

Année 2013



**RISQUE D'INTRODUCTION DES ENCÉPHALITES
ÉQUINES « EXOTIQUES » (ENCÉPHALITE
JAPONAISE, ENCÉPHALITE VÉNÉZUÉLIENNE,
ENCÉPHALITES AMÉRICAINES DE L'EST ET DE
L'OUEST) EN FRANCE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

Isabelle DUMAS

Née le 17 avril 1986 aux Ulis (Essonne)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres :

Directeur : Mme Nadia HADDAD

Professeur à l'ENVA

Assesseur : Mme Sophie LE PODER

Maître de conférences à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard
Professeurs honoraires: Mme et MM. : BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard,
CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>- UNITE DE CARDIOLOGIE Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. AUDIGIE Fabrice, Professeur M. DENOIX Jean-Marie, Professeur Mme TRACHSEL Dagmar, Maître de conférences contractuel Mme DUPAYS Anne-Gaëlle, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE Mme BEDU-LEPERLIER Anne-Sophie, Maître de conférences contractuel Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE MEDECINE Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel M. BLOT Stéphane, Professeur* Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences *</p>	<p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. CHERMETTE René, Professeur * M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. BENSIGNOR Emmanuel, Professeur contractuel</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur* M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme RAVARY-PLUMIOEN Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)* M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel, (rattaché au DPASP)</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme ROUX Françoise, Maître de conférences</p>
---	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences</p> <p>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur* Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme PRAUD Anne, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. ADJOU Karim, Professeur * M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel, M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel M. MILLEMANN Yves, Professeur</p> <p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. ARNE Pascal, Maître de conférences* M. BOSSE Philippe, Professeur M. COURREAU Jean-François, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur</p>
---	---

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES M. CHATEAU Henry, Maître de conférences* Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur*</p> <p>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel M. REYES GOMEZ Edouard, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences stagiaire</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. PERROT Sébastien, Maître de conférences M. TISSIER Renaud, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences M. TIRET Laurent, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences *</p> <p>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences</p> <p>* responsable d'unité</p>
---	---

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la faculté de médecine de Créteil

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse

Hommage respectueux

A Madame Nadia Haddad

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse et qui m'a accompagnée durant la réalisation de ce travail

Sincères remerciements

A Madame Sophie Le Poder

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon assesseur

Sincères remerciements

A Madame Sylvie Lecollinet, Madame Cécile Beck et Monsieur Benoît Durand

Pour leur aide précieuse dans la réalisation de ce travail, leur disponibilité et leur sympathie

Sincères remerciements

A ma famille,
Pour leur amour et leur soutien. Tout simplement merci !

A mes amis alforiens,
tout particulièrement Céline, Mathilde, Jo, Mathieu, Amandine, Anaïs, Emilie, Hélène, Fleur, Mars, Emma, Barbara D, Eloïse, Nao, Laetitia, Anabelle, Anne-So, Barbara B, Maud... Pour tous les moments que l'on a passés ensemble, et à ceux à venir!

A mes amis non alforiens, tout particulièrement Lisa, Coline et Amélie qui me connaissent depuis le collège, le lycée ou la prépa... Merci!

A mon ancienne Aurélie,
Pour m'avoir accompagnée depuis mon entrée dans cette école.

A mes poulottes Lucile, Cécile et Charlotte,
Tous mes vœux pour les années à venir.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures et tableaux	3
GLOSSAIRE.....	5
INTRODUCTION.....	7
I. Contexte actuel	9
A. Emergence des arboviroses	9
1. Emergences dans le monde et notamment en Europe.....	9
2. Etude générale des facteurs favorisant l'émergence des arboviroses.....	11
a) Facteurs viraux.....	11
b) Facteurs humains.....	12
c) Facteurs environnementaux	13
B. Emergence de quatre arboviroses zoonotiques équinees « exotiques » en particulier	14
1. Historique et situation épidémiologique actuelle de l'encéphalite japonaise.....	14
2. Historique et situation épidémiologique actuelle des encéphalites provoquées par des <i>Alphavirus</i>	17
a) Encéphalite équine de l'Est	18
b) Encéphalite équine de l'Ouest	21
c) Encéphalite vénézuélienne	21
II. Aspects virologiques et cliniques.....	23
A. Etude virologique des arbovirus	23
1. Virus de l'encéphalite japonaise.....	25
a) Virologie	25
b) Pathogénie.....	27
2. <i>Alphavirus</i> provoquant des encéphalites.....	29
a) Virologie	29
b) Pathogénie.....	32
3. Aspects immunologiques et réactions croisées.....	33
B. Etude clinique.....	34
1. Expression clinique chez l'homme.....	34
a) Encéphalite japonaise.....	34
b) Encéphalites dues à des <i>Alphavirus</i>	35
2. Expression clinique chez l'animal.....	37
a) Encéphalite japonaise.....	37
b) Encéphalites dues à des <i>Alphavirus</i>	37
C. Examens complémentaires et diagnostic.....	41
1. Examens d'orientation	41
a) Examens biochimiques.....	41
b) Examens d'imagerie.....	41
2. Examen anatomopathologique.....	42
3. Diagnostic sérologique.....	43
4. Identification virale	45

a)	Techniques sérologiques	45
b)	Techniques moléculaires	45
c)	Isolement viral.....	45
D.	Moyens de lutte en zone infectée	46
1.	Traitement	47
2.	Prophylaxie	48
a)	Prophylaxie médicale	48
b)	Prophylaxie sanitaire.....	51
III.	Analyse de risque	55
A.	Cycles épidémiologiques des virus étudiés	55
1.	Virus de l'encéphalite japonaise.....	55
2.	Virus de l'encéphalite équine de l'Est.....	58
3.	Virus de l'encéphalite équine de l'Ouest	59
4.	Virus de l'encéphalite vénézuélienne	60
B.	Appréciation qualitative du risque d'introduction de maladies pour la France	64
1.	Risque d'émission.....	65
a)	Risque d'introduction du virus par le biais de l'introduction a priori contrôlable d'animaux vivants.....	66
b)	Risque d'introduction du virus par le biais de l'introduction <i>a priori</i> non contrôlable d'animaux vivants.....	68
c)	Risque d'introduction d'un vecteur infecté.....	70
d)	Risque d'introduction du virus <i>via</i> une personne infectée rentrant d'un séjour dans un pays infecté	70
e)	Autres sources potentielles.....	71
2.	Risque de transmission	72
a)	Transmission liée aux moustiques	72
b)	Autres vecteurs potentiels	79
c)	Autres modes de transmission.....	80
3.	Risque de réception.....	81
4.	Bilan pour chaque maladie.....	84
C.	Eléments de maîtrise du risque (moyens de lutte et recommandations).....	87
1.	Risque d'introduction.....	87
a)	Introduction <i>a priori</i> contrôlable d'animaux vivants	87
b)	Introduction de personnes	91
c)	Surveillance de l'introduction d'animaux sauvages infectés	92
2.	Risque de transmission	93
a)	Introduction de vecteurs.....	93
b)	Lutte anti-vectorielle vis-à-vis des moustiques autochtones.....	93
3.	Risque de réception.....	94
a)	Espèces réservoirs et gestion de la biodiversité	94
b)	Vaccinations.....	94
c)	Mesures de surveillance de la circulation du virus envisageables	95
	CONCLUSION	103
	BIBLIOGRAPHIE	105

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Aire de répartition approximative du virus de l'encéphalite japonaise en 2010 (FISCHER <i>et al.</i> , 2010).....	17
Figure 2 : Cas humains cliniques d'encéphalite équine de l'Est de 1963 à 2010 aux Etats Unis (www.cdc.gov)	20
Figure 3 : Distribution de l'encéphalite équine de l'Est en 2011 dans le monde (www.oie.int/wahis/public.php).....	20
Figure 4 : Aire de répartition du virus de l'encéphalite vénézuélienne en 2011 (www.oie.int/wahis/public.php).....	22
Figure 5 : Représentation schématique des virions de la famille des <i>Togaviridae</i> et de la famille des <i>Flaviviridae</i> (d'après METZ et PIJLMAN, 2011).	26
Figure 6 : Schéma de la structure du JEV et de l'organisation de son génome (UNNI <i>et al.</i> , 2011).....	27
Figure 7 : Schéma de l'organisation du génome d'un <i>Alphavirus</i> (WEAVER <i>et al.</i> , 2012) ...	29
.....	29
Figure 8 : Distribution des différentes souches du virus de l'encéphalite équine de l'Est (WEAVER <i>et al.</i> , 2012).	30
Figure 9 : Distribution des différents sous-types du complexe VEE (WEAVER <i>et al.</i> , 2012)	31
Figure 10 : Cycle épidémiologique du virus de l'encéphalite japonaise.....	57
(PFEFFER et DOBLER, 2010).....	57
Figure 11 : Cycles épidémiologiques des virus des encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest (PFEFFER et DOBLER, 2010)	60
Figure 12 : Cycle épidémiologique du virus de l'encéphalite vénézuélienne (PFEFFER et DOBLER, 2010).....	62
Figure 13 : Schéma général du risque d'introduction d'arboviroses pour la France	64
Figure 14 : Principales importations de chevaux en France entre 2006 et 2010.....	68
Figure 15 : Principaux itinéraires de migration des oiseaux (d'après AEWA, 2005).....	69
Figure 16 : Trajets des voyageurs européens, en dehors de trajets intra-européens, en 2007 (PAUCY <i>et al.</i> , 2009).....	71
Figure 17 : Cycles biologiques des moustiques des genres <i>Aedes</i> et <i>Culex</i>	73
Figure 18 : Répartition géographique d' <i>Aedes vexans</i> (en gris sont représentés les départements où le moustique est présent) (BAGEAU <i>et al.</i> , 1970)	76
Figure 19 : Répartition géographique de <i>Culex pipiens</i> (en gris sont représentés les départements où le moustique est présent) (BAGEAU <i>et al.</i> , 1970)	76
Figure 20 : Répartition géographique du cheptel porcin en métropole (Les cahiers de France AgriMer 2009a).....	82
Figure 21 : Répartition géographique du cheptel équin en métropole (Les cahiers de France AgriMer 2009b).....	83
Figure 22 : Scenarii d'introduction du JEV envisageables en France.....	84
Figure 23 : Scenarii d'introduction de l'EEEV envisageables en France	84
Figure 24 : Scenarii d'introduction du WEEV envisageables en France	85
Figure 25 : Scenarii d'introduction du VEEV envisageables en France.....	85
Figure 26 : Schéma des points critiques et éléments de maîtrise associés à court terme.....	98
Figure 27 : Schéma des points critiques et éléments de maîtrise associés en cas d'introduction d'un des virus	99

Tableau 1 : Distribution et aspects cliniques et épidémiologiques des encéphalites équines provoquées par des <i>Alphavirus</i> (ZACKS et PAESSLER, 2010)	18
Tableau 2 : Taxonomie des principaux arbovirus (adapté de HADDAD <i>et al.</i> , 2012 et de TOUSSAINT <i>et al.</i> , 2006)	24
Tableau 3 : Récapitulatif des principaux symptômes chez l'Homme et le cheval.....	40
Tableau 4 : Vaccins étudiés et vaccins disponibles pour les arbovirus étudiés (d'après METZ et PIJLMAN, 2011).....	50
Tableau 5 : Récapitulatif des cycles des arbovirus étudiés	63
Tableau 6 : Bilan sur les différentes modalités d'introduction et de transmission des arbovirus équins « exotiques » et niveau de risque associé.....	86
Tableau 7 : Synthèse des recommandations de l'OIE concernant l'importation d'équidés.....	88
Tableau 8 : Tableau de bord proposé	101

GLOSSAIRE

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

EEEV : Virus de l'encéphalite équine de l'Est

WEEV : Virus de l'encéphalite équine de l'Ouest

VEEV : Virus de l'encéphalite équine vénézuélienne

JEV : Virus de l'encéphalite équine japonaise

WNV : Virus West Nile ou virus de la Fièvre du Nil occidental

FCO : Fièvre Catarrhale Ovine

BTV : Virus de la Blue Tongue ou virus de la FCO

ARN : Acide ribonucléique

ADN : Acide désoxyribonucléique

SBV : Virus Schmallenberg

CHIKV : Virus du chikungunya

DENV : Virus de la dengue

CDC : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (Etats-Unis)

PPA : Peste porcine africaine

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

OMS : Organisation mondiale de la santé

CF : Test de fixation du complément

HI : Test d'inhibition de l'hémagglutination

PRN : Test de séroneutralisation ou de réduction des plages de lyse

INTRODUCTION

Les arbovirus sont actuellement des virus d'importance majeure en santé publique au niveau mondial. En effet, on observe une émergence et/ou une réémergence de divers arbovirus sur des territoires où ils n'avaient pas encore été identifiés ou dont ils avaient apparemment disparu depuis des décennies. Ces virus circulent au sein d'un réservoir animal sauvage et beaucoup d'entre eux peuvent être transmis accidentellement à des animaux domestiques et à l'homme. Leur expansion s'inscrit dans le cadre plus large de celle de nombreuses maladies à transmission vectorielle qui affectent de façon croissante les populations animales et humaines depuis une trentaine d'années, parallèlement aux transformations des systèmes d'élevage et de culture, au développement des transports modernes et à la mondialisation, au développement de l'urbanisation et aux changements climatiques.

Plusieurs arbovirus sont responsables d'encéphalites équine et parmi eux, quatre ont en commun de n'être actuellement présents ni en France, ni en Europe. On peut ainsi les qualifier d'arbovirus équine « exotiques ». Les virus des encéphalites équine américaine de l'Est (EEEV) et de l'Ouest (WEEV) et celui de l'encéphalite vénézuélienne (VEEV) appartiennent au genre *Alphavirus* de la famille des *Togaviridae*. Le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) appartient au genre *Flavivirus*, de la famille des *Flaviviridae*. Ce sont tous des arbovirus, c'est-à-dire qu'ils sont transmis biologiquement par des arthropodes hématophages, notamment des moustiques des genres *Culex* et *Aedes*. Les arboviroses qui en résultent sont toutes des maladies de catégorie I (classification de l'ANSES), et sont toutes en l'occurrence des zoonoses.

Les encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest et l'encéphalite vénézuélienne sont présentes sur le continent américain. L'encéphalite japonaise affecte toute l'Asie du Sud-Est, y compris le Japon et l'Indonésie, et s'étend jusqu'au nord de l'Australie. Les virus agents de ces maladies ont presque tous été isolés dans les années 1930. On constate une expansion de la distribution géographique de ces maladies, mais qui n'atteint pas actuellement l'Europe.

Chez l'homme, bien qu'elles soient le plus souvent asymptomatiques, ces maladies peuvent provoquer, plus ou moins fréquemment, des encéphalites avec de graves séquelles neurologiques. Elles se traduisent également par des affections neurologiques chez les équidés avec un taux de létalité relativement élevé. Ces quatre arboviroses sont donc à la fois un problème majeur de santé publique et des maladies économiquement redoutables, notamment pour la filière équine. De plus, les trois *Alphavirus*, principalement le virus de l'encéphalite vénézuélienne, sont considérés comme des armes biologiques potentielles dans le cadre du bioterrorisme.

L'objectif de ce travail était d'apprécier le risque d'émergence de ces arbovirus équine « exotiques » en France métropolitaine de façon qualitative et d'imaginer des scénarii

d'émergence possible pour chacun de ces virus dans un contexte global de dissémination des arboviroses et d'émergence ou de réémergence récente d'arboviroses en France (telles que la maladie à virus West Nile, autre zoonose affectant également les équidés, la fièvre catarrhale ovine ou encore la maladie causée par le virus Schmallenberg, deux maladies non zoonotiques). Afin d'apprécier ces risques, une connaissance des virus et de l'épidémiologie des infections qu'ils occasionnent est nécessaire. Nous verrons ensuite quelles sont les voies potentielles d'introduction de ces virus en territoire indemne, quels sont les facteurs permettant l'établissement de ces virus sur le long terme et quelles sont les mesures envisageables pour limiter ce risque d'introduction.

I. Contexte actuel

A. *Emergence des arboviroses*

Les arbovirus sont des virus transmis biologiquement entre des hôtes vertébrés par des arthropodes hématophages (tels que les tiques, les moustiques et d'autres insectes piqueurs), qui jouent le rôle de vecteurs biologiques (c'est-à-dire permettant la multiplication du virus avant de le transmettre au cours d'un repas sanguin). Récemment, l'importance de certains arbovirus en tant que menace en médecine humaine et vétérinaire s'est accrue.

1. Emergences dans le monde et notamment en Europe

Ces dernières années, plusieurs arbovirus sont apparus en dehors des territoires auxquels ils étaient historiquement associés. Ainsi, par exemple, le virus de l'encéphalite japonaise s'est étendu vers l'Ouest de l'Asie et au sud jusqu'en Australie. Les virus de la dengue, de la fièvre de la vallée du Rift et de la fièvre jaune progressent également depuis une vingtaine d'années en dehors des régions où ils étaient précédemment confinés.

De même, le virus West Nile (WNV) ou virus de la Fièvre du Nil occidental (de la famille des *Flaviviridae*), isolé pour la première fois en 1932 en Ouganda, s'est étendu vers des régions plus tempérées. Le cycle de ce virus se produit entre des oiseaux et des moustiques du genre *Culex*, l'homme et le cheval constituant des hôtes accidentels. Le virus a été isolé régulièrement en Afrique, en Europe de l'Est, en Asie et en France entre 1962 et 1965, puis il a été retrouvé en Europe occidentale et orientale où il a été à l'origine de plusieurs épidémies notamment en Roumanie, en Russie, mais aussi dans le bassin méditerranéen : en Algérie (1994), au Maroc, en Tunisie (1997), et en Israël (1997-2000). En 1999, le virus du West Nile a été également rapporté pour la première fois sur le continent américain et s'est fermement implanté aux Etats-Unis et au Canada. En 2000, une réémergence du virus a également été constatée dans le département de l'Hérault en France où deux cas équin ont permis de tirer la sonnette d'alarme (76 cas confirmés dans les deux départements du Gard et de l'Hérault). D'autres foyers ont été signalés dans le sud de la France jusqu'en 2006. Depuis, des virus West Nile de lignages 1 et 2 (Hongrie, Grèce) sont apparus dans divers pays d'Europe, provoquant des cas cliniques (notamment des encéphalites) chez le cheval et l'Homme. *Culex pipiens* est apparu comme le vecteur principal de ces souches (FYODOROVA *et al.*, 2006).

Actuellement, le lignage 1 est largement répandu et comprend plusieurs subdivisions : le lignage 1a qui s'étend en Afrique et sur le pourtour de la Méditerranée, le lignage 1b qui s'étend en Australie et le lignage 1c qui s'étend en Asie Centrale jusqu'en Inde. La souche de lignage 1a apparue à New York en 1999 est proche de celle identifiée l'année précédente en Israël. Une mutation dans la séquence codante de l'hélicase virale lui confère une virulence plus élevée chez les oiseaux. Certains oiseaux (comme les geais et les merles d'Amérique) et le moineau domestique (*Passer domesticus*) se comportent comme des hôtes amplificateurs

majeurs pour la plupart des souches de WNV. L'association de ces facteurs, en plus de la compétence des vecteurs présents, a entraîné l'apparition d'une arbovirose responsable d'encéphalites sans précédent aux Etats Unis. Le lignage 2 semble avoir persisté en Afrique de façon enzootique. Les lignages 3 et 4 ont été identifiés à partir de cas isolés en Europe Centrale. Enfin, le lignage 5 semble être confiné en Inde (WEAVER et REISEN, 2010).

Par ailleurs, la fièvre catarrhale ovine (FCO) ou Bluetongue, causée par un *Orbivirus* de la famille des *Reoviridae*, le virus BTV, a fait son apparition en Europe ces dernières années. Cette maladie était décrite depuis la fin du XIX^{ème} siècle en Afrique du Sud. Le virus BTV est transmis par des moucheron (*Culicoides spp.*) et affecte les ovins et les bovins. Dès la fin des années 1950, le virus a été détecté au sud de l'Espagne et du Portugal à partir de 1998, avant de l'être en Italie et en France (Corse) en 2000 et en 2001 avec l'apparition du serovar BTV-2 (BREARD *et al.*, 2004). Deux serovars semblent provenir de la Tunisie et de l'Afrique du Nord (BTV-2 et BTV-4) et d'autres serovars de la Turquie et du Moyen Orient (BTV-1, BTV-4, BTV-9, BTV-16) (PURSE *et al.*, 2005). Mi-août 2006, un serovar connu jusqu'alors seulement en Afrique australe (BTV-8) est apparu en Europe du Nord, produisant des foyers indépendants de ceux des régions sud-européennes.

Au cours de l'été 2011, le virus Schmallenberg (SBV), jamais décrit auparavant, est apparu pour la première fois en Europe (Allemagne). Il s'agit d'un *Orthobunyavirus* de la famille des *Bunyaviridae*, affectant le bétail (bovins, ovins et caprins), transmis comme le BTV par des *Culicoides*. Depuis, il a aussi été détecté aux Pays-Bas, en Belgique, en France (depuis janvier 2012), au Luxembourg, en Italie, au Danemark, au Royaume-Uni, en Suisse (depuis juillet 2012), en Autriche (depuis mi-septembre 2012) et plus récemment encore en Pologne (www.promedmail.org/).

La France a également connu un épisode de Chikungunya (CHIKV, famille des *Togaviridae*) à la Réunion en 2005-2006, et plus récemment en région Provence-Alpes-Côte d'Azur en septembre 2010 (GRANDADAM *et al.*, 2011). De même, en 2007, au nord de l'Italie, un voyageur revenant d'Inde a été à l'origine d'un épisode de plus de 200 cas humains de Chikungunya. En effet, le virus a pu se propager du fait de la présence d'une mutation du virus permettant son adaptation à *Aedes albopictus*, qui est un vecteur compétent pour le virus (REZZA *et al.*, 2007 ; WEAVER et REISEN, 2010), et qui s'est récemment implanté en Europe méridionale, dont le sud de la France. D'autre part, des cas de dengue (DENV, famille des *Flaviviridae*) importés ont été identifiés en France en 2008, et en 2010, deux cas autochtones de dengue ont été confirmés dans le Sud-Est de la France (Côte d'Azur) (LA RUCHE *et al.*, 2010). En Italie, depuis octobre 2009, plusieurs cas importés de dengue (DENV-1 et DENV-3) ont été confirmés sur des voyageurs présentant un syndrome fébrile. En juin 2010, un cas de dengue (DENV-3) importé est identifié en Italie : il s'agit d'une personne ayant séjourné au Yemen (RAVANINI *et al.*, 2011).

Ces nombreux exemples illustrent la vulnérabilité de notre monde moderne et en particulier de notre continent face aux arboviroses (PFEFFER et DOBLER, 2010), qui sont

pourtant souvent considérées comme ayant une probabilité d'introduction faible dans les pays industrialisés.

2. Etude générale des facteurs favorisant l'émergence des arboviroses

Pour qu'une épidémie/épizootie liée à un arbovirus puisse se produire, des contacts répétés entre des populations d'hôtes sensibles et des vecteurs compétents dans un environnement adéquat sont nécessaires. La transmission du virus peut être limitée dans le temps ou dans l'espace en fonction des trois protagonistes, en l'occurrence le virus lui-même, l'hôte et le vecteur. Les hommes sont le plus souvent exposés aux arbovirus lorsqu'ils se trouvent en milieu rural ou lorsque des vecteurs ponts, c'est-à-dire des vecteurs capables de se nourrir sur des animaux et sur des hommes, se contaminent en milieu péri-urbain. Le plus souvent, les arbovirus persistent à bas niveau jusqu'à ce qu'un changement d'un ou plusieurs facteurs survienne, et permette une amplification et une expansion rapide du virus. Ces facteurs peuvent être d'origine environnementale (réchauffement climatique, réduction de diversité de la faune avec dominance des espèces réservoirs), humaine (activités agricoles, urbanisation, augmentation des échanges dans le cadre notamment de la mondialisation) et et/ou virale (mutations génétiques par exemple). La compétence vectorielle (habilité du vecteur à s'infecter après ingestion de sang infecté, puis à assurer le développement du virus et à le transmettre) et la capacité vectorielle (nombre d'inoculations attendues par jour à partir d'un cas humain ou animal infecté), laquelle est dépendante de l'environnement, conditionnent aussi fortement l'expansion des arboviroses. L'importance et le rôle respectifs de ces différents facteurs reste encore à déterminer avec plus de précision (WEAVER et REISEN, 2010 ; HUI, 2006) et varie par ailleurs en fonction du contexte.

a) Facteurs viraux

Les épidémies/ épizooties provoquées par des arbovirus sont souvent liées à des changements génétiques et à l'apparition de nouvelles souches plus virulentes ou entraînant un niveau de virémie plus élevé chez les hôtes vertébrés, ce qui augmente le potentiel amplificateur des hôtes. En effet, les arbovirus sont pour la plupart des virus à ARN (acide ribonucléique). Or, les virus à ARN présentent un taux de mutations élevé, du fait de l'absence d'activité correctrice de l'ARN-polymérase lors de la réplication du génome viral. Ceci se traduit par une évolution rapide et une adaptation rapide de ces virus à un nouvel environnement. Il existe trois mécanismes de variation génétique chez les virus : mutation simple, recombinaison (formation d'un génome hybride provenant de l'échange de fragments de deux copies d'un matériel génétique) et réassortiment (échange d'un segment lorsque le génome est segmenté). Le mécanisme le plus fréquemment rencontré est l'apparition de mutations simples : en effet, le taux de mutation simple des virus à ARN est de 10^{-4} à 10^{-5} contre 10^{-8} à 10^{-11} pour les virus à ADN (acide désoxyribonucléique).

D'autre part, les variations génétiques peuvent aussi favoriser la compétence du ou des vecteurs et ainsi augmenter le taux de transmission du virus. On peut citer l'exemple du West Nile aux Etats Unis où le virus est aussi amplifié par les moineaux domestiques.

b) Facteurs humains

(i) *Urbanisation*

L'urbanisation a entraîné une concentration des hommes, vivant fréquemment dans des conditions permettant une expansion des populations de vecteurs et donc favorisant la transmission des arbovirus. De plus, les vecteurs peuvent y trouver des conditions favorisant leur survie lors des périodes plus froides.

Le risque majeur pour la santé publique pourrait ainsi venir de l'urbanisation importante en régions tropicales et de la colonisation de l'habitat naturel des moustiques anthropophiles (par exemple *Aedes aegypti*). Ces facteurs peuvent mener à l'émergence de cycles endémiques urbains de certains virus tels que par exemple le virus de la dengue et le virus Chikungunya. Ces virus peuvent également être transmis, de façon moins importante, par *Aedes albopictus*. Ce moustique a récemment envahi le continent américain, l'Europe et l'Afrique et pourrait permettre la transmission de ces virus en milieu urbain dans les régions tropicales et dans les régions tempérées.

(ii) *Pratiques agricoles et élevage*

L'utilisation des sols influence également considérablement la distribution des insectes. Ainsi, des pratiques agricoles comme l'irrigation ou la construction de barrages peuvent créer des sites adéquats pour la reproduction et le développement des vecteurs. De même, le drainage et l'assèchement des endroits humides peuvent conduire à la disparition de ces sites (TOUSSAINT *et al.*, 2006). Ainsi, en 1987, une épidémie de fièvre de la vallée du Rift en Mauritanie est survenue après la construction d'un barrage sur le fleuve Sénégal (HUI, 2006). La pratique de la monoculture et de l'élevage intensif entraîne une sélection de la faune. Celle-ci peut contenir des hôtes amplificateurs.

La déforestation est aussi un facteur favorisant l'émergence d'arboviroses puisque les Hommes sont davantage en contact avec des hôtes réservoirs.

(iii) *Mondialisation*

Les changements liés aux hôtes et aux vecteurs sont principalement dus à des changements de milieux de vie et d'environnement, de façon naturelle ou suite à de nouvelles introductions. Ces nouvelles introductions sont facilitées par le transport des marchandises, les mouvements humains (voyages, guerre...) ou d'animaux (que ce soit des animaux domestiques, des animaux de rente, des animaux exotiques pour les zoos ou dans un contexte de trafic illégal), notamment lorsqu'il s'agit d'échanges fréquents et répétés. On peut citer

l'exemple de l'introduction du virus Chikungunya en Italie en 2007 après le retour d'une personne infectée. Ces échanges ont fortement augmenté au cours des dernières décennies avec la mondialisation. Cette augmentation concerne le volume des marchandises mais aussi la rapidité des échanges commerciaux internationaux. Ces phénomènes affectent à la fois la répartition géographique des maladies et leur incidence (MORSE, 2004). Ainsi, le WNV aurait été introduit initialement à New York en 1999 soit par l'introduction de vecteurs par voie aérienne soit par l'intermédiaire du commerce des pneus usés, qui constituent des gîtes larvaires très efficaces (GERHARDT, 2006).

c) Facteurs environnementaux

La perméabilité d'une région à l'introduction d'un virus est fortement corrélée aux conditions environnementales permettant la propagation du virus, *via* ses hôtes vertébrés et invertébrés. Récemment, la durée des saisons et les limites géographiques des climats se sont modifiées avec le réchauffement climatique. Ainsi, la répartition géographique des hôtes et des vecteurs est également influencée par le climat, et leur progression suit ses évolutions. Les changements climatiques sont le résultat de la variabilité interne du système climatique mais aussi de facteurs externes, naturels et anthropiques (émission de gaz à effet de serre, émission d'aérosols). Le phénomène de réchauffement climatique pourrait s'accompagner d'une augmentation globale des précipitations, mais inégale selon les régions. La simultanéité de la progression récente de plusieurs arboviroses et des changements climatiques globaux invite à penser que les deux phénomènes sont liés (TOUSSAINT *et al.*, 2006). En effet, le climat joue sur la distribution spatio-temporelle des arthropodes, sur les caractéristiques de leur cycle de vie, sur les modes de dispersion des agents pathogènes, sur l'évolution des arbovirus et l'efficacité avec laquelle un arbovirus est transmis d'un arthropode à un hôte vertébré (GOULD et HIGGS, 2009). Par exemple, l'incidence des infections dues au virus de la dengue et de la fièvre jaune a fortement augmenté en Amérique Centrale, en Amérique du Sud, en Asie, en Afrique Centrale et en Afrique du Sud ces quinze dernières années, ce qui correspond à une expansion des populations de moustiques (HUI, 2006).

Le climat peut aussi avoir un effet indirect sur la répartition des troupeaux d'hôtes sensibles : ils auront tendance à se regrouper dans des zones où l'abreuvement est facile et à fuir les régions de sécheresse (MARTIN *et al.*, 2008). Or, le cycle de reproduction des vecteurs moustiques nécessite la présence de zones humides. Ainsi, la concentration de vecteurs et d'hôtes potentiels favorise la transmission virale aux hôtes. De même, l'environnement et les changements climatiques peuvent modifier les trajets de migration des oiseaux et ainsi modifier l'aire de distribution des virus. Ainsi, par exemple, l'introduction du virus du West Nile en Europe serait liée aux trajets des oiseaux migrateurs provenant d'Afrique Subsaharienne (MAY *et al.*, 2011).

Le changement de climat peut par ailleurs contribuer à favoriser la prolifération de certaines espèces réservoirs en diminuant la diversité des espèces sur un territoire. Une telle réduction de la diversité a pu être corrélée dans le cas du virus West Nile à une augmentation du risque d'infection de l'Homme et du cheval (OSTFELD, 2009).

B. Emergence de quatre arboviroses zoonotiques équines « exotiques » en particulier

L'encéphalite japonaise, l'encéphalite vénézuélienne et les encéphalites équines américaines de l'Est et de l'Ouest sont toutes des zoonoses graves en forte expansion dans le monde, mais n'ayant pas encore été détectées en France, ni en Europe. Ces maladies ont des conséquences économiques importantes, notamment pour la filière équine, et des conséquences sanitaires, du fait de la mortalité et de la gravité des symptômes et des séquelles qu'elles peuvent provoquer. Ces maladies sont par ailleurs encore actuellement difficiles à enrayer sur les territoires qu'elles occupent déjà ou qu'elles colonisent.

1. Historique et situation épidémiologique actuelle de l'encéphalite japonaise

La maladie a été reconnue en 1871. Pendant la première moitié du XX^{ème} siècle, la maladie se présentait sous forme d'épidémies saisonnières au Japon, en Corée et probablement en Chine. Au cours de l'été 1924, une épidémie au Japon occasionne plus de 6000 cas avec 60% de mortalité. Une épidémie en Corée a lieu la même année. D'autres épidémies sont rapportées en 1927, en 1934 et en 1935 (HULLINGHORST *et al.*, 1951). En 1924, un agent viral fut isolé à partir d'un cerveau humain et en 1934, HAYASHI transmit expérimentalement la maladie à des singes par inoculation intracérébrale. Les isollements de virus à partir de cas humains en 1935 au Japon et 1949 à Pékin permirent d'obtenir les souches Nakayama et Pékin, qui sont les principales utilisées pour la production de vaccins. Le mode de transmission de cet arbovirus fut élucidé lors de l'isolement du virus dans des *Culex tritaeniorhynchus* en 1938 et d'études de terrain montrant le rôle des oiseaux aquatiques et des porcs dans le cycle épidémiologique. Après l'épizootie de 1947 à 1948, des vaccins à virus inactivés destinés aux chevaux furent mis sur le marché fin 1948.

En 1958, une épidémie a entraîné 6897 cas humains en Corée et en 1982, 2975 cas y ont également été rapportés. Jusqu'en 1965, les épidémies ont provoqué au Japon entre 3000 et 5000 cas humains ainsi que des centaines de cas équins déclarés chaque année. Peu de données spécifiques sont disponibles concernant la Chine, mais l'hypothèse d'un cycle de transmission endémique est étayée par des études de séroprévalence, montrant des taux de séropositivité supérieurs à 85%. Les épidémies ont graduellement diminué en importance et en fréquence au Japon, puis en Corée, parallèlement au développement de ces pays, à partir des années 60, et principalement grâce aux vastes programmes de vaccination infantile mis en place. En Chine, l'encéphalite japonaise reste endémique sauf dans certaines régions où le taux de vaccination est maintenu haut.

Bien que des cas sporadiques d'encéphalite virale aient été rapportés dans le nord de la Thaïlande avant 1969, c'est cette année-là qu'a été reconnue la transmission épidémique saisonnière du virus de l'encéphalite japonaise dans cette région avec 685 cas identifiés dans la vallée de Chiang Mai. Chaque année, des épidémies saisonnières provoquant des milliers

de cas et des centaines de morts ont fait de l'encéphalite japonaise une des principales causes de mortalité et de troubles neurologiques chez les enfants. La maladie s'est progressivement propagée à toute la Thaïlande et en 1974, la première épidémie a été rapportée en Birmanie. Au Vietnam, l'encéphalite japonaise est devenue un problème majeur de santé publique dans les régions densément peuplées du delta du Mékong au sud et du delta du fleuve rouge au nord. Des taux d'incidence supérieurs à 20 pour 100 000 sont rapportés dans la région de Hanoï. L'impact de l'encéphalite japonaise sur la santé publique a poussé la Thaïlande et le Vietnam à mettre en place des programmes de vaccination des enfants et de production de vaccins.

La première épidémie reconnue comme étant liée à l'encéphalite japonaise en Asie du Sud-Ouest a été rapportée en 1948 au Sri Lanka. Des cas sporadiques puis des épidémies ont par la suite été rapportés en Inde, uniquement au sud (à proximité de Vellore, CAREY *et al.*, 1969) jusqu'en 1978 où une épidémie a touché le nord du pays. L'encéphalite japonaise est aujourd'hui endémique en Inde dans trois grandes régions : nord, centre et sud. Ces régions ont une caractéristique commune : la culture intensive de riz, rendue possible du fait de pluies importantes ou de l'irrigation. A travers l'Asie, avec le développement du pays et principalement l'irrigation, l'encéphalite japonaise et d'autres arboviroses sont devenues importantes dans des zones autrefois faiblement infectées. Le virus a encore progressé vers l'Ouest et est apparu récemment au Pakistan (IGARASHI *et al.*, 1994).

Au Japon, un cas équin symptomatique a été confirmé en septembre 2003, alors qu'aucun cas clinique équin n'y avait été mis en évidence depuis 1985. Cependant, des études de séroprévalence ont montré des taux élevés d'anticorps contre le virus de l'encéphalite japonaise chez les chevaux (entre 1,2 et 22,9% des chevaux prélevés présentent un titre en anticorps supérieur à 1 :1280), ce qui suggère la présence d'un grand nombre d'infections asymptomatiques chez le cheval (MATSUMURA *et al.*, 1982 ; SUGIURA et SHIMADA, 1999). La vaccination provoquant également une augmentation du titre en anticorps, ces données sont à prendre avec précaution.

Dans les pays développés, comme le Japon et la Corée du Sud, l'incidence de l'encéphalite japonaise a fortement baissé. Plusieurs facteurs en sont à l'origine : programmes de vaccination, augmentation du niveau de vie, évolution des pratiques agricoles avec notamment l'utilisation d'insecticides et la centralisation de la filière porcine. Ces changements ont provoqué une modification de la répartition des cas avec deux pics : un chez les jeunes enfants et un chez les personnes âgées.

Bien que le risque d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise soit plus important en zone rurale, les conditions permettant sa transmission existent à la périphérie de nombreuses grandes villes asiatiques. Ainsi des cas d'encéphalite japonaise sont régulièrement rapportés de Taipei et ses environs à Taïwan. Au Vietnam, l'incidence de l'encéphalite japonaise est la plus élevée dans et autour de Hanoï, et des cas sont fréquemment identifiés dans de grandes villes comme Bangkok, Pékin ou Shanghai (GINGRICH *et al.*, 1992).

En Australie, le virus est apparu pour la première fois en 1995, au cours d'une épidémie sur l'île de Badu dans le détroit de Torres, causant la mort de deux personnes (HANNA *et al.*, 1996). Depuis, le virus y est mis en évidence chaque année (sauf en 1999) (VAN DEN HURK *et al.*, 2006). Seulement deux épisodes d'extension du virus au Cape York, situé au sud du détroit de Torres (et comprenant une grande population de porcs et d'échassiers, qui sont des hôtes amplificateurs du virus), ont été mis en évidence en 1998 et en 2004. Le virus ne semble pas s'être étendu davantage, mais il reste cependant une menace pour le reste du continent. Des programmes de surveillance ont été mis en place et restent une priorité pour surveiller l'évolution géographique du virus.

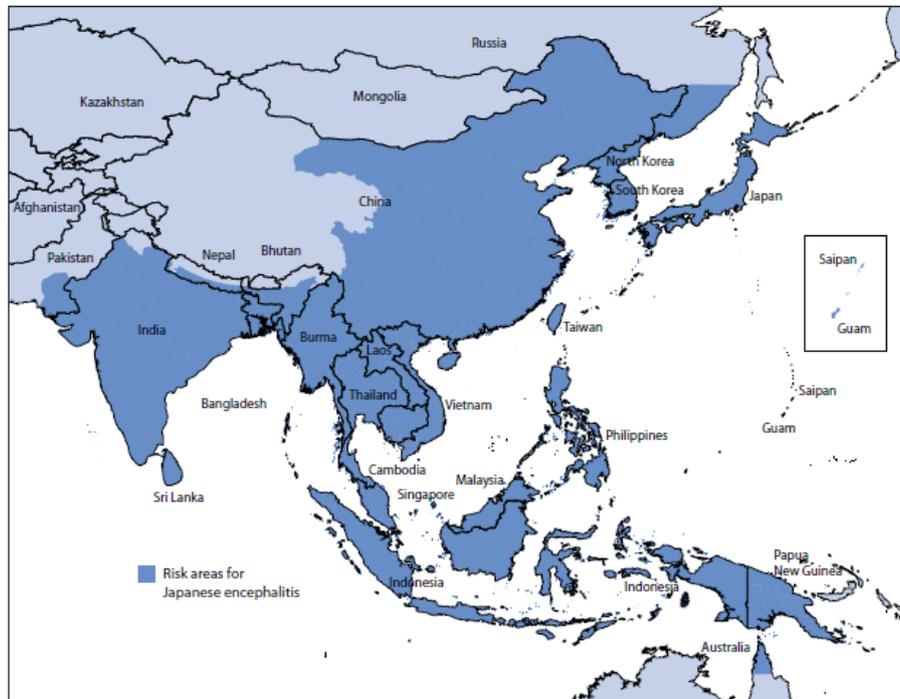
Au bilan, on peut distinguer selon RHODAIN (1996) trois régions différentes d'un point de vue épidémiologique. Cette distinction était toujours d'actualité en 2010 (MISRA et KALITA, 2010), avec une extension de la zone épidémique. L'aire de répartition du virus en 2010 est illustrée par la figure 1. On peut donc distinguer :

- Une région endémique qui comprend le sud de l'Inde, le sud du Vietnam, le sud de la Thaïlande, les Philippines, la Malaisie et l'Indonésie. Dans ces régions, les moustiques sont davantage attirés par les oiseaux et les porcs : les cas symptomatiques humains sont donc rares ;

- Une région intermédiaire subtropicale qui comprend le nord de l'Inde, le Népal, le nord et le centre de la Birmanie, le nord de la Thaïlande, le nord du Vietnam, le sud de la Chine et le Bangladesh. Les infections sont peu nombreuses et en nombre constant sauf entre avril et octobre où elles sont plus nombreuses. Les épidémies provoquent de nombreux cas, dont principalement des enfants ;

- Une région tempérée épidémique comprenant le nord de la Chine, le Japon, la Corée, Taïwan et le sud de la Russie. Les cas sont inconstants et varient selon les variations de température. En hiver les moustiques sont inactifs, mais des épidémies sévères peuvent être observées en été et en automne. Cette zone a tendance à s'étendre. Les hypothèses expliquant cette expansion du virus sont la migration des oiseaux, des projets d'irrigation (notamment pour la riziculture au Pakistan, en Afghanistan...) qui favorisent la prolifération de vecteurs, le commerce illégal d'animaux et le réchauffement climatique.

Figure 1 : Aire de répartition approximative du virus de l'encéphalite japonaise en 2010 (FISCHER *et al.*, 2010)



2. Historique et situation épidémiologique actuelle des encéphalites provoquées par des *Alphavirus*

L'encéphalite équine vénézuélienne et les encéphalites équines américaines de l'Est et de l'Ouest sont dues à trois *Alphavirus*, de la famille des *Togaviridae*. Ces *Alphavirus* sont de structure similaire mais antigéniquement différents. Il s'agit de trois agents zoonotiques transmis entre des moustiques et des hôtes réservoirs. Ces hôtes réservoirs sont habituellement des oiseaux pour le virus de l'encéphalite équine de l'Est, des oiseaux et des rongeurs pour le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest, des rongeurs lors des cycles enzootiques de l'encéphalite vénézuélienne. Par ailleurs, lors des cycles épizootiques de l'encéphalite vénézuélienne, des chevaux, voire des hommes, peuvent jouer en plus des rongeurs le rôle d'hôtes amplificateurs. Les aspects cliniques et épidémiologiques de ces trois virus sont résumés dans le tableau 1.

C'est à partir de 1930 que ces virus, jusqu'alors inconnus, ont été isolés à partir de chevaux malades en Californie, en Virginie et au New Jersey, mais aussi à partir d'enfants infectés à Caracas (Venezuela). Ils ont été nommés virus de l'encéphalite équine de l'Est, virus encéphalite équine de l'Ouest et virus de l'encéphalite équine vénézuélienne. Depuis, ils ont été isolés à partir de moustiques, de chevaux, d'hommes et d'autres vertébrés, principalement des oiseaux et des rongeurs (ZACKS et PAESSLER, 2010).

Tableau 1 : Distribution et aspects cliniques et épidémiologiques des encéphalites équines provoquées par des *Alphavirus* (ZACKS et PAESSLER, 2010)

	WEEV	EEEV	VEEV (épizootique)	VEEV (enzootique)
Distribution	Ouest des Etats Unis, Amérique du Sud	Est et nord des Etats Unis, Amérique du Sud	Amérique Centrale et Amérique du Sud	Sud des Etats Unis (Floride), Amérique Centrale et du Sud
Cycle de transmission	Oiseaux – <i>Culex tarsalis</i>	Oiseaux – <i>Culex melanura</i>	Inconnu	Rongeurs – <i>Culex sp.</i>
Vecteur (pour les hommes et les chevaux)	<i>Culex tarsalis</i>	<i>Aedes</i> et <i>Coquillettidia sp.</i>	Différents genres de moustiques	<i>Culex sp.</i>
Amplification par les chevaux	Non	Dans 1 cas sur 20	Oui	Inconnu
Taux de létalité chez l'Homme	3-7%	50-75%	1%	Inconnu
Taux de létalité chez les chevaux	3-50%	70-90%	20-80%	Presque nul
Nombre moyen de chevaux malades par an	0-5	120	Plusieurs milliers lors des épizooties	Inconnu

Les virus des encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest se retrouvent principalement dans l'hémisphère nord dans des climats tempérés à désertiques. La distribution des maladies est plus restreinte que celle des animaux et vecteurs infectés.

a) Encéphalite équine de l'Est

Le virus de l'encéphalite équine de l'Est a été isolé pour la première fois en 1933 à partir de chevaux infectés en Virginie et au New Jersey (GILTNER et SHAHAN, 1933 ; TENBROECK et MERRILL, 1933). Le virus a été isolé chez l'homme en 1938 lors de la mort suite à une encéphalite d'une trentaine d'enfants au nord des Etats Unis.

Depuis, deux variants ont été isolés. Le variant d'Amérique du Nord est plus virulent que celui retrouvé en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Le variant d'Amérique du Nord comprend le lignage I du virus tandis que le variant d'Amérique du Sud et Centrale comprends les lignages II, III et IV du virus. Le cycle naturel du virus s'effectue entre oiseaux et moustiques. Les chevaux et les hommes constituent des hôtes accidentels.

Selon les centres de prévention et de contrôle des maladies (CDC), 220 cas humains confirmés d'encéphalite de l'Est sont survenus aux Etats-Unis entre 1964 et 2004. Habituellement, la prévalence est plus élevée dans le sud des Etats Unis. Récemment, des cas létaux ont été rapportés chez des chevaux plutôt au nord et sur la côte Est des Etats Unis (New Hampshire, Maine) et du Canada.

Plusieurs États du nord-est des États-Unis ont vu l'activité du virus augmenter depuis 2004. Entre 2004 et 2006 il y a eu au moins 10 cas humains d'encéphalite équine de l'Est signalés au Massachusetts. En 2006, une forte désinsectisation de cet Etat a été réalisée avec un insecticide actif sur les populations adultes de moustiques afin de réduire le risque de transmission virale à l'Homme. Il y a également eu plusieurs cas humains signalés dans le New Hampshire.

En octobre 2007, un citoyen de Livingston, en Écosse, a été le premier Européen victime de cette maladie. L'homme avait séjourné aux Etats Unis (New Hampshire) au cours de l'été 2007 et est tombé malade quelques jours après son retour.

En 2008, le variant du nord de l'Amérique a été retrouvé à l'est du Mississippi et à l'est du Canada, mais aussi dans l'Arkansas, le Minnesota, le sud du Dakota et le Texas jusqu'à la Floride, et sur la côte atlantique (de l'état de Georgie jusqu'au New Hampshire). Ce variant s'étend jusqu'à la moitié ouest des Etats Unis dans les états du Wisconsin, de l'Illinois et du Michigan. Le variant de l'Amérique du sud se retrouve en Amérique centrale et en Amérique du sud, notamment le long de la côté du Golf, et quelques cas aux Caraïbes (bien que la plupart des cas dans cette région soient des cas dus au variant nord américain).

La figure 2 illustre distribution des cas humains aux Etats Unis entre 1963 et 2010.

Actuellement, le virus de l'encéphalite équine de l'Est s'étend donc au Canada (Québec, Ontario), aux Etats Unis (régions centrales et est), sur les îles des Caraïbes, en Amérique centrale (notamment au Mexique) et en Amérique du Sud (figure 3). Dans ces zones, le virus est observé sur des aires géographiques limitées. En Amérique du Nord, les cas d'encéphalite équine de l'Est surviennent l'été (de juillet à octobre), cependant ils peuvent être observés toute l'année en Floride.

Figure 2 : Cas humains cliniques d'encéphalite équine de l'Est de 1963 à 2010 aux Etats Unis (www.cdc.gov)

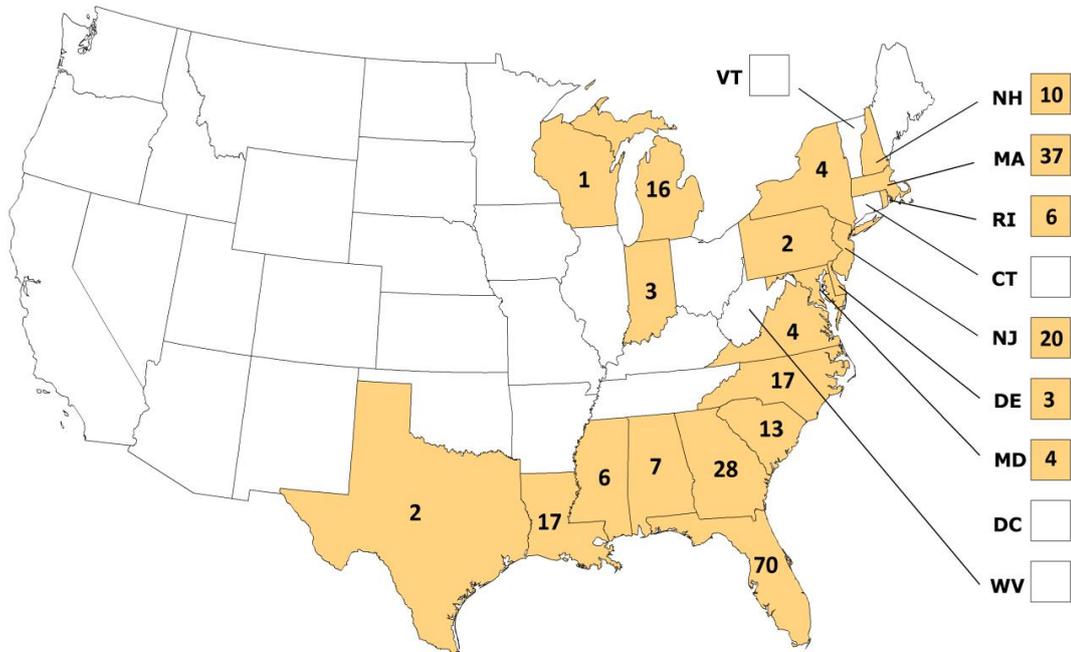
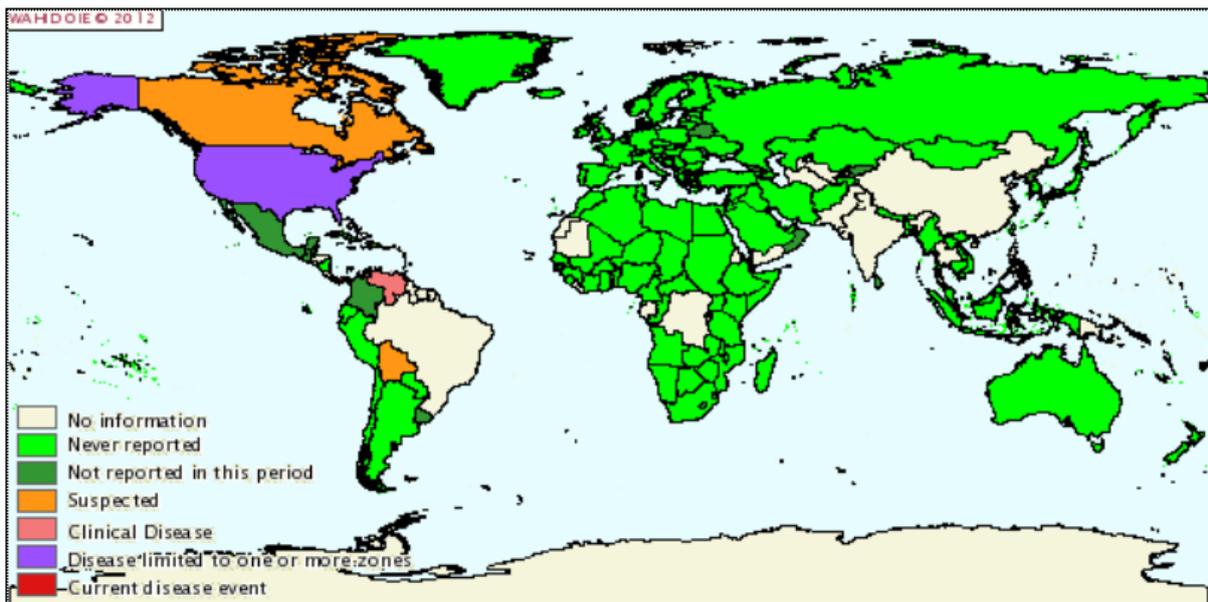


Figure 3 : Distribution de l'encéphalite équine de l'Est en 2011 dans le monde (www.oie.int/wahis/public.php)



b) Encéphalite équine de l'Ouest

Après un épisode d'encéphalite virale chez des chevaux en Argentine au début du XXème siècle et la mort de près de 25000 chevaux aux Etats Unis en 1912, un épisode similaire s'est produit en Californie en 1952. Le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest a été isolé en 1930 à partir d'un cheval manifestant des signes d'encéphalite (MEYER *et al.*, 1931). En 1938, le virus est isolé sur un cas humain d'encéphalite mortelle (GRIFFIN *et al.*, 2001). Le nombre de cas humains et équins a atteint son maximum dans les années 1940 et 1950, puis il a progressivement diminué.

Le virus est présent sur la partie Ouest des Etats Unis et du Canada, au Mexique et en Amérique du Sud (Guyane, Equateur, Brésil, Uruguay, Argentine). (GRIFFIN *et al.*, 2001 ; SIDWELL et SMEE, 2003 ; PFEFFER et DOBLER, 2010). Aux Etats-Unis, il y a eu 587 cas humains confirmés entre 1964 et 1985 et 67 cas humains entre 1985 et 2006 (FORRESTER *et al.*, 2008), principalement dans les Etats situés à l'ouest du Mississippi. Sept cas, dont deux mortels, ont été associés à des accidents de laboratoire. Aucun cas n'a été noté ces dernières années aux Etats-Unis. Un cas humain a été identifié en 2009 en Uruguay (DELFRARO *et al.*, 2011). Une diminution du nombre annuel de cas, allant jusqu'à une réduction de 10 cas par an depuis 1988, a été attribuée aux changements des pratiques d'irrigation et au succès des programmes de contrôle des moustiques dans l'Ouest des Etats Unis.

Globalement la mortalité est plus faible qu'avec le virus de l'encéphalite équine de l'Est : le taux de létalité est d'environ 10% pour les cas humains et concerne principalement les personnes âgées et les jeunes enfants, contre 50 à 75% pour le virus de l'encéphalite équine de l'Est (ZACKS et PAESSLER, 2010).

c) Encéphalite vénézuélienne

Le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne a été isolé en 1938 pour la première fois, à partir du cerveau d'animaux infectés au Venezuela (BECK et WYCKOFF, 1938). Au moins six sous-types distincts (I à VI) ont été identifiés. Le sous type I est divisé en 5 sérovirs (ou variants antigéniques) AB, C, D, E, F. Il existe des sous-types dits épizootiques, amplifiés par les chevaux, I-AB et I-C (avec un taux de létalité entre 20 et 80%), et des sous-types dits enzootiques. La distribution géographique du virus en 2011 est illustrée par la figure 4.

Le virus se manifeste sous la forme d'épisodes épizootiques (et épidémiques) ou sporadiques en Amérique Centrale et en Amérique du Sud (Venezuela, Colombie, Pérou, Equateur). Des cas sont également signalés au sud des Etats Unis (KINNEY *et al.*, 1992). L'épisode majeur le plus récent a eu lieu en 1995, induisant entre 75000 et 100000 cas humains en Colombie et au Venezuela (WEAVER *et al.*, 1996). Au cours de cette épidémie, 1 à 2 % des cas humains ont présenté des signes d'encéphalite et la moitié de ces cas ont été mortels. Dans la population équine, le taux de létalité dépasse souvent les 50%.

Les sous-types enzootiques sont généralement retrouvés dans des zones géographiques limitées, où ils sont entretenus dans le cadre d'un cycle naturel entre rongeurs et moustiques. La transmission enzootique fait souvent intervenir les sous-types I-D et I-E. Ils sont moins

pathogènes pour les chevaux, qui par ailleurs ne peuvent pas les amplifier. Les épizooties chez les chevaux et épidémies chez l'homme sont presque exclusivement dues aux sous types I-AB et I-C. Cependant, en 1993, le virus I-E a été responsable d'une épidémie d'encéphalite vénézuélienne chez les chevaux au Mexique. Entre 1993 et 1995, des cas humains associés au sous type I-D ont également été rapportés au Pérou (WEAVER *et al.*, 2004).

Les types épizootiques se retrouvent principalement en Amérique centrale et du Sud. La plupart des épidémies ont lieu au nord et à l'ouest de l'Amérique du Sud, mais peuvent survenir dans des Etats voisins, dont le Mexique et les Etats Unis. Ainsi, des cas symptomatiques ont été identifiés au sud des Etats-Unis en 1971, bien que des chevaux asymptomatiques présentant des titres sanguins significatifs (type II du complexe VEE) aient déjà été détectés régulièrement au cours des années précédentes.

De plus, Les virus du complexe VEEV sont hautement infectieux par aérosol. Par conséquent, le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne est responsable d'un certain nombre d'accidents de laboratoire (plus de 150 cas non associés à des blessures préexistantes), et a été étudié comme arme biologique potentielle de destruction massive aux Etats Unis et dans l'ex-Union soviétique.

Figure 4 : Aire de répartition du virus de l'encéphalite vénézuélienne en 2011
(www.oie.int/wahis/public.php)



II. Aspects virologiques et cliniques

A. Etude virologique des arbovirus

Les arbovirus regroupent une grande variété de virus à ARN (acide ribonucléique) présentant la particularité de se multiplier dans des arthropodes hématophages, dont ils sont dépendants pour la transmission d'hôte à hôte.

Il existe plus de 600 arbovirus identifiés, connus ou probables, regroupés en 8 familles (HADDAD *et al.*, 2012), chacune comprenant un ou plusieurs genres (14 actuellement identifiés). Parmi ces arbovirus, plus de 100 seraient pathogènes pour l'Homme. Certains d'entre eux sont non classés (tableau 2). Ces groupes de virus se différencient entre eux par différents caractères, notamment par leurs propriétés génomiques et par leur stratégie de réplication, ce qui suggère que le passage à une stratégie de transmission *via* un arthropode hématophage est survenue plusieurs fois dans l'évolution des virus à ARN. Le seul arbovirus à ADN (acide désoxyribonucléique) connu est le virus de la peste porcine africaine, appartenant au genre *Asfarvirus* de la famille des *Asfarviridae*. Les virus à ARN présentent une plus grande plasticité génétique liée à un plus haut taux de mutation, ce qui leur permet notamment d'adapter leur cycle de réplication à divers hôtes vertébrés et invertébrés (HOLLAND et DOMINGO, 1998).

La plupart des arbovirus sont cependant des virus à ARN simple brin et sont enveloppés, c'est-à-dire qu'ils possèdent une bicouche lipidique issue de la membrane cytoplasmique des cellules hôtes infectées, enveloppant la nucléocapside, dans laquelle se trouve le génome. Les virus enveloppés sont moins résistants dans le milieu extérieur que les virus nus. Le génome code pour des protéines structurales dont les protéines C, constitutives de la nucléocapside, les protéines M (de membrane) et les protéines E dites d'enveloppe (les protéines M étant insérées dans la membrane et les protéines E étant situées en surface), mais aussi pour des protéines non structurales (NSP) qui régulent la réplication du génome viral. L'entrée du virus dans les cellules par endocytose est permise par la présence de récepteurs cellulaires, encore mal définis à l'heure actuelle (METZ et PIJLMAN, 2011).

Tableau 2 : Taxonomie des principaux arbovirus (adapté de HADDAD *et al.*, 2012 et de TOUSSAINT *et al.*, 2006)

FAMILLES	GENRES	EXEMPLES D'INFECTION / MALADIE	GENOME / ENVELOPPE	NOMBRE DE VIRUS
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Nairovirus</i>	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	ARN simple brin / enveloppé	>300
	<i>Phlebovirus</i>	Fièvre de la Vallée du Rift		
	<i>Bunyavirus</i>	Infection à virus Tahyna		
	<i>Orthobunyavirus</i>	Infection à virus Schmallenberg**		
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	Encéphalite japonaise, West Nile*, encéphalite à tiques**, Dengue, Usutu*, Fièvre jaune	ARN simple brin / enveloppé	>70
<i>Reoviridae</i>	<i>Orbivirus</i>	Fièvre catarrhale ovine**, Peste équine	ARN double brin / nu	77
	<i>Coltivirus</i>	Infection à virus Eyach**		
<i>Rhabdoviridae</i>	<i>Vesiculovirus</i>	Stomatite vésiculeuse	ARN simple brin / enveloppé	68
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i>	Encéphalites équine (EEE, WEE et VEE), Chikungunya*, Sindbis	ARN simple brin / enveloppé	>29
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Thogotovirus</i>		ARN simple brin / enveloppé	3
<i>Arenaviridae</i>	<i>Arenavirus</i>	Fièvre de Lassa	ARN simple brin / enveloppé	1
<i>Poxviridae</i>	<i>Yatapoxvirus</i>	Tanapox	ADN double brin / enveloppé	1
<i>Asfarviridae</i>	<i>Asfarvirus</i>	Peste porcine africaine	ADN double brin / enveloppé	1
Non classés	Genres non identifiés			13
Total	14 genres (+ non identifiés)			> 600 virus

En vert : virus présent en Europe

* : virus signalé récemment en France

** : virus existant actuellement en France

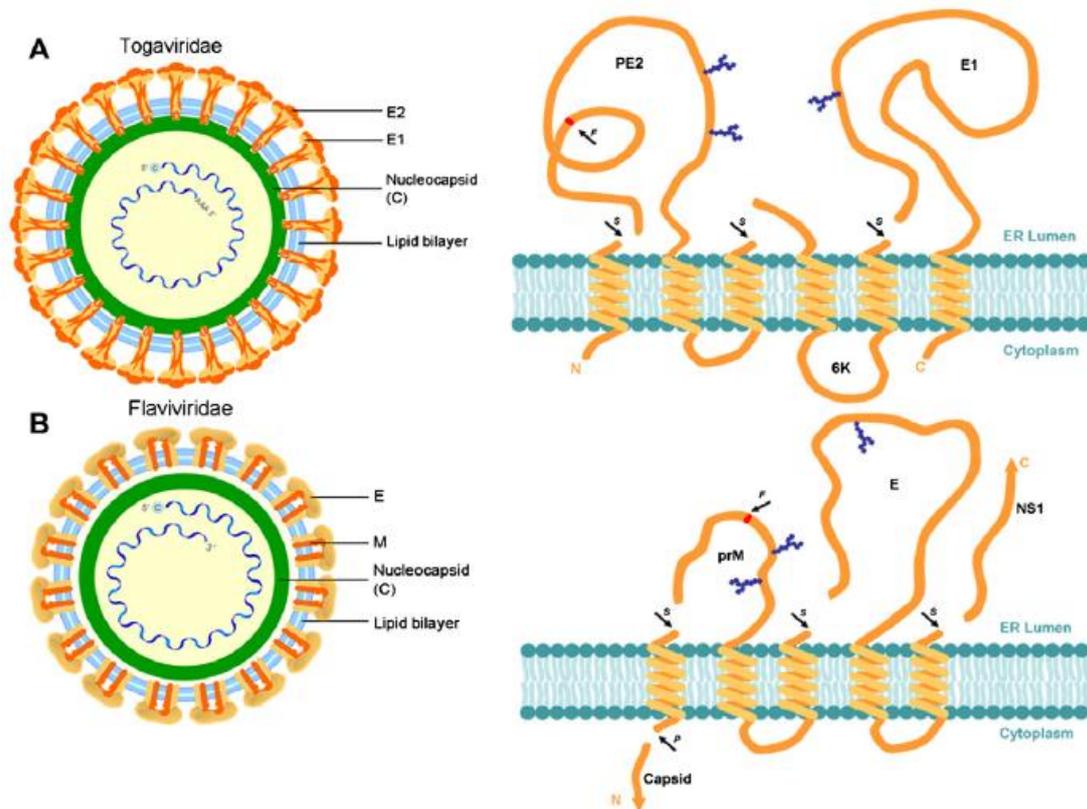
1. Virus de l'encéphalite japonaise

a) Virologie

Le virus de l'encéphalite japonaise appartient au genre *Flavivirus* et est proche du virus de l'encéphalite de Saint Louis, du virus West Nile et de certains autres *Flavivirus* retrouvés en Australie. C'est un arbovirus enveloppé à ARN+ (sens positif) simple brin (CHAMBERS et RICE, 1987), c'est-à-dire que son ARN peut directement être traduit par les ribosomes en protéines. Les *Flavivirus* sont des virus enveloppés sphériques de 50 nm de diamètre environ (figure 5). Le génome est d'environ 10,8 kb et présente une seule fenêtre de lecture, c'est-à-dire une seule partie codante. Elle code pour trois protéines structurales, à savoir C (capside), prM (précurseur de la protéine M) et E (enveloppe), mais aussi pour plusieurs protéines non structurales (NS-1, NS-2A, NS-2B, NS-3, NS-4A, NS-4B, NS-5) (figure 6). Les protéines prM et E forment des hétérodimères dans la bicouche lipidique. La protéine prM est clivée par une protéase furine-like lors de la formation des nouveaux virions. La glycoprotéine E (53kD) possède un épitope immunodominant, qui induit la production d'anticorps neutralisants chez l'hôte (METZ et PIJLMAN, 2011). Elle joue un rôle majeur dans la virulence de la souche virale. Elle est donc associée à des activités biologiques importantes dont l'hémagglutination, la neutralisation virale, l'assemblage des virions, la fusion membranaire et la liaison aux récepteurs cellulaires.

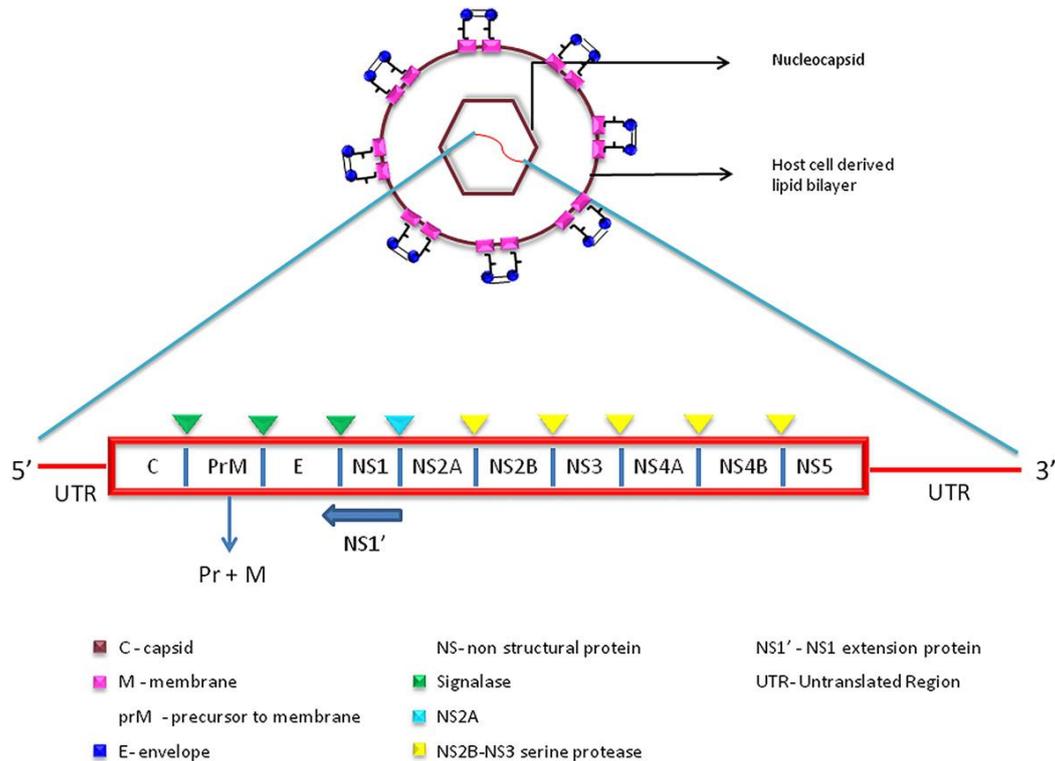
Un seul sérotype du virus de l'encéphalite japonaise a été identifié bien que des différences génétiques et antigéniques aient été montrées par plusieurs techniques (dont fixation du complément, inhibition de l'hémagglutination, tests de neutralisation utilisant des anticorps poly ou monoclonaux et des marqueurs d'oligonucléotides de l'ARN viral). Quatre génotypes sont distingués selon l'analyse des protéines structurales. Le génotype I (souche K9P05) a été isolé au nord de la Thaïlande, en Corée et au Cambodge. Le génotype II (souche FU) a été mis en évidence au sud de la Thaïlande, en Malaisie, en Indonésie et au nord de l'Australie. Le génotype III (souche JaOArS982) a été identifié au Japon, en Chine, à Taïwan et aux Philippines. Le génotype IV (souche JKT6468) a été trouvé en Indonésie (DIAGANA *et al.*, 2007). Des études phylogénétiques réalisées sur le virus en Asie ont montré que le génotype IV est le plus divergent et pourrait représenter le lignage le plus ancien (MISRA et KALITA, 2010). Les génotypes I et III sont associés aux formes épidémiques ; les génotypes II et IV sont associés aux formes endémiques.

Figure 5 : Représentation schématique des virions de la famille des *Togaviridae* et de la famille des *Flaviviridae* (d'après METZ et PIJLMAN, 2011)



Représentation schématique des (A) *Togaviridae*, (B) des *Flaviviridae* et des glycoprotéines de leur enveloppe respective. Les parties N- et C- terminales sont indiquées, ainsi que les sites de glycosylation en bleu. Les flèches noires indiquent les sites de clivages S (signalase de l'hôte), F (protéase furine-like) et P (sérine protéase virale).

Figure 6 : Schéma de la structure du JEV et de l'organisation de son génome (UNNI *et al.*, 2011)



b) Pathogénie

La transmission se fait par piqûre d'un moustique vecteur. La réplication virale s'effectue ensuite dans les cellules dendritiques et dans les cellules de type Langerhans localement et dans les nœuds lymphatiques qui drainent la région. Il y a secondairement une dissémination des virions et d'autres réplifications virales conduisant à une augmentation de la virémie.

L'infection du système nerveux central se produit probablement à partir d'une dissémination sanguine puis d'un transport à travers les cellules endothéliales (JOHNSON *et al.*, 1986). Cette attraction des virions pour certaines cellules du système nerveux central peut aussi être associée à la présence de récepteurs à des neurotransmetteurs spécifiques. Suite à la fusion membranaire, les virions pénètrent dans la cellule par endocytose. Ils libèrent l'ARN viral dans le cytoplasme où a lieu la réplication virale. L'ARN et les protéines virales sont synthétisés et accumulés dans le réticulum endoplasmique granuleux où les virions sont assemblés. Les virions sont finalement excrétés *via* l'appareil de Golgi par exocytose. L'infection dans le système nerveux se propage par le milieu extracellulaire ou directement par transmission intercellulaire, notamment *via* les lymphocytes T4 (LT4). Des lymphocytes Th sensibilisés stimulent une réponse inflammatoire en recrutant des macrophages et des lymphocytes dans l'espace périvasculaire et le parenchyme (JOHNSON *et al.*, 1985). Les cellules inflammatoires provoquent la dégénérescence des neurones et la phagocytose des cellules infectées ; ces zones évoluent ensuite en nœuds gliaux caractéristiques (ISHII *et al.*, 1977). Le virus peut aussi induire l'apoptose de cellules. Le principal type cellulaire dans le

liquide céphalorachidien (LCR) et dans le parenchyme correspond à des lymphocytes T4, les lymphocytes B (LB) étant principalement présents dans l'espace périvasculaire (JOHNSON *et al.*, 1986).

Les raisons pour lesquelles une faible dose infectante provoque une maladie symptomatique restent mal connues. Les facteurs de risque incluent probablement des facteurs génétiques et individuels, tels que l'âge, l'état de santé en général et l'existence d'une immunité (MIURA *et al.*, 1988 ; MISRA U.K. et KALITA J., 2010). Une résistance génétique a également été décrite chez la souris. HALSTEAD et GROSZ constatent que le taux de morbidité est plus élevé au sein des troupes américaines basées en Corée que dans la population locale. Ceci pourrait s'expliquer par le développement d'une immunité des individus de la population locale, mais aussi par des différences génétiques. Ces observations suggèrent donc des différences épidémiologiques entre les populations humaines asiatiques et de type européen (HALSTEAD et GROSZ, 1962), (BENENSON *et al.*, 1975). La présence d'anticorps joue un rôle primordial dans la diminution de la virémie pendant la phase précédant la neuro-invasion, qu'ils soient spécifiques du virus de l'encéphalite japonaise ou d'autres virus du genre *Flavivirus* (par exemple : anticorps anti-virus de la dengue). Des singes infectés expérimentalement et immunodéprimés avec de la cyclophosphamide n'ont pas de réponse anticorps mesurable et présentent un taux d'encéphalite paralytique supérieur, ainsi qu'une diminution de l'inflammation du système nerveux central. D'autres études montrent que l'immunité humorale joue également un rôle important dans la lutte contre l'infection après la neuro-invasion (BURKE *et al.*, 1985) (GHOSH *et al.*, 1987).

Des facteurs affectant l'intégrité de la barrière hémato-méningée (artériosclérose, hypertension cérébro-vasculaire) pourraient également jouer un rôle important dans l'augmentation du risque de neuro-invasion et de neuro-dissémination, contribuant à expliquer la plus grande sensibilité observée chez les personnes âgées. Plusieurs observations suggèrent qu'une infection concomitante par un autre agent pourrait être un facteur de risque (HAYASHI et ARITA, 1977), par exemple lors de neuro-cysticercose (LIU *et al.*, 1957). De même, lors de l'infection expérimentale de souris par un *Herpesvirus* et par le virus de l'encéphalite japonaise, on constate que la dissémination de l'*Herpesvirus* est plus large (HAYASHI et ARITA, 1977). Ainsi, des infections simultanées peuvent être un facteur de risque en diminuant la réponse immunitaire spécifique du virus de l'encéphalite japonaise ou en augmentant la perméabilité vasculaire. En effet, le transfert passif du virus au travers des cellules endothéliales semble être le mécanisme le plus probable de dissémination du virus dans l'encéphale (DROPULIE et MASTERS, 1990).

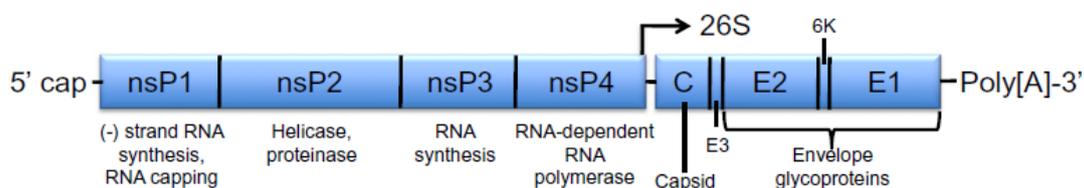
2. *Alphavirus* provoquant des encéphalites

a) Virologie

Les *Alphavirus*, de la famille des *Togaviridae*, regroupent sept complexes, sur la base de données antigéniques et génétiques. Parmi eux se trouvent les complexes WEE, EEE et VEE.

Ces *Alphavirus* sont des virus enveloppés à ARN + simple brin, de structure similaire mais antigéniquement différents. Leur taille varie de 40 à 70 nm (figure 5). Le génome est d'environ 11,8 kb et présente deux fenêtres de lecture, ce qui peut entraîner une variation génétique par recombinaison (cela est observé notamment pour les virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest). Le génome code pour cinq protéines structurales, à savoir C, E1, E2, E3, 6K, mais aussi pour plusieurs protéines non structurales (NSP-1, NSP-2, NSP-3 et NSP-4) (figure 7). Les glycoprotéines E1 et E2 forment des dimères, eux-mêmes regroupés en trimères constituant des spicules à la surface de l'enveloppe du virus. La glycoprotéine E2 intervient dans la liaison au récepteur cellulaire chez l'hôte et la glycoprotéine E1 permet l'entrée de la nucléocapside dans le cytoplasme à partir d'un endosome. Les glycoprotéines E2, principalement, et E1 induisent la production d'anticorps neutralisants chez l'hôte (METZ et PIJLMAN, 2011).

Figure 7 : Schéma de l'organisation du génome d'un *Alphavirus* (WEAVER *et al.*, 2012)



(i) *Virus des encéphalites américaines de l'Est et de l'Ouest*

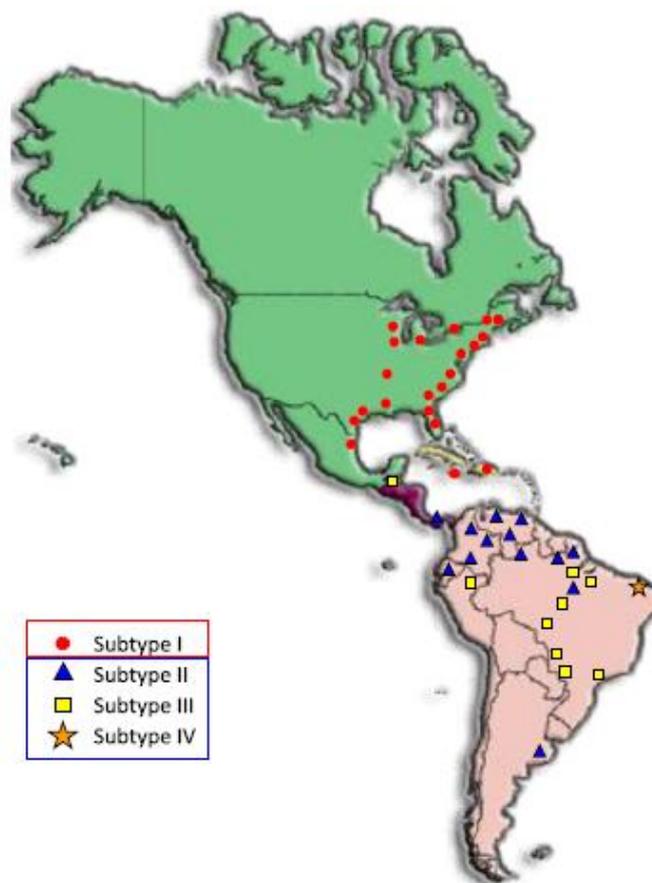
Le virus de l'encéphalite équine de l'Est est le seul virus appartenant au complexe EEE. Les souches du virus de l'encéphalite équine de l'Est sont pathogènes pour les équidés, les porcs, les oiseaux domestiques et l'Homme en Amérique du Nord et pour les équidés en Amérique Centrale et du Sud. Ceci est lié à la distribution géographique des différentes souches du virus.

Le virus comporte quatre lignages majeurs (I à IV), comme nous l'avons déjà indiqué dans la partie précédente (cf. I.B.2.a) : les souches du lignage I sont présentes en Amérique du Nord tandis que les autres lignages sont présents en Amérique Centrale et du Sud (le lignage IV ayant été isolé au Brésil uniquement) (figure 8). Selon les études phylogénétiques, le lignage I diffère des autres lignages par 9 à 11% de sa séquence d'acides aminés et par 23 à

24% de sa séquence nucléotidique. Ce lignage est celui qui a le moins évolué au cours du temps (avec une divergence de moins de 3% de ses nucléotides). Cependant, une évolution est constatée dans certains Etats et pourrait être liée à une déviation du cycle enzootique « traditionnel » entre moustiques et oiseaux. Le cycle pourrait en effet impliquer des reptiles, des amphibiens et de nouveaux vecteurs (WEAVER *et al.*, 2012).

Parmi les autres lignages, le lignage IV présente le plus de divergence nucléotidique. L'évolution de la distribution géographique de chacun des lignages II, III et IV est limitée. Les différences d'évolution entre ces lignages semblent liées au cycle du virus : les souches du lignage I étant davantage amplifiées par des oiseaux se sont largement répandues, tandis que les souches des autres lignages, qui elles sont davantage amplifiées par de petits mammifères, moins mobiles, ont donné des foyers d'évolution indépendants. De plus, les lignages présents en Amérique du Sud et en Amérique Centrale présentent des schémas d'évolution similaires à ceux des lignages ID et IE du virus de l'encéphalite vénézuélienne, avec un chevauchement temporel et géographique (ARRIGO *et al.*, 2010).

Figure 8 : Distribution des différentes souches du virus de l'encéphalite équine de l'Est (WEAVER *et al.*, 2012)



Des analyses génétiques du virus de l'encéphalite équine de l'Ouest isolé en Amérique du Sud (Brésil et nord de l'Argentine) suggèrent que ce virus a un lignage monophylétique avec une identité de nucléotides supérieure à 90% dans la région codante E2/6K/E1 quand on le compare à celui isolé en Californie, au Texas et jusqu'au Montana. L'analyse

phylogénétique détaillée indique que les virus de l'encéphalite équine de l'Ouest sont des recombinants de virus parentaux EEEV-like (5'- deux tiers du génome) et Sindbis virus-like (3'- un tiers du génome) (HAHN *et al.*, 1988 ; WEAVER *et al.*, 1997).

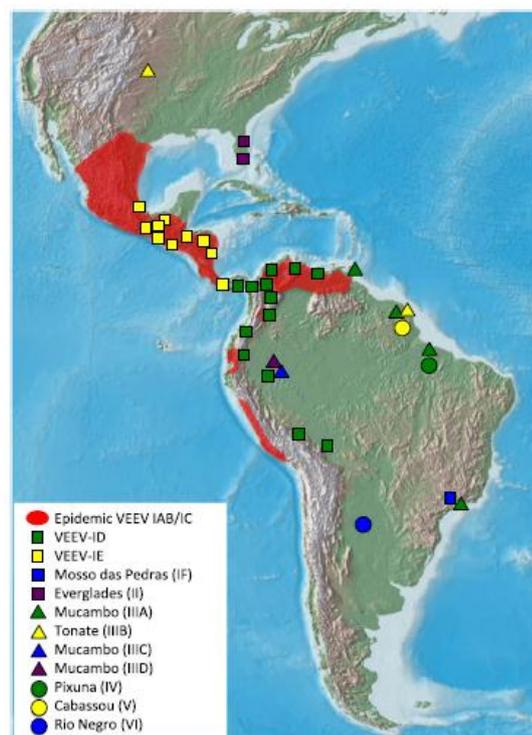
Sur le plan clinique, le virus de l'encéphalite américaine de l'Ouest est moins neuro-invasif que celui de l'encéphalite de l'Est ; les symptômes d'encéphalite provoqués sont également moins sévères (*cf. infra*).

(ii) *Virus de l'encéphalite vénézuélienne*

Le complexe VEE comprend six sous-types distincts (I à VI). Le sous-type I est divisé en 5 sérovars (ou variants antigéniques) AB, C, D, E, F. Les sous-types II à VI portent des noms, puisqu'ils ont été rattachés après leur découverte au complexe VEE. Par exemple : sous type II = virus Everglades, III = virus Mucambo, IV = virus Pixuna. Comme déjà précisé, il y a des sous-types dits épizootiques, qui sont amplifiés par les chevaux, I-AB et I-C (taux de mortalité entre 20 et 80%), et des sous-types dits enzootiques (I-D, I-E et II). La distribution des différents sous-types est illustrée par la figure 9.

D'après les études phylogénétiques, les souches épizootiques sont proches des souches enzootiques : elles présentent moins de 2% de divergence sur leurs séquences nucléotidiques. Elles présentent cependant une mutation dans la séquence codant pour la glycoprotéine E2, impliquant un changement d'acide aminé (mutation non silencieuse) : cet acide aminé est substitué par une lysine (Lys) ou une arginine (Arg), ce qui modifie la charge de surface de la glycoprotéine. Ce changement d'acide aminé semble déterminer l'émergence de souches épizootiques et la virulence du virus vis-à-vis des équidés (BRAULT *et al.*, 2002).

Figure 9 : Distribution des différents sous-types du complexe VEE (WEAVER *et al.*, 2012)



Le virus de l'encéphalite vénézuélienne a été mis en évidence dans des sécrétions pharyngées et est stable dans les aérosols sécrétés. Le virus semble stable également dans le sang séché et dans les exsudats.

b) Pathogénie

Après inoculation du virus, celui-ci se multiplie dans le muscle, puis entre dans la circulation lymphatique et se localise dans les nœuds lymphatiques. Le virus se réplique dans les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, et est ensuite relargué par petites quantités. La plupart des particules virales sont éliminées à ce moment-là. Si les mécanismes d'élimination sont efficaces, il n'y a pas de signes cliniques, mais il y a production d'anticorps neutralisants. Si l'élimination du virus est incomplète, les particules virales restantes infectent les cellules endothéliales et se concentrent dans les organes très vascularisés comme le foie ou la rate. La réplication virale dans ces organes est ensuite associée à une virémie élevée, et peut aboutir à l'infection des neurones. Cette seconde virémie est souvent associée à des signes cliniques précoces de la maladie. L'infection du système nerveux central survient dans les 3 à 5 jours.

Une fois que la barrière hémato-méningée est franchie, la production locale d'anticorps par les plasmocytes dans le cerveau joue un rôle dans la prévention de l'entrée du virus dans les cellules du système nerveux central, et facilite la clairance de virus grâce aux récepteur Fc. Des études sur la réponse immunitaire des souris au virus de l'encéphalite équine vénézuélienne indiquent que les cellules T sont essentielles dans la défense de l'hôte contre les infections par les alphavirus. Leur activation permet d'obtenir un meilleur taux de survie et de limiter les signes d'encéphalite. En particulier, la protection contre les signes d'encéphalite mortelle semble dépendante de la présence de récepteurs des cellules T alpha-bêta-TCR, mais pas des cellules gamma-delta-TCR. Le degré relatif de l'inflammation médiée par la réponse immunitaire chez les souris déficientes en divers TCR n'est pas entièrement corrélé à la clairance virale. Étrangement, les souris déficientes en gamma-delta-TCR mais vaccinées sont protégées contre une épreuve létale par inoculation intranasale (mais le virus VEE peut persister jusqu'à 28 jours après l'inoculation). La clairance du virus n'est pas affectée par la vaccination chez les souris immunocompétentes ou chez les animaux survivants ayant un récepteur IFN γ non fonctionnel. Le schéma de réplication virale chez des souris avec des cellules T déficientes en gamma-delta-TCR ressemble à celui des souris immunocompétentes non vaccinées. Cependant, le phénotype sauvage devient paralysé et succombe à l'infection, alors que les souris déficientes en cellules T pourvues de gamma-delta-TCR sont asymptomatiques et survivent jusqu'à 18 jours. Le virus peut donc persister dans le cerveau malgré une inflammation modérée et des infiltrations cellulaires au site de l'infection (PAESSLER *et al.*, 2006 ; PAESSLER *et al.*, 2007).

Des études sur la pathogénie de l'encéphalite équine de l'Est ont été réalisées avec des modèles expérimentaux tels que souris, hamsters, cochons d'inde et singes rhésus. Le modèle du hamster a été décrit récemment comme avantageux car il reproduit la composante

vasculaire de la maladie humaine, ce qui n'est pas le cas du modèle murin. Le développement de l'encéphalite et la neuro-invasion est rapide dans les deux modèles, hamster et souris, avec une infection péri-ventriculaire et péri-vasculaire des cellules neuronales des noyaux gris centraux et de l'hippocampe. Contrairement au virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, le virus de l'encéphalite équine de l'Est envahit rapidement le cerveau des animaux atteints *via* le sang, et les premières cellules neuronales à présenter des antigènes sont localisées dans les noyaux gris centraux et dans le tronc cérébral chez le hamster (CHARLES *et al.*, 1995).

Le modèle murin imite les symptômes humains et équins de l'encéphalite vénézuélienne ; il est caractérisé par son évolution biphasique : la maladie commence par une infection des tissus lymphoïdes et aboutit ensuite à la mort par destruction du système nerveux central. Lors de la dernière phase du développement de l'encéphalite, le virus est peu détectable voire indétectable dans les organes périphériques et dans le sang, mais les titres viraux sont élevés dans le cerveau ; la mort survient 5 à 7 jours après l'infection. Des études récentes sur des souris génétiquement modifiées avec une immunité préexistante contre le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne ont montré qu'un haut taux de réplication dans le cerveau sur une période de 28 jours n'était pas létal, ce qui indique que le virus seul n'est pas suffisant pour causer la mort, au moins chez la souris (PAESSLER *et al.*, 2006 ; PAESSLER *et al.*, 2007).

3. Aspects immunologiques et réactions croisées

Comme nous l'avons vu, les structures des virus au sein d'une même famille sont très similaires. Il peut donc y avoir des réactions croisées lors du diagnostic sérologique, avec d'autre virus du même genre. C'est la glycoprotéine E qui est la plus immunogène chez les *Flavivirus* et la glycoprotéine E2, et dans une moindre mesure E1, chez les *Alphavirus*. La glycoprotéine E est constituée de trois domaines : le domaine II est impliqué dans le phénomène de réactions croisées au sein des *Flavivirus*, tandis que la spécificité de type est sous-tendue par les domaines I et III (MANDL *et al.*, 1989).

Par exemple, lors d'un diagnostic d'encéphalite japonaise, selon la région, il peut y avoir des réactions croisées avec d'autre virus du genre *Flavivirus* tels que le West Nile, le virus Usutu ou celui de la Dengue. Le virus Usutu a été tout d'abord isolé en Afrique du Sud en 1959 et est apparu en Autriche en 2001, puis s'est étendu au reste de l'Europe (PFEFFER et DOBLER, 2010). Dans le cadre de la surveillance de ces maladies en Europe, et notamment en France, et de l'émergence du JEV, il ne faut pas négliger ces réactions croisées.

Le dosage des IgM par les méthodes ELISA ou IFI (immunofluorescence indirecte) permet le diagnostic spécifique dans la plupart des cas où les tests effectués sur sérum total donnent un profil de réactions croisées, dans le cas d'infection par un *Alphavirus*. Le diagnostic d'une infection par un *Flavivirus* est plus complexe. En effet, le titrage des IgM et des IgG lors d'infection par différents *Flavivirus* (encéphalite japonaise, West Nile, fièvre jaune et dengue) par immunofluorescence et par test immuno-enzymatique montre qu'il existe des réactions croisées dans toutes les situations. Ces réactions croisées sont plus fréquentes lors du titrage des IgG que des IgM. Le taux de réactions croisées lors du titrage des IgM par

immuno-fluorescence varie entre 4 et 10% ; il varie entre 30 et 44% avec le test immuno-enzymatique (KORAKA *et al.*, 2002).

Le séquençage viral permet actuellement de faire la différence entre les différents virus.

B. Etude clinique

L'homme et le cheval sont des espèces sensibles, c'est-à-dire présentant des signes cliniques lors d'une infection par les virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest, de l'encéphalite japonaise et de l'encéphalite vénézuélienne. Ce sont deux hôtes accidentels des virus étudiés, et ils sont dans la plupart des cas des culs-de-sac épidémiologiques, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent développer une virémie suffisante pour permettre l'infection d'un moustique au cours d'un repas sanguin.

Dans la majorité des cas, l'infection est asymptomatique. Cependant, lorsqu'elle est clinique, elle est iso-symptomatique chez ces deux espèces : les cas présentent généralement un syndrome grippal, auquel peuvent succéder, moins fréquemment, des signes méningés, une méningite et des encéphaliques associés à des troubles de la conscience, des signes de focalisation, des convulsions et des signes neuro-végétatifs. La mort et de graves séquelles neurologiques sont possibles ; leur fréquence varie selon le virus impliqué.

1. Expression clinique chez l'homme

a) Encéphalite japonaise

Chez l'homme, l'infection par le virus de l'encéphalite japonaise est le plus souvent asymptomatique. Les infections symptomatiques représentent entre 0,1 et 4% des cas (PEIRIS *et al.*, 1992).

La principale manifestation clinique est l'encéphalite ; il existe des formes moins marquées, mais plus fréquentes : méningite aseptique et syndrome fébrile avec céphalée (THONGCHAROEN, 1989).

La période d'incubation dure de 5 à 15 jours. La maladie commence habituellement par une violente poussée de fièvre, une modification de l'état de vigilance et des céphalées, suivies d'une difficulté à s'exprimer s'aggravant graduellement et d'autres dysfonctions motrices (UNNI *et al.*, 2011). Chez les enfants, les premiers signes sont souvent digestifs avec anorexie, nausées, douleurs abdominales aiguës, vomissements ou diarrhée. Ces signes peuvent évoluer pendant 2 à 4 jours, mais l'état du malade se dégrade rapidement. Des crises convulsives sont observées chez 85% des enfants mais sont beaucoup moins fréquentes chez les adultes qui souffrent plus fréquemment de céphalées et de méningite. Un déclin progressif de l'attention peut éventuellement conduire à un coma d'intensité variable (plus de réponse à aucun stimulus, éventuellement à la douleur). Les principaux troubles moteurs correspondent à une faiblesse généralisée, à une hypertonie et à une hyperréflexie, avec moins fréquemment des déficits moteurs localisés, notamment des parésies, une hémi- ou une tétraplégie et un

déficit au niveau des nerfs crâniens. Certaines complications sont rapportées : tachypnée, hypertension, œdème pulmonaire et insuffisance rénale.

Dans les cas de coma, l'infection des pédoncules cérébraux se traduit par des signes de décérébration tels qu'une détresse respiratoire, une hypertonie et un opisthotonos associé à des réflexes oculo-céphaliques anormaux.

Une encéphalite aiguë est observée dans 1 à 20 cas sur 1000 cas infectés par le virus. Parmi ces cas, 25% sont mortels et 30% gardent des séquelles neurologiques sévères (BURKE et LEAKE, 1988). Dans les cas mortels, la mort survient soit après une brève phase prodromique et une évolution aiguë de quelques jours avec une détresse respiratoire aiguë ou des signes d'œdème cérébral, soit après une période plus ou moins longue de coma.

Les décès et les séquelles neurologiques touchent principalement les enfants de moins de 10 ans. Globalement, un tiers des malades ont des séquelles neurologiques avec des déficits graves tels que perte de mémoire, troubles du comportement, convulsions, déficits moteurs ou paralysies, troubles de la coordination.

b) Encéphalites dues à des *Alphavirus*

(i) *Encéphalite équine de l'Est*

Selon les CDC aux Etats Unis, 220 cas humains confirmés d'encéphalite de l'Est sont survenus aux Etats Unis entre 1964 et 2004. Il y a eu plusieurs cas humains ces dernières années : 49 cas en 2010 (dont 18 aux Etats-Unis, 6 au Venezuela et 25 à Panama), 3 cas en 2011 et 10 cas en 2012 (jusque fin septembre) aux Etats-Unis. Généralement la prévalence est plus importante dans le sud des Etats Unis. Le virus de l'encéphalite équine de l'Est est probablement le plus virulent des *Alphavirus* qui provoquent des encéphalites, avec un taux de létalité de 30 à 70% chez l'Homme (WEAVER *et al.*, 2012). Les cas humains sont souvent précédés de cas équins.

Après une période d'incubation de 4 à 10 jours, la phase clinique commence par l'apparition d'une fièvre, de myalgies et de maux de tête de plus en plus importants. Dans les cas humains d'encéphalite, on peut avoir de la fièvre, des maux de tête, des vomissements, des symptômes respiratoires, une leucocytose, de l'hématurie, des convulsions et un coma. La plupart des patients survivants présentent des séquelles neurologiques (DERESIEWICZ *et al.*, 1997).

Les nouveau-nés sont davantage susceptibles de présenter des séquelles neurologiques persistantes telles que faiblesse musculaire, paralysie, aphasie, retard mental et convulsions (WEAVER *et al.*, 2012).

(ii) *Encéphalite équine de l'Ouest*

Les infections par le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest sont asymptomatiques ou se traduisent par des symptômes non spécifiques de faible intensité (fièvre, maux de tête, nausées, vomissements, anorexie, malaise) après une courte période d'incubation allant de 2 à 7 jours. D'une façon générale, l'infection est plutôt inapparente chez les adultes mais peut se traduire par une atteinte sévère chez les enfants. Dans certains cas, on observe des symptômes supplémentaires, avec altération de l'état de vigilance, faiblesse et signes de méningite. Chez une minorité d'individus infectés, il peut y avoir une encéphalite ou une encéphalomyélite, et celle-ci peut mener à une raideur de la nuque, de la confusion, des convulsions tonico-coniques, de la somnolence, un coma et la mort. Le taux de létalité dans les cas humains est estimé de 3 à 7%.

Chez les enfants de moins d'un an, le ratio formes inapparentes/formes cliniques est de 1 pour 2, contre 58 pour 1 chez les enfants entre 1 et 4 ans, et plus de 1000 pour 1 chez les enfants de plus de 14 ans. 15 à 30% des survivants à une encéphalite ont des séquelles neurologiques graves : il s'agit le plus souvent d'enfants âgés de moins d'un an (REEVES *et al.*, 1958 ; ZACKS et PAESSLER, 2010).

(iii) *Encéphalite vénézuélienne*

Les formes sévères d'encéphalite humaine surviennent moins fréquemment lors d'infection par le virus de l'encéphalite vénézuélienne que par les virus des encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest. La période d'incubation suite à une infection par le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne est de 1 à 4 jours et la période infectieuse est de 14 jours. Des symptômes sont observés dans plus de 90% des cas d'infection. Chez les adultes, l'infection se traduit par un syndrome grippal et rarement par une encéphalite ou une méningite. Chez l'homme, le taux de létalité est faible (<1%). Des signes neurologiques, dont de la désorientation, de l'ataxie, de la dépression, des convulsions surviennent dans un maximum de 14% des cas, notamment chez des enfants. Les séquelles neurologiques chez l'Homme sont relativement communes. L'infection par le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne chez l'homme provoque également des avortements et des morts fœtales (JOHNSON et MARTIN, 1974 ; WEAVER *et al.*, 2012).

2. Expression clinique chez l'animal

a) Encéphalite japonaise

Le virus de l'encéphalite japonaise provoque des encéphalites chez les chevaux. Les symptômes consistent en une atteinte du système nerveux central : aréactivité (cheval inactif ou présentant un abattement marqué, diminution de l'appétit), excitation (parfois agressivité ou photophobie), inconscience (voire coma), paralysie des nerfs crâniens (dysphagie, ptose des paupières, incoordination des quatre membres, ataxie des postérieurs). Les symptômes peuvent évoluer jusqu'à la mort de l'animal.

Une étude rétrospective des épizooties survenues entre 1953 et 1960 au Japon a montré que les chevaux infectés par le virus de l'encéphalite japonaise ont un risque significativement plus élevé de montrer des symptômes s'ils sont plus jeunes. Différentes hypothèses ont été émises pour l'expliquer : le développement d'une immunité acquise après des expositions répétées, ou après des vaccinations (et qui pourrait se traduire par une infection asymptomatique), ou la présence d'autres facteurs physiologiques (KUNIO SATOU et HIROSHI NISHIURA, 2007).

Les porcs ont un rôle d'amplificateurs du virus. Ils ne montrent cliniquement pas de symptômes, hormis des avortements et de la mortalité.

b) Encéphalites dues à des *Alphavirus*

La plupart des *Togaviridae* persistent de façon asymptomatique chez les animaux sauvages infectés, à savoir des petits mammifères et des reptiles.

Les virus des encéphalites équine américaines peuvent infecter les chevaux. Les signes cliniques aigus de l'infection chez les équidés ne sont pas spécifiques : hyperthermie, fièvre modérée à sévère, anorexie, raideur. On observe un état de somnolence après une période d'incubation allant de 5 à 14 jours, accompagné d'une fièvre modérée à sévère, d'anorexie et de dépression.

Après une inoculation expérimentale de virus d'encéphalite équine de l'Est ou de virus d'encéphalite équine de l'Ouest, on observe une période d'incubation allant de 1 à 3 semaines. Cette période d'incubation est souvent plus courte pour le virus d'encéphalite équine de l'Est que pour le virus d'encéphalite équine de l'Ouest. Les signes cliniques précoces ne sont généralement pas détectés et incluent une hyperthermie et une dépression modérées. Ils peuvent durer jusqu'à 5 jours. Beaucoup de cas d'encéphalite équine de l'Ouest n'évoluent pas jusqu'à ce point. Avec le virus de l'encéphalite équine de l'Est, cette évolution est plus courante.

Dans les cas chroniques, la fièvre est intermittente. Des signes neurologiques peuvent apparaître à tout moment, mais souvent plusieurs jours après l'infection. Les signes neurologiques vont d'une marche automatique, de la dépression sévère, de la somnolence, à

de l'hyperesthésie, de l'agressivité et de l'hyperexcitabilité. Certains chevaux peuvent manifester une hyperexcitation après chaque stimulation sensorielle. Les déficits de proprioception consciente sont souvent visibles dans les stades plus précoces de la maladie. Avec l'évolution de la maladie, les signes cliniques deviennent moins variés et plus constants entre les deux virus (EEEV et WEEV). Les signes cliniques tardifs incluent du pousser au mur, une marche automatique, une cécité, une marche en cercle, un port de tête incliné, des fasciculations musculaires des muscles de la face et des muscles des membres. Une paralysie du pharynx, du larynx et de la langue est courante. La mort est souvent précédée d'un décubitus qui peut durer de 2 à 7 jours.

Dans les cas sévères, on observe une progression vers de l'hyperexcitabilité, une cécité, de l'ataxie, une dépression sévère, un décubitus latéral, des convulsions et la mort.

L'encéphalite équine de l'Est est souvent fatale tandis que l'encéphalite de l'Ouest se traduit souvent par une affection sub-clinique ou à expression modérée. En effet, chez les chevaux développant des signes neurologiques, le taux de létalité est de 75 à 100% pour le virus de l'encéphalite équine de l'Est, de 20 à 50% pour le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest et de 40 à 80% pour le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne. Récemment, des cas mortels d'EEEV ont été rapportés chez des chevaux plutôt au Nord et sur la côte Est des Etats Unis (New Hampshire, Maine, Canada) (DERESIEWICZ *et al.*, 1997).

Une récupération complète des signes neurologiques dus aux *Alphavirus* est rare. Les survivants d'une infection au EEEV et au WEEV montrent une amélioration graduelle des fonctions neurologiques sur plusieurs semaines à plusieurs mois. Les séquelles neurologiques sont couramment de l'ataxie, une dépression et un comportement anormal. Elles sont observées plus couramment lors d'infection par l'EEEV que par les autres *Alpha virus*. Par ailleurs, les chevaux qui survivent semblent être protégés de façon variable jusqu'à deux ans après l'infection, mais il est probablement plus raisonnable de supposer qu'aucune protection n'est conférée par l'infection. Les chevaux infectés par le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne peuvent présenter une virémie persistante et doivent donc être mis en quarantaine jusqu'à trois semaines après récupération complète (REED et ANDREWS, 2010).

Les principaux signes cliniques chez l'Homme et chez le cheval lors d'infection à un virus d'encéphalite équine « exotique » sont résumés dans le tableau 3.

Des cas sporadiques d'encéphalite équine de l'Est ont été décrits chez des vaches, des moutons, des porcs, des chiens et des cerfs de Virginie. Des cas d'encéphalite équine de l'Est et d'encéphalite équine de l'Ouest ont été rapportés chez des volailles, des gibiers à plumes et des oiseaux coureurs (émeus, autruches, kiwis, casoars, nandous). Ces événements sporadiques, dus aux virus EEEV, WEEV et Highlands J (proche du virus de l'encéphalite équine de l'Ouest) se sont traduits par des taux de mortalité élevés dans des élevages d'oiseaux coureurs (notamment faisans, perdrix, manchots et cailles). Néanmoins, la plupart des encéphalites des volailles domestiques sont dues au virus de l'encéphalite équine de l'Est et on les retrouve sur la côte Est des Etats Unis. L'infection par les virus des encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest provoque des entérites hémorragiques chez les émeus avec des taux de morbidité et de létalité supérieurs à 85% et est mortelle chez les oiseaux coureurs en

général. Chez les dindes, on observe une dépression, de la somnolence, une baisse de la production d'œufs (dès le deuxième jour post-infection et persistant pendant deux semaines) et une augmentation de la mortalité.

Tableau 3 : Récapitulatif des principaux symptômes chez l'Homme et le cheval

Virus	Homme						Cheval			Amplificateurs / Réservoirs (virémie)
	incubation	taux de mortalité (formes symptomatiques)	âge affecté	symptômes les plus fréquents (hors forme asymptomatique)	symptômes autres	Virémie	incubation	taux de mortalité	symptômes	
EVEV	4-10 jours	30-70% ; > 70% (chez personnes âgées et enfants)	Adultes et enfants	fièvre, maux de tête, myalgie (1 à 2 semaines)	encéphalite aiguë (fièvre, maux de tête, vomissements, convulsion, coma, mort)	faible ou absente	5-14 jours	75 -100% si encéphalite	hyperthermie modérée à sévère, anorexie, raideur, encéphalite	Passereaux (élevée), Cheval en phase aiguë (Rongeurs ? Reptiles?)
WEEV	2-7 jours	8-15% (principalement nouveau-nés, enfants et > 50 ans)	Nouveau-nés et adultes > 50 ans	fièvre, maux de tête, myalgie (1 à 2 semaines); (photophobie, rigidité de la nuque, altération de l'état de conscience, paralysies)	encéphalite aiguë (fièvre, maux de tête, vomissements, convulsion, coma, mort)	faible ou absente	5-14 jours	< 30% ; 20-50% si encéphalite	hyperthermie modérée, anorexie, raideur, (encéphalite)	Oiseaux, rongeurs (Reptiles?)
VEEV	1 - 4 jours	0,5% (principalement enfants)	Adultes	syndrome grippal, myalgie, pharyngite (avortement, malformations fœtales)	Dans 5-15 % des cas (enfants) : convulsions, somnolence, désorientation, coma	suffisante pour infecter un vecteur	1-5 jours	40-80% si encéphalite	asymptomatique à encéphalite subclinique	Petits mammifères / Rongeurs (modérée à élevée pendant 2-4 jours) Equidés (élevée pendant 3-4 jours ; virémie persistante 3 semaines possible)
									encéphalite aiguë	
JEV	5 - 15 jours	25% si encéphalite	Enfants et adultes ; Enfants < 15 ans en zone endémique	symptôme dans 1% des cas : syndrome fébrile (fièvre, maux de tête, myalgie) ; convulsions ; enfants : nausée, anorexie, vomissements, douleur abdominale	méningite aseptique, encéphalite sévère	faible	21 jours	5 à 30% si encéphalite	hyperthermie modérée, syndrome de type léthargique, encéphalite (avec hyperexcitabilité et forte hyperthermie)	Porcs (élevée pendant 2 à 4 jours; incubation 4 jours), oiseaux (Reptiles? Amphibiens? Chauve-souris?)

C. Examens complémentaires et diagnostic

Le diagnostic différentiel des encéphalites de l'Est, de l'Ouest, japonaise et vénézuélienne inclut les autres causes de déficit neurologiques diffus ou multifocal comme la peste équine, la rhinopneumonie équine, un trauma, une encéphalose hépatique, la rage, une encéphalomalacie mycotoxique, une méningo-encéphalite bactérienne, une myéloencéphalite protozoaire équine et une encéphalite vermineuse (REED et ANDREWS, 2010).

Le diagnostic des arboviroses est complexe. Les examens de laboratoire doivent être reliés aux éléments cliniques et épidémiologiques.

L'OIE ne préconise pas de test de référence pour dépister les virus EEE, WEE et VEE. Il existe cependant des tests alternatifs : test d'inhibition de l'hémagglutination (HI), test de fixation du complément (CF), test de séro-neutralisation par réduction des plages de lyse (PRN). De plus, pour les encéphalites dues aux *Alphavirus*, chaque cas équin devrait être déclaré aux autorités officielles de la santé du pays en tant que maladie de 1^{ère} catégorie. L'ensemble de ces maladies doit par ailleurs être déclarées à l'OIE par les pays membres.

1. Examens d'orientation

a) Examens biochimiques

Les modifications du liquide cébrospinal associées aux infections virales provoquant des encéphalites sont communes à tous les virus : elles ne sont pas spécifiques. Elles incluent une augmentation de la concentration cellulaire (50 à 400 cellules mononucléées par μL , majoritairement des lymphocytes ; norme : 0 – 5 cellules / μL) et de la concentration en protéines totales (100 à 200 mg/ μl ; norme : 40 – 90 mg/ μl).

b) Examens d'imagerie

Sur des cas humains atteints d'encéphalite, il est possible d'orienter le diagnostic à l'aide d'examens d'imagerie. En effet, des études cliniques de cas d'encéphalite équine de l'Est, confirmées par des études de sérologie et des études d'imagerie IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) et de tomographie de cas humains confirmés, ont montré des changements dans le thalamus et dans les noyaux gris centraux, suggérant la présence d'un œdème cérébral, d'ischémie et d'hypo-perfusion dans les stades précoces de la maladie. Dans les cas mortels humains, on retrouve un œdème cérébral avec de la nécrose, un œdème facial ou généralisé, une congestion vasculaire, des hémorragies cérébrales et des hémorragies macroscopiques des organes (DERESIEWICZ *et al.*, 1997).

2. Examen anatomopathologique

Les animaux morts ou euthanasiés devraient être autopsiés ; cette autopsie doit comprendre un examen macroscopique et histologique des tissus nerveux (notamment du système nerveux central). L'encéphale et la moelle épinière ont souvent un aspect macroscopique normal, mais on retrouve parfois une congestion vasculaire et une décoloration de l'encéphale. Les découvertes histopathologiques incluent une inflammation aseptique neutrophilique et mononucléée. Les lésions se retrouvent principalement dans le cortex cérébral, le thalamus et l'hypothalamus dans les cas d'encéphalite aux *Alphavirus*. Les lésions spécifiques incluent un manchon périvasculaire avec une infiltration cellulaire neutrophilique et mononucléée, une gliose, une dégénérescence neuronale et une inflammation cellulaire mononucléée méningée. La réponse inflammatoire dans le cerveau est plus importante chez les animaux atteints d'encéphalite équine de l'Est ou de l'Ouest et ayant survécu au moins 5 jours ; elle implique des macrophages, des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles (CHARLES *et al.*, 1995).

Dans les cas d'encéphalite japonaise, les lésions sont principalement retrouvées dans le thalamus et des pédoncules cérébraux, mais elles peuvent aussi être présentes dans la *substantia nigra* (ou *locus niger*, substance noire), du cortex cérébral, du cortex cérébelleux et des cornes antérieures de la moelle épinière. On observe des changements au niveau des neurones et une réaction lymphocytaire et gliale (AKHTER, 1999). Les neurones ne présentant pas de corps de Nissl (agrégats de réticulum endoplasmique granuleux témoignant de l'importance des synthèses protéiques des neurones) sont les plus lésés. Ceux qui sont entourés par des cellules inflammatoires ont un aspect transparent et éosinophilique. Des images de nodules gliaux sont visibles : il s'agit de cellules microgliales phagocytant des neurones dégénérés. La réaction lymphocytaire dans la substance grise est proportionnelle au degré de l'infection. La réaction gliale est variable et est associée à une hypertrophie des cellules microgliales, à une hyperplasie des astrocytes et à une nécrose et une fibrose des tissus neuronaux.

A l'autopsie, les lésions d'encéphalite due au virus de l'encéphalite vénézuélienne, de l'encéphalite équine de l'Ouest ou au virus de l'encéphalite équine de l'Est chez l'homme se traduisent également par des vascularites et des hémorragies focales dans les noyaux gris centraux et dans les noyaux thalamiques (DERESIEWICZ *et al.*, 1997 ; JOHNSON et MARTIN, 1974). Lors d'infection au WEEV, quelques petites hémorragies sont parfois observées dans la matière grise et/ou la matière blanche, qui ne doivent pas être confondues avec d'anciens infarctus chez les patients âgés (REEVES *et al.*, 1958 ; ZACKS et PAESSLER, 2010). Lors d'infection au VEEV, d'autres lésions peuvent être observées :

- dans les poumons : pneumonie interstitielle, hémorragies alvéolaires, congestion et œdème ;
- dans les tissus lymphoïdes : nécrose des follicules et déplétion lymphocytaire ;
- dans le foie : dégénérescence hépatocellulaire diffuse.

3. Diagnostic sérologique

Le diagnostic des arboviroses est principalement sérologique (fixation du complément, inhibition de l'hémagglutination, séro-neutralisation, tests immuno-enzymatique ELISA, immunofluorescence). Le principe de ces techniques est de mesurer un titre en anticorps. Une combinaison de ces techniques permet d'accroître la vraisemblance d'un diagnostic positif.

Les différents tests sérologiques sont disponibles pour l'Homme comme pour les animaux. Cependant, l'objectif de l'utilisation de ces tests est différent. Chez l'Homme, le principal objectif de leur utilisation est le diagnostic individuel. En médecine vétérinaire, le titrage des anticorps a pour but de déterminer la prévalence de l'infection dans les cheptels équin, d'évaluer la distribution du virus, de permettre le diagnostic individuel chez un sujet symptomatique (en faisant attention à la présence de virus endémiques et aux réactions croisées, ainsi qu'aux sujets vaccinés) et d'évaluer la production d'anticorps chez les animaux vaccinés.

Les tests sont notamment effectués sur des chevaux suspects, c'est-à-dire s'ils présentent de la somnolence, des signes nerveux centraux ou un syndrome fébrile, notamment pendant les périodes où les insectes hématophages sont actifs (pendant l'été en régions tempérées ou pendant la saison des pluies en régions tropicales et subtropicales). Lorsque le taux d'anticorps est élevé chez un cheval non vacciné, on peut poser un diagnostic de suspicion.

La réalisation d'une cinétique des anticorps peut être utile. Mais, bien qu'une augmentation par quatre des titres en anticorps dans un sérum prélevé lors de la phase de convalescence soit fréquemment observée, elle n'est pas toujours détectée. Les deux échantillons sont prélevés à 10-14 jours d'intervalle. Cette augmentation du titre en anticorps, lorsqu'elle existe, permet généralement de poser le diagnostic en 8 à 15 jours après l'infection. Les anticorps antiviraux sont généralement présents moins de 24 heures après la première virémie et précèdent souvent l'apparition de signes d'encéphalite. La concentration en anticorps augmente rapidement puis décroît sur environ six mois. L'échantillon initial est souvent prélevé lorsque les signes d'encéphalite sont présents et que le maximum du titre en anticorps est déjà atteint : dans ce cas, on n'observe généralement pas de variation significative du titre en anticorps. Chez les poulains, les anticorps maternels peuvent interférer avec le diagnostic sérologique. Les titres en anticorps pour les virus des encéphalites équin de l'Est, de l'Ouest et vénézuélienne dans le sérum des poulains âgés de 2 à 8 jours sont similaires à ceux présents chez les mères. La demi-vie des anticorps maternels chez les poulains est d'environ 20 jours (REED et ANDREWS, 2010).

Le test sérologique le plus répandu pour diagnostiquer une infection par les virus des encéphalites équin « exotiques » est un test ELISA révélant des IgM (BURKE *et al.*, 1986), celui-ci étant facilement utilisable sur le terrain. La cible principale des anticorps neutralisants de l'hôte est la glycoprotéine E des *Flavivirus* et la glycoprotéine E2 (voire E1) des *Alphavirus*. Différentes études ont prouvé l'implication de différents épitopes de cette protéine dans le développement de la réponse immunitaire chez l'hôte. Après l'infection,

dans la plupart des cas, on observe une augmentation du titre en IgM dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien. Les IgM dans le liquide céphalo-rachidien peuvent être détectés un jour après le début des symptômes (et sont détectés dans 75% des cas dans les 4 premiers jours, et dans presque 100% des cas après une semaine), alors qu'on ne peut les détecter dans le sérum que 4 à 7 jours après le début des symptômes. Le switch des IgM en IgG survient quelques jours après le début des symptômes et environ 15 jours post infection.

Dans le cas de l'encéphalite japonaise, comme nous l'avons vu précédemment, il faut faire attention aux réactions croisées fréquentes avec les autres virus du genre *Flavivirus* (West Nile, Usutu, Dengue) : ainsi, une personne suspectée d'être infectée par le virus de l'encéphalite japonaise mais infectée précédemment par le virus de la dengue peut présenter des taux élevés en IgG (UNNI *et al.*, 2011). Une confirmation du diagnostic par d'autres méthodes est nécessaire, notamment par séro-neutralisation ou par PCR.

Les infections par les virus des encéphalites équine vénézuélienne, de l'Est et de l'Ouest sont diagnostiquées par ELISA. Les tests les plus utilisés ont longtemps été les tests de séro-neutralisation (en phase aiguë et en phase de convalescence) et d'inhibition de l'hémagglutination. Ces deux tests pouvaient être combinés. Un test ELISA permettant la détection d'IgM dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien est également utilisé en première intention. Il existe néanmoins des réactions croisées entre *Alphavirus* : le test de séro-neutralisation est très spécifique et permet de différencier les virus (LAMBERT *et al.* 2003 ; LINSEN *et al.*, 2000). L'encéphalite vénézuélienne est principalement diagnostiquée à l'aide d'un test de MAC ELISA (monoclonal antibody-based antigen-capture ELISA) (CALISHER *et al.*, 1986 ; CDC, 2005 ; DERESIEWICZ *et al.*, 1997 ; MARTIN *et al.*, 2000 ; SAHU *et al.*, 1994), en dehors des techniques moléculaires. De plus, récemment, un test ELISA spécifique du virus de l'encéphalite vénézuélienne permettant également d'identifier le sérotype grâce à des anticorps spécifiques dans le sérum des humains, des chevaux et des rongeurs, a été développé (WANG *et al.*, 2005). Une séquence spécifique sur la glycoprotéine E2 du virus EEEV a été identifiée ; elle n'induit pas de réaction croisée avec le WEEV ni avec des *Flavivirus* (ZHAO *et al.*, 2012).

Le test de séro-neutralisation, ou test de réduction des plages de lyse, est hautement spécifique mais nécessite d'utiliser un virus vivant : il est donc déconseillé de l'utiliser en dehors des zones d'enzootie. De plus, ce test ne peut être mis en œuvre que dans des laboratoires spécialisés et équipés en termes de biosécurité, notamment pour les *Alphavirus*. Ce test est basé sur l'affinité spécifique des anticorps neutralisants vis-à-vis des antigènes de surface et sur de l'activation du complément induite par ces complexes anticorps-antigènes, ce qui aboutit à la lyse des cellules présentant les antigènes. Il permet donc de différencier une infection virale par un virus au sein d'un même genre. Il permet ainsi de s'affranchir des réactions croisées au sein d'un séro-groupe. Dans le cas du virus de l'encéphalite vénézuélienne, il ne permet pas d'identifier le sérotype incriminé.

4. Identification virale

a) Techniques sérologiques

Un test ELISA a été développé pour mettre en évidence le virus de l'encéphalite équine de l'Est chez les vecteurs. Il est utilisé pour la surveillance de la présence du virus chez les moustiques. Ce test est moins coûteux que d'isoler le virus par PCR ou sur cultures cellulaires.

b) Techniques moléculaires

L'amplification génique grâce à la RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) est la méthode la plus sensible et la plus spécifique. De plus, cette méthode est moins coûteuse qu'un diagnostic sérologique et peut être transportée sur le terrain, ce qui est avantageux en cas d'épizootie/épidémie. Elle permet ainsi d'établir un diagnostic de certitude si elle est associée à un séquençage. Elle permet également un diagnostic précoce, à condition de faire les prélèvements au moment de la virémie.

Actuellement, l'encéphalite vénézuélienne est principalement diagnostiquée par détection des acides nucléiques viraux par RT-PCR.

De même, une méthode de détection directe par PCR multiplex a été développée, et est utilisée aux Etats Unis, pour réaliser un diagnostic étiologique chez des chevaux suspects d'être atteints d'encéphalite équine de l'Est ou de West Nile.

c) Isolement viral

Le diagnostic de certitude se fait également par isolement du virus sur des patients ou animaux. Celui-ci est néanmoins difficile à réaliser, ce qui explique pourquoi il a été supplanté par la RT-PCR.

Le virus peut être isolé à partir du sang, de sérum, du liquide céphalo-rachidien (en phase aiguë), de l'encéphale (cortex, thalamus, corpus striatum) ou de la moelle épinière. Les prélèvements sont généralement inoculés à des souris de 2 à 4 jours. Si la souris présente des signes d'encéphalite, l'identification du virus peut être tentée sur différentes cultures cellulaires (embryons de poulet, cellules rénales de porc ou de hamster par exemple). Le matériel prélevé peut aussi être inoculé à des moustiques d'élevage ou à des lignées cellulaires (de moustiques ou de vertébrés (cellules Vero). On procède ensuite à l'identification du virus. Différentes méthodes sont possibles : inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément, ELISA, immunofluorescence avec des anticorps monoclonaux spécifiques, neutralisation de l'effet cytopathogène, amplification génique par PCR suivie du séquençage (ZACKS et PAESSLER, 2010). Le diagnostic peut également s'effectuer à partir d'échantillons prélevés *post mortem*.

L'inconvénient de cette technique est qu'elle doit être réalisée dans des laboratoires équipés pour la culture cellulaire notamment. De plus, c'est une technique coûteuse et dont les

résultats ne sont pas immédiats, ce qui n'est pas idéal en cas d'épizootie/épidémie. En France, il est conseillé d'envoyer les prélèvements pour analyse sérologique ou virologique au laboratoire de l'ANSES de Maisons Alfort en cas de suspicion d'encéphalite équine exotique. On réalise généralement deux prélèvements de plusieurs organes, en plus des prélèvements sanguins ou de liquide céphalo-rachidien : l'un étant destiné à l'isolement du virus (immédiatement réfrigéré ou congelé à -80°C s'il doit être conservé plus de 48 heures) et l'autre destiné à l'examen histo-pathologique (conservé dans du formol), en prenant les mesures nécessaires pour éviter toute contamination humaine (contact du matériel infectieux avec les muqueuses, effractions cutanées, inoculation parentérale accidentelle, aérosols). En effet, il faut noter que pour tous les *Alphavirus* responsables d'encéphalite équine, une quantité de particules virales suffisante pour infecter l'homme par aérosols peut être présente dans les tissus nerveux, et notamment dans le cas du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne. Il faut prendre des précautions lors de l'examen nécropsique des animaux suspects.

Dans le cas de l'encéphalite japonaise, l'isolement peut parfois se faire à partir du sang lors de la phase précédant la neuro-invasion, car les patients présentant des signes d'encéphalite ne sont plus virémiques. Dans environ un tiers des cas, le virus peut être isolé à partir du liquide céphalo-rachidien, principalement dans les cas mortels. Le taux de réussite de l'isolement viral est habituellement bas, probablement à cause de l'instabilité du virus et de la présence d'anticorps chez les sujets infectés.

Le virus de l'encéphalite équine de l'Est peut habituellement être isolé à partir de l'encéphale de chevaux morts. Il peut également être détecté dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Le virus peut également être isolé à partir du foie ou de la rate.

Le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest est rarement isolé à partir de l'encéphale ou d'autres tissus (notamment foie et rate) de chevaux morts. L'isolement sur cellules Vero est préférentiellement utilisé, par rapport à l'isolement sur lignées cellulaires de moustiques ou sur des vertébrés.

D. Moyens de lutte en zone infectée

Les mesures à préconiser en zone indemne seront abordées dans le cadre de notre troisième partie.

En zone infectée, les moyens *a priori* utilisables sont le traitement et la prophylaxie. En pratique, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement antiviral spécifique ou efficace connu vis-à-vis des encéphalites virales équines dues aux arbovirus. De plus, du fait des réservoirs naturels, de la multitude de vecteurs existants et potentiels et de la difficulté de la lutte anti-vectorielle, ces virus ne peuvent être éradiqués. La vaccination, lorsqu'elle existe, reste le meilleur moyen de prévention, ainsi que les mesures sanitaires individuelles ou collectives visant à éviter les piqûres de moustiques.

1. Traitement

Le traitement est donc avant tout un traitement de support que ce soit pour les cas humains ou les cas équins.

Concernant les cas équins, les soins de support comprennent une réhydratation qui doit être administrée selon le besoin, de façon balancée et contrôlée, par voie orale ou intraveineuse, mais aussi une supplémentation nutritionnelle adaptée. Des laxatifs doivent être administrés afin de minimiser le risque d'impaction gastro-intestinale. Si l'anorexie persiste plus de 48 heures, il faut administrer une supplémentation par voie entérale ou parentérale. Il est possible d'utiliser des formulations commerciales. Sur le court terme, une administration de granulés trempés par voie orale est envisageable. Des protections pour la tête et autour des membres afin de protéger le cheval contre les traumatismes qu'il pourrait se faire, ainsi qu'un box confortable. Si le cheval est en décubitus, il faut essayer de le soulever avec un hamac (REED et ANDREWS, 2010).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénylbutazone 4 mg/kg/12h ; flunixin méglumine 1 mg/kg toutes les 12 à 24 heures) sont utilisés pour lutter contre l'hyperthermie, l'inflammation et l'inconfort. Le diméthyl sulfoxyde (1mg/kg administré en intraveineux dilué à 20%) doit aider à contrôler l'inflammation et à procurer une analgésie ainsi qu'une sédation moyenne. L'utilisation de corticostéroïdes est controversée depuis que l'on sait que les effets bénéfiques sont de courte durée et qu'il existe un risque accru d'infections bactériennes secondaires. En cas de convulsions, on peut utiliser du pentobarbital, du diazépam, du phénobarbital ou de la phénytoïne. Si les chevaux développent des infections bactériennes secondaires, une antibiothérapie appropriée doit être mise en place (REED et ANDREWS, 2010).

Une meilleure compréhension de la pathogénicité des virus, notamment des VEEV, EEEV et WEEV, et en particulier, des caractéristiques de la réponse immunitaire de l'hôte au niveau des tissus nerveux, qui peuvent contribuer à une évolution fatale, ainsi que du développement de l'encéphalite, pourrait être utile pour le développement de nouvelles stratégies antivirales. De nouvelles pistes de traitements s'orientent vers la délivrance de cytokines ou d'agents bloquants de cytokines spécifiques de certaines étapes du cycle du virus, et vers des thérapeutiques basées sur des anticorps (JULANDER *et al.*, 2007, 2008 ; LUKASZEWSKI et BROOKS, 2000 ; PHILLPOTTS *et al.*, 2003 ; WU *et al.*, 2007).

De nombreuses études chez l'homme montrent que l'infection par le VEEV entraîne une réponse anticorps, bien qu'il ne soit pas clair si la réponse anticorps seule protège les individus contre le développement d'une encéphalite et par conséquent vis-à-vis de la mort. Les études sur les anticorps spécifiques du VEEV, suggèrent qu'une thérapie avec des anticorps anti-VEEV pourrait être utile (HUNT et ROEHRIG, 1995). Ainsi, des études récentes indiquent qu'un taux élevé d'anticorps anti-VEEV est particulièrement protecteur contre une infection au VEEV intranasale mortelle (ZACKS et PAESSLER, 2010). Cependant, la capacité limitée des souris à survivre quand elles sont traitées avec une dose plus faible d'anticorps anti-VEEV et celles de souris avec une déficience en cellules B matures à survivre à une infection au VEEV, indiquent que des études complémentaires sont nécessaires (PAESSLER *et al.*, 2007).

Une autre approche prometteuse est l'utilisation de la technologie antisens, récemment montrée comme efficace contre le VEEV sur les modèles animaux (O'BRIEN, 2006 ; PAESSLER *et al.*, 2008).

2. Prophylaxie

a) Prophylaxie médicale

(i) *Vaccins à usage humain*

Actuellement, il n'existe pas de vaccins humains vis-à-vis des agents des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest. Il existe cependant des vaccins humains contre le virus de l'encéphalite japonaise.

- Encéphalite japonaise

Les vaccins dirigés contre le virus de l'encéphalite japonaise ont été développés dès le début des années 1930. Il existe actuellement des vaccins à virus inactivé et un vaccin à virus vivant atténué (souche SA 14-14-2 JE). Jusqu'en 2005, il existait un protocole efficace, utilisant une souche Nakayama inactivée dans du formol et propagée sur des encéphales de souris (JE-VAX), comprenant trois injections de primo-vaccination et un rappel tous les un à trois ans. Ce vaccin posait néanmoins des problèmes d'innocuité.

Actuellement, plusieurs études tentent de standardiser un protocole utilisant un vaccin à virus inactivé afin d'éviter les effets secondaires survenus avec le JE-VAX. Ce vaccin contient de la gélatine, utilisée comme stabilisant et du thiomersal, utilisé comme agent conservateur. Les réactions secondaires observées ne sont pas parfaitement expliquées : elles pourraient être dues à des contaminants suite au passage sur encéphale de souris ou à la gélatine. Ainsi, le vaccin P-3 contient la souche Beijing-3 du virus inactivée par passages successifs sur cultures de cellules rénales de hamster syrien.

Le vaccin à virus inactivé IXIARO[®], contenant la souche SA-14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise inactivée par passages successifs sur cultures de cellules Vero, a été autorisé en Australie, aux Etats Unis et en Europe en 2009. Les deux doses de la primovaccination sont administrées à 4 semaines d'intervalle. Un rappel est recommandé 1 à 2 ans après la primovaccination. Le vaccin a été administré en même temps que le vaccin anti-hépatite A sans interférence significative avec l'innocuité et l'immunogénicité. On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'administration simultanée avec d'autres vaccins d'usage fréquent chez les voyageurs. Le vaccin est autorisé à partir de 17 ans aux États-Unis et de 18 ans dans d'autres pays. Des études d'innocuité post-commercialisation sont en cours.

Un autre vaccin à virus inactivé préparé sur cellules Vero a été homologué par les autorités japonaises en février 2009 et un vaccin analogue a été homologué en 2011. Ces deux vaccins utilisent la même souche de virus de l'encéphalite japonaise (Beijing-1) que le vaccin préparé sur cerveau de souris. Les essais cliniques ont montré que les vaccins étaient sans

danger et immunogènes et que les taux de séroconversion dépassaient 95 %. Ces vaccins ne sont actuellement disponibles qu'au Japon.

Le vaccin à virus vivant atténué utilisant la souche SA-14-14-2 propagée sur cellules rénales de hamster syrien est utilisé en Chine depuis 1988. Il a aussi été autorisé en Inde, au Népal, au Sri Lanka et en Corée du Sud.

En 2004, un vaccin à virus vivant atténué chimère encéphalite japonaise-fièvre jaune a été développé. Il utilise les séquences codant les glycoprotéines prM et E de la souche SA-14-14-2 insérées dans le génome de la souche 17D YFV (souche vaccinale de virus de la fièvre jaune). Le virus obtenu est mis en culture sur cellules Vero. Ce vaccin est fortement immunogène lors de contamination intracérébrale ou intra-nasale avec une souche sauvage, chez le singe rhésus. Le vaccin prototype Chimeri Vax-JE a montré lors des essais cliniques une bonne innocuité et une bonne immunogénicité. Bien que ce vaccin ait été développé à partir d'une souche de génotype III de JEV, il stimule la production d'anticorps et une protection vis-à-vis des autres génotypes du virus de l'encéphalite japonaise (UNNI *et al.*, 2011). Ce vaccin a récemment homologué en Australie et en Thaïlande et sera commercialisé à partir de 2012. La primovaccination nécessite une dose unique ; il reste à déterminer si des rappels sont nécessaires.

Cependant, il n'y a pas de vaccin anti-encéphalite japonaise présélectionné et homologué à l'heure actuelle par l'OMS. En raison des symptômes engendrés par cette maladie, davantage de pays introduisent la vaccination anti-encéphalite japonaise dans leurs calendriers de vaccination systématique des enfants. En Asie, le vaccin à virus inactivé préparé en cerveau de souris est progressivement remplacé par le vaccin à virus vivant atténué SA14-14-2. En outre, plusieurs vaccins candidats en sont au stade ultime de leur mise au point et devraient être homologués prochainement.

- Encéphalites dues aux *Alphavirus*

Concernant les encéphalites dues aux *Alphavirus*, les vaccins destinés à limiter l'infection et/ou protéger contre une encéphalite mortelle manquent, cependant plusieurs sont à l'étude (BARABE *et al.*, 2007; CHARLES *et al.*, 1997; DAVIS *et al.*, 1995 ; PAESSLER *et al.*, 2006; PHILLPOTTS *et al.*, 2005; PRATT *et al.*, 2003; SCHOEPP *et al.*, 2002; WANG *et al.*, 2007; WU *et al.*, 2007).

Le vaccin à virus vivant atténué TC83, contre le VEEV, a été développé il y a 40 ans. Il est préparé à partir d'une souche épizootique isolée à Trinidad en 1943 d'un cerveau d'âne et atténué par une série de 83 passages sur des monocytes de cochon d'inde. Il reste le seul vaccin disponible pour l'homme (United States Food and Drug Administration). Cependant, cette souche a une pathogénicité résiduelle sur les hommes, ce qui correspond à ce qui a été vu sur les modèles animaux (ANISHCHENKO *et al.*, 2006 ; JAHRLING et SCHERER, 1973 ; PAESSLER *et al.*, 2006). Une nouvelle génération de vaccins chimères à virus vivant atténué incorporant l'utilisation d'un vecteur *Alphavirus* exprimant des protéines des VEEV (vaccin chimère Sindbis/VEEV) et EEEV (vaccin chimère Sindbis/EEEV) est hautement immunogène et s'est montrée efficace et sûre d'emploi chez des souris et/ou hamsters (NI *et al.*, 2007 ; PAESSLER *et al.*, 2003 ; PAESSLER *et al.*, 2006 ; PAESSLER *et al.*, 2007 ; WANG *et al.*, 2007) ; et pourrait être utilisés pour protéger les chevaux et les hommes.

L'ensemble des vaccins disponibles et à l'étude pour les arbovirus équins « exotiques » sont mentionnés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Vaccins étudiés et vaccins disponibles pour les arbovirus étudiés (d'après METZ et PIJLMAN, 2011)

Family/genus	Species	Vaccine strategy	Production/ expression system	Antigen(s)	References
<i>Togaviridae</i> Alphavirus	Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV)	Inactivated virus	Chicken embryo	Whole virus	Randall et al. (1949)
		DNA	BHK21 ² -cells, HEK293-cells	E1 and E2	Hart et al. (2000)
		Subunit(s)	pES expression vector Baculovirus expression	C-E3-E2-6K-E1 E1 6K-E1	Dupuy et al. (2009) Hodgson et al. (1999)
<i>Flaviviridae</i>					
Flavivirus	Japanese encephalitis virus (JEV)	Inactivated virus	Chicken embryo fibroblasts	Whole virus	(Kyoto Biken Laboratories, Japan)
		Chimeric-vector	BHK21-cells Vero-cells	ChimeriVax technology E truncated	Lili et al. (2003) Sanofi-Pasteur, France
		Subunits(s)	Baculovirus expression		Li et al. (2009)
		VLP subunit	Baculovirus expression	prM-E	Konishi et al. (1992)
		VLP subunit	Sf9 cells	prM-E	Kuwahara and Konishi (2010)

(ii) Vaccins à usage équin

Plusieurs vaccins ont été mis sur le marché afin de prévenir l'infection ou de diminuer l'incidence de ces arboviroses chez les animaux, notamment chez les chevaux.

Depuis, 1948, après l'épizootie de 1947-1948, un vaccin équin à virus inactivé a été mis sur le marché contre l'encéphalite japonaise (KUMANOMIDO *et al.*, 1986). Ce vaccin est préparé à partir d'une suspension de virus dérivé de cerveau de souris infectées ou de cultures cellulaires.

Une étude comparant les zones où la vaccination était pratiquée et l'incidence des cas symptomatiques suggère que la vaccination permettait de diminuer le nombre de cas symptomatiques (GOTO H, 1976). Une étude rétrospective des épizooties ayant eu lieu au Japon entre 1953 et 1960 a montré que, chez les chevaux, la vaccination permet de réduire significativement la durée des symptômes et le risque de mortalité due au virus de l'encéphalite japonaise. Néanmoins, ces observations sont probablement biaisées par le fait que le diagnostic était clinique ; or, la majorité des cas sont asymptomatiques et ils n'ont pas été pris en compte (KUNIO SATOU et HIROSHO NISHIURA, 2007). Cette étude ne permet donc pas d'avoir une idée sur la circulation du virus ni sur l'effet de la vaccination sur la virémie.

La plupart des vaccins contre les encéphalites équine sont fabriqués à partir de virus produits sur culture cellulaire puis inactivés par le formol, les vaccins à virus atténué n'ayant pas donné satisfaction. Il est possible d'effectuer une vaccination des populations susceptibles avec un vaccin monovalent, bivalent ou trivalent (EEEV, WEEV et VEEV). Il existe également aux Etats Unis des vaccins présentant plusieurs combinaisons avec en plus une protection contre le tétanos, la grippe et/ou la maladie à virus West Nile. Cette vaccination polyvalente a l'avantage de provoquer une augmentation de la production d'anticorps spécifiques contre ces trois virus. Les *Alphavirus* étant structurellement très proches, un vaccin mono- ou plurivalent procure une protection partielle contre d'autres *Alphavirus* : c'est le cas des vaccins contre les EEEV et WEEV vis-à-vis du VEEV. Néanmoins, si l'on doit vacciner contre l'encéphalite vénézuélienne, il est plus judicieux d'administrer les trois simultanément du fait de la distribution géographique des virus des encéphalites américaines et de l'encéphalite vénézuélienne. En effet, la réponse au vaccin monovalent contre l'encéphalite vénézuélienne est diminuée chez les chevaux préalablement vaccinés contre les encéphalites équine américaines. La vaccination doit être terminée à la fin du printemps ou plusieurs mois avant le début de la saison des encéphalites. Le vaccin est cependant très faiblement immunogène. Ainsi, les anticorps ne semblent persister à un titre protecteur que pendant 6 à 8 mois. Dans les lieux où la saison des moustiques est plus longue ou continue, une vaccination bi-annuelle ou tri-annuelle est donc conseillée. De même la vaccination des populations équine sensibles est recommandée lors d'un début d'épizootie. Les cas de chevaux vaccinés développant la maladie concernent le plus souvent les très jeunes ou les chevaux plus âgés. La vaccination des juments gestantes un mois avant le poulinage permet d'augmenter les concentrations en anticorps dans le colostrum. Les concentrations en anticorps chez les poulains nouveau-nés, nés de mère immunisée, augmentent trois heures après la prise colostrale et persistent six à sept mois. La primo-vaccination peut être effectuée à tout âge, mais les poulains vaccinés tôt doivent avoir un rappel à six mois puis à un an afin d'avoir une protection efficace (REED et ANDREWS, 2010).

Le développement des anticorps neutralisants est corrélé à la protection et peut être utilisé pour suivre le succès de l'immunisation (ZACKS et PAESSLER, 2010).

b) Prophylaxie sanitaire

En pratique, la prévention des encéphalites dues aux *Alphavirus* et aux *Flavivirus* passe essentiellement par la réduction de la concentration en insectes vecteurs, en plus de la mise en place de programmes de vaccination. Cependant, des mesures de désinfection vis-à-vis du virus sont aussi à envisager.

- Désinfection

Les virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest ne persistent pas dans l'environnement, mais le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne peut être retrouvé dans des exsudats et du sang séché. Ces trois virus sont sensibles aux désinfectants habituels : hypochlorite de sodium 1%, éthanol 70%, glutaraldéhyde 2% et formaldéhyde. Ils sont aussi

sensibles à la chaleur sèche qu'à la chaleur humide. Dans les zones endémiques ou en début d'épizootie, il est préconisé de réaliser une application d'insecticides dans l'environnement et un contrôle des boxes.

Le virus de l'encéphalite japonaise est peu résistant dans le milieu extérieur. Il est sensible aux ultraviolets et aux radiations gamma. Le virus est détruit s'il est soumis à une chaleur excédant 56°C pendant 30 minutes. De plus, il est inactivé en milieu acide (avec un pH compris entre 1 et 3) et par diverses molécules : les solvants organiques et lipidiques, les détergents courants, l'iode, les iodofores contenant 70% d'éthanol, le glutaraldéhyde 2%, le formaldéhyde de 3 à 8% et l'eau de Javel.

- Lutte anti-vectorielle

La lutte anti-vectorielle passe également par des aménagements du territoire, notamment par la réduction de niches écologiques favorables à l'établissement des moustiques : par exemple, il peut s'agir de l'assèchement des zones humides, par la diminution en milieu urbain des eaux stagnantes (pneus, pots de fleurs...). Des insecticides et répulsifs peuvent également être utilisés afin de réduire la concentration en insectes vecteurs quand cela est possible et selon les pratiques de chaque pays.

D'autre part, certains essais d'introduction de vecteurs génétiquement modifiés ont été réalisés. Par exemple en Italie et à la Réunion, des mâles stérilisés (par irradiation ou transgénèse) ont été relâchés en grand nombre. Ces mâles peuvent s'accoupler avec les femelles sauvages au détriment des mâles sauvages. Certains mâles génétiquement modifiés par transgénèse donne des générations futures à plus courtes durée de vie.

- Autres mesures

Dans le cas de l'encéphalite japonaise, où les porcs jouent le rôle d'hôte amplificateur, il faudrait éloigner les élevages de porcs des habitations. En effet, la présence d'un élevage de porcs favorise l'entretien du cycle viral. Or, la transmission du virus étant favorisée par la fréquence des rencontres entre hôtes et vecteurs infectés. Cela augmente donc le risque d'infection pour l'Homme.

Conclusion :

Les virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest, de l'encéphalite vénézuélienne et de l'encéphalite japonaise présentent des caractéristiques communes notamment dans leur mode de dissémination, *via* les moustiques. Or, malgré la mise en place de plans de lutte anti-vectorielle, il est difficile de contrôler les populations de moustiques. Le maintien de zones humides est parfois nécessaire à l'agriculture, comme par exemple pour la riziculture au Japon. Au sein d'une même famille, les arbovirus sont très proches ce qui rend le diagnostic sérologique difficile du fait des réactions croisées. De plus, l'isolement viral est difficile à réaliser sur animaux vivants. Ces arboviroses sont également similaires dans leur manifestation clinique : la majorité des cas sont asymptomatiques, une proportion variable selon le virus d'individus présente un syndrome fébrile non spécifique et enfin, très peu d'individus présentent des signes d'encéphalite. Ce tableau clinique rend difficile l'évaluation de la circulation de ces virus si l'on se base essentiellement sur l'apparition de signes cliniques. Les techniques moléculaires ont donc apporté une amélioration considérable en matière de diagnostic et de typage mais nécessitent la mise en place de plans de surveillance en vue de l'étude de la circulation virale.

Les mesures mises en place dans les différents pays où ces virus évoluent, ne semblent pas suffire à freiner leur émergence ou réémergence (que ce soit par des aménagements du territoire, une vaccination de masse ou une lutte anti-vectorielle). Une étude plus approfondie des cycles épidémiologiques de ces virus nous permettra d'émettre des hypothèses sur les voies d'entrée potentielles de ces virus en France métropolitaine (et en Europe) et des moyens envisageables pour prévenir leur introduction sur notre continent et /ou dans notre pays.

III. Analyse de risque

L'objectif de cette partie est d'apprécier le risque d'émergence de ces quatre arboviroses en France métropolitaine et d'imaginer des scénarii possibles d'émergence. Ne disposant pas de moyens nécessaires à la réalisation d'une véritable analyse de risque, seules des hypothèses pourront être émises et cette appréciation sera strictement qualitative.

A. Cycles épidémiologiques des virus étudiés

Les arbovirus étudiés sont transmis biologiquement entre hôtes vertébrés amplificateurs par des moustiques (arthropodes hématophages). L'homme et le cheval sont dans ces cas-là des hôtes accidentels et ne peuvent servir d'espèces amplificatrices pour les virus dans la plupart des cas. Cependant, le cheval est un hôte amplificateur avéré dans les cycles des souches épizootiques du VEEV et peut l'être en phase aiguë lors d'infection par l'EEEV. Par ailleurs, l'Homme, lorsqu'il est infecté par le virus de l'encéphalite vénézuélienne, développe une virémie qui peut être suffisante pour infecter un vecteur.

Les moustiques jouent le rôle de vecteurs biologiques, c'est-à-dire permettant la survie et la multiplication du virus avant de le transmettre au cours d'un repas sanguin. Ce sont notamment les moustiques femelles qui jouent ce rôle puisque ce sont elles qui se nourrissent par repas sanguins successifs. Il existe différents modes de transmission des arbovirus : soit au sein des populations de moustiques, soit entre moustiques et hôtes. Au sein de la population de vecteurs, il existe une transmission verticale du virus, c'est-à-dire que le virus est transmis par la femelle à ses descendants (transmission trans-ovarienne), et une transmission horizontale (trans-stadiale). Un mâle infecté, par transmission verticale, peut infecter une femelle par voie vénérienne. Une femelle vectrice infectée peut infecter *via* sa salive un hôte vertébré au cours d'un repas sanguin. Ce dernier mode est le plus répandu pour la transmission des arbovirus, et notamment des virus de l'encéphalite japonaise, de l'encéphalite vénézuélienne et des encéphalites équine américaines : le vecteur s'infecte au cours d'un repas sanguin, le virus se dissémine dans le vecteur avec une réplication de celui-ci dans les glandes salivaires, puis est transmis à un hôte via la salive au cours du repas sanguin suivant du vecteur.

1. Virus de l'encéphalite japonaise

La transmission du virus se fait selon un mode épidémique au nord et endémique au sud. Les cas rapportés officiellement sous-estiment grandement l'importance et l'étendue de la maladie, notamment par manque de systèmes permettant la notification des cas et du fait des vaccinations dans les pays plus développés.

Dans les zones épidémiques, la transmission est saisonnière, avec un pic de transmission allant de mai à septembre dans les régions tempérées (Chine, Corée, Japon et

Russie). Cette saison va d'avril à octobre pour les régions plus au sud (HALSTEAD, 1992). Ces saisons correspondent à la saison humide et à la saison de prolifération des moustiques.

Dans les zones endémiques, Inde, Asie du Sud-Est, la période de transmission est liée à la migration des oiseaux hôtes et aux précipitations, et peut être observée tout au long de l'année.

L'encéphalite japonaise est présente principalement en zone rurale, où les moustiques vecteurs prolifèrent et ont des contacts avec les porcs et les oiseaux aquatiques migrateurs (tels que les Ardéidés), qui sont les principaux hôtes amplificateurs du virus. Les hommes et les chevaux peuvent être infectés mais ne présentent pas de virémie suffisante pour être infectants et sont donc des culs-de-sac épidémiologiques (figure 10). Le maintien du virus dans les zones épidémiques du nord n'a pas été prouvé mais des études suggèrent une transmission verticale chez les vecteurs (ARUNACHALAM *et al.*, 2002).

Les porcs, du fait d'une virémie relativement longue (de 2 à 4 jours) et forte, sont le principal hôte amplificateur du virus (SCHERER *et al.*, 1959). Dans les zones sans porcs, les oiseaux aquatiques peuvent remplir cette fonction. Les oiseaux, sauvages et domestiques, ont également un rôle de dissémination du virus, leur virémie étant suffisante pour infecter un moustique. Cependant, une fois qu'un oiseau a été infecté, il s'immunise et ne peut plus amplifier le virus de nouveau (MISRA et KALITA, 2010). D'autres animaux domestiques peuvent être infectés : chiens, moutons, vaches, poulets, certains passereaux ou des rongeurs, mais leur virémie n'est pas suffisante pour permettre une amplification virale. *A contrario*, du fait de la préférence trophique des moustiques vecteurs, la présence de ces animaux peut réduire le risque d'infection pour l'homme. Chez le porc, la vaccination permet de réduire le nombre d'avortements et de morts nés, et de diminuer la virémie.

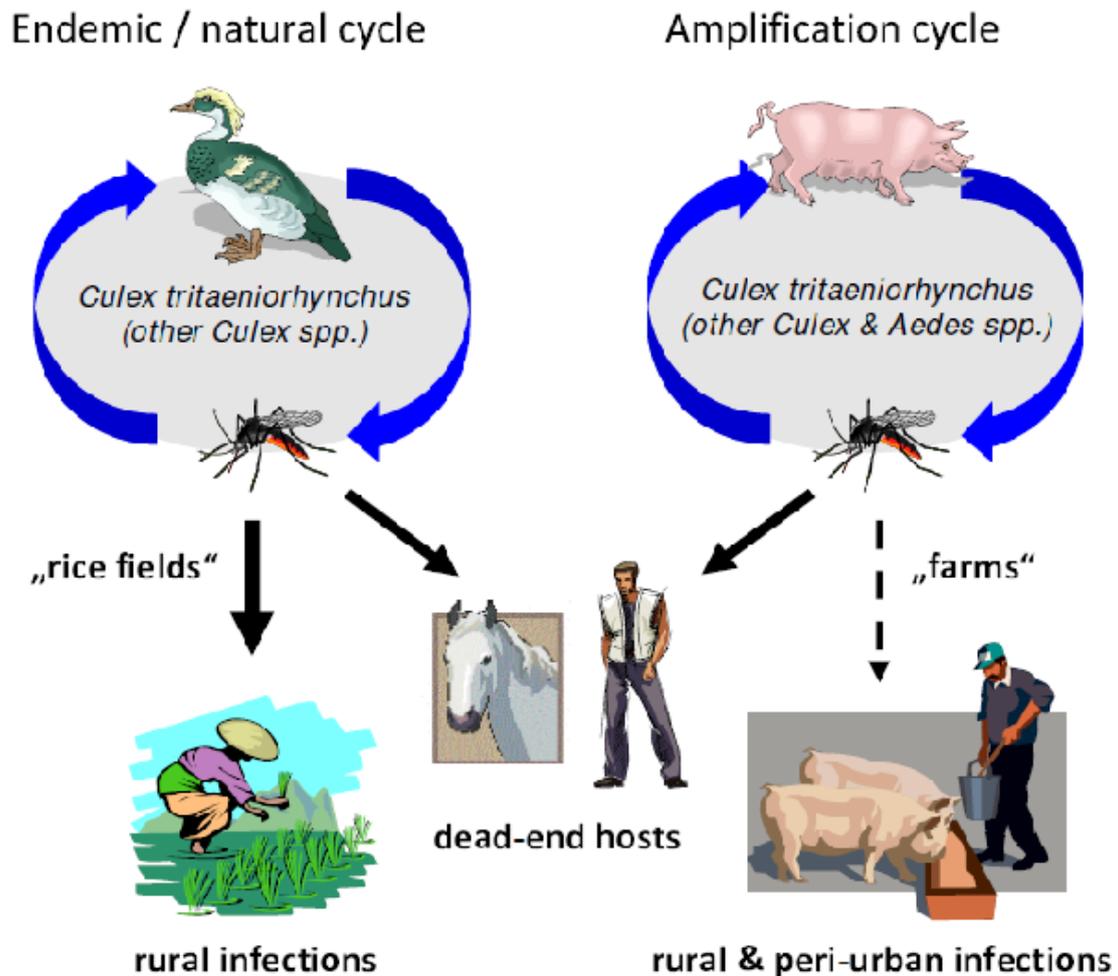
Culex tritaeniorhynchus est le principal vecteur de l'encéphalite japonaise dans la majorité des régions d'Asie (notamment en Chine et en Asie du Sud Est). Ce vecteur présente une grande distribution géographique, notamment près des cultures irriguées, et se nourrit sur les grands mammifères (notamment les porcs). *Culex vishnui*, *Culex pseudovishnui* et *Culex gelidus* sont les principaux vecteurs du virus en Inde. Ces vecteurs ont une distribution géographique moins étendue. *C. gelidus* est reconnu comme vecteur de nombreux arbovirus en Australie (MULLER *et al.*, 2001). Il est présent au nord de Queensland, à certains endroits du « Northern Territory », à l'Ouest de l'Australie et pourrait s'étendre à l'Est de l'Australie selon les conditions climatiques (WILLIAMS *et al.*, 2005). C'est un vecteur important du virus de l'encéphalite japonaise en Asie du Sud-Est (VAUGHN et HOKE, 1992) et c'est celui qui a été mis en évidence comme vecteur du virus sur l'île de Badu en Australie (VAN DEN HURK *et al.*, 2001). Les gîtes larvaires de ces espèces, *C. tritaeniorhynchus*, *C. vishnui*, *C. pseudovishnui* et *C. gelidus*, sont des terrains inondés, que ce soit par la pluie ou par l'irrigation (rizières notamment lors de leur mise en eau). Dans les régions tempérées, les vecteurs apparaissent en mai et atteignent leur pic d'abondance en juillet et en août. L'évolution du taux d'infection suit en décalé celle des populations de vecteurs avec le pic épidémique en août-septembre. Les facteurs influençant l'abondance des vecteurs sont donc aussi des facteurs de risque de l'encéphalite japonaise (surtout précipitations et irrigation des rizières). *Culex quinquefasciatus* est une espèce urbaine pouvant jouer un rôle dans la

propagation de l'encéphalite japonaise, maladie jusqu'alors principalement rurale mais qui provoque désormais des épidémies dans des zones semi-urbaines.

Une transmission verticale du virus a été rapportée chez trois souches de *C. tritaeniorhynchus*, *Culex pipiens*, *Aedes albopictus*, *Aedes togoi*, *Culex annulus*, *C. quinquefasciatus* et *Armigeres subalbatus* (MISRA et KALITA, 2010).

Le virus pourrait passer l'hiver en infectant des moustiques en diapause, par transmission verticale dans les œufs, en infectant des reptiles ou par réintroduction *via* la migration des oiseaux. Le maintien du virus dans les moustiques semble être le principal moyen de passage de l'hiver (ROSEN, 1986). Les réintroductions successives *via* les oiseaux migrateurs durant l'été se produisent dans les régions tempérées.

Figure 10 : Cycle épidémiologique du virus de l'encéphalite japonaise (PFEFFER et DOBLER, 2010)



2. Virus de l'encéphalite équine de l'Est

Le cycle sauvage se déroule entre populations d'oiseaux et moustiques. Cependant, le virus peut être transmis par d'autres voies au sein d'une volée d'oiseaux notamment par l'arrachage de plumes et le cannibalisme.

Le virus ne survit pas en dehors d'un hôte. Les chevaux et l'homme constituent des hôtes accidentels (mi-été jusque mi-automne) (figure 11).

L'EEEV a été isolé chez plus de 25 espèces de moustiques. Le cycle de transmission primitif se fait entre les oiseaux et des moustiques via *Culiseta melanura*. Cependant le principal arthropode vecteur pour la transmission à l'homme et aux chevaux est représenté par *Aedes Coquillettia (perturbans)* et par les espèces des genres *Culex* et *Aedes* qui se nourrissent sur les oiseaux et sur les mammifères. La transmission du virus se fait le plus souvent dans et autour de marécages (zones humides) frais avec des feuillus sur la côte Atlantique et la côté du golfe, ainsi que dans la région des grands lacs. La plupart des cas rapportés proviennent de Floride, de Georgie, du Massachussets, et du New Jersey (ZACKS et PAESSLER, 2010). On retrouve le virus aussi chez des espèces introduites comme *Aedes albopictus* (appelé aussi le moustique tigre), qui est un vecteur compétent. On le trouve aussi dans des poux et des acariens de poulet (*Dermanyssidae*), et dans le rédouve. Les acariens de poulet et les serpents peuvent transmettre le virus expérimentalement (CFSPH, 2008).

On ne sait pas comment le virus passe l'hiver, mais plusieurs mécanismes dont la persistance dans des reptiles ou une transmission verticale dans les moustiques ont été suggérés. Des scientifiques des Universités de Florida Sud et d'Auburn ont observé que les cas d'encéphalite équine de l'Est survenaient chaque année aux mêmes endroits. Ils ont prélevé du sang à des serpents, régulièrement sur plusieurs années dans la forêt nationale de Tuskegee et y ont trouvé l'EEEV avec un pic de virémie en avril et en septembre, notamment chez des serpents Cottonmouth (www.promedmail.org/). Cette découverte semble conforter l'hypothèse d'un passage hivernal grâce aux reptiles.

Les études de séroprévalence et les données de virémie et d'infections expérimentales font suspecter l'implication des rongeurs dans la transmission de l'EEEV en régions tropicales (ARRIGO *et al.*, 2010).

Les chevaux, hommes et autres mammifères (notamment le porc) sont considérés comme des hôtes accidentels. Cependant certains chevaux développent une virémie suffisante pour infecter un moustique. Les chevaux seraient donc capables d'amplifier le virus temporairement dans des zones de fortes concentrations d'équidés et de moustiques. Par conséquent, si la densité de vecteurs est élevée, un cheval malade en phase aiguë peut jouer le rôle d'hôte amplificateur pour le virus de l'encéphalite équine de l'Est. Ceci a pour conséquence d'augmenter le risque d'infection pour l'homme. Les cas humains sont néanmoins plutôt associés au contact des insectes vecteurs et sont souvent concomitants ou précédés d'épizooties équines. En effet, les chevaux ont tendance à être les premiers à développer la maladie et servent donc souvent d'indicateurs lors de situation épidémique.

Enfin, chez l'homme, le virus peut traverser le placenta. Il n'existe que peu de données sur le sujet. Cependant, la transmission transplacentaire du virus ne semble pas altérer le développement du fœtus.

3. Virus de l'encéphalite équine de l'Ouest

Le cycle primitif se fait entre les passereaux et les moustiques et de nombreux mammifères, hôtes accidentels (figure 11). Le vecteur le plus important est *Culex tarsalis*, une espèce associée à l'irrigation et aux flux de drainage dans l'ouest des Etats Unis. D'autres vecteurs importants ont été identifiés *Aedes melanimon*, *Aedes dorsalis*, *Aedes campestris* et *Dermacentor andersoni*. Le virus a été isolé chez 14 espèces d'*Aedes sp.* et chez 6 espèces de *Culex sp.* En Floride, il persiste dans *Culiseta melanura*, cependant ce vecteur se retrouve principalement au niveau de marais frais et de cours d'eau et se retrouve rarement dans les zones de fortes populations d'équidés. Le virus peut aussi circuler entre *Aedes melanimon* et *Lepus californicus* (lièvre à queue noire). En Amérique du Sud, un cycle entre des moustiques du genre *Aedes* et des rongeurs, des lapins et des lièvres européens (*Lepus Europaeus*) est suspecté. Une transmission par les tiques est suspectée.

Dans les zones de climat modéré, le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest peut passer l'hiver grâce à des hôtes non encore identifiés, ou peut être réintroduit tous les ans *via* des oiseaux migrateurs. Il est possible que le virus passe l'hiver dans l'organisme de reptiles : des infections ont été rapportées chez des serpents, grenouilles et tortues. Expérimentalement il a été prouvé que des grands serpents infectés peuvent transmettre le virus aux moustiques. D'autres mécanismes ou une transmission verticale pourrait aussi être responsable du passage de l'hiver.

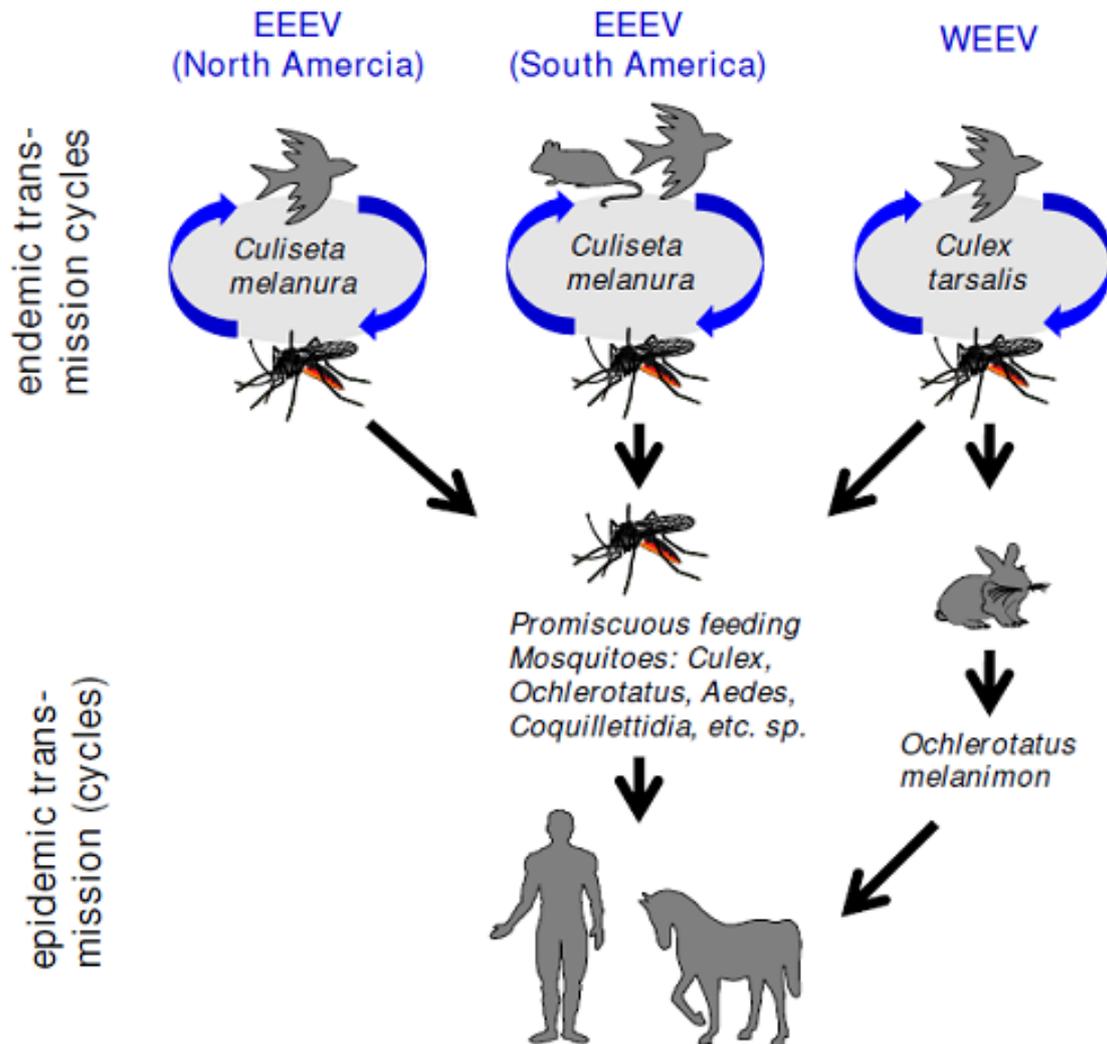
Etrangement, à part la région de Vera Cruz au Mexique, le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest n'a jamais été trouvé en Amérique centrale.

La transmission aux chevaux et aux hommes se fait par des vecteurs ponts, dont *Ochlerotatus melanimon* en Californie, *Aedes dorsalis* dans l'Utah et au nouveau Mexique, *Aedes campestris* au Nouveau Mexique (ZACKS et PAESSLER, 2010). Le virus ne survit pas en dehors d'un hôte. Les chevaux infectés par le virus ne développent pas une forte virémie et sont de vrais culs-de-sac épidémiologiques.

Des cas humains d'encéphalite équine de l'Ouest associés au contact des vecteurs sont déclarés presque tous les ans. Le nombre élevé de cas équins indique que les concentrations en virus WEE dans la faune sauvage sont importantes, mais que celle-ci ne constitue pas une source d'infection potentielle pour les humains, au moins à un niveau significatif. En général, des nombres croissants de cas équins précèdent les cas humains de 2 à 5 semaines. Par conséquent, les chevaux servent de sentinelles pour les hommes sur une aire donnée.

Chez l'homme, le virus traverse le placenta. Comme pour le virus EEEV, il n'existe que peu de données sur le sujet et la transmission transplacentaire du virus ne semble pas altérer le développement du fœtus.

Figure 11 : Cycles épidémiologiques des virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest (PFEFFER et DOBLER, 2010)



4. Virus de l'encéphalite vénézuélienne

Le cycle enzootique se fait entre des moustiques du genre *Culex* (notamment *C. melanoconion*) et des marsupiaux ou des rongeurs sauvages (notamment des genres *Proechimys*, *Sigmodon*, *Oligoryzomys* et *Oryzomys*). Chez les rongeurs, la virémie est modérée à élevée et dure 2 à 4 jours. Les oiseaux interviennent peu ou pas dans le cycle. Ce cycle se déroule dans des forêts tropicales humides ou près des marais (WEAVER *et al.*, 2012). Les hommes et chevaux sont considérés comme des hôtes accidentels pour les sous-types enzootiques (figure 12). Cependant, le taux de virémie chez l'homme est suffisant pour infecter un moustique.

La plupart des équidés qui pâturent autour des forêts dans des zones endémiques sont infectés par les sous types ID et IE du virus et survivent de façon asymptomatique. Ils forment une barrière immunitaire autour des foyers enzootiques.

Bien que le cheval ne soit pas considéré comme un hôte amplificateur, le virus de l'encéphalite vénézuélienne peut s'y multiplier si des changements de certains acides aminés de la glycoprotéine E2 surviennent. Ces remplacements d'acides aminés peuvent être dus à une mutation simple, notamment en raison de la faible fidélité de réplication des virus à ARN. Le cheval pourrait ainsi être impliqué dans la sélection de souches épizootiques (WEAVER et REISEN, 2010).

L'hôte naturel pour les sous-types épizootiques en début d'épizootie est encore inconnu. Il est possible que ces sous-types épizootiques dérivent des sous-types enzootiques (BRAULT *et al.*, 2002).

Les équidés (cheval, âne, mule) seraient les principaux hôtes amplificateurs pour les sous-types épizootiques en début d'épizootie. Chez le cheval, la virémie est élevée et dure 3 à 4 jours. Les autres mammifères ne semblent pas jouer un rôle significatif dans la transmission, bien que des titres virémiques suffisants pour infecter un moustique aient été trouvés chez des humains, des porcs et des bovins.

La plupart des espèces de moustiques et d'insectes hématophages peuvent transmettre les sous-types épizootiques. Les vecteurs efficaces sont les arthropodes du genre *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia*, *Psorophora* et *Ochlerotatus taeniorhynchus*. *Culex melanoconion* n'est pas un vecteur lors d'épizootie ; en effet, il ne disperse pas loin des forêts qui constituent son habitat naturel. Ce sont principalement les populations des moustiques des genres *Aedes sp.* et *Psorophora sp.* qui augmentent fortement au cours de saisons de pluie inhabituelles (WEAVER, 2004). Les mouches noires ont pu être vectrices de certaines souches épizootiques pendant des périodes non épizootiques. Les acariens peuvent également transmettre mécaniquement le virus. Les tiques, dont *Amblyomma cajennense* et *Hyalomma truncatum*, peuvent être infectées par des souches enzootiques et épizootiques.

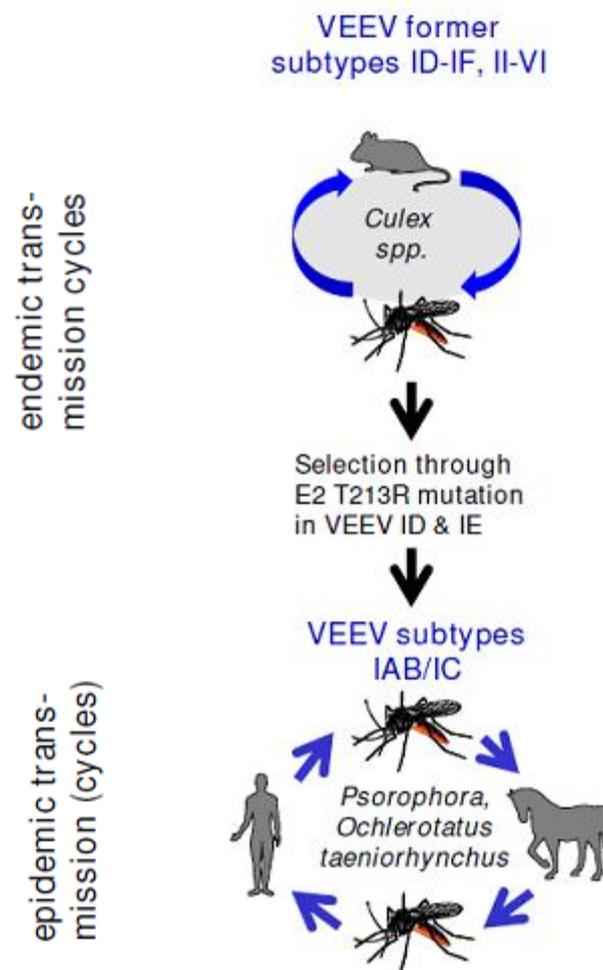
Dans le cycle épizootique, une énigme persiste : les souches virulentes épizootiques IAB et IC ne semblent pas être maintenues après l'émergence d'épizooties. L'explication la plus probable est la suivante : la mutation permettant aux souches enzootiques de survivre dans les hôtes et vecteurs enzootiques n'est plus présente dans ces souches épizootiques. Des infections expérimentales sur des rongeurs semblent appuyer cette hypothèse (WEAVER et REISEN, 2010).

Les chevaux peuvent avoir des souches épizootiques dans leurs fluides corporels après virémie ; certains organismes de recherche (CFSPH, 2008) suggèrent que le virus pourrait occasionnellement être transmis par contact direct ou par aérosol. Lorsque les chevaux, ânes et mules développent une forte virémie, ils favorisent la circulation du virus, ce qui augmente le risque d'infection pour l'homme. Cependant aucune transmission entre chevaux ou de cheval à homme n'a été rapportée.

Dans certains cas, des personnes exposées à des débris ou des aérosols lors du nettoyage de cages de rongeurs de laboratoire infectés ou suite à des accidents de laboratoire, ont été infectées.

Aucune transmission d'homme à homme n'a été rapportée. Cependant le virus a été retrouvé dans des sécrétions pharyngées chez l'homme, et survit dans les aérosols. Le virus peut par ailleurs traverser le placenta chez l'homme. De la même façon que pour les deux autres *Alphavirus*, il n'existe que peu de données sur le sujet et la transmission transplacentaire du virus ne semble pas altérer le développement du fœtus.

Figure 12 : Cycle épidémiologique du virus de l'encéphalite vénézuélienne (PFEFFER et DOBLER, 2010)



Les cycles épidémiologiques des quatre virus sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Récapitulatif des cycles des arbovirus étudiés

	Transmission		Hôtes				
	Réservoir	Vecteur	Mode / Saison	Amplificateurs	Homme	Cheval	Autres
Encéphalite japonaise	Porcs, oiseaux aquatiques domestiques et sauvages (zones endémiques)	<i>Culex tritaeniorhynchus</i> (Chine et Asie du Sud-Est)	Zones épidémiques : saison humide (avril-mai à septembre-octobre)	(Reptiles? Amphibiens? Chauve-souris?)	cul-de-sac épidémiologique	cul-de-sac épidémiologique	chiens, moutons, vaches, poulets, passereaux, rongeurs (cul-de-sac épidémiologiques)
		<i>Culex wishnui</i> , <i>Culex pseudovishnui</i> et <i>Culex gelidus</i> (Inde)	Zones endémiques : tout au long de l'année				
Encéphalite équine de l'Est	Oiseaux (dont oiseaux migrants), (Rongeurs?)	<i>Culex gelidus</i> (Australie)					
		<i>Culex quinquefasciatus</i> (espèce urbaine)	Entre oiseaux : arrachage de plumes, cannibalisme	Chevaux en phase aigüe (amplificateurs temporaires), (Reptiles?)	cul-de-sac épidémiologique	cul-de-sac épidémiologique	chiens, reptiles
Encéphalite équine de l'Ouest	Oiseaux (dont oiseaux migrants), rongeurs	<i>Culiseta melanura</i> (cycle primitif)	Zones humides (marécages, région des grands lacs) ; mi-été jusque mi-automne				
		Moustiques des genres <i>Culex</i> et <i>Aedes</i> (<i>Aedes coquillettidia</i> (<i>perturbans</i>)) (transmission avec homme et cheval) <i>Aedes albopictus</i> <i>Dermatomyssidae</i> (vecteurs expérimentaux)					
Encéphalite équine de l'Ouest	Oiseaux (dont oiseaux migrants), rongeurs	Moustiques des genres <i>Culex</i> et <i>Aedes</i> (principalement <i>Culex tarsalis</i>) (cycle primitif)	Marais frais et cours d'eau Régions d'irrigation	(Reptiles?)	cul-de-sac épidémiologique	cul-de-sac épidémiologique	Reptiles, lièvre à queue noire, lièvre européen, lapins, rongeurs, oiseaux migrants
		Transmission à l'homme et au cheval : vecteurs ponis dont <i>Ochlerotatus melanimon</i> , <i>Aedes dorsalis</i> , <i>Aedes campestris</i> suspicion transmission par tiques					
Encéphalite vénérolienne (cycle enzootique)	Marsupiaux et rongeurs sauvages	Moustiques du genre <i>Culex</i> dont <i>Culex (melanoconion)</i>	Forêts tropicales humides ; marais	(oiseaux, homme, cheval)	considéré comme hôte accidentel mais virémie permettant d'infecter un moustique	considéré hôte accidentel, mais permettant potentiellement la sélection de souches épizootiques	
		Moustiques des genres <i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> , <i>Culex</i> , <i>Mansonia</i> , <i>Psorophora</i> et <i>Ochlerotatus taeniorhynchus</i> . (Mouches noires, acariens, tiques)	Entre chevaux : transmission éventuelle par contact direct ou aérosool Accidents de laboratoires (aérosols lors du nettoyage de cages de rongeurs infectés)	hôte inconnu en début d'épizootie, équidés dont cheval, âne et mule (homme, porcs, bovins)	considéré comme hôte accidentel mais virémie permettant d'infecter un moustique	hôte amplificateur	

Les cycles de ces virus montrent que la transmission peut se faire à l'aide d'un certain nombre de vecteurs, notamment des genres *Aedes* et *Culex*. Ceci montre que ces virus peuvent s'adapter à plusieurs espèces de moustiques. Ces vecteurs ont des aires de distribution plus ou moins grandes et certains sont présents en Europe (*Aedes albopictus*). Cette diversité de vecteurs rend la lutte anti-vectorielle difficile.

On remarque également que les oiseaux, dont les oiseaux migrateurs, sont des hôtes amplificateurs des virus des encéphalites équine de l'Est, de l'Ouest et japonaise. De plus, les rongeurs constituent également des hôtes amplificateurs pour les cycles enzootiques de l'encéphalite vénézuélienne et pour l'encéphalite équine de l'Ouest. Ils pourraient également jouer un rôle dans le maintien de cycles de l'encéphalite équine de l'Est. Il est difficile de contrôler et d'estimer la circulation de virus au sein de ces deux populations d'hôtes sauvages. La surveillance de maladies au sein d'élevages de porcs est plus facile à mettre en œuvre, cependant la concentration d'animaux favorise la multiplication du virus dès lors qu'il est introduit. Il ne faut pas oublier la présence de suidés sauvages.

Le cheval est considéré comme un hôte amplificateur lorsqu'il est infecté par des souches épizootiques du VEEV et lorsqu'il est en phase aiguë lors d'une infection par l'EEEV. Ceci peut augmenter le risque zoonotique pour l'homme et augmenter le risque d'introduction dans des pays indemnes, puisque le cheval est à la fois un animal de rente, un animal sportif et un animal de compagnie.

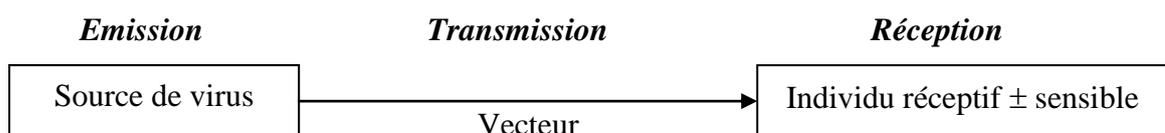
Enfin, il reste encore des inconnues dans l'étude de ces cycles, notamment concernant le passage de l'hiver des différents virus. Ainsi, l'hypothèse que les virus EEEV, WEEV et JEV puissent infecter des reptiles au moment du passage de l'hiver a été émise.

B. Appréciation qualitative du risque d'introduction de maladies pour la France

D'une manière générale, le risque d'introduction d'une maladie dans un pays indemne résulte de la combinaison de trois composantes (figure 13) :

- Un émetteur, c'est-à-dire une source de virus (qu'il s'agisse d'un réservoir, d'un amplificateur, voire d'un vecteur susceptible d'introduire le virus sur le territoire français) ;
- Un moyen de transmission, c'est-à-dire un vecteur compétent dans le cas des arboviroses, autochtone ou allochtone ;
- Un « récepteur », c'est-à-dire un individu réceptif et éventuellement sensible.

Figure 13 : Schéma général du risque d'introduction d'arboviroses pour la France



Ainsi, en prenant en compte les cycles des virus, le risque d'introduction de ces virus en France est difficile à estimer puisqu'il prend en compte un risque d'émission multiple. De plus, le risque d'établissement d'un de ces virus sur le territoire français est également difficile à estimer ; en effet, il est lié à la probabilité de rencontre des hôtes amplificateurs des virus, des vecteurs et des espèces réceptrices, ainsi que de l'adaptation de toutes ces espèces entre elles et au virus. Nous nous contenterons donc d'une analyse qualitative.

1. Risque d'émission

Le risque d'émission comprend le risque d'introduction d'un animal infecté, d'un vecteur infecté ou encore d'une personne infectée, notamment dans le cas de l'encéphalite vénézuélienne. L'introduction d'un animal réservoir ou amplificateur à partir d'un pays infecté concerne notamment le commerce des animaux vivants : il peut s'agir du commerce d'animaux de rente, d'animaux de loisir ou d'animaux sauvages, que ce soit des animaux de zoos ou en cas de commerce illégal. Les voyageurs peuvent également ramener des animaux de pays infectés. Les animaux peuvent aussi venir de pays infectés par migration, sur de plus ou moins longues distances. Par exemple, des oiseaux migrateurs provenant d'Asie de l'Est peuvent changer de couloir de migration et venir en Europe : c'est donc une voie potentielle d'introduction du JEV en Europe. On suppose que le virus de l'encéphalite japonaise est régulièrement réintroduit en Australie à partir d'oiseaux migrateurs provenant d'Indonésie et de Nouvelle-Guinée (MISRA et KALITA, 2010). Le risque d'introduction de ce virus *via* un oiseau migrateur infecté peut être considéré comme très faible, bien qu'il reste difficile à estimer. Ce risque est d'autant plus important qu'un pays voisin est infecté.

Par ailleurs, dans le cadre de l'Europe, il faut prendre en compte deux situations :

- celle de l'Union Européenne dans laquelle il n'y a pas de contrôle aux frontières : ainsi, l'introduction d'un virus dans un des pays de l'Union Européenne s'accompagne d'un risque modéré à élevé de diffusion vers la France ;
- celle de l'Europe d'un point de vue géographique : en effet, il existe des zones de vulnérabilité vis-à-vis du risque d'émergence de nouveaux virus, comme la Turquie ou les pays de l'Est, qui sont proches de l'Asie. Par exemple, la peste porcine africaine (PPA) a été introduite dans les pays de l'Est depuis 2007 et menace de plus en plus les pays de l'Union Européenne par son expansion vers l'Ouest (GABRIEL *et al.*, 2011 ; BOINAS *et al.*, 2011). Cette émergence de la PPA engendre des risques qui sont multiples : établissement dans la faune sauvage (suidés notamment), présence chez les tiques ornithodores avec le risque qu'elles soient transportées par les oiseaux migrateurs, présence chez les voyageurs, présence chez les porcs avec le risque de transport non contrôlé de porcs et d'aliments à base de porc, susceptibles de servir d'alimentation à des porcs (« eaux grasses ») à l'Ouest, bien que cela soit formellement interdit, présence chez les sangliers sauvages avec risque de diffusion progressive chez les suidés sauvages vers l'ouest.

a) Risque d'introduction du virus par le biais de l'introduction *a priori* contrôlable d'animaux vivants

Le risque d'introduction du virus par le biais de l'introduction *a priori* contrôlable d'animaux vivants concerne les espèces hôtes ou amplificatrices dans le cadre de transactions commerciales, des animaux en transit sur le territoire, de l'introduction d'animaux destinés aux zoos, mais aussi des espèces destinées à être vendues aux particuliers telles que les nouveaux animaux de compagnie (NAC). Le risque d'introduction d'un virus à partir d'un pays infecté est notamment lié à l'intensification des échanges. Les points d'entrée à risque sont liés aux transports internationaux : il s'agit donc principalement des aéroports internationaux et des ports, le rôle du trafic routier étant difficilement évaluable.

(i) *Risque d'introduction d'un animal réservoir*

Concernant les arbovirus étudiés, les animaux réservoirs pouvant être introduit *via* le commerce sont :

- les suidés, avec un risque d'introduction du JEV ;
- les oiseaux, avec un risque d'introduction du JEV, de l'EEEV et du WEEV ;
- les petits mammifères (dont les rongeurs), avec un risque d'introduction du VEEV.

En étudiant les importations d'animaux en France entre 2006 et 2012, on peut noter que la France importe très peu de suidés et qu'ils proviennent tous du Canada depuis 2007 (environ 135 animaux en 2009). Le risque d'introduction d'un suidé en France porteur du JEV peut donc être considéré comme nul, puisque le Canada n'est pas infecté par le JEV.

Les oiseaux importés proviennent d'un certain nombre de pays du monde (officiellement moins de 40 par pays et par an), principalement d'Israël en 2010 (environ 250 oiseaux). Ce sont majoritairement des oiseaux aquatiques. Cet Etat étant indemne des virus étudiés, le risque d'introduction d'un oiseau infecté *via* le commerce légal est très faible.

Il n'est pas possible de déterminer l'importation spécifique des rongeurs, néanmoins les petits mammifères terrestres importés proviennent principalement des Etats-Unis, du Canada, du Japon, de la Suisse et d'Egypte. Un risque d'introduction des virus WEEV à partir du Canada et des Etats-Unis et de VEEV à partir des Etats-Unis est donc présent mais difficilement évaluable. Il faudrait pouvoir connaître plus précisément les espèces importées et le risque qu'elles puissent être porteuses de l'un ou l'autre de ces virus.

(ii) *Risque d'introduction d'un animal hôte amplificateur*

Concernant les arbovirus étudiés, les animaux amplificateurs pouvant être introduit *via* le commerce sont :

- les équidés, avec un risque d'introduction du VEEV principalement, et de l'EEEV,
- les oiseaux, avec un risque d'introduction du JEV, de l'EEEV et du WEEV (*cf. supra*) ;
- les reptiles, notamment pour l'EEEV ainsi que pour le JEV et le WEEV s'il est possible de confirmer leur implication en tant qu'hôte ;
- potentiellement les porcs et les bovins, qui peuvent développer une virémie suffisante pour infecter un moustique avec le virus VEEV, mais dont le rôle dans la transmission n'a pas encore été démontré. De plus, la France n'importe plus de bovidés depuis début 2009, de ce fait le risque d'introduction de ce virus par ce biais est donc nul actuellement.

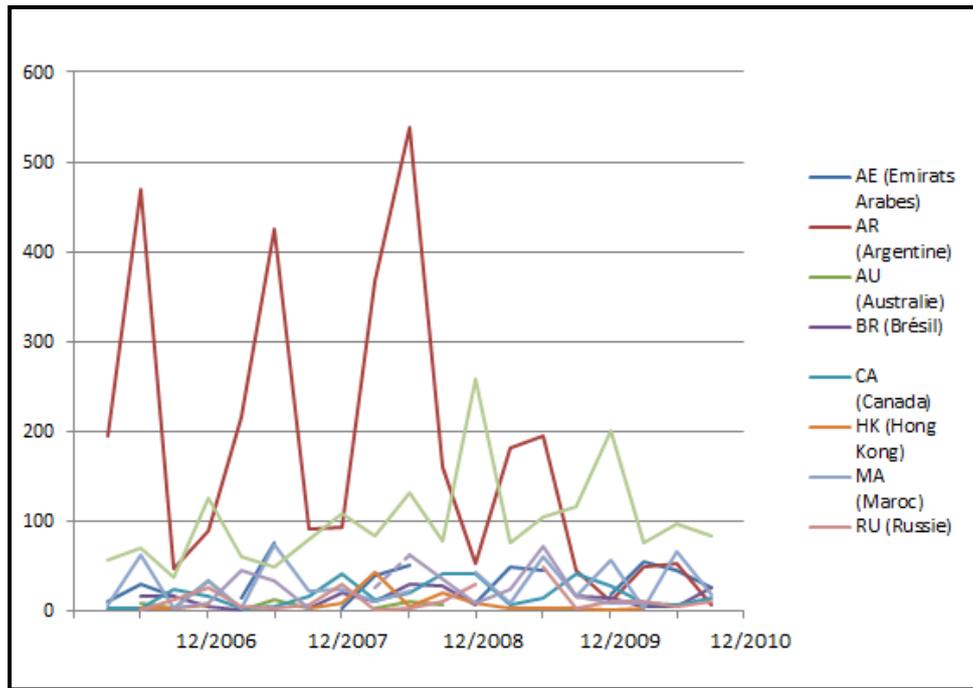
Nous ne considérerons donc pour la suite que les espèces animales susceptibles de jouer un rôle en tant qu'émetteur de virus. Ces animaux peuvent être introduits dans le cadre de transactions commerciales, mais les chevaux sont aussi des animaux de loisirs et de compétitions sportives. Ces animaux peuvent être en transit sur le territoire.

- Chevaux

La France importe régulièrement des chevaux, et notamment des Etats-Unis et d'Argentine (environ 450 à 500 têtes sur l'année 2009). Des équidés sont aussi régulièrement importés, mais en moindre quantité, d'Uruguay, du Brésil et du Canada (figure 14). Il existe donc un risque potentiel d'introduction des virus VEEV et du EEEV, notamment en cas d'épizootie dans le pays exportateur (risque modéré à élevé en cas d'épizootie). Cependant, des chevaux infectés par des souches enzootiques du VEEV constituent un risque majeur dans l'hypothèse où les souches épizootiques dérivent des souches enzootiques. *A contrario*, une fois l'existence d'un tel épisode connue, les importations de chevaux cesseraient, ce qui tendrait à annuler le risque d'introduction.

Des chevaux provenant de Hong-Kong et d'Australie peuvent être infectés par le JEV, cependant la virémie développée est considérée comme faible, le risque d'introduction du JEV par l'importation de chevaux est donc très faible, voire nul. Il en est de même pour le virus WEEV.

Figure 14 : Principales importations de chevaux en France entre 2006 et 2010



- Reptiles

Les reptiles sont importés de plusieurs pays du monde. Parmi les pays exportant le plus de reptiles en France, Le Viet Nam et l'Indonésie sont infectés par le virus de l'encéphalite japonaise, les Etats-Unis et la République du Salvador sont infectés par les virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest. Cependant, on ne connaît pas encore le rôle exact des reptiles dans les cycles des virus, bien que leur infection semble asymptomatique. Par conséquent, on ne peut évaluer le risque d'introduction d'un de ces virus par cette voie, ces animaux étant destinés à être dans des zoos ou chez des particuliers.

b) Risque d'introduction du virus par le biais de l'introduction *a priori* non contrôlable d'animaux vivants

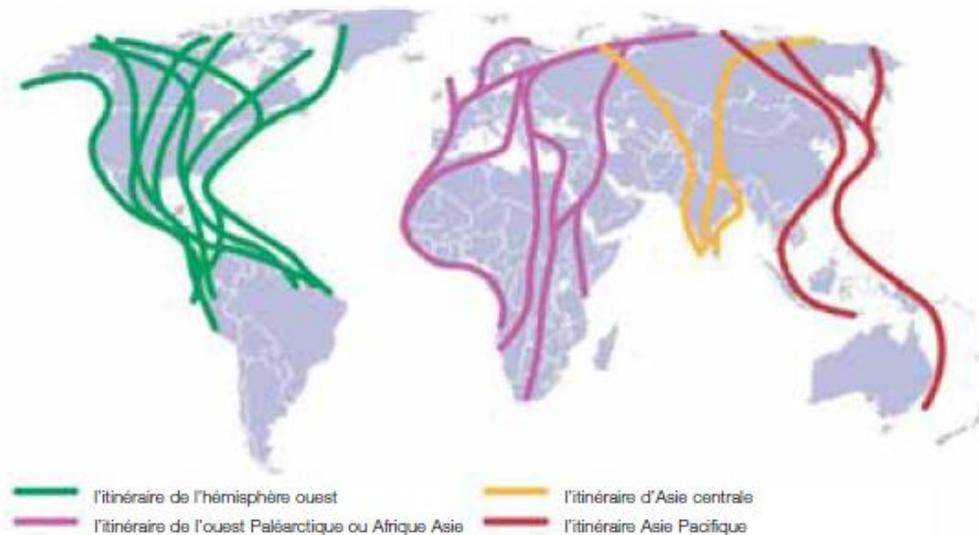
- Oiseaux

Un animal sauvage peut aussi constituer une source d'émission d'un virus. Il peut s'agir d'oiseaux migrateurs parcourant de grandes distances. Ce sont des hôtes amplificateurs pour les virus de l'encéphalite japonaise, des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest, et dans une moindre mesure de l'encéphalite vénézuélienne en zone enzootique. Ils constituent le mode de dispersion majeur pour les virus de l'encéphalite japonaise et les virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest. Le risque d'introduction d'arbovirus dépend donc des trajets de migrations des oiseaux, or ceux-ci sont influencés par les conditions environnementales et les changements climatiques. Quatre itinéraires principaux de migrations ont été déterminés en Europe, en Asie et en Amérique. Lorsque ceux-ci se

croisent, certaines espèces peuvent bifurquer d'un itinéraire à l'autre (AEWA, 2005) (figure 15).

Ainsi, le risque d'introduction du JEV via des oiseaux migrateurs en provenance d'Asie peut être considéré actuellement comme très faible, bien qu'il reste difficile à estimer. Par ailleurs, le risque d'introduction de l'EEEV et du WEEV *via* ce mode de dispersion peut être considéré comme nul, puisque les trajets de migration entre le continent Américain et l'Europe sont absents.

Figure 15 : Principaux itinéraires de migration des oiseaux (d'après AEWA, 2005)



Par ailleurs, l'Europe est le principal importateur mondial d'oiseaux exotiques et le deuxième importateur mondial de reptiles vivants. Le trafic illégal d'animaux vivants est important. Les pays exportateurs sont principalement les pays d'Amérique Centrale et du Sud, d'Asie, d'Afrique et d'Europe de l'Est. La majorité des importations de la France, légales et illégales, proviennent des anciennes colonies d'Afrique (Maghreb, Sénégal, Cameroun...). En France, ce trafic d'animaux vivants se situe au deuxième rang après le trafic de stupéfiants. Les saisies sont le plus souvent effectuées dans les aéroports franciliens (Roissy-Charles-de-Gaulle et Orly) et dans les grands ports (Nice, Marseille, Sète). Entre 2000 et 2006, entre 496 et 659 animaux vivants ont été saisis par an, avec un pic en 2002 (2479 animaux saisis). En 2006, sur les 621 animaux vivants saisis, 422 (soit 67,9%) étaient des tortues, 55 (soit 8,9%) étaient des reptiles, 91 (soit 14,7%) étaient des oiseaux et 4 (0,6%) étaient des singes (PRAUD A *et al.*, 2009). L'introduction des virus étudiés en France *via* le commerce illégal d'oiseaux, bien que difficilement évaluable, est très faible, puisque ceux-ci proviennent majoritairement d'Afrique.

- Rongeurs sauvages

Ces hôtes amplificateurs peuvent aussi être des rongeurs sauvages, notamment pour le virus de l'encéphalite vénézuélienne et le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest. Ces animaux parcourent naturellement de plus petites distances. Le risque d'introduction est donc

plus élevé pour des zones indemnes proches de zones infectées, que pour des zones plus éloignées, où ce risque est alors considéré comme très faible voire nul. Les pays européens étant indemnes des virus étudiés, ce risque peut être considéré comme nul à l'heure actuelle.

Par ailleurs, le risque d'introduction d'un rongeur infecté *via* le commerce illégal est difficile à évaluer.

- Reptiles

Tout comme pour l'introduction de rongeurs, le risque d'introduction de l'EEEV, du WEEV ou du JEV *via* le commerce illégal de reptiles est difficilement évaluable à l'heure actuelle.

c) Risque d'introduction d'un vecteur infecté

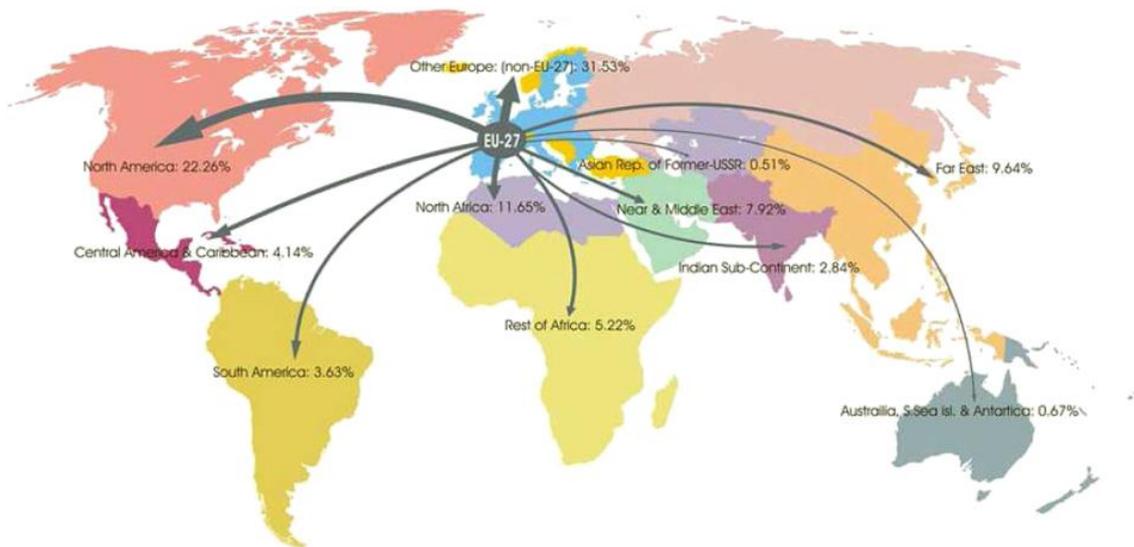
Le risque d'introduction de vecteurs infectés s'est accru avec le développement des transports internationaux (*cf. infra* en partie III.B.2.a.iii).

d) Risque d'introduction du virus *via* une personne infectée rentrant d'un séjour dans un pays infecté

Au cours d'un séjour en pays infecté, une personne peut être contaminée *via* une piqûre de moustique. Etant donné la période d'incubation et la non spécificité des symptômes dans la plupart des cas (voire l'absence de symptômes), une personne peut revenir infectée en pays indemne sans être identifiée comme telle. Les principaux trajets des voyageurs européens sont illustrés sur la figure 16.

Ce risque est présent pour les infections principalement par des souches épizootiques du virus de l'encéphalite vénézuélienne, mais aussi, dans une moindre mesure, pour une infection avec des souches enzootiques du virus de l'encéphalite vénézuélienne. Ce risque reste difficilement évaluable.

Figure 16 : Trajets des voyageurs européens, en dehors de trajets intra-européens, en 2007 (PAUPY *et al.*, 2009)



e) Autres sources potentielles

- Individus vaccinés

Les vaccins à virus vivants atténués contre les virus de l'encéphalite japonaise et de l'encéphalite vénézuélienne constituent un risque permanent d'infection pour l'homme. De plus, l'homme peut déclarer une virémie suffisante pour permettre l'infection d'un vecteur au cours d'un repas sanguin, après infection par le VEEV. La vaccination contre ces deux virus n'est pas obligatoire en Europe, mais elle peut être conseillée lors de voyages dans les pays infectés. Elle est cependant peu pratiquée. Le risque d'apparition de ces virus en France à partir d'un vaccin à virus vivant atténué reste donc très faible. Le seul vaccin ayant une AMM en France contre les arboviroses étudiées est le vaccin inactivé IXIARO ® contre l'encéphalite japonaise. Par ailleurs, des personnes vivant habituellement dans un pays infecté par le VEEV peuvent voyager en France (ou en Europe) et peuvent être vaccinées contre l'encéphalite vénézuélienne avec un vaccin atténué.

- Individus infectés

Une possibilité d'introduction du virus provient de la présence de ces voyageurs en France lorsqu'ils sont virémiques, ce qui peut être le cas lors de la période d'incubation (1 à 4 jours) ou lors de la période infectieuse (14 jours), donc dans les 18 jours post-vaccination. Ce risque est difficilement évaluable à l'heure actuelle.

- Bioterrorisme

Les *Alphavirus* constituent également des armes biologiques potentielles, notamment le virus de l'encéphalite vénézuélienne, dans le cadre du bioterrorisme. C'est un risque d'introduction difficile à évaluer.

Bilan sur le risque d'émission

Selon notre analyse, le risque d'émission en France est actuellement très faible. Il résulte principalement de l'introduction de **vecteurs infectés** *via* les transports internationaux de personnes, d'animaux, de plantes ou de matériaux pour les quatre arbovirus. L'introduction de certains animaux peut constituer un point critique, en particulier l'introduction d'équidés infectés pour le VEEV.

D'autres introductions présentent un risque potentiel, bien que celui-ci ne soit pas évaluable actuellement (notamment concernant les importations illégales) :

- l'introduction d'oiseaux et de reptiles infectés pour le JEV, l'EEEV et le WEEV ;
- l'introduction de rongeurs infectés pour le VEEV et le WEEV.

Le risque d'introduction de maladie *via* une personne infectée (ou vaccinée avec un vaccin à virus vivant) ne concerne a priori que le VEEV. Celui-ci est difficilement évaluable du fait de l'absence de signes cliniques spécifiques dans la majorité des cas.

2. Risque de transmission

Le risque de transmission est essentiellement voire exclusivement lié à la présence de vecteurs, puisque c'est le mode majeur de transmission des arbovirus étudiées. Ce risque existe dans deux cas de figure :

- Soit lors de l'introduction de nouveaux vecteurs compétents (infectés ou non) ;
- Soit lorsque les vecteurs présents sont compétents, à condition qu'ils soient mis en contact avec un hôte infecté.

a) Transmission liée aux moustiques

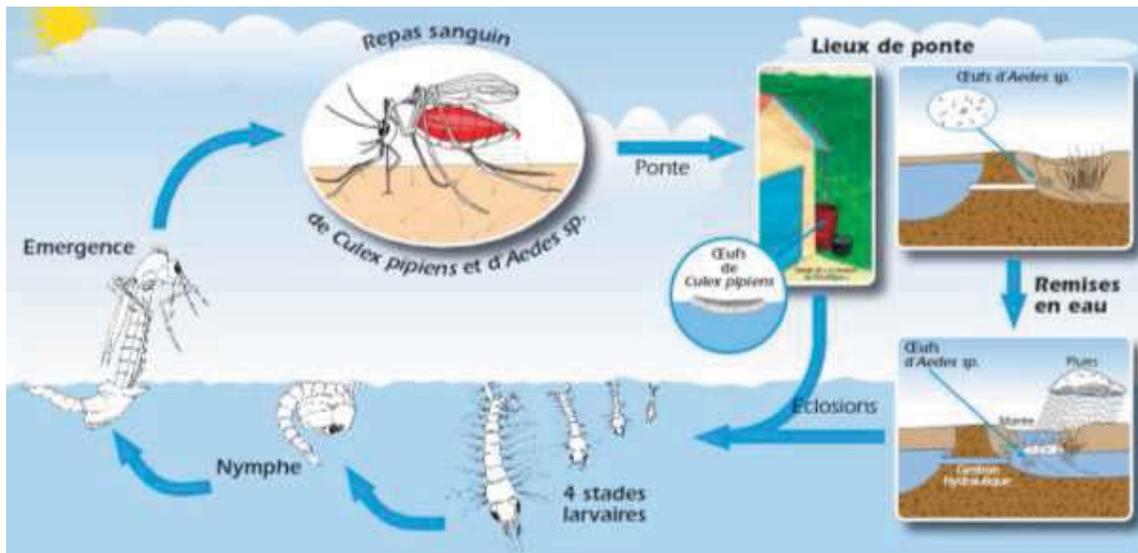
Une fois le virus introduit en territoire indemne, il est nécessaire pour sa transmission qu'un vecteur au contact de l'hôte émetteur et proche d'espèces réceptrices soit présent. Le risque est évidemment accru si un vecteur nouvellement introduit est infecté. Il faut également une densité suffisante en vecteurs et en hôtes réservoirs et/ou amplificateurs pour le maintien du virus dans le temps. Dans la plupart des cas, ce vecteur est un moustique du genre *Aedes* ou du genre *Culex*, même si de nombreuses autres espèces peuvent intervenir.

(i) Cycle des vecteurs du genre *Aedes* et *Culex*

La longévité des moustiques dépend des conditions environnementales. L'espérance de vie des moustiques est en général de 2 à 3 semaines.

La figure 17 illustre le cycle biologique des moustiques des genres *Aedes* et *Culex*. Ce cycle commence par la prise d'un repas sanguin, ce qui permet la maturation d'un lot d'ovocytes. En général, un repas sanguin suffit ; cependant, certaines espèces dites autogènes (*Culex pipiens* par exemple) ont la capacité de pondre une fois sans repas sanguin préalable. De plus, chaque espèce de moustique possède ses propres préférences trophiques, plus ou moins strictes. La grande majorité des moustiques piquent préférentiellement à certaines heures de la journée, en général à l'aube et au crépuscule (mais *Aedes albopictus* est généralement considérée comme une espèce diurne, avec des pics d'activité surtout le matin et au crépuscule et qui varient selon les localisations géographiques).

Figure 17 : Cycles biologiques des moustiques des genres *Aedes* et *Culex*



Les cycles de développement des moustiques sont tributaires de l'eau. Les moustiques des genres *Aedes* et *Culex* partagent les mêmes gîtes de ponte : mares, marais, étangs, zones inondables, flaques, eaux stagnantes dans des récipients (pots de fleurs, pneus...). Dans ces écosystèmes, ils sont facilement en contact avec des hôtes vertébrés : oiseaux aquatiques ou domestiques, porcs, bétail, équidés, hommes (notamment dans les zones de cultures irriguées, comme la riziculture).

Les œufs d'*Aedes* sont pondus en strates sur le bord des mares. Pour éclore, ils doivent obligatoirement subir une phase de dessiccation, puis être immergés à nouveau (BOULANGER H., 2008). Ils ont de plus la propriété d'entrer en diapause, qui est en réalité une interruption facultative du développement dépendante des conditions environnementales. La survie des œufs est généralement de quelques semaines, mais elle peut atteindre une année. Une population de femelles nullipares est observée environ 4 à 10 jours plus tard.

Quant aux œufs de *Culex*, ils sont déposés en « nacelle flottante » sur l'eau et éclosent 2 à 5 jours après leur ponte. Ils ne résistent pas à la dessiccation, il y a donc peu de *Culex* pendant les périodes sèches.

Les œufs donnent naissance à des larves qui ont un mode de vie exclusivement aquatique. L'évolution de la larve se réalise en 4 stades. Le stade larvaire peut durer une dizaine de jours jusqu'à plusieurs mois selon les espèces. Au terme de cette période, la larve devient nymphe. A ce stade, le moustique passe encore 24 à 48 heures dans l'eau.

Les précipitations et les variations pluviométriques sont donc importantes pour l'apparition d'une densité élevée de vecteurs, puis qu'elles conditionnent la présence, la taille et la persistance de gîtes de ponte et de gîtes larvaires. Néanmoins, elles semblent moins importantes pour la transmission de virus (notamment le virus de l'encéphalite japonaise) que les variations de température. En effet, la température influence la prolificité, le taux de survie et la durée du cycle biologique.

En cas d'hiver rigoureux, les moustiques hibernent. Même s'il arrive aux femelles de prendre un repas sanguin pendant la période d'hibernation, elles seront incapables de pondre tant que la belle saison ne sera pas revenue. Pour pondre il faut que la température soit favorable, mais il semble que la durée du jour joue un rôle important également.

Les moustiques sont le plus souvent infectés au cours d'un repas sanguin sur un hôte vertébré, infecté, et dans sa phase de virémie. Ces vecteurs, pour transmettre le virus doivent être compétents, c'est-à-dire que lorsqu'ils s'infectent au cours d'un repas sanguin sur un hôte, ils possèdent la capacité de transmettre le virus lors d'un prochain repas sanguin sur un hôte vertébré. De plus, pour être efficace, un vecteur doit se trouver dans un environnement favorable à la transmission de l'agent pathogène : c'est-à-dire être abondant, avoir une grande longévité et se maintenir proche de ses réservoirs et/ou hôtes vertébrés. Ce sont ces facteurs environnementaux qui donnent une capacité vectorielle élevée au vecteur et en feront un vecteur efficace. La période entre l'infection initiale du moustique et la présence de particules virales dans la salive est appelée la période d'incubation intrinsèque. Elle est influencée par la température : plus la température est élevée, plus cette phase est courte. Pour que la transmission à un autre individu soit efficace il faut que la période d'incubation soit inférieure à la durée entre deux repas sanguins et bien sûr à la durée de vie du moustique (ELLIOTT, 2009).

Le plus souvent, ce sont les variations du volume des populations de vecteurs qui sont à l'origine du caractère saisonnier de la transmission des arbovirus. Ces variations sont dépendantes de la bio-écologie des vecteurs.

(ii) *Vecteurs potentiels présents en France métropolitaine et répartition*

Plusieurs genres et espèces de moustiques présents en France métropolitaine sont considérés comme des vecteurs potentiels efficaces pour permettre la dissémination des arbovirus. Il s'agit d'*Aedes vexans*, de *Culex pipiens* et plus récemment d'*Aedes albopictus*. La distribution géographique des vecteurs peut évoluer, notamment en fonction des changements climatiques, ce qui amène à une modification de la distribution du virus et des vecteurs potentiels rencontrés. La compétence vectorielle est également dépendante de facteurs génétiques. Ainsi, les virus peuvent s'adapter à d'autres moustiques autochtones qui pourront alors remplir le rôle de vecteurs, comme ce fût le cas pour les *Culicoïdes* lors de l'apparition du sérovar BTV-8 du virus de la fièvre catarrhale ovine dans le nord de l'Europe dont la France. Il est néanmoins difficile de prévoir la capacité vectorielle des vecteurs autochtones, celle-ci pouvant être différente de celle des vecteurs dans les pays infectés, y compris de ceux appartenant aux mêmes espèces mais exposés à un biotope différent.

L'infection des vecteurs présents en France et donc la transmission ultérieure du virus par ces vecteurs dépend de la provenance de l'animal infecté et de son devenir. En effet, si cet animal est immédiatement conduit dans un abattoir, le risque d'exposition des moustiques sera très faible voire nul. En revanche, il sera plus élevé pour le personnel de l'abattoir, notamment si l'animal est en phase de virémie. De plus, l'existence d'une quarantaine diminue fortement la probabilité d'exposition des vecteurs autochtones au virus, mais celle-ci sera variable en fonction du nombre d'animaux infectés et de leur titre viral.

- Vecteurs autochtones

La probabilité qu'un vecteur autochtone soit infecté dépend de la probabilité qu'un animal importé soit infecté et de la probabilité de rencontre des vecteurs autochtones avec ce virus viable. L'exposition des vecteurs autochtones potentiels à des virus viables dépend des caractéristiques des importations d'animaux infectés, telles que leur provenance, leur quantité, le titre viral...ainsi que de la répartition des vecteurs sur le territoire métropolitain.

Les moustiques *Culex pipiens* et *Aedes vexans* sont largement répandus sur le territoire métropolitain, comme l'illustrent les figures 18 et 19.

Figure 18 : Répartition géographique d'*Aedes vexans* (en gris sont représentés les départements où le moustique est présent) (BAGEAU *et al.*, 1970)



Figure 19 : Répartition géographique de *Culex pipiens* (en gris sont représentés les départements où le moustique est présent) (BAGEAU *et al.*, 1970)



- Vecteurs d'origine allochtone

Le moustique-tigre, ou *Aedes albopictus*, peut transmettre expérimentalement le virus de l'encéphalite équine de l'Est. Ce moustique est présent en Europe depuis les années 1990, où il a été mis en évidence pour la première fois en Italie dans un dépôt de vieux pneus importés. On le retrouve ensuite ponctuellement dans d'autres pays d'Europe Méditerranéenne comme le Monténégro, la Croatie ou à Malte. En France, le moustique réussit à s'établir durablement en 2004 sur la côte des Alpes Maritimes et en 2006 en Haute Corse. En novembre 2007, il est repéré dans le nord des Alpes et en septembre 2008, on le retrouve dans le Var. Entre 2006 et 2010, le moustique a colonisé la Corse, les Alpes Maritimes, le Var, les Bouches du Rhône, le Vaucluse, le Gard et l'Hérault. Il est signalé en Ile-de-France depuis 2012.

Ce moustique s'étend rapidement. De plus, il a une activité diurne et se développe majoritairement en zone urbaine, ce qui augmenterait fortement le risque d'infections humaines en cas d'introduction de l'un de virus.

Le risque de transmission après introduction des arbovirus étudiés est donc bien présent. Il dépend des contacts entre vecteurs moustiques et hôtes amplificateurs et réservoirs potentiels.

- Facteurs influençant la répartition des vecteurs en France

Les changements climatiques peuvent avoir des effets directs ou indirects sur les différents acteurs des cycles des arbovirus. Ainsi, une température excessive peut conduire à une mortalité accrue chez un vecteur. En revanche, une sécheresse importante peut entraîner une diminution des populations de prédateurs insectivores et favoriser indirectement l'explosion des populations de vecteurs. Ces effets indirects sont difficilement prévisibles. Du fait du réchauffement climatique global, les zones actuelles de distribution des vecteurs tendent à augmenter et les périodes d'activité des moustiques tendent à s'allonger.

En effet, avec le réchauffement climatique, la température moyenne est plus élevée. Or, la température influence la limite de distribution des moustiques, leur compétence et leur capacité vectorielle. Ce sont principalement les températures minimales et maximales qui limitent la distribution des vecteurs, en empêchant leur survie d'une saison à l'autre. Par exemple, la distribution de la FCO et de son principal vecteur *Culicoides imicola* en Europe sont principalement limitées par les faibles températures rencontrées en hiver. Ceci peut suggérer une éventuelle progression des vecteurs à des latitudes ou des altitudes plus élevées suite au réchauffement climatique, avec l'apparition de nouveaux gîtes larvaires. Dans les régions tempérées où les températures maximales restent limitées, la capacité des populations de vecteurs augmente généralement avec la température. De plus, même si la durée de vie des moustiques diminue lorsque la température augmente, le cycle de reproduction s'accélère et le nombre de vecteurs augmente. Or, la transmission du virus est favorisée par l'augmentation de l'activité vectorielle. La température influence aussi le développement des arbovirus au sein des vecteurs. Ainsi, par exemple, le développement du virus de la FCO est arrêté lorsque

la température est inférieure à 15°C, et il s'accélère considérablement lorsque la température dépasse 27°C.

Les précipitations influencent également la répartition des vecteurs moustiques puisque les sites de reproduction et de développement larvaire sont des endroits humides ou inondables, riches en matière organique. De plus, une humidité relative trop faible conduit à une dessiccation et une mortalité précoce des moustiques adultes. Les eaux stagnantes constituent les principaux sites de reproduction de *Culex pipiens*. En France, le réchauffement climatique entraînerait une augmentation des précipitations au nord, notamment en hiver. Ceci pourrait entraîner la multiplication de gîtes larvaires au printemps dans les régions du nord de la France. Par ailleurs, la période de sécheresse pourrait augmenter pendant l'été dans le sud de la France, ce qui est défavorable au développement des moustiques.

D'autre part, les vents faibles à modérés contribuent à la dispersion des insectes. Au contraire, les vents puissants provoquent une augmentation de la mortalité chez les insectes. L'apparition de phénomènes météorologiques accompagnés de vents violents est difficile à prévoir.

Enfin des facteurs humains influencent aussi la distribution des vecteurs (TOUSSAINT *et al.*, 2006), comme par exemple, en France, les transports, l'irrigation des cultures et l'entretien de zones humides (marais, piscines, pisciculture notamment chez les particuliers, mares créées artificiellement pour l'abreuvement des animaux sauvages ou dans les jardins...).

(iii) *Introduction de vecteurs moustiques non autochtones*

Le risque d'introduction d'arbovirus par les vols internationaux s'est accru, notamment par le biais de l'introduction de vecteurs. Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France rappelle en 2004 l'importance du Contrôle Sanitaire aux Frontières (CSF), et insiste sur la nécessité de renforcer les moyens de contrôle de la désinsectisation. Les mesures de l'article 83 du Règlement Sanitaire International (RSI) de l'OMS doivent s'appliquer à tout aéroport recevant des vols internationaux ou des vols en provenance des DOM-TOM, qu'il s'agisse de vols commerciaux, civils, militaires, privés ou de fret.

Cela comporte notamment l'obligation de désinsectisation des avions en provenance de certains pays. De même, dans les DOM-TOM, tous les vols à destination de la métropole doivent être désinsectisés même dans le cadre d'escales intermédiaires et les aéroports internationaux doivent être désinsectisés dans un périmètre de 400 mètres minimum.

En France, en 2007 à l'aéroport d'Orly, le bilan des contrôles indiquait un taux de conformité de 77% et 2% des anomalies concernaient une absence de désinsectisation (BOULANGER, 2008). Cependant, ce taux de conformité est loin d'être aussi élevé dans les autres aéroports internationaux de France. Notamment, certaines méthodes mériteraient d'être améliorées : par exemple, toutes ne permettent pas l'accès des insecticides aux bagages, qui sont des espaces où les moustiques peuvent être piégés, y compris les bagages à main. Il faudrait donc prévoir une désinsectisation avant la fermeture des containers.

De plus, certains moustiques sont résistants aux insecticides utilisés (notamment les pyréthrinoïdes, peu toxiques pour l'Homme et utilisés dans les avions). En effet, trois

mécanismes enzymatiques sont à la base de la résistance des moustiques aux insecticides. Depuis les années 1950 en Martinique, des résistances d'*Aedes aegypti* au téméphos (famille des organophosphorés) et à la deltaméthrine (famille des pyréthriinoïdes) apparaissent. Ces résistances ont aussi été observées en Amérique du Sud et dans les Caraïbes. Un autre exemple est l'apparition de l'augmentation de l'activité d'estérases chez plusieurs espèces de *Culex*, qui est un mécanisme favorisant la résistance aux organophosphorés. C'est le cas de *C. pipiens* dans le sud de la France (HEMINGWAY *et al.*, 1998 ; BASS et FIELD, 2011). En revanche, *Aedes albopictus* ne semble pas avoir développé de résistance à ces insecticides (PAUPY *et al.*, 2009), au moins pour le moment.

Cependant, le risque que ces vecteurs soient infectés dépend de l'incidence de la maladie dans le pays d'origine et de la saison : ce risque n'a pas encore été apprécié.

Les moustiques peuvent être véhiculés lors des transports d'objets, comme cela a été montré pour *Aedes albopictus* via le transport de plantes et de pneus (PAUPY *et al.*, 2009). En effet, les eaux stagnantes dans les vieux pneus ou dans les plantes constituent d'excellents gîtes larvaires. Ainsi, l'importation par voie aérienne (transport de plantes) de moustiques adultes ou d'œufs d'*Aedes*, en particulier *Aedes dorsalis*, est une voie d'introduction du virus WEEV (PFEFFER et DOBLER, 2010). Une autre voie potentielle d'introduction est constituée par les transports routiers.

Les vecteurs peuvent également se déplacer, notamment en fonction des conditions climatiques. Des vols de dispersion se produisent à différentes périodes de la vie du moustique (quête d'un hôte, propagation de l'espèce,...). Compte-tenu du fait que les pays actuellement infectés sont très éloignés de l'Europe en général et de la France en particulier, le risque d'introduction de moustiques infectés non autochtones par dispersion est actuellement nul. Il devra être réévalué si l'expansion de l'aire de distribution de ces maladies devait s'étendre suffisamment près des frontières de l'Europe.

Enfin, les modifications de pratiques agricoles dans un pays indemne, comme la mise en place de cultures irriguées (riziculture) favorisent l'introduction de vecteurs à partir d'un pays voisin infecté. Ce risque est également totalement théorique pour l'Europe et la France, donc considéré comme nul.

b) Autres vecteurs potentiels

Le virus de l'encéphalite vénézuélienne pourrait aussi être transmis mécaniquement par des acariens, par des mouches noires (pour certaines souches épizootiques) et certaines tiques peuvent être infectées par des souches épizootiques et par des souches enzootiques (*Amblyomma cajennense* et *Hyalomma truncatum*).

De même, le virus de l'encéphalite équine de l'Est peut infecter des poux, le réduve et peut être transmis expérimentalement par des acariens de poulet (*Dermanyssidae*).

Ces arthropodes sont *a priori* présents en France mais leur intervention reste marginale dans le cycle des virus. De plus, leur intervention suppose la présence de ces virus en France.

On peut donc considérer que le risque de transmission des virus par ces vecteurs est nul à l'heure actuelle.

c) Autres modes de transmission

L'homme peut se contaminer par contact direct ou par aérosols à partir des fluides corporels d'un animal vivant infecté par le virus de l'encéphalite vénézuélienne, mais aussi à partir de sang séché. C'est par exemple le cas d'accidents de laboratoires survenus après le nettoyage de cages de rongeurs infectés. Une contamination est également possible lors de la manipulation d'organes ou de fluides infectés, notamment lors de la réalisation de prélèvements sur des animaux malades ou lors d'autopsies réalisées sur des animaux euthanasiés ou abattus.

Une transmission directe du virus de l'encéphalite vénézuélienne ou par aérosols entre chevaux est d'ailleurs théoriquement envisageable selon plusieurs organismes de recherche (CFSPH, 2008), sans que cela ait été constaté de façon naturelle. De plus, une transmission par aérosols entre hommes, du fait de la présence de particules virales dans les sécrétions pharyngées humaines, n'est pas à exclure, bien qu'elle n'ait pas été constatée à l'heure actuelle.

Ces modes de transmission sont anecdotiques dans le cadre du risque actuel d'introduction en France (d'autant que cela supposerait l'introduction d'un animal cliniquement très malade). Le risque de transmission lié à ces modes de transmission peut être considéré comme nul.

Bilan sur le risque de transmission

Le risque de transmission est lié principalement à la **présence de vecteurs autochtones compétents** (ou *a priori* compétents). Les principaux vecteurs présents en France sont *Culex pipiens*, *Aedes vexans* et *Aedes albopictus*. Or, les deux premiers vecteurs couvrent la presque totalité du territoire français et *Aedes albopictus*, présent depuis plusieurs années dans le sud de la France, s'étend progressivement plus au nord.

Ce risque est également accessoirement lié à l'introduction de vecteurs compétents, lesquels peuvent le cas échéant être introduits déjà infectés et s'avérer capables de s'implanter en France.

Les autres modalités de transmission des virus associées à un risque de transmission en France pouvant être considéré comme nul à l'heure actuelle.

Il est important de noter que les vecteurs compétents ne sont donc pas un obstacle à la dispersion de l'ensemble de ces virus sur notre territoire.

3. Risque de réception

Le risque de réception des arboviroses dépend de la réceptivité et de la sensibilité des espèces autochtones, c'est-à-dire respectivement de l'aptitude à laisser le virus se multiplier et de l'aptitude à exprimer cliniquement la maladie. Les espèces assurément ou très probablement réceptrices et potentiellement réservoirs en France sont les porcs pour le JEV, les rongeurs pour le VEEV et le WEEV, les oiseaux pour les JEV, le WEEV et l'EEEV. Les serpents sont également des hôtes potentiellement récepteurs. Les chevaux peuvent être considérés comme des hôtes potentiellement amplificateurs pour les virus de l'encéphalite vénézuélienne et de l'encéphalite équine de l'Est. Certaines de ces espèces et d'autres espèces peuvent être sensibles et témoigner directement de la présence de la maladie.

Dans le cadre des arboviroses équines « exotiques », ces espèces sensibles sont l'Homme et le cheval pour les quatre virus, puisqu'ils peuvent manifester un syndrome grippal ou des signes d'encéphalite. Le porc est également une espèce sensible, quoique plus faiblement, puisqu'en cas d'infection par le JEV, des avortements et une mortinatalité sont constatés. Le virus EEE provoque également des encéphalites chez les volailles domestiques, avec une baisse de la production d'œufs chez les dindes. De plus, une infection par le WEEV ou l'EEEV entraîne un fort taux de mortalité chez les oiseaux coureurs. Par ailleurs, de façon plus anecdotique, des cas sporadiques d'encéphalite équine de l'Est ont été décrits chez des vaches, des moutons, des porcs, des chiens et des cerfs de Virginie.

Il existe donc en France diverses espèces réceptrices et sensibles à ces arbovirus. Les figures 20 et 21 illustrent respectivement la répartition des cheptels porcins et équins en France métropolitaine.

La transmission d'un virus à un hôte vertébré est dépendante des rencontres entre vecteurs et hôtes vertébrés, sur lesquels le vecteur se nourrit. Ces rencontres dépendent notamment du climat et des facteurs environnementaux. Cependant, elles nécessitent une densité importante de vecteurs et d'hôtes vertébrés réceptifs et/ou sensibles, au moins temporairement et spatialement. En effet, le virus pourra s'établir si les hôtes présents développent une virémie suffisante pour infecter à nouveau les vecteurs. Par ailleurs, la sensibilité de l'hôte est influencée par les facteurs affectant l'immuno-compétence de l'hôte. Celle-ci influe sur la distribution de la maladie.

Par exemple, dans les zones rurales endémiques d'encéphalite japonaise, les villages regroupent tous les éléments du cycle de transmission du virus en proximité avec l'homme. Ainsi, l'âge d'infection y est faible : la moitié des cas sont déclarés chez des enfants de moins de 4 ans et la quasi-totalité des enfants de moins de 10 ans. Les garçons sont deux fois plus touchés que les filles, ceci pouvant s'expliquer par un temps plus grand passé à l'extérieur et ainsi une exposition plus importante. Les études de séroprévalence montrent que la quasi-totalité des jeunes adultes ont été infectés, et dans les zones où la transmission est particulièrement intense, on note une augmentation de la séropositivité de 10% par an chez les enfants. Le taux d'anticorps dirigés contre le virus de l'encéphalite japonaise augmente également avec l'âge des habitants locaux.

Cependant, lors d'une épidémie dans une région précédemment indemne, il n'y a pas de différence de risque d'infection entre les adultes et les enfants (UMENAI *et al.*, 1985). Le risque d'infection dépend donc du statut immunitaire, or la France étant indemne d'encéphalite japonaise, la population n'est pas immunisée. De plus, la population française comprend une part importante d'enfants et un nombre croissant de personnes dont l'immunocompétence est réduite (vieillesse de la population, augmentation des pathologies lourdes comme le SIDA, les cancers ou encore des troubles métaboliques (diabète), présence de populations vulnérables non médicalisées telles que des personnes sans domicile fixe, immigrées...), ce qui aggrave le risque d'infection. D'autre part, les *Flavivirus* formant un séro-complexe, il pourrait y avoir dans certaines régions une interférence avec la réponse immunitaire induite par d'autres *Flavivirus*, notamment les virus West Nile et Usutu dans le sud de la France. Cela pourrait diminuer le taux de morbidité dans ces régions, à condition néanmoins que l'immunisation induite par le WNV et/ ou le virus Usutu ait un effet au moins partiellement protecteur vis-à-vis du JEV, ce qui à notre connaissance n'a pas été déterminé.

En France, les régions les plus à risque seront donc celles possédant des écosystèmes favorables au développement des moustiques (températures estivales essentiellement, hygrométrie, végétation...) et dans lesquelles vivent les hôtes potentiellement réservoirs et amplificateurs : par exemple le porc pour l'encéphalite japonaise ou les équidés pour l'encéphalite vénézuélienne. De plus, le risque est augmenté au cours de la période la plus favorable de l'année à la pullulation des moustiques, soit l'été, voire l'automne dans une moindre mesure. Les rongeurs et oiseaux migrateurs, principaux réservoirs du virus de l'encéphalite vénézuélienne, mais également des virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest, couvrent la quasi-totalité du territoire.

Figure 20 : Répartition géographique du cheptel porcin en métropole (Les cahiers de France AgriMer 2009a)

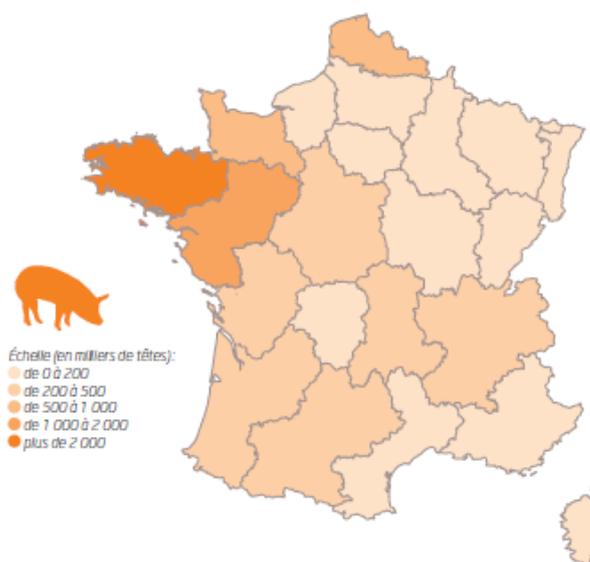
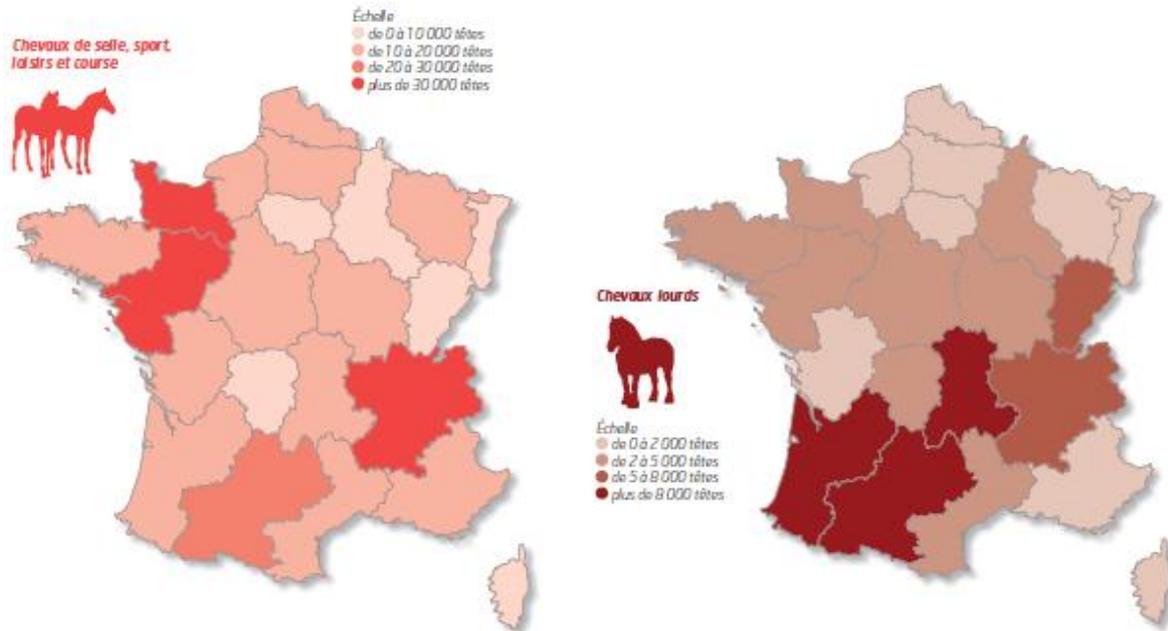


Figure 21 : Répartition géographique du cheptel équin en métropole (Les cahiers de France AgriMer 2009b)



On remarque que les aires de distribution de ces cheptels sont superposables avec celles des vecteurs potentiels autochtones, mais aussi avec certains points d'entrée potentiels (ports, aéroports importants).

Bilan sur le risque de réception

Les **espèces réceptrices sont présentes en France**. Il s'agit notamment :

- des porcs pour le JEV, avec de nombreux élevages dans la partie Ouest de la France (Bretagne),
- des chevaux pour le VEEV et l'EEEV, avec de nombreux élevages également dans toute la partie Ouest et la moitié Sud de la France,
- des rongeurs et des oiseaux, répartis sur tout le territoire.

Les espèces sensibles sont principalement l'homme et le cheval pour les quatre virus, le porc pour le JEV et les oiseaux coureurs pour le WEEV et l'EEEV.

Les aires de répartition des principales espèces réceptrices se superposent avec celles des vecteurs et avec certains points d'entrée potentiels (aéroports et ports importants). La présence d'hôtes récepteurs ne semble donc pas être un frein à l'établissement de ces virus en France.

Le risque de réception augmente lors de la période d'activité des vecteurs, soit en été voire en automne.

4. Bilan pour chaque maladie

Les figures 22 à 25 présentent un résumé des différentes voies d'introduction de chaque virus en France, associée à leur degré de risque respectif. La composante « récepteurs », étant évidemment présente, n'est pas représentée sur les schémas. Le tableau 6 résume les figures 22 à 25 en comparant les quatre maladies.

Figure 22 : Scenarii d'introduction du JEV envisageables en France

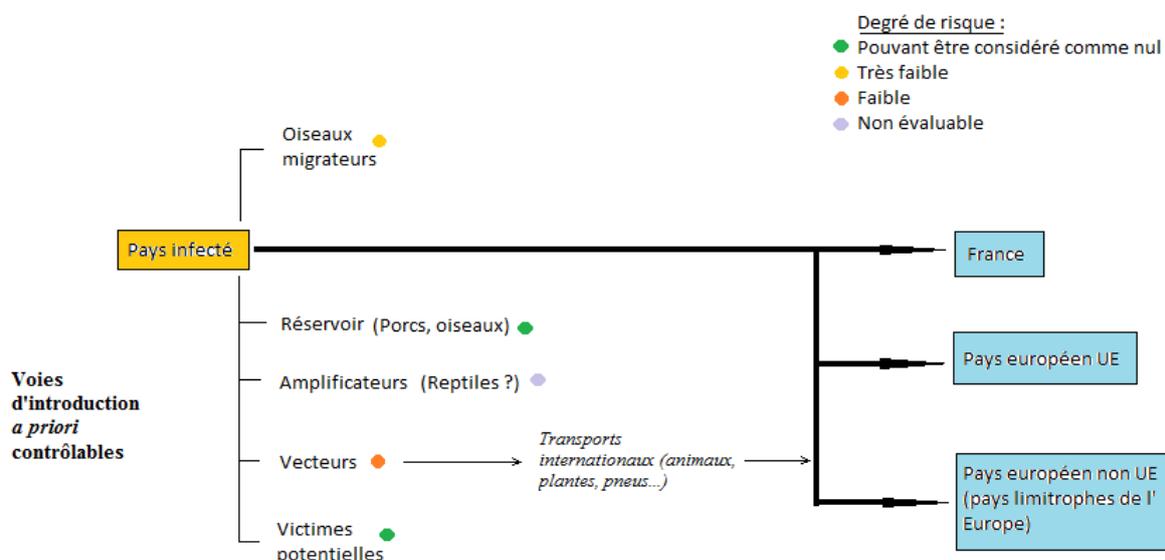


Figure 23 : Scenarii d'introduction de l'EEEV envisageables en France

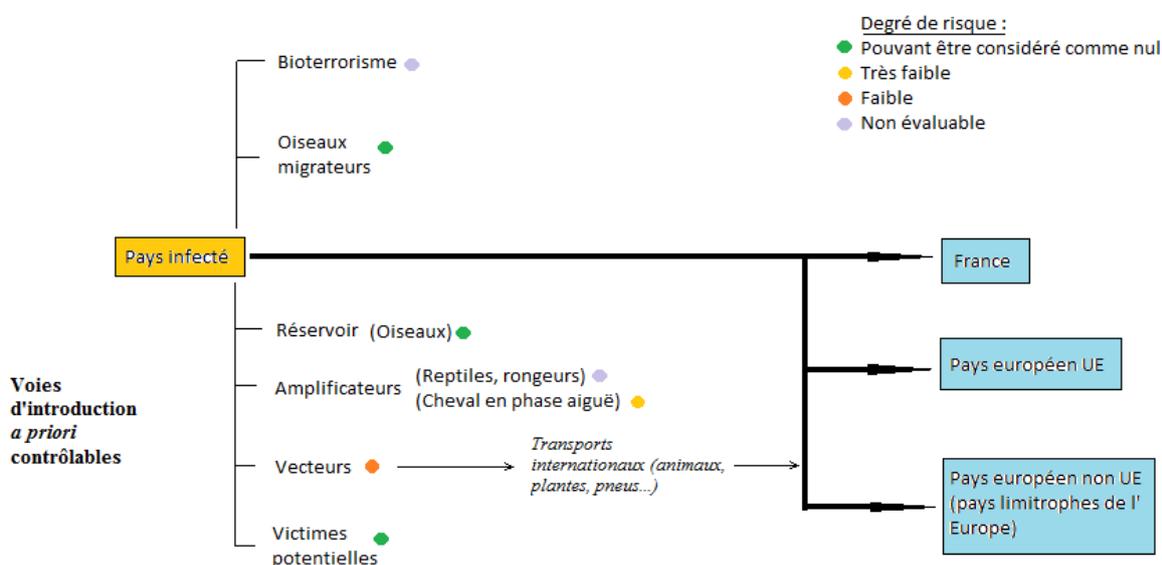


Figure 24 : Scenarii d'introduction du WEEV envisageables en France

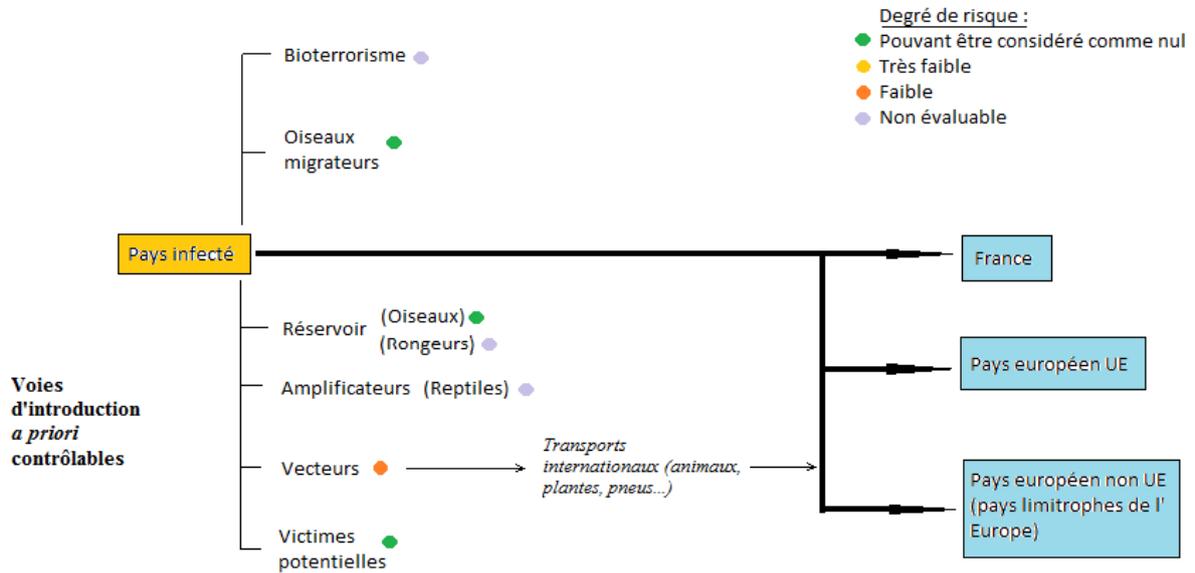


Figure 25 : Scenarii d'introduction du VEEV envisageables en France

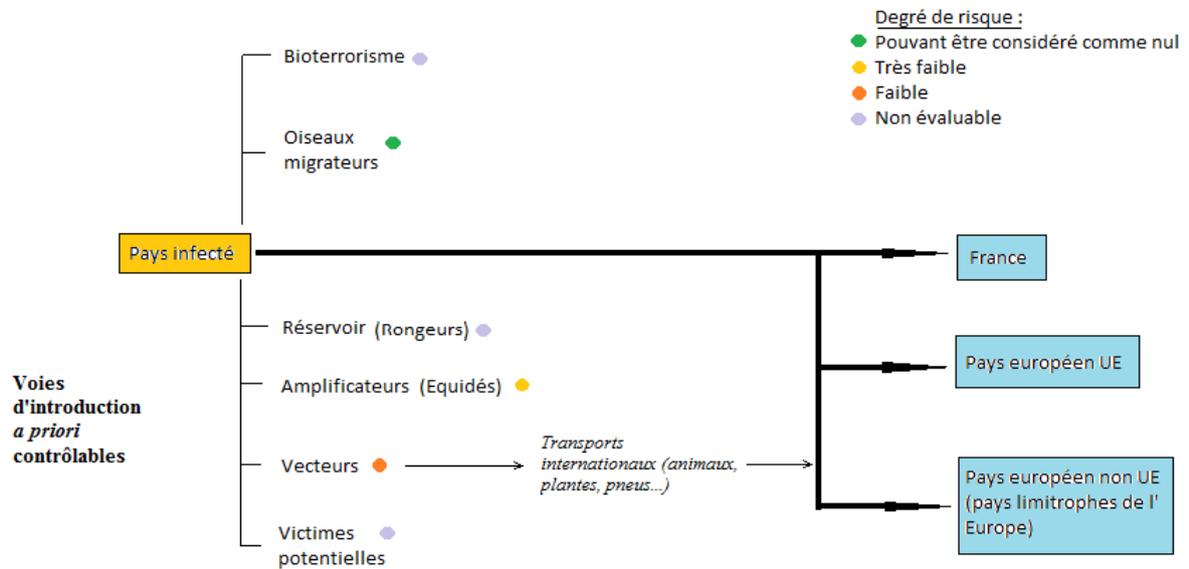


Tableau 6 : Bilan sur les différentes modalités d'introduction et de transmission des arbovirus équins « exotiques » et niveau de risque associé

Risque	Modalités d'introduction	Niveau de risque associé (en France)		
Introduction des virus	Vecteur infecté allochtone (JEV, VEEV, WEEV, EEEV)	- Transport (animaux, plantes, matériaux...)	faible	
		- Par contiguité	nul	
	Animal infecté (commerce légal contrôlable)	- Animaux réservoirs :		
		Suidés (JEV)	nul	
		Oiseaux (JEV, WEEV, EEEV)	très faible	
		Rongeurs (VEEV)	non évalué	
		- Animaux amplificateurs :		
		Equidés (VEEV, EEEV)	faible	
	Animal infecté (introduction non contrôlable)	- Trafic illégal	non évalué (a priori très faible)	
		- Migrations oiseaux	non évalué pour JEV ; nul pour EEEV et WEEV	
	Personne infectée (VEEV)	- Revenant d'un séjour en pays infecté	non évalué	
		- Voyageant en France	non évalué	
Autres voies	- Vaccination (vaccins atténués) (JEV, VEEV)	nul		
	- Bioterrorisme (WEEV, EEEV, VEEV)	non évalué		
Transmission	Vecteurs autochtones compétents (notamment <i>Culex pipiens</i> , <i>Aedes vexans</i> , <i>Aedes albopictus</i>)	élevé (si virus introduit)		
	Vecteurs allochtones introduits	faible		
	Autres vecteurs potentiels (acariens, poux, mouches noires, tiques, poux, réduve...)	nul		
	Aérosols (VEEV, EEEV, WEEV)	nul		
Réception	Espèces réceptrices et sensibles autochtones (homme, porcs, équidés, oiseaux, rongeurs...)	élevé (si virus introduit)		

En conclusion, selon notre analyse, le risque d'introduction des encéphalites équine « exotiques » est *a priori* extrêmement faible actuellement. Cependant, des cas d'introduction de virus alors que le risque en était considéré comme improbable se sont concrétisés. On peut citer par exemple, l'introduction en Europe du BTV-8, des lignages 1 et 2 du virus West Nile, du virus de la peste porcine africaine à l'Est de l'Europe ou encore l'introduction du West Nile aux Etats Unis. Par ailleurs, ces virus se sont rapidement largement répandus en territoire indemne, notamment ces dernières années.

Ce risque est d'autant plus à prendre en compte, si faible soit-il actuellement, que le coût potentiel engendré par l'introduction d'un de ces arbovirus serait considérable. En effet, il s'agit à la fois d'un coût en terme de santé publique (taux de létalité important, notamment infantile, séquelles neurologiques graves...), d'un coût économique très élevé (coût de la prise en charge médicale, perte de journées de temps de travail, coût de la vaccination humaine et animale quand elle existe, perte d'animaux et diminution de la production, freins aux

échanges commerciaux d'animaux, freins au tourisme, coût de la désinsectisation...) et d'un coût écologique (conséquences de la désinsectisation sur l'environnement et la biodiversité notamment).

Face aux conséquences potentielles de l'introduction d'un de ces virus, et en considérant les cycles épidémiologiques des différents virus, les cycles des vecteurs avérés de ces virus et des vecteurs potentiels existant déjà en France, les différentes modalités possibles d'introduction de ces virus, il est nécessaire de faire le point sur les mesures de prévention et d'envisager la mise en place de mesures additionnelles le cas échéant.

C. Eléments de maîtrise du risque (moyens de lutte et recommandations)

Il n'existe actuellement pas de procédures de surveillance particulière vis-à-vis de ces maladies en France métropolitaine. Seules des mesures de lutte anti-vectorielles, non spécifiques, sont appliquées de façon à se protéger des nuisances dues à la présence de moustiques.

L'analyse de risque nous a permis d'identifier un certain nombre de points critiques quant au risque d'introduction des arbovirus équins « exotiques » en France, à savoir :

- l'introduction d'un vecteur infecté notamment *via* les transports internationaux ;
- l'introduction d'un animal infecté *via* le commerce (chevaux, oiseaux, petits mammifères dont les rongeurs, reptiles) ou *via* le commerce illégal (reptiles) ;
- l'introduction d'une personne infectée par le VEEV et en période de virémie (notamment les voyageurs revenant d'un séjour en pays infecté) ;
- la compétence des vecteurs autochtones.

Dans cette partie, nous allons principalement évoquer des éléments de maîtrise du risque vis-à-vis de ces points critiques. D'autres facteurs d'introduction potentiels, mais dont le risque reste difficile à évaluer, seront également évoqués.

1. Risque d'introduction

a) Introduction *a priori* contrôlable d'animaux vivants

L'arrêté du 17 décembre 2004 modifiant l'arrêté du 19 juillet 2002, fixe les conditions sanitaires pour l'importation et le transit, sur le territoire métropolitain et dans les départements d'outre-mer, des animaux vivants notamment.

L'article 2 de l'arrêté du 17 décembre 2004 indique que : « Pour pouvoir transiter sur le territoire métropolitain ou dans les départements d'outre-mer, les animaux doivent être originaires et provenir de pays tiers ou de parties de pays tiers dont la liste est fixée en annexe 1 du présent arrêté.

Une dérogation à cette disposition peut être accordée par le vétérinaire responsable d'un poste d'inspection frontalier aéroportuaire dans le cas des transbordements aériens pour les animaux transitant sur le territoire national ou dans les départements d'outre-mer à destination d'autres Etats membres de l'Union européenne ou de pays tiers à l'Union européenne. »

L'article 3 de ce même arrêté indique que : « Pour pouvoir être importés, les animaux et certains de leurs produits tels que définis à l'article 1^{er} du présent arrêté doivent être accompagnés des certificats sanitaires ou des documents d'accompagnement conformes aux modèles présentés en annexe du présent arrêté et, en tant que de besoin, des résultats des analyses requises. En cas de transit, les animaux doivent être accompagnés des documents ou certificats sanitaires exigés par l'autorité compétente des pays de destination. Ces documents doivent être rédigés dans la langue officielle de l'Etat membre dans lequel est effectuée l'inspection à la frontière ou être accompagnés d'une traduction certifiée dans cette langue ».

(i) *Equidés*

Afin de prévenir l'introduction des virus JEV, EEV, WEEV et VEEV, l'OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale) recommande dans son Code Terrestre l'obtention d'un certificat vétérinaire international attestant de différentes mesures mises en œuvre par les pays importateurs d'équidés domestiques ou sauvages. Ces mesures sont présentées dans le tableau 7. Selon le code Terrestre de l'OIE, la période d'incubation suite à une infection par ces virus dure 21 jours. Les recommandations de l'OIE concernant la durée de la quarantaine sont basées sur ce délai. De plus, il est important que les animaux ne soient pas en contact avec des insectes au cours de cette quarantaine et ce jusqu'à l'embarquement. Par ailleurs, les vaccins utilisés doivent être reconnus par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

En outre, il est préférable selon l'OIE que les autorités vétérinaires interdisent l'importation ou le transit d'animaux sur leur territoire, si ceux-ci proviennent de zones infectées par le virus VEEV (que ce soit des espèces d'équidés domestiques ou sauvages), et elles devraient interdire l'importation de semence ou d'embryons d'équidés sauvages ou domestiques provenant de zones infectées.

Tableau 7 : Synthèse des recommandations de l'OIE concernant l'importation d'équidés

Présentation d'un certificat international vétérinaire attestant que :	JEV	EEEV et WEEV	VEEV		
			zone indemne	zone infectée	
				animaux vaccinés	animaux non vaccinés
Les animaux n'ont pas de signes cliniques :	le jour de l'embarquement	le jour de l'embarquement et les 3 mois précédents	le jour de l'embarquement + n'ont pas été vaccinés contre le VEEV moins de 60 jours avant l'embarquement	le jour de l'embarquement + ont été vaccinés plus de 60 jours avant l'embarquement et étaient identifiés avec un moyen permanent au moment de la vaccination	le jour de l'embarquement + ont été soumis à un test diagnostique avec un résultat négatif, effectué au moins 14 jours après le début de la quarantaine
Soit, les animaux ont été mis en quarantaine dans un lieu exempt d'insectes précédant l'échange, et où les animaux sont protégés contre les attaques des insectes vecteurs durant le transport, du lieu de quarantaine jusqu'au lieu d'embarquement	pendant 21 jours	pendant 21 jours		pendant 21 jours sous la supervision d'un vétérinaire officiel + sont restés cliniquement sains (tout animal ayant un pic de température (pris quotidiennement) est soumis à une prise de sang en vue d'isoler le virus, avec un résultat négatif)	
Soit, les animaux ont été vaccinés contre la maladie en respectant le délai de :	moins de 12 mois et plus de 7 jours avant l'embarquement	moins de 12 mois et plus de 15 jours avant l'embarquement	les animaux n'ont été, au cours des 6 derniers mois, dans aucun pays ayant eu des cas de VEEV au cours de ces 2 dernières années		
ET Autre mesure :		les animaux ont été gardés les 3 mois précédant l'embarquement dans un lieu où il n'y a officiellement pas de cas rapporté d'encéphalomyélite pendant cette période			

Concernant le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, une zone redevient indemne après infection selon l'OIE quand :

- L'infection par le virus VEE est notifiée et un système de surveillance est mis en place et permet de détecter rapidement tous les animaux suspect d'encéphalite vénézuélienne, que des prélèvements sont réalisés et que ces prélèvements sont soumis à des examens de laboratoire, y compris un isolement du virus ;
- Aucun cas d'encéphalite vénézuélienne n'a été confirmé durant les deux dernières années ;
- Aucun équidé d'un pays non indemne d'encéphalite vénézuélienne n'a été importé durant les deux dernières années. Si cela arrive, le pays importateur ne sera pas considéré comme infecté s'il respecte certaines conditions, mentionnées ci-dessous.

La difficulté de mise en œuvre de l'ensemble de ces recommandations à l'importation de chevaux concerne particulièrement les chevaux de loisirs et les chevaux participant à des compétitions sportives, auxquels il est difficile d'appliquer les mesures de quarantaine, pourtant importantes pour s'assurer que l'animal n'est pas en période d'incubation. Les infections pouvant être asymptomatiques, il pourrait être par ailleurs envisageable de réaliser des tests sérologiques (en faisant toujours attention aux potentielles réactions croisées), notamment sur les chevaux provenant d'Amérique Centrale et d'Amérique du Sud (dans le cadre du risque d'introduction de souches enzootiques du VEEV, celles-ci pouvant éventuellement donner naissance à des souches épizootiques par mutation).

Des vaccins équins sont disponibles contre les encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest, l'encéphalite vénézuélienne et l'encéphalite japonaise. Ces vaccins permettent de réduire significativement la durée des symptômes, le risque de mortalité dû aux virus chez les chevaux notamment, et le risque de virémie lorsqu'il existe un risque qu'un équidé puisse jouer le rôle de relais de l'infection via des moustiques, soit dans le cas de l'EEEV dans un contexte d'épizootie, et dans le cas du VEEV.

(ii) Autres espèces

Les autres espèces introduites régulièrement en France et pouvant jouer le rôle de réservoir sont les rongeurs et celles pouvant jouer le rôle d'amplificateur sont les reptiles. Or, chez ces espèces, les infections sont asymptomatiques. Comme ils sont introduits en grand nombre, il pourrait être envisageable de réaliser des sérologies de groupe, par souci d'économie et si les méthodes existent, sur des lots d'animaux provenant d'un même lieu. Une autre possibilité serait de réaliser des PCR groupées si la technique s'avère suffisamment sensible. Nous avons vu qu'une étude a montré l'existence de pics de virémie de l'EEEV chez les serpents Commonmouth au printemps et à l'automne, il pourrait donc être envisageable d'éviter les introductions de serpents provenant de zones infectées par l'EEEV à ces périodes.

b) Introduction de personnes

Les personnes peuvent se contaminer en pays infecté et jouer le rôle d'amplificateur pour le virus VEEV. Un renforcement des mesures d'information auprès des voyageurs effectuant un séjour en pays infecté peut être appliqué, notamment concernant le risque d'infection par les piqûres de moustiques et la mise en œuvre de mesures de lutte anti-vectorielle individuelle. Une vaccination est possible, mais les effets secondaires ne sont pas négligeables actuellement.

Une autre possibilité est l'introduction de personnes vivant dans des pays infectés par le VEEV et voyageant en France. La grande majorité des personnes infectées récemment par le virus développent un syndrome grippal. De plus, la période virémique potentielle est de 14 jours. Il pourrait être envisageable de demander un certificat médical justifiant que la personne n'a pas eu de syndrome grippal (ni de symptômes d'encéphalite) dans les deux semaines précédant le départ, lorsque la maladie sévit dans un pays. Une autre méthode plus contraignante serait de réaliser deux titrages d'anticorps à 15 jours d'intervalle, juste avant le départ (mais une telle mesure ne protégerait en rien contre le risque d'une infection récente et semble peu réalisable).

La lutte anti-vectorielle individuelle comprend plusieurs volets et devrait être appliquée par tous les voyageurs dans le cadre du risque d'introduction d'un virus au retour.

Les répulsifs anti-insectes sont des substances que l'on applique sur la peau exposée ou sur les vêtements pour éviter un contact avec les vecteurs. On choisira un répulsif contenant du DEET (*N, N*-diéthyl-3-méthylbenzamide), du IR3535 (ester éthylique de l'acide 3-[*N*-acétyl-*N*-butyl]-aminopropionique), ou encore de l'icaridine (acide 1-pipéridinecarboxylique, 2 (2 hydroxyéthyl)-1-méthylpropylester). Il faut appliquer le répulsif pour assurer une protection pendant les périodes où les insectes piquent, c'est-à-dire à l'aube et au crépuscule dans la plupart des cas. Cependant il existe des espèces diurnes (comme *Aedes albopictus*) : il faut appliquer le répulsif à toute heure du jour dans ce cas-là. L'application du produit doit être renouvelée toutes les 3 ou 4 h, surtout dans les climats chauds et humides en cas de forte sudation. Appliqué sur les vêtements, le répulsif reste efficace plus longtemps.

Les moustiquaires (avec des mailles inférieures à 1,5 mm) sont un excellent moyen de protection individuelle pendant le sommeil. Elles sont bien plus efficaces si elles sont traitées par un insecticide.

Les serpentins anti-moustiques constituent l'exemple le mieux connu de vaporisateur d'insecticides, dont le principe actif est généralement un pyréthrianoïde de synthèse. En principe, un serpentin suffit pour une chambre normale pendant toute une nuit, à moins que la pièce ne soit particulièrement exposée aux courants d'air.

Les bombes aérosols, destinées à supprimer les insectes volants, agissent par effet de choc et tuent rapidement. Les chambres doivent être traitées avant de se coucher. L'effet est de courte durée, il est donc recommandé d'utiliser en plus un serpentin anti-moustiques, un vaporisateur ou une moustiquaire.

Des vêtements protecteurs peuvent être utiles aux heures de la journée où les vecteurs sont agressifs. Le fait de traiter les vêtements à la perméthrine ou à l'étofenprox pour empêcher les moustiques de piquer à travers le tissu offre une protection supplémentaire.

La climatisation est un moyen très efficace d'empêcher les moustiques et autres insectes de pénétrer dans une pièce à condition qu'il n'y ait pas d'interstices près des fenêtres ou des portes.

Les contacts avec les collections d'eau stagnante et d'eau douce, telles que lacs, canaux d'irrigation et rivières aux cours lents, marais, rizières... sont également à éviter.

En résumé :

- Répulsifs (contenant du DEET (*N, N*-diéthyl-3-méthylbenzamide), du IR3535 (ester éthylique de l'acide 3-[*N*-acétyl-*N*-butyl]-aminopropionique), ou encore de l'icaridine (acide 1-pipéridinecarboxylique, 2 (2 hydroxyéthyl)-1-méthylpropylester)
- Moustiquaires
- Serpentins anti-moustiques / Bombes aérosols
- Vêtements protecteurs
- Treillis
- Climatisation
- Eviter les zones humides, notamment les eaux stagnantes et eaux douces

Par ailleurs, il est possible de mettre en œuvre un questionnaire médical lors du retour du séjour en cas de manifestation éventuelle de signes cliniques pouvant être rapportés à ces arboviroses, et de réaliser dans ce cas des tests diagnostiques.

c) Surveillance de l'introduction d'animaux sauvages infectés

Il est impossible de contrôler de façon exhaustive l'introduction d'animaux sauvages en France, que ce soit des oiseaux, des rongeurs ou des suidés sauvages. Cependant, il est possible d'établir dans une certaine mesure une surveillance des agents pathogènes circulant dans ces effectifs et aussi notamment un suivi de la mortalité lorsque les animaux sauvages y sont sensibles. Une telle mesure pourra être envisagée si l'introduction d'un virus est avérée près des frontières de l'Europe ou en Europe. Dans ce dernier cas, l'expansion du virus risque d'être rapide et très difficile à éviter. Actuellement, il existe un risque difficilement évaluable d'introduction d'oiseaux migrateurs pouvant être infectés par le JEV et provenant d'Asie, puisque ceux-ci pourraient emprunter d'autres couloirs de migration jusqu'à l'Europe. L'introduction d'oiseaux exotiques en France constitue un risque très faible puisque nous avons vu que ceux-ci proviennent principalement d'Afrique. Néanmoins, il pourrait être envisageable de réaliser des PCR sur les oiseaux exotiques introduits pour le commerce ou pour les zoos et provenant d'Asie ou d'Amérique.

2. Risque de transmission

Nous avons vu que le risque de transmission est lié principalement à la présence de vecteurs autochtones compétents et au risque d'introduction de vecteurs allochtones compétents, surtout s'ils sont infectés. C'est un point critique majeur. Les moyens de lutte passent par la mise en place d'une lutte anti-vectorielle individuelle et collective. Or, il existe actuellement une lutte anti-vectorielle dans le cadre du risque d'émergence d'autres arboviroses en France (chikungunya et dengue dans le sud de la France par exemple). Les éléments suivants sont donc communs à toutes les maladies vectorielles émergentes.

a) Introduction de vecteurs

Nous avons vu que l'introduction de nouveaux vecteurs compétents augmente le risque de transmission. Or, les échanges internationaux sont de plus en plus nombreux. Le contrôle de ces introductions de vecteurs passe par une lutte anti-vectorielle dans les moyens de transports. Il s'agit d'une désinfection et d'une désinsectisation des moyens de transports, qu'ils soient aériens, maritimes ou routiers et que ce soit lors d'échanges commerciaux (y compris d'animaux vivants de rente ou sauvages) ou de transport de voyageurs. Or, comme nous l'avons déjà vu, bien qu'il existe des procédures de désinsectisation des avions lors de trajets internationaux, celle-ci ne sont pas toujours optimales. De plus, la réalité de la désinsectisation des moyens de transport routiers est difficile à évaluer.

Par ailleurs, les échanges dus au commerce et transports illégaux ne sont pas précisément évaluables et par conséquent le risque qui leur est associé ne l'est pas précisément non plus. Or il n'y a forcément aucune prise sur ce risque tant qu'il existe.

En ce qui concerne les échanges légaux, les mesures de désinsectisation étant déjà appliquées, notamment dans les transports provenant de pays infectés par le paludisme, on pourrait envisager de renforcer ces mesures en variant les insecticides utilisés par exemple, afin de lutter contre le développement de résistances. Il existe un périmètre autour des aéroports et des ports qui doit être désinsectisé. Cette désinsectisation doit être raisonnée afin de limiter le développement de résistances. De plus, il faudrait veiller à ce qu'il n'y ait pas d'eaux stagnantes dans ce périmètre. Il pourrait être envisageable d'y introduire des espèces insectivores à faible capacité de déplacement. Par ailleurs, un second périmètre dans lequel la biodiversité serait favorisée afin de limiter la prédominance d'une espèce réservoir particulièrement efficace permettrait de limiter l'expansion de ces arboviroses.

b) Lutte anti-vectorielle vis-à-vis des moustiques autochtones

Nous venons de voir que la lutte anti-vectorielle s'applique dans les moyens de transport. Elle s'applique aussi au niveau individuel, de la même façon que pour les voyageurs. Cette lutte anti-vectorielle individuelle pourrait s'appliquer en France en cas de risque majeur, notamment dans les régions plus humides et dans le sud de la France. Dans le sud, les mesures doivent s'appliquer toute la journée, *Aedes albopictus* étant une espèce diurne et très agressive.

La lutte anti-vectorielle passe également par des aménagements du territoire, notamment en réduisant les sites favorables à la reproduction des moustiques : assèchement des zones humides, diminution des eaux stagnantes en milieu urbain (pneus, pots de fleurs...), ce qui peut nécessiter des campagnes d'information. Nous avons aussi déjà évoqué la possibilité d'introduire des populations de moustiques génétiquement modifiées et placées en compétition avec les moustiques sauvages. Il est également possible de favoriser la multiplication des moustiques sensibles aux insecticides, en limitant l'utilisation de ces derniers en zones indemnes notamment.

3. Risque de réception

a) Espèces réservoirs et gestion de la biodiversité

La préservation de la biodiversité est un impératif global, pour des raisons écologiques mais aussi en tant que moyen de préserver la santé humaine et animale en cas de maladies comportant des réservoirs sauvages et/ou des arthropodes vecteurs.

Ainsi, la protection vis-à-vis de ces arbovirus équins « exotiques » peut passer par un maintien de la biodiversité, voire par la réintroduction de différentes espèces non amplificatrices sur lesquelles les moustiques sont capables de se nourrir. En effet, une grande biodiversité peut permettre de lutter contre la transmission du virus par différents mécanismes en permettant :

- une diminution de la densité des populations réservoirs importantes ;
- une diminution de la densité des populations de vecteurs compétents ;
- et une diminution de la probabilité de rencontre entre vecteurs et espèces réservoirs.

Cela revient à avoir un effet de dilution du virus (OSTFELD, 2009).

b) Vaccination

La vaccination peut être un moyen de diminuer le risque d'infection mais surtout de diminuer les signes cliniques chez les hôtes sensibles. La vaccination n'a d'intérêt que si le virus est présent en France, or ce n'est pas le cas. Cette mesure n'est donc pas à l'ordre du jour et les mesures évoquées précédemment visent à empêcher que cela soit un jour le cas.

Par ailleurs, les voyageurs peuvent s'infecter lors de séjour en pays infecté. Comme nous l'avons vu précédemment, il existe un vaccin à virus inactivé autorisé contre l'encéphalite japonaise. Il existe également un vaccin à virus atténué contre l'encéphalite vénézuélienne, mais celui-ci peut induire des effets secondaires. Les mesures de lutte anti-vectorielle individuelle restent le meilleur moyen de prévention d'une infection. Un voyageur étranger ne peut s'infecter en France actuellement, aucun des virus n'étant présent sur le territoire.

On peut néanmoins évoquer les moyens de vaccination existant actuellement dans l'hypothèse où une telle vaccination serait à envisager un jour sur le territoire français.

Le vaccin humain contre l'encéphalite japonaise est efficace. Si le virus est introduit en France, ce vaccin pourrait être utilisé préférentiellement chez les personnes ayant des activités de plein air (camping, randonnées, activités professionnelles,...), notamment pendant la saison de transmission, mais aussi chez les personnes immuno-déficientes et les enfants. Une vaccination des porcs permet également de diminuer la virémie chez les animaux atteints et ainsi de diminuer fortement la circulation du virus.

La vaccination de masse contre l'encéphalite vénézuélienne semble peu applicable du fait des effets secondaires existants.

La vaccination des chevaux contre les encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest pourrait permettre de réduire les signes cliniques et la mortalité chez ces espèces.

c) Mesures de surveillance de la circulation du virus envisageables

Afin de compléter les mesures préconisées en cas de confirmation d'introduction d'un des virus en Europe, nous aborderons dans cette partie les mesures de surveillance de circulation du virus envisageables. Si un virus est introduit en Europe, il sera nécessaire d'uniformiser les moyens de surveillance dans tous les pays. Ces mesures sont extrêmement lourdes à mettre en place et extrêmement coûteuses et ne seraient envisageables que si cela était rendu nécessaire par le contexte épidémiologique.

L'épidémio-surveillance est notamment basée :

- sur la détection du virus chez les vecteurs autochtones (ou devenus autochtones) et/ou chez les hôtes réceptifs ou sensibles ;
- sur la détection de vecteurs compétents nouvellement introduits, infectés ou non.

(i) Détection du virus chez les vecteurs autochtones (ou devenus autochtones) et/ou chez les hôtes réceptifs ou sensibles :

- Vecteurs

Pour cibler les tests à pratiquer sur les hôtes vertébrés, dans un souci économique et d'efficacité, il faut déjà cibler les espèces les plus sensibles au virus et les espèces amplificatrices afin de pouvoir constituer des troupes sentinelles. Cette méthode est généralement plus coûteuse, mais plus fiable, que l'installation de pièges à moustiques. En effet, comme cela a été montré en Australie dans le but d'isoler le virus de l'encéphalite japonaise, les pièges à moustiques sont sélectifs. Or, tous les moustiques ne présentent pas la même compétence et capacité vectorielles.

De plus, la distribution des moustiques varie. La mise en place de pièges et de mesures de détection de virus chez les moustiques doit donc suivre l'évolution de la distribution des moustiques.

Depuis l'année 2000, des recherches ont été effectuées en Australie sur un système de surveillance du virus basé sur la surveillance des moustiques, afin de remplacer le système basé sur les troupeaux sentinelles de porcs. JOHANSEN *et al.* (2002) et PYKE *et al.* (2004) ont développé des méthodes utilisant la PCR afin de détecter le virus chez les porcs et chez les moustiques. Ils ont également montré que la RT-PCR permettait de détecter le virus de l'encéphalite japonaise sur des moustiques morts et conservés jusqu'à 14 jours. PYKE *et al.* ont montré qu'un moustique infecté peut être détecté parmi 1000 moustiques non infectés par cette méthode. En 2003, JOHANSEN *et al.* ont montré que le piège Mosquito Magnet Pro® est aussi efficace que d'autres pièges utilisés jusqu'alors comme les pièges à lumière CDC développés par le CDC aux Etats Unis pour attraper *Culex sitiens*, le principal vecteur du virus de l'encéphalite japonaise en Australie. RITCHIE *et al.* ont confirmé que la PCR temps réel permet de détecter le virus sur les moustiques attrapés jusqu'à deux semaines. De 2001 à 2005, RITCHIE *et al.* ont comparé l'utilisation de deux types de pièges à moustiques à l'utilisation de troupeau sentinelles de porcs dans le détroit Torres. Ils ont constaté que la détection du virus dans les pièges à moustiques est généralement observée quelques jours après avoir mis en évidence le virus dans un troupeau sentinelle, ce qui suggère que les moustiques se seraient infectés après un passage virémique chez un porc. Cependant le système de surveillance basé sur des pièges à moustiques présente plusieurs avantages : risque moins important pour la santé publique, moindre coût que la mise en place de troupeaux sentinelles, apport d'informations sur les populations de vecteurs et sur le niveau d'infection par le virus. Il faut néanmoins plus de pièges à moustiques que de troupeaux sentinelles pour atteindre la même sensibilité de détection du virus de l'encéphalite japonaise (RITCHIE *et al.*, 2007).

- Hôtes réceptifs ou sensibles

- L'Homme

L'Homme est une espèce sensible vis-à-vis de tous les arbovirus étudiés. Cependant, les infections sont souvent asymptomatiques. Il pourrait être envisageable de réaliser des tests diagnostiques en cas de forte augmentation de syndromes grippaux, surtout si cette augmentation se produit en période d'activité des moustiques.

- Les espèces amplificatrices

Les espèces amplificatrices peuvent être sensibles. Il peut alors être envisageable de les considérer comme des animaux sentinelles. Ainsi, les chevaux peuvent constituer des sentinelles pour les humains pour les virus des encéphalites équine américaines. En effet, les chevaux déclarent généralement des symptômes 2 à 5 semaines avant les humains lors d'infection avec le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest. Dans le cas de l'encéphalite équine de l'Est, on a constaté que les épidémies humaines étaient le plus souvent précédées d'épizootie dans les cheptels d'équidés.

Comme nous l'avons déjà évoqué, ces virus provoquent également une augmentation de la mortalité chez les oiseaux coureurs. Par ailleurs, ils entraînent aussi une hausse de la mortalité et une baisse de la production d'œufs chez les dindes, associées à de la somnolence.

La surveillance des taux de mortalité chez ces oiseaux pourrait être indicatrice de la circulation de ces virus, en cas d'introduction.

- *Les espèces réservoirs*

L'exemple des programmes de surveillance de l'encéphalite japonaise mis en place en Australie, incluant la mise en place de pièges à moustiques et de troupeaux sentinelles, montre la difficulté d'évaluer avec précision l'évolution de la situation pour ces arboviroses.

En Australie, un programme de surveillance de l'évolution géographique du virus de l'encéphalite japonaise a été mis en place après son introduction. Le programme était coordonné par le AQIS (Australian Quarantine and Inspection Service) et utilisait des petits troupeaux sentinelles de porcs dans le détroit de Torres et au nord de la péninsule du Cape York jusqu'en 2005. Sur plusieurs années, des porcs n'ayant jamais été au contact du virus, ce qui a été préalablement confirmé par des tests d'inhibition d'hémagglutination et immuno-enzymatiques, ont été déployés dans les champs au mois de décembre. Des prises de sang ont été effectuées toutes les semaines jusqu'à constater une séroconversion ou jusqu'à la fin de la saison humide, soit en avril. Il s'agit d'un système sensible pour détecter une activité du virus. Ainsi, sur l'île de Badu, on a constaté la présence d'un taux élevé de séroconversions. Cependant, l'utilisation de porcs pose un certain nombre de problèmes dont un coût élevé, des résultats sérologiques douteux du fait de l'existence de réactions croisées avec d'autres *Flavivirus* plus communs, le risque de blessure du personnel lors des prises de sang et le risque accru pour la santé publique de transmission du virus de l'encéphalite japonaise si les porcs sentinelles développent une virémie (RITCHIE *et al.*, 2003).

(ii) *Détection de vecteurs compétents nouvellement introduits, infectés ou non*

La détection de vecteurs compétents nouvellement introduits nécessite une surveillance entomologique sur tout le territoire. Or, cette surveillance est difficile à mettre en place et les données concernant les espèces autochtones ou pouvant être introduites manquent. Néanmoins, cette surveillance passe par la mise en place de pièges à moustiques, suivie de l'identification des espèces piégées. Il existe ainsi des plans de surveillance comme le plan de surveillance d'*Aedes albopictus*, mis en place récemment lors de la détection de cas de dengue et de chikungunya dans le sud de la France.

(iii) *Mise en place d'un plan d'intervention*

Il n'existe à l'heure actuelle en France métropolitaine aucun plan national d'intervention sanitaire d'urgence officiel, contrairement à d'autres arbovirus n'existant pas non plus à l'heure actuelle en Europe, comme les virus de la peste équine et de la fièvre de la vallée du Rift. Même si ces derniers virus sont considérés comme plus redoutables que ceux qui nous intéressent, il serait souhaitable de définir un système d'alerte en cas de détection de cas animaux et humains, qui nous permettrait de mieux réagir et d'éviter la propagation d'une

éventuelle épidémie (contrôles et désinsectisation des transports intra-européens par exemple).

Conclusion :

Bien que risque d'introduction en France des arbovirus d'encéphalites équine « exotiques » soit considéré comme très faible actuellement, le risque de transmission et de réception serait élevé en cas d'introduction et sous réserve que les espèces réservoirs connues assurent également ce rôle en France. Les éléments de prévention passent essentiellement par une lutte anti-vectorielle, tant au niveau individuel que collectif.

Les principaux points critiques et les moyens de maîtrise du risque associés, à court terme et à long terme, en cas d'introduction d'un virus, sont résumés dans les figures 26 et 27 et le tableau 8.

Figure 26 : Schéma des points critiques et éléments de maîtrise associés à court terme

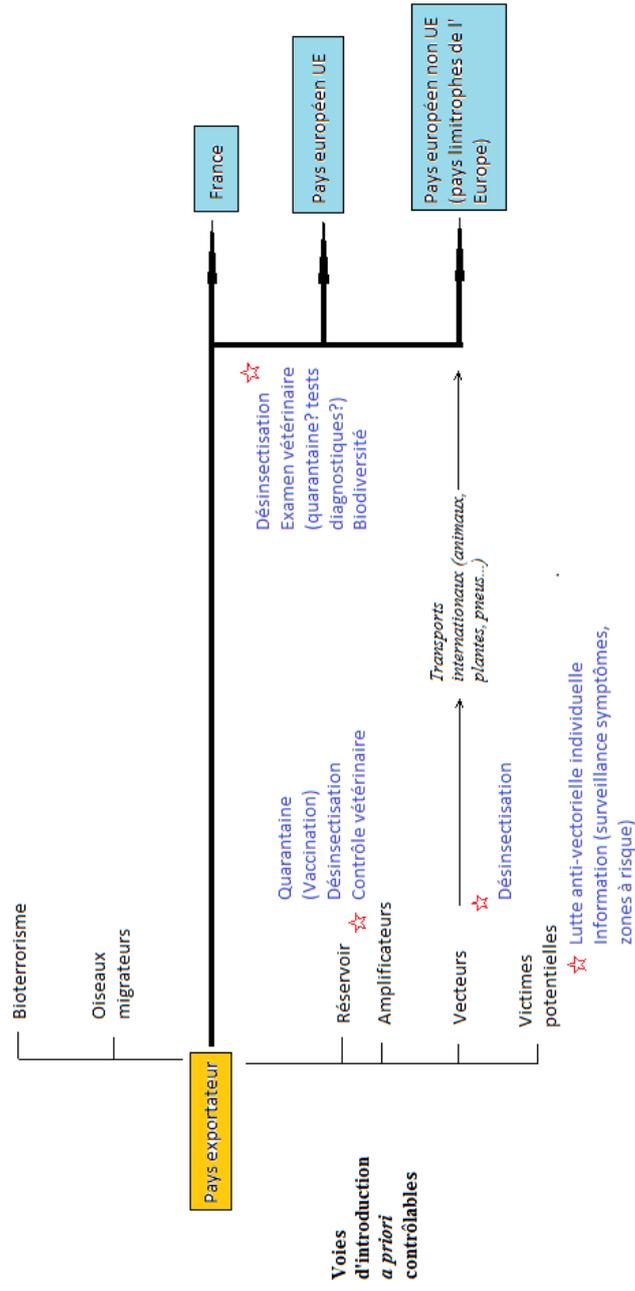
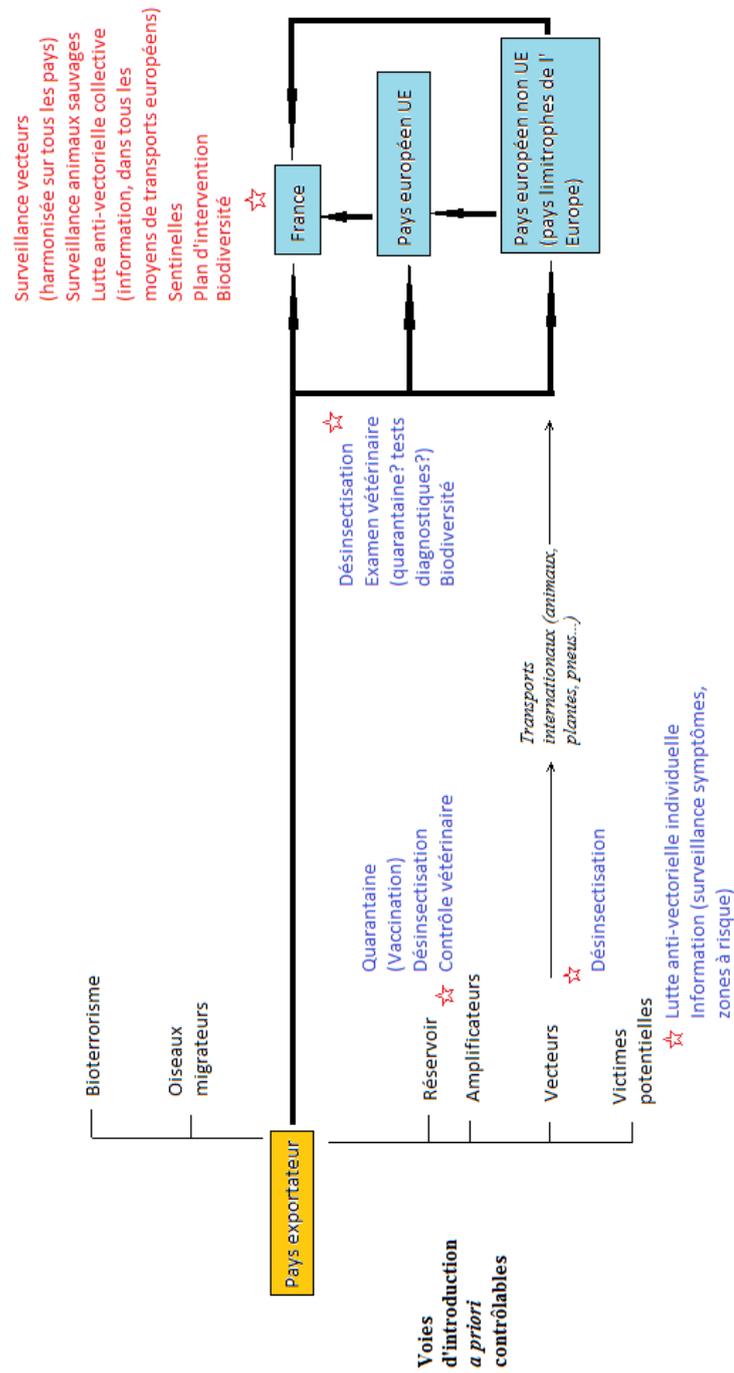


Figure 27 : Schéma des points critiques et éléments de maîtrise associés en cas d'introduction d'un des virus



Les points critiques d'introduction et les éléments de maîtrise associés concernant les autres virus sont maintenus, ils sont donc toujours représentés en bleu sur le schéma.

Tableau 8 : Tableau de bord proposé

Risque	Modalités d'introduction		Niveau de risque associé (en France)	Mesures en place	Mesures à envisager	Degré d'urgence	
Introduction des virus	Vecteur infecté allochtone (JEV, VEEV, WEEV, EEEV)	- Transport (animaux, plantes, matériaux...)	faible	- Désinsectisation des moyens de transports (provenant de pays infectés par le paludisme) - Désinsectisation périmètre autour aéroports / ports importants - Désinsectisation lieux de quarantaine des animaux	- Renforcer désinsectisation des moyens de transports - Varier insecticides - Instaurer un périmètre riche en biodiversité autour du périmètre de désinsectisation autour des aéroports / ports internationaux	Court terme	
		- Par contiguïté	nul				
	Animal infecté (commerce légal contrôlable)	- Animaux réservoirs :			- Certificat sanitaire (et examen vétérinaire) - Quarantaine (animaux de rente, équidés)	- Tests PCR sur lots d'animaux provenant de pays infectés - Tests PCR ou sérologiques sur chevaux provenant d'Amérique (compétition) - Tests PCR sur lots d'animaux provenant de pays infectés - Limiter importation serpents d'Amérique au printemps et à l'automne	Moyen à long terme
		Suidés (JEV)	nul				
		Oiseaux (JEV, WEEV, EEEV)	très faible				
		Rongeurs (VEEV)	non évalué				
		- Animaux amplificateurs :					
		Equidés (VEEV, EEEV)	faible				
		Reptiles (JEV, EEEV, WEEV)	non évalué				
	Animal infecté (introduction non contrôlable)	- Trafic illégal		non évalué (a priori très faible)	- Contrôles dans les aéroports internationaux	- Tests PCR sur lots d'animaux provenant de pays infectés	Moyen à long terme
- Migrations oiseaux		non évalué pour JEV ; nul pour EEEV et WEEV					
Personne infectée (VEEV)	- Revenant d'un séjour en pays infecté		non évalué	- Information - Moyens de lutte anti-vectorielle individuelle - (Vaccination)			
	- Voyageant en France		non évalué		- Information - Certificat médical - Vaccination	Moyen à long terme	
Autres voies	- Vaccination (vaccins atténués) (JEV, VEEV)		nul				
	- Bioterrorisme (WEEV, EEEV, VEEV)		non évalué				
Transmission	Vecteurs autochtones compétents (notamment <i>Culex pipiens</i> , <i>Aedes vexans</i> , <i>Aedes albopictus</i>)		élevé (si virus introduit)	- Surveillance épidémiologique vecteurs (plan <i>Aedes albopictus</i> par exemple) - Moyen de lutte anti-vectorielle collective (aménagement du territoire...)	- Maintenir biodiversité sur tout le territoire - Améliorer lutte anti-vectorielle (information des particuliers) - Améliorer surveillance vecteurs et connaissances	Court terme	
	Vecteurs autochtones introduits		faible	- Désinsectisation des moyens de transports - Désinsectisation périmètre autour aéroports / ports importants	- Renforcer désinsectisation des moyens de transports - Varier insecticides - Instaurer un périmètre riche en biodiversité autour du périmètre de désinsectisation autour des aéroports / ports internationaux	Court terme	
	Autres vecteurs potentiels (acariens, poux, mouches noires, tiques, poux, réduve...)		nul				
	Aérosols (VEEV, EEEV, WEEV)		nul				
Réception	Espèces réceptrices et sensibles autochtones (homme, pores, équidés, oiseaux, rongeurs...)		élevé (si virus introduit)		- Maintenir biodiversité Si virus introduit : - Vaccination suidés et équidés - Mise en place de troupeaux sentinelles (chevaux, dindes)	Court terme Long terme	

CONCLUSION

Le risque d'introduction des virus des encéphalites équine « exotiques » est actuellement très faible mais ne doit pas être négligé, d'autant plus qu'il est mis à l'ordre du jour par le contexte actuel d'émergence ou de réémergence de nombreuses arboviroses, dont certaines considérées comme très exotiques (exemple du virus BTV-8 en France et en Europe, jusqu'alors décrit comme présent quasiment exclusivement en Afrique du Sud ou du virus de la peste porcine africaine en Europe de l'Est), liées notamment à l'intensification des échanges et des transports, à la mondialisation et au réchauffement climatique.

D'après notre analyse, il semblerait que le risque d'introduction soit essentiellement lié à l'importation de vecteurs infectés (lors du transport de personnes, d'animaux, de plantes ou de matériaux) ou d'animaux infectés amplificateurs (équidés notamment pour le VEEV et l'EEEV) ou plus accessoirement réservoirs (rongeurs pour les VEEV, WEEV et l'EEEV, reptiles notamment pour l'EEEV). Les oiseaux migrateurs sont aussi une source d'introduction potentielle, notamment pour le JEV. Une fois le virus introduit, le risque de sa transmission aux vecteurs autochtones compétents et aux cheptels porcins et équin serait non négligeable.

Parmi ces facteurs de risque potentiels, les principaux points critiques sont, d'après notre analyse, l'introduction de vecteurs infectés et les carences de la désinsectisation des moyens de transport, et secondairement l'introduction d'un animal infecté *via* le commerce (surtout les chevaux, voire les oiseaux ou des petits mammifères dont les rongeurs, et des reptiles) ou peut-être *via* le commerce illégal (reptiles).

Or, en cas d'introduction, les arboviroses occasionnées auraient des conséquences importantes sur le plan sanitaire (gravité des séquelles neurologiques), mais aussi sur les plans économique (pertes de production, freins aux échanges et au tourisme, coût de la prévention et de la désinsectisation...) et écologique (démoustication). Il est donc important de prendre en compte ce risque et de réfléchir à la mise en place de mesures de prévention plus efficaces et adaptées de façon réaliste au contexte épidémiologique tant de la France que de l'Europe et du monde, où certaines de ces arboviroses connaissent une expansion importante depuis quelques années. Les mesures à préconiser sont principalement les suivantes : accentuer les mesures de désinsectisation des moyens de transport, si possible les contrôles lors d'importation d'animaux vivants, informer les voyageurs en vue de la prévention des piqûres de moustiques dans les zones à risque, préserver la biodiversité.

La plupart des mesures envisagées ont par ailleurs l'intérêt d'être suffisamment générales pour permettre de contribuer à la prévention de nombreuses autres arboviroses animales et/ou humaines, zoonotiques ou pas, et susceptibles de menacer la France dans les années ou décennies à venir.

Cependant, il s'agit dans ce travail d'une appréciation qualitative du risque d'introduction et des scénarii possibles d'introduction de ces différentes maladies. Une analyse quantitative permettrait *a priori* de mieux évaluer l'importance des différentes voies d'introduction possibles, et donc d'améliorer et d'appliquer de façon raisonnée les mesures de prévention et de lutte. Néanmoins, une part du risque restera difficile à appréhender, du fait du nombre difficilement quantifiable des introductions illégales de produits divers et donc des vecteurs qui peuvent les accompagner.

BIBLIOGRAPHIE

Accord sur la conservation des oiseaux d'eau migrateurs d'Afrique-Eurasie (AEWA) (2005). 1995-2005, Dix années au service des oiseaux d'eau migrateurs.

AKHTER A (1999). Japanese encephalitis. *In* : CHOPRA JS, SAWHNEY IMS. Neurology in the Tropics, 1st edition, New Delhi: Churchill Livingstone, 176-190.

ANISHCHENKO M, BOWEN RA, PAESSLER S, AUSTGEN L, GREENE IP, WEAVER SC (2006). Venezuelan encephalitis emergence mediated by a phylogenetically predicted viral mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **103**(13): 4994–4999.

ARRIGO NC, ADAMS AP, WEAVER SC (2010). Evolutionary patterns of eastern equine encephalitis virus in North versus South America suggest ecological differences and taxonomic revision. *Journal of Virology*, **84**(2), 1014–1025.

ARUNACHALAM N, SAMUEL PP, HIRIYAN J, THENMOZHI V, BALASUBRAMANIAN A *et al.* (2002). Vertical transmission of Japanese encephalitis virus in *Mansonia* species, in an epidemic-prone area of southern India. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **96**, 419–420.

BAGEAU J, MOUCHET J, ABONNENC E (1970). Répartition géographique des moustiques (Diptera: Culicidé en France). *Ent. méd. Parasitol.*, **8**(3), 289-317.

BARABE ND, RAYNER GA, CHRISTOPHER ME, NAGATA LP, WU JQ (2007). Single-dose, fast-acting vaccine candidate against western equine encephalitis virus completely protects mice from intranasal challenge with different strains of the virus. *Vaccine*, **25** (33):6271-6277.

BASS C, FIELD LM (2011). Gene amplification and insecticide resistance. *Pest Manag Sci.*, **67**(8), 886-90.

BECK CE, WYCKOFF RW (1938). Venezuelan equine encephalomyelitis. *Science*, **88** (2292), 530-530.

BENENSON MW, TOP FH Jr, GRESSO W, AMES CW, ALTSTATT LB (1975). The virulence to man of Japanese encephalitis virus in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.*, **24**(6), 974-980.

BOINAS FS, WILSON AJ, HUTCHINGS GH, MARTINS C, DIXON LJ (2011). The persistence of African swine fever virus in field-infected *Ornithodoros erraticus* during the ASF endemic period in Portugal. *PLoS One*, **6**(5):e20383. Disponible à :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3105027/>

BOULANGER H (2008). La mise en œuvre du nouveau règlement sanitaire international dans le cadre du contrôle sanitaire aux frontières à l'aéroport international de Lyon Saint-Exupéry. Disponible à : <http://ressources.ensp.fr/memoires/2008/ies/boulangier.pdf>.

BRAULT AC, POWERS AM, HOLMES EC, WOELK CH, WEAVER SC (2002). Positively Charged Amino Acid Substitutions in the E2 Envelope Glycoprotein Are Associated with the Emergence of Venezuelan Equine Encephalitis Virus. *Journal of Virology*, **76**(4), 1718-1730.

BREARD E, HAMBLIN C, HAMMOUMI S, SAILLEAU C, DAUPHIN G, ZIENTARA S (2004). The epidemiology and diagnosis of bluetongue with particular reference to Corsica. *Res Vet Sci.*, **77**(1), 1-8.

BURKE DS, LEAKE CJ (1988). Japanese encephalitis. In: MONATH TP, The Arboviruses: Epidemiology and Ecology, vol. III., BOCA RATON FL, CRC Press, 63-92.

BURKE DS, NISALAK A, LORSOMRUDEE W, USSERY MA, LAORPONGSE T (1985). Virus-specific antibody-producing cells in blood and cerebrospinal fluid in acute Japanese encephalitis. *J Med Virol.*, **17**(3), 283-92.

BURKE DS, NISALAK A, HOKE CH Jr (1986). Field trial of a Japanese encephalitis diagnostic kit. *J Med Virol.*, **18**(1), 41-9.

CALISHER CH, EL-KAFRAWI AO, AL-DEEN MAHMUD MI, TRAVASSOS DA ROSA AP, BARTZ CR *et al.* (1986). Complex-specific immunoglobulin M antibody patterns in humans infected with alphavirus. *J Clin Microbiol.*, **23**, 155-159.

CAREY DE, MYERS RM, WEBB JK, REUBEN R (1969). Japanese encephalitis in South India. A summary of recent knowledge. *J Indian Med Assoc.*, **52**(1), 10-5.

Center of Food Security and Public Health (2008). *Site internet du centre de la sécurité alimentaire et de la santé publique*. Eastern Equine Encephalomyelitis, Western Equine Encephalomyelitis and Venezuelan Equine Encephalomyelitis [en ligne]. http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/easter_wester_venezuelan_equine_encephalomyelitis.pdf (dernière mise à jour le 18 avril 2008).

Centers for Disease Control and Prevention. *Site internet des centres de prévention et de contrôle des maladies aux Etats Unis* [en ligne]. <http://www.cdc.gov/> (consulté le 26 sept 2012).

CHAMBERS TJ, RICE CM (1987). Molecular biology of the flavivirus. *Microbiol Sci.*, **4**(7), 219-223.

CHARLES PC, BROWN KW, DAVIS NL, HART MK, JOHNSTON RE (1997). Mucosal immunity induced by parenteral immunization with a live attenuated Venezuelan equine encephalitis virus vaccine candidate. *Virology*, **228**, 153–160.

CHARLES PC, WALTERS E, MARGOLIS F, JOHNSTON RE (1995). Mechanism of neuroinvasion of Venezuelan equine encephalitis virus in the mouse. *Virology*, **208**, 662–671.

DAVIS NL, BROWN KW, GREENWALD GF, ZAJAC AJ, ZACNY VL *et al.* (1995). Attenuated mutants of Venezuelan equine encephalitis virus containing lethal mutations in the PE2 cleavage signal combined with a second-site suppressor mutation in E1. *Virology*, **212**, 102–110.

DELFRARO A, BURGUENO A, MOREL N, GONZALEZ G, GARCIA A *et al.* (2011). Fatal Human Case of Western Equine Encephalitis, Uruguay. *Emerg Infect Dis.*, **17**(5), 952–954.

DERESIEWICZ RL, THALER SJ, HSU L, ZAMANI AA (1997). Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. *N. Engl. J. Med.*, **336**, 1867–1874.

DIAGANA M, PREUX P-M, DUMAS M (2007). Japanese encephalitis revisited. *Journal of the Neurological Sciences*, **262**, 165–170.

DROPULIE B, MASTERS CL (1990). Entry of neurotropic arboviruses into the central nervous system : an in vitro study using mouse brain endothelium. *J. Infect. Dis.*, **161**, 685–691.

ELLIOTT .M (2009). Bunyaviruses and climate change. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **15**(6), 510-517.

FISCHER M, LINDSEY N, STAPLES JE, HILLS S (2010). Japanese Encephalitis Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and mortality Weekly Report*, **59** (RR-1); 27p.

FORRESTER NL, KENNEY JL, DEARDORFF E, WANG E, WEAVER SC (2008). Western Equine Encephalitis submergence: Lack of evidence for a decline in virus virulence. *Virology*, **380**, 170–172.

FranceAgriMer (2009a). Filière porcine. *Les cahiers de FranceAgriMer*, Les filières de l'élevage français. [en ligne]
http://www.franceagrimer.fr/content/download/3130/17002/file/porcs_20103.pdf

FranceAgriMer (2009b). Filière chevaline. *Les cahiers de FranceAgriMer*, Les filières de l'élevage français. [en ligne]
http://www.franceagrimer.fr/content/download/3131/17012/file/chevaux_20103.pdf

FYODOROVA MV, SAVAGE HM, LOPATINE JV, BULGAKOVA TA, IVANITSKY AV *et al.* (2006). Evaluation of potential West Nile virus vectors in Volgograd region, Russia, 2003 (Diptera: Culicidae): species composition, bloodmeal host utilization, and virus infection rates of mosquitoes. *J. Med. Entomol.*, **43**, 552–563.

GABRIEL C, BLOME S, MALOGOLOVKIN A, PARILOV S, KOLBASOV D *et al.* (2011). Characterization of African Swine Fever Virus Caucasus Isolate in European Wild Boars. *Emerg Infect Dis.*, **17**(12), 2342–2345.

GERHARDT R (2006). West Nile Virus in the United States (1999-2005). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **42**(3), 170-177.

GHOSH SN, PRASAD SR *et al.* (1987). Evidence for synthesis of immunoglobulins within central nervous system of Japanese encephalitis cases. *Indian J Med Res.*, **86**, 276-283.

GILTNER LT *et* SHAHAN MS (1933). The 1933 outbreak of infectious equine encephalomyelitis in the eastern states. *North Am Vet.*, **14**, 25-27.

GINGRICH JB, NISALAK A *et al.* (1992). Japanese encephalitis virus in Bangkok : factors influencing vector infections in three suburban communities. *J Med Entomol.*, **29**(3), 436-444.

GOTO H (1976). Efficacy of Japanese encephalitis vaccine in horses. *Equine Vet J.*, **8**(3), 126-127.

GOULD EA, HIGGS S (2009). Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **103**(2), 109-121.

GRANDADAM M, CARO V, PLUMET S, THIBERGE J-M, SOUARES Y *et al.* (2011). Chikungunya Virus, Southeastern France. *Emerg Infect Dis.*, **17**(5), 910–913.

GRIFFIN DE, UBOL S, DESPRES P, KIMURA T, BYRNES A (2001). Role of antibodies in controlling alphavirus infection of neurons. *Curr Top Microbiol Immunol.*, **260**, 191-200.

HADDAD N *et al.* (2012). Les zoonoses infectieuses, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Mérial (Lyon), 201 p.

HAHN CS, LUSTIG S, STRAUSS EG, STRAUSS JH (1988). Western equine encephalitis virus is a recombinant virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **85**, 5997–6001.

HALSTEAD SB (1992). Arboviroses of the Pacific and the Southeast Asia. *In* : FEIGIN V, CHERRY JD, Textbook of pediatric infectious disease, 3rd edition, Philadelphia : WB Saunders, 1468-1475.

HALSTEAD SB, GROSZ CR (1962). Subclinical Japanese encephalitis. Infection of Americans with limited residence in Korea. *Am J Hyg.*, **75**, 190-201.

HANNA JN, RITCHIE SA, PHILLIPS DA, SHIELD J, BAILEY MC *et al.* (1996). An outbreak of Japanese encephalitis in the Torres Strait, Australia, 1995. *Med. J. Aust.*, **165**, 256-260.

HAYASHI K, ARITA T (1977). Experimental double infection of Japanese encephalitis virus and herpes simplex virus in mouse brain. *Jpn J Exp Med.*, **47**(1), 9-13.

HEMINGWAY J, HAWKES N, PRAPANTHADARA L, JAYAWARDENAL KG, RANSON H (1998). The role of gene splicing, gene amplification and regulation in mosquito insecticide resistance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, **353**(1376), 1695-1699.

HOLLAND J, DOMINGO E (1998). Origin and evolution of viruses. *Virus Genes*, **16**, 13-21.

HUI EK (2006). Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbes Infect.*, **8**(3), 905-16.

HULLINGHORST RL, BURNS KF, CHOI YT, WHATLEY LR (1951). Japanese B encephalitis in Korea; the epidemic of 1949. *J Am Med Assoc.*, **145**(7), 460-466.

HUNT AR, ROEHRIG JT (1995). Localization of a protective epitope on a Venezuelan equine encephalomyelitis (VEE) virus peptide that protects mice from both epizootic and enzootic VEE virus challenge and is immunogenic in horses. *Vaccine*, **13**(3), 281-288.

IGARASHI A, TANAKA M, MORITA K, TAKASU T, AHMED A *et al.* (1994). Detection of west Nile and Japanese encephalitis viral genome sequences in cerebrospinal fluid from acute encephalitis cases in Karachi, Pakistan. *Microbiol. Immunol.*, **38**, 827-830.

ISHII T, MATSUSHITA M *et al.* (1977). Characteristic residual neuropathological features of Japanese B encephalitis. *Acta Neuropathol (Berl)*. **38**(3), 181-186.

JAHRLING PB, SCHERER WF (1973). Homogeneity of Venezuelan encephalitis virion populations of hamster-virulent and benign strains, including the attenuated TC83 vaccine. *Infect Immun.*, **7**(6), 905-10.

JOHANSEN CA, HALL RA, VAN DEN HURK AF, RITCHIE SA, MACKENZIE JS (2002). Detection and stability of Japanese encephalitis virus RNA and virus viability in dead infected mosquitoes under different storage conditions. *Am J Trop Med Hyg.*, **67**(6), 656-661.

- JOHANSEN CA, MONTGOMERY BL, MACKENZIE JS, RITCHIE SA (2003). Efficacies of the mosquitomagnet and counterflow geometry traps in North Queensland, Australia. *J Am Mosq Control Assoc.*, **19**(3), 265-270.
- JOHNSON RT, BURKE DS, ELWELL M, LEAKE CJ, NISALAK A *et al.* (1985). Japanese encephalitis: immunocytochemical studies of viral antigen and inflammatory cells in fatal cases. *Ann. Neurol.*, **18**, 567–573.
- JOHNSON RT, INTRALAWAN P, PUAPANWATTON S (1986). Japanese encephalitis: identification of inflammatory cells in cerebrospinal fluid. *Ann Neurol.*, **20**(6), 691-695.
- JOHNSON KM, MARTIN DH (1974). Venezuelan equine encephalitis. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, **18**, 79-116.
- JULANDER JG, BOWEN RA, RAO JR, DAY C, SHAFER K *et al.* (2008). Treatment of Venezuelan equine encephalitis virus infection with (-)-carbodine. *Antivir. Res.*, **80**, 309–315.
- JULANDER JG, SIDDHARTHAN V, BLATT LM, SCHAFER K, SIDWELL RW, MORREY JD (2007). Effect of exogenous interferon and an interferon inducer on western equine encephalitis virus disease in a hamster model. *Virology*, **360**, 454–460.
- KINNEY RYA KR, SNEIDER JM, TRENT DW (1992). Genetic evidence that epizootic Venezuelan equine encephalitis (VEE) viruses may have evolved from enzootic VEE subtype I-D virus. *Virology*, **191**(2), 569-580.
- KORAKA P, ZELLER H, NIEDRIG M, OSTERHAUS ADME, GROEN J (2002). Reactivity of serum samples from patients with a flavivirus infection measured by immunofluorescence assay and ELISA. *Microbes Infect.*, **4**, 1209-1215.
- KUMANOMIDO T, NAKAMURA H, MATSUMURA T, SUGIURA T, AKIYAMA Y (1986). Evaluation of vaccination program with a commercial inactivated Japanese encephalitis virus vaccine for horses. *Bull. Equine Res. Inst.*, **0**(23), 35-41.
- LAMBERT AJ, MARTIN DA, LANCIOTTI RS (2003). Detection of North American eastern and western equine encephalitis viruses by nucleic acid amplification assays. *J. Clin. Microbiol.*, **41**, 379-385.
- LA RUCHE G, SOUARES Y, ARMENGAUD A, PELOUX-PETIOT F, DELAUNAY P *et al.* (2010). First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill.*, **15**(39), pii=19676.

- LINSSEN B, KINNEY RM, AGUILAR P, RUSSELL KL, WATTS DM *et al.* (2000). Development of reverse transcription-PCR assays specific for detection of equine encephalitis viruses. *J.Clin. Microbiol.*, **38**(4), 1527-1535.
- LIU TF, TENG CL, LIU K (1957). Cerebral cysticercosis as a factor aggravating Japanese B encephalitis. *Chin. Med. J.*, **75**(12), 1010-1017.
- LUKASZEWSKI RA, BROOKS TJG (2000). Pegylated alpha interferon is an effective treatment for virulent Venezuelan equine encephalitis virus and has profound effects on the host immune response to infection. *J. Virol.*, **74**, 5006-5015.
- MANDL CW, GUIRAKHOO F, HOLZMANN H, HEINZ FX, KUNZ C (1989). Antigenic structure of the flavivirus envelope protein E at the molecular level using tick-borne encephalitis as a model. *Journal of Virology*, **63**, 564-571.
- MARTIN V, CHEVALIER V, CECCATO P, ANYAMBA A, DE SIMONE L *et al.* (2008). The impact of climate change on the epidemiology and control of Rift Valley fever. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **27**(2), 413-426.
- MARTIN DA, MUTH DA, BROWN T, JOHNSON AJ, KARABATSOS N, ROEHRIG JT (2000). Standardization of immunoglobulin M capture enzyme linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J. Clin. Microbiol.*, **38**, 1823–1826.
- MATSUMURA T, GOTO H, SHIMIZU K, SUGIURA T, ANDO Y *et al.* (1982). Prevalence and distribution of antibodies to getah and Japanese encephalitis viruses in horses raised in Hokkaido (Japan). *Jpn J. Vet. Sci.*, **44**(6), 967-970.
- MAY FJ, DAVIS CT, TESH RB, BARRETT ADT (2011). Phylogeography of West Nile Virus from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia and the Americas. *J. Virol.*, **85**(6), 2964-2974.
- MEYER KF, HARING CM, HOWITT B (1931). The etiology of epizootic encephalomyelitis of horses in the San Joachin Valley. *Science*, **74**, 227–228.
- MISRA UK, KALITA J (2010). Overview : Japanese encephalitis. *Prog. Neurobiol.*, **91**(2), 108-120.
- MIURA K, GOTO N, SUZUKI H, FUJISAKI Y (1988). Strain difference of mouse in susceptibility to Japanese encephalitis virus infection. *Jikken Dobutsu*, **37**(4), 365-373.
- MORSE SS (2004). Factors and determinants of disease emergence. *Rev. Sci. Tech.*, **23**(2), p.443-451.

MULLER MJ, MONTGOMERY BL, INGRAM A, RITCHIE SA (2001). First records of *Culex gelidus* from Australia. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, **17**(1), 79-80.

NI H, YUN NE, ZACKS MA, WEAVER SC, TESH RB *et al.* (2007). Recombinant alphaviruses are safe and useful serological diagnostic tools. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **76**(4), 774-781.

O'BRIEN L (2007). Inhibition of multiple strains of Venezuelan equine encephalitis virus by a pool of four short interfering RNAs. *Antivir. Res.*, **75**(1), 20-29.

OIE. *Site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale* [en ligne]. <http://www.oie.int/> (consulté le 26 sept 2012).

OSTFEFD RS (2009). Biodiversity loss and the rise of zoonotic pathogens. *Clin. Microbiol. Infect.*, **15**(supplement 1), 40-43.

PAESSLER S, FAYZULIN RZ, ANISCHENKO M, GREENE IP, WEAVER SC, FROLOV I (2003). Recombinant Sindbis/Venezuelan equine encephalitis virus is highly attenuated and immunogenic. *J. Virol.*, **77**, 9278-9286.

PAESSLER S, NI H, PETREKOVA O, FAYZULIN RZ, YUN N *et al.* (2006). Replication and clearance of Venezuelan equine encephalitis virus from the brains of animals vaccinated with chimeric SIN/VEE viruses. *J. Virol.* **80**, 2784-2796.

PAESSLER S, RIJINBRAND R, STEIN DA, NI H, YUN NE *et al.* (2008). Inhibition of alphavirus infection in cell culture and in mice with antisense morpholino oligomers. *Virology*, **376**, 357-370.

PAESSLER S, YUN NE, JUDY BM, DZIUBA N, ZACKS MA *et al.* (2007). Alpha-beta T cells provide protection against lethal encephalitis in the murine model of VEEV infection. *Virology*, **367**, 307-323.

PAUPY C, DELATTE H, BAGNY L, CORBEL V, FONTENILLE D (2009). *Aedes albopictus*, an arbovirus vector : From the darkness to the light. *Microbes and Infection*, **11**(14-15), 1177-1185.

PEIRIS JS, AMERASINGHE FP, AMERASINGHE PH, RATNAYAKE CB, KARUNARATNE SH, TSAI TF (1992). Japanese encephalitis in Sri Lanka, the study of an epidemic : vector incrimination, porcine infection and human disease. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **86**(3), 307-313.

PFEFFER M, DOBLER G (2010). Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasit. Vectors*, **3**(1), 35p.

PHILLPOTTS RJ, JONES LD, LUKASZEWSKI RA, LAWRIE C, BROOKS TJ (2003). Antibody and interleukin-12 treatment in murine models of encephalitogenic flavivirus (St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis) and alphavirus (Venezuelan equine encephalitis) infection. *J. Interferon Cytokine Res.*, **23**, 47–50.

PHILLPOTTS RJ, O'BRIEN L, APPLETON RE, CARR S, BENNETT A (2005). Intranasal immunisation with defective adenovirus serotype 5 expressing the Venezuelan equine encephalitis virus E2 glycoprotein protects against airborne challenge with virulent virus. *Vaccine*, **23**, 1615–1623.

PRATT WD, DAVIS NL, JOHNSTON RE, SMITH JF (2003). Genetically engineered, live attenuated vaccines for Venezuelan equine encephalitis: testing in animal models. *Vaccine*, **21**, 3854–3862.

PRAUD A, DUFOUR B, MOUTOU F (2009). NAC exotiques : importations illégales et risques zoonotiques. *Le Point Vétérinaire*, **296**, 25-29.

ProMedmail. *Site internet de la société internationale pour les maladies infectieuses (International Society for Infectious Diseases)* [en ligne]. <http://www.promedmail.org/>. (consulté le 4 octobre 2012).

PURSE BV, MELLOR PS, ROGERS DJ, SAMUEL AR, MERTENS PP, BAYLIS M (2005). Climate change and the recent emergence of bluetongue in Europe. *Nat. Rev. Microbiol.*, **3**, 171–181.

PYKE AT, SMITH IL, VAN DEN HURK AF, NORTHILL JA, CHUAN TF *et al.* (2004). Detection of Australasian Flavivirus encephalitic viruses using rapid fluorogenic TaqMan RT-PCR assays. *J. Virol. Methods*, **117**(2), 161-167.

RAVANINI P, HUHTAMO E, HASU E, ROSA F, COSTANTINO S *et al.* (2011). Imported Dengue Virus Serotype 3, Yemen to Italy, 2010. *Emerg Infect Dis.*, **17**(5), 929-931.

REED SM, ANDREWS FM (2010). Disorders of the neurological system. *In*: REED SM, BAYLY WM, SELTON DC. *Equine Internal Medicine*. 3rd ed. Saunders, 624-633.

REEVES WC, HUTSON GA, BELLAMY RE, SCRIVANI RP (1958). Chronic latent infections of birds with western equine encephalomyelitis virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **97**, 733–736.

REZZA G, NICOLETTI L, ANGELINI R, ROMI R, FINARELLI AC *et al.* (2007). Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet*, **370**, 1840–1846.

RHODHAIN F (1996). Données récentes sur l'épidémiologie de l'encéphalite Japonaise. *Bull. Acad. Natl. Med.*, **180**, 1325–1340.

RITCHIE SA, PYKE AT, SMITH GA, NORTHILL JA, HALL RA *et al.* (2003). Field evaluation of a sentinel mosquito (Diptera : Culicidae) trap system to detect Japanese encephalitis in remote Australia. *J. Med. Entomol.*, **40**(3), 249-252.

RITCHIE SA, VAN DEN HURK AF, ZBOROWSKI P, KERLIN TJ, BANKS D *et al.* (2007). Operational Trials of Remote Mosquito Trap Systems for Japanese Encephalitis Virus Surveillance in the Torres Strait, Australia. *Vector Borne Zoonotic Dis*, **7**, 497–506.

ROSEN L (1986). The natural history of Japanese encephalitis virus. *Annu. Rev. Microbiol.*, **40**, 395–414.

SAHU SP, ALSTAD AD, PEDERSEN DD, PEARSON JE (1994). Diagnosis of eastern equine encephalomyelitis virus infection in horses by immunoglobulin M and G capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **6**, 34–38.

SATOU K, NISHIURA H (2007). Evidence of the partial effects of inactivated Japanese Encephalitis vaccination: analysis of previous outbreaks in Japan from 1953 to 1960. *Annals of Epidemiology*, **17**(4), 271-277.

SCHERER WF, MOYER JT, IZUMI T (1959). Immunologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. V: Maternal antibodies, antibody responses and viremia following infection of swine. *J. Immunol.*, **83**, 620–626.

SCHOEPP RJ, SMITH JF, PARKER MD (2002). Recombinant chimeric western and eastern equine encephalitis viruses as potential vaccine candidates. *Virology*, **302**, 299–309.

SIDWELL RW, SMEE DF (2003). Viruses of the *Bunya-* and *Togaviridae* families : potential as bioterrorism agents and means of control. *Antiviral Research*, **57**(1-2), 101-111.

SUGIURA T, SHIMADA K (1999). Seroepizootiological survey of Japanese encephalitis virus and Getah virus in regional horse race tracks from 1991 to 1997 in Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, **61**(8), 877-881.

TENBROECK C, MERRILL MH (1933). A serological difference between eastern and western equine encephalomyelitis virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **31**, 217–220.

Terrestrial Animal Health Code (chapitres 8.7, 12.4 et 12.11). Site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale [en ligne]. <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/code-terrestre/acces-en-ligne/>. (consulté le 9 octobre 2012).

THONGCHAROEN P (1989). Japanese encephalitis virus encephalitis : an overview. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, **20**(4), 559-573.

- TOUSSAINT JF, KERKHOFS P, DE CLERCQ K (2006). Influence des changements climatiques globaux sur la progression des arboviroses. *Ann. Méd. Vét.*, **150**, 56-63.
- UMENAI T, KRZYSKO R, BEKTIMOROV TA, ASSAAD FA (1985). Japanese encephalitis : current worldwide status. *Bull. World Health Organ.*, **63**(4), 625-631.
- UNNI SK, RŮŽEK D, CHHATBAR C, MISHRA R, JOHRI MK, SINGH SK (2011). Japanese encephalitis virus: from genome to infectome. *Microbes Infect.*, **13**, 312–321.
- VAN DEN HURK AF, JOHANSEN CA, ZBOROWSKI P, PHILLIPS DA, PYKE AT *et al.* (2001). Flavivirus isolated from mosquitoes collected during the first recorded outbreak of Japanese encephalitis virus on Cape York Peninsula, Australia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **64**(3-4), 125-130.
- VAN DEN HURK AF, MONTGOMERY BL, NORTHILL JA, SMITH IL, ZBOROWSKI P *et al.* (2006). Short report: the first isolation of Japanese encephalitis virus from mosquitoes collected from mainland Australia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **75**(1), 21-25.
- VAUGHN DW, HOKE CH (1992). The epidemiology of Japanese encephalitis: prospects for prevention. *Epidemiol. Rev.*, **14**, 197–221.
- WAHID (World Animal Health Information Database) Interface. *Site internet de l'information zoosanitaire de l'OIE* [en ligne].
http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home. (consulté le 26 sept 2012).
- WANG E, PAESSLER S, AGUILAR PV, SMITH DR, COFFEY LL *et al.* (2005). A novel, rapid assay for detection and differentiation of serotype-specific antibodies to Venezuelan equine encephalitis complex alphaviruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **72**, 805–810.
- WANG E, PETRAKOVA O, ADAMS AP, AGUILAR PV, KANG, W *et al.* (2007). Chimeric Sindbis/eastern equine encephalitis vaccine candidates are highly attenuated and immunogenic in mice. *Vaccine*, **25**, 7573–7581.
- WEAVER SC, KANG W, SHIRAKO Y, RUMENAPF T, STRAUSS EG, STRAUSS JH (1997). Recombinational history and molecular evolution of western equine encephalomyelitis complex alphaviruses. *J. Virol.*, **71**, 613– 623.
- WEAVER SC, FERRO C, BARRERA R, BOSHELL J, NAVARRO JC (2004). Venezuelan equine encephalitis. *Annu Rev Entomol.*, **49**, 141-174.
- WEAVER SC, REISEN WK (2010). Present and future arboviral threats. *Antiviral Res.*, **85**, 328–345.

WEAVER SC, SALAS R, RICO-HESSE R, LUDWIG GV, OBERSTE MS *et al.* (1996). Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalomyelitis in South America. *Lancet*, **348**, 436-440.

WEAVER SC, WINEGAR R, MANGER ID, FORRESTER NL (2012). Alphaviruses: population genetics and determinants of emergence. *Antiviral Res.*, **94**, 242-257.

WILLIAMS CR, RITCHIE SA, WHELAN PI (2005). Potential distribution of the Asian disease vector *Culex gelidus* Theobald (Diptera : Culicidae) in Australia and New Zealand : a prediction based upon climate suitability. *Aust. J. Entomol.*, **44**, 425-430.

WU JQ, BARABE ND, CHAU D, WONG C, RAYNER GR *et al.* (2007). Complete protection of mice against a lethal dose challenge of western equine encephalitis virus after immunization with an adenovirus-vectored vaccine. *Vaccine*, **25**, 4368–4375.

ZACKS MA, PAESSLER S (2010). Encephalitic alphaviruses. *Vet. Microbiol*, **140**, 281–286.

ZHAO J, SUN EC, LIU NH, YANG T, XU QY *et al.* (2012). Phage display identifies an Eastern equine encephalitis virus glycoprotein E2-specific B cell epitope. *Vet Immunol Immunopathol.*, **148**(3-4):364-8.

RISQUE D'INTRODUCTION DES ENCÉPHALITES ÉQUINES « EXOTIQUES » (ENCÉPHALITE JAPONAISE, ENCÉPHALITE VÉNÉZUÉLIENNE, ENCÉPHALITES AMÉRICAINES DE L'EST ET DE L'OUEST) EN FRANCE

DUMAS Isabelle

Résumé

Dans un contexte actuel de mondialisation, de modifications des systèmes d'élevages et de culture, d'urbanisation et de changements climatiques, on observe l'émergence et la réémergence de nombreuses arboviroses au niveau mondial, dont celles occasionnées par les virus des encéphalites équine de l'Est et de l'Ouest, de l'encéphalite japonaise et de l'encéphalite vénézuélienne. Ces zoonoses graves ont en commun de ne pas être présentes en Europe à ce jour. Après avoir rappelé l'historique de ces maladies, leurs aspects virologiques et cliniques et leurs cycles épidémiologiques respectifs, nous nous sommes intéressés au risque d'introduction de ces virus en France de façon qualitative ainsi qu'aux différentes voies d'introduction possibles. Ce risque peut être considéré comme faible voire négligeable à l'heure actuelle, mais il en était de même pour plusieurs autres arboviroses « exotiques » qui ont récemment envahi l'Europe (ex. : West Nile, lignages 1 & 2 ou FCO à BTV-8) ou se sont implantées dans une partie de l'Europe (peste porcine africaine).

Notre travail permet d'identifier les principaux points critiques, de faire le point sur les mesures de lutte actuelles et de préconiser, compte tenu des répercussions importantes pour la santé publique mais aussi sur les plans économique et écologique, le renforcement ou la mise en place de mesures de lutte susceptibles de réduire les risques d'introduction ou d'en limiter l'extension au cas où une telle introduction aurait lieu.

Mots clés : ENCÉPHALITE / ENCÉPHALITE ÉQUINE / ARBOVIRUS/ ZOOSE / TOGAVIRIDAE / FLAVIVIRIDAE / RISQUE D'INTRODUCTION / ENCÉPHALITE JAPONAISE / ENCÉPHALITE VÉNÉZUÉLIENNE / ENCÉPHALITE DE L'EST / ENCÉPHALITE DE L'OUEST / LUTTE ANTI-VECTORIELLE / COMMERCE DES ANIMAUX / ÉQUIDÉ / CHEVAL / FRANCE

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Mme HADDAD

Assesseur : Mme LE PODER

RISK OF « EXOTIC » EQUINE ENCEPHALITIS INTRODUCTION IN FRANCE (JAPANESE ENCEPHALITIS, VENEZUELAN ENCEPHALITIS, EASTERN EQUINE ENCEPHALITIS AND WESTERN EQUINE ENCEPHALITIS)

DUMAS Isabelle

Summary

Globalization, changes in the livestock industry and agriculture, urbanization and climate changes are currently leading to the emergence and re-emergence of numerous arboviruses, such as Eastern Equine Encephalitis, Western Equine Encephalitis, Japanese Encephalitis and Venezuelan Encephalitis, in the entire world. These serious zoonoses have not been recognized in Europe until now. After summarizing the history of these diseases, their virological and clinical aspects and their epidemiology, our goal was to determine the qualitative risk of introducing these viruses in France as well as the different possibilities of introduction.

The risk of virus-introduction may currently be considered as low or even negligible, although for several other ‘exotic’ arboviruses (West Nile Virus, lineages 1 and 2; BTV-8...) the risk was determined to be low but they recently invaded Europe or a part of Europe (African Swine Fever).

Our work identifies the main critical points for taking current control measures, underlines the important implications for public health as well as the economic and ecological implications, and advocates the establishment of preventative measures that would reduce the risk of virus introduction and/or limit viral spread in case of a possible outbreak.

Keywords : ENCEPHALITIS / EQUINE ENCEPHALITIS / ARBOVIRUS / ZOONOSE / TOGAVIRIDAE / FLAVIVIRIDAE / RISK OF INTRODUCTION / JAPANESE ENCEPHALITIS / VENEZUELAN ENCEPHALITIS / EASTERN EQUINE ENCEPHALITIS / WESTERN EQUINE ENCEPHALITIS / VECTOR CONTROL MEASURES / ANIMAL TRADE / HORSE / FRANCE

Jury :

President : Pr.

Director : Mme Haddad

Assessor :Mme Le Poder

