

SURVEILLANCE DE L'INFECTION EQUINE A VIRUS WEST NILE EN FRANCE. BILAN 2000-2007 *

**Sylvie Lecollinet¹, Thierry Lefrançois², Benoit Durand³, Agnès Leblond^{4,5},
Gwenaëlle Dauphin⁶, Jocelyn de Goer⁴ et Stephan Zientara¹**

RESUME

La fièvre de West Nile est une virose transmise par les moustiques dont les oiseaux sauvages sont les hôtes amplificateurs et le cheval et l'homme des hôtes accidentels particulièrement sensibles. Le virus avait déjà circulé en France métropolitaine, dans la région de la Camargue entre 1962 et 1965. Après un silence de plus de 35 ans, la maladie a été décrite à nouveau chez le cheval en 2000, dans la région de la grande Camargue. A la suite de cet épisode, la surveillance passive des encéphalomyélites dans l'espèce équine a été renforcée, en particulier dans les départements du pourtour méditerranéen, et a permis d'identifier quatre épisodes distincts de circulation du virus West Nile, associés à des cas cliniques chez le cheval : en Camargue, en 2000 et 2004, dans le Var en 2003 ainsi que dans les Pyrénées-Orientales en 2006. Elle a donc permis de détecter de façon sensible les foyers de circulation et d'amplification intense du virus West Nile dans ces régions et pourrait être renforcée par un protocole de surveillance syndromique dans le but d'améliorer encore la précocité du système d'alerte équin. La situation dans les départements français des Antilles est bien différente, mais la nécessité d'une surveillance du virus s'est imposée très rapidement devant l'extension géographique rapide et la virulence du virus West Nile introduit sur le continent américain : un système actif, faisant appel à des analyses sérologiques régulières de la population équine, a permis de démontrer une circulation virale active en Guadeloupe en 2002 et 2003, sans qu'aucun cas clinique humain ou équin ne soit décrit. Un bilan des résultats de surveillance obtenus en métropole, en Guadeloupe et Martinique entre 2000 et 2007 est dressé.

Mots-clés : Virus West Nile, épidémiologie, France, Antilles, surveillance passive et syndromique.

.../..

* Texte de la communication présentée lors des Journées AEEMA, 22-23 mai 2008

¹ AFSSA LERPAZ, UMR 1161 Virologie INRA, AFSSA, ENVA, 23 avenue du General de Gaulle, 94706 Maisons-Alfort, France

² CIRAD, UR « Contrôle des maladies animales exotiques et émergentes », Domaine de Duclos, Prise d'eau, 97170 Petit Bourg, Guadeloupe, France

³ AFSSA LERPAZ, Unité d'épidémiologie, 23 avenue du General de Gaulle, 94706 Maisons-Alfort, France

⁴ INRA, UR346 d'épidémiologie animale, F63122 Saint Genès Champanelle, France

⁵ Département hippique, ENVL, Université de Lyon, 1 avenue Bourgelat, F69280 Marcy L'Etoile, France

⁶ FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italie

.../..

SUMMARY

West Nile fever is a mosquito-borne virosis involving wild birds as amplifying hosts, and humans and horses as highly susceptible and incidental hosts. Outbreaks of West Nile fever have already been reported in metropolitan France, in the Camargue region from 1962 to 1965. After 35 years without any evidence of viral transmission, West Nile fever has been reported again in 2000 in horses in the Camargue region. Following this outbreak, passive surveillance of equine encephalomyelitis has been reinforced in French departments, particularly in those bordering the Mediterranean. This surveillance led to the identification of 4 distinct outbreaks of West Nile fever, responsible for neurological illnesses in horses, in the Camargue region in 2000 and 2004, in the Var department in 2003 and in eastern Pyrenees in 2006. This equine surveillance system thus allowed sensitive detection of hot-spots of viral amplification in these regions, and could be reinforced by a syndromic surveillance protocol to facilitate earlier detection. The situation in the French West Indies is in many respects different from that in metropolitan France, but the need for West Nile virus surveillance has been underscored by the rapid spread and increased virulence of the virus that was introduced onto the American continent. In this context, an active surveillance system based on regular serological controls of the equine population was useful in demonstrating active viral transmission in Guadeloupe in 2002 and 2003, without any recorded human or equine clinical cases. Results obtained by surveillance in metropolitan France, Guadeloupe and Martinique between 2000 and 2007 are presented.

Keywords : West Nile virus, Epidemiology, France, French West Indies, Passive and syndromic surveillance.



I - INTRODUCTION

Le virus West Nile ou virus du Nil occidental, flavivirus transmis par des moustiques, est intensément étudié et suivi depuis la fin des années 1990, en raison des épidémies/épizooties qu'il a causées dans les pays du pourtour méditerranéen et sur le territoire nord-américain en particulier. Sur ce dernier continent, l'introduction du virus West Nile dans l'état de New York en 1999 a conduit à une dissémination fulgurante du virus aux Etats-Unis et dans les pays voisins. Le virus West Nile a été responsable rien qu'aux Etats-Unis de plusieurs millions d'infections humaines associées à 27 000 cas neurologiques et 1 050 décès ainsi que de plus de 25 000 cas nerveux équins. Deux épidémies importantes ont été observées en Europe à la fin des années 1990, en Roumanie en 1996 (Bucarest) et en Russie en 1999 (Volgograd) avec respectivement 393 cas et 826 cas humains rapportés d'encéphalites, principalement chez des personnes âgées [Tsai *et al.*, 1998 ; Platonov *et al.*, 2001]. La Tunisie a connu une épidémie en

1997, avec 173 patients hospitalisés pour méningite ou encéphalite. Par ailleurs, plusieurs flambées touchant uniquement des chevaux ont été décrites au Maroc en 1996, en Italie en 1998 et en France à partir de 2000 [Murgue *et al.*, 2001].

Le virus West Nile est entretenu et amplifié dans la nature selon un cycle impliquant les oiseaux et les moustiques. Cependant, de nombreuses autres espèces animales, de mammifères ainsi que d'amphibiens et de reptiles peuvent également être infectées après piqûre d'un moustique porteur du virus. L'homme et le cheval sont particulièrement sensibles à l'infection par le virus West Nile [Murgue *et al.*, 2002] et sont donc considérés comme des révélateurs épidémiologiques de la circulation du virus West Nile. Ils constituent cependant des culs-de-sac épidémiologiques pour le virus, la virémie chez ces hôtes étant d'un niveau et d'une durée insuffisantes pour permettre l'infection d'un nouvel arthropode piqueur. L'infection virale peut entraîner chez ces deux espèces des signes

d'atteinte du système nerveux central et/ou périphérique dans 1 à 10% des infections, la majorité des infections étant subcliniques ou inapparentes. L'atteinte nerveuse, caractérisée par des symptômes de type méningo-encéphalomyélite (ataxie, syndrome parétique spontané des membres postérieurs, syndrome appelé « lourdiges » chez le cheval en Camargue, potentiellement associés avec des trémulations musculaires, des fasciculations, de l'atonie, des défauts de proprioception,...) peut être mortelle, avec une létalité associée inférieure à 10% et comprise entre 20 et 57% chez l'homme et le cheval respectivement [Bunning *et al.*, 2002 ; Cantile *et al.*, 2000 ; Zeller et Schuffenecker, 2004]. Les signes nerveux observés chez le cheval ne sont pas pathognomoniques d'une infection à virus West Nile et peuvent être retrouvés lors d'autres infections ou affections nerveuses (encéphalite à Herpès virus de type 1, maladie de Borna, rage, encéphalite à protozoaires, encéphalose hépatique, traumatisme, intoxication,...). Une confirmation d'infection par le virus West Nile nécessite donc le recours au diagnostic de laboratoire.

La confirmation de l'infection peut-être effectuée par l'identification directe du virus ou de son génome ou, de façon indirecte, par titrage des anticorps spécifiquement dirigés contre le virus. La recherche directe nécessite un laboratoire spécialisé de confinement de niveau 3 et doit être effectuée rapidement après le début des symptômes (à cause d'une virémie courte et faible dans l'espèce équine) ou à partir de prélèvements (encéphale en particulier) effectués après décès de l'animal. Elle autorise l'isolement et la caractérisation des souches de virus à l'origine de l'épizootie considérée. La recherche indirecte, plus couramment utilisée, permet la mise en évidence d'anticorps IgM et IgG spécifiques par ELISA à partir de prélèvements de sérum ou de liquide céphalo-rachidien. Les anticorps IgM (anticorps précoces) apparaissent en 7 à 8 jours après infection et se maintiennent pendant 3 mois environ. Les anticorps IgG apparaissent quelques jours après les IgM mais persistent pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Les réactions croisées IgM et surtout IgG entre flavivirus sont classiquement décrites et peuvent être sources d'erreur d'interprétation [Dauphin et Zientara, 2007]. Des tests de confirmation avec la méthode de référence de séroneutralisation des plages de lyse sont donc nécessaires, tout particulièrement en zone de cocirculation de plusieurs flavivirus.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement efficace contre la fièvre West Nile. Une

prophylaxie médicale, reposant sur l'utilisation de vaccins (inactivés : West Nile-Innovator®, FortDodge ; vaccin ADN : West Nile-Innovator® DNA, FortDodge ; vaccin recombinant sur la base du virus canarypox : Recombitek®, Merial ; vaccin chimérique à partir du flavivirus de la fièvre jaune : Chimerivax®, Intervet), n'est autorisée que dans l'espèce équine et qu'aux Etats-Unis. La lutte contre les infections à virus West Nile en France et en Europe plus généralement doit donc s'appuyer sur d'autres moyens de prévention, qui font appel à l'éducation des personnes exposées (mesures de réduction des gîtes larvaires de moustiques, mesures individuelles visant à réduire l'exposition aux moustiques adultes par le port de vêtements de protection et l'utilisation de produits insecticides) ainsi qu'à une surveillance active et/ou passive à plusieurs niveaux du cycle de transmission du virus West Nile : les oiseaux, les équidés et l'homme (voire les moustiques).

Cette surveillance vise à détecter précocement toute circulation virale et prendre ainsi des mesures appropriées d'information, de prévention et de lutte. Elle est animée et réalisée en France par les acteurs de la santé humaine et vétérinaire : la Direction générale de l'alimentation (DGAI), la Direction générale de la santé (DGS), l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), le Centre national de référence (CNR) des arbovirus de l'Institut Pasteur, l'Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen (EID-Méditerranée), le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD), les laboratoires départementaux d'analyses vétérinaires (LDAV) et l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS). Elle repose *a minima* sur des systèmes de surveillance passive, basés sur le diagnostic clinique d'infections à virus West Nile chez l'homme ou les chevaux pendant la période à risque (de juin à octobre en zone tempérée de l'hémisphère nord), ou sur l'investigation des mortalités aviaires. La surveillance passive peut être renforcée de mesures actives nécessitant le développement de réseaux spécifiques d'épidémiologie pour le suivi sérologique régulier de sentinelles aviaires (oiseaux captifs, volailles domestiques ou oiseaux sauvages identifiés) ou équines. Cette surveillance active, plus coûteuse, est souvent réservée aux régions d'Europe où des foyers d'infection à virus West Nile ont été relevés ou dans des zones présentant un risque de circulation du virus West Nile de par leurs caractéristiques géographiques (deltas, zones fréquemment immergées,...). Elle

a été appliquée chez les oiseaux (canards appelants, volaille) de 2001 à 2007 en France métropolitaine dans certains départements du pourtour méditerranéen. Elle est toujours en place en Guadeloupe, mais seulement pour l'espèce équine.

A la suite de la réapparition du virus West Nile en Camargue en août 2000, une surveillance passive de l'infection équine à virus West Nile a été mise en place dans le Sud de la France. En raison de la forte extension du virus West Nile

sur le continent américain à partir de 1999 et des trajets de migration des oiseaux entre le nord et le sud du continent, une surveillance active chez le cheval a été initiée dans les départements français des Antilles à partir de 2002 et est toujours maintenue en Guadeloupe. Le bilan de ces sept dernières années de surveillance de la circulation du virus West Nile dans l'espèce équine pour la France métropolitaine et les deux départements de la Guadeloupe et de la Martinique est présenté.

II - MATERIEL ET METHODES

1. PROTOCOLE DE SURVEILLANCE DE L'INFECTION EQUINE A VIRUS WEST NILE EN FRANCE

La surveillance de l'infection équine à virus West Nile en France s'intègre dans un réseau de surveillance beaucoup plus large, incluant volets humain, équin, aviaire et entomologique (voir article de J. Hars). La mise en évidence d'une circulation du virus West Nile dans l'espèce équine est révélatrice d'un niveau élevé de circulation et d'amplification du virus West Nile, pouvant représenter un danger en termes de santé animale (chez le cheval) et humaine.

Une surveillance clinique passive est assurée sur l'ensemble du territoire français grâce à la déclaration obligatoire des suspicions d'encéphalites équines par les vétérinaires sanitaires auprès des Directions départementales des services vétérinaires (DDSV) en application de l'arrêté ministériel du 27 juillet 2004. La fièvre West Nile, en tant que méningo-encéphalomyélite virale des équidés, est en effet inscrite sur la liste des maladies réputées contagieuses en France dont la liste figure à l'article D. 223-21 du code rural. Cette surveillance repose sur une sensibilisation particulière et une formation des vétérinaires praticiens équins à la sémiologie, au diagnostic et à la surveillance de l'infection à virus West Nile (par exemple, en 2000, sensibilisation des vétérinaires praticiens équins de la zone Camargue par les DDSV du Gard, de l'Hérault et des Bouches-du-Rhône ; en 2004, distribution d'une plaquette d'information destinée aux vétérinaires sanitaires).

Cette surveillance passive a été complétée en France métropolitaine d'une surveillance active en 2001, 2002 et 2003, à la suite de l'épisode de 2000 en Grande Camargue. Cette

surveillance active s'est appuyée sur le suivi sérologique régulier d'une cohorte d'une centaine de chevaux et s'inscrivait dans le cadre d'un projet de recherche financé par l'établissement public des Haras nationaux et regroupant des équipes de l'Ecole nationale vétérinaire de Lyon, du CIRAD, de la DDSV du Gard, de l'Institut Pasteur, de l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées et de l'AFSSA. Cette surveillance n'a pas pu être reconduite par la suite.

Une surveillance active a également été instaurée en Guadeloupe et Martinique en 2002 et 2003 et a concerné une bonne proportion de la population équine de ces deux îles puisqu'entre 350 et 500 chevaux ont été soumis à des prélèvements. Après la mise en évidence de la circulation du virus West Nile en Guadeloupe entre juillet 2002 et janvier 2003, cette surveillance a été reconduite en Guadeloupe selon un rythme annuel dans des clubs hippiques localisés dans des zones à risque de circulation du virus West Nile (Baie Mahault, Marie Galante, Petit Bourg, Sainte Rose et Abymes ex St Anne) et concerne un effectif plus réduit d'une soixantaine de chevaux séronégatifs. Des enquêtes annuelles ont aussi été conduites en Martinique sur 250 chevaux jusqu'en 2005.

2. METHODES DIAGNOSTIQUES

Le recours au diagnostic de laboratoire est indispensable pour confirmer ou infirmer une infection à virus West Nile. Dans le cadre de la surveillance passive et active de l'infection à virus West Nile chez le cheval en France, essentiellement le diagnostic indirect sérologique a été utilisé.

Les prélèvements biologiques ont fait l'objet d'une analyse systématique par ELISA IgG, permettant de mettre en évidence un contact, récent ou ancien, avec le virus West Nile. La spécificité des anticorps IgG pour le virus West Nile a été confirmée sur certains sérums par la méthode de référence de séroneutralisation des plages de lyse au CNR des Arbovirus. De plus, les sérums positifs en IgG ont été analysés par ELISA IgM (ELISA de capture avec des réactifs provenant de surnageants de culture cellulaire infectée par le virus West Nile et fournis par le CNR des Arbovirus), afin de dater l'infection à virus West Nile : les anticorps IgM sont en effet des marqueurs précoces d'une infection à virus West Nile.

Toutes les analyses ELISA ont été assurées par le laboratoire de référence vétérinaire, l'AFSSA Lerpaz en partenariat avec le CNR des Arbovirus jusqu'en 2004, date à laquelle l'ELISA IgG a pu être implanté dans les trois LDAV du Gard, de l'Hérault et des Bouches-du-Rhône. L'implantation de la technique de l'ELISA IgG West Nile a été facilitée par la commercialisation en 2004 d'un kit ELISA IgG indirect (IdVet), et un ELISA de compétition

(IdVet) vient depuis 2008 compléter la trousse de kits diagnostiques à disposition des LDAV. Un ELISA d'inhibition, développé par le CIRAD Guadeloupe pour la détection des anticorps sériques dans l'espèce cheval en particulier [Blitvich *et al.*, 2003] a été utilisé par le CIRAD lors des enquêtes successives en Guadeloupe. Les prélèvements trouvés positifs en IgG West Nile sont adressés à l'AFSSA Lerpaz pour confirmation et recherche des IgM West Nile.

La sensibilité et la spécificité des techniques diagnostiques utilisées se sont avérées satisfaisantes (98% de sensibilité, 99% de spécificité). De plus, la constitution du réseau de LDAV formés à la technique de l'ELISA IgG West Nile et le protocole de confirmation entre l'AFSSA Lerpaz et le CNR des Arbovirus a permis d'assurer une bonne rapidité et fiabilité des résultats sérologiques obtenus.

Une recherche directe des acides nucléiques viraux a pu être parfois réalisée par le CNR des Arbovirus grâce à une technique de polymérisation en chaîne (PCR) sur des tissus nerveux prélevés après la mort de l'animal.

III - RESULTATS

Quatre épisodes de fièvre West Nile ont été décrits en France métropolitaine depuis 2000, dont deux en Camargue. Les derniers cas équins français avaient été rapportés dans cette même région de la Camargue en 1965, avec entre 1962 et 1965 la description d'environ 80 cas cliniques équins associés à 25 morts [Murgue *et al.*, 2001].

1. LES FOYERS CAMARGUAIS DE 2000 ET 2004

Après un silence de plus de 35 ans, la maladie a été décrite à nouveau chez le cheval en 2000, dans la région de la grande Camargue [Murgue *et al.*, 2001]. Un foyer d'infection à virus West Nile a été déclaré après l'observation de troubles nerveux persistants sur deux chevaux situés dans la commune de Lansargues (Hérault) fin août 2000 et le diagnostic de certitude d'infection à virus West Nile, combinant la détection d'anticorps IgM dans les sérums de ces deux chevaux et la mise en évidence du génome viral par PCR dans leurs encéphales. Entre septembre et décembre 2000, sur 131 suspicions (chevaux

présentant des symptômes nerveux), ont été identifiés 76 cas présentant des signes cliniques compatibles associés à une réaction positive en ELISA. Sur ces 76 cas, 58 chevaux présentaient des anticorps IgM dirigés contre le virus West Nile, en plus d'anticorps IgG (cas confirmés), et 18 présentaient seulement des anticorps IgG (cas probables). Vingt et un décès furent recensés, avec un taux de mortalité plus important pendant les mois de septembre et octobre que dans la deuxième moitié de l'épizootie.

Une importante enquête sérologique a été menée entre septembre et novembre 2000 par l'AFSSA Lerpaz en collaboration avec la DGAI et les DDSV des trois départements concernés par l'épizootie (Gard, Hérault, Bouches-du-Rhône) sur 5 133 équidés situés dans un rayon de 10km autour des cas confirmés. Elle a permis de mettre en évidence un taux de séroprévalence IgG (anticorps qui signent un contact ancien ou récent avec le virus) de 8,5% (n=428), près de la moitié (42%, n=248) des animaux positifs en IgG étant également positifs en IgM (anticorps qui ne persistent que quelques mois et révèlent une infection

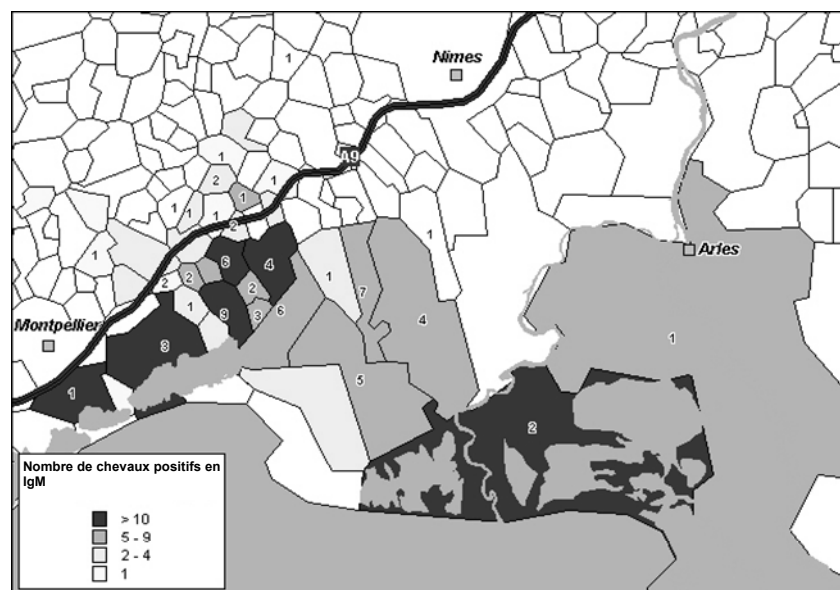
récente) (figure 1) [Durand *et al.*, 2002]. Une hypothèse sur l'amplification virale a pu être émise à cette occasion : le virus se serait maintenu dans les zones marécageuses grâce à un cycle entre les oiseaux aquatiques et les moustiques des marais (*Culex modestus*), puis

des espèces d'oiseaux autochtones (passereaux) auraient pris le relais avec d'autres espèces de moustiques (tel que *Culex pipiens*), permettant ainsi la dissémination du virus vers les zones urbaines et périurbaines [Chevalier *et al.*, 2002].

Figure 1

Localisation des chevaux ayant présenté des IgM dirigées contre le virus West Nile au cours de l'enquête sérologique réalisée en 2000 dans les départements du Gard, de l'Hérault et des Bouches-du-Rhône [B. Durand].

Chiffres : nombre d'écuries avec au moins un animal positif en IgM.



La surveillance active réalisée par suivi sérologique d'une cohorte de chevaux en 2001, 2002 et 2003 a démontré la persistance de la circulation virale les années qui ont suivi ce foyer, sans qu'aucun cas nerveux équin ne soit imputable à une infection à virus West Nile durant ces trois années. Des conversions sérologiques ont pu ainsi être mises en évidence, sept entre décembre 2000 et décembre 2001 (n=149) et trois entre décembre 2001 et décembre 2002 (n=214) [Bicout *et al.*, 2003].

Entre fin août et novembre 2004, le virus a été à nouveau responsable de cas nerveux chez les chevaux dans la région de la petite Camargue : 57 suspicions cliniques, 32 cas confirmés (sérums positifs en anticorps IgM West Nile ou encéphales positifs pour le génome viral par PCR), dont sept décès, ont

été rapportés chez les chevaux [Zeller *et al.*, 2004]. Le réseau de surveillance active aviaire a permis lors de cet épisode la détection de la première séroconversion aviaire un mois avant les suspicions cliniques équines, démontrant l'intérêt de ce système de surveillance en terme de précocité.

En conclusion, la surveillance équine en Camargue a permis de démontrer la présence d'une circulation virale persistante entre 2000 et 2002, avec un nombre non négligeable de cas cliniques équins associés en 2000 et 2004. Les cas équins sont apparus, pour tous ces épisodes, entre août et novembre, avec un pic en août et septembre. Aucun cas humain n'a par contre été détecté en Camargue entre 2000 et 2007.

2. LES AUTRES FOYERS DE METROPOLE : VAR EN 2003 ET PYRENEES-ORIENTALES EN 2006

En 2003, cette fois dans le département du Var (Fréjus et environs), sept cas cliniques (aucun décès) ont été rapportés chez l'homme et ont constitué la première description de cas cliniques chez l'homme depuis 1964 [Del Giudice *et al.*, 2004]. Ces patients résidaient dans l'Est du Var et ont présenté leurs premiers symptômes dans les deux dernières semaines d'août : trois présentant des symptômes nerveux, les quatre autres ayant souffert d'un syndrome pseudo-grippal. Début octobre 2003, la surveillance des encéphalites équines a permis d'identifier trois cas équins confirmés et un cas équin probable dans l'Ouest du Var. Les symptômes de ces chevaux sont survenus au cours du mois de septembre (semaines 38 et 39) [AFSSA, 2004]. Une étude sérologique, effectuée dans le Var en 2003 par l'AFSSA Lerpaz et la DDSV

du Var sur 906 équidés présents dans les centres équestres dans un rayon de moins de 30 km des cas équins confirmés, a révélé un taux de séroprévalence en IgG important : 34% (n=306) [Durand *et al.*, 2005]. Cependant, seuls 7,5% des animaux positifs en IgG étaient également positifs en IgM (n=23). Ces chiffres et l'analyse des données d'enquête ont suggéré une circulation ancienne du virus dans le département du Var. Par ailleurs, l'analyse géographique des données de sérologie a montré une forte corrélation entre le taux de séroprévalence IgG dans les écuries et la proximité de ces écuries avec deux « Zones d'Importance pour la Conservation des Oiseaux », sites de passage ou de nidification privilégiés d'oiseaux migrateurs (figure 2). Ces résultats suggèrent que de telles zones de surface restreinte (quelques km²) pourraient constituer un réservoir écologique favorable à une circulation localisée du virus West Nile.

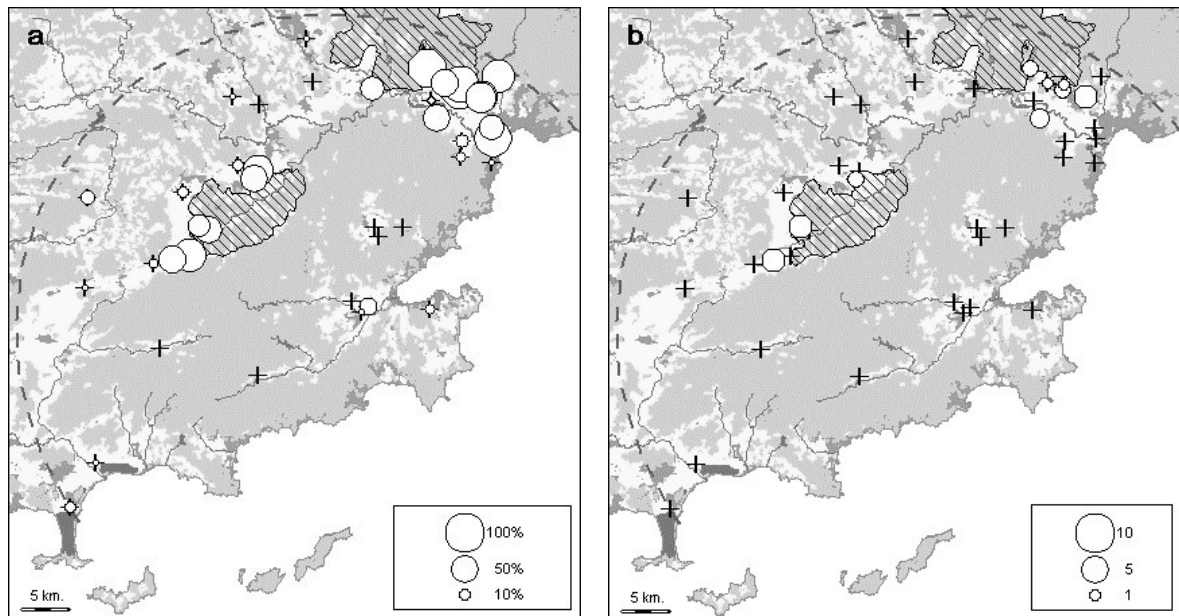
Figure 2

Séroprévalence IgG (a) et nombre de chevaux présentant des IgM anti-WN (b) au cours de l'enquête sérologique réalisée en 2003 dans le département du Var [Durand *et al.*, 2005].

Zones hachurées : zones d'importance pour la conservation des oiseaux (zones hachurées).

Croix : localisation des écuries testées.

Tirets : limite de la zone d'enquête.



Le virus West Nile semble trouver un écosystème favorable pour son amplification sur une bonne partie du pourtour méditerranéen, puisqu'en 2006, cinq cas équins associés à un décès ont pu être observés dans le département des Pyrénées-Orientales dans les environs d'Argelès-sur-Mer

(figure 3). La modélisation du risque West Nile sur la côte méditerranéenne réalisée par Pradier *et al.*, qui se base sur l'étude de la structure du paysage, indiquait d'ailleurs que cette région pouvait constituer une zone à risque élevé de circulation du virus West Nile [Pradier *et al.*, 2008] (voir discussion).

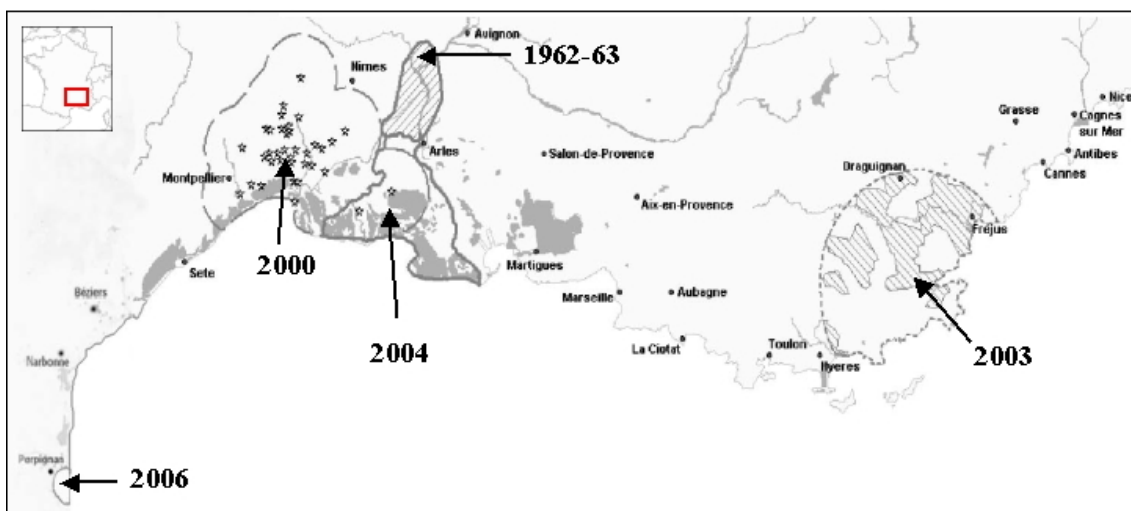
Figure 3

Localisation des foyers récents de virus West Nile en métropole [B. Durand].

Zones hachurées : communes où des IgG positives ont été observées.

Zones grisées: étangs.

Lignes discontinues: zones où des enquêtes sérologiques ont été effectuées.



2. LES DEPARTEMENTS FRANÇAIS DES ANTILLES : CIRCULATION AVEREE DU VIRUS EN 2002-2003

Une surveillance de la circulation du virus West Nile a été mise en œuvre dans les départements français des Antilles à partir de 2002-2003, à la suite de la propagation importante du virus West Nile, après son introduction aux Etats-Unis en 1999, vers les pays d'Amérique centrale et du Sud (îles Caïman en 2001, Mexique, République dominicaine et Jamaïque en 2002).

Des études sérologiques menées en juillet 2002, janvier 2003, juillet 2003 et août 2004 par le CIRAD Guadeloupe, l'AFSSA Lerpaz et le CNR des Arbovirus, sur des chevaux résidant en Guadeloupe ont révélé la présence d'IgG spécifiques du virus West Nile chez respectivement 2,7% (n=10/360), 50% (n=68/136 dans des clubs ayant eu des chevaux positifs en IgG lors de l'enquête

précédente), 20,6% (n=94/487) et 16,2% (n=70/431) d'entre eux [Lefrancois *et al.*, 2005]. L'augmentation significative des taux de séroprévalence IgG entre juillet 2002 et janvier 2003 a permis d'objectiver, de façon indirecte, la circulation du virus West Nile en Guadeloupe dans cet intervalle de temps. Depuis cette date et jusqu'en juillet 2007, aucune séroconversion n'a été observée sur les chevaux en Guadeloupe. Le système de surveillance active mis en place précocement en Guadeloupe a permis de mettre en lumière une circulation virale de grande ampleur en Guadeloupe, sans qu'aucun cas clinique n'ait pu être attribué à une infection par le virus West Nile ni chez les chevaux, ni chez les oiseaux, ni chez l'homme entre 2002 et 2007.

En Martinique, une enquête sérologique a été organisée en juin 2003 : sur les 363 sérums analysés, seul un cheval présentait des anticorps IgG dirigés contre le virus West Nile en l'absence d'IgM. Ce cheval ayant vécu en

Guadeloupe jusqu'en décembre 2002, il est très probable que son infection par le virus West Nile ait été contractée en Guadeloupe, avant son arrivée en Martinique. Depuis cette date, aucune preuve de circulation du virus

West Nile n'a été apportée malgré des enquêtes annuelles jusqu'en 2005. La Martinique semble donc encore épargnée par la dispersion du virus West Nile [Dauphin *et al.*, 2004].

IV - DISCUSSION

L'épidémiologie de l'infection à virus West Nile étant encore très partiellement connue, la plupart des flambées épidémiques restent imprévisibles et difficiles à contrôler. De plus, la gravité potentielle du tableau clinique associé aux infections à virus West Nile rend indispensable l'établissement d'un réseau de surveillance sensible et précoce permettant d'informer en temps réel les acteurs du réseau de santé animale et humaine. Une des particularités du système de surveillance mis en place en France métropolitaine de 2000 à 2007 était d'associer une surveillance active par suivi sérologique de sentinelles aviaires (la surveillance active équine n'ayant été maintenue que de 2001 à 2003) et passive (détection des cas cliniques équins et humains, surveillance des mortalités d'oiseaux sauvages via le réseau SAGIR). En couplant ces différentes méthodes, les chances de détecter précocement toute circulation virale sont augmentées. Cependant, la surveillance active est une solution coûteuse, particulièrement lorsque l'incidence de la maladie surveillée est faible comme dans le cas de l'infection à virus West Nile. Dans le rapport de l'AFSSA 2004 sur la surveillance du virus West Nile en France, les calculs d'effectifs de sentinelles équines à surveiller pour une détection d'un taux de séroconversion moyen de 2-3% (pour comparaison en Camargue en 2000, dans la zone de 10km autour des cas équins confirmés, environ 4% de la population équine présentait des IgM contre le virus West Nile) indiquaient qu'il était nécessaire de réaliser un nombre non négligeable d'analyses sérologiques, à savoir 1400 analyses avec un rythme bimensuel ou 700 analyses avec un rythme mensuel de prélèvements entre mai et novembre pour une zone de 1000km². Ainsi, dans le cas de l'infection à virus West Nile en France métropolitaine, les coûts induits par ce type d'approche ont été jugés disproportionnés en regard du risque pour la santé publique dans la situation épidémiologique actuelle [AFSSA, 2004]. La surveillance active équine s'est par contre révélée très efficace en Guadeloupe, permettant l'identification d'une circulation virale en

l'absence de cas clinique humain ou équin associé.

La surveillance des cas cliniques équins, qui repose sur la vigilance des propriétaires équins et des vétérinaires praticiens présente beaucoup d'intérêt, la population équine étant généralement hautement médicalisée et peu mobile et la réalisation de prélèvements sanguins étant techniquement aisée. La maladie de West Nile étant une maladie réputée contagieuse, le vétérinaire sanitaire est tenu de prendre des dispositions (déclaration de la suspicion aux services vétérinaires, réalisation de prélèvements), en cas de suspicion de maladie de West Nile chez un cheval. La surveillance équine passive renforcée dans le Sud de la France en 2000 a permis d'identifier 4 épisodes distincts de circulation du virus West Nile : en Camargue, en 2000 et 2004, dans le Var en 2003 ainsi que dans les Pyrénées-Orientales en 2006. Elle paraît suffisamment sensible pour détecter un niveau élevé d'amplification virale pouvant être associé à des cas d'infection West Nile chez l'homme, mais n'autorisera probablement pas toujours une anticipation suffisante du risque pour l'homme : en effet, les cas cliniques humains dans le Var en 2003 ont été observés de façon contemporaine aux cas cliniques équins. La surveillance passive pourrait donc être judicieusement complétée par un programme de surveillance syndromique. L'objectif fondamental d'un système de surveillance syndromique est d'identifier des agrégats de malades avant même de disposer d'une confirmation du diagnostic par le laboratoire [Buehler *et al.*, 2004 ; Henning *et al.*, 2004]. L'analyse rétrospective de l'épizootie de 2004 en Camargue a montré que la surveillance syndromique des chevaux aurait permis de fournir une alerte quatre semaines avant le début de la période épizootique. Ce délai est suffisant pour permettre aux autorités sanitaires la mise en œuvre d'actions de démoustication ciblées dans les zones à risque [Leblond *et al.*, 2007a]. Le programme en cours en France, piloté par A. Leblond et en cours d'évaluation, fait appel à un

système électronique de surveillance des syndromes nerveux et de recueil des données cliniques chez le cheval (plateforme S2IAP pour « Surveillance des Syndromes Infectieux et Alerte Précoce ») et un réseau de huit vétérinaires équins formés. La sensibilité et la qualité de l'information fournie par cette approche devront être évaluées.

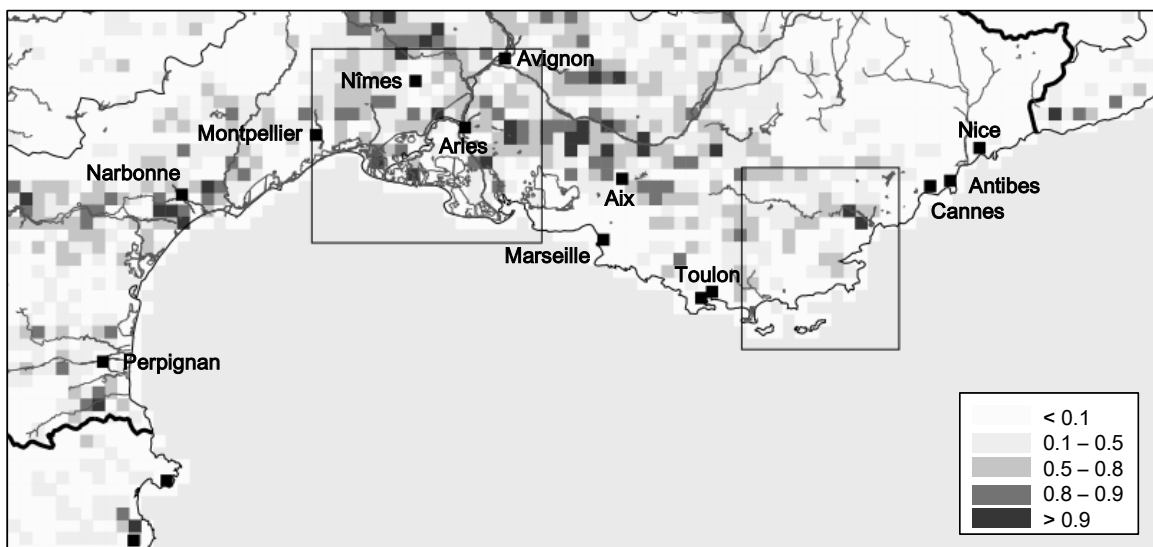
La surveillance des cas cliniques équins a permis d'observer la réapparition du virus West Nile sur le territoire camarguais après plus de 35 ans de silence, mais ne permet pas de comprendre l'origine de cette réapparition. Les épisodes récents peuvent être liés à une ré-émergence d'un virus ayant circulé à bas bruit dans la région camarguaise. Les facteurs ayant conditionné l'amplification de la circulation virale en 2000 ou 2004 devraient alors être déterminés et les mécanismes ayant participé à la persistance éventuelle durant l'hiver investigués. Le virus a également pu être réintroduit en Camargue par des oiseaux migrateurs, puis amplifié au sein d'un réservoir aviaire local, suivi d'un passage à un hôte révélateur, en l'occurrence le cheval. L'apparition de ces foyers reste un phénomène rare au regard du nombre considérable d'oiseaux qui migrent tous les ans depuis les régions endémiques (Afrique, bassin

méditerranéen en particulier). L'émergence de cette infection nécessite en effet la convergence de conditions écologiques favorables à l'amplification du virus : facteurs climatiques, présence d'oiseaux infectés, de moustiques ornithophiles et mammophiles, d'hôtes amplificateurs et d'hôtes accidentels dans la même région géographique.

En plus des études sérologiques et cliniques ayant permis l'identification de foyers en région Camargue, des études visant à identifier des facteurs environnementaux susceptibles de favoriser cette ré-émergence ont été entreprises [Leblond *et al.*, 2005 ; Leblond *et al.*, 2007b]. Outre la composition des biotopes, en particulier de biotopes favorables à la présence d'oiseaux et de moustiques, la structure du paysage semble être un élément déterminant pour l'intensité des contacts hôtes-vecteurs et donc l'existence d'un risque de circulation du virus [Pradier *et al.*, 2008]. Une carte de risque de circulation enzootique du virus a été publiée récemment et des études complémentaires sont encore nécessaires pour améliorer et valider cette prédiction (figure 4). A terme, ces travaux devraient permettre d'améliorer l'efficacité de la surveillance.

Figure 4

Carte de prédiction du risque de circulation enzootique du virus de West Nile sur les côtes méditerranéennes françaises [S. Pradier]



V - CONCLUSION

Les sept années de surveillance équine en France métropolitaine ont démontré l'existence d'une circulation faible du virus West Nile dans les départements du pourtour méditerranéen, avec une circulation qui a pu être visualisée en Camargue pendant plusieurs années consécutives (2000-2002). Elles ont souligné

l'intérêt d'un système de surveillance passif dans l'espèce équine. Dans les départements français des Antilles, aucun cas clinique équin ou humain n'a été rapporté ; pourtant le virus a bien été présent en Guadeloupe, sa circulation n'ayant pu être objectivée que par l'organisation d'une surveillance active équine et aviaire.

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSA. Rapport sur la surveillance de l'infection à virus West Nile en France. 54 pages, 2004.
- Bicout D., Leblond A., Heng M.A., Durand B., Zientara S., Durand J.P., Sabatier P. - Analysis of seroprevalence among horses in an endemic area of West Nile disease, Camargue, France. *10th International Symposium for Veterinary Epidemiology and Economics Vina del Mar, Chile*, 4p, 2003.
- Blitvich B.J., Marlenee N.L., Hall R.A., Calisher C.H., Bowen R.A., Roehrig J.T., Komar N., Langevin S.A., Beaty B.J. - Epitope-blocking enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of serum antibodies to west nile virus in multiple avian species. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, **41**, 1041-1047.
- Buehler J.W. - Review of the 2003 National Syndromic Surveillance Conference-- lessons learned and questions to be answered. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2004, **53** Suppl, 18-22.
- Bunning M.L., Bowen R.A., Cropp C.B., Sullivan K.G., Davis B.S., Komar N., Godsey M.S., Baker D., Hettler D.L., Holmes D.A., Biggerstaff B.J., Mitchell C. - Experimental infection of horses with West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 380-386.
- Cantile C., Di Guardo G., Eleni C., Arispici M. - Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. *Equine Vet. J.*, 2000, **32**, 31-35.
- Chevalier V., Durand B., Gerbier G., Babinot M., Michel J.F., Toure I., Zientara S. - Analyse spatiale de l'épizootie d'infection à virus West Nile chez les chevaux de Camargue en 2000 : résultats et perspectives. *Epidémiol. et Santé anim.*, 2002, **42**, 123-131.
- Dauphin G., Zientara S. - West Nile virus : recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine*, 2007, **25**, 5563-5576.
- Dauphin G., Zientara S., Zeller H., Murgue B. - West Nile : worldwide current situation in animals and humans. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 2004, **27**, 343-355.
- Del Giudice P., Schuffenecker I., Vandebos F., Counillon E., Zellet H. - Human West Nile virus, France. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, **10**, 1885-1886.
- Durand B., Chevalier V., Pouillot R., Labie J., Marendat I., Murgue B., Zeller H., Zientara S. - West Nile virus outbreak in horses, southern France, 2000 : results of a serosurvey. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 777-782.
- Durand B., Dauphin G., Labie J., Zeller H., Zientara S. - Résultats d'une enquête sérologique sur l'infection à virus West Nile chez les équidés dans le Var, en 2003. *Environnement, Risques & Santé*, 2005, **4**, 114-118.
- Henning K.J. - What is syndromic surveillance? *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2004, **53** Suppl, 5-11.
- Leblond A., Zientara S., Chadoeuf J., Comby N., Heng M.A., Sabatier P. - Prévalence de l'infection par le virus West Nile chez le cheval en Camargue. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 2005, **156**, 77-84.
- Leblond A., Hendrikx P., Sabatier P. - West Nile virus outbreak detection using

- syndromic monitoring in horses. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2007a, 7, 403-410.
- Leblond A., Sandoz A., Lefebvre G., Zeller H., Bicout D. - Remote sensing-based identification of environmental risk factors associated with West Nile Virus circulation in Camargue, France. *Prev. Vet. Med.*, 2007b, 79, 20-31.
- Lefrançois T., Blitvich B.J., Pradel J., Molia S., Vachier N., Pallavicini G., Marlenee N.L., Zientara S., Petitclerc M., Martinez D. - West Nile virus surveillance, Guadeloupe, 2003-2004. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, 11, 1100-1103.
- Murgue B., Murri S., Zientara S., Durand B., Durand J.P., Zeller H. - West Nile outbreak in horses in southern France, 2000 : the return after 35 years. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, 7, 692-696.
- Murgue B., Zeller H., Deubel V. - The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe and Asia. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 2002, 267, 195-221.
- Platonov A.E., Shipulin G.A., Shipulina O.Y., Tyutyunnik E.N., Frolochkina T.I., Lanciotti R.S., Yazyshina S., Platonova O.V., Obukhov I.L., Zhukov A.N., Vengerov Y.Y., Pokrovskii V.I. - Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, 7, 128-132.
- Pradier S., Leblond A., Durand B. - Land cover, landscape structure, and West Nile virus circulation in southern France. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2008, 8, 253-263.
- Tsai T.F., Popovici F., Cernescu C., Campbell G.L., Nedelcu N.I. - West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet*, 1998, 352, 767-771.
- Zeller H., Zientara S., Hars J., Languille J, Mailles A, Tolou H, Paty MC, Schaffner F, Armengaud A, Gaillan P, Legras JF, Hendrikx P. West Nile outbreak in horses in Southern France : September 2004. *Euro surveillance*, 2004, 9, 50-51.
- Zeller H.G., Schuffenecker I. - West Nile virus : an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2004, 23, 147-156.



Remerciements

Nous remercions les LDAV du Gard, de l'Hérault et des Bouches-du-Rhône, les DDSV de ces trois départements ainsi que les DDSV du Var et des Pyrénées-Orientales, le CNR des Arbovirus (Institut Pasteur de Lyon et Institut Pasteur de Paris depuis mai 2008) et tous les autres acteurs de la surveillance du virus West Nile en France. Un grand merci à Jennifer Richardson pour sa relecture attentive de l'article.