

INDICATION ET LIMITES DE LA FONCTION SENTINELLE : EXEMPLE DE LA FIEVRE DU NIL OCCIDENTAL EN FRANCE *

Sylvie Lecollinet,¹ Jean Hars², Thierry Lefrançois³,
Benoît Durand⁴ et Stephan Zientara¹

RESUME

La fièvre du Nil Occidental est une infection zoonotique, causée par un virus de la famille des *Flaviviridae*, le virus West Nile (WN) et transmise principalement par des moustiques infectés. Elle peut se traduire chez l'homme et le cheval par une atteinte nerveuse avec des signes d'atteinte du type méningo-encéphalomyélite (1-10% cas). De nombreux foyers récents à virus WN illustrent l'importance de l'organisation d'une surveillance continue et efficace de cette infection, afin de limiter, par des mesures appropriées d'information et de prévention, la survenue des cas neuro-invasifs chez l'homme et le cheval. Parmi les outils de surveillance disponibles, le suivi sérologique régulier de sentinelles animales (aviaires ou équines), ou surveillance active, vient renforcer les systèmes passifs (cliniques). Elle a été appliquée dans des espèces aviaires (canards appelants, volailles) de 2001 à 2007 en France métropolitaine dans les départements du pourtour méditerranéen. Elle est toujours en place en Guadeloupe, mais seulement dans l'espèce équine. A partir de ces quelques exemples français, nous précisons dans cet article la fonction sentinelle appliquée à la fièvre du Nil Occidental et envisageons les intérêts et limites de cette surveillance active.

Mots-clés : Virus West Nile, surveillance active, sentinelles aviaires et équines, France métropolitaine, Guadeloupe.

SUMMARY

West Nile fever is a zoonotic infection, caused by the West Nile virus (WNV), a virus of the *Flaviviridae* family. Its transmission takes place mostly through mosquito bites. It can lead to neurological disorders in humans and horses, with clinical symptoms of meningo-encephalitis (1-10% of cases). Numerous outbreaks observed recently have highlighted the importance of organizing a permanent and efficient surveillance system for WNV infection by appropriate information and intervention, in order to limit the number of neuro-invasive cases in humans and horses. Among surveillance tools, serological surveys (active surveillance) of sentinel animals (avian or equine) were carried out to strengthen basic passive surveillance (clinical surveillance). Active surveillance was implemented in avian species (call ducks and domestic poultry) from 2001 to 2007 in some of the departments on the French Mediterranean coastline. Horse sentinels were maintained in Guadelup since 2002. Starting from these two examples, we attempt to specify the sentinel function for WNV surveillance and to characterize the main benefits to be expected and the limitations of active surveillance.

Keywords: West Nile virus, Active surveillance, Avian and equine sentinels, Metropolitan France, Guadelup.



* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA-AESA, 4-5 juin 2009
¹ AFSSA LERPAZ, UMR 1161 Virologie INRA, AFSSA, ENVA, 23 avenue du General de Gaulle, 94706 Maisons-Alfort (France)

² Office national de la chasse et de la faune sauvage, Unité sanitaire de la faune, 5 Allée de Bethléem, 38610 Gières (France)

³ CIRAD, UR "contrôle des maladies animales exotiques et émergentes", Domaine de Duclos, Prise d'eau, 97170 Petit Bourg, Guadeloupe (France)

⁴ AFSSA LERPAZ, Unité d'épidémiologie, 23 avenue du General de Gaulle, 94706 Maisons-Alfort (France)

I - INTRODUCTION

La fièvre du Nil Occidental est une infection zoonotique, causée par un virus de la famille des *Flaviviridae*, le virus West Nile (WN) et transmise principalement par des moustiques infectés. Elle peut se traduire chez l'homme et le cheval par une atteinte nerveuse avec des signes d'atteinte du type méningo-encéphalomyélite (1-10% cas). Cette maladie était déjà décrite en Europe dans les années 60, au Portugal et en France métropolitaine en Camargue.

Un regain d'intérêt pour cette maladie longtemps négligée a fait suite à la description de plusieurs épidémies et épizooties ces 15 dernières années : à la fin des années 1990, outre l'introduction et la progression spectaculaire du virus WN sur le continent américain, qui a entraîné plus de 29 000 cas chez l'homme associés à 1 157 décès, et pas moins de 25 000 cas équins, des épidémies importantes sont rapportées en Europe (Roumanie en 1996, Russie en 1999) [Tsai *et al.*, 1998 ; Platonov *et al.*, 2001]. Puis, des épisodes irréguliers de circulation du virus WN, associés à des cas cliniques chez le cheval, ont été décrits principalement en Italie et en France (dans les régions de la Toscane en 1998, en Camargue en 2000 et 2004, dans le Var en 2003 et dans les Pyrénées orientales en 2006) [Murgue *et al.*, 2001]. Les années 2008 et 2009 se sont caractérisées par une intensification de la circulation du virus WN en Europe, avec quatre pays signalant des cas d'infection neuro-invasive : l'Italie, la Roumanie, la Hongrie et l'Autriche (uniquement en 2008 pour ce dernier pays). En Roumanie, où le virus semble trouver une niche écologique favorable à son maintien selon un mode enzootique, trois cas en 2008 et deux cas en 2009 ont été décrits à Bucarest ou dans la région du delta du Danube. En Autriche, le virus a été détecté pour la première fois en 2008 sur trois oiseaux et aurait été introduit par des oiseaux en provenance de Hongrie. Le virus WN avait effectivement été identifié en Hongrie dès 2003-4. La première émergence significative en Hongrie a eu lieu en 2008, avec au final 19 cas

humains recensés, 18 cas équins confirmés et de nombreux épisodes de mortalité d'oiseaux rapportés (des rapaces, autours de palombe en particulier). De plus, la répartition géographique des cas s'est étendue, touchant le nord-ouest du pays et de nouveaux cas d'infection ont été identifiés en 2009. En Italie, en août 2008, le virus a refait son apparition dans des régions situées autour du Delta du Po, avec des cas équins et humains (9 et 32 cas chez l'homme et les équidés respectivement) et s'est maintenu en 2009 (16 cas chez l'homme et 28 chez le cheval) dans la région d'Emilie-Romagne ainsi qu'en Vénétie et en Lombardie.

Tous ces foyers à virus WN de par le monde illustrent l'importance de l'organisation d'une surveillance continue et efficace de cette infection, afin de limiter, par des mesures appropriées d'information et de prévention, la survenue des cas sévères chez l'homme et le cheval. Parmi les outils de surveillance disponibles, le suivi sérologique régulier de sentinelles animales (aviaires ou équines), ou surveillance active, vient renforcer les systèmes passifs, fondés sur le diagnostic d'infections cliniques à virus WN chez l'homme ou les chevaux ou sur l'investigation des mortalités aviaires. La surveillance active, plus coûteuse, est souvent réservée aux régions d'Europe ou d'Amérique où des foyers d'infection à virus WN ont été décrits ou dans des zones à risque de circulation virale de par leurs caractéristiques géographiques (deltas, zones fréquemment immergées,...). Elle a été appliquée dans des espèces aviaires (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 dans l'espèce équine. A partir de ces quelques exemples français, nous préciserons dans la suite de cet article la fonction sentinelle dans le cadre de la surveillance de la fièvre du Nil Occidental et envisagerons les intérêts et limites de cette surveillance active.

II - FONCTION SENTINELLE POUR LA FIEVRE DU NIL OCCIDENTAL

Nous chercherons tout d'abord à définir ce qu'est une bonne population sentinelle pour la fièvre du Nil Occidental ou les arboviroses (maladies

transmises activement par des arthropodes) en général. Une espèce sentinelle « idéale » remplirait les différents paramètres suivants :

- Elle présenterait une susceptibilité uniforme à l'infection, quel que soit l'individu considéré ;
- Elle survivrait à l'infection ;
- Elle développerait rapidement après infection des marqueurs associés à cette infection, et en particulier une réponse immunitaire facilement détectable. Idéalement, elle assurerait une détection sensible de la circulation virale : les premières séroconversions chez les animaux sentinelles sont donc attendues avant le début des foyers cliniques, chez l'homme ou le cheval en ce qui concerne la fièvre du Nil Occidental ;
- Son élevage et son entretien seraient aisés ;
- Elle ne présenterait pas de risque d'infection des manipulateurs. En particulier, elle ne développerait pas une virémie suffisante pour infecter de nouveaux moustiques vecteurs et ne contribuerait donc pas aux cycles locaux de transmission de l'agent pathogène.

Nous envisagerons la notion de fonction sentinelle pour la fièvre du Nil Occidental, selon deux aspects : dans un premier temps, les hôtes susceptibles à l'infection et présentant une réponse immunitaire facilement détectable (généralement une réponse anticorps, que l'on peut mettre en évidence grâce à des méthodes sérologiques comme l'ELISA), et les hôtes sensibles à l'infection, pouvant développer des signes cliniques de méningo-encéphalites, compatibles avec une infection par le virus WN.

1. POPULATION RECEPTIVE

Le virus WN est entretenu et amplifié dans la nature selon un cycle primaire impliquant les oiseaux et les moustiques. Rien qu'aux Etats-Unis, au moins 62 espèces de moustiques et plus de 317 espèces d'oiseaux ont été trouvées infectées par le virus WN [Anonymous, 2007]. En Europe, la circulation du virus WN n'est généralement pas associée à des épisodes de mortalité chez les oiseaux sauvages. Cependant, il est intéressant de noter que certaines espèces d'oiseaux apparaissent particulièrement sensibles et peuvent décéder des suites d'une infection à virus WN : des mortalités massives ont été ainsi décrites chez des pigeons en Egypte, des cigognes et oies domestiques en Israël, des passereaux et corvidés (geai bleu, corbeau américain,...) aux Etats-Unis et plus

récemment chez des rapaces (autour des palombes) en Hongrie [Zeller et Schuffenecker, 2004 ; Erdelyi *et al.*, 2007].

De plus, le virus WN présente un tropisme d'hôte très large : des vertébrés très variés, incluant des mammifères, des amphibiens et des reptiles peuvent présenter des anticorps spécifiques du virus WN [Hurlbut *et al.*, 1956] : ainsi, équidés (chevaux, ânes, mules), chats, chiens, moutons, vaches, lièvres, écureuils, rats laveurs, chameaux, alpagas, grenouilles rieuses, alligators,... sont réceptifs à l'infection par le virus WN. Même si plus de 30 espèces de mammifères sont décrites comme pouvant être infectées par le virus WN, quelques espèces seulement semblent jouer un rôle dans sa transmission, la majorité des mammifères présentant une virémie courte et fugace, insuffisante pour infecter de nouveaux moustiques vecteurs.

Les caractéristiques du cycle de transmission du virus WN que nous venons d'évoquer permettent d'entrevoir le fait que de nombreuses espèces animales, d'oiseaux ou de mammifères, peuvent, dans le cadre de l'infection par le virus WN, répondre aux critères d'espèces sentinelles (virémie faible, réponse immunitaire facilement détectable, élevage facile). Beaucoup de systèmes de surveillance de l'infection à virus WN ont eu recours à l'utilisation de volailles ou de canards, en Afrique du Sud, en Australie, aux Etats-Unis, en Roumanie, en France, en Italie,... [Komar, 2001 ; Hars *et al.*, 2008 ; Calistri *et al.*, 2009], ces espèces présentant une virémie très faible et étant résistantes à l'infection. De plus, ces oiseaux sentinelles peuvent être considérés comme de bons témoins de la circulation virale dans la mesure où ils sont élevés dans des biotopes riches en moustiques ou dans des sites où la transmission virale a été précédemment identifiée, leur manipulation est facile et ne nécessite pas de dispositifs de capture lourds à mettre en place, ils ne se déplacent pas et sont donc les témoins d'une infection à un moment donné, sur un site donné.

2. POPULATION SENSIBLE

Dans le cadre de la surveillance active de l'infection à virus WN, il est également possible de s'appuyer sur des espèces sensibles à l'infection, comme le cheval. Le cheval, ainsi que l'homme, sont en effet particulièrement sensibles à cette infection virale [Murgue *et al.*, 2002]. Elle 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 principalement par des symptômes associés à une méningo-encéphalomyélite (ataxie, syndrome parétique spontané des membres postérieurs, syndrome appelé « lourdigé » chez le cheval en Camargue, trémulations musculaires, fasciculations, atonie, défauts de proprioception,...) peut être mortelle, avec une létalité associée à ces formes sévères neuroinvasives inférieure à 10% chez l'homme et comprise entre 20 et 57% chez le cheval [Cantile *et al.*, 2000 ; Bunning *et al.*, 2002 ; Zeller et Schuffenecker, 2004]. L'homme et le cheval sont ainsi considérés comme des révélateurs épidémiologiques de la circulation du virus WN, à la base de la surveillance passive de l'infection

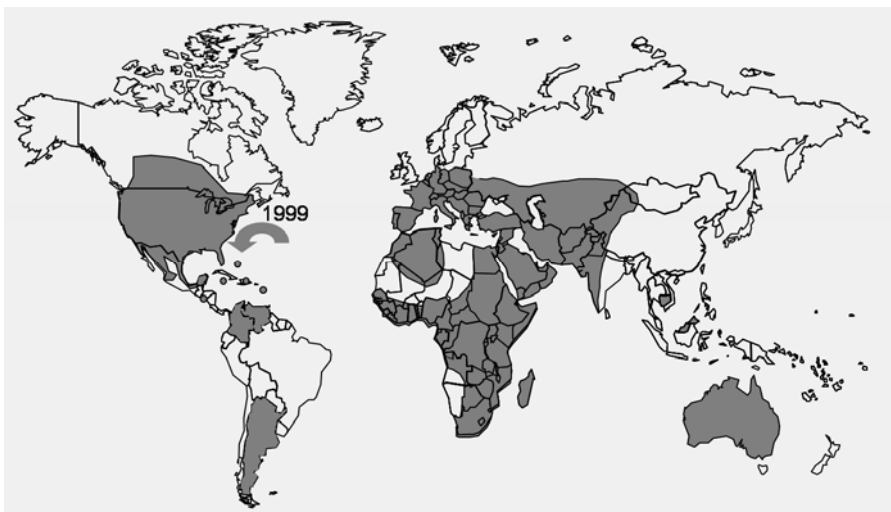
par le virus WN. Cependant, dans le cadre du suivi de sentinelles, l'enregistrement de signes cliniques est peu utile, puisque l'infection neuro-invasive est rarement observée (1-10% cas).

3. SENTINELLES ET PROGRAMMES DE SURVEILLANCE DE LA FIEVRE DU NIL OCCIDENTAL

De nombreux pays, dont la France, ont recours ou ont eu recours à des sentinelles dans le cadre de la surveillance de la fièvre du Nil Occidental. Cependant, de part le monde, les contextes écologiques et épidémiologiques ainsi que les programmes de surveillance de la fièvre du Nil Occidental diffèrent (figure 1).

Figure 1

Répartition mondiale du virus WN en 2007. Le virus WN fait partie des arbovirus les plus largement répandus.



Aux Etats-Unis, à la suite de l'introduction du virus WN en 1999 et à sa progression inattendue les années suivantes, la circulation du virus WN selon un mode endémique a entraîné plus de 29 000 cas sévères d'infection chez l'homme associés à 1 157 décès, pas moins de 25 000 cas équins et des mortalités importantes chez les oiseaux sauvages [Centers for Disease Control and Prevention, LaDeau *et al.*, 2007]. Aux Etats-Unis, la surveillance passive des méningo-encéphalites humaines et équines, ainsi que la surveillance de la mortalité aviaire sont les outils de base pour la surveillance de l'infection à WN. Ainsi, de janvier à novembre 2002 (l'année où le plus grand nombre de cas équins a été noté),

une circulation virale a été détectée dans 2 289 comtés. Dans 95% des cas (n=2164), le premier signe de cette circulation était issu de la surveillance passive [O'Leary *et al.*, 2002]. Parmi ces comtés, le premier signe de circulation virale a été :

- la mortalité aviaire dans 66% des cas (n=1420 comtés) ;
- un cas clinique équin dans 30% des cas (n=660 comtés) ;
- un cas clinique humain dans 4% des cas (n=84 comtés).

Dans le contexte Nord-Américain actuel, la surveillance passive permet donc, dans une grande majorité des cas, de déclencher une alerte précoce, surtout grâce à la surveillance de la mortalité aviaire. Par contre, la surveillance active et le suivi d'animaux sentinelles semblent assez peu utilisés, ce qui explique qu'en 2002, le premier signe de circulation virale n'ait été issu de la surveillance active que dans 101 comtés (4%) sur les 2 289 où cette circulation a été détectée :

- dans 18 comtés, il s'agissait de séro-conversions d'oiseaux sentinelles ;
- dans 6 comtés, il s'agissait d'un oiseau sauvage capturé séro-positif ;
- dans 77 comtés, il s'agissait de la détection de virus à partir de moustiques.

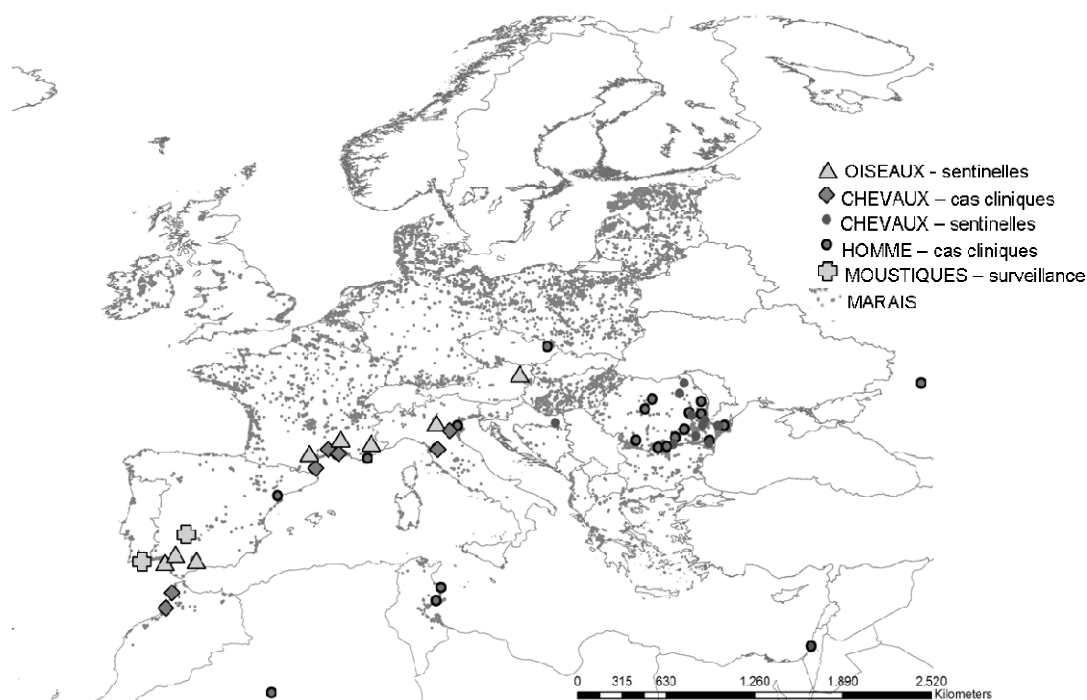
En Amérique centrale et du Sud, où le virus WN s'est déployé de 2001-2002 (îles Caïman, Caraïbes, Mexique...) à 2006 (Argentine), la maladie reste généralement asymptomatique. Pour révéler une circulation virale, les pays ont donc besoin de se référer à des sentinelles aviaires et/ou équine. Ainsi, au Mexique en

2003, la démonstration d'une infection sur des oiseaux morts n'a pu être apportée que dans quatre cas et la circulation du virus WN a été mise en évidence par des tests sérologiques positifs chez 117 oiseaux (sur plus de 17 000 testés).

De même, en Europe et plus généralement dans le vieux monde, les oiseaux ne présentent *a priori* aucune expression clinique, à l'exception d'oies et de cigognes en Israël entre 1997 et 2000 ou de rapaces en Hongrie depuis 2004. En Europe du Sud, la survenue de foyers irréguliers, difficilement prédictibles, a poussé à établir des programmes de surveillance multidisciplinaire reposant sur la surveillance passive des infections neuro-invasives chez l'homme et le cheval et sur le suivi sérologique d'oiseaux sentinelles, à l'image de ce qui a été proposé en France ou en Italie depuis le début des années 2000 [Hars *et al.*, 2008 ; Lecollinet *et al.*, 2008 ; Calistri *et al.*, 2009] (figure 2).

L'expérience acquise en France en termes de moyens de surveillance de la fièvre du Nil Occidental nous permet d'identifier des intérêts et limites à la fonction sentinelle.

Figure 2
Programmes de surveillance de la fièvre du Nil Occidental mis en place en Europe
et distribution des zones humides (marais)
(adapté d'après R. Lelli)



III - INTERETS ET LIMITES DE LA FONCTION SENTINELLE POUR LA SURVEILLANCE DE LA FIEVRE DU NIL OCCIDENTAL EN FRANCE

1. DETECTION PRECOCE DE LA CIRCULATION VIRALE : CAMARGUE, 2004

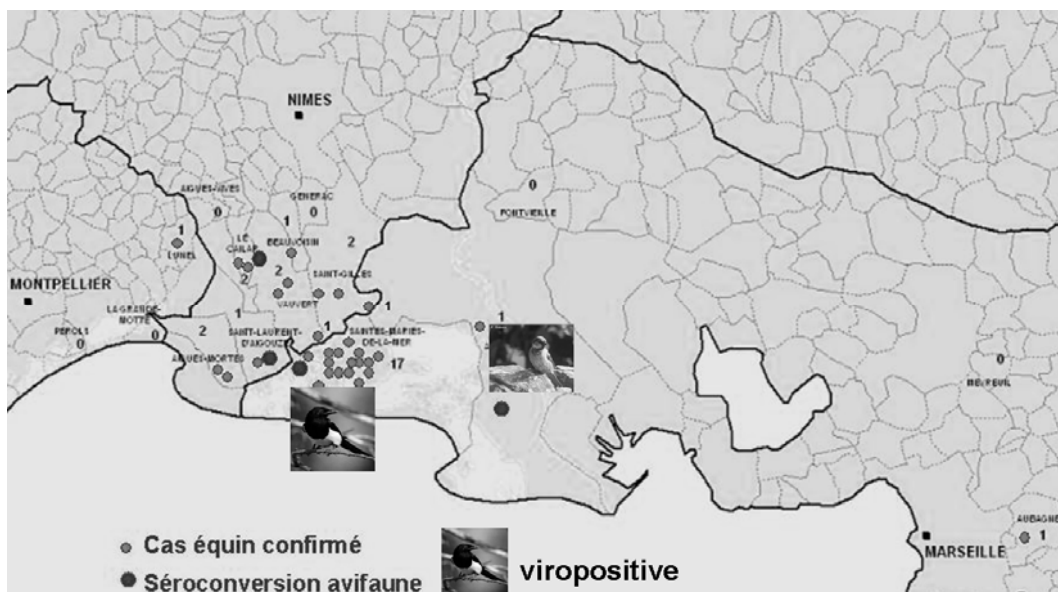
Au début des années 2000, quatre épisodes de flambée du virus WN, associés à des infections neuroinvasives chez les chevaux et/ou l'homme (cas humains uniquement décrits en 2003 dans le Var), ont été rapportés dans le Sud de la France, dans les départements du pourtour méditerranéen. La surveillance clinique passive a été complétée d'une surveillance active dans l'espèce équine de 2001 à 2003 et chez les oiseaux de 2001 à 2007. Le suivi sérologique régulier d'une centaine de chevaux et de 150 à 300 oiseaux (canards appelants ou volailles) en Camargue a permis de démontrer la persistance de la circulation du virus WN en 2001 et 2002. En particulier, des séroconversions aviaires uniques ont été observées en octobre 2001 (canard) et août 2002 (poule), ainsi que des séroconversions chez le cheval (7 entre décembre 2000 et décembre 2001 (n=149) et 3 entre décembre 2001 et décembre 2002 (n=214)) [Bicout *et al.*, 2003 ; Hars *et al.*, 2008]. Ces données suggèrent que le virus était présent en Camargue les années ayant suivi le foyer de 2000 mais que le cycle oiseaux-moustiques

n'était pas assez intense pour que les hôtes accidentels cheval ou homme soient touchés ou, du moins, que les systèmes de surveillance en place aient pu détecter des cas cliniques.

L'utilisation d'oiseaux sentinelles a également permis de détecter précocement la circulation virale, lors de l'épisode Camargue de 2004. Entre fin août et novembre 2004, le virus a été responsable de 32 cas nerveux chez les chevaux dans la région de la Camargue [Zeller *et al.*, 2004]. Le réseau de surveillance active aviaire a permis, lors de cet épisode, la détection de la première séroconversion aviaire (Saintes-Maries-de-la-Mer (13) en juillet) un mois avant les premières suspicions cliniques équines, démontrant l'intérêt de ce système de surveillance en termes de précocité. La plupart des séroconversions ont ensuite été observées au mois d'août dans la zone correspondant à l'épicentre du foyer qui se déclarait chez le cheval. Au total, sur les 300 oiseaux répartis dans les départements du pourtour méditerranéen, 13 séroconversions ont été confirmées, toutes en Camargue dans les départements du Gard, de l'Hérault et des Bouches-du-Rhône (figure 3).

Figure 3

Localisation des cas équins, des séroconversions aviaires et du lieu de prélèvement des oiseaux viropositifs pour le virus WN en 2004 [J. Hars]



Il est cependant important de souligner le fait que la surveillance par utilisation d'oiseaux sentinelles n'est pas toujours très pertinente, au sens où la séroconversion chez ces oiseaux ne précède pas toujours le passage du virus chez les mammifères (données du Centers for Disease Control and Prevention aux Etats-Unis).

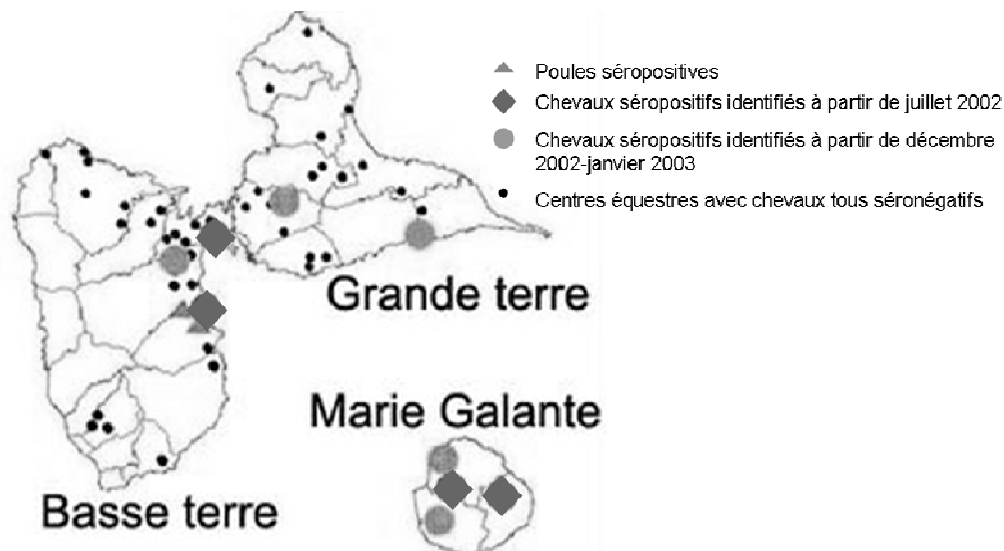
2. DETECTION D'UNE CIRCULATION VIRALE EN L'ABSENCE D'EXPRESSION CLINIQUE ASSOCIEE : GUADELOUPE, 2002-2003

Une surveillance active de la circulation du virus WN 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 WN sur le continent américain. Elle 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. 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 WN 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 [Quirin *et al.*, 2004] (figure 4). De plus, aucun des oiseaux (canards, oies, mouettes, goélands) testés en juillet 2002 ne présentait d'anticorps anti-virus WN, alors que 52% (11/21) étaient trouvés sérologiquement positifs en décembre 2002, 1,7% (11/656) en juillet 2003 et 0,6% (5/801) en juillet 2004. L'augmentation significative des taux de séroprévalence entre juillet 2002 et décembre 2002 a permis d'objectiver, de façon indirecte, la circulation du virus WN en Guadeloupe dans cet intervalle de temps. Le système de surveillance active mis en place a permis de mettre en lumière une circulation virale importante en Guadeloupe, sans qu'aucun cas clinique n'ait pu être attribué à une infection par le virus WN ni chez les chevaux, ni chez les oiseaux, ni chez l'homme entre 2002 et 2007.

Figure 4

Localisation des chevaux et poules sentinelles trouvées sérologiquement positives à la suite de la circulation du virus WN en Guadeloupe en 2002-2003 [T. Lefrançois]



Nous venons d'évoquer deux intérêts majeurs du suivi d'animaux sentinelles dans le cadre de la surveillance de la fièvre du Nil Occidental. Cependant, de nombreuses limites, d'ordre technique, logistique et financière n'ont pas

permis la généralisation de ce suivi en France. La surveillance de chevaux et d'oiseaux sentinelles a été arrêtée en France métropolitaine en 2003 et en 2008 respectivement. Seule la surveillance de

sentinelles dans l'espèce équine est maintenue outre-mer, et en Guadeloupe uniquement. Nous aborderons deux de ces limites, à savoir un manque certain de sensibilité du système et son coût élevé.

3. MANQUE DE SENSIBILITE DU SYSTEME

Une approche quantitative de la surveillance active de l'infection à virus WN a été réalisée par B. Durand [Zientara *et al.*, 2004], en prenant en considération les effectifs de chevaux ou d'oiseaux domestiques présents par département le long du pourtour

méditerranéen et un taux de séroconversion attendu de 1 à 5% (ce taux a été choisi au regard des données disponibles au sein des foyers de Camargue 2000 et du Var 2003, avec 3,6 et 2,5% d'infections récentes démontrées dans ces deux zones respectivement). Cette approche est théorique mais a le mérite de fixer des ordres de grandeur quant à la taille des effectifs d'animaux sentinelles nécessaires pour qu'un dispositif de surveillance active soit efficace (tableau 1).

Tableau 1

Nombre d'animaux sentinelles et d'analyses annuelles à effectuer à l'échelle d'un département, sur le pourtour méditerranéen, en considérant que des prélèvements bi-hebdomadaires sont réalisés de mai à novembre (période de transmission du virus WN en climat tempéré).

	Taux de séroconversion 2 à 3%	Taux de séroconversion 1%
chevaux	550 chevaux sentinelles 7 700 analyses	1 000 chevaux sentinelles 14 000 analyses
oiseaux	650 oiseaux sentinelles 9 100 analyses	1 600 oiseaux sentinelles 22 400 analyses

On constate que, pour les valeurs intermédiaires du taux de séroconversion à détecter (2% et 3%), les tailles d'échantillons d'équidés sentinelles qui devraient être suivis à l'échelle d'un seul département sont de l'ordre de 550 animaux. Du fait d'effectifs plus élevés, les tailles d'échantillons d'oiseaux sentinelles sont un peu supérieures : de l'ordre de 650 oiseaux. En termes de nombre annuel d'analyses, si l'on suppose que les animaux sont suivis sérologiquement pendant la période d'activité des vecteurs (de mai à novembre), on arrive à 7 700 analyses de sérums équins et 9 100 analyses de sérums d'oiseaux si les animaux sont prélevés tous les quinze jours; 3 850 analyses annuelles de sérums équins et 4 550 de sérums d'oiseaux si les animaux sont prélevés une fois par mois. Finalement, si l'on augmente la sensibilité et la réactivité du dispositif de surveillance en fixant le taux de séroconversion à détecter à 1% et la périodicité des prélèvements à quinze jours, les tailles d'échantillons augmentent très fortement : à l'échelle d'un département, on

obtient environ 1 000 chevaux et 1 600 oiseaux sentinelles, soit, respectivement, 14 000 et 22 400 analyses annuelles. De tels chiffres d'oiseaux sentinelles n'ont jamais pu être atteints dans les départements du pourtour méditerranéen, ce qui implique que le système mis en place ne permettait, en théorie, que de détecter des événements de circulation intense du virus WN (avec un taux de séroconversion supérieur à 3%).

4. UN COUT ELEVE

Le coût associé à la logistique des prélèvements et à la réalisation du suivi sérologique des animaux sentinelles devient, dans l'option mentionnée plus haut, prohibitif. Il reste élevé si l'on considère ces quelques chiffres de la surveillance active du virus WN en France : le coût de la surveillance des oiseaux sentinelles en France métropolitaine entre 2001 et 2007 est estimé entre 32 000 et 63 000 euros par an ; en Guadeloupe, le

montant de la surveillance de sentinelles équine peut être évalué à 1 500 euros sur la période 2003-2004 auxquels s'ajoute la rémunération des vétérinaires, et celui du suivi d'oiseaux sentinelles à 5 000€ par an. Le coût bien plus modéré dans ce dernier exemple provient des effectifs somme toute assez

faibles de chevaux et d'oiseaux, nécessitant le recours à un nombre limité d'animaux sentinelles (le territoire de la Guadeloupe compte un peu plus de 500 équidés et 60 animaux sont suivis) et à l'espacement des analyses sérologiques (généralement tous les 2-3 mois, voire tous les ans).

IV - CONCLUSION/DISCUSSION

Au regard des intérêts et limites du suivi d'animaux sentinelles dans le cadre de l'infection à virus WN, nous pouvons conclure que le recours à la fonction sentinelle ne peut être recommandé systématiquement mais doit être modulé en fonction de la situation épidémiologique et de son évolution au sein d'un pays ou d'une région. Dans le contexte européen (absence de mortalité aviaire, taux d'infection des moustiques très faibles), les alertes sont données principalement à la suite de l'observation de cas sévères d'infection chez le cheval (Italie 1998 et 2008, France 2000 et 2006) [Autorino *et al.*, 2002 ; Lecollinet *et al.*, 2008 ; Calistri *et al.*, 2009]. Si le contexte européen changeait, à savoir s'il l'on assistait à une endémisation majeure du virus, une surveillance active pourrait être réactivée afin d'augmenter le niveau d'anticipation.

En France, la surveillance de sentinelles aviaires a été abandonnée en 2008 et le programme de surveillance se restreint aujourd'hui à la surveillance des cas d'infections cliniques sévères (formes neuro-invasives) chez le cheval et l'homme et de la surmortalité aviaire pendant les périodes à risque (mai à novembre). Par contre, la surveillance active a montré tout son intérêt dans le contexte particulier des pays d'Amérique centrale et latine, avec une majorité d'infections asymptomatiques. Seule la surveillance active permettait alors de mettre en évidence la circulation du virus au sein d'un pays ou d'un territoire.

De plus, d'autres facteurs, indépendants de la situation épidémiologiques d'un pays, doivent être pris en considération afin de moduler au mieux les modalités de surveillance de la fièvre du Nil Occidental : la surveillance passive des mortalités aviaires pourrait perdre en sensibilité aux Etats-Unis, à la suite d'une perte progressive de l'intérêt du public à signaler les oiseaux morts, à une sélection d'oiseaux génétiquement résistants à

l'infection ou présentant une immunité (par suite de l'existence de virus proches du virus WN dans certains Etats des Etats-Unis, pouvant conférer une immunité croisée contre le virus WN) ou à l'apparition de souches moins virulentes pour les oiseaux ; la disponibilité d'un vaccin en Europe et en Amérique dans l'espèce équine, protégeant des formes cliniques de la maladie, pourrait influencer la sensibilité de la surveillance clinique équine (en fonction du taux de couverture vaccinale) .

Parmi les solutions alternatives envisageables pour maintenir une bonne réactivité du réseau de surveillance en France dans ce contexte de vaccination potentielle des chevaux dans les départements à risque du Sud Est de la France, il est possible de mentionner :

- la mise en place d'une surveillance syndromique dans l'espèce équine, complétant la simple surveillance clinique passive. Cette surveillance syndromique vise à identifier des agrégats de cas nerveux avant même de disposer d'une confirmation du diagnostic par le laboratoire. 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, délai suffisant pour autoriser la mise en place de mesures d'information et de contrôle des moustiques vecteurs [Leblond *et al.*, 2007]. Un programme, piloté par Agnès Leblond, est actuellement en cours d'évaluation en France, et fait appel à un réseau de huit vétérinaires équins formés intervenant dans la région de la Camargue et à un système électronique de recueil des données cliniques des syndromes nerveux (plateforme S2IAP pour « Surveillance des Syndromes Infectieux et Alerte Précoce ») ;

- la surveillance active et ciblée dans l'avifaune sauvage sédentaire non migratrice. Les espèces pouvant être envisagées dans le cadre de cette surveillance sont principalement les pies bavardes ou les moineaux, fortement exposés lors des épizooties camarguaises ou américaines et pouvant servir d'indicateurs sensibles d'une activité enzootique du virus WN [Komar, 2001 ; Jourdain *et al.*, 2007 ; Jourdain *et al.*, 2008]. Cependant, les limites de ce système de surveillance sont bien plus importantes encore qu'avec l'utilisation d'oiseaux sentinelles captifs : il en effet impossible de connaître l'historique d'exposition des oiseaux prélevés, ce qui complique l'interprétation des résultats sérologiques obtenus. Il devient alors très important de déterminer aussi précisément que possible l'âge des oiseaux prélevés (de moins ou de plus d'un an), afin d'identifier un épisode récent de circulation virale ;
 - la surveillance active d'autres mammifères domestiques que le cheval, connus pour être réceptifs à l'infection par le virus WN, comme les vaches, moutons, chiens... Très peu d'études comparant les taux de séroprévalence chez plusieurs espèces de mammifères domestiques dans une même région sont disponibles actuellement, ce qui rend difficile l'évaluation de la sensibilité de systèmes de surveillance reposant sur l'utilisation de mammifères domestiques autres que le cheval. Le suivi de bovins asymptomatiques ou de la plupart des mammifères domestiques testés apparaît cependant moins sensible que le suivi de chevaux dans trois études :
 - Espagne, marais de Guadalquivir, 2005 : 13/157 (8,3%) chevaux et 0/194 bovins présentaient des anticorps neutralisants le virus WN [Jimenez-Clavero *et al.*, 2007]
 - Italie, Emilie-Romagne, 2008 : 45,8% chevaux contre 6% des bovins présentent une sérologie West Nile positive, dans la province de Ferrara la plus sévèrement touchée lors de l'épizootie de 2008 [Calistri *et al.*, 2009]
 - 10 provinces de Turquie : 35/259 (13,5%) chevaux, 4/100 (4%) bovins, 1/40 (2,5%) mules, 43/114 (37,7%) chiens et 1/100 (1%) mouton présentaient des anticorps dirigés contre le virus WN [Ozkul *et al.*, 2006].
- La surveillance sérologique de chiens semble par contre prometteuse, comme souligné dans l'étude d'Ozkul *et al.* [2006] et d'autres études réalisées aux Etats-Unis. Des niveaux élevés de séroconversion contre le virus WN dans des foyers de circulation virale intense ont été rapportés dans quatre études :
- à New York, en 1999, une séroprévalence de 11% chez le chien contre 2,6% chez l'homme a été déterminée sur la même période et la même zone géographique [Mostashari *et al.*, 2001] ;
 - à Houston, en 2002, 56,5% des chiens présents dans les refuges ont été trouvés sérologiquement positifs pour le virus WN [Lillibridge *et al.*, 2004] ;
 - en Louisiane, en 2002, il a été montré que les chiens errants (26% de séroprévalence) présentaient un risque deux fois plus élevé que les chiens domestiques d'être infectés par le virus WN, mais ne sont pas atteints cliniquement [Kile *et al.*, 2005] ;
 - à Houston, en 2005, les premières séroconversions chez des chiots (de plus de huit mois pour éviter une possible confusion avec les anticorps maternels) ont été détectées six semaines avant le premier cas humain. 44/246 (18%) chiots ont été trouvés positifs [Resnick *et al.*, 2008].
- Le recours à ces nouvelles modalités de surveillance de la fièvre du Nil Occidental serait envisageable dans le futur, s'il est nécessaire d'ajuster le programme de surveillance, mais il est bien évidemment nécessaire de collecter plus de données permettant de comparer les sensibilités et coûts des différents volets de surveillance, en particulier dans le contexte français et européen.

BIBLIOGRAPHIE

- Anonymous* - West Nile virus. [Online] Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, 2007.
- Autorino G.L., Battisti A., Deubel V., Ferrari G., Forletta R., Giovannini A., Lelli R., Murri S., Scicluna M.T. - West Nile virus epidemic in horses, Tuscany region, Italy. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 1372-1378.
- 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.
- 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.J. - Experimental infection of horses with West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 380-386.
- Calistri P., Giovannini A., Savini G., Monaco F., Bonfanti L., Ceolin C., Terregino C., Tamba M., Cordioli P., Lelli R. - West Nile Virus Transmission in 2008 in North-Eastern Italy. *Zoonoses and Public Health*, 2009, manuscrit en révision.
- 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.
- Erdelyi K., Ursu K., Ferenczi E., Szeredi L., Ratz F., Skare J., Bakonyi T. - Clinical and pathologic features of lineage 2 West Nile virus infections in birds of prey in Hungary. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2007, **7**, 181-188.
- Hars J., Mortamais M., Pradel J., Augé P., Jourdain E., Chavernac D., Languille J., Zeller H. - Circulation du virus West Nile dans l'avifaune française. Bilan de sept années de surveillance. *Epidémiol. et Santé Anim.*, 2008, **53**, 29-41.
- Hurlbut H.S., Rizk F., Taylor R.M., Work T.H. - A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, **5**, 579-620.
- Jimenez-Clavero M.A., Tejedor C.G., Rojo G., Soriguer R., Figuerola J. - Serosurvey of West Nile virus in equids and bovids in Spain. *Vet. Rec.*, 2007, **161**, 212.
- Jourdain E., Gauthier-Clerc M., Sabatier P., Grege O., Greenland T., Leblond A., Lafaye M., Zeller H.G. - Magpies as hosts for West Nile virus, southern France. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, **14**, 158-160.
- Jourdain E., Schuffenecker I., Korimbocus J., Reynard S., Murri S., Kayser Y., Gauthier-Clerc M., Sabatier P., Zeller H.G. - West Nile virus in wild resident birds, Southern France, 2004. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2007, **7**, 448-452.
- Kile J.C., Panella N.A., Komar N., Chow C.C., MacNeil A., Robbins B., Bunning M.L. - Serologic survey of cats and dogs during an epidemic of West Nile virus infection in humans. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2005, **226**, 1349-1353.
- Komar N. - West Nile virus surveillance using sentinel birds. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, **951**, 58-73.
- LaDeau S.L., Kilpatrick A.M., Marra P.P. - West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations. *Nature*, 2007, **447**, 710-713.
- Leblond A., Hendriks P., Sabatier P. - West Nile virus outbreak detection using syndromic monitoring in horses. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2007, **7**, 403-410.
- Lecollinet S., Lefrancois T., Durand B., Leblond A., Dauphin G., De Goer J., Zientara S. - Surveillance de l'infection équine à virus West Nile en France. Bilan 2000-2007. *Epidémiol. et Santé Anim.*, 2008, **54**, 69-80.
- Lillibridge K.M., Parsons R., Randle Y., Travassos da Rosa A.P., Guzman H., Siirin M., Wuithiranyagool T., Hailey C., Higgs S., Bala A.A., Pascua R., Meyer T., Vanlandingham D.L., Tesh R.B. - The 2002 introduction of West Nile virus into Harris County, Texas, an area historically endemic for St. Louis encephalitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004, **70**, 676-681.
- Mostashari F., Bunning M.L., Kitsutani P.T., Singer D.A., Nash D., Cooper M.J., Katz N., Liljebjelke K.A., Biggerstaff B.J., Fine A.D., Layton M.C., Mullin S.M., Johnson A.J., Martin D.A., Hayes E.B., Campbell G.L. - Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*, 2001, **358**, 261-264.

- 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.
- 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**, 692-6.
- O'Leary D.R., Nasci R.S., Campbell G.L., Marfin A.A. - West Nile virus activity - United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2002, **51**, 497-501.
- Ozkul A., Yildirim Y., Pinar D., Akcali A., Yilmaz V., Colak D. - Serological evidence of West Nile Virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiol. Infect.*, 2006, **134**, 826-829.
- Platonov A.E., Shipulin G.A., Shipulina O.Y., Tyutyunnik E.N., T. Frolochkina.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.
- Quirin R., Salas M., Zientara S., Zeller H., Labie J., Murri S., Lefrancois T., Petitclerc M., Martinez D. - West Nile virus, Guadeloupe. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, **10**, 706-708.
- Resnick M.P., Grunenwald P., Blackmar D., Hailey C., Bueno R., Murray K.O. - Juvenile dogs as potential sentinels for West Nile virus surveillance. *Zoonoses Public Health*, 2008, **55**, 443-447.
- 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 M.C., Schaffner F., Armengaud A., Gallian P., Legras J.F., Hendrikx P. - West Nile outbreak in horses in Southern France: September 2004. *EuroSurveillance*, 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.
- Zientara S., Baldet T., Durand B., Hars J., Lagneau C., De Lamballerie X., Murgue B., Reiter P., Hattenberger A.M., Gauchard F., Zeller H. - Rapport sur la surveillance de l'infection à virus West Nile en France. Rapport AFSSA. 54p, 2004.



Remerciements

Un grand merci à tous les acteurs, nombreux, de la surveillance du virus West Nile en France ainsi qu'à Rossella Lelli et au réseau EDEN pour leur travail important sur l'épidémiologie de l'infection à virus WN en Europe.