sur ces quatre dernières années, la circulation du VWN s'est intensifiée en Europe avec des cas cliniques humains et/ou équins dans trois pays en 2008 et 2009, dans neuf en 2010 et dans huit en 2011. La flambée la plus spectaculaire a eu lieu en 2010 (Leblond *et al.* 2010), avec au bilan 261 cas humains confirmés en Grèce dont 34 décès, 57 cas en Roumanie et cinq décès et 480 cas en Russie et six décès (figure 3).

Une surveillance accrue, consécutive à l'amélioration et l'harmonisation des systèmes de surveillance et des outils diagnostiques dans les différents pays européens, peut expliquer, en partie, l'augmentation de la notification des cas d'infections par le VWN. Cependant, d'autres facteurs semblent favoriser cette activité exceptionnelle du VWN, en particulier, les conditions climatiques de l'été 2010, associant des pluies abondantes et des températures élevées, propices à la multiplication des moustiques vecteurs du genre *Culex*. La situation épidémiologique des pays européens au regard du risque d'infection par le VWN devra être suivie précisément dans le futur. Une caractérisation génétique fine du virus à l'origine des foyers devra être menée. En particulier en Hongrie et en Grèce où un virus du lignage 2, inhabituel en Europe et contre lequel la faune européenne est probablement naïve, s'est installé et a été responsable de cas équins et humains depuis 2008 en Hongrie (plus de 18 cas de méningo-encéphalite chez le cheval et 14 chez l'Homme en 2008) et depuis 2010 en Grèce. La transmission de ce virus de lignage 2 est en outre associée à une mor-

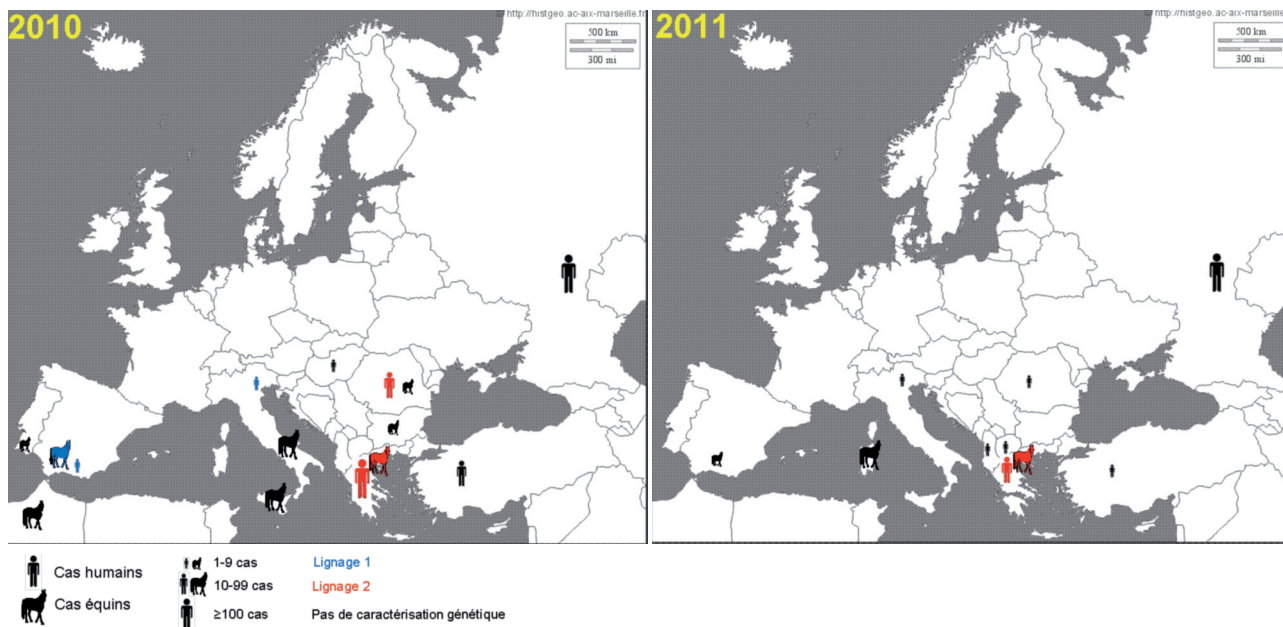


Figure 3 : Flambée de cas cliniques d'infection par le virus West Nile en Europe en 2010 et 2011. La distribution géographique et l'ampleur des épizooties équine ou des foyers humains sont indiqués pour les pays européens touchés [Sources : ECDC (European Center for Disease Control) au 6 octobre 2011 et OIE (Organisation mondiale de la santé animale) au 10 octobre 2011)]. En 2010, plus de la moitié des foyers européens n'ont pas pu faire l'objet d'une caractérisation génétique du virus (foyers représentés en noir), alors que les foyers dus à une souche de lignage 1 sont représentés en bleu et ceux dus au lignage 2 apparaissent en rouge.

talité importante de rapaces en Hongrie (Erdelyi *et al.* 2007), alors que la mortalité d'oiseaux sauvages des suites d'une infection par le VWN est un phénomène rare en Europe (Zeller & Schuffenecker, 2004). L'augmentation de la pathogénicité de ce virus du lignage 2, déjà décrite en 2008, est donc à nouveau d'actualité. Une analyse nucléotidique intéressant l'ensemble du génome viral a été conduite pour tenter d'expliquer cette virulence accrue. L'augmentation de virulence pourrait provenir d'une mutation génétique ayant entraîné la modification d'un acide aminé dans la protéine non structurale 3 (Papa *et al.* 2011).

En 2011, le VWN fait encore parler de lui. Le 11 octobre 2011, 83 cas confirmés chez l'Homme ont été comptabilisés en Europe (61 cas en Grèce, huit en Italie, 10 en Roumanie, deux en Albanie, deux en Macédoine), ainsi que 116 cas en Russie, 19 en Israël, trois en Turquie (Source : eCDC²). Des cas cliniques ont été relevés chez les chevaux en Sardaigne, en Grèce et en Espagne (source : OIE).

Le VWN semble donc s'être installé de façon pérenne en dehors de ses régions historiques d'endémie, à savoir l'Europe de l'Est et en particulier la Roumanie et la Russie. De plus, et de façon plus préoccupante, il semble gagner du terrain depuis 2008, puisque chaque année de nouveaux pays ou de nouvelles régions en Europe signalent des cas d'infection par le VWN : ainsi, en 2011, deux pays, l'Albanie et la Macédoine, la région de l'Attique en Grèce, et la Sardaigne en Italie ont été confrontés à des foyers de fièvre WN.

Absence de nouveaux cas français

En France métropolitaine, détecté dès les années 1962-1963 en Camargue, le VWN n'est réapparu chez des chevaux dans cette même région qu'en 2000 (figure 4). Les derniers cas d'infec-

tion par le VWN ont été rapportés en 2006 dans les Pyrénées Orientales. Aucun signe de circulation du virus n'a été mis en évidence depuis 2007 par les systèmes de surveillance en place. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer cette absence de nouveaux cas français, soit une sous-déclaration des cas cliniques équin et humains, soit des conditions écologiques locales défavorables à une amplification conséquente du VWN et à son passage chez l'homme et le cheval.

CONCLUSION

En Europe, le VWN reste pour l'instant cantonné aux pays du bassin méditerranéen et à l'Europe de l'Est. Cependant, nous avons observé ces dernières années un regain d'activité du VWN et son apparition dans de nouvelles régions d'Europe : Bulgarie en 2010, Albanie et Macédoine en 2011, Grèce en Macédoine Centrale en 2010, Italie en Emilie-Romagne en 2008, en Sicile et au Molise en 2010 puis en Sardaigne en 2011.

Le système de surveillance de la fièvre West Nile en Europe repose très largement sur la surveillance clinique dans l'espèce équine. Les équidés sont considérés comme des révélateurs de la circulation virale, plus sensibles que l'Homme à l'infection virale. Dans le contexte européen actuel, il apparaît donc primordial que les vétérinaires praticiens conservent une vigilance accrue, en particulier dans les zones à risque de circulation du VWN (départements du pourtour méditerranéen).

L'épidémiologie de l'infection par le VWN étant encore très partiellement connue en Europe, la plupart des flambées épidémiques restent imprévisibles et difficiles à contrôler. Les études du cycle de transmission du VWN sont difficiles car elles nécessitent la prise en compte de nombreux paramètres écologiques tels que la

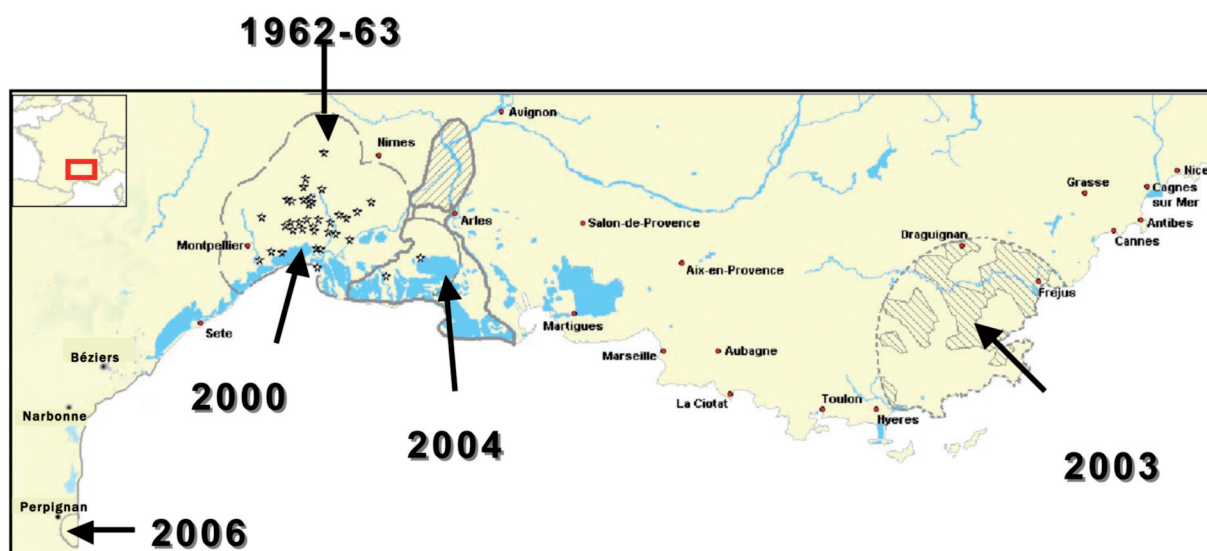


Figure 4 : Localisation des foyers récents de fièvre West Nile en France métropolitaine (B. Durand).

(2) http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/emerging_and_vector_borne_diseases/Pages/West_Niles_fever_Risk_Maps.aspx

connaissance des espèces d'oiseaux migrateurs et sédentaires dans une région donnée, celle des circuits migratoires, de l'écologie et de la biologie des insectes, des facteurs climatiques, hydrologiques, écologiques des régions considérées, des relations entre les populations hôtes et les populations cibles...

Des études visant à identifier des facteurs environnementaux susceptibles de favoriser cette réémergence ont été entreprises en France (Leblond *et al.* 2007). Outre la composition des bio-

topes, en particulier des systèmes écologiques favorables à la présence d'oiseaux et de moustiques (Durand *et al.* 2005), la structure du paysage semble être un élément déterminant de l'intensité des contacts hôtes-vecteurs et donc de l'existence d'un risque de circulation du virus (Pradier *et al.* 2008). Ces études ont permis de proposer une carte du risque de la circulation endémique du virus pour les départements français du pourtour méditerranéen, qui devrait permettre d'affiner les paramètres de la surveillance West Nile en France.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier l'ensemble des acteurs de la surveillance du virus West Nile en France et en Europe, et en particulier les membres du laboratoire de référence West Nile de l'ANSES Maisons-Alfort, Céline Bahuon, Steeve Lowenski, Josiane Maingault, Benoît Durand de l'unité d'épidémiologie de l'ANSES Maisons-Alfort, Nicolas Ponçon à la DGAL, Agnès Leblond à l'ENVL, Sophie Pradier à l'ENVA, Philippe Desprès et Marc Grandadam au CNR Arbovirus de l'Institut Pasteur, Alexis Armengaud à la CIRE Sud, Isabelle Capek et Henriette de Valk à l'INVS, Hervé Zeller à l'eCDC, Cornelia Ceianu au NIRDMI (Bucarest, Roumanie), Norbert Nowotny à l'université vétérinaire de Vienne (Autriche), Orsolya Kutasi à l'université vétérinaire de Budapest (Hongrie), Eموke Ferenczi du centre national d'épidémiologie (Budapest, Hongrie), ainsi que Miguel-Angel Jimenez-Clavero du CISA-INIA (Valdeolmos, Espagne).

BIBLIOGRAPHIE

- Angelini, P., Tamba, M., Finarelli, A.C., Bellini, R., Albieri, A., Bonilauri, P., Cavrini, F., Dottori, M., Gaibani, P., Martini, E. *et al.* 2010. West Nile virus circulation in Emilia-Romagna, Italy: the integrated surveillance system 2009. *Euro Surveill.* 15, pii: 19547.
- Bakonyi, T., Ivanics, E., Erdelyi, K., Ursu, K., Ferenczi, E., Weissenböck, H., Nowotny, N. 2006. Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis.* 12: 618–623.
- Blitvich, B.J. 2008. Transmission dynamics and changing epidemiology of West Nile virus. *Anim Health Res Rev.* 9: 71–86.
- Bofill, D., Domingo, C., Cardenosa, N., Zaragoza, J., de Ory, F., Minguell, S., Sanchez-Seco, M.P., Dominguez, A., Tenorio, A. 2006. Human West Nile virus infection, Catalonia, Spain. *Emerg Infect Dis.* 12: 1163–1164.
- Bondre, V.P., Jadi, R.S., Mishra, A.C., Yergolkar, P.N., Arankalle, V.A. 2007. West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. *J Gen Virol.* 88: 875–884.
- Calistri, P., Giovannini, A., Hubalek, Z., Ionescu, A., Monaco, F., Savini, G., Lelli, R. 2010. Epidemiology of west nile in europe and in the mediterranean basin. *Open Virol J.* 4: 29–37.
- Castillo-Olivares, J. & Wood, J. 2004. West Nile virus infection of horses. *Vet Res.* 35:467–483.
- Ceianu, C.S., Ungureanu, A., Nicolescu, G., Cernescu, C., Nitescu, L., Tardei, G., Petrescu, A., Pitigoi, D., Martin, D., Ciulacu-Purcarea V. *et al.* 2001. West nile virus surveillance in Romania: 1997-2000. *Viral Immunol.* 14:251–262.
- Cernescu, C., Nedelcu, N.I., Tardei, G., Ruta, S., Tsai, T.F. 2000. Continued transmission of West Nile virus to humans in southeastern Romania, 1997-1998. *J Infect Dis.* 181: 710–712.
- Dauphin, G. & Zientara, S. 2007. West Nile virus: recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine* 25: 5563–5576.
- Dohm, D. J., M. R. Sardelis, and M. J. Turell. 2002. Experimental vertical transmission of West Nile virus by *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Journal of medical entomology* 39: 640–4.
- Durand, B., Dauphin, G., Zeller, H., Labie, J., Schuffenecker, I., Murri, S., Moutou, F., Zientara, S. 2005. Serosurvey for West Nile virus in horses in southern France. *Vet Rec.* 157: 711–713.
- Erdelyi, K., Ursu, K., Ferenczi, E., Szeredi, L., Ratz, F., Skare, J., Bakonyi, T. 2007. Clinical and pathologic features of lineage 2 West Nile virus infections in birds of prey in Hungary. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 7: 181–188.
- Filipe, A.R. & Pinto, M.R. 1969. Survey for antibodies to arboviruses in serum of animals from southern Portugal. *Am J Trop Med Hyg.* 18:423–426.
- Hayes, E.B., Komar, N., Nasci, R.S., Montgomery, S.P., O'Leary, D.R., Campbell, G.L. 2005. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 11: 1167–1173.
- Hubalek, Z. & Halouzka, J. 1999. West Nile fever—a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis.* 5: 643–650.
- Jimenez-Clavero, M.A., Tejedor, C.G., Rojo, G., Soriguer, R., Figuerola, J. 2007. Serosurvey of West Nile virus in equids and bovines in Spain. *Vet Rec.* 161: 212.
- Joubert, L., Oudar, J., Hannoun, C., Beytout, D., Corniou, B., Guillon, J.-C., Panthier, R. 1970. Epidémiologie du virus West Nile : étude d'un foyer en Camargue. IV. La méningo-encéphalomyélite du cheval. *Ann Inst Pasteur* 118: 239–247.

- Jupp, P.G. 2001. The ecology of West Nile virus in South Africa and the occurrence of outbreaks in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 951: 143–152.
- Koopmans, M., Martina, B., Reusken, C., Van Maanen, K. 2007. West Nile virus in Europe; waiting for the start of the epidemic? In: *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe* (ed. W. Takken & B. G. J. Knols), pp. 123–151. Wageningen Academic.
- Kutasi, O., Bakonyi, T., Lecollinet, S., Biksi, I., Ferenci, E., Bahun, C., Sardi, S., Zientara, S., Szenci, O. 2011. Equine encephalomyelitis outbreak caused by a genetic lineage 2 West Nile virus in Hungary. *J Vet Intern Med.* 25 : 586–591.
- Leblond, A., Beck, C., Lecollinet, S., Zientara, S., Tritz, P. 2010. Le virus de West Nile gagné du terrain. Partie 1 : des flambées d'infection à virus de West Nile en Europe ; Faut-il avoir peur de déclarer une suspicion d'infection à virus de West Nile? (partie 2) *Bulletin RESPE* 28, <http://www.respe.net/bulletin/Bulletin%20n%C2%B028>
- Leblond, A., Sandoz, A., Lefebvre, G., Zeller, H., Bicout, D.J. 2007. Remote sensing based identification of environmental risk factors associated with West Nile disease in horses in Camargue, France. *Prev Vet Med.* 79: 20–31.
- Linke, S., Niedrig, M., Kaiser, A., Ellerbrok, H., Müller, K., Müller, T., Conraths, F.J., Muhle, R.U., Schmidt, D., Koppen, U. *et al.* 2007. Serologic evidence of West Nile virus infections in wild birds captured in Germany. *Am J Trop Med Hyg.* 77: 358–364.
- Long, M.T., Ostlund, E.N., Porter, M.B., Crom, R.L. 2002. Equine West Nile encephalitis: epidemiological and clinical review for practitioners. In *Proceedings of AAEP* 48: 1–6.
- Lozano, A., Filipe, A.R. 1998. [Antibodies against the West Nile virus and other arthropod-transmitted viruses in the Ebro Delta region]. *Rev Esp Salud Publica* 72: 245–250.
- Madic, J., Savini, G., Di Gennaro, A., Monaco, F., Jukic, B., Kovac, S., Rudan, N., Listes, E. 2007. Serological evidence for West Nile virus infection in horses in Croatia. *Vet Rec* 160, 772–773.
- McLean RG, Ubico SR, Docherty DE, Hansen WR, Sileo L, McNamara TS. 2001. West Nile virus transmission and ecology in birds. *Ann N Y Acad Sci.* 951:54–7.
- Murgue, B., Murri, S., Zientara, S., Durand, B., Durand, J.P., Zeller, H. 2001. West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: the return after 35 years. *Emerg Infect Dis.* 7: 692–696.
- Papa, A., Bakonyi, T., Xanthopoulou, K., Vazquez, A., Tenorio, A., Nowotny, N. 2011. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* 17: 920–922.
- Papa, A., Perperidou, P., Tzouli, A., Castilletti, C. 2010. West Nile virus-neutralizing antibodies in humans in Greece. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 10: 655–658.
- Phipps, L.P., Duff, J.P., Holmes, J.P., Gough, R.E., McCracken, F., McElhinney, L.M., Johnson, N., Hughes, L., Chantrey, J., Pennycott, T. *et al.* 2008. Surveillance for West Nile virus in British birds (2001 to 2006). *Vet Rec.* 162:413–415.
- Platonov, A.E., Shipulin, G.A., Shipulina, O.Y., Tyutyunnik, E.N., Frolochkina, T.I., Lanciotti, R.S., Yazyshina, S., Platonova, O.V., Obukhov, I.L., Zhukov, A.N. *et al.* 2001. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis.* 7:128–132.
- Pradier, S., Leblond, A., Durand, B. 2008. Land cover, landscape structure, and West Nile virus circulation in southern France. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 8:253–263.
- Rossi, S.L., Ross, T.M., Evans, J.D. 2010. West Nile virus. *Clin Lab Med.* 30: 47–65.
- Toma, L., Cipriani, M., Goffredo, M., Romi, R., Lelli, R. 2008. First report on entomological field activities for the surveillance of West Nile disease in Italy. *Vet Ital.* 44:483–497, 499–512.
- Vasil'ev, A.V., Shchelkanov, M., Dzharkenov, A.F., Aristova, V.A., Galkina, I.V., L'Vov D, N., Morozova, T.N., Kovtunov, A.I., Grenkova, E.P., Zhernovoi A.V. *et al.* 2005. [West Nile virus infection of agricultural animals in the Astrakhan region, as evidenced by the 2001–2004 serological surveys]. *Vopr Virusol.* 50:36–41.
- Venter, M. & Swanepoel, R. 2010. West Nile virus lineage 2 as a cause of zoonotic neurological disease in humans and horses in southern Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 10:659–664.
- Zeller, H.G. & Schuffenecker, I. 2004. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 23 : 147–156.
- Zientara, S. 2002. Infection à virus West Nile, situation épidémiologique, risques pour l'Homme et épizootie en France (2000–2001). *Bull. Acad. Vét. France* 155 : 67–72.
- Zientara, S., Baldet, T., Durand, B., Hars, J., Lagneau, C., de Lamballerie, X., Murgue, B., Reiter, P., Hattenberger, A.-M., Gauchard, F., Zeller, H. 2004. *Rapport sur la surveillance de l'infection à virus West Nile en France.* Rapport AFSSA, 54p.
- Zientara, S. & Lecollinet, S. 2010. Le virus West Nile, sa diffusion limitée en Europe par comparaison avec sa rapide implantation en Amérique du Nord, In *Les maladies infectieuses exotiques. Risques d'importation et d'implantation en Europe* (Rapports de l'Académie Nationale de Médecine). Chap13, pp. 179–193. Lavoisier.