



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 13343

To cite this version :

Knigh, Katherine. *Analyse préliminaire de l'épidémiologie de la fièvre de la vallée du rift au Zimbabwe*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVN, 2015, 96 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

ANALYSE PRELIMINAIRE DE L'EPIDEMIOLOGIE DE LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT AU ZIMBABWE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

MORTON épouse KNIGHT Katherine

Née, le 2 mai 1989 à Beverley (Royaume-Uni)

Directeur de thèse : M. Pierre Dominique PICALET

JURY

PRESIDENT :
M. Patrice MASSIP

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Pierre Dominique PICALET
M. Stéphane BERTAGNOLI

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. Alain MILON

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
- Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
- Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
- Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
- M. **DAHAN Julien**, *Médecine Interne*
- Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

REMERCIEMENTS

À notre président de thèse,

À Monsieur le Professeur Patrice MASSIP,

Professeur à l'Université Paul-Sabatier à Toulouse

Praticien consultant,

Médecin spécialiste des maladies infectieuses et tropicales

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos hommages les plus respectueux.

À notre jury de thèse,

À Monsieur le Professeur Dominique Pierre PICALET

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Maladies contagieuses, Zoonoses et Droit vétérinaire

Qui a accepté de m'encadrer pour ce travail, et ce, malgré les changements qui ont eu lieu en cours de route

Veillez accepter ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Stéphane BERTAGNOLI

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pathologie infectieuse,

Qui a accepté de faire partie du jury de thèse et qui a été un encouragement au cours de l'année de master

Veillez accepter mes sincères remerciements

REMERCIEMENTS

Aux docteurs Michel de Garine-Wichatitsky, Véronique Chevalier et Moses Zimba ,

Pour leur aide précieuse, leurs conseils et leurs encouragements. C'était une joie et un privilège de travailler avec vous. Vous m'avez beaucoup appris. Sincères remerciements.

À l'équipe du CIRAD au Zimbabwe

Pour leur accueil, les bons moments passés ensemble, deux mois et demi sont bien trop courts !

En particulier **Alexandre Caron** pour son aide avec les bases de données et le temps qu'il m'a accordé malgré un emploi du temps chargé et ses conseils, **Laure Guerrini** pour sa carte à intégrer à mon rapport et qui a été très accueillante pendant mon temps au Zimbabwe, **Billy** et **Cavin** pour leur soutien et leur aide sur le terrain, **Shirley** et **Yvonne** pour leur amitié et leurs sourires qui ont rendu mon temps là-bas encore meilleur.

Je remercie **le CIRAD, l'Université Montpellier 2** et **l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse** pour le Master que j'ai beaucoup apprécié.

À Pam Shaw,

Qui nous a si gentiment accueillis chez elle à la dernière minute et qui nous a fait visiter Harare et les alentours et qui a tout fait pour que nous nous sentions chez nous.

À mon mari, Samuel Knight,

Qui m'a encouragé à faire le master malgré les inconvénients que ça lui a causé et qui a été d'une grande aide pour moi tout au long de l'année. Thank you so much.

À mon Papa,

Pour son aide et ses encouragements tout au long de mes études. Je n'aurai jamais réussi sans Toi.

À ma famille,

Pour tout ce qu'elle m'a appris au cours des 25 dernières années et sa proximité malgré les distances qui nous séparent. Vous m'avez appris à prendre des décisions et à m'y tenir jusqu'au bout et ça m'a été d'une grande aide dans la réussite de mes études.

À toute l'équipe de l'EM,

Pour votre accueil à Toulouse. C'est un privilège de vous connaître. Je sais que j'aurai toujours une famille qui m'attend à Toulouse. Merci

En particulier à Laurie et Nico, Clairette et Mika,

Pour votre amitié, et félicitations à vous !

À tous mes camarades de SAEPS,

Qui ont fait de cette année une super expérience, j'ai été ravie de faire votre connaissance et j'espère qu'on restera en contact.

À Jennifer, Lucie, Audrey, Laetitia, Marie, Stéphanie, Margaux et les autres de l'ENVT,

Pour les soirées, le fun et les fous rires. Tout ce qui a rendu les 5 années à l'école plus qu'un simple apprentissage. Bon courage pour la suite !

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières.....	1
Liste des figures et tableaux.....	3
Liste des figures.....	3
Liste des tableaux.....	3
Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	7
I- Fièvre de la Vallée du Rift.....	9
A) Étiologie.....	9
A-1) Classification.....	9
A-2) Structure.....	10
A-2-i) Du virus.....	10
A-2-ii) Du génome.....	11
A-3) Lignées.....	11
B) Maladie.....	14
B-1) Espèces sensibles.....	14
B-2) Maladie chez l'homme.....	15
B-3) Maladie chez l'animal.....	16
B-4) Pathogénicité.....	19
C) Diagnostic.....	20
C-1) Diagnostic clinique.....	20
C-2) Diagnostic différentiel.....	20
C-3) Diagnostic de laboratoire.....	21
C-3-i) Diagnostic direct.....	21
C-3-ii) Diagnostic indirect.....	23
D) Traitement et prophylaxie.....	24
D-1) Traitement.....	24
D-2) Prophylaxie.....	24
II- Épidémiologie et modèle conceptuel.....	26
A) Modèle général.....	27
A-1) Transmission vectorielle.....	27
A-2) Transmission directe.....	32
A-3) Transmission transovarienne.....	32

A-4) Rôle de la faune sauvage	33
B) Épidémiologie dans différentes zones	35
B-1) Afrique de l'Ouest : Exemple du Sénégal	35
B-2) Afrique de l'Est : Exemple du Kenya.....	37
B-3) Océan Indien : Exemple de Madagascar	38
B-4) Afrique australe : Exemple de l'Afrique du Sud	39
III- La Fièvre de la Vallée du Rift au Zimbabwe	41
A) Etat des connaissances.....	41
A-1) Situation géographique et petit historique.....	41
A-2) La FVR au Zimbabwe	44
B) Etudes réalisées	45
B-1) Etudes sérologiques	46
B-1-i) Matériel et méthode.....	46
B-1-ii) Résultats.....	54
B-2) Études entomologiques préliminaires	62
B-2-i) Matériel et méthode.....	62
B-2-ii) Résultats.....	64
C) DISCUSSION	66
C-1) Résultats sérologiques.....	66
C-2) Recherches entomologiques	71
D) Perspectives.....	74
Conclusion	76
Bibliographie.....	78
Annexes.....	94
Annexe 1: Localisation des TFCA du Zimbabwe.....	94
Annexe 2: Piège utilisé pour les captures de moustiques.....	95
Annexe 3 : Lignées du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift	96

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure schématique du vFVR, (Pepin et al., 2010).....	10
Figure 2: Arbre phylogénique, segment S, Bird et al. 2007	13
Figure 3: Avorton lors d'un foyer de FVR (Collection département EMVT du CIRAD).....	17
Figure 4: Hépatite nécrosante (Collection département EMVT du CIRAD).....	17
Figure 5: Dynamique post-infection (Bird et al. 2009)	22
Figure 6:a. Atlas De La FVR, basée sur les articles publiées (Clements, et al., 2007) b. Distribution de la FVR, carte adaptée de CDC, Centers for Disease Control and Prevention.....	27
Figure 7: Modèle conceptuel général de la transmission du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift	31
Figure 8: Manyanda Pan, avril 2014	47
Figure 9: Diptank, MÉRIL Massot, avril 2014.....	48
Figure 10: Sites de prélèvements et niveaux d'interaction, Laure Guerrini, 2014	49
Figure 11: Culex quinquefasciatus, 31/04/14	65
Figure 12: Situation géographique du KAZATFCA et du GLTFCA, adapté de http://www.peaceparks	94
Figure 13: Piège CDC, à ampoule incandescente	95
Figure 14: Arbre Phylogénique des segments M et L du génome du vFVR	96

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Sensibilité de plusieurs espèces au virus de la FVR, tiré de (Lefèvre, et al., 2003).....	15
Tableau 2a: nombre de prélèvements par localité, espèce et année, Hwange	50
Tableau 2b: nombre de prélèvements par localité, espèce et année, Gonarezhou.....	51
Tableau 3: Séroprévalence en fonction du site, de l'espèce, de l'année et du laboratoire.....	55
Tableau 4: Résultats de l'analyse univariée chez les animaux domestiques	56
Tableau 5: Prévalence chez les animaux domestiques selon le niveau des variables explicatives	57

Tableau 6: Résultats de l'analyse univariée chez la faune sauvage.....	58
Tableau 7: Séroprévalence chez la faune sauvage selon les niveaux des variables significatives	58
Tableau 8: Modèle linéaire généralisé, Animaux domestiques.....	59
Tableau 9: LRT, modèle final animaux domestiques.....	60
Tableau 10: modèle linéaire généralisé, faune sauvage.....	60
Tableau 11: LRT, modèle final faune sauvage.....	61
Tableau 12: Espèces de moustiques capturés par localité	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AIC:	Akaike Information Criterion
ANSES:	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARC-OVI:	Agricultural Research Council - Onderstepoort Veterinary Institut
ARN:	Acide ribonucléique
ARNm:	ARN messenger
CDC:	Centers for Disease Control
CIRAD:	Centre de Coopération internationale en recherche agronomique pour le développement
CNRS:	Centre National de la Recherche Scientifique
DIVA:	Differentiating Infected from Vaccinated Animals
EID:	Entente Interdépartementale de Démoustication
ELISA:	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FVR :	Fièvre de la Vallée du Rift
GLM:	Generalized Linear Model
GLTFCA:	Great Limpopo Transfrontier Conservation Area
I-ELISA:	Indirect Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
KAZATFCA:	Kavango-Zambezi Transfrontier Conservation Area
OIE:	World Organisation for Animal Health (Organisation mondiale de la santé animale, ex-Office International des Epizooties)
PCR:	Polymerase Chain Reaction
RT-PCR:	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SADC:	Southern African Development Community
SELowveld:	South-East Lowveld
TFCA:	Transfrontier Conservation Area
vFVR:	Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift

INTRODUCTION

Ces dernières années ont vu l'émergence de nombreuses arboviroses de par le monde, notamment au travers du commerce d'animaux (Pfeffer et Dobler 2010), ou à partir d'un réservoir sauvage préexistant (Artois M., *et al.* 2006). La Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) est l'une de ces arboviroses. Elle est causée par un *Phlebovirus* de la famille des *Bunyaviridae*. Le virus de la FVR (vFVR) suscite un intérêt croissant depuis les deux dernières décennies, notamment à cause du risque potentiel d'introduction et de maintien en Europe, aux États-Unis, ou encore au Maghreb (Amraoui *et al.*, 2012; Arzt, *et al.*, 2010; Barker, *et al.*, 2013; V Chevalier, *et al.*, 2010; De Meneghi, 2006; Decome, 2011; Fischer, *et al.*, 2013; Krida *et al.*, 2010; Sánchez-Vizcaíno, *et al.*, 2013; Weaver et Reisen, 2010). Les impacts sanitaire et socio-économique importants de la maladie dans certains pays où cette zoonose est endémique (Chengula, *et al.* 2013) font craindre les conséquences de l'introduction du virus dans un pays actuellement indemne. Ce virus est d'ailleurs déjà présent sur le territoire français, à Mayotte, où il semble être devenu endémique (Lernout *et al.*, 2013; Sissoko *et al.*, 2009).

Le virus est transmis de ruminant à ruminant, et parfois à l'homme, par des moustiques vecteurs et sans doute également par voie directe. La maladie a un impact potentiellement considérable, à la fois sur la santé animale et sur la santé humaine. Elle se traduit chez l'homme la plupart du temps par un syndrome grippal, mais elle peut aussi être asymptomatique. Toutefois des complications sévères rares, mais parfois mortelles, peuvent apparaître, les plus courantes étant des atteintes hépatiques, oculaires et des méningoencéphalites (Al-Hazmi *et al.* 2003; Siam *et al.* 1980). Les personnes les plus à risque sont les personnes ayant un contact étroit avec les ruminants ou leurs sécrétions, notamment lors d'avortements (O I E, 2014).

Chez l'animal, les signes cliniques dépendent de l'espèce, de l'âge et de l'état sanitaire de l'individu. Chez les bovins et ovins, qui sont les plus affectés, l'infection se traduit par un taux particulièrement élevé d'avortements, jusqu'à 80-100%, et par une forte mortalité chez les jeunes. C'est une maladie d'importance internationale, à

déclaration obligatoire à l'OIE, « Organisation Mondiale de la Santé Animale » (O I E, 2014).

L'Afrique de l'Est ainsi que l'Afrique Australe font partie des zones d'endémicité de la FVR. Les épizooties récentes en Afrique du Sud (Archer *et al.*, 2013), les cas sporadiques en Namibie (Monaco *et al.*, 2013) et au Botswana (Republic of Botswana - Government Portal, 2010), ainsi que la présence d'anticorps chez des petits ruminants (J. Fafetine *et al.*, 2013) et chez des bovins (Lagerqvist *et al.*, 2013) au Mozambique, montrent une circulation intense du virus dans cette région de l'Afrique. De plus, ces régions ont mis en place au cours de la dernière décennie des zones de conservation transfrontalières, (« Transfrontier Conservation Areas », TFCA); (Andersson et Cumming, 2013; Andersson, *et al.*, 2013a), avec des conséquences potentiellement importantes sur la transmission de certains pathogènes entre la faune, le bétail et les hommes (Bengis, 2005; de Garine-Wichatitsky *et al.*, 2013).

Une étude en particulier (Caron *et al.*, 2013) visait à déterminer la prévalence de certaines maladies du bétail dans des zones d'interface entre animaux domestiques et faune sauvage, au niveau d'une de ces zones de conservation transfrontalière. L'une des maladies étudiées était la Fièvre de la Vallée du Rift. Aucun effet lié à l'interface n'a été mis en évidence.

L'objectif de ce travail était (i) de résumer les connaissances actuelles sur la FVR, et en particulier l'état des connaissances sur la FVR au Zimbabwe, puis dans la continuité de l'étude de Caron *et al.*, (ii) d'évaluer le statut sérologique vis-à-vis de la FVR des animaux domestiques et de la faune sauvage dans différentes zones d'interface dans deux zones de conservation transfrontalières, du côté Zimbabwéen et (iii) de préciser le cycle épidémiologique de la FVR au Zimbabwe, en particulier le rôle potentiel de la faune sauvage. Ceci a été réalisé au travers de l'analyse de données sérologiques récoltées sur plusieurs années et d'études entomologiques préliminaires.

I- FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT

A) ETIOLOGIE

La Fièvre de la Vallée du Rift doit son appellation à son lieu de découverte, un élevage ovin près du lac Naivasha, dans la Vallée du Rift au Kenya en 1931. Depuis ce temps elle a été isolée dans de nombreux pays en Afrique sub-Saharienne. Il est probable que ce virus existait déjà depuis quelque temps avant sa découverte.

A-1) CLASSIFICATION

Le vFVR appartient au genre *Phlebovirus*, l'un des cinq genres de la famille des *Bunyaviridae*. Les autres genres sont : les *Hantavirus*, les *Nairovirus*, les *Orthobunyavirus* et les *Tospovirus*. Tous les virus de cette famille sont des arbovirus, à l'exception des virus du genre *Hantavirus* (Walter et Barr, 2011). Les *Bunyaviridae* sont des virus à réplication intracytoplasmique.

De nombreux agents de fièvres hémorragiques chez l'homme font partie de cette grande famille. Nous pouvons citer par exemple le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo ou encore l'agent responsable de la Fièvre Hémorragique à Hantavirus ou encore le virus de la Fièvre de la Vallée du Rift.

Le genre *Phlebovirus* comprend plus de 70 sérotypes. Neuf espèces appartiennent au genre *Phlebovirus*, le virus type du genre étant le vFVR. La plupart de ces espèces sont pathogènes pour l'homme.

A-2) STRUCTURE

A-2-i) DU VIRUS

Comme tous les virus de la famille des *Bunyaviridae*, le vFVR possède une enveloppe sphérique. Celle-ci mesure de 80 à 120 nanomètres de diamètre, avec 122 capsomères la composant. Ces capsomères, composées de 2 glycoprotéines, Gn et Gc font protrusion dans une bicouche lipidique. Ces deux glycoprotéines possèdent des propriétés hémagglutinantes, permettant la fixation du virus lors de l'infection d'une cellule. L'ARN viral, tri-segmenté, est contenu dans des ribonucléoprotéines, composée de nombreuses copies de la nucléoprotéine (N), issues du segment S de l'ARN, associées à l'ARN viral et à l'ARN-polymérase ARN-dépendante. (Boshra, *et al*, 2011; Pepin, *et al.*, 2010; Street, 1979). Des inclusions filamenteuses sont observables dans les noyaux des cellules infectées.

La figure 1 ci-dessous présente la structure du virion, ainsi que les protéines codées par les différentes parties du génome.

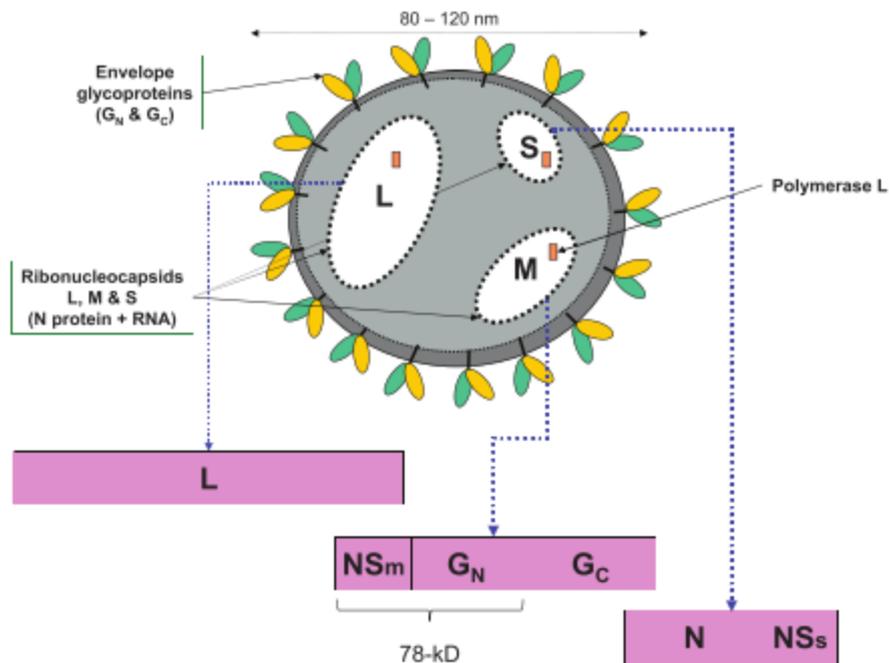


Figure 1: Structure schématique du vFVR, (Pepin et al., 2010)

A-2-ii) DU GÉNOME

Les *Bunyaviridae* sont des virus à ARN, simple brin à polarité négative, avec un génome tri-segmenté (Bird, *et al.* 2007). Une particularité du genre *Phlebovirus* est d'avoir un segment, le segment S, à lecture ambisens (Elliott et Brennan, 2014).

Les trois segments sont nommés en fonction de leur taille : L, le plus long (ou 'large'), code pour l'ARN-polymérase ARN-dépendante, puis M (ou 'medium'), codant pour les glycoprotéines de surface Gn et Gc (55kDa et 58kDa respectivement), et deux protéines non-structurales (NSm : 14kDa, et 78kDa résultant de la fusion entre les protéines NSm et Gn). La formation de ces deux dernières protéines dépend du codon AUG-méthionine utilisé pour initier la transcription ; en effet il existe 5 codons AUG dans le cadre de lecture codant pour la protéine NSm. Enfin le segment S (ou 'small'), le plus court, code pour la nucléoprotéine (N, 27kDa) dans le sens négatif et pour une protéine non-structurale (NSs, 31kDa) dans le sens positif, grâce à la stratégie ambisens. Le promoteur du gène codant pour la protéine non-structurale NSs étant plus fort que celui de la nucléoprotéine N, la production d'ARN messager (ARNm) de la première et plus importante que celle de la seconde dans les cellules de mammifères (Brennan, *et al.* 2014). La protéine NSs est à l'origine des structures filamenteuses observables dans les noyaux des cellules infectées (Yadani, *et al.*, 1999). La taille totale de l'ARN est d'environ 11,9 kb.

Les segments d'ARN présentent des séquences complémentaires aux extrémités 3' et 5', leur permettant de se replier sur eux-mêmes, formant une structure en «manche de poêle ».

A-3) LIGNÉES

Les virus à ARN sont connus pour leur forte variabilité. Ceci est dû notamment à leur polymérase qui ne possède pas de module de correction des erreurs. Cependant le vFVR présente étonnamment peu de variabilité (~5% au niveau nucléotidique et ~2% au niveau des acides aminés sur 33 virus isolés), le peu de diversité étant dû majoritairement à une accumulation de mutations, et à seulement

quelques réassortiments. Sept lignées ont initialement été décrites, appartenant à un même sérotype (Bird *et al.*, 2007). Une étude plus récente a montré qu'il existerait en fait 15 lignées (Grobbelaar *et al.*, 2011), mais toujours avec une très faible diversité, du même ordre de grandeur que celle décrite par Bird (maximum 5.4% au niveau nucléotidique, et 2.8% au niveau des acides aminés).

Cette faible variabilité est assez courante chez les arbovirus car ils sont soumis à un système de double filtrage : ils doivent survivre et se multiplier à la fois chez le mammifère hôte et l'arthropode vecteur. Ce cycle alternant entre deux hôtes semble appliquer des contraintes sur le virus, maintenant un faible taux d'accumulation de mutations dans le temps (Balenghien *et al.*, 2013). Une deuxième raison pouvant expliquer une diversité génétique aussi faible est l'existence d'un ancêtre commun récent. En effet une étude suggère que l'ancêtre commun de ces virus date de 1880-1890 (1850 au plus tôt) (Bird *et al.*, 2007). Cependant ce facteur ne pourrait expliquer à lui seul la faible diversité génétique, étant donné qu'un grand nombre de générations ont vu le jour entre temps. De nombreuses mutations auraient donc dû s'accumuler. La faible diversité génétique est fondamentale au niveau de la prophylaxie. En effet elle permettrait à un même vaccin d'être efficace partout, et ce, quelle que soit la souche.

On retrouve souvent des souches d'origine géographique diverses au sein d'une même lignée, montrant un mouvement assez important du virus sur le continent Africain. Par exemple la lignée D comprend des virus isolés en Mauritanie, au Burkina Faso, mais aussi au Kenya, en Afrique du Sud et au Zimbabwe (Figure 2 ci-après).

On remarque que la plupart des souches de même origine géographique ont tendance à se retrouver groupées au sein d'une même lignée, c'est le cas notamment des souches issues de l'épizootie en Égypte, dans les années 1970, qui se retrouve au sein de la lignée A, ou encore les virus isolés en Mauritanie dans les années 80 qui sont regroupés au sein de la lignée D. Au contraire, les souches isolées au Zimbabwe dans les années 70, pendant une période d'endémicité, se retrouvent au sein de 5 des 7 lignées décrites par Bird *et al.* Il est possible que plusieurs souches issues de lignées différentes circulent dans une zone géographique assez restreinte pendant une enzootie, mais qu'une épizootie résulte souvent de l'amplification d'une seule souche (Bird *et al.*, 2007).

B) MALADIE

B-1) ESPÈCES SENSIBLES

De nombreux mammifères peuvent être infectés par le virus, mais les signes cliniques sont variables selon l'espèce et les individus (cf tableau 1). Les jeunes, plus sensibles que les adultes, présentent un taux de mortalité élevé chez de nombreuses espèces, que ces espèces soient considérées comme très sensibles ou non.

Les animaux les plus sensibles sont les bovins, les ovins, les caprins, certains singes, certains rongeurs et certainement aussi les buffles. L'homme est assez sensible, sans avoir pour autant une atteinte beaucoup plus marquée chez les jeunes enfants ou femmes enceintes, contrairement à ce qui se passe chez les bovins et ovins.

Les animaux domestiques, tels que les dromadaires ou les porcs sont peu sensibles et pourraient de ce fait permettre l'entretien du virus sans que cela ne soit détecté. Il existe aussi des espèces réfractaires, tels que les oiseaux, les reptiles ou encore les amphibiens.

Le virus a aussi été isolé chez de nombreuses espèces sauvages, toutefois leur sensibilité vis-à-vis de celui-ci n'a été que peu ou pas étudiée.

Le tableau 1 ci-dessous résume la sensibilité de plusieurs espèces vis-à-vis du vFVR.

Tableau 1: Sensibilité de plusieurs espèces au virus de la FVR, (Lefèvre, *et al.*, 2003)

Mortalité> 70%	Mortalité élevée (10- 70%)	Maladie grave mais peu mortelle	Élaboration d'anticorps	Réfractaires
Agneaux, chevreaux, chiots, chatons, souris, rats	Moutons, veaux, certains rongeurs	Bovins, chèvres, buffles, hommes, singes	Dromadaires, chevaux, ânes, chats, chiens, porcs, lapins	Oiseaux, reptiles, amphibiens

B-2) MALADIE CHEZ L'HOMME

La plupart du temps l'infection de l'homme par le vFVR est inapparente ou provoque un syndrome pseudo-grippal qui guérit spontanément (Al-Hazmi *et al.*, 2003; Archer *et al.*, 2013). À cause de sa répartition géographique et de ses symptômes peu spécifiques, la Fièvre de la Vallée du Rift est souvent confondue avec le paludisme et, de ce fait, est largement sous-estimée. Dans de rares cas, des complications sévères se développent ; il s'agit parfois des seuls cas observés. En général 1% à 2% des cas humains vont connaître des complications et 10 à 20% des cas hospitalisés meurent (Bird *et al.*, 2007).

Après une période d'incubation de 4 à 6 jours, les symptômes apparaissent de manière brutale avec des sueurs froides, des malaises, un état de faiblesse, et des maux de tête. Ceux-ci évoluent en fièvre, baisse de la pression artérielle, myalgie, tremblements, avec une rougeur oculaire. Des signes cliniques plus sévères peuvent

être notés : anémie, hépato- et splénomégalie, insuffisance rénale aiguë, coagulopathies. Après 3 à 4 jours, les symptômes diminuent en intensité. Des complications plus tardives peuvent alors apparaître, sous forme d'une atteinte oculaire, d'une méningoencéphalite ou encore d'un tableau hémorragique sévère. Plusieurs de ces complications peuvent survenir chez un même individu. La mort est souvent associée à une insuffisance hépatique et rénale, un état de choc et de l'anémie sévère, elle peut survenir dans un délai de 3 à 6 jours, mais cela peut prendre jusqu'à 12 à 17 jours (Al-Hazmi *et al.* 2003; Ikegami et Makino 2011).

L'infection chez les humains résulte la plupart du temps d'un contact avec des fluides ou des tissus provenant d'animaux virémiques. Une transmission vectorielle par des moustiques est aussi possible, mais sans doute minoritaire et n'a jamais été démontrée (Archer *et al.*, 2013; Hassan, *et al.*, 2011). La transmission par le lait n'a pas été démontrée. Les professions les plus concernées sont donc les éleveurs de ruminants, les vétérinaires, le personnel des abattoirs et les professions associées à la santé et aux productions animales (Archer *et al.*, 2013; LaBeaud, *et al.*, 2011b; Woods *et al.*, 2002).

La distribution spatiale des infections humaines dépend en grande partie de celle des animaux domestiques (Archer *et al.*, 2013) et bien souvent lorsque la maladie est détectée chez les humains, elle est déjà bien installée chez les animaux (Balenghien *et al.*, 2013).

B-3) MALADIE CHEZ L'ANIMAL

Chez les animaux, le vFVR se transmet essentiellement par piqûre par un vecteur compétent, bien que des transmissions directes soient possibles, en particulier lors de contacts avec des produits d'avortements (Balenghien *et al.*, 2013; Pepin *et al.*, 2010).

La maladie chez l'animal est aussi assez polymorphe. Elle dépend beaucoup de la sensibilité interspécifique et interindividuelle. Les races dites 'améliorées' sont

généralement plus sensibles que les races locales. Il y a peu de mortalité chez les adultes, mais une baisse importante voire un arrêt complet de la production laitière avec hyperthermie sont fréquents.

Le virus a un tropisme particulier pour les hépatocytes et les cotylédons. De ce fait, les épidémies au sein des troupeaux de bovins ou d'ovins entraînent une flambée d'avortements pouvant concerner jusqu'à 100% des femelles gravides (Ali, *et al.*, 2012). Ces avortements (figure 3) sont parfois les seuls signes apparents de l'infection. Une hépatite nécrosante (figure 4) avec un foie hypertrophié, mou, friable et décoloré (jaune-orangé), avec des foyers de nécrose disséminés, peut se développer chez certains individus, de même qu'un tableau hémorragique, souvent mortel. La mortalité chez les adultes dépasse rarement 10% chez les bovins, 30% chez les ovins. D'autres signes cliniques tels que la perte d'appétit, la salivation, les écoulements nasaux, l'ictère et la diarrhée sont aussi décrits.

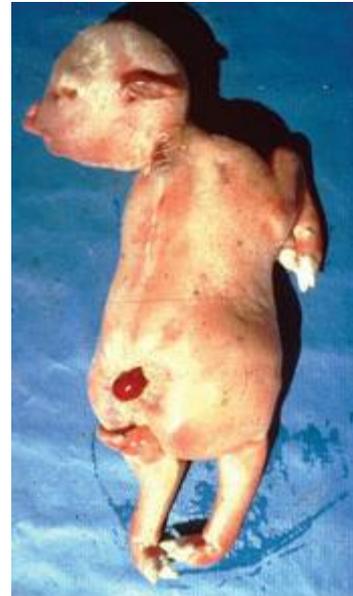


Figure 3: Avorton lors d'un foyer de FVR (Collection département EMVT du CIRAD)



Figure 4: Hépatite nécrosante (Collection département EMVT du CIRAD)

Les formes suraiguës se rencontrent chez les agneaux et chevreaux de moins d'une semaine. L'incubation dans ces cas dure moins de 3 jours, les jeunes animaux présentent une forte hyperthermie et de la douleur abdominale, puis meurent en 24h à 72h. Chez les veaux la forme aiguë prédomine avec de l'hyperthermie, de la diarrhée, une faiblesse généralisée, parfois avec polypnée et dyspnée. La mortalité varie entre 10% et 70% (Gerdes, 2004).

Suite au passage du virus au sein d'un troupeau il peut y avoir une séroprévalence dépassant parfois 60%. Des anticorps maternels sont transmis aux jeunes via le lait. Ceci contribue à une certaine protection du troupeau pendant quelques années, le temps de réduire la séroprévalence par l'introduction d'animaux naïfs (M. L. Wilson, 1995). Il est possible que cette immunité, en association avec les phénomènes climatiques, joue un rôle important dans la mise en place des périodes inter-épidémiques assez caractéristiques.

Peu d'études ont été réalisées chez les buffles. L'infection induit des avortements (Olive, *et al.* 2012; Davies et Karstad 1981) mais les signes cliniques sembleraient être moins importants que chez les bovins (Davies et Martin 2003). Une étude a montré que la mortalité chez les animaux séropositifs n'était pas significativement plus élevée que chez les séronégatifs lorsque l'âge et le sexe des animaux avaient été pris en compte, montrant qu'il ne semble pas y avoir d'effet négatif sur le long terme de l'infection par le vFVR (LaBeaud, *et al.*, 2011a). Il semblerait également que certains individus puissent présenter une virémie semblable à celle des bovins, bien que plus courte, pendant 2 à 3 jours (Davies et Karstad 1981), ce qui permettrait la contamination de moustiques se nourrissant sur ces animaux. Les buffles pourraient donc jouer un rôle dans la circulation du virus.

Chez les dromadaires, l'infection est très souvent inapparente et l'avortement est souvent le seul témoin du passage du virus. De ce fait, ils peuvent être responsables de l'introduction du virus dans des pays indemnes, comme ce fut probablement le cas en Égypte avec des dromadaires importés du Soudan. Certaines souches particulièrement virulentes peuvent entraîner des signes cliniques chez les dromadaires semblables à ceux observés chez les moutons, et de la mortalité (Ahmed Kamal, 2011; El Mamy *et al.*, 2011).

D'autres espèces telles que les carnivores domestiques, sont considérés comme peu sensibles et ne présentent pas de symptômes, mis à part chez les jeunes (Keefer, *et al.*, 1972). Chez les porcs, l'infection est souvent asymptomatique, ou peu marquée. La question d'un rôle en tant qu'espèce réservoir de ces derniers a été évoqué, sans pour autant avoir été démontré (Youssef, 2009).

B-4) PATHOGÉNICITÉ

La nucléoprotéine N et les glycoprotéines de surface Gn et Gc (qui se combinent pour former l'hétérodimère présent à la surface du virus) ont un pouvoir immunogène. Ces dernières ont rôle important dans l'infection d'une cellule dans l'étape de fixation du virion.

Cependant c'est la protéine NSs qui semble avoir un rôle essentiel dans la virulence du virus. En effet, cette protéine, produite très rapidement suite à l'infection d'une cellule (bien que codée à sens positif), inhibe les réponses immunitaires dues aux interférons bêta et inhibe la transcription cellulaire de la cellule infectée. Les souches ayant une protéine NSs non-fonctionnelle se sont révélées beaucoup moins virulentes que les autres souches (Boshra, *et al.*, 2011) et ont permis la création d'un vaccin. Cette protéine NSs est abondamment produite dans les cellules de mammifères, mais beaucoup moins dans les cellules des arthropodes vecteurs. Il est possible que cette différence de production permette une infection silencieuse des moustiques, permettant une meilleure survie de ceux-ci et donc une meilleure transmission du virus (Vaughn, *et al.*, 2010).

La protéine NSm pourrait aussi avoir un rôle important, mais plutôt dans l'infection des vecteurs. En effet, l'absence de la protéine NSm a réduit significativement le taux de transmission chez les deux espèces de moustiques étudiées, *Culex quinquefasciatus* et *Aedes aegypti*. Chez ce dernier les taux d'infection et de dissémination ont aussi été réduits. Ainsi l'absence de la protéine NSm réduisait la capacité d'infection du virus chez les moustiques et sa capacité à s'échapper de l'intestin moyen de ceux-ci (Kading *et al.*, 2014). D'autres études ont montré que la protéine NSm n'est pas indispensable dans la réplication du virus dans les cellules de mammifères (Gerrard, *et al.*, 2007; Won, *et al.*, 2006).

La salive de moustiques du genre *Aedes* potentialise la pathogénicité du virus en influant à la fois sur la distribution de ce dernier chez l'hôte et sur la sévérité des symptômes (Le Coupanec *et al.*, 2013).

C) DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose souvent sur une mise en évidence d'anticorps anti-vFVR associée à un contexte général et à des signes cliniques évocateurs. En effet, les signes cliniques n'étant pas pathognomoniques, il est impossible d'établir un diagnostic sur la base de la clinique seule.

C-1) DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'établissement d'un diagnostic par la clinique seule est impossible, cependant plusieurs éléments devraient conduire à une suspicion de Fièvre de la Vallée du Rift. Parmi ces éléments celui qui attire le plus souvent l'attention est un nombre important d'avortements chez les femelles gravides chez les bovins et ovins en particulier, associé à de la mortalité chez les jeunes et un peu moins chez les adultes. Des signes cliniques tels que des larmolements ainsi que des tableaux hémorragiques chez les individus morts accompagnent souvent les avortements. Un point important dans le diagnostic clinique est de considérer le contexte épidémiologique. En effet les épizooties sont liées à des phénomènes climatiques particuliers favorisant la pullulation des vecteurs. Le déclenchement soudain d'un grand nombre d'avortements en pleine saison sèche ne sera donc, selon toute probabilité, pas causé par la Fièvre de la Vallée du Rift.

C-2) DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Étant donné les signes cliniques peu spécifiques de la maladie chez l'animal, un diagnostic différentiel s'impose avec les autres causes d'avortements, de syndromes hémorragiques ou de mort subite. Parmi les maladies abortives et hémorragiques on retrouve la maladie de Nairobi du mouton, mais sans atteinte particulière des nouveau-nés. Parmi les maladies provoquant des syndromes hémorragiques on retrouve la fièvre catarrhale ovine (blue-tongue), mais celle-ci ne produit pas d'hépatite, la cowdriose, là-encore sans hépatite et souvent avec les

cavités sériques remplies de fluide, ce qui est assez pathognomonique. La Fièvre éphémère bovine entraîne une hyperthermie soudaine avec des écoulements nasaux et oculaires, pouvant ressembler à la FVR, mais elle ne touche ni les jeunes bovins, ni les moutons. Parmi les maladies abortives on trouve la toxoplasmose, la leptospirose, la brucellose, la Fièvre Q et la salmonellose. Cependant ces dernières ne provoquent pas une flambée d'avortements de la même ampleur que la FVR et ne sont pas associées au même contexte épidémiologique. Le Virus de Wesselbron a été confondu avec la FVR en Afrique du Sud, provoquant des lésions similaires dans des circonstances similaires, un diagnostic de laboratoire doit être établi pour différencier les deux (Davies et Martin, 2003).

C-3) DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

Plusieurs techniques diagnostiques existent et peuvent être utilisées à différents moments suite à l'infection. Comme illustré par la figure 5, le seul moyen d'établir le diagnostic de FVR dans les premiers jours suivant l'infection est par la mise en évidence du virus, par culture ou encore par détection de l'ARN viral par RT-PCR. La qRT-PCR est la technique la plus souvent utilisée pour la détection de l'ARN viral, suivie de la PCR nichée (Escadafal *et al.*, 2013). À partir de la première semaine un diagnostic indirect est possible par la mise en évidence d'IgM spécifiques, permettant de caractériser une infection récente. Ces IgM persistent en général un mois, mais peuvent persister jusqu'à 5 mois post-infection (Morvan, *et al.*, 1992). Les IgG sont produits vers le milieu de la deuxième semaine et persistent en théorie pendant toute la vie de l'animal.

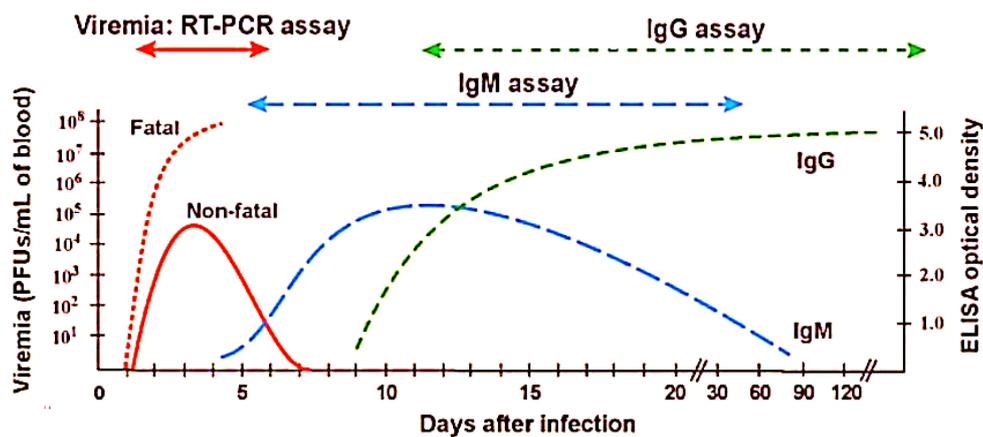


Figure 5: Dynamique post-infection (Bird *et al.* 2009)

Quelques cas ont été décrits, lors d'études expérimentales, où l'infection s'est faite sans élaboration d'anticorps, ce qui rend le diagnostic plus difficile à établir (Antonis *et al.*, 2013).

C-3-i) DIAGNOSTIC DIRECT

L'isolement viral est possible, bien que rarement utilisé en routine. En effet, il présente de nombreux inconvénients, dont le risque lié à la manipulation de virus vivant, et doit donc être réalisé dans un laboratoire de haut niveau de biosécurité, et le temps nécessaire à l'obtention d'un résultat qui peut être de 2 à 6 jours. Il est plus couramment réalisé en recherche. Il peut être réalisé sur des cellules de mammifères (souvent les cellules Vero) ou sur des souriceaux nouveau-nés. L'identification du virus se fait ensuite souvent par immunofluorescence.

La mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR est souvent réalisée dans un second temps pour confirmer la présence du virus chez l'individu, suite à un test ELISA IgM positif par exemple. Plusieurs amorces ont été créées par différents laboratoires. L'utilisation de la RT-PCR pour mettre en évidence la présence d'acides ribonucléiques du virus présente plusieurs avantages par rapport à l'isolement viral. Tout d'abord elle permet d'obtenir des résultats beaucoup plus rapidement, souvent dans la journée, ce qui n'est pas négligeable lorsqu'une réponse rapide doit être mise en place pour éviter l'apparition ou réduire l'ampleur d'une épizootie. De plus

cette technique permet de mettre en évidence la présence de l'ARN viral même lorsque le virus a été détruit, notamment parfois lors du transport d'échantillons dans des conditions non-optimales (Drosten *et al.*, 2002; Sall *et al.*, 2002; W. C. Wilson *et al.*, 2013).

L'immunofluorescence peut aussi être utilisée sur des coupes ou calques de foie, rate ou de cerveau.

C-3-ii) DIAGNOSTIC INDIRECT

La séroneutralisation est considérée comme le « gold standard » en termes de diagnostic. Son point faible principal est le besoin d'un laboratoire de niveau minimum P3 pour réaliser ce test, puisqu'il nécessite l'utilisation de virus vivants pour le mettre en œuvre.

Plusieurs tests ELISA ont été développés. Ceux-ci comprennent des ELISA simples, des ELISA indirectes (I-ELISA), des ELISA sandwich, des ELISA de compétition et de capture (Paweska, *et al.* 2005a; Paweska *et al.* 2005b; Williams *et al.* 2011). Ces ELISA sont basées sur différents antigènes/anticorps qui varient en fonction du fabricant.

Pour les I-ELISA, qui sont les plus utilisés, un certain nombre de tests sont basés sur la nucléoprotéine. Ces tests ont été développés chez les humains, les buffles et les bovins et ont souvent une bonne sensibilité et spécificité (>95%) (J. M. Fafetine *et al.*, 2007; Paweska *et al.*, 2008; Paweska, *et al.* 2007; van Vuren, *et al.* 2006).

La séroneutralisation et l'inhibition de l'hémagglutination sont aussi utilisées mais moins souvent que les tests ELISA pour les enquêtes cliniques.

D'autres tests de diagnostic direct ou indirect ont aussi été développés (Le Roux *et al.*, 2009; van der Wal *et al.*, 2012).

D) TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

D-1) TRAITEMENT

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique contre la FVR. Seuls des traitements symptomatiques sont utilisables et ne sont souvent utilisés que pour les cas les plus graves. La plupart du temps la maladie se guérit de manière spontanée. Le meilleur moyen de lutter contre cette maladie reste donc la prévention, passant notamment par la vaccination chez les animaux.

D-2) PROPHYLAXIE

Aucun vaccin à visée humaine n'est commercialisé actuellement, cependant il en existe un qui est utilisé par certains vétérinaires, personnels de laboratoire et l'armée américaine, avec une diffusion très limitée (Bird, *et al.*, 2009). La lutte antivectorielle, les bonnes pratiques d'hygiène, ainsi que la vaccination des animaux restent les meilleurs moyens de lutter contre la maladie chez l'homme (Bird et Nichol, 2012; Monath, 2013; Weekly epidemiological Record, 2008).

De nombreux vaccins à usage animal ont été développés ou sont en cours de développement, cependant aucun n'est utilisable hors des zones d'endémicité. Trois de ces vaccins sont actuellement commercialisés par l'« Onderstepoort Biological Products » : Rift Valley Fever (Inactivated), Rift Valley Fever (Live), RVF Clone 13, le vaccin vivant atténué est aussi commercialisé par « Kenya Veterinary Vaccines Production Institut » (RiftVax TM) (Lubroth, *et al.*, 2007).

Le vaccin historique, qui a largement été utilisé notamment au cours de grandes épizooties en Afrique de Sud, est basé sur la souche atténuée Smithburn. Elle a été atténuée par passages intracérébraux successifs sur des souris, induisant la perte du tropisme hépatique et l'accentuation du neurotropisme (Smithburn, 1949). Cependant ce vaccin, bien que très immunogène, a présenté de nombreux

inconvenients qui ont conduit à une réduction de son utilisation et au développement d'autres vaccins. En effet il induisait souvent des signes cliniques chez les brebis vaccinées, provoquant jusqu'à 25% d'avortements chez les femelles gravides en début de gestation (Kamal, 2011; Bird, *et al.*, 2009). L'utilisation massive de ce vaccin en Afrique du Sud a permis d'enrayer, voire d'éviter certaines épizooties.

Un deuxième vaccin, à base de virus inactivé, peut être utilisé chez les femelles gravides. Cependant la nécessité de faire plusieurs injections pour induire une réponse immunitaire satisfaisante induit un coût important, qui rend l'utilisation de ce vaccin inaccessible pour de nombreux éleveurs.

Le troisième vaccin disponible sur le marché a été élaboré à partir du Clone 13 du virus. Ce clone présente une divergence au niveau du segment S du génome. En effet il présente une délétion de 549 nucléotides sur le gène codant la protéine non-structurale NSs, or comme nous l'avons dit précédemment, cette protéine a un rôle très important dans la pathogénicité du virus (Muller *et al.*, 1995). Ce vaccin peut être utilisé chez les femelles gravides. Il ne nécessite qu'une seule dose pour induire une immunité et serait compatible avec la méthode DIVA, permettant de différencier un animal vacciné d'un animal infecté. Il permet aussi la transmission d'anticorps maternels aux agneaux, ainsi que l'absence de développement d'une virémie lors d'infection des animaux vaccinés (Dungu *et al.*, 2010; von Teichman *et al.*, 2011).

De nombreux autres vaccins sont en cours de développement, dont un avec l'espoir de produire un vaccin utilisable chez l'homme en utilisant un *Adenovirus* comme vecteur (Heise *et al.*, 2009; Ikegami et Makino, 2009; Labeaud, 2010; Warimwe *et al.*, 2013).

Un problème rencontré avec l'utilisation des vaccins est qu'ils sont souvent utilisés pour enrayer une épizootie et sont donc utilisés là où le virus circule déjà. La campagne de vaccination devient donc une méthode de transmission du virus par les aiguilles utilisées pour les injections qui ne sont pas changées entre chaque animal. C'est pour cela qu'il est recommandé de ne pas vacciner lors d'une épizootie.

II- ÉPIDÉMIOLOGIE ET MODÈLE CONCEPTUEL

La FVR est endémique en Afrique Sub-Saharienne et est restée confinée à ce continent pendant longtemps. Cependant, malgré l'existence de barrières physiques importantes telles que l'étendue du Sahara ou l'Océan Indien, difficilement franchissables par les moustiques et par les animaux, le virus a vu son aire de répartition s'élargir. Le franchissement du Sahara a eu lieu en 1977 avec une importante épidémie/épizootie en Égypte (Ahmed Kamal, 2011). En 1979, le virus a été isolé pour la première fois à Madagascar (Carroll *et al.*, 2011). Enfin le virus a traversé la Mer Rouge en 2000, provoquant des épidémies en Arabie Saoudite et au Yémen et les premiers cas hors du continent africain (S Abdo-Salem *et al.*, 2006; Shaif Abdo-Salem *et al.*, 2010; Al-Hazmi *et al.*, 2003; Bird *et al.*, 2007). L'analyse génétique de virus issus de ces dernières épidémies a montré une très forte similarité avec des virus isolés lors d'une épidémie qui avait eu lieu quelques années plus tôt au Kenya: le virus a probablement été importé sur la péninsule Arabique par le commerce de petits ruminants en provenance de la Corne de l'Afrique (Shoemaker *et al.*, 2002).

L'introduction du virus dans des zones indemnes peut conduire à une flambée d'avortements chez les ruminants, avec une mortalité importante des jeunes, et un nombre important de cas chez les humains (Pepin *et al.*, 2010), et ce, parfois avant même que le virus ne soit détecté (Balenghien *et al.*, 2013; J. Fafetine *et al.*, 2013).

La figure 6a ci-dessous présente un atlas de la FVR dans le monde, basé sur des prévalences publiées dans des articles. La différence entre la répartition du vFVR entre cette carte et celle présentant la distribution du virus selon les « Centers for Diseases Control and prevention » (Figure 6b) montre bien le manque de données publiées existant sur la Fièvre de la Vallée du Rift dans de nombreux pays.

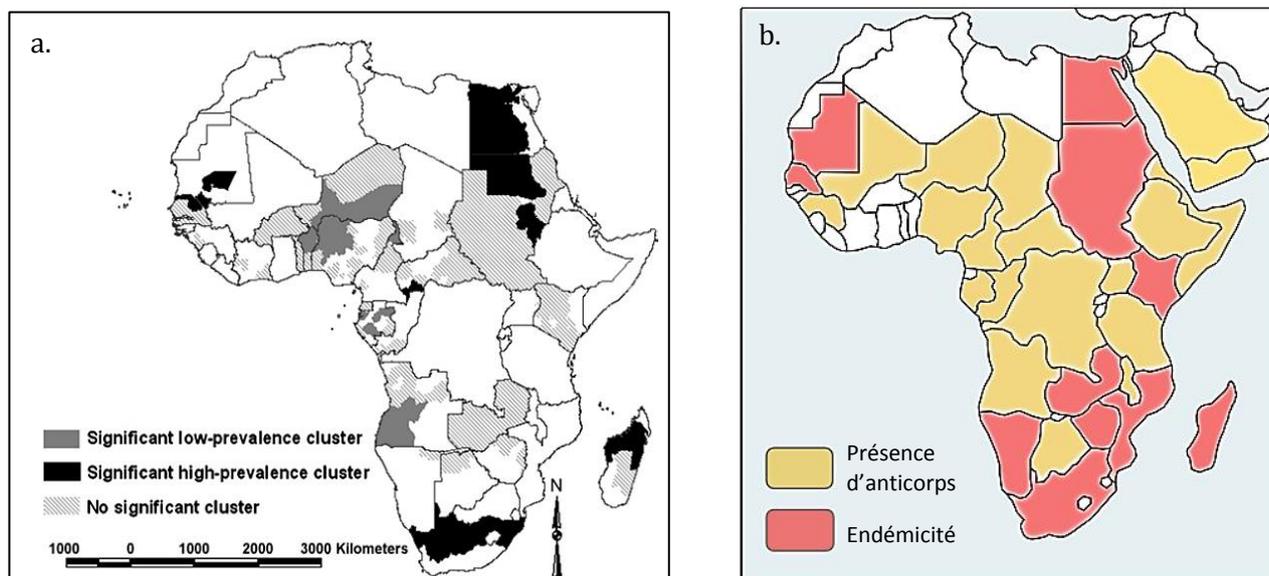


Figure 6: a. Atlas De La FVR, basée sur les articles publiés (Clements, et al., 2007)
 b. Distribution de la FVR, carte adaptée de CDC, Centers for Disease Control and Prevention

A) MODÈLE GÉNÉRAL

En nous appuyant sur des connaissances déjà établies, nous avons créé un modèle général de la transmission (Figure 7). Par la suite, nous verrons les particularités de 4 zones endémiques : l'Afrique de l'Ouest, avec comme pays de référence le Sénégal, puis l'Océan Indien avec un focus sur Madagascar, l'Afrique de l'Est, et en particulier le Kenya, et enfin l'Afrique Australe avec l'Afrique du Sud. En effet, le climat, les vecteurs présents, ainsi que la présence/absence de faune sauvage dans chaque zone rendent l'épidémiologie de la FVR très différente d'un pays à un autre.

A-1) TRANSMISSION VECTORIELLE

La FVR est une maladie à transmission principalement vectorielle, par des moustiques de différents genres, incluant *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* et *Mansonia*. Il s'agirait de la méthode de transmission prédominante lors de la première phase d'une épizootie.

Certains moustiques sont des vecteurs connus du vFVR. Parmi ceux-ci *Culex quinquefasciatus*, *Cx. antennatus*, *Aedes (neomelaniconion) mcintoshi* (avec une transmission verticale du virus), *Ae. ochraceus*, *Ae. dalzieli*, *Ae. cumminsii*, *Ae. circumluteolus* et *Ae. vexans* (Balenghien *et al.* 2013; Fontenille *et al.* 1998; Mweya *et al.* 2013; Faye *et al.* 2014; Sow, *et al.* 2014b).

D'autres espèces sont considérées comme des vecteurs potentiels, chez lesquelles le virus a été isolé mais dont le rôle de vecteur n'a pas été établi. Parmi ceux-ci se trouvent : *Culex poicilipes*, *Cx. simpsoni*, *Cx. vansomereni*, *Cx. annulioris*, *Cx. Tritaeniorhynchus*, *Cx. univittatus*, *Cx. theileri*, *Aedes pembaensis*, *Ae. furcifer*, *Ae. palpalis*, *Ae. dentatus*, *Ae. durbanensis*, *Anopheles coustani*, *An. fuscicolor*, *An. pauliani*, *An. squamosus*, *Mansonia uniformis*, *Ma. africana* et *Coquillettidia grandidieri* (Balenghien *et al.*, 2013; V Chevalier *et al.*, 2010; Diallo *et al.*, 2000; Faye *et al.*, 2007; Sang *et al.*, 2010)

D'autres encore sont capables de transmettre le vFVR au laboratoire, mais aucun individu infecté naturellement n'a été capturé sur le terrain : *Aedes albopictus*, *Ae. aegypti*, *Ae juppi* (McIntosh, *et al.*, 1980; Moutailler, *et al.*, 2008).

Les moustiques aspirent le virus lors d'un repas de sang sur un animal virémique. Le virus se multiplie dans l'intestin moyen, puis migre hors de celui-ci, disséminant dans tout l'organisme du moustique, c'est à ce moment-là qu'il contamine en particulier les glandes salivaires (Turell, *et al.*, 1990). Ceci dépend en partie de la température, mais aussi de l'espèce de moustique. Chez une espèce de moustique, *Aedes (neomelnicnion) mcintoshi*, et peut-être chez d'autres, le virus diffuse aussi au niveau des ovaires, permettant une transmission verticale à une partie de la descendance du moustique. Cette capacité à laisser se multiplier et migrer le virus influence directement la capacité de transmission du virus par le moustique. Une fois dans les glandes salivaires du moustique le virus est expulsé au début d'un prochain repas de sang.

Le temps de dissémination du virus dans l'organisme du moustique peut varier d'une espèce à l'autre et d'un individu à l'autre, mais est souvent de l'ordre de quelques jours (3 à 8) (Kading *et al.*, 2014). Pour s'infecter, la virémie de l'individu sur lequel se nourrit le moustique doit être suffisamment importante pour que du

virus soit aspiré avec le repas sanguin. Le moustique est ensuite infectant à vie, avec une durée de vie très variable d'un individu à l'autre (en moyenne 2-3 semaines dans la nature, un mois en captivité). Ainsi, chez la plupart des espèces de moustiques, une femelle ne devient infectante qu'après un certain laps de temps après un repas de sang infectant. Une partie des moustiques ainsi infectés meurent avant de devenir infectants. Le nombre de moustiques infectants au sein d'une population est donc naturellement limité : un grand nombre de moustiques meurent soit sans avoir pris un repas de sang sur un animal virémique, soit avant que le virus n'ait eu le temps de disséminer dans leur organisme.

La RT-PCR peut être utilisée afin de mettre en évidence la présence d'ARN du vFVR chez les moustiques. Étant donné le faible pourcentage de moustiques infectés dans la nature, la mise au point de RT-PCR permettant la détection d'un seul moustique infecté dans un lot de 49 moustiques non-infectés était important pour augmenter l'efficacité des recherches menées (Ibrahim, *et al.*, 1997). Cette méthode est aussi beaucoup plus rapide que la méthode traditionnelle de culture virale.

Les moustiques femelles tendent à rester autour de leur lieu d'éclosion, et se déplacent rarement au-delà de 500m autour de leur mare d'origine. Les deux principaux genres de moustiques vecteurs, les *Aedes* et les *Culex* ont une biologie très différente. En effet, les moustiques du genre *Culex* pondent leurs œufs en radeau à la surface de l'eau, tandis que les moustiques du genre *Aedes* pondent leurs œufs individuellement sur la terre ou des débris végétaux sur un terrain submersible. Ces derniers doivent ensuite subir une période de dessiccation d'au moins 7 jours, le temps de l'embryogenèse, avant de pouvoir éclore lors de leur immersion. Dans cette forme latente les œufs peuvent survivre plusieurs années avant d'éclore suite à une submersion. La différence très marquée au niveau de la reproduction de ces deux moustiques influe aussi sur leur rôle dans la transmission de la FVR. Les moustiques du genre *Aedes* atteignent rapidement une population maximale dès les premières pluies. En effet ces pluies entraînent l'éclosion massive d'œufs issus des pontes des années précédentes. Ceci permet aux larves de bien se développer, sans compétition avec des larves d'autres espèces. Ce sont donc certainement ces moustiques qui sont à l'origine de l'amplification initiale du virus lors du début d'une épizootie. Les moustiques du genre *Culex* atteignent une population

maximale plus tardivement et prennent le dessus sur les *Aedes* dont les populations sont beaucoup plus faibles vers la fin de la saison des pluies. Les *Culex* auraient donc plutôt un rôle dans l'entretien de la transmission du virus. De plus, comme cela a été écrit précédemment, une transmission transovarienne a été démontrée chez une espèce d'*Aedes*. Une hypothèse, bien souvent considérée comme avérée, est que d'autres espèces de moustiques du même genre pourraient aussi transmettre le virus de manière transovarienne. Ceci permettrait au virus de survivre les années peu favorables à l'intérieur d'œufs desséchés et d'être présent chez les vecteurs dès leur éclosion, augmentant ainsi le potentiel de transmission. Ceci rendrait aussi la lutte encore plus difficile car d'une année sur l'autre, la maladie pourrait réapparaître après plusieurs années sans circulation du virus.

Une transmission mécanique par d'autres vecteurs pourrait être possible, bien que peu étudiée : elle concernerait des tabanidés, autres diptères piqueurs ou encore des tiques (Linthicum, *et al.*, 1989). Les aiguilles utilisées lors des campagnes de vaccination sont aussi parfois responsable d'une transmission mécanique du virus.

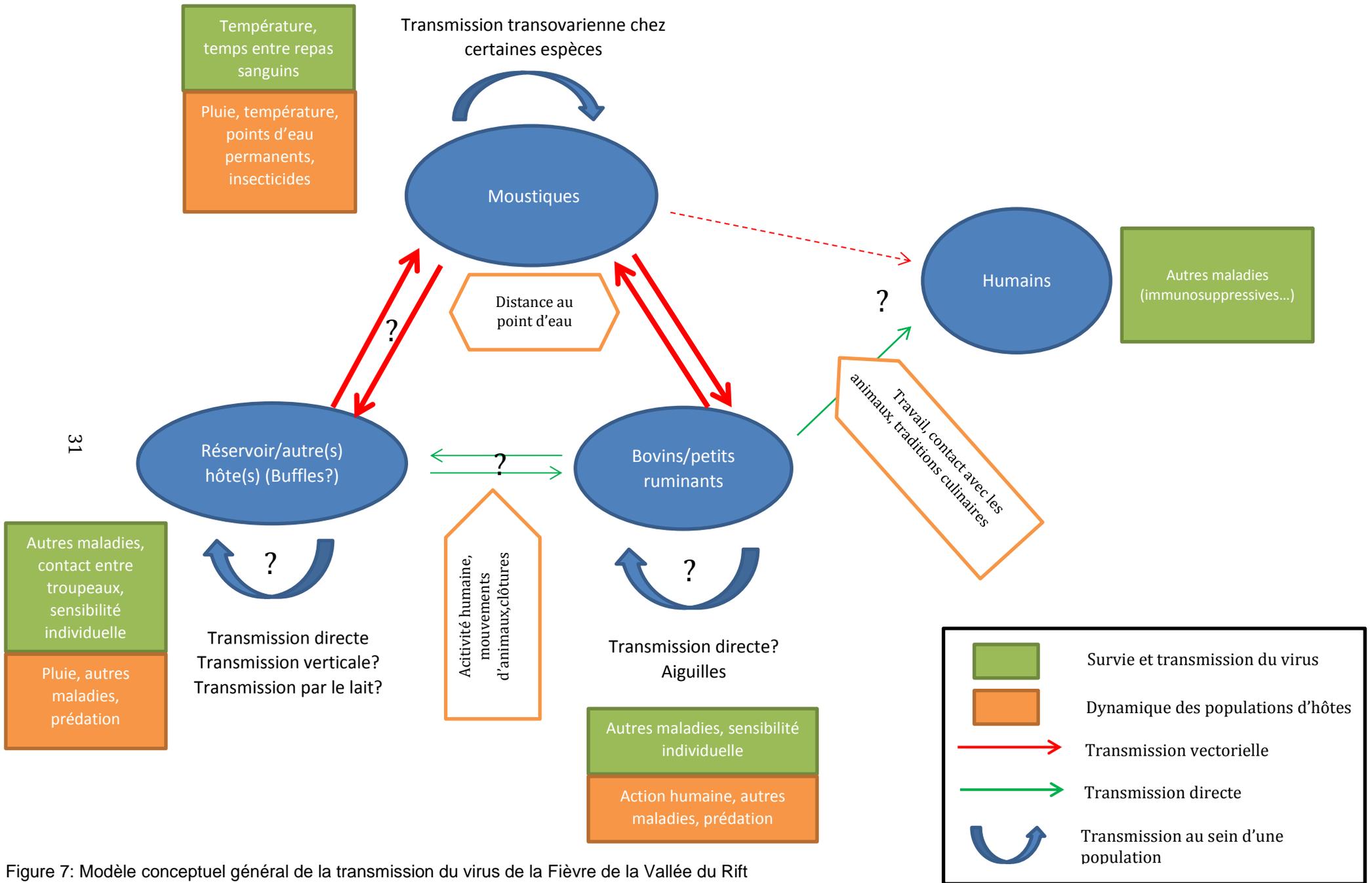


Figure 7: Modèle conceptuel général de la transmission du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift

A-2) TRANSMISSION DIRECTE

Une transmission directe est probable, et pourrait être la méthode de transmission prédominante durant la deuxième phase d'une épizootie. Elle se ferait par contact avec les liquides biologiques d'un animal excréteur. Cette transmission pourrait se faire entre animaux domestiques, mais le potentiel existe aussi pour une transmission directe entre animaux domestiques et sauvages, chez qui le virus a aussi été mis en évidence. Il s'agirait aussi du mode de transmission principal à l'homme : les métiers à risque sont donc ceux pour lesquels les personnes ont un contact étroit avec des animaux ou leurs liquides biologiques (Archer *et al.*, 2013).

Tous les liquides biologiques sont potentiellement infectants, toutefois le lait ne joue probablement pas de rôle important dans la transmission du virus (Pepin *et al.*, 2010). En effet la possibilité de transmission par le lait, bien que ressortant comme facteur de risque dans certaines études, n'a pas été démontrée (LaBeaud, *et al.*, 2011; Woods *et al.*, 2002). De plus, l'infection des femelles en lactation par le vFVR se traduit souvent par une baisse de la production laitière, réduisant le risque de transmission par cette voie. De même, l'urine ne semble pas jouer de rôle important, le virus n'ayant été retrouvé dans celle-ci que lors de contamination par du sang en nature (Pepin *et al.*, 2010).

Les avortements semblent être des moments particulièrement propices à la transmission du virus. En effet de grandes quantités de liquides biologiques sont émises, ainsi que des particules virales sous forme d'aérosols. C'est donc à ce moment-là qu'il faut prendre le plus de précautions.

A-3) TRANSMISSION TRANSOVARIENNE

Certains moustiques du genre *Aedes* sont capables de transmettre le virus de façon transovarienne. Pour éclore, les œufs de ces moustiques ont besoin, après l'embryogenèse, d'une période de déshydratation suivie d'une réhydratation. Ils peuvent résister sous forme dormante (déshydratée) pendant plusieurs années dans

la boue desséchée des mares. Des vagues d'éclosions surviennent quelques jours après des pluies, dites « efficaces », c'est-à-dire suffisamment abondantes pour permettre l'immersion des œufs et le développement complet des larves, à condition que le temps de dessiccation ait été suffisamment long (au moins 5 à 6 jours). Cette transmission transovarienne pourrait être à l'origine de -ou contribuer à- la persistance du virus en période inter-épidémique.

Une transmission transovarienne à des foetus chez des brebis gravides a également été décrite lors d'une étude (Antonis *et al.*, 2013). Cependant toutes ces gestations ont été interrompues pour l'étude, aucune n'est donc arrivée au terme. Ainsi la transmission verticale réelle chez les ovins n'a pas encore été démontrée : on ignore si ces foetus auraient donné des agneaux viables. Cette transmission s'est faite dans quelques cas sans virémie ni anticorps détectables chez la mère.

A-4) RÔLE DE LA FAUNE SAUVAGE

Le rôle des animaux sauvages dans l'épidémiologie de la FVR est encore mal connu, les études réalisées par le passé ayant tiré des conclusions variables. Le rôle des bovidés sauvages notamment est controversé, certains auteurs n'ayant mis en évidence aucun rôle de réservoir ni d'amplification du virus (Davies, 1975), alors que d'autres suggèrent le contraire (LaBeaud, *et al.*, 2011b; Olive *et al.*, 2012). Avant de déterminer si une espèce joue un rôle de réservoir pour la FVR, il est important de s'accorder sur la définition d'une « espèce réservoir ». Pour être une population réservoir il faut tout d'abord que celle-ci soit « susceptible », c'est-à-dire qu'elle puisse être infectée par le pathogène en question, tout en ne présentant que peu ou pas de symptômes. De plus, il faut que la virémie chez ces individus soit assez importante et d'assez longue durée pour permettre la transmission du virus. Il faut également que la population soit assez importante, et qu'elle comporte un pourcentage suffisamment élevé de séronégatifs chez lesquels l'agent pathogène pourra être transmis et se multiplier. Enfin il faut que cette population soit en contact (assez régulièrement) avec une espèce sensible ou un vecteur (Olive, *et al.* 2012).

Les buffles sont souvent considérés comme réservoirs potentiels de FVR. En effet, ils peuvent élaborer des anticorps contre le vFVR, démontrant ainsi qu'ils ont été en contact avec le virus. De plus une étude a montré une virémie pendant 48-72h chez certains buffles infectés expérimentalement, semblable à celle chez les bovins, démontrant le potentiel de cette espèce pour l'infection de vecteurs (Bird *et al.*, 2009; Davies et Karstad, 1981). Les signes cliniques chez les buffles sont généralement moins sévères que chez les bovins, bien que des avortements soient notés (Davies et Martin, 2003; Gerdes, 2004). Enfin, une transmission à bas bruit a été mise en évidence en période inter-épidémique chez des buffles du parc national du Kruger, soulignant leur rôle potentiel de réservoir (LaBeaud, *et al.*, 2011a). Ainsi les buffles sembleraient remplir les conditions d'espèce réservoir.

D'autres animaux sauvages tels que les girafes (*Giraffa camelopardalis*), les impalas (*Aepyceros melampus*), les rhinocéros blancs (*Ceratotherium simum*) et noirs (*Diceros bicornis*), de même les cobes à croissant (*Kobus ellipsiprymnus*) ont aussi présenté des résultats sérologiques positifs, mais très peu d'études ont été réalisées sur ces animaux pour confirmer leur rôle dans l'épidémiologie de la RVF (Anderson & Rowe, 1998; Evans *et al.*, 2008).

Plusieurs études réalisées sur des rongeurs en Afrique du Sud et au Kenya n'ont pas permis de mettre en évidence une quelconque circulation du virus parmi ceux-ci (Davies, 1975). Cependant il a été suggéré que ces derniers ont eu un rôle dans l'entretien du virus lors de l'épizootie en Égypte et dans le cycle enzootique au Sénégal (Gora *et al.*, 2000). Le rôle de la faune sauvage semble donc varier beaucoup d'une région à une autre.

B) ÉPIDÉMIOLOGIE DANS DIFFÉRENTES ZONES

B-1) AFRIQUE DE L'OUEST : EXEMPLE DU SÉNÉGAL

Il est possible que le virus circule depuis longtemps en Afrique de l'Ouest, sans avoir été détecté et qu'une épizootie n'ait éclaté que lorsque plusieurs facteurs (avec en premier lieu la création du barrage sur le fleuve Sénégal) rendaient l'environnement favorable (Ksiazek *et al.*, 1989).

Au nord-est du Sénégal, dans la région du Ferlo, le climat est semi-aride. Le Ferlo est un court d'eau, à sec durant la majeure partie de l'année, sauf en saison des pluies au cours de laquelle des points d'eau temporaires voient le jour. Cette saison des pluies s'étend de juillet à septembre, avec une pluviométrie annuelle moyenne de 300mm. Les éleveurs du Sénégal sont en grande partie transhumants et se dirigent vers ces points d'eau en saison des pluies (V Chevalier *et al.*, 2005). Dans cette région, le risque de transmission de FVR varie en fonction du type de mare temporaire, de sa localisation, de sa superficie et de son environnement végétal. Une distance au point d'eau inférieure à 500m représente aussi un facteur de risque plus important pour les petits ruminants domestiques vis-à-vis de la transmission du vFVR (Soti *et al.*, 2013).

Il est possible que les mouvements d'animaux à la fin de la saison des pluies soient à l'origine de la translocation du virus des zones de mares temporaires vers des points d'eau permanents. En effet, plus la saison des pluies avance, plus les moustiques sont nombreux et vieux, or les femelles plus âgées ont plus de chance d'être infectées par le virus. La transmission virale pourrait donc être maximale à ce moment-là. Les animaux arrivent ensuite à des points d'eau permanents où des moustiques du genre *Culex* pourraient prendre le relais dans la transmission, étant donné que ces moustiques sont présents de manière relativement constante autour des points d'eau permanents (V Chevalier *et al.*, 2004).

L'éclosion massive de moustiques du genre *Aedes*, dont certaines espèces pourraient être infectées de manière transovarienne, est souvent considérée comme le point de départ des épizooties dans cette région. En Afrique de l'Ouest, il

semblerait que ce soit le rythme des pluies plus que leur quantité qui influe sur la transmission du vFVR. En effet l'éclosion des œufs d'*Aedes* dépend de leur immersion mais aussi d'une période de dessiccation préalable (Mondet *et al.*, 2005). Une corrélation entre la variabilité de la température de surface de l'Océan Atlantique tropicale et la densité de moustiques du genre *Aedes* dans la région du Ferlo a été démontrée pour la période de 1960 à 2010 (Lafaye *et al.*, 2013).

Il y a très peu de faune sauvage dans cette région, l'hypothèse d'un réservoir sauvage parmi les grands mammifères permettant le maintien du virus n'est donc probablement pas valable. Il est possible par contre que des rongeurs puissent jouer un rôle de réservoir (Gora *et al.*, 2000). Il a aussi été montré que le virus circule dans cette zone même en l'absence d'épizooties (V Chevalier *et al.*, 2005).

Au niveau du fleuve Sénégal, à la frontière nord du pays, le virus circule probablement de manière un peu différente. La création d'un barrage a permis une régulation du niveau d'eau avec pour conséquence la présence d'eau permanente, et de moustiques toute l'année. Il est probable que la circulation du virus soit constante dans cette région (Fontenille *et al.*, 1998).

Le vFVR a aussi été isolé dans le sud-est du pays en 2012. Toutefois, étant donné le faible nombre de cas humains (3 personnes infectées), l'absence signes cliniques chez les animaux domestiques, ainsi que la parenté du virus isolé avec la souche circulant en Mauritanie en 2012, il est possible qu'il s'agisse d'une introduction du virus par l'importation d'un bovin issu de Mauritanie sans déclenchement d'une épizootie/épidémie (Sow, *et al.*, 2014b).

Le virus circule aussi depuis quelques années en Mauritanie, conduisant à des épizooties successives en 1998, 2003, 2010 et 2012 (Caminade, *et al.*, 2014; Faye *et al.*, 2007, 2014; Sow, *et al.*, 2014a). De même qu'au Sénégal c'est le rythme des pluies, avec des périodes sans pluie d'au moins une semaine (le temps de l'embryogenèse) suivi de pluies abondantes, qui est lié à l'apparition des épizooties. La quantité de pluie semble peu influencer sur l'apparition ou non de ces dernières (Caminade *et al.*, 2014)

B-2) AFRIQUE DE L'EST : EXEMPLE DU KENYA

Contrairement à l'Afrique de l'Ouest, l'épidémiologie de la FVR en Afrique de l'Est est fortement liée à la quantité de pluie et non pas seulement au rythme de celles-ci. En effet, les grandes épidémies/épizooties de FVR apparaissent tous les 5 à 15 ans, coïncidant avec des années de fortes pluies. Ces derniers sont le résultat de phénomènes météorologiques particuliers se déroulant dans les océans Pacifique et Indien. Cette relation entre épizooties de FVR et pluviométrie a été démontrée assez tôt au Kenya (Davies, *et al.*, 1985).

Le type de sol, le relief ainsi que l'altitude jouent aussi un rôle important, en lien avec la dynamique de population des moustiques. Ainsi, les sols moins poreux permettent la mise en eau de certaines zones, alors que les plaines réduisent l'écoulement de l'eau et favorisent ainsi la création de mares temporaires. L'altitude, quant à elle, limite la zone de répartition des moustiques (Hightower *et al.*, 2012).

Les fortes pluies entraînent la mise en eau des « dambos », mares peu profondes mais étendues sur une large surface, avec une couche argileuse assez proche de la surface. Cette couche argileuse réduit l'infiltration de l'eau, permettant à ces mares de contenir un peu d'eau tout au long de la saison sèche, mais avec des variations saisonnières importantes du niveau. Les « dambos » sont favorables à la reproduction de moustiques du genre *Aedes*. En effet, de par leur faible profondeur et leur grande superficie, ils présentent beaucoup de surface immergée.

La démonstration de ces relations avec les phénomènes climatiques et géographiques/géologiques a permis la création de modèles pour la prédiction de futures épidémies/épizooties de FVR dans cette région. Ces modèles sont plus ou moins fiables selon les pays et les régions, mais ils pourraient servir à l'avenir pour mieux cibler les opérations de contrôle des épidémies (Anyamba *et al.*, 2009, 2010; Mweya *et al.*, 2013).

Le rôle de la faune sauvage est aussi probablement important, notamment pour la persistance du virus en périodes inter-épidémiques. La présence d'anticorps anti-vFVR a été démontrée chez plusieurs espèces d'ongulés sauvages au Kenya, ainsi que chez des dromadaires (*Camelus dromedarius*). Ces ongulés comprennent :

des buffles, des cobes à croissant, des gazelles, des girafes, des impalas et des gerenuks (*Litocranius walleri*) (Evans *et al.*, 2008; R. A. Kock, 2005). Certains auteurs présentent l'hypothèse que l'entretien du virus passerait par l'infection d'un autre hôte (sauvage) qui serait l'hôte principal (Britch *et al.*, 2013; Davies, 1975).

B-3) OCÉAN INDIEN : EXEMPLE DE MADAGASCAR

Le vFVR a été isolé pour la première fois à Madagascar en 1979 chez plusieurs espèces de moustiques, mais les premiers cas n'ont été observés chez des ruminants domestiques qu'en 1990. L'introduction s'est certainement faite par le commerce de ruminants (légal et illégal), commerce important entre les îles de l'Océan Indien et l'Afrique continentale (Balenghien *et al.*, 2013).

L'entretien de la transmission dans la région montagneuse de Madagascar se fait en grande partie par transmission vectorielle (importance de la distance au point d'eau le plus proche), mais aussi par le biais du commerce animal qui permet la transmission du virus d'un troupeau ou d'un village à un autre (Chevalier *et al.*, 2011; Nicolas, *et al.*, 2013a). De plus, il est probable que des réintroductions du virus aient eu lieu au cours des années, probablement au travers de l'importation d'animaux. Ces réintroductions pourraient être à l'origine des grandes épizooties et feraient suite à des épizooties majeures qui ont eu lieu sur le continent africain (Carroll *et al.*, 2011).

Il n'existe pas de bovidés sauvages à Madagascar, cependant le rôle potentiel de réservoir de petits mammifères sauvages a été envisagé. Ceci serait une des explications possibles à la transmission du virus durant les périodes où l'activité vectorielle est faible (Nicolas, *et al.*, 2013b). Une étude récente n'a cependant pas permis de mettre en évidence d'anticorps anti-vFVR chez ces derniers (Olive *et al.*, 2013).

Le virus est aussi présent dans d'autres îles de l'Océan Indien, telles que Mayotte, où le virus semble circuler depuis quelques années, et l'archipel des Comores (Lernout *et al.*, 2013; Roger *et al.*, 2014). La circulation du virus entre les

différentes îles est entretenue notamment au travers de l'importation illégale d'animaux.

B-4) AFRIQUE AUSTRALE : EXEMPLE DE L'AFRIQUE DU SUD

De nombreuses épidémies ont eu lieu en Afrique du Sud depuis les années 1950, touchant des bovins, ovins, caprins, dromadaires, buffles et autres animaux sauvages (Métras *et al.*, 2013).

Il est possible que les campagnes de vaccination importantes dans ce pays aient modifiées la circulation virale, allant apparemment jusqu'à empêcher l'apparition de certaines d'épizooties importantes alors qu'elles étaient attendues (Archer *et al.*, 2013). La vaccination contre la FVR n'est pas obligatoire mais est fortement conseillée par le gouvernement. Un certain nombre d'éleveurs vaccinent leurs animaux, soit systématiquement soit lors du déclenchement d'une épizootie, comme le montre les 3.4 millions de doses de vaccin vendues entre avril 2009 et mars 2010, en dehors d'un contexte épizootique. L'année suivante au cours de laquelle une épizootie a eu lieu, ce nombre est monté jusqu'à 5.8 millions de doses (Métras *et al.*, 2013). La couverture vaccinale du pays n'est cependant pas suffisante pour éviter toute épizootie.

Des épizooties localisées ont lieu régulièrement en Afrique du Sud, mais ce sont des pluies importantes, entraînant une multiplication des vecteurs qui sont à l'origine des grandes épizooties. Toutefois, comme ce fut le cas avec les épizooties très localisée en 2008-2009 et la grande épizootie de 2010, ce n'est pas toujours l'amplification du virus circulant qui cause l'épizootie. En effet le virus circulant en 2008-2009 appartenait à la lignée C alors que celui qui a provoqué l'épizootie de 2010 appartenait à la lignée H. Les épidémies suivent de près les épizooties et atteignent un maximum à la fin de l'été ou début de l'automne (Archer *et al.*, 2013).

Les principaux vecteurs de la FVR en Afrique du Sud sont *Culex theileri*, *Aedes juppi* et *Aedes mcintoshii* (Métras *et al.*, 2012). Le maintien du virus se fait probablement par transmission transovarienne du virus chez des moustiques du genre *Aedes*, mais aussi par transmission « à bas bruit » chez des ongulés sauvages

et domestiques pendant les périodes inter-épidémiques. Le virus est endémique dans le parc national du Kruger, avec présence d'anticorps chez des buffles et d'autres animaux sauvages (Olive *et al.*, 2012).

Tout comme pour l'Afrique de l'Est, des modèles cherchant à prédire l'apparition d'épizooties/épidémies ont été créés pour l'Afrique australe, et plus particulièrement pour l'Afrique du Sud, en se basant sur les mêmes phénomènes climatiques que pour l'Afrique de l'Est. Cependant une étude a montré que la performance de ces modèles pour la prédiction des zones à risque pour l'Afrique australe est très faible (20%) comparé à l'Afrique de l'Est (65%) (Anyamba *et al.*, 2010) ce qui souligne une différence importante entre ces deux régions.

Le virus est aussi présent en Namibie (Monaco *et al.*, 2013), au Botswana (Republic of Botswana - Government Portal, 2010), et au Mozambique (J. Fafetine *et al.*, 2013; Lagerqvist *et al.*, 2013) où des épizooties plus ou moins importantes ont lieu régulièrement.

III- LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT AU ZIMBABWE

A) ETAT DES CONNAISSANCES

A-1) SITUATION GÉOGRAPHIQUE ET PETIT HISTORIQUE

Le Zimbabwe est un pays continental enclavé. À l'est, il est bordé par le Mozambique, au sud par l'Afrique du Sud, à l'ouest par le Botswana et au nord par la Zambie. Le Zimbabwe est traversé de nord-est en sud-ouest par une chaîne appelée Great Dyke, structure géologique assez particulière (Gambiza et Nyama, 2000). Environ 80% du pays se trouve à une altitude de plus de 600m.

La colonisation du Zimbabwe, connu par la suite sous le nom de Rhodésie du Sud, a eu lieu en 1890. Lors de la colonisation une confiscation du bétail des indigènes a eu lieu, en même temps qu'une confiscation de larges parties du territoire. Ceci est à l'origine des grandes fermes commerciales ou ranchs appartenant aux colons. De 1896 à 1898 une grande épidémie de peste bovine a éclaté, favorisant la colonisation et décimant le cheptel bovin. C'est cette même maladie qui a conduit à l'établissement de la première école vétérinaire en Europe (à Lyon en 1761) et qui est à l'origine de la création des services vétérinaires au Zimbabwe (Mutowo, 2001). La Rhodésie du Sud est très rapidement devenue exportatrice de viande bovine.

La Rhodésie a déclaré son indépendance unilatéralement en 1965 mais le pouvoir n'a appartenu à la majorité qu'en 1980 suite à l'indépendance accordée par la Grande-Bretagne. Le pays prend alors le nom de Zimbabwe, avec à sa tête le Premier Ministre puis Président Robert Mugabe. La guerre suivant la déclaration unilatérale d'indépendance, qui opposait le gouvernement à deux groupes nationalistes, a beaucoup marqué l'élevage avec une très forte mortalité du bétail due à la recrudescence des maladies par manque de structuration des services vétérinaires. De plus la déclaration unilatérale d'indépendance a conduit à la mise en place de sanctions internationales, en particulier touchant l'exportation de viande. En

1980 une première réforme du territoire a eu lieu, basée sur une revente volontaire des terres pour les zimbabwéens blancs et avec un pouvoir de rachat par zimbabwéens noirs qui en auraient les moyens. Cependant les fonds accordés par le gouvernement et provenant de l'étranger pour aider au rachat de ces terres étaient largement insuffisants et cette réforme n'a donc eu que très peu d'impact. En 2000 une deuxième réforme a eu lieu, cette fois-ci en grande partie basée sur la force avec une invasion des grands ranchs appartenant aux fermiers blancs et une redistribution du terrain, soit à certaines communautés, soit à des généraux ou autres personnes soutenant le régime politique. Ceci a conduit à une grande réduction du cheptel bovin du pays et à une explosion de maladies du bétail, en particulier les maladies transmises par les tiques, du fait de la déstructuration des services vétérinaires (Scoones *et al.*, 2011).

En ce qui concerne la faune sauvage, fortement impactée par l'arrivée des colons et des maladies importées, elle a vu ses populations décroître de manière drastique. Entre 1989 et 1998 environ 20000 herbivores sauvages ont été transférés au Zimbabwe afin de repeupler des zones où ces derniers ont par le passé été éliminés soit en partie, soit complètement. Les animaux ainsi transférés étaient issus de ranchs privés dans le sud, ou des parcs nationaux (Anderson et Rowe, 1998). En 1992 une grande sécheresse a lieu conduisant à une mortalité élevée chez les bovins et la faune sauvage.

En 2001 une épidémie de fièvre aphteuse a eu lieu au Zimbabwe. Cette maladie y est depuis devenue endémique. Il est probable que son entrée sur le territoire zimbabwéen s'est faite à partir de l'Afrique du Sud, par la faune sauvage, et en particulier par les buffles. Ceci a eu de grandes conséquences sur l'exportation de viande, et donc sur l'élevage, mais aussi sur la faune sauvage même non-directement affectée par le virus. En effet, afin de contrôler cette maladie, des clôtures ont été mises en place autour de plusieurs parties des parcs nationaux afin de limiter la contamination des animaux domestiques par la faune sauvage. La mise en place de ces clôtures a grandement limitée les mouvements de la faune sauvage, mais n'a pas suffi à enrayer la diffusion de la maladie (du Toit, 2005; FAO, 2001).

Le Zimbabwe fait partie de la communauté de développement de l'Afrique australe (SADC : « Southern African Development Community ») fondée en 1992, dont l'ancêtre la SADCC : « Southern African Development Co-ordination Conference », fut fondé en 1980. L'objectif de la SADC est de créer une communauté pour promouvoir la paix et la sécurité de la région, ainsi qu'une économie régionale intégrée. La SADC s'intéresse à de nombreux secteurs, dont la gestion de la faune sauvage. Dans ce cadre un des projets réalisé au sein de la SADC était la création de zones de conservation transfrontalières (TFCA ; « Transfrontier Conservation Areas »), zones de libre circulation des animaux sauvages entre plusieurs pays transfrontaliers. La création de ces zones de conservation avait pour objectif principal la conservation de nombreuses espèces sauvages, notamment en augmentant le flux génétique. Cependant la création de ces zones de conservation transfrontalières n'est pas sans risque, en particulier existe le risque d'une transmission de pathogènes d'un pays à un autre, pouvant entraîner par la suite des conséquences importantes non seulement sur la santé animale et humaine lors d'épizooties/épidémies, mais aussi au niveau économique avec la mort d'animaux constituant la principale source de revenus et une interdiction de l'exportation à cause du statut sanitaire du pays vis-à-vis de certaines maladies (Bengis, 2005).

Le Zimbabwe fait partie de plusieurs TFCA, notamment avec la création du « Great Limpopo Transfrontier Conservation Area » (GLTFCA) comprenant le Parc National du Gonarezhou au Zimbabwe et au Mozambique, le Parc National du Limpopo au Mozambique, et le Parc National du Kruger en Afrique du Sud (Bengis, 2005), et également avec la création du « Kavango-Zambezi Transfrontier Conservation Area » (KAZATFCA) comprenant des zones de conservation de cinq pays : le Botswana, l'Angola, la Namibie, la Zambie et le Zimbabwe (Annexe 1). Ceci a conduit à la création de nouveaux types d'interfaces entre animaux domestiques et sauvages, où des transferts de pathogènes peuvent avoir lieu. Ces contacts sont les plus fréquents autour de points d'eau ou autour d'autres ressources clés comme les zones de pâturages en saison sèche. Cependant, lorsque cela est possible, la faune sauvage évite naturellement le contact avec les animaux domestiques, ce qui rend la

transmission indirecte de pathogènes plus à risque que la transmission directe (R. A. Kock, 2005). Ces risques sanitaires augmentent les conflits homme/faune en périphérie des aires protégées (Cleaveland, *et al.*, 2003; de Garine-Wichatitsky *et al.*, 2013; Michel *et al.*, 2006) et il est nécessaire d'améliorer les connaissances sur ces risques afférents afin de les réduire (M. D. Kock, 2003). En effet, certaines espèces sauvages, notamment le buffle africain *Syncerus caffer*, ont été mis en cause dans la diffusion de certaines maladies du bétail au travers des frontières du GLTFCA. C'est le cas notamment pour la tuberculose bovine (de Garine-Wichatitsky *et al.*, 2010) et la fièvre aphteuse (Jori *et al.*, 2014; Vosloo, *et al.*, 2003).

Les personnes vivant aux abords des zones de conservation transfrontalières sont marginalisées : ils vivent d'agriculture et de leurs élevages dans un milieu qui est peu propice. Leurs récoltes dépendent beaucoup du climat, de la faune sauvage qui ravage les cultures etc. La prédation, ainsi que les maladies transmises par la faune sauvage sont une autre source de conflit entre ces population et les parcs nationaux, qui interdisent l'abattage de faune sauvage, mais ne prennent pas de responsabilité pour les animaux perdus à cause d'elle (Andersson *et al.*, 2013b).

A-2) LA FVR AU ZIMBABWE

Des recherches sur la FVR ont été réalisées au Zimbabwe depuis des décennies. Une étude réalisée entre 1989 et 1995 sur les animaux transloqués, ainsi que lors de l'abattage de certains animaux, a montré la présence entre-autre de FVR au Zimbabwe. Ces analyses ont montré que plusieurs espèces étaient entrées en contact avec le virus et avaient développées des anticorps anti-vFVR. Ces espèces comprenaient : des rhinocéros blancs (7/84) et noirs (16/110), des buffles (34/541) et des cobes à croissant (8/170). Une prévalence plus faible a aussi été trouvée chez deux autres espèces : un impala (1/801) et un hippotrague noir (*Hippotragus niger*, 1/286). Les rhinocéros positifs provenaient du Parc National de Hwange, du Parc National de Chizerira et un provenait de Chipinge (Anderson et Rowe, 1998). Au contraire une séroprévalence nulle ou quasi-nulle a été trouvé chez des muridés sauvages lors d'une étude antérieure (Swanepoel, *et al.*, 1978), suggérant que ces derniers ne jouent pas de rôle dans l'épidémiologie de la maladie au Zimbabwe.

Une étude plus récente dans le sud-est du Lowveld, autour du Parc National du Gonarezhou, a montré une circulation du vRVF dans cette région avec des prévalences observées variables selon les localités et l'espèce (bovin ou buffle) prélevée. Cependant cette étude n'a mis en évidence aucune différence de prévalence entre les localités pour une même espèce, ni entre les deux espèces étudiées (Caron *et al.*, 2013).

Au Zimbabwe, contrairement à ce qui se passe sur d'autres sites, il peut y avoir plusieurs lignées de virus responsables d'une même épizootie. Ceci peut être dû à l'amplification simultanée de plusieurs lignées circulant jusque-là à bas-bruit (Grobbelaar *et al.*, 2011).

L'objectif de cette étude est de préciser certains aspects du cycle épidémiologique de la FVR au Zimbabwe, d'émettre des hypothèses sur les vecteurs et hôtes concernés, afin de mieux orienter les futures recherches qui seront conduites sur cette maladie.

B) ETUDES RÉALISÉES

Les études présentées ici ont été réalisées dans le cadre de la RP-PCP (plateforme de recherche « Produire et Conserver en Partenariat ») et financés par le projet SAVARID (ANR-CEPS). Cette plateforme regroupe deux universités Zimbabwéennes (UZ et NUST) et deux organismes de recherche français (CIRAD et CNRS). L'objectif de cette plateforme est de contribuer à l'amélioration de la coexistence entre les activités de conservation des ressources naturelles et les productions agricoles en Afrique Australe. Mettre les communautés au cœur de la conservation et veiller à ce qu'elles en bénéficient est essentiel pour le succès des programmes de conservation.

B-1) ETUDES SÉROLOGIQUES

B-1-i) MATÉRIELS ET MÉTHODES

B-1-i-a) SITES D'ÉTUDE

Les échantillons ont été récoltés lors de précédentes études. L'une de ces études, réalisée en 2008 et publiée en 2013, visait à déterminer la prévalence de plusieurs maladies (dont la FVR) dans des zones d'interface animaux domestiques/faune sauvage le Parc National de Gonarezhou (GNP), se situant dans le sud-est du Zimbabwe (« South-East Lowveld ; (Caron *et al.*, 2013)) et faisant parti du GLTFCA.

Les zones d'interfaces considérées ici correspondent à des zones situées autour et dans les parcs nationaux où le contact (la plupart du temps indirect) entre faune sauvage et animaux domestiques est possible. Elles peuvent être réparties en 3 catégories. La première correspond aux interfaces à interaction intense ; c'est-à-dire qu'il n'existe pas de barrière physique limitant le contact entre les animaux sauvages et les bovins, c'est le cas notamment dans le sud du Parc National du Gonarezhou où une grande partie des clôtures mises en place par les services vétérinaires ont été détruites soit par la faune sauvage, soit par les hommes vivant à proximité et voulant avoir accès au parc. La seconde correspond à une interface avec interaction limitée, où le contact est restreint de par la présence d'une clôture. Le dernier type d'interface est celui où l'interaction entre animaux domestiques et faune sauvage est nulle ou très faible, typiquement dans des villages relativement éloignés de la limite des parcs nationaux et où il y a donc très peu de faune sauvage.

D'autres prélèvements réalisés au cours d'études conduites entre 2008 et 2011 sur des ongulés sauvages et domestiques à des zones d'interfaces, dans la GLTFCA (e.g. projet EU-PARSEL) mais aussi dans la KAZATFCA (ANR-FEAR), complètent la base de données analysée ici. La GLTFCA et la KAZATFCA ont été choisis comme zones de prélèvement en raison de la diversité des interfaces « animaux domestiques/faune sauvage » qu'ils présentent. Les sites de

prélèvements ont été choisis à l'intérieur de ces zones pour représenter cette diversité.

Le Parc National du Gonarezhou, situé dans le GLTFCA, est essentiellement composé de savane arborée (« Miombo ») avec des températures moyennes comprises entre 10°C et 32°C. L'année peut être découpée en 3 saisons : une saison chaude et humide de décembre à avril, suivie d'une saison sèche froide de mai à août, puis une saison sèche chaude de septembre à novembre. L'altitude y ait d'environ 400-500m.



Figure 8: Manyanda Pan, avril 2014

Mayanda Pan, point d'eau temporaire, avec de fortes variations saisonnières du niveau, lieu propice à la reproduction de moustiques du genre *Aedes*.

En saison humide, de nombreux points d'eau sont présents. Ils permettent aux animaux de se disperser sur l'ensemble du parc. En saison sèche, les points d'eau sont plus rares, essentiellement localisés le long des principaux cours d'eau et quelques mares. Il y a donc une concentration forte des animaux autour des points d'eau principaux tels que Manyanda Pan (cf figure 8 ci-dessus) et la rivière Mwenezi qui traverse la partie sud du parc où nous avons travaillé (Mabalauta). Ces points d'eau, temporaires ou permanents, sont également des sites de pontes pour les moustiques.

Le Parc National de Hwange dans le KAZATFCA est également principalement couvert d'une savane arborée de type « Miombo », quoi que les espèces dominantes soient un peu différentes. Les températures moyennes sont comprises entre 6°C et 33°C. L'altitude, plus importante que dans le GLTFCA, est comprise entre 1000-1200m. Là-aussi, trois saisons principales sont identifiables: une saison humide chaude de novembre à mars, suivie d'une saison sèche froide d'avril à août, puis une saison sèche chaude identique à celle de Gonarezhou. Des points d'eau permanents, maintenus artificiellement par pompage, ont été mis en place depuis la création du parc, il y a un peu moins d'un siècle. Ces points d'eau ont considérablement transformé la distribution des animaux pendant la saison sèche,

avec des populations sédentarisées dans la partie Nord du parc qui n'était autrefois pâturée que pendant la saison des pluies. Ceux-ci restent également à proximité des animaux domestiques qui sont proches de la limite Nord du Parc.



Figure 9: Diptank, Mérir Massot, avril 2014

Trempage hebdomadaire des bovins dans un diptank. Une plus grande facilité pour les prélèvements mais aussi pour les transmissions de maladies.

Pour les bovins les prélèvements ont été réalisés lors des rassemblements périodiques du bétail aux « diptanks » (bains détiqueurs ; figure 9), des fosses remplies d'acaricides dans lesquelles les animaux sont immergés pour contrôler les tiques. Les éleveurs y amènent leur bétail une fois par mois en saison sèche et une fois par semaine en saison des pluies. Dans les faits, les éleveurs adaptent la fréquence de leur passage aux diptanks au niveau d'infestation par les tiques de leur troupeau.

Pour la première série de données, des bovins, caprins et ovins ont été prélevés dans différentes localités dans et autour du GLTFCA. Le diptank de Chomupani a été choisi comme contrôle négatif, Gora comme interface clôturée, et Malipati comme site avec de très fortes interactions avec la faune sauvage. Malipati est la seule localité où les prélèvements ont été réalisés deux années de suite. Tous les autres prélèvements ont été obtenus en 2008.

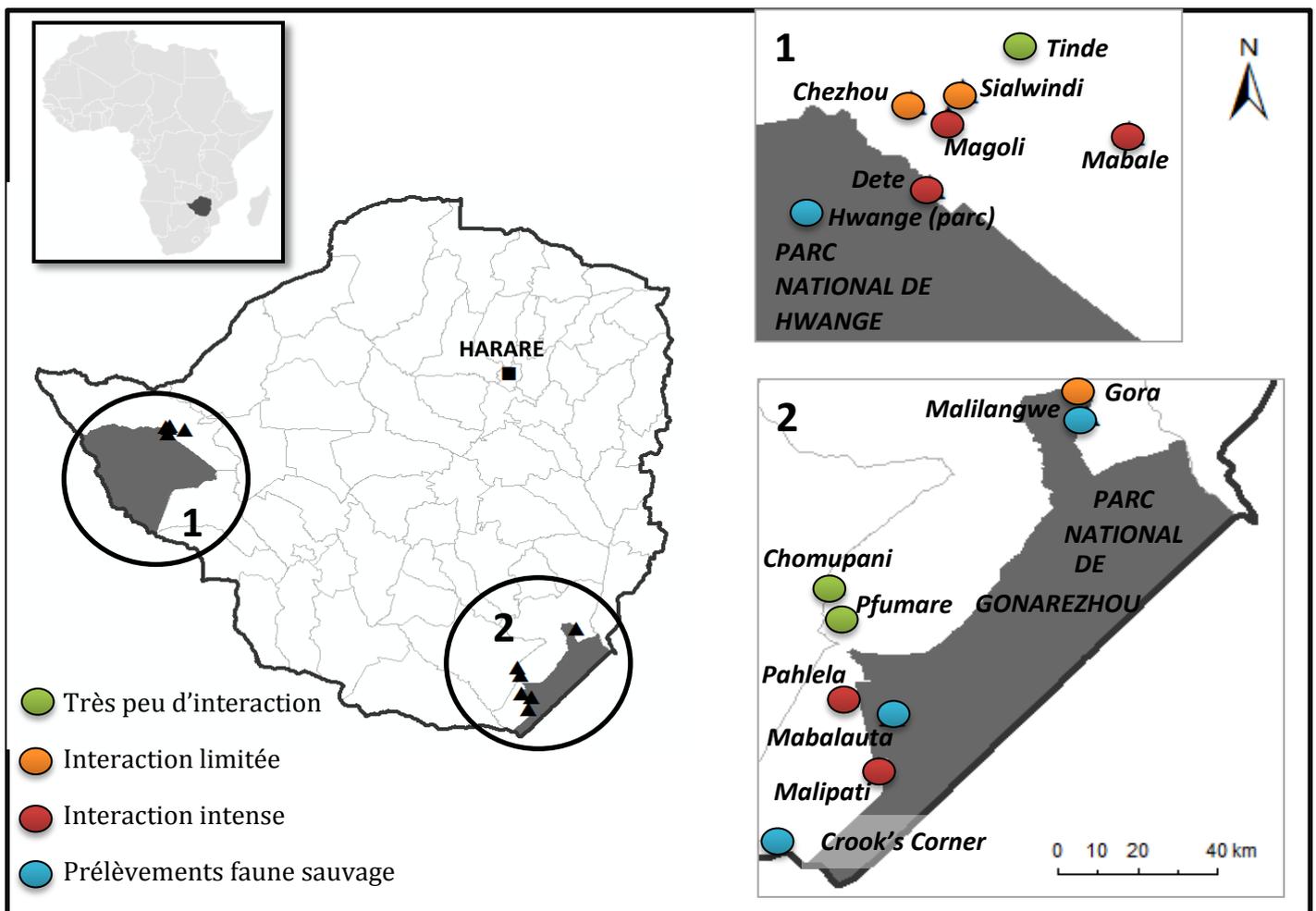
Pour la faune sauvage les sites ont aussi été choisis en fonction de l'interaction avec les animaux domestiques. Les trois sites étaient les suivants : Malilangwe, qui se situe en regard de la zone communale de Gora, Crook's corner en face d'une zone communale appelée Pesvi et Mabalauta en regard de la zone communale de Malipati.

La seconde série de données, comprenait des prélèvements issus des deux zones :

- Zone de Hwange: Tinde (peu d'interaction), Chezhou et Sialwindi (interaction limitée), Dete, Mabale et Magoli (interaction forte) pour les bovins, tous en 2010, le parc de Hwange pour la faune sauvage, prélèvements réalisés en 2009.
- Zone de Gonarezhou : Pour les bovins : Chomupani et Pfumare (peu d'interaction), Malipati et Pahlela (fortes interactions) tous en 2009. Pour la faune sauvage : Mabalauta (2009) et Malilangwe (2010).

Ces deux séries de données ont été combinées pour la présente étude. La carte ci-après (figure 10) présente les sites où les prélèvements ont eu lieu.

Figure 10: Sites de prélèvements et niveaux d'interaction, Laure Guerrini, 2014



B-1-i-b) ECHANTILLONNAGE

La stratégie d'échantillonnage n'était pas exactement la même pour les diverses études, mais, dans tous les cas, la participation des éleveurs se faisait sur la base du volontariat. Pour les éleveurs ayant accepté de participer à un suivi à long terme (suivi sérologique et suivi des déplacements des troupeaux par colliers GPS ; n=12 à Malipati et n=8 à Hwange), du sang était prélevé sur 10 individus, ou sur la totalité du troupeau si celui-ci comprenait moins de 10 bovins, lors de leur passage au diptank. Ces bovins ont tous été dotés d'une boucle auriculaire avec un numéro d'identification individuel. D'autres prélèvements ont été réalisés occasionnellement en complément de ces troupeaux suivis, afin d'obtenir un effectif de 120 animaux par diptank: un animal sur 10 prélevé aléatoirement lors du passage au diptank. Les classes d'âge et de sexe échantillonnées dépendent ainsi à la fois de la composition des troupeaux des éleveurs volontaires et d'un tirage aléatoire. Les prélèvements sur la faune sauvage ont été réalisés de manière opportuniste, selon les animaux présents sur les zones d'étude. Des captures par télé-anesthésie individuelle depuis un hélicoptère ou des captures de masse de troupeaux dans des enclos (« bomas ») ont été pratiquées. Les tableaux 2a. et 2b. ci-dessous présentent les prélèvements obtenus.

Tableau 2a: nombre de prélèvements par localité, espèce et année, Hwange

Zone	Site	Espèce	Année	Nombre de prélèvements
Hwange	Chezhou	Bovin	2010	42
	Dete	Bovin	2010	10
	Mabale	Bovin	2010	21
	Magoli	Bovin	2010	2
	Sialwindi	Bovin	2010	23
	Tinde	Bovin	2010	49
	Hwange	Buffle	2009	4
	Hwange	Zèbre	2009	4
TOTAL				155

Tableau 2b: Nombre de prélèvements par localité, espèce et année, Gonarezhou (SELowveld)

Zone	Site	Espèce	Année	Nombre de prélèvements
SELowveld	Chomupani	Bovin	2008	53
	Chomupani	Bovin	2009	79
	Chomupani	Caprin	2008	10
	Chomupani	Ovin	2008	12
	Malipati	Bovin	2008	70
	Malipati	Bovin	2009	77
	Malipati	Bovin	2009	36
	Malipati	Caprin	2008	18
	Malipati	Ovin	2008	8
	Gora	Bovin	2008	59
	Gora	Caprin	2008	13
	Gora	Ovin	2008	5
	Pahlela	Bovin	2009	116
	Pfumare	Bovin	2009	97
	Mabalauta	Buffes	2008	38
	Mabalauta	Greater Kudu	2008	22
	Mabalauta	Impala	2008	23
	Mabalauta	Impala	2009	17
	Mabalauta	Buffle	2009	13
	Malilangwe	Buffles	2011	20
	Malilangwe	Buffle	2010	20
	Crook's Corner	Buffle	2010	42
	Crook's Corner	Buffles	2011	72
TOTAL				920

B-1-i-c) PRÉLÈVEMENTS

Le sang a été prélevé sur tube sec, la coagulation s'est faite à température ambiante. Le sérum a ensuite été prélevé et conservé à -4°C sur le terrain, puis acheminé à -20°C pendant le transport à Harare.

B-1-i-d) TESTS DIAGNOSTIQUES

La première série d'échantillons a été envoyée au laboratoire de l'« Onderstepoort Veterinary Institute » de l'« Agricultural Research Council » (ARC-OVI) en Afrique du Sud pour analyse par I-ELISA, pour la détection des IgG. La sensibilité et la spécificité du test sont estimées par le laboratoire respectivement à 98.8% et 99.9% pour les bovins (Alison Lubisi, communication personnelle, 27 Mars 2014).

La deuxième série d'échantillons a été envoyée au laboratoire de l'ANSES de Lyon pour analyse par I-ELISA IgG avec l'utilisation d'un kit BDSL avec une sensibilité et une spécificité estimées à 95.7% et 97.1% respectivement (BDSL, 2014), pour les bovins.

B-1-i-e) ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les analyses statistiques ont été implémentées sous R.

(R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org/>).

ANALYSES UNIVARIÉES

Les analyses univariées ont été réalisées en utilisant le test du χ^2 lorsque les effectifs le permettaient ($n > 5$ pour chaque case du tableau de contingence), dans le cas contraire c'est le test exact de Fisher qui a été utilisé. Une p-value de 0.2 a été

retenue pour les effets significatifs. Les variables explicatives étaient : la zone (KAZATFCA/GLTFCA), le site (ou diptank), l'interaction potentielle avec la faune sauvage, l'année, l'espèce, l'âge et le sexe. La variable expliquée était le résultat du test sérologique I-ELISA IgG (négatif ou douteux/positif).

Pour étudier l'effet des interactions avec la faune sauvage, chaque localité où des prélèvements d'animaux domestiques ont eu lieu a été associé à une valeur entre 0 et 3 : 0 peu ou pas d'interaction, 2 interaction limitée, 3 interaction intense. Pour étudier l'effet de l'âge chaque individu a été classé dans une catégorie :

- 1 : 0 à 2 ans (juvénile)
- 2 : 2 à 4 ans (sub-adulte)
- 3 : supérieur à 4 ans (adulte)

Les variables non associées au taux de prévalence (fisher ou χ^2 , $p > 0.2$) ont ensuite été supprimées de la suite de l'analyse.

ANALYSES MULTIVARIÉES

Un modèle linéaire généralisé (glm) maximal a été créé, contenant toutes les variables apparaissant comme significatives lors de l'analyse univariée. Le choix du modèle a été fait en fonction de l'AIC grâce à la fonction stepAIC du package MASS de R. L'« Akaike Information Criterion » ou « AIC », est une mesure de qualité d'un modèle basé sur son nombre de paramètres et sa déviance. Moins il y a de paramètres explicatifs et plus la déviance est petite, meilleur est le modèle. L'AIC est calculé de la façon suivante :

$$AIC = 2k - 2 \ln(L)$$

où k est le nombre de paramètres et L la vraisemblance.

Un LRT (Likelihood-Ratio Test) a ensuite été appliqué aux modèles obtenus afin de mettre en évidence la significativité de chaque variable et non pas seulement des niveaux pris individuellement.

Les analyses ont été réalisées séparément pour les animaux domestiques et pour la faune sauvage.

B-1-ii) RÉSULTATS

Les résultats sont synthétisés dans le tableau 3. Au total 1075 résultats ont été pris en compte, dont 43 positifs, soit une prévalence globale non corrigée de 4%. Parmi tous les échantillons, 542 résultats sont issus d'OVI, 533 de l'ANSES.

La prévalence globale chez les bovins sur les trois années était de 3.6% (prévalence corrigée d'environ 3.4% [2.2 ; 4.9]), 2.4% chez les caprins, 4% chez les ovins, 6.6% chez les buffles et 0% chez les grands koudous, les impalas et les zèbres. Aucun des échantillons du KAZATFCA n'était positif. La prévalence dans le GLTFCA était de 4.6%. La séroprévalence la plus élevée (18.5%) est observée chez les bovins du site de Malipati en 2008. Les résultats de bovins de 2008, ainsi que ceux des buffles de Mabalauta aussi de 2008 sont les même que ceux présentés dans l'article (Caron *et al.*, 2013).

Tableau 3: Séroprévalence en fonction du site, de l'espèce, de l'année et du laboratoire.

Zone	Site	Espèce	Année	Laboratoire	Séroprévalence IgG	
Hwange	Chezhou	Bovin	2010	ANSES	0.0% (0/42 ; [0.0 ; 8.4])	
	Dete	Bovin	2010	ANSES	0.0% (0/10 ; [0.0 ; 30.8])	
	Mabale	Bovin	2010	ANSES	0.0% (0/21 ; [0.0 ; 16.1])	
	Magoli	Bovin	2010	ANSES	0.0% (0/2 ; [0.0 ; 84.1])	
	Sialwindi	Bovin	2010	ANSES	0.0% (0/23 ; [0.0 ; 14.8])	
	Tinde	Bovin	2010	ANSES	0.0% (0/49 ; [0.0 ; 7.2])	
	Hwange	Buffle	2009	ANSES	0.0% (0/4 ; [0.0 ; 60.2])	
	Hwange	Zèbre	2009	ANSES	0.0% (0/4 ; [0.0 ; 60.2])	
					0.0% (0/155 ; [0.0 ; 2.3])	
SELowveld	Chomupani	Bovin	2008	OVI	7.5% (4/53 ; [2.0 ; 18.2])	
	Chomupani	Bovin	2009	ANSES	0.0% (0/79 ; [0.0 ; 4.5])	
	Chomupani	Caprin	2008	OVI	0.0% (0/10 ; [0.0 ; 30.8])	
	Chomupani	Ovin	2008	OVI	8.3% (1/12 ; [0.0 ; 38.5])	
	Malipati	Bovin	2008	OVI	18.5% (13/70 ; [10.2 ; 29.6])	
	Malipati	Bovin	2009	OVI	3.8% (3/77 ; [0.8 ; 10.9])	
	Malipati	Bovin	2009	ANSES	0.0% (0/36 ; [0.0 ; 9.7])	
	Malipati	Caprin	2008	OVI	5.5% (1/18 ; [0.1 ; 27.2])	
	Malipati	Ovin	2008	OVI	0.0% (0/8 ; [0.0 ; 36.9])	
	Gora	Bovin	2008	OVI	8.4% (5/59 ; [2.8 ; 18.6])	
	Gora	Caprin	2008	OVI	0.0% (0/13 ; [0.0 ; 24.7])	
	Gora	Ovin	2008	OVI	0.0% (0/5 ; [0.0 ; 52.1])	
	Pahlela	Bovin	2009	ANSES	1.7% (2/116 ; [0.2 ; 60.8])	
	Pfumare	Bovin	2009	ANSES	0.0% (0/97 ; [0.0 ; 3.7])	
	Mabalauta	Buffles	2008	OVI	5.2% (2/38 ; [0.6 ; 17.7])	
	Mabalauta	Greater Kudu	2008	OVI	0.0% (0/22 ; [0.0 ; 15.4])	
	Mabalauta	Impala	2008	OVI	0.0% (0/23 ; [0.0 ; 14.8])	
	Mabalauta	Impala	2009	ANSES	0.0% (0/17 ; [0.0 ; 19.5])	
	Mabalauta	Buffle	2009	ANSES	0.0% (0/13 ; [0.0 ; 24.7])	
	Malilangwe	Buffle	2010	ANSES	15.0% (3/20 ; [3.2 ; 37.8])	
	Malilangwe	Buffle	2011	OVI	10.0% (2/20 ; [1.2 ; 31.6])	
	Crook's Corner	Buffle	2010	OVI	11.9% (5/42 ; [3.9 ; 25.6])	
	Crook's Corner	Buffle	2011	OVI	2.7% (2/72 ; [0.3 ; 9.6])	
						4.6% (43/920 ; [3.4 ; 6.2])

B-1-ii-a) ANALYSE UNIVARIÉE

ANIMAUX DOMESTIQUES

Chez les animaux domestiques, seules les variables espèce et sexe ne sont pas apparues significatives suite à l'analyse univariée. Toutes les autres variables ont donc été intégrées dans le modèle pour l'analyse multivariée. Le tableau 4 présente les résultats de l'analyse univariée.

Tableau 4: Résultats de l'analyse univariée chez les animaux domestiques

Variable	P-Value
Zone (KAZA vs GL)	0.005298
Site (Diptanks)	0.01425
Interaction faune sauvage	0.0451
Espèce	0.8677
Sexe	0.5234
CatAge	0.04282
Année	5.179e-9
Saison	2.251e-9

La prévalence pour chaque niveau des variables explicatives significatives est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5: Prévalence chez les animaux domestiques selon le niveau des variables explicatives

Variable	Niveaux	Prévalence
Zone	Gonarezhou	4.4% (29/653)
	Hwange	0% (0/147)
Site (Diptank)	Pfumare	0.0% (0/97)
	Pahlela	1.7% (2/116)
	Chomupani	3.2% (5/154)
	Gora	6.4% (5/77)
	Malipati	8.1% (17/209)
	Chezhou	0% (0/42)
	Dete	0% (0/10)
	Mabale	0% (0/21)
	Magoli	0% (0/2)
	Sialwindi	0% (0/23)
	Tinde	0% (0/49)
	Interaction faune sauvage	Faible
Moyenne		3.5% (5/142)
Intense		5.3% (19/358)
Catégorie d'âge	≤2ans	1.1% (2/177)
	2<a≤4ans	3.0% (8/264)
	>4ans	5.5% (15/274)
Année	2010	0% (0/147)
	2009	1.0% (5/405)
	2008	9.7% (24/248)
Saison	Saison humide chaude	0.4% (2/475)
	Saison sèche chaude	8.3% (27/325)

FAUNE SAUVAGE

Chez la faune sauvage seules les variables site et année sont apparues comme significatives.

Tableau 6: Résultats de l'analyse univariée chez la faune sauvage

Variable	P-Value
Zone (KAZA vs GL)	1
Site (Diptanks)	0.05449
Espèce	0.2899
Sexe	0.757325
CatAge	0.3424
Année	0.05218
Saison	0.9308

La séroprévalence pour chaque niveau de ces variables est présentée ci-dessous.

Tableau 7: Séroprévalence chez la faune sauvage selon les niveaux des variables significatives

Variable	Niveaux	Prévalence
Site (Diptank)	Mabalauta	1.8% (2/113)
	Crook's Corner	6.1% (7/114)
	Malilangwe	12.5% (5/40)
	Hwange	0% (0/8)
Année	2009	0% (0/38)
	2008	2.4% (2/83)
	2011	5.4% (5/92)
	2010	11.3% (7/62)

B-1-ii-b) ANALYSE MULTIVARIÉE

Les variables à effet significatif ($p > 0.2$) ont été intégrées au modèle GLM.

ANIMAUX DOMESTIQUES

Le premier modèle linéaire généralisé, ne prenant en compte que les données des animaux domestiques, a permis, suite à l'application de la fonction stepAIC, d'obtenir un modèle final à quatre variables explicatives : les interactions avec la faune sauvage, l'année, la saison et l'âge (tableau 8).

L'intercept correspond ici à : 'Interactions très faibles', '2008', 'Saison humide chaude' et '<2 ans'.

Tableau 8: Modèle linéaire généralisé, Animaux domestiques

Term	Parameter	Standard error	Z	P
Intercept	-5.32	1.25	-4.27	1.92×10^{-5}
Interactions limitées	0.24	0.75	0.32	0.75
Interactions fortes	1.09	0.60	1.82	0.07
2009	-1.34	0.66	-2.23	0.04
2010	-15.32	920.69	-0.02	0.99
Saison sèche chaude	1.53	0.94	1.63	0.10
2 à 4 ans	0.90	0.81	1.11	0.27
Plus de 4 ans	1.34	0.77	1.72	0.85

Il apparaît ainsi que la séroprévalence était plus faible en 2009 qu'en 2008, avec moins de 5% de risque d'erreur. Les séroprévalences des sites où les interactions avec la faune étaient les plus fréquentes étaient plus élevées que celles des sites avec très peu d'interaction, avec 7% de risque d'erreur. Enfin la saison sèche chaude présentait une séroprévalence plus élevée que la saison humide chaude, avec un risque d'erreur de 10%.

Le test LRT a permis de mettre en évidence la significativité de chaque variable par ajout successif.

Tableau 9: LRT, modèle final animaux domestiques

	Degré de liberté résiduel	Déviante résiduelle	Pr(>Chi)
Nul	697	215.56	
Interaction faune sauvage	695	208.46	0.03
Année	693	175.47	6.87x10 ⁻⁸
Saison	692	172.87	0.11
Âge	690	168.85	0.13

Seul l'ajout des variables 'interactions avec la faune sauvage' et 'année' augmente significativement la qualité du modèle.

FAUNE SAUVAGE

Pour le deuxième modèle, basé sur les résultats de la faune sauvage, seule une variable a été retenue suite à l'utilisation de la fonction stepAIC: l'année. L'intercept ici correspond à l'année 2008 (tableau 10).

Tableau 10: modèle linéaire généralisé, faune sauvage

Term	Parameter	Standard error	Z	P
Intercept	-3.70	0.72	-5.17	2.33 x 10 ⁻⁷
2009	-15.86	1744.53	-0.01	0.99
2010	1.64	0.82	1.99	0.05
2011	0.84	0.85	0.99	0.32

La séroprévalence en 2010 était significativement supérieure à celle de 2008 (erreur $\alpha=0.05$) et le LRT montre que l'ajout de la 'variable' année au modèle augmente bien son adéquation.

Tableau 11: LRT, modèle final faune sauvage

	Degré de liberté résiduel	Déviante résiduelle	Pr(>Chi)
Nul	274	110.65	
Année	271	101.42	0.03

B-2) ÉTUDES ENTOMOLOGIQUES PRÉLIMINAIRES

B-2-i) MATÉRIEL ET MÉTHODE

Des piégeages de moustiques ont été réalisés dans les zones présentées précédemment.

B-2-i-a) PIÉGEAGE DE MOUSTIQUES

Une étude a été réalisée au Kenya pour comparer l'efficacité de pièges lumineux destinés à la capture des principaux vecteurs du vFVR. Des pièges lumineux « Centers for Disease Control » (CDC) à ampoule incandescente ont été comparés à des pièges CDC équipés de DEL de différentes couleurs. Cette étude comparative a montré que la méthode traditionnelle avec les ampoules incandescentes était la plus efficace (Tchouassi, *et al.* 2012a). Nous avons donc utilisé des pièges lumineux miniatures CDC à ampoule incandescente (cf Annexe 2).

L'utilisation de CO₂ comme attractif dans les pièges est très courante et permet d'augmenter le nombre de vecteurs potentiels de la FVR capturés (Fontenille *et al.*, 1998; Lafaye *et al.*, 2013; Tchouassi *et al.*, 2013; Tchouassi, *et al.*, 2012b). Étant donné l'impossibilité de se procurer de la carboglace au Zimbabwe, les deux premières sessions de capture se sont faites sans CO₂. Pour la troisième session de capture, nous avons utilisé à titre expérimental (un piège sur deux) de la levure dans de l'eau sucrée pour produire du CO₂, suivant une méthode semblable à celle décrite par (Smallegange *et al.*, 2010) pour le piégeage de moustiques. Ainsi 2g de levure boulangère sèche ont été ajoutés à 1,75L d'eau contenant 400g de sucre. Le liquide en fermentation a été placé dans un récipient situé au-dessus des pièges. Une session de piégeage d'une nuit a été réalisée à Harare avant tout piégeage sur le terrain afin de vérifier le matériel et prendre connaissance du protocole.

LOWVELD

La session de piégeage a été réalisée entre le 3 et le 6 avril 2014, en fin de saison des pluies. Six pièges ont été répartis sur deux sites : Mafunjwa Village (où se trouvent principalement des animaux domestiques, mais de la faune sauvage peut aussi s'y rendre) et Manyanda Pan (où vient s'abreuver uniquement la faune sauvage). Ils ont été mis en place entre 17h30 et 18h10, juste avant le coucher du soleil, trois soirs consécutifs. Les moustiques ont été récupérés les matins entre 5h40 et 6h15, après le lever du soleil.

HWANGE

Deux sessions de piégeages ont été réalisées dans le Parc National de Hwange et dans les environs en début de saison sèche froide. Au cours de la première session, du 8 au 11 avril, quatre pièges ont été répartis sur trois sites : 4 à Safari Lodge (avec uniquement de la faune sauvage à proximité) la première nuit, deux à Livingi Pan (faune sauvage) et à Nengasha Dam (animaux domestiques et faune sauvage) les deux nuits suivantes. Ils ont été mis en place entre 17h00 et 18h30, trois soirs consécutifs. Les moustiques ont été récupérés les matins entre 6h15 et 7h30.

Au cours de la deuxième session, du 15 au 18 mai, des pièges lumineux permettant l'utilisation de CO₂ (à partir de levure), provenant de l'EID (Entente Interdépartementale de Démoustication) ont été utilisés en complément des pièges CDC, suite à des problèmes techniques rencontrés avec ces derniers. Ils ont été répartis de la manière suivante : à chaque fois que deux nouveaux pièges ont été utilisés, l'un d'eux contenait du liquide avec la levure. Si un seul nouveau piège était utilisé, il l'était avec la levure. Le premier soir 2 nouveaux pièges et un CDC ont été placés à Nengasha Dam. Le deuxième soir deux nouveaux pièges et un piège CDC ont été placés à Main camp (faune sauvage) et à Balla Balla (faune sauvage), et deux nouveaux pièges à Liwingi Pan. Le dernier soir deux nouveaux pièges ont été placés à Nengasha Dam et à Michel's dam (animaux domestiques et faune sauvage), et un cinquième avec de la levure a été placé à Marist Dam (animaux domestique et

faune sauvage). Les pièges ont été placés entre 17h et 19h et relevés entre 6h et 7h le lendemain.

B-2-i-b) PRÉLÈVEMENTS

Lorsque les insectes recueillis étaient encore en vie, les filets de prélèvements étaient placés 10 minutes dans le congélateur avant de procéder à la suite des manipulations. Les moustiques ont été séparés des autres insectes, puis placés individuellement dans des tubes Eppendorf contenant du gel de silicate et du coton, après identification du genre. Ces tubes ont ensuite été conservés à température ambiante.

B-2-i-c) ANALYSE

L'espèce de chaque moustique a été déterminée grâce à des clés d'identification par observation morphologique sous loupe binoculaire, puis chaque espèce a été comptée.

B-2-ii) RÉSULTATS

Le nombre de moustiques piégés par espèce est présenté dans le tableau 12 ci-après.

Tableau 12: Espèces de moustiques capturés par localité

Zone	Localité	Type	<i>Anopheles gambiae</i> s. l.	<i>Anopheles funestus</i>	<i>Anopheles coustani</i>	<i>Aedes aegypti</i>	<i>Culex theileri</i>	<i>Culex quinquefasciatus</i>
GLTFCA	Manyada Pan	FS	0	0	0	0	2	6
	Mafunjwa Village	M	66	1	0	1	14	0
KAZATFCA	Safari Lodge	FS	1	0	1	1	0	0
	Liwingi	FS	2	0	0	0	0	0
	Nengasha	M	1	0	6	0	2	0
	Main Camp	FS	0	0	0	0	0	10
	Marist Dam	M	0	0	0	0	0	0
	Michel's Pan	M	0	0	0	0	0	0
	Balla Balla	FS	0	0	0	0	0	0
Total			70	1	7	2	18	22

Le nombre le plus important de moustiques a été piégé dans le GLTFCA (n=90), plus précisément dans le village de Mafunjwa (n=82). La plupart des moustiques piégés appartenait au genre *Anopheles* (n=78) et surtout à la famille des *Anopheles gambiae* (n=70). Peu d'individus du genre *Aedes* ont été capturés, que ce soit dans le GLTFCA ou dans le KAZATFCA : un *Aedes aegypti* dans chaque zone. Deux espèces du genre *Culex* ont été piégés : *Culex theileri* (n=18) et *Culex quinquefasciatus* (n=22).



Figure 11: *Culex quinquefasciatus*, 31/04/14

C) DISCUSSION

Il s'agissait de préciser l'épidémiologie de la fièvre de la vallée du Rift au Zimbabwe, au travers d'études sérologiques ainsi que des études entomologiques préliminaires, afin de déterminer des axes de recherche pour l'avenir.

C-1) RÉSULTATS SÉROLOGIQUES

Lors de l'analyse univariée chez les animaux domestique six variables sont apparues comme significatives : la zone, le site, l'interaction avec la faune sauvage, la catégorie d'âge, l'année et la saison. Cependant le modèle final ne comprenait que quatre variables, sans interactions. Ces variables étaient l'interaction avec la faune sauvage, l'âge, l'année et la saison.

Bien que non-significative dans le modèle final, la différence de séroprévalence que nous avons observée entre les deux zones d'étude reste intéressante. En effet aucun prélèvement du KAZATFCA n'était positif. Or la présence de vecteurs avérés de FVR (*Culex quinquefasciatus*), celle du virus non loin de là, ainsi que d'hôtes séronégatifs dans cette zone offre le potentiel pour une importante épizootie. Deux raisons peuvent expliquer une absence d'épizootie. Une première est qu'il est possible que le virus n'ait pas été introduit, et dans ce cas le risque d'une épizootie en cas d'introduction aurait été élevé. Or nous savons que le virus était bien présent dans cette zone dans les années 1990 grâce à l'étude de (Anderson et Rowe, 1998) montrant que certains rhinocéros prélevés dans le Parc National de Hwange présentaient des anticorps anti-FVR. La deuxième raison est que le virus ait été introduit, mais qu'il y ait eu un arrêt de la transmission ou une transmission à bas bruit. Ceci pourrait être causé par une densité de vecteurs faible (si c'est le cas elle pourrait être en partie causée par l'altitude, plus élevée que dans le Gonarezhou). En effet certains modèles indiquent que la densité de vecteurs est un facteur important dans la persistance du virus lors d'une introduction de celui-ci (Barker *et al.*, 2013; Fischer *et al.*, 2013). Une autre explication possible d'une faible transmission est une température plus faible réduisant la compétence des vecteurs. Il serait donc intéressant d'approfondir l'étude comparative des deux zones pour

confirmer ou infirmer cette différence de séroprévalence et, si elle existe, en étudier les causes.

Le modèle linéaire généralisé final a été soumis à un LRT afin de déterminer la significativité de chacune des variables. Seul l'ajout de l'interaction avec la faune sauvage et l'année permettait d'augmenter la significativité du modèle.

La séroprévalence plus importante au niveau des interfaces avec une forte interaction entre animaux domestiques et faune sauvage concorde avec l'hypothèse d'une transmission du vFVR entre les deux et d'un rôle possible de la faune sauvage dans le cycle épidémiologique. Toutefois une différence au niveau de la végétation présente pourrait aussi être à l'origine d'une telle différence, avec les localités où l'interaction avec la faune sauvage est importante se trouvant souvent aux abords des parcs nationaux, plus arborées que les localités plus éloignées du parc où la couverture végétale est souvent moins dense. La couverture végétale dense pourrait favoriser la survie des moustiques, dont les vecteurs de la Fièvre de la Vallée du Rift, et ainsi être à l'origine d'une différence d'intensité de la transmission. Il faudrait donc réaliser des piégeages de moustiques dans les différentes localités où les prélèvements sérologiques ont été réalisés afin de mettre en évidence l'existence ou non de ce biais.

La séroprévalence était plus faible en 2009 qu'en 2008, or les IgG sont censés persister tout au long de la vie d'un animal. La séroprévalence en 2009 devrait donc être égale à celle de 2008, voire seulement légèrement plus faible pour prendre en compte le décès de certains animaux et le renouvellement naturel du troupeau avec des individus séronégatifs. Il est possible qu'il y ait eu une forte mortalité d'animaux âgés dans les troupeaux, réduisant ainsi le nombre de séropositifs. De plus il est possible que des animaux issus d'une zone non touchée par la FVR aient été achetés entre-temps. Enfin une prévalence sur- ou sous-estimée est toujours possible à cause de l'échantillonnage, les animaux prélevés en 2008 et en 2009 étant différents.

Le fait que la séroprévalence augmente avec l'âge serait typique d'une maladie circulant de façon endémique et a déjà été décrit ailleurs (LaBeaud, *et al.*

2011a). Dans le cas présent l'ajout de la variable 'âge' n'augmentait pas significativement l'ajustement du modèle aux données, bien que l'observation des différentes séroprévalences semble aller dans le sens d'une endémicité. Il est possible que le choix des catégories d'âges ou encore à un nombre insuffisant d'échantillons d'animaux dont l'âge était connu ou a pu être déterminé, masque un effet significatif. La séroprévalence en saison sèche chaude était plus élevée que celle de la saison humide chaude. Ceci semble aller à l'encontre de ce que l'on pourrait attendre : une séroprévalence maximale en saison des pluies. Il est possible que l'échantillonnage soit en partie responsable de l'apparente séroprévalence plus élevée. En effet tous les résultats de la saison humide proviennent soit de prélèvements réalisés dans le KAZATFCA, où aucun animal n'était positif pour cette étude, soit d'interfaces à faible interaction (qui semblent être moins atteints que ceux à haute interactions comme nous l'avons vu précédemment), soit de prélèvements réalisés en 2009, qui était une année à plus faible prévalence comme vu plus haut. Au contraire aucun des prélèvements du KAZATFCA n'a été obtenu en saison sèche chaude. Toutefois le LRT montrait que l'ajout de la variable explicative 'Saison' dans le modèle n'en augmentait pas significativement la qualité.

Chez la faune sauvage la seule variable explicative retenue dans le modèle final était l'année, avec 2010 ayant une séroprévalence significativement plus élevée que 2008. Il est possible que ce résultat soit dû à un biais d'échantillonnage car les prélèvements n'ont eu lieu que sur un seul site (Mabalauta) en 2008, qui n'était pas l'un des deux sites de 2010 (Malilangwe et Crook's Corner). Cependant l'année explique mieux les données que la localité, donc ce biais ne peut expliquer à lui seul ce résultat. De plus une importante épidémie a eu lieu en Afrique du Sud en 2010-2011 (Anyamba *et al.*, 2014; Archer *et al.*, 2013). Il est possible que l'épidémie ait atteint la zone du GLTFCA, en particulier la zone de Crook's Corner qui est à la frontière avec le parc du Kruger en Afrique du Sud.

La séroprévalence élevée chez les buffles du site de Malilangwe, qui a été relevée deux années de suite, pourrait être dû à la situation particulière de cette zone. En effet Malilangwe est une réserve privée entièrement clôturée, ce qui empêche tout contact direct entre les buffles de cette zone et ceux du reste de Gonarezhou. De plus, les densités de faune, et notamment de buffles, présente dans

cette zone sont beaucoup plus importantes que celles du reste du parc, rendant ainsi les contacts entre troupeaux plus fréquents. Ceci pourrait favoriser une transmission continue du virus par contact direct. Par ailleurs, les populations actuelles de buffles de Malilangwe résultent de plusieurs transferts, notamment à partir du Parc National de Hwange (Smitz *et al.*, 2014), et il est possible que l'introduction d'animaux naïfs ait conduit à une augmentation des cas de FVR.

La présence d'anticorps chez les buffles indique que ceux-ci ont bien été en contact avec le virus. Cependant ceci n'est pas suffisant pour conclure sur leur rôle dans l'épidémiologie de la FVR au Zimbabwe. La prévalence élevée que nous avons observée chez les buffles de Malilangwe, qui fait écho à des données similaires du Kruger (LaBeaud, *et al.* 2011a) est compatible avec un rôle possible dans la transmission interspécifique, la maintenance et/ou l'amplification dans certaines conditions. De plus, le fait que la séroprévalence soit plus élevée chez les bovins dans les zones où les interactions sont plus intenses avec la faune sauvage, permet de renforcer l'hypothèse d'un rôle des buffles dans l'épidémiologie de la FVR. Il est possible qu'il y ait une transmission par voie directe, indirecte ou vectorielle, entre les ongulés sauvages et domestiques. Ce rôle de la faune sauvage, et particulièrement des buffles, semble être en accord avec ce qui a été trouvé ailleurs (LaBeaud, *et al.* 2011b; Anderson et Rowe 1998).

La présence d'anticorps anti-vFVR chez des ruminants domestiques du site de Chomupani, où l'interaction avec la faune sauvage est très limitée, semble indiquer que la présence d'un réservoir sauvage n'est probablement pas essentielle à la transmission du virus. Toutefois il n'est pas exclu que certains bovins de Chomupani proviennent d'une zone d'interaction avec la faune sauvage plus importante ou qu'ils aient été en contact avec des individus issus de telles zones.

Nos deux sites d'étude, situés en périphérie des parcs de Hwange et de Gonarezhou, font partie de TFCA. Ceci nous a permis d'évaluer l'effet de l'interface sur la séroprévalence chez les animaux domestiques. Les résultats sérologiques analysés ici sont issus de plusieurs études qui n'avaient pas exactement les mêmes objectifs et l'échantillonnage n'est pas toujours adapté aux questions que nous

aurions souhaité approfondir. Ainsi, pour mieux évaluer l'effet localité ou l'effet interaction avec la faune sauvage, il aurait été intéressant d'avoir un nombre d'échantillons plus équilibré entre les différentes localités et surtout un échantillonnage aléatoire au sein d'une localité afin de ne pas avoir surreprésentation des animaux d'un même troupeau. En effet, il est possible que la séroprévalence d'un troupeau soit assez différente de celle d'un troupeau voisin à cause de la transmission directe entre individus d'un même troupeau, ou encore de par la conduite du troupeau. Toutefois un avantage non négligeable de l'association des résultats de ces différentes études est d'avoir un nombre important d'échantillons prélevés dans différentes zones, ainsi que plusieurs villages par type d'interface.

Les échantillons ont été envoyés à deux laboratoires différents pour tests sérologiques car les études fournissant les données ont été réalisées à des moments différents et par des personnes différentes. Or les tests utilisés dans les deux laboratoires ne sont pas identiques et n'ont pas tout à fait la même sensibilité et la même spécificité. De plus, la sensibilité et la spécificité de ces tests n'ont pas été déterminées pour le buffle, et l'interprétation des données est donc à prendre avec précaution. Cependant cette étude préliminaire permet de mettre en évidence des pistes pour de futures recherches. C'est d'ailleurs pour cela que les p-values retenues, notamment pour l'interprétation du GLM, étaient plus élevées que celles utilisées habituellement.

Certaines des analyses réalisées lors d'une étude en 2009, non intégrées dans notre étude, semblent montrer une séroconversion (du séropositif à séronégatif) de certains individus qui étaient séropositifs dans notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par un test diagnostique moins sensible lors du deuxième test sérologique, ou encore par des problèmes de conservation des échantillons, mais dans ce cas on s'attendrait à ce que tous les résultats soient négatifs. Une pareille séroconversion a déjà été décrite, notamment pour des buffles du parc National du Kruger en Afrique du Sud (LaBeaud, *et al.*, 2011a). Il est possible qu'une telle séroconversion intervienne également chez des bovins, remettant en question le dogme d'une persistance à vie des IgG. Une étude longitudinale pourrait permettre d'éclaircir cette question.

Lors de l'analyse des résultats sérologiques, tous les résultats douteux ont été considérés comme négatifs pour en faciliter l'analyse. Ceci n'est pas tout à fait correct, en effet un résultat douteux pourrait être positif ou négatif. Cependant les analyses univariées effectuées en prenant en compte les douteux comme positifs ne présentaient pas de résultats très différents (les p-values variaient un peu, mais sans changer la significativité des variables).

Notre étude suggère qu'il existe trois zones au Zimbabwe où la circulation du virus se fait selon des modalités différentes :

- la première, correspondant au KAZATFCA est une zone avec peu ou pas de FVR malgré la présence d'hôtes et de vecteurs potentiels ;
- la deuxième est la zone de Malilangwe où le virus semble circuler de manière intense au sein des troupeaux de buffles, possiblement entretenu par contacts directs fréquents entre individus et possiblement en association avec une transmission vectorielle ;
- la troisième zone correspond au reste du GLTFCA, divisé en deux sous-groupes : les zones communales éloignées du parc et les zones communales adjacentes à celui-ci. Dans les zones éloignées du parc, il y a probablement une circulation du virus chez ongulés domestiques essentiellement par transmission vectorielle. Pour les zones situées en bordure du parc, il y a peut-être en plus une circulation du virus entre la faune sauvage et les animaux domestiques.

C-2) RECHERCHES ENTOMOLOGIQUES

Les sessions de capture d'insectes ont permis de mettre en évidence la présence de six espèces de moustiques appartenant à trois genres différents, dont une (*Culex quinquefasciatus*) présente un intérêt particulier, car vecteur connu de la FVR. Des différences notables, en termes d'espèces et de nombre, entre les sites échantillonnés ont été observées.

La période impartie pour le séjour au Zimbabwe nous a contraints à effectuer les sessions de piégeages durant la fin de la saison des pluies dans le parc national du Gonarezhou et en début de saison sèche dans le parc national de Hwange. Ceci pourrait expliquer la différence importante entre le nombre de moustiques capturés dans ces différentes zones. De plus l'altitude plus élevée dans le parc national de Hwange pourrait nuire à la survie de moustiques (Heinrich *et al.*, 2012; Hightower *et al.*, 2012).

Parmi les six espèces de moustiques piégées au cours des quatre sessions de capture, une seule est un vecteur avéré de FVR (*Culex quinquefasciatus*), deux sont des vecteurs potentiels chez qui le virus a déjà été mis en évidence (*Anopheles coustani* et *Culex theileri*) et une quatrième (*Aedes aegypti*) est une espèce dont le rôle potentiel de vecteur a été montré en laboratoire, mais dont l'infection n'a jamais été observée dans les conditions naturelles.

La présence de *Culex quinquefasciatus* dans le KAZATFCA est en accord avec des recherches précédentes (Dr Moses Zimba, non publiées). La présence de ce moustique à Hwange est intéressante car ce moustique est un vecteur connu de la FVR. Or nous n'avons pas trouvé, au cours de nos enquêtes, de preuves sérologiques de la circulation du vFVR dans cette zone. Avec la présence confirmée de vecteurs et d'hôtes sensibles, et le virus circulant dans des régions proches, au Zimbabwe et dans certains pays impliqués dans le même TFCA (Botswana, Namibie), il est possible qu'une épizootie apparaisse dans des conditions favorables. Alternativement, il est également possible qu'à cause de l'altitude assez importante du KAZATFCA, la population de moustiques soit assez faible, les densités de vecteurs ne permettant pas la transmission du virus (Manore et Beechler, 2013).

La quasi absence de moustiques du genre *Aedes* piégés lors de nos captures pourrait être due à des faibles densités, mais pourrait également résulter de la période des piégeages. En effet les populations d'*Aedes* sont plus réduites en fin de saison des pluies car les œufs sont pondus sur la terre et ont besoin d'une période de dessiccation, suivie d'une immersion, pour éclore. Les populations d'*Aedes* atteignent leur maximum en début de saison des pluies, suite à l'éclosion d'œufs pondus les années précédentes et ce avant la pullulation des autres genres de moustiques. Il est aussi possible que les méthodes de piégeages utilisées ne soient

adaptées à ce genre. En effet les moustiques du genre *Aedes* se nourrissent souvent avant le coucher du soleil, ainsi des pièges lumineux installés au crépuscule pourraient avoir une efficacité réduite. Notons cependant que des pièges lumineux CDC ont déjà été utilisés avec succès pour ce genre lors d'études précédentes (Tchouassi, *et al.* 2012a et b), avec toutefois une différence notable puisqu'ils avaient été utilisés avec de la carboglace pour ces captures. Or les moustiques du genre *Aedes* présentent un intérêt particulier dans l'épidémiologie de la FVR de par la transmission transovarienne démontrée chez une espèce et qui pourrait exister chez d'autres. Ils pourraient ainsi être responsables de la persistance du virus lors de période inter-épidémiques. De plus il a été montré qu'*Aedes aegypti* est capable de transmettre le virus en laboratoire, mais il semblerait qu'il n'y ait pas de transmission transovarienne chez cette espèce (McIntosh *et al.*, 1980).

Le piégeage d'un nombre important d'*Anopheles gambiae* à Malipati n'était pas surprenant, en effet le South East Lowveld est une région où le paludisme est endémique, comme toutes les zones de basse altitude ('lowveld') du Zimbabwe. Notons d'ailleurs que de nombreux cas de malaria ont été diagnostiqués dans le village où nous avons réalisé les piégeages lorsque nous y sommes allés. Malgré la présence importante d'*Anopheles gambiae* il est probable que ce dernier ne joue pas de rôle important dans la transmission du vFVR ; en effet il semblerait qu'il soit réfractaire au virus (Moutailler *et al.*, 2008).

Notons également que, selon les points d'eau autour desquels les pièges ont été placés, l'abondance de la végétation était plus ou moins importante. Il serait intéressant à l'avenir d'évaluer l'influence de la couverture végétale sur les moustiques piégés (diversité spécifique et nombre).

D'un point de vue méthodologique, nous avons utilisé des pièges lumineux CDC tout d'abord sans CO₂, étant donné la difficulté de se procurer de la carboglace au Zimbabwe. Pour la dernière session de piégeage de la levure avec de l'eau sucrée a été utilisé expérimentalement pour produire du CO₂ pour les pièges suivant une procédure similaire à celle décrite par Smallengange *et al.* 2010. Cependant la

quantité de moustiques que nous avons piégés durant la session de capture avec CO₂ n'était pas significativement supérieure aux sessions de capture sans CO₂.

D) PERSPECTIVES

Afin d'approfondir cette étude et de préciser l'épidémiologie de la FVR au Zimbabwe, en particulier le rôle des buffles et l'incidence saisonnière, une étude transversale est en cours de réalisation. Chaque bovin prélevé depuis 2008 a été équipé d'une boucle auriculaire numérotée, qui a permis de suivre les mêmes animaux au cours des sessions de prélèvements successives sur plusieurs années. Les sérums prélevés au cours de ces études ont été conservés dans un congélateur à -80°C. J'ai donc fait l'inventaire des sérums présents dans le congélateur et pris un aliquote de chaque échantillon. Ces aliquotes ont été envoyés à l'ANSES de Lyon pour des analyses sérologiques complémentaires, suivant la stratégie suivante : pour chaque individu pour lequel nous disposons de plusieurs prélèvements, le sérum le plus ancien sera testé pour la FVR en I-ELISA IgG. Tous les individus dont les sérums sont positifs seront ensuite écartés du reste des analyses. Pour tous les animaux négatifs le sérum le plus récent disponible sera testé. Les sérums intermédiaires des animaux pour lesquels une séroconversion a ainsi été mise en évidence seront ensuite testés afin de déterminer le moment de séroconversion. Les sérums positifs seront aussi testés en I-ELISA IgM, puis par PCR si ces derniers sont positifs.

De plus une étude entomologique avec des piégeages tous les 3 mois est en cours depuis juillet afin de suivre l'évolution des populations de moustiques dans le KAZATFCA et le GLTFCA. Les piégeages se font au niveau des interfaces 'Parc National de Hwange/Dete' et 'Parc National de Gonarezhou/Malipati'. Quatre mares servent de site de prélèvement dans chaque zone : une mare permanente avec faune sauvage et une avec animaux domestiques plus ou moins faune sauvage, une mare temporaire avec faune sauvage et une avec animaux domestiques plus ou moins faune sauvage. Des piégeages seront notamment réalisés en début de saison des pluies afin d'optimiser les chances de capturer des moustiques du genre *Aedes*. Des « Drum-traps », barils vides recouverts de végétation, sont utilisés afin d'attraper

des moustiques ayant pris leur repas de sang. L'analyse sur ces moustiques sera faite par PCR et/ou ELISA. Une identification des mammifères se rendant aux points d'eau se fera par observation des traces présentes (empreintes, bouses,...) et par des caméras laissés en place 24h à chaque point d'eau.

Il serait également intéressant de mettre en place un suivi systématique des avortements chez les bovins et les petits ruminants, afin de quantifier l'impact de cette maladie par rapport à d'autres causes d'avortement, et afin de permettre l'isolement de souches circulantes de vFVR. Les éleveurs se souviennent en général assez bien de quand a eu lieu un avortement, donc un questionnaire rétrospectif pourrait être réalisé. Par contre l'isolement du virus ou la détection de l'ARN par RT-PCR nécessitera la mise en place d'un système qui permette la conservation dans de bonnes conditions des prélèvements issus des avortons.

CONCLUSION

Malgré les nombreuses recherches réalisées depuis sa découverte, la FVR demeure une maladie pour laquelle il reste encore beaucoup de choses à préciser, notamment quant aux variations interannuelles, à l'implication d'autres espèces sauvage dans le cycle épidémiologique, ou encore aux espèces de moustiques responsables de la transmission. Au Zimbabwe les études effectuées permettent de mieux orienter les axes de recherche pour l'avenir, mais il reste encore de nombreuses questions sans réponse concernant l'épidémiologie de la maladie.

La part de la faune sauvage dans l'épidémiologie de la FVR au Zimbabwe n'est pas encore clairement établie, bien que les résultats de notre étude soient compatibles avec un rôle des buffles dans le maintien, et/ou l'amplification du virus. La présence de faune sauvage ne semble toutefois pas indispensable pour la persistance du virus au sein des populations domestiques.

Si le rôle de réservoir de la faune sauvage est confirmé, la gestion de la maladie sera d'autant plus délicate. D'autre part, les populations humaines qui vivent dans les zones marginales en périphérie des aires protégées sont parmi les plus pauvres et sont fortement dépendantes de leur bétail (Cumming, 2005). Ainsi, la FVR pourrait avoir un effet très important pour ces populations marginales qui vivent au contact plus ou moins direct de la faune dans les TFCA.

Une grande hétérogénéité de la circulation virale existe dans le pays, probablement liée en partie à l'hétérogénéité topographique et climatique. Il reste encore de nombreuses zones dans le pays où aucune recherche sur la FVR n'a été réalisée.

Il est aussi important de rappeler le côté santé humaine de la maladie et de la considérer sous l'angle de la « One-Health / Une santé » pour permettre une lutte plus efficace (Hassan, *et al.*, 2014). L'identification précise des causes de l'hétérogénéité de la circulation du virus permettrait de mettre en place une stratégie de lutte adaptée et donc moins coûteuse, ciblant les zones qui sont réellement plus à risque à la fois pour le bétail et pour les populations humaines.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, *Dominique Pierre PICALET*, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de *Katherine KNIGHT* intitulée « *Analyse préliminaire de l'épidémiologie de la fièvre de la Vallée du Rift au Zimbabwe* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 28 octobre 2014
Professeur Dominique Pierre PICALET
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON

Vu :
Le Président du jury :
Professeur Patrice MASSIP

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTHUBERT
Par délégation, la Vice-Présidente du CEVU
Madame Régine ANDRÉ OBRECHT

Mlle KNIGHT Katherine
a été admis(e) sur concours en : 2009
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2013
a validé son année d'approfondissement le : 18/09/2014
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



BIBLIOGRAPHIE

- Abdo-Salem, S., Gerbier, G., Bonnet, P., Al-Qadasi, M., Tran, A., Thiry, E., ... Roger, F. (2006). Descriptive and Spatial Epidemiology of Rift Valley Fever Outbreak in Yemen 2000-2001. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1081, 240–242. doi:10.1196/annals.1373.028
- Abdo-Salem, S., Tran, A., Grosbois, V., Gerbier, G., Al-Qadasi, M., Saeed, K., ... Chevalier, V. (2010). Can environmental and socioeconomic factors explain the recent emergence of Rift Valley fever in Yemen, 2000-2001? *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N. Y.)*. doi:10.1089/vbz.2010.0084
- Ahmed Kamal, S. (2011). Observations on rift valley fever virus and vaccines in Egypt. *Virology Journal*, 8, 532. doi:10.1186/1743-422X-8-532
- Al-Hazmi, M., Ayoola, E. A., Abdurahman, M., Banzal, S., Ashraf, J., El-Bushra, A., ... Aqeel, A. (2003). Epidemic Rift Valley fever in Saudi Arabia: a clinical study of severe illness in humans. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 36(3), 245–52. doi:10.1086/345671
- Ali, H., Ali, A. A., Atta, M. S., & Cepica, A. (2012). Common, emerging, vector-borne and infrequent abortogenic virus infections of cattle. *Transboundary and Emerging Diseases*, 59(1), 11–25. doi:10.1111/j.1865-1682.2011.01240.x
- Amraoui, F., Krida, G., Bouattour, A., Rhim, A., Daaboub, J., Harrat, Z., ... Failloux, A.-B. (2012). *Culex pipiens*, an experimental efficient vector of West Nile and Rift Valley fever viruses in the Maghreb region. *PloS One*, 7(5), e36757. doi:10.1371/journal.pone.0036757
- Anderson, E. C., & Rowe, L. W. (1998). The prevalence of antibody to the viruses of bovine virus diarrhoea, bovine herpes virus 1, rift valley fever, ephemeral fever and bluetongue and to *Leptospira* sp in free-ranging wildlife in Zimbabwe. *Epidemiology and Infection*, 121(2), 441–9. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2809544&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Andersson, J., & Cumming, D. H. M. (2013). Defining the Edge: Boundary Formation and TFCAs in Southern Africa. In J. Andersson, M. de Garine-Wichatitsky, D. H. M. Cumming, V. Dzingirai, & K. E. Giller (Eds.), *Transfrontier conservation areas : People living on the edge* (pp. 24–61). London: Earthscan, from Routledge.
- Andersson, J., de Garine-Wichatitsky, M., Cumming, D. H. M., Dzingirai, V., & Giller, K. E. (2013). People at wildlife frontiers in Southern Africa. In J. Andersson, M. de Garine-Wichatitsky, D. H. M. Cumming, V. Dzingirai, & K. E. Giller (Eds.),

Transfrontier conservation areas : People living on the edge (pp. 1 – 11).
London: Earthscan,from Routledge.

Antonis, A. F. G., Kortekaas, J., Kant, J., Vloet, R. P. M., Vogel-Brink, A., Stockhofe, N., & Moormann, R. J. M. (2013). Vertical Transmission of Rift Valley Fever Virus Without Detectable Maternal Viremia. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, 13. doi:10.1089/vbz.2012.1160

Anyamba, A., Chretien, J.-P., Small, J., Tucker, C. J., Formenty, P. B., Richardson, J. H., ... Linthicum, K. J. (2009). Prediction of a Rift Valley fever outbreak. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(3), 955–9. doi:10.1073/pnas.0806490106

Anyamba, A., Linthicum, K. J., Small, J., Britch, S. C., Pak, E., de La Rocque, S., ... Swanepoel, R. (2010). Prediction, assessment of the Rift Valley fever activity in East and Southern Africa 2006-2008 and possible vector control strategies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(2 Suppl), 43–51. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0289

Anyamba, A., Small, J. L., Britch, S. C., Tucker, C. J., Pak, E. W., Reynolds, C. a, ... Linthicum, K. J. (2014). Recent weather extremes and impacts on agricultural production and vector-borne disease outbreak patterns. *PloS One*, 9(3), e92538. doi:10.1371/journal.pone.0092538

Archer, B. N., Thomas, J., Weyer, J., Cengimbo, A., Landoh, D. E., Jacobs, C., ... Blumberg, L. (2013). Epidemiologic investigations into outbreaks of rift valley Fever in humans, South Africa, 2008-2011. *Emerging Infectious Diseases*, 19(12). doi:10.3201/eid1912.121527

Artois, M., Caron, A., Leighton, F. A., Bunn, C., & Vallat, B. (2006). La faune sauvage et les maladies émergentes Émergence : processus et exemples, 25(3), 897–912.

Arzt, J., White, W. R., Thomsen, B. V., & Brown, C. C. (2010). Agricultural diseases on the move early in the third millennium. *Veterinary Pathology*, 47(1), 15–27. doi:10.1177/0300985809354350

Balenghien, T., Cardinale, E., Chevalier, V., Elissa, N., Failloux, A.-B., Jean Jose Nipomichene, T. N., ... Zumbo, B. (2013). Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the south-west of the Indian Ocean. *Veterinary Research*, 44(1), 78. doi:10.1186/1297-9716-44-78

Barker, C. M., Niu, T., Reisen, W. K., & Hartley, D. M. (2013). Data-driven modeling to assess receptivity for rift valley Fever virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(11), e2515. doi:10.1371/journal.pntd.0002515

BDSL. (2014). Rift Valley Fever (RVF) diagnostic kits. Retrieved from <http://www.bdsl2000.com/diagnostic-kits/riftvalleyfever.aspx>

- Bengis, R. G. (2005). Transfrontier Conservation Area Initiatives in Sub-Saharan Africa : Some Animal Health Challenges. In S. A. Osofsky, S. Cleaveland, W. B. Karesh, M. D. Kock, P. J. Nyhus, L. Starr, & A. Yang (Eds.), *Conservation and Development Interventions at the Wildlife/Livestock Interface: Implications for Wildlife, Livestock and Human Health* (pp. 15–19). IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, UK.
- Bird, B. H., Khristova, M. L., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., & Nichol, S. T. (2007). Complete genome analysis of 33 ecologically and biologically diverse Rift Valley fever virus strains reveals widespread virus movement and low genetic diversity due to recent common ancestry. *Journal of Virology*, *81*(6), 2805–16. doi:10.1128/JVI.02095-06
- Bird, B. H., Ksiazek, T. G., Nichol, S. T., & Maclachlan, N. J. (2009). Zoonosis Update Rift Valley fever virus. *JAVMA*, *234*(7), 883–893.
- Bird, B. H., & Nichol, S. T. (2012). Breaking the chain: Rift Valley fever virus control via livestock vaccination. *Current Opinion in Virology*, *2*(3), 315–23. doi:10.1016/j.coviro.2012.02.017
- Boshra, H., Lorenzo, G., Busquets, N., & Brun, A. (2011). Rift valley fever: recent insights into pathogenesis and prevention. *Journal of Virology*, *85*(13), 6098–105. doi:10.1128/JVI.02641-10
- Brennan, B., Welch, S. R., & Elliott, R. M. (2014). The Consequences of Reconfiguring the Ambisense S Genome Segment of Rift Valley Fever Virus on Viral Replication in Mammalian and Mosquito Cells and for Genome Packaging. *PLoS Pathogens*, *10*(2). doi:10.1371/journal.ppat.1003922
- Britch, S. C., Binepal, Y. S., Ruder, M. G., Kariithi, H. M., Linthicum, K. J., Anyamba, A., ... Wilson, W. C. (2013). Rift Valley fever risk map model and seroprevalence in selected wild ungulates and camels from Kenya. *PloS One*, *8*(6), e66626. doi:10.1371/journal.pone.0066626
- Caminade, C., Ndione, J. A., Diallo, M., Macleod, D. A., & Faye, O. (2014). Rift Valley Fever Outbreaks in Mauritania and Related Environmental Conditions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 903–918. doi:10.3390/ijerph110100903
- Caron, a, Miguel, E., Gomo, C., Makaya, P., Pfukenyi, D. M., Foggin, C., ... de Garine-Wichatitsky, M. (2013). Relationship between burden of infection in ungulate populations and wildlife/livestock interfaces. *Epidemiology and Infection*, *141*(7), 1522–35. doi:10.1017/S0950268813000204
- Carroll, S. A., Reynes, J.-M., Khristova, M. L., Andriamandimby, S. F., Rollin, P. E., & Nichol, S. T. (2011). Genetic evidence for Rift Valley fever outbreaks in Madagascar resulting from virus introductions from the East African mainland

rather than enzootic maintenance. *Journal of Virology*, 85(13), 6162–7.
doi:10.1128/JVI.00335-11

Chengula, A. A., Mdegela, R. H., & Kasanga, C. J. (2013). Socio-economic impact of Rift Valley fever to pastoralists and agro pastoralists in Arusha, Manyara and Morogoro regions in Tanzania. *SpringerPlus*, 2(1), 549. doi:10.1186/2193-1801-2-549

Chevalier, V., Lancelot, R., Thiongane, Y., Sall, B., Diaté, A., & Mondet, B. (2005). Rift Valley fever in small ruminants, Senegal, 2003. *Emerging Infectious Diseases*, 11(11), 1693–700. doi:10.3201/eid1111.050193

Chevalier, V., Mondet, B., Diaite, a, Lancelot, R., Fall, a G., & Ponçon, N. (2004). Exposure of sheep to mosquito bites: possible consequences for the transmission risk of Rift Valley Fever in Senegal. *Medical and Veterinary Entomology*, 18(3), 247–55. doi:10.1111/j.0269-283X.2004.00511.x

Chevalier, V., Pépin, M., Plée, L., & Lancelot, R. (2010). Rift Valley fever--a threat for Europe? *Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 15(10), 19506. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403309>

Chevalier, V., Rakotondrafara, T., Jourdan, M., Heraud, J. M., Andriamanivo, H. R., Durand, B., ... Rakotondravao, R. (2011). An unexpected recurrent transmission of Rift Valley fever virus in cattle in a temperate and mountainous area of Madagascar. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(12), e1423. doi:10.1371/journal.pntd.0001423

Cleaveland, S., Laurenson, K., & Mlengeya, T. (2003). Impacts of Wildlife Infections on Human and Livestock Health with Special Reference to Tanzania : Implications for Protected Area Management, 147–151.

Clements, A. C. A., Pfeiffer, D. U., Martin, V., & Otte, M. J. (2007). A Rift Valley fever atlas for Africa. *Preventive Veterinary Medicine*, 82, 72–82. doi:10.1016/j.prevetmed.2007.05.006

Cumming, D. H. M. (2005). Wildlife , Livestock and Food Security in the South East Lowveld of Zimbabwe. In S. A. Osofsky, S. Cleaveland, W. B. Karesh, M. D. Kock, P. J. Nyhus, L. Starr, & A. Yang (Eds.), *Conservation and Development Interventions at the Wildlife/Livestock Interface: Implications for Wildlife, Livestock and Human Health* (pp. 41–46). IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, UK.

Davies, F. G. (1975). Observations on the epidemiology of Rift Valley fever in Kenya. *The Journal of Hygiene*, 75(2), 219–30. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2130298&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Davies, F. G., & Karstad, L. (1981). Experimental infection of the African buffalo with the virus of Rift Valley fever. *Tropical Animal Health and Production*, 13(4), 185–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7344184>
- Davies, F. G., Linthicum, K. J., & James, A. D. (1985). Rainfall and epizootic Rift Valley fever. *Bulletin of the World Health Organization*, 63, 941–943.
- Davies, F. G., & Martin, V. (2003). *Recognizing Rift Valley Fever* (FAO Animal., pp. 1–45). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations. Retrieved from <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/006/y4611E/y4611E00.pdf>
- De Garine-Wichatitsky, M., Caron, A., Gomo, C., Foggin, C., Dutlow, K., Pfukenyi, D., ... Michel, A. (2010). Bovine tuberculosis in buffaloes, Southern Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 16(5), 884–5. doi:10.3201/eid1605.090710
- De Garine-Wichatitsky, M., Fritz, H., Chaminuka, P., Caron, A., Pfukenyi, D., Materna, C., ... Murwira, A. (2013). Consequences of animals crossing the edges of Transfrontier Parks. In J. Andersson, M. de Garine-Wichatitsky, V. Dzingirai, K. E. Giller, & D. H. M. Cumming (Eds.), *Transfrontier Conservation Areas: People living on the Edge* (pp. 137–162). London: Earthscan, London.
- De Meneghi, D. (2006). Wildlife, environment and (re)-emerging zoonoses, with special reference to sylvatic tick-borne zoonoses in North-western Italy. *Ann Ist Super Sanita*, 42(4), 405–409. Retrieved from <http://www.iss.it/publ/anna/2006/4/424405.pdf>
- Decome, M. (2011). *Appréciation du risque d'émergence de fièvre de la Vallée du Rift en France Métropolitaine*. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- Diallo, M., Lochouarn, L., Ba, K., Sall, A. A., Mondo, M., Girault, L., & Christian, M. (2000). First isolation of the Rift Valley Fever virus from *Culex poicilipes* (Diptera: culicidae) in nature. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 62(6), 702–704. Retrieved from <http://www.ajtmh.org/content/62/6/702.full.pdf>
- Drosten, C., Götting, S., Schilling, S., Asper, M., Panning, M., Schmitz, H., & Günther, S. (2002). Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(7), 2323–30. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=120575&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Du Toit, R. (2005). Foot and Mouth Disease Management and Land-use Implications in the Zimbabwean Lowveld: the Rationale for Creating a Biosphere reserve. In S. Osofsky, S. Cleaveland, W. B. Karesh, M. D. Kock, P. Nyhus, L. Starr, & A. Yang (Eds.), *Conservation and Development Interventions at the Wildlife/Livestock Interface*. IUCN. doi:10.2305/IUCN.CH.2005.SSC-OP.30.en

- Dungu, B., Louw, I., Lubisi, A., Hunter, P., von Teichman, B. F., & Bouloy, M. (2010). Evaluation of the efficacy and safety of the Rift Valley Fever Clone 13 vaccine in sheep. *Vaccine*, 28(29), 4581–7. doi:10.1016/j.vaccine.2010.04.085
- El Mamy, A. B. O., Baba, M. O., Barry, Y., Isselmou, K., Dia, M. L., El Kory, M. O. B., ... Doumbia, B. (2011). Unexpected Rift Valley fever outbreak, northern Mauritania. *Emerging Infectious Diseases*, 17(10), 1894–6. doi:10.3201/eid1710.110397
- Elliott, R. M., & Brennan, B. (2014). Emerging phleboviruses. *Current Opinion in Virology*, 5C, 50–57. doi:10.1016/j.coviro.2014.01.011
- Escadafal, C., Paweska, J. T., Grobbelaar, A., le Roux, C., Bouloy, M., Patel, P., ... Niedrig, M. (2013). International external quality assessment of molecular detection of Rift Valley fever virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(5), e2244. doi:10.1371/journal.pntd.0002244
- Evans, a, Gakuya, F., Paweska, J. T., Rostal, M., Akoolo, L., Van Vuren, P. J., ... Kariuki Njenga, M. (2008). Prevalence of antibodies against Rift Valley fever virus in Kenyan wildlife. *Epidemiology and Infection*, 136(9), 1261–9. doi:10.1017/S0950268807009806
- Fafetine, J. M., Tijhaar, E., Paweska, J. T., Neves, L. C. B. G., Hendriks, J., Swanepoel, R., ... Rutten, V. P. M. G. (2007). Cloning and expression of Rift Valley fever virus nucleocapsid (N) protein and evaluation of a N-protein based indirect ELISA for the detection of specific IgG and IgM antibodies in domestic ruminants. *Veterinary Microbiology*, 121(1-2), 29–38. doi:10.1016/j.vetmic.2006.11.008
- Fafetine, J., Neves, L., Thompson, P. N., Paweska, J. T., Rutten, V. P. M. G., & Coetzer, J. a W. (2013). Serological evidence of Rift Valley fever virus circulation in sheep and goats in Zambézia Province, Mozambique. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(2), e2065. doi:10.1371/journal.pntd.0002065
- FAO. (2001). *Transboundary Animal Diseases* (pp. 6–7).
- Faye, O., Ba, H., Ba, Y., Freire, C. C. M., Faye, O., Ndiaye, O., ... Sall, A. A. (2014). Reemergence of Rift Valley Fever, Mauritania, 2010. *Emerging Infectious Diseases*, 20(2), 300–303.
- Faye, O., Diallo, M., Diop, D., Bezeid, O. E., Bâ, H., Niang, M., ... Diop, O. M. (2007). Rift Valley fever outbreak with East-Central African virus lineage in Mauritania, 2003. *Emerging Infectious Diseases*, 13(7), 1016–23. doi:10.3201/eid1307.061487
- Fischer, E. A. J., Boender, G.-J., Nodelijk, G., de Koeijer, A. A., & van Roermund, H. J. W. (2013). The transmission potential of Rift Valley fever virus among

- livestock in the Netherlands: a modelling study. *Veterinary Research*, 44, 58. doi:10.1186/1297-9716-44-58
- Fontenille, D., Traore-Lamizana, M., Diallo, M., Thonnon, J., Digoutte, J. P., & Zeller, H. G. (1998). New vectors of Rift Valley fever in West Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 4, 289–293. doi:10.3201/eid0402.980218
- Gambiza, J., & Nyama, C. (2000). Profil fourrager Zimbabwe. *FAO*. Retrieved September 17, 2014, from http://www.fao.org/ag/AGP/AGPC/doc/counprof/frenchtrad/zimbabwe_fr/zimbabwe_fr.htm
- Gerdes, G. H. (2004). Rift Valley fever. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 23, 613–623. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Rift+Valley+fever#0>
- Gerrard, S. R., Bird, B. H., Albariño, C. G., & Nichol, S. T. (2007). The NSm proteins of Rift Valley fever virus are dispensable for maturation, replication and infection. *Virology*, 359(2), 459–65. doi:10.1016/j.virol.2006.09.035
- Gora, D., Yaya, T., Jocelyn, T., Didier, F., Maoulouth, D., & Amadou, S. (2000). The potential role of rodents in the enzootic cycle of Rift Valley fever virus in Senegal. *Microbes and Infection*, 343–346.
- Grobbelaar, A. A., Weyer, J., Leman, P. A., Kemp, A., Paweska, J. T., & Swanepoel, R. (2011). Molecular Epidemiology of Rift Valley Fever Virus. *Emerging Infectious Diseases*. doi:10.3201/eid1712.111035
- Hassan, O. A., Ahlm, C., & Evander, M. (2014). A need for One Health approach - lessons learned from outbreaks of Rift Valley fever in Saudi Arabia and Sudan. *Infection Ecology & Epidemiology*, 4. doi:10.3402/iee.v4.20710
- Hassan, O. A., Ahlm, C., Sang, R., & Evander, M. (2011). The 2007 Rift Valley fever outbreak in Sudan. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(9), e1229. doi:10.1371/journal.pntd.0001229
- Heinrich, N., Saathoff, E., Weller, N., Clowes, P., Kroidl, I., Ntinginya, E., ... Hoelscher, M. (2012). High seroprevalence of Rift Valley Fever and evidence for endemic circulation in Mbeya region, Tanzania, in a cross-sectional study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(3), e1557. doi:10.1371/journal.pntd.0001557
- Heise, M. T., Whitmore, a, Thompson, J., Parsons, M., Grobbelaar, a a, Kemp, a, ... Burt, F. J. (2009). An alphavirus replicon-derived candidate vaccine against Rift Valley fever virus. *Epidemiology and Infection*, 137(9), 1309–18. doi:10.1017/S0950268808001696

- Hightower, A., Kinkade, C., Nguku, P. M., Anyangu, A., Mutonga, D., Omolo, J., ... Breiman, R. F. (2012). Relationship of climate, geography, and geology to the incidence of Rift Valley fever in Kenya during the 2006-2007 outbreak. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(2), 373–80. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0450
- Ibrahim, M. S., Turell, M. J., Knauert, F. K., & Lofts, R. S. (1997). Detection of Rift Valley fever virus in mosquitoes by RT-PCR. *Molecular and Cellular Probes*, 49–53.
- Ikegami, T., & Makino, S. (2009). Rift Valley fever vaccines. *Vaccine*. doi:10.1016/j.vaccine.2009.07.046.Rift
- Ikegami, T., & Makino, S. (2011). The Pathogenesis of Rift Valley Fever. *Viruses*. doi:10.3390/v3050493
- Jori, F., Caron, A., Thompson, P. N., Dwarka, R. M., Foggin, C., de Garine-Wichatitsky, M., ... Heath, L. (2014). Characteristics of Foot-and-Mouth Disease Viral Strains Circulating at the Wildlife/livestock Interface of the Great Limpopo Transfrontier Conservation Area. *Transboundary and Emerging Diseases*. doi:10.1111/tbed.12231
- Kading, R. C., Crabtree, M. B., Bird, B. H., Nichol, S. T., Erickson, B. R., Horiuchi, K., ... Miller, B. R. (2014). Deletion of the NSm Virulence Gene of Rift Valley Fever Virus Inhibits Virus Replication in and Dissemination from the Midgut of *Aedes aegypti* Mosquitoes. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(2), 17–18. doi:10.1371/journal.pntd.0002670
- Keefer, G. V., Zebarth, G. L., & Allen, W. P. (1972). Susceptibility of dogs and cats to Rift Valley fever by inhalation or ingestion of virus. *The Journal of Infectious Diseases*, 125(3), 307–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5016294>
- Kock, M. D. (2003). The Health Paradigm and Protected Areas : Linkages Between People and Their Livelihoods , Ecosystems and Natural Communities , and Health and Disease. In S. A. Osofsky, S. Cleaveland, W. B. Karesh, M. D. Kock, P. J. Nyhus, L. Starr, & A. Yang (Eds.), *Conservation and Development Interventions at the Wildlife/Livestock Interface: Implications for Wildlife, Livestock and Human Health* (pp. 81–88). IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, UK. Retrieved from <http://www.wcs-ahead.org/book/chapter12.pdf>
- Kock, R. A. (2005). What is this Infamous “Wildlife/Livestock Disease Interface?” A Review of Current Knowledge for the African Continent. In S. A. Osofsky, S. Cleaveland, W. B. Karesh, M. D. Kock, P. J. Nyhus, L. Starr, & A. Yang (Eds.), *Conservation and Development Interventions at the Wildlife/Livestock Interface: Implications for Wildlife, Livestock and Human Health* (pp. 1–13). IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, UK. Retrieved from <ftp://ftp.fao.org/docrep/nonfao/lead/x6198e/x6198e01.pdf>

- Krida, G., Diancourt, L., Bouattour, A., Rhim, A., Chermiti, B., & Failloux, A.-B. (2010). Estimation du risque d'introduction du virus de la fièvre de la Vallée du Rift en Tunisie par le moustique *Culex pipiens*. *Bulletin de La Société de Pathologie Exotique*, 250–259. doi:10.1007/s13149-010-0122-4
- Ksiazek, T. G., Jouan, A., Meegan, J. M., Guenno, B. Le, Wilson, M. L., Peters, C. J., ... Touray, E. M. (1989). Rift Valley Fever among domestic animals in the recent West African outbreak. *Research in Virology*, 67–77.
- LaBeaud, A. D., Cross, P. C., Getz, W. M., Glinka, A., & King, C. H. (2011). Rift Valley fever virus infection in African buffalo (*Syncerus caffer*) herds in rural South Africa: evidence of interepidemic transmission. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(4), 641–6. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0187
- LaBeaud, A. D., Muiruri, S., Sutherland, L. J., Dahir, S., Gildengorin, G., Morrill, J., ... King, C. H. (2011). Postepidemic analysis of rift valley fever virus transmission in Northeastern Kenya: A village cohort study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5. doi:10.1371/journal.pntd.0001265
- Labeaud, D. (2010). Towards a safe, effective vaccine for Rift Valley fever virus. *Future Virology*, 5(6), 675–678. doi:10.2217/fvl.10.63
- Lafaye, M., Sall, B., Ndiaye, Y., Vignolles, C., Tourre, Y. M., Soubeyroux, J., ... Gauthier, H. (2013). Rift Valley fever dynamics in Senegal : a project for proactive adaptation and improvement of livestock raising management. *Geospatial Health*, 8(1), 279–288.
- Lagerqvist, N., Moiane, B., Mapaco, L., Fafetine, J., Vene, S., & Falk, K. I. (2013). Antibodies against Rift Valley fever virus in cattle, Mozambique. *Emerging Infectious Diseases*, 19(7), 1177–9. doi:10.3201/eid1907.130332
- Le Coupanec, A., Babin, D., Fiette, L., Jouvion, G., Ave, P., Misse, D., ... Choumet, V. (2013). *Aedes* mosquito saliva modulates Rift Valley fever virus pathogenicity. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(6), e2237. doi:10.1371/journal.pntd.0002237
- Le Roux, C. A., Kubo, T., Grobbelaar, A. A., van Vuren, P. J., Weyer, J., Nel, L. H., ... Paweska, J. T. (2009). Development and evaluation of a real-time reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of Rift Valley fever virus in clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(3), 645–51. doi:10.1128/JCM.01412-08
- Lefèvre, P., Blancou, J., & Chermette, R. (2003). *Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes*. (P. Lefèvre, J. Blancou, & R. Chermette, Eds.) (Tec & Doc,., p. 1762). Paris.

- Lernout, T., Cardinale, E., Jego, M., Desprès, P., Collet, L., Zumbo, B., ... Filleul, L. (2013). Rift valley fever in humans and animals in mayotte, an endemic situation? *PloS One*, 8(9), e74192. doi:10.1371/journal.pone.0074192
- Linthicum, K. J., Logan, T. M., Bailey, C. L., Dohm, D. J., & Moulton, J. R. (1989). Transstadial and horizontal transmission of Rift Valley fever virus in *Hyalomma truncatum*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 41(4), 491–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2802027>
- Lubroth, J., Rweyemamu, M. M., Viljoen, G., Diallo, A., & Dungu, B. (2007). Veterinary vaccines and their use in developing countries, 26(1), 179–201.
- Manore, C. a, & Beechler, B. R. (2013). Inter-Epidemic and Between-Season Persistence of Rift Valley Fever: Vertical Transmission or Cryptic Cycling? *Transboundary and Emerging Diseases*, 1–11. doi:10.1111/tbed.12082
- McIntosh, B. M., Jupp, P. G., dos Santos, I., & Barnard, B. J. (1980). Vector studies on Rift Valley Fever virus in South Africa. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 58(3), 127–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6105722>
- Métrás, R., Baguelin, M., Edmunds, W. J., Thompson, P. N., Kemp, A., Pfeiffer, D. U., ... White, R. G. (2013). Transmission potential of Rift Valley fever virus over the course of the 2010 epidemic in South Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), 916–24. doi:10.3201/eid1906.121641
- Métrás, R., Porphyre, T., Pfeiffer, D. U., Kemp, A., Thompson, P. N., Collins, L. M., & White, R. G. (2012). Exploratory Space-Time Analyses of Rift Valley Fever in South Africa in 2008 – 2011. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(8), 1–8. doi:10.1371/journal.pntd.0001808
- Michel, A. L., Bengis, R. G., Keet, D. F., Hofmeyr, M., Klerk, L. M. De, Cross, P. C., ... Godfroid, J. (2006). Wildlife tuberculosis in South African conservation areas: implications and challenges. *Veterinary Microbiology*, 112(2-4), 91–100. doi:10.1016/j.vetmic.2005.11.035
- Monaco, F., Pinoni, C., Cosseddu, G. M., Khaiseb, S., Calistri, P., Molini, U., ... Lelli, R. (2013). Rift valley Fever in namibia, 2010. *Emerging Infectious Diseases*, 19(12), 2025–7. doi:10.3201/eid1912.130593
- Monath, T. P. (2013). Vaccines against diseases transmitted from animals to humans: A one health paradigm. *Vaccine*, 5321–5338. Retrieved from http://ac.els-cdn.com/S0264410X1301270X/1-s2.0-S0264410X1301270X-main.pdf?_tid=c5938694-a47a-11e3-aad1-00000aab0f6b&acdnat=1394033476_cdc08ccb5d54987da137bcc958d51460
- Mondet, B., Diaïté, A., Ndione, J., Fall, A. G., Chevalier, V., Lancelot, R., ... Ponçon, N. (2005). Rainfall patterns and population dynamics of *Aedes* (*Aedimorphus*)

- vexans arabiensis , Patton 1905 (Diptera : Culicidae), a potential vector of Rift Valley Fever virus in Senegal. *Journal of Vector Ecology*, 30 (1)(June), 102–106.
- Morvan, J., Rollin, P. E., Laventure, S., & Roux, J. (1992). Duration of immunoglobulin M antibodies against Rift Valley fever virus in cattle after natural infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(6), 675. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1287943>
- Moutailler, S., Krida, G., Schaffner, F., Vazeille, M., & Failloux, A.-B. (2008). Potential vectors of Rift Valley fever virus in the Mediterranean region. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, 8(6), 749–53. doi:10.1089/vbz.2008.0009
- Muller, R., Saluzzo, J. F., Lopez, N., Dreier, T., Turell, M., Smith, J., & Bouloy, M. (1995). Characterization of clone 13, a naturally attenuated avirulent isolate of Rift Valley fever virus, which is altered in the small segment. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53(4), 405–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7485695>
- Mutowo, M. K. K. (2001). Animal Disease and Human Populations in Colonial Zimbabwe: the Rinderpest Epidemic of 1896-1898, 1–22.
- Mweya, C. N., Kimera, S. I., Kija, J. B., & Mboera, L. E. G. (2013). Predicting distribution of *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* complex, potential vectors of Rift Valley fever virus in relation to disease epidemics in East Africa. *Infection Ecology & Epidemiology*, 3. doi:10.3402/iee.v3i0.21748
- Nicolas, G., Durand, B., Duboz, R., Rakotondravao, R., & Chevalier, V. (2013). Description and analysis of the cattle trade network in the Madagascar highlands: potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus. *Acta Tropica*, 126(1), 19–27. doi:10.1016/j.actatropica.2012.12.013
- Nicolas, G., Durand, B., Rakotoarimanana, T. T., Lacote, S., Chevalier, V., & Marianneau, P. (2013). A 3-Year Serological and Virological Cattle Follow-Up in Madagascar Highlands Suggests a Non-Classical Transmission Route of Rift Valley Fever Virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(2), 265–266. doi:10.4269/ajtmh.13-0538
- O I E. (2014). Fièvre de la Vallée du Rift. *Fiches D'information Générale Sur Les Maladies*, 1–6.
- Olive, M.-M., Goodman, S. M., & Reynes, J.-M. (2012). The role of Wild Mammals in the maintenance of Rift Valley Fever virus. *Journal of Wildlife Diseases*, 48(2), 241–266.
- Olive, M.-M., Razafindralambo, N., Barivelo, T. A., Rafisandratantsoa, J.-T., Soarimalala, V., Goodman, S. M., ... Reynes, J.-M. (2013). Absence of Rift Valley fever virus in wild small mammals, Madagascar. *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), 1025–7. doi:10.3201/eid1906.121074

- Paweska, J. T., Burt, F. J., & Swanepoel, R. (2005). Validation of IgG-sandwich and IgM-capture ELISA for the detection of antibody to Rift Valley fever virus in humans. *Journal of Virological Methods*, 124(1-2), 173–81. doi:10.1016/j.jviromet.2004.11.020
- Paweska, J. T., Jansen van Vuren, P., & Swanepoel, R. (2007). Validation of an indirect ELISA based on a recombinant nucleocapsid protein of Rift Valley fever virus for the detection of IgG antibody in humans. *Journal of Virological Methods*, 146(1-2), 119–24. doi:10.1016/j.jviromet.2007.06.006
- Paweska, J. T., Mortimer, E., Leman, P. A., & Swanepoel, R. (2005). An inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibody to Rift Valley fever virus in humans, domestic and wild ruminants. *Journal of Virological Methods*, 127(1), 10–8. doi:10.1016/j.jviromet.2005.02.008
- Paweska, J. T., van Vuren, P. J., Kemp, A., Buss, P., Bengis, R. G., Gakuya, F., ... Swanepoel, R. (2008). Recombinant nucleocapsid-based ELISA for detection of IgG antibody to Rift Valley fever virus in African buffalo. *Veterinary Microbiology*, 127(1-2), 21–8. doi:10.1016/j.vetmic.2007.07.031
- Pepin, M., Bouloy, M., Bird, B. H., Kemp, A., & Paweska, J. (2010). Rift Valley fever virus(Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Veterinary Research*, 41(6), 61. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2896810&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Pfeffer, M., & Dobler, G. (2010). Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasites & Vectors*, 3(1), 35. doi:10.1186/1756-3305-3-35
- Republic of Botswana - Government Portal. (2010). Rift Valley Fever, Disease outbreak. Retrieved December 12, 2013, from <http://www.gov.bw/en/Ministries--Authorities/Ministries/MinistryofAgriculture-MOA/News/Rif-Valley-Fever--disease-Outbreak/>
- Roger, M., Beral, M., Licciardi, S., Soule, M., Faharoudine, A., Foray, C., ... Cardinale, E. (2014). Evidence for Circulation of the Rift Valley Fever Virus among Livestock in the Union of Comoros. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(7). doi:10.1371/journal.pntd.0003045
- Sall, A. A., Macondo, E. A., Sène, O. K., Diagne, M., Sylla, R., Mondo, M., ... Mathiot, C. (2002). Use of Reverse Transcriptase PCR in Early Diagnosis of Rift Valley Fever. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* doi:10.1128/CDLI.9.3.713
- Sánchez-Vizcaíno, F., Martínez-López, B., & Sánchez-Vizcaíno, J. M. (2013). Identification of suitable areas for the occurrence of Rift Valley Fever outbreaks in Spain using a multiple criteria decision framework. *Veterinary Microbiology*, 71–78.

- Sang, R., Kioko, E., Lutomiah, J., Warigia, M., Ochieng, C., O'Guinn, M., ... Richardson, J. (2010). Rift Valley fever virus epidemic in Kenya, 2006/2007: the entomologic investigations. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(2 Suppl), 28–37. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0319
- Scoones, I., Marongwe, N., Mavedzenge, B., Murimbarimba, F., Mahenehene, J., & Sukume, C. (2011). *Zimbabwe 's Land Reform: A summary of findings*.
- Shoemaker, T., Boulianne, C., Vincent, M. J., Pezzanite, L., Al-Qahtani, M. M., Al-Mazrou, Y., ... Nichol, S. T. (2002). Genetic analysis of viruses associated with emergence of Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen, 2000-01. *Emerging Infectious Diseases*, 8(12), 1415–20. doi:10.3201/eid0812.020195
- Siam, a L., Meegan, J. M., & Gharbawi, K. F. (1980). Rift Valley fever ocular manifestations: observations during the 1977 epidemic in Egypt. *The British Journal of Ophthalmology*, 64(5), 366–74. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1043698&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Sissoko, D., Giry, C., Gabrie, P., Tarantola, A., Pettinelli, F., Collet, L., ... Pierre, V. (2009). Rift Valley fever, Mayotte, 2007-2008. *Emerging Infectious Diseases*, 15, 568–570. doi:10.3201/eid1504.081045
- Smallegange, R. C., Schmied, W. H., van Roey, K. J., Verhulst, N. O., Spitzen, J., Mukabana, W. R., & Takken, W. (2010). Sugar-fermenting yeast as an organic source of carbon dioxide to attract the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Malaria Journal*, 9, 292. doi:10.1186/1475-2875-9-292
- Smithburn, K. C. (1949). Rift Valley Fever; The Neurotropic Adaptation of the Virus and the Experimental Use of this Modified Virus as a Vaccine. *The British Journal of Experimental Pathology*, XXX(1).
- Smitz, N., Cornélis, D., Chardonnet, P., Caron, A., de Garine-Wichatitsky, M., Jori, F., ... Michaux, J. (2014). Genetic structure of fragmented southern African populations of buffalo (*Syncerus caffer caffer*), 1–38.
- Soti, V., Chevalier, V., Maura, J., Bégué, a, Lelong, C., Lancelot, R., ... Tran, a. (2013). Identifying landscape features associated with Rift Valley fever virus transmission, Ferlo region, Senegal, using very high spatial resolution satellite imagery. *International Journal of Health Geographics*, 12, 10. doi:10.1186/1476-072X-12-10
- Sow, A., Faye, O., Ba, Y., Ba, H., Diallo, D., Faye, O., ... Boushab, M. (2014). Rift Valley Fever Outbreak, Southern Mauritania, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 20(2), 2012–2015.

- Sow, A., Faye, O., Faye, O., Diallo, D., Sadio, B. D., Weaver, S. C., ... Sall, A. A. (2014). Rift Valley Fever in Kedougou , Southeastern Senegal , 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 20(3), 3–5.
- Street, K. (1979). Rift Valley Fever Virus : Some Ultrastructural Observations on Material from the Outbreak in Egypt 1977 London School of Hygiene and Tropical Medicine , Keppel Street , London WCz, 329–337.
- Swanepoel, R., Blackburn, N. K., Efstratiou, S., & Condy, J. B. (1978). Studies on Rift Valley fever in some African murids (Rodentia: Muridae). *The Journal of Hygiene*, 80(2), 183–96. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2130003&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Tchouassi, D. P., Sang, R., Sole, C. L., Bastos, A. D. S., Cohnstaedt, L. W., & Torto, B. (2012). Trapping of Rift Valley Fever (RVF) vectors using light emitting diode (LED) CDC traps in two arboviral disease hot spots in Kenya. *Parasites & Vectors*, 5, 94. doi:10.1186/1756-3305-5-94
- Tchouassi, D. P., Sang, R., Sole, C. L., Bastos, A. D. S., Mithoefer, K., & Torto, B. (2012). Sheep skin odor improves trap captures of mosquito vectors of Rift Valley fever. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(11), e1879. doi:10.1371/journal.pntd.0001879
- Tchouassi, D. P., Sang, R., Sole, C. L., Bastos, A. D. S., Teal, P. E. A., Borgemeister, C., & Torto, B. (2013). Common host-derived chemicals increase catches of disease-transmitting mosquitoes and can improve early warning systems for Rift Valley fever virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(1), e2007. doi:10.1371/journal.pntd.0002007
- Turell, M. J., Saluzzo, J.-F., Tammariello, R. F., & Smith, J. F. (1990). Generation and transmission of Rift Valley fever viral reassortants by the mosquito *Culex pipiens*. *Journal of General Virology*.
- Van der Wal, F. J., Achterberg, R. P., de Boer, M. S., Boshra, H., Brun, A., Maassen, C. B. M., & Kortekaas, J. (2012). Bead-based suspension array for simultaneous detection of antibodies against the Rift Valley fever virus nucleocapsid and Gn glycoprotein. *Journal of Virological Methods*, 183, 99–105. Retrieved from http://ac.els-cdn.com/S0166093412000766/1-s2.0-S0166093412000766-main.pdf?_tid=ffb0fdb6-a50b-11e3-b781-00000aab0f6c&acdnat=1394095850_80dced7f0999e59fbd3fc5febd4e5fe1
- Van Vuren, P. J., Potgieter, A. C., Paweska, J. T., & van Dijk, A. A. (2006). Preparation and evaluation of a recombinant Rift Valley fever virus N protein for the detection of IgG and IgM antibodies in humans and animals by indirect ELISA. *Journal of virological methods*. Retrieved June 04, 2014, from <http://ac.els-cdn.com/S0166093406003909/1-s2.0-S0166093406003909->

main.pdf?_tid=2e1f8c88-ebc7-11e3-857d-00000aacb35d&acdnat=1401872825_3ceb8ff8a908f0a369362ee629164482

- Vaughn, V. M., Streeter, C. C., Miller, D. J., & Gerrard, S. R. (2010). Restriction of Rift Valley Fever Virus Virulence in Mosquito Cells, 655–675. doi:10.3390/v2020655
- Von Teichman, B., Engelbrecht, A., Zulu, G., Dungu, B., Pardini, A., & Bouloy, M. (2011). Safety and efficacy of Rift Valley fever Smithburn and Clone 13 vaccines in calves. *Vaccine*, 29(34), 5771–7. doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.055
- Vosloo, W., Bastos, A. D. S., Sahle, M., Sangare, O., & Dwarka, R. M. (2003). Virus Topotypes and the Role of Wildlife in Foot and Mouth Disease in Africa 1.
- Walter, C. T., & Barr, J. N. (2011). Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *Journal of General Virology*, 92. doi:10.1099/vir.0.035105-0
- Warimwe, G. M., Lorenzo, G., Lopez-Gil, E., Reyes-Sandoval, A., Cottingham, M. G., Spencer, A. J., ... Gilbert, S. C. (2013). Immunogenicity and efficacy of a chimpanzee adenovirus-vectored Rift Valley Fever vaccine in mice. *Virology Journal*, 10(1), 349. doi:10.1186/1743-422X-10-349
- Weaver, S. C., & Reisen, W. K. (2010). Present and future arboviral threats. *Antiviral Research*, 85(2), 328–45. doi:10.1016/j.antiviral.2009.10.008
- Weekly epidemiological Record. (2008). *Rift Valley Fever fact sheet* (pp. 17–22). Retrieved from <http://www.who.int/wer/2008/wer8302.pdf>
- Williams, R., Ellis, C. E., Smith, S. J., Potgieter, A. C., Wallace, D. B., Mareledwane, V. E., & Majiwa, P. A. O. (2011). Validation of an IgM antibody capture ELISA based on a recombinant nucleoprotein for identification of domestic ruminants infected with Rift Valley fever virus. *Journal of Virological Methods*, 177, 140–146. Retrieved from http://ac.els-cdn.com/S0166093411003156/1-s2.0-S0166093411003156-main.pdf?_tid=3a5538e6-a50d-11e3-a0ee-00000aacb35f&acdnat=1394096378_ac260b4e04c0e1d482ea589e34d6ed91
- Wilson, M. L. (1995). Rift Valley Fever Virus Ecology and the Epidemiology of Disease Emergence. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- Wilson, W. C., Romito, M., Jasperson, D. C., Weingartl, H., Binopal, Y. S., Maluleke, M. R., ... Paweska, J. T. (2013). Development of a Rift Valley fever real-time RT-PCR assay that can detect all three genome segments. *Journal of Virological Methods*, 193(2), 426–31. doi:10.1016/j.jviromet.2013.07.006
- Won, S., Ikegami, T., Peters, C. J., & Makino, S. (2006). NSm and 78-kilodalton proteins of Rift Valley fever virus are nonessential for viral replication in cell culture. *Journal of Virology*, 80(16), 8274–8. doi:10.1128/JVI.00476-06

Woods, C. W., Karpati, A. M., Grein, T., McCarthy, N., Gaturuku, P., Muchiri, E., ... Peters, C. J. (2002). An outbreak of Rift Valley fever in Northeastern Kenya, 1997-98. *Emerging Infectious Diseases*, 8(2), 138–44. doi:10.3201/eid0802.010023

Yadani, F. Z., Kohl, a, Préhaud, C., Billecocq, a, & Bouloy, M. (1999). The carboxy-terminal acidic domain of Rift Valley Fever virus NSs protein is essential for the formation of filamentous structures but not for the nuclear localization of the protein. *Journal of Virology*, 73(6), 5018–25. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=112546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Youssef, B. Z. (2009). The Potential Role of Pigs in the Enzootic Cycle of Rift Valley Fever at Alexandria Governorate, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*, 84, 329–341. Retrieved from <http://www.eph.eg.net/pdf/0013-2446 v84 n3,4 2009/u1a1a5.pdf>

ANNEXES

ANNEXE 1: LOCALISATION DES TFCA DU ZIMBABWE

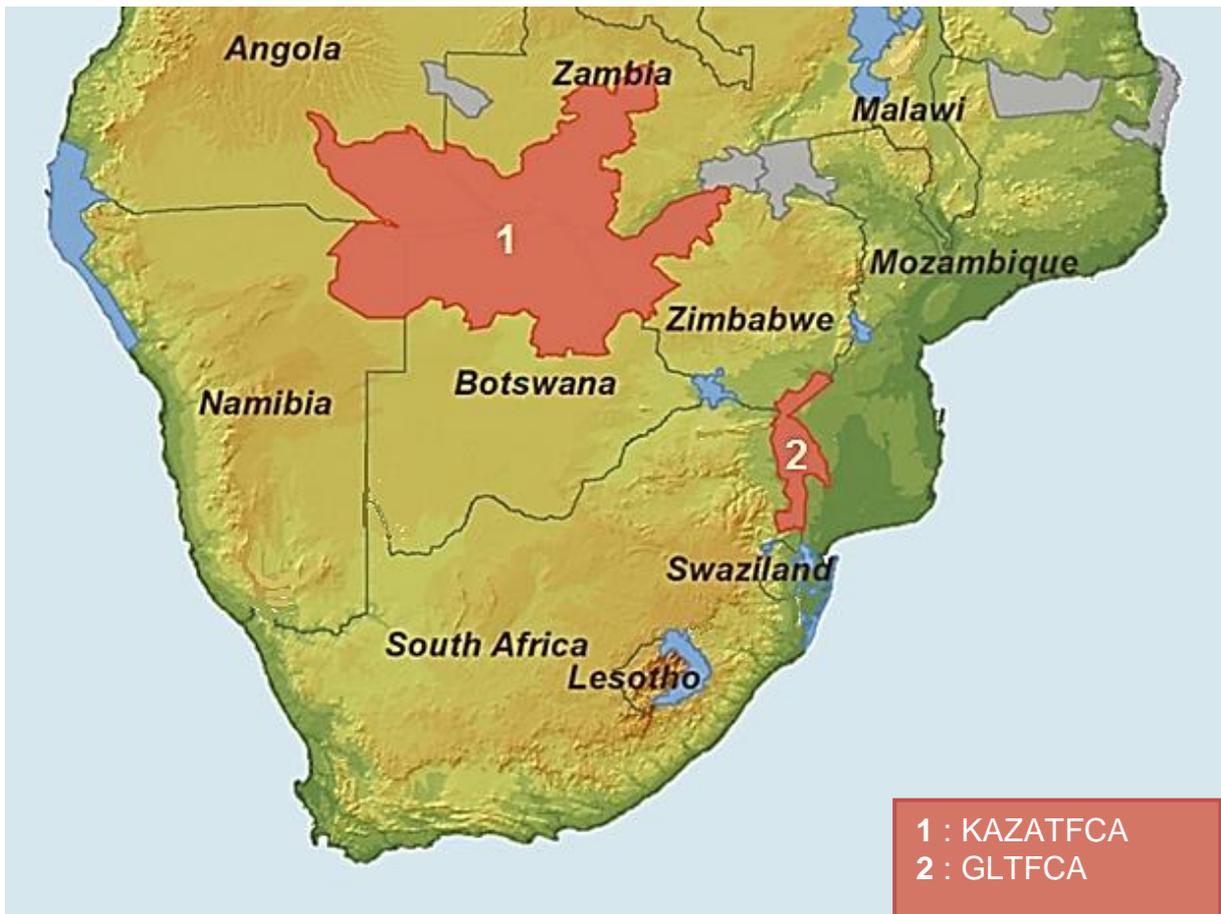


Figure 1: Situation géographique du KAZATFCA et du GLTFCA, adapté de <http://www.peaceparks>

ANNEXE 2: PIÈGE UTILISÉ POUR LES CAPTURES DE MOUSTIQUES



Ampoule incandescente 12V

Ventilateur

Filet de prélèvement

Figure 2: Piège CDC, à ampoule incandescente

ANNEXE 3 : LIGNÉES DU VIRUS DE LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT

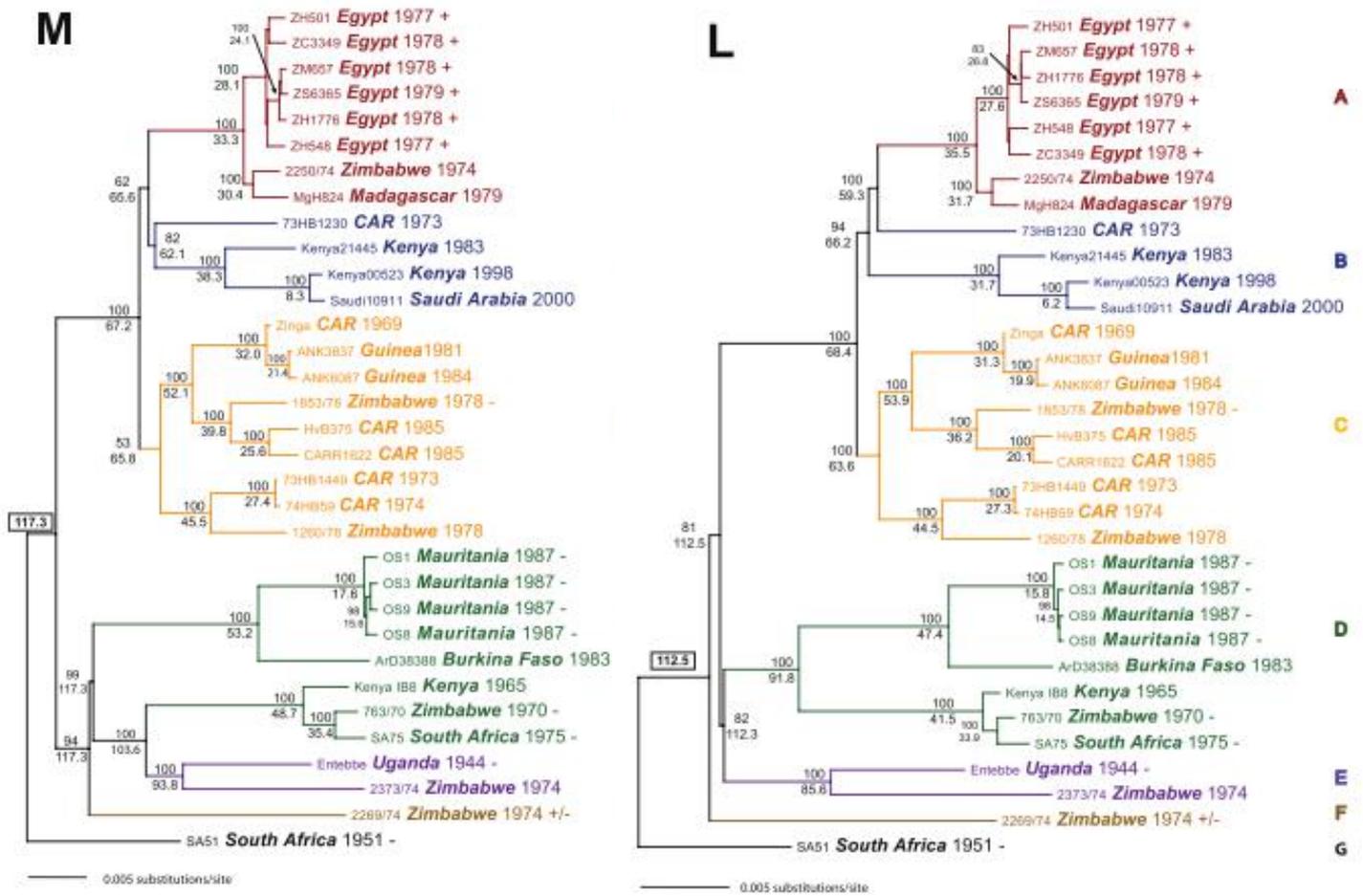


Figure 3: Arbre Phylogénique des segments M et L du génome du vFVR

KNIGHT Katherine

Résumé :

La Fièvre de la Vallée du Rift (FVR), zoonose causée par un *Phlebovirus*, est transmise par des moustiques et probablement aussi par voie directe. Elle est endémique en Afrique sub-Saharienne.

La création de zones de conservation transfrontalières (TFCA) est à l'origine de nouveaux types d'interfaces entre humains, animaux domestiques et faune sauvage. Au niveau de ces interfaces, des contacts, souvent indirects, peuvent avoir lieu, favorisant la transmission de certains pathogènes. La FVR, présente dans plusieurs TFCA, peut avoir un impact sanitaire et économique important. Pourtant, son épidémiologie ainsi que le rôle de la faune sauvage, reste mal connue.

Les sessions de piégeages réalisées ont permis de mettre en évidence la présence de 6 espèces de moustiques, dont l'une est un vecteur connu de la FVR. Les résultats obtenus lors de l'analyse de la base de données sérologiques sont compatibles avec un possible rôle de la faune sauvage, dans le maintien, voire l'amplification du virus.

Mots clés : Fièvre de la Vallée du Rift, interface, arbovirose, faune sauvage, zones de conservation transfrontalières

Abstract :

Rift Valley Fever (RVF), a zoonosis caused by a *Phlebovirus*, is transmitted by mosquito bites and probably also through direct contact. It is endemic in sub-Saharan Africa.

The creation of Transfrontier Conservation Areas (TFCAs) has resulted in new types of interfaces between humans, livestock and wildlife appearing. Contact, mostly indirect, can occur at these interfaces, increasing the transmission of a number of pathogens. RVF, which is present in several TFCAs, can potentially have a heavy impact on health and economy. However, its epidemiology, as well as the role played by wildlife is still largely unknown.

Six species of mosquito were capture during the trapping sessions, one of which is a known RVFv vector. The results of the database analysis are compatible with a possible role of wildlife in the maintenance, and possibly the amplification, of the virus.

Keywords : Rift Valley Fever, interface, arbovirus, wildlife, transfrontier conservation areas