

Progression historique du virus du Nil occidental en Europe

West Nile virus historical progression in Europe

Marie-France Martin¹

Yannick Simonin²

¹ Université de Montpellier, CNRS, Viral Trafficking, Restriction and Innate Signaling, place Eugène-Bataillon, 34095 Montpellier, France

² Université de Montpellier, Inserm, EFS, Pathogenesis and Control of Chronic Infections, Montpellier, France
<yannick.simonin@umontpellier.fr>

Le virus du Nil occidental (de *West Nile virus* [WNV]) est un arbovirus appartenant à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus* qui est composé de plus de 70 membres, tels que les virus de la dengue, le virus de l'encéphalite japonaise (de *Japanese encephalitis virus* [JEV]), le virus Zika [1] ou encore le virus Usutu [2, 3]. De façon générale, le risque arboviral tend à croître sur le continent européen et, plus généralement, sur l'ensemble du globe, bien que déjà bien installé dans différentes régions, notamment en Afrique et en Amérique latine. Plusieurs facteurs expliquent cette propagation dont l'augmentation des températures et des précipitations dans les zones tempérées contribuant à la plus large diffusion de moustiques potentiellement infectés par ces virus [4]. Le WNV a été isolé pour la première fois en 1937 à partir d'un patient présentant une maladie fébrile et résidant dans le district du Nil occidental au nord de l'Ouganda. Son cycle de transmission est enzootique et s'établit par la transmission du virus d'un vecteur (moustique du genre *Culex* et, plus particulièrement, *Culex pipiens* et *Culex modestus* sur le continent européen) à un oiseau, qui est à la fois le réservoir naturel et l'hôte amplificateur du virus (*figure 1*). Bien que les *Culex* soient des moustiques principalement ornithophiles, ils peuvent également effectuer leur repas sanguin sur des mammifères tels que les chevaux ou l'humain. Néanmoins, ces derniers restent des hôtes accidentels du virus, la virémie étant trop faible et de trop courte durée pour qu'il y ait à nouveau une transmission virale. La majorité des infections humaines et équine est ainsi observée entre juillet et octobre, ce qui corrèle avec la période active des moustiques. Cependant, la transmission interhumaine de WNV est possible, notamment par l'intermédiaire de transfusions sanguines [5], de transplantation d'organe [6], de la mère à l'enfant [7] mais également par la manipulation de cadavres d'oiseaux infectés, voire éventuellement par contact sexuel [8]. Chez l'homme, la période d'incubation est de deux à six jours mais peut s'étendre à 21 jours. Bien que la majorité des infections soient asymptomatiques, elles peuvent se traduire dans environ 20 % à 30 % des cas par des symptômes se caractérisant notamment par une faiblesse généralisée, des douleurs musculaires et articulaires, de la fièvre, des maux de tête, des atteintes oculaires et des éruptions cutanées. Cependant, chez moins de 1 % des personnes infectées, une forme neuro-invasive grave peut survenir, notamment parmi les individus âgés, les jeunes enfants, les personnes immunodéprimées et les patients souffrant de maladies sous-jacentes (maladies cardiovasculaires, cancer, diabète. . .). Cette forme de l'infection, létale dans près de 10 % des cas, se caractérise généralement par une méningite, une encéphalite ou une paralysie flasque aiguë.

La détection du WNV constitue un important défi diagnostique. En effet, le tableau clinique des cas d'infections symptomatiques est très proche de celui d'autres arboviroses. En outre, la présence du virus dans le plasma, le sérum et le liquide céphalorachidien des patients infectés est relativement courte (généralement moins de 15 jours), engendrant de fait une fenêtre de détection réduite. Cependant, il semble que le virus persiste plus longtemps dans les urines des patients infectés [9-11], ce qui pourrait amener à une détection

Correspondance : Y. Simonin

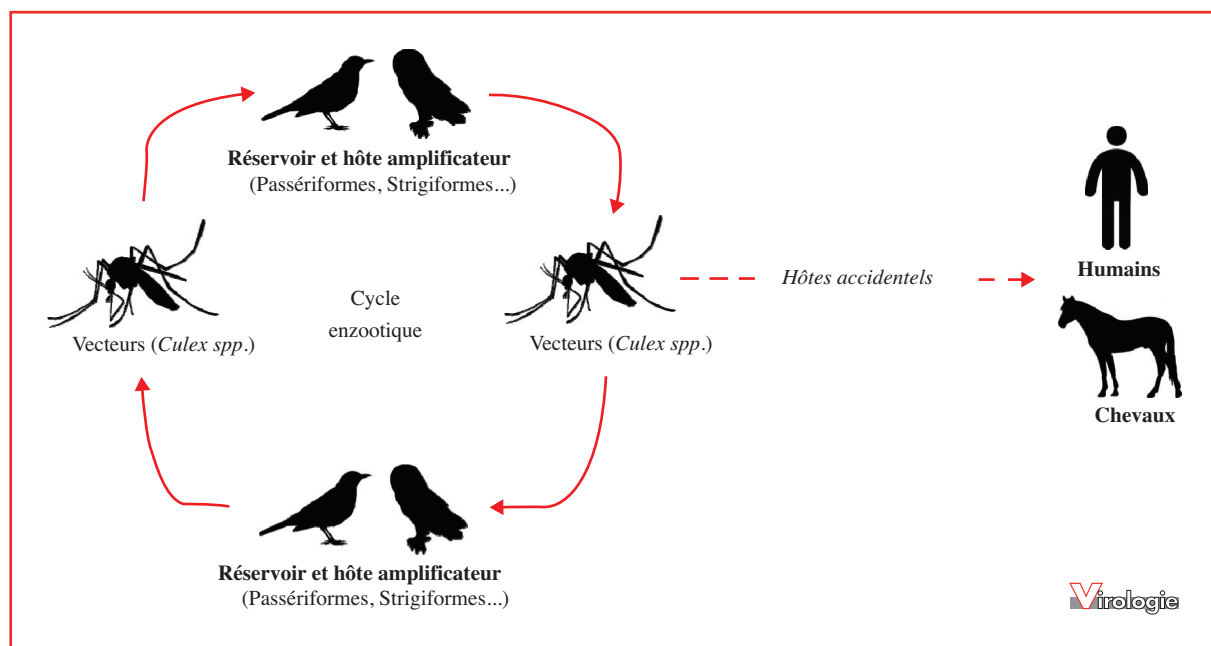


Figure 1. Cycle de transmission du virus du Nil occidental.

plus efficace et prolongée du virus dans ce type d'échantillon. Appartenant au séro-complexe du JEV, le WNV présente une réactivité sérologique croisée avec les virus de ce groupe, dont le virus Usutu. Ce dernier se propage également largement en Europe, de façon concomitante au WNV dont il est très proche [12], ce qui représente une gageure pour le diagnostic différentiel des deux virus [12-15]. Ainsi, en plus de la détection d'anticorps IgM ou IgG anti-WNV par ELISA [16], un test de séro-neutralisation reste nécessaire, afin de minimiser le risque de réactions croisées, sans toutefois l'exclure totalement. Dans les régions françaises considérées à risque, ces tests de séro-neutralisation sont effectués par le Centre national de référence (CNR) des arboviroses localisé au sein de l'Institut de recherche biomédicale des armées à Marseille. En outre, il apparaît que la présence préalable de certains anticorps, dirigés contre le virus Usutu, peut affecter la réponse humorale des patients infectés par la suite par le WNV avec la présence d'une réponse IgG mais l'absence de réponse IgM [17, 18]. Afin de détecter le virus dans la fenêtre de temps de la virémie, différentes techniques de RT-PCR ont été décrites. Elles ont l'avantage d'être peu coûteuses et faciles à mettre en place. Elles sont soit spécifiques du WNV en ciblant la région codant NS5, soit développées dans le cadre d'une approche pan-*Flavivirus* qui permet la détection d'un large échantillon de *Flavivirus* mais qui nécessite la confirmation des cas positifs par RT-PCR spécifique des différents *Flavivirus* recherchés [19].

Bien que la première épidémie autochtone de WNV en Europe ait été documentée en Camargue en 1962 [20], peu de cas équins et humains étaient décrits chaque année jusqu'en 2018, contrairement à d'autres zones géographiques où ce virus circule de façon plus régulière, notamment en Amérique du Nord. Les premières épidémies humaines majeures ont eu lieu en 1996 en Roumanie (393 cas humains dont 17 morts) et en 1999 en Russie (183 cas dont 40 morts) [21]. Il est à noter que le WNV est classé en plusieurs lignées génétiques distinctes, dont les lignées majoritaires sont les lignées 1 et 2. Or, jusqu'en 2004, seules des souches de la lignée 1 étaient à l'origine des cas humains et équins sporadiques observés en Europe. En Hongrie, sont apparus les premiers cas d'infection humaine avec la lignée 2 [22], alors qu'elle circulait déjà préalablement en Europe dans l'avifaune sauvage. Par la suite, cette lignée s'est largement répandue en Europe centrale et dans la région méditerranéenne, provoquant des épidémies, plus importantes qu'auparavant, en Grèce [22] et en Europe centrale [22-25]. En outre, une autre souche de la lignée 2 est apparue dans le sud de la Russie en 2007, puis s'est diffusé en 2010 en Roumanie [26] ainsi qu'en Italie [27, 28]. En 2018, le WNV s'est plus largement répandu en Europe occidentale, provoquant la plus grande épidémie jamais répertoriée sur le continent européen. Ainsi, d'après le Centre européen de contrôle et de prévention infectieux (ECDC), 2083 cas humains autochtones confirmés ont été déclarés, dont 181 décès dans une douzaine de pays européens incluant la France (les pays les plus touchés étant :

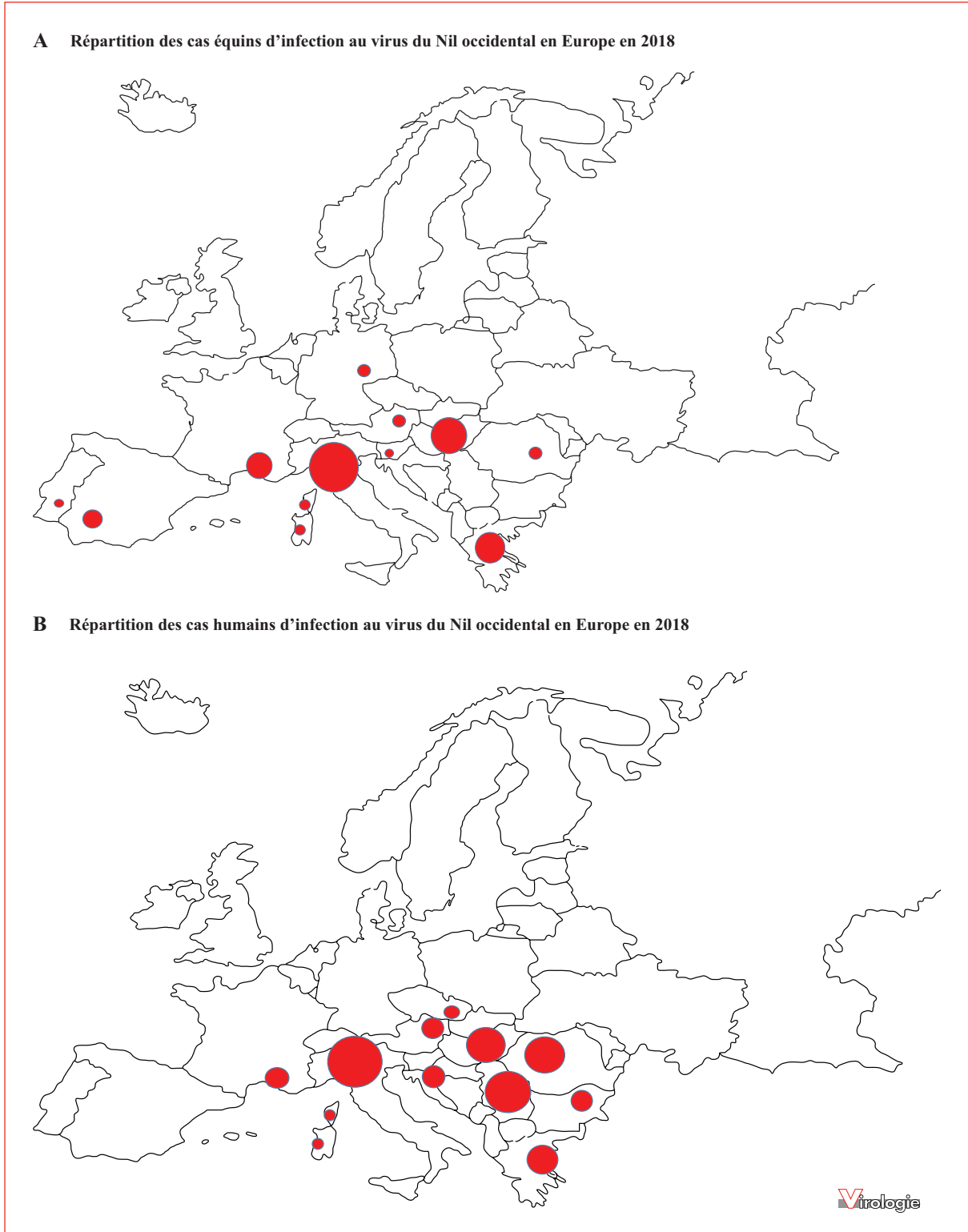


Figure 2. Répartition des cas équins (A) et humains (B) d'infection par le virus du Nil occidental en Europe en 2018.

Tableau 1 Cas d'infection et de décès humains associés au virus du Nil occidental en Europe en 2018.

Pays	Infections humaines (n= 2 083)	Dont décès (n= 181)
Italie	576	46
Serbie	415	35
Grèce	311	47
Roumanie	277	43
Hongrie	215	1
Israël	128	0
Croatie	53	0
France	27	0
Turquie	23	3
Autriche	20	0
Bulgarie	15	2
Kosovo	14	3
République tchèque	5	1
Slovénie	3	0
Chypre	1	0

Italie, Serbie, Grèce, Roumanie, Hongrie. . .) (tableau 1) [29]. Cette épidémie a totalisé plus d'individus touchés que le cumul des dix années précédentes dans toute l'Europe selon l'ECDC [30]. La Bulgarie, la France et l'Italie sont les pays ayant comptabilisé la plus forte progression de cas répertoriés par rapport à 2017. De plus, le premier cas d'infection a été enregistré plus tôt que lors des saisons précédentes, à la fin du mois de juin, tout comme le dernier cas l'a été plus tard (fin novembre) [29]. Cependant, le taux de décès parmi les cas symptomatiques est similaire aux années précédentes (9 % en 2018 comparé à 11 % en 2017 et 9 % en 2016). La proportion de formes neuro-invasives parmi les cas symptomatiques est aussi restée stable (68 % des cas en 2018 contre 73 % en 2017 et 65 % des cas en 2016) [29]. Concernant les cas de WNV équin, 285 cas ont été répertoriés en 2018 contre 127 en 2017, soit une augmentation totale de près de 30 % [29]. L'Italie (149 cas équin), la Hongrie (91), la Grèce (15) et la France (13) sont les pays les plus touchés. Un recoupe-ment géographique des cas peut donc être observé entre la répartition des infections humaines et équin en Europe (figure 2). Il est à noter que, de façon générale, les infections équin précèdent les infections humaines à WNV. Ces données suggèrent non seulement une propagation géographique continue du virus, mais également la colonisation de nouvelles niches écologiques. Il est intéressant de souligner que, dans presque tous les pays, les cas ont été observés dans des aires proches de zones humides,

telles que le delta du Pô en Italie ou le delta du fleuve Axios en Grèce, proche de Salonique. Ces zones attirent les oiseaux migrateurs, ainsi que d'abondantes populations de moustiques, multipliant ainsi les risques de transmission à l'homme.

La propagation du WNV est une préoccupation à la fois pour la santé publique et pour la médecine vétérinaire aux États-Unis depuis environ deux décennies et concerne désormais l'Europe de façon plus marquée. Face à cette problématique, la plupart des pays exposés ont mis en place des réseaux de surveillance nationaux afin d'améliorer la qualité des données épidémiologiques disponibles. L'épidémie 2018 du WNV sur le continent européen illustre donc l'importance d'une surveillance impliquant tous les acteurs du cycle viral [30]. Bien qu'il existe des vaccins déjà commercialisés et efficaces chez les chevaux, le WNV reste cependant une menace non négligeable pour ces animaux, notamment en raison d'une couverture vaccinale insuffisante [31, 32]. Aucun traitement curatif ni aucun vaccin ne sont actuellement disponibles pour l'humain, pour lequel seuls la protection contre les vecteurs et le dépistage systématique des produits sanguins et organes permettent de réduire la transmission virale [33]. Par conséquent, il est nécessaire de poursuivre et de renforcer la surveillance de la circulation du WNV au niveau européen [34]. En France, celle-ci repose notamment sur un réseau de surveillance vectorielle avec la mise en place de pièges à moustiques par l'Entente interdépartementale de démositication de Méditerranée (EID) au sein de programmes à l'échelle nationale et locale. De même, pour limiter la diffusion des populations de moustiques potentiellement infectées, une démositication a lieu chaque année dans certaines régions européennes. Cependant, ces épan-dages d'insecticides peuvent parfois générer de nombreuses résistances chez les moustiques, ce qui réduit leur efficacité. Afin de limiter le développement des larves de moustique, il est également recommandé de vider tous les récipients d'eau stagnante. Enfin, les populations à risque sont encouragées à utiliser des répulsifs adaptés et à porter des vêtements couvrants. Les oiseaux, réservoirs du WNV, représentent un autre axe de surveillance majeur. La surveillance de l'avifaune, et plus particulièrement des espèces sensibles à l'infection comme les corvidés et les passe-reaux (espèces sentinelles), permet d'alerter d'un risque sérieux d'épidémies à venir. Le réseau de surveillance épi-démiologique des oiseaux et mammifères sauvages Sagir, mis en place par l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) et la Fédération nationale des chasseurs (FNC), en est l'acteur le plus important au côté de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) qui participe à la surveillance et au diagnostic dans l'avifaune locale [35]. La surveillance équine repose, quant à elle, sur un suivi

de la part des vétérinaires dans les départements à risque, ainsi que sur les recommandations et analyses sérologiques régulières effectuées par le Réseau d'épidémiologie-surveillance en pathologie équine (Respe) et l'Anses [36, 37]. Enfin, concernant le versant humain, en France, le CNR des arboviroses répertorie et analyse les cas d'infection humaine par le biais d'une surveillance saisonnière par les centres hospitaliers universitaires des régions concernées. Celle-ci s'effectue du 1^{er} juin au 31 octobre de chaque année, plus particulièrement dans les zones à risque, comme la Camargue et les départements bordant la mer Méditerranée. Malgré ces systèmes de surveillance, les épidémies restent largement imprévisibles aussi bien dans le temps que dans l'espace. Par ailleurs, la problématique de l'extension du WNV ne se limite pas à l'Europe, avec notamment une augmentation importante du nombre de cas au Canada en 2018 [38-40]. Ainsi, une meilleure compréhension de la biologie globale du WNV, de son adaptation aux différents hôtes et environnements, une amélioration de sa détection et un renforcement de la surveillance de sa circulation dans l'environnement sont nécessaires afin de développer des actions préventives visant à réduire et anticiper le risque épidémique.

Remerciements. Ce travail a bénéficié d'une aide du LabexEpiGenMed, au titre du programme « Investissements d'avenir », référence ANR-10-LABX-12-01.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet* 2017 ; 390 : 2099-109.
- Foulongne V, Clé M, Gutierrez S, Perre PV, Salinas S, Simonin Y. Le virus Usutu : soyons vigilants. *Virologie* 2019 ; 22 : 4.
- Clé M, Salinas S, Lecollinet S, et al. Usutu virus: a new threat? *Epidemiol Infect* 2019 ; 147 : e232.
- Paz S. Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015 ; 370 : 20130561.
- Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1236-45.
- Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile Virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2196-203.
- Blázquez A-B, Sáiz J-C. West Nile virus (WNV) transmission routes in the murine model: intrauterine, by breastfeeding and after cannibal ingestion. *Virus Res* 2010 ; 151 : 240-3.
- Kelley RE, Berger JR, Kelley BP. West Nile virus meningo-encephalitis: possible sexual transmission. *J La State Med Soc* 2016 ; 168 : 21-2.
- Nagy A, Bán E, Nagy O, et al. Detection and sequencing of West Nile virus RNA from human urine and serum samples during the 2014 seasonal period. *Arch Virol* 2016 ; 161 : 1797-806.
- Tonry JH, Brown CB, Cropp CB, et al. West Nile virus detection in urine. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 3.
- Siirin M, Tesh RB, Da Rosa APAT, Xiao S-Y, Tonry JH, Chen H. Persistent shedding of West Nile virus in urine of experimentally infected hamsters. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; 72 : 320-4.
- Nikolay B. A review of West Nile and Usutu virus co-circulation in Europe: how much do transmission cycles overlap? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015 ; 109 : 609-18.
- Beck C, Jimenez-Clavero MA, Leblond A, et al. Flaviviruses in Europe: complex circulation patterns and their consequences for the diagnosis and control of West Nile disease. *Int J Environ Res Public Health* 2013 ; 10 : 6049-83.
- Nagy A, Mezei E, Nagy O, et al. Extraordinary increase in West Nile virus cases and first confirmed human Usutu virus infection in Hungary, 2018. *Euro Surveill* 2019 ; 24 : 28.
- Cadar D, Maier P, Müller S, et al. Blood donor screening for West Nile virus (WNV) revealed acute Usutu virus (USUV) infection, Germany, September 2016. *Euro Surveill* 2017 ; 22 : 14.
- Chianese A, Stelitano D, Astorri R, et al. West Nile virus: an overview of current information. *Transl Med Rep* 2019 ; 3 : 1.
- Sinigaglia A, Pacenti M, Martello T, Pagni S, Franchin E, Barzon L. West Nile virus infection in individuals with pre-existing Usutu virus immunity, northern Italy, 2018. *Euro Surveill* 2019 ; 24 : 21.
- Blázquez A-B, Escribano-Romero E, Martín-Acebes MA, Petrovic T, Saiz J-C. Limited susceptibility of mice to Usutu virus (USUV) infection and induction of flavivirus cross-protective immunity. *Virology* 2015 ; 482 : 67-71.
- Vina-Rodriguez A, Sachse K, Ziegler U, et al. A novel pan-Flavivirus detection and identification assay based on RT-qPCR and microarray. *Biomed Res Int* 2017 ; 2017 : 1-12.
- Joubert L, Oudar J, Hannoun C, et al. Epidemiology of the West Nile virus: study of a focus in Camargue. IV. Meningo-encephalomyelitis of the horse. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1970 ; 118 : 239-47.
- Tsai T, Popovici F, Cernescu C, Campbell G, Nedelcu N. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998 ; 352 : 767-71.
- Bakonyi T, Ivanics E, Erdélyi K, et al. Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, Central Europe. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 618-23.
- Kutasi O, Bakonyi T, Lecollinet S, et al. Equine encephalomyelitis outbreak caused by a genetic lineage 2 West Nile virus in Hungary. *J Vet Intern Med* 2011 ; 25 : 586-891.
- Popović N, Milošević B, Urošević A, et al. Outbreak of West Nile virus infection among humans in Serbia, August to October 2012. *Euro Surveill* 2013 ; 18 : 20613.
- Bakonyi T, Ferenczi E, Erdélyi K, et al. Explosive spread of a neuroinvasive lineage 2 West Nile virus in Central Europe, 2008/2009. *Vet Microbiol* 2013 ; 165 : 61-70.
- Sirbu A, Nicolescu G, Pistol A. Outbreak of West Nile virus infection in humans, Romania, July to October 2010. *Euro Surveill* 2011 ; 16 : 5.
- Savini G, Capelli G, Monaco F, et al. Evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in Northern Italy. *Vet Microbiol* 2012 ; 158 : 267-73.
- Barzon L, Pacenti M, Franchin E, et al. Large human outbreak of West Nile virus infection in north-eastern Italy in 2012. *Viruses* 2013 ; 5 : 2825-39.

29. European Centre for Disease Prevention and Control. *Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018*. European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. Disponible sur : <http://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018> [en ligne].
30. European Centre for Disease Prevention and Control. *West Nile fever in Europe in 2018*. European Centre for Disease Prevention and Control, 2018 [en ligne].
31. Dayan G, Pugachev K, Bevilacqua J, Lang J, Monath T. Preclinical and clinical development of a YFV 17 D-based chimeric vaccine against West Nile virus. *Viruses* 2013 ; 5 : 3048-70.
32. Ng T, Hathaway D, Jennings N, Champ D, Chiang YW, Chu HJ. Equine vaccine for West Nile virus. *Dev Biol (Basel)* 2003 ; 114 : 221-7.
33. Pisani G, Cristiano K, Pupella S, Liunbruno GM. West Nile virus in Europe and safety of blood transfusion. *Transfus Med Hemother* 2016 ; 43 : 158-67.
34. Engler O, Savini G, Papa A, *et al.* European surveillance for West Nile virus in mosquito populations. *Int J Environ Res Public Health* 2013 ; 10 : 4869-95.
35. *Oncfs - réseau SAGIR*. Disponible sur : <http://www.oncfs.gouv.fr/Reseau-SAGIR-ru105> [en ligne].
36. Réseau d'épidémiologie-surveillance en pathologie équine (Respe). *Fièvre de West-Nile*. Respe, 2019. Disponible sur : <https://respe.net/maladie-equine/maladies-reglementees/fievre-de-west-nile/> [en ligne].
37. Bahuon C, Marcillaud-Pitel C, Bournez L, *et al.* West Nile virus epizootics in the Camargue (France) in 2015 and reinforcement of surveillance and control networks. *Rev Sci Tech* 2016 ; 35 : 811-24.
38. ZS-ICI, Radio-Canada.ca. *2018, l'année où le plus de Québécois ont été infectés par le virus du Nil*. Radio-Canada.ca. Disponible sur : <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1186247/maladie-moustique-quebec-infection-virus-nil-occidental> [en ligne].
39. ZS-ICI, Radio-Canada.ca. *Le Québec a connu un nombre record de cas d'infections au virus du Nil en 2018*. Radio-Canada.ca. Disponible sur : <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1200118/vno-occidental-sommet-quebec> [en ligne].
40. ZS-ICI, Radio-Canada.ca. *Virus du Nil occidental : risque accru en Alberta en raison du temps pluvieux*. Radio-Canada.ca. Disponible sur : <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1226238/moustique-virus-maladie-alberta> [en ligne].