



Institut des Sciences Vétérinaires
Blida

Université Saad Dahlab
Blida 1



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

***Étude bibliographique des
arboviroses zoonotiques
majeurs qui menacent l'Algérie***

Présenté par :

- Lydia BELLOUT
- Erast Mrosso ALOYCE

Devant le jury :

Président(e) :	Djerbouh Amel	MAA	ISV Blida
Examineur :	Medrouh Bachir	Doctorant	ISV Blida
Promoteur :	Lafri Ismail	MCA	ISV Blida

Année : 2019-2020

Résumé

Les arboviroses constituent un élément important de la pathologie virale, particulièrement dans les régions tropicales et intertropicales, impliquant une transmission par un arthropode vecteur (moustique, phlébotome, tique), beaucoup sont en recrudescence depuis une vingtaine d'années. Elles représentent un ensemble hétérogène de maladies dues à des virus appartenant à des familles différentes que l'on regroupe sous le nom générique d'arbovirus (arthropode-borne) à cause de leur transmission vectorisée (Gubler et al, 1996). Les moustiques, les moucherons (phlébotomes et culicoides) et les tiques sont les principaux vecteurs. Plus de 500 arbovirus sont répertoriés, dont environ 150 ont une importance médicale. Certaines arboviroses sont strictement animales, elles peuvent toucher le bétail et entraîner de graves crises économiques dans les pays en voie de développement. La plupart sont communes à l'homme et aux animaux et considérées comme des agents zoonotiques.

Mots clés: arbovirose, vecteurs, taxonomie, Culicidae, moustiques, *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Phlebotomus*, *Culicoides*, surveillance.

ملخص

تشكل عنصرا هاما من الأمراض الفيروسية، وبخاصة في المناطق المدارية والاسوائية، والتي تنطوي على انتقال المرض من خلال متجه المفصليّة (البعوض، ذبابة الرمل، وضع علامة ...)، والعديد منهم في الارتفاع على مدى السنوات العشرين الماضية. أنها تمثل مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تسببها الفيروسات التي تنتمي إلى عائلات مختلفة يتم تجميعها تحت اسم عام من arboviruses (التي تنقلها المفصليات) بسبب انتقال تنقلها لهم (غوبلر وآخرون، 1996). البعوض، البراغيث (ذبابة الرمل البعوضيات) والقراد هي ناقلات الرئيسي. يتم سرد أكثر من 500 arboviruses، منها حوالي 150 لها أهمية طبية. بعض arboviruses هي الحيوان بدقة، فإنها يمكن أن تؤثر على الماشية وتتسبب في أزمات اقتصادية حادة في البلدان النامية. الأكثر شيوعا هي للإنسان والحيوان وكلاء الحيوانية النظر فيها. الكلمات الرئيسية: الفيروسات المنقولة بالمفصليات، ناقلات، والتصنيف، والبعوض البعوضيات، الزاعجة، الكيولكس، الأنوفيلة، الفاصدة والمراقبة البعوضيات.

Abstract

Arboviruses are an important element of viral pathology, particularly in tropical and subtropical regions, involving transmission by an arthropod vector (mosquito, sandfly, tick...); many are on the rise over the past twenty years. They represent a heterogeneous group of diseases caused by viruses belonging to different families are grouped under the generic name of arboviruses (arthropod-borne) because of their vectored transmission (Gubler et al, 1996). Mosquitoes, midges (Culicoides sandflies) and ticks are the main vectors. More than 500 arboviruses are listed, of which about 150 have medical importance. Some arboviruses are strictly animal, they can affect cattle and cause severe economic crises in developing countries. Most are common to man and animals and considered zoonotic agents. Keywords: arbovirus, vectors, taxonomy, Culicidae mosquitoes, *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Phlebotomus*, *Culicoides* surveillance.

Remerciements

Avant toute chose, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donnée le courage, la patience et la force durant toutes ces années d'étude.

Je suis très reconnaissante à monsieur LAFRI Ismail, d'avoir accepté de diriger Notre travail, et pour ses encouragements et son soutien qui nous ont été une aide précieuse.

Je tiens également à exprimer ma gratitude aux membres du jury, qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail.

Je souhaite remercier ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite et à la bonne réalisation de ce travail. Qu'ils trouvent trace dans ce mémoire de notre profonde reconnaissance.

Bellout Lydia et Erast Mrosso Aloyce.

Dédicace

Ce modeste travail est dédié

A mes chers parents.

A la personne qui a tout donné et tout sacrifié pour me mettre là où je suis, celle qui a toujours été la bougie qui se fond pour éclairer mon Chemin, ma force et ma confidente, ma chère Maman ;

A mes très chers frères Sofiane, Mastanabal, mon petit Amar , et à toute ma famille ;

A ma sœur de cœur, avec qui j'ai vécu les meilleurs moments de ma vie, et grâce à qui je suis devenue une personne différente, celle qui m'a toujours poussé vers le meilleur, ma très chère amie adorée Zahia , et à toute sa famille ; ma deuxième famille ;" Ait Bouali " ;

A la meilleure des meilleurs, celle qui n'a jamais cessé de m'encourager et de croire en moi, Faina ;

A ma très chère amie, le plus bon cœur au monde Zaina qui a toujours été là pour moi ;

J'insiste à ne pas oublier de remercier mes très chers, Chawki, Amina, Rida, et Adel de m'avoir accompagné le long de la période de réalisation de ce travail par leurs aide, conseils, et encouragement.

A tous mes professeurs en primaire, en moyen, en secondaire, et en Enseignement supérieur ; et

A tous mes amis du groupe 3, et à toute personne qui a cru en moi...

Bellout Lydia

Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents qui ont consenti d'énormes sacrifices pour me voir réussir, pour l'initiation de la vie qu'ils m'ont donné ; mes grands parents, mes frères et sœurs et tous mes oncles et tantes, pour tous les conseils et encouragements qu'ils n'ont cessé de me prodiguer durant mon parcours étudiantin.

Et à toute ma famille ; ALOYCE, MAGRETH, MARK, MARTIN, ELLY et Aretas.

Je leur dois reconnaissance et gratitude.

Et à tous mes amis sans exception : LYDIA, COURAGE, WINNIE, JASMINE, ELYAS et AYOUB

Erast Mrosso ALoyce .

Table des matières

Partie bibliographique

Introduction générale.....	1
1. Généralités.....	3
1.1 Les maladies vectorielles.....	3
1.2 L'émergence des maladies.....	4
2. Les arboviroses.....	5
2.1 Définition des arboviroses.....	5
2.2 Classification.....	6
2.2.1 Les arboviroses animales majeures.....	8
3. Caractères virologiques.....	11
3.1. Homogénéité virologique.....	11
3.2. Hétérogénéité virologique.....	12
3.3. Caractères épidémiologiques.....	13
3.4. Physiopathologie des infections à arbovirus.....	14
3.5. Modalités du diagnostic biologique.....	15
4. Traitement.....	17
4.1. Prophylaxie.....	18
4.2. Surveillance des foyers d'endémie.....	18
4.3. Action sur les hôtes vertébrés.	18
4.4. Action sur les arthropodes vecteurs.	19
4.5. Protection de la population humaine réceptive.....	19
5. Etudes de quelques arboviroses zoonotiques.....	20
5.1 Virus West Nile.....	20
5.2 Epidémiologie.....	20

5.3. Description du virus	24
5.4. Les oiseaux, réservoirs naturels du virus	25
5.5. Les moustiques, vecteurs du virus	26
6.Symptomatologie.....	27
6.1. Chez l'homme.....	27
6.2. Chez les animaux.....	27
6.3. Dans les chevaux.....	27
6.4. Chez les oiseaux.....	27
6.5. Autres mammifères	28
7. Diagnostic.....	28
7.1. Traitement et Prévention.....	29
8. Conclusion.....	30
9. La Fièvre de la Vallée du Rift.....	30
9.1. Epidémiologie.....	31
9.1.1. Symptomatologie.....	33
9.1.2. La maladie chez l'Homme	33
9.1.3. La maladie chez l'animal	34
9.1.4. Le diagnostic de la FVR	34
9.1.5. Prévention.....	35
10. Conclusion.....	36
11. Références Bibliographiques.....	37

Liste de tables

Tableau 1: Les arboviroses d'intérêt vétérinaire.....	9
Tableau 2: Virus officiellement enregistrés associés des arthropodes.....	12

Liste des figures

Figure 1: Schéma de la transmission d'une maladie vectorielle.....	4
Figure 1.1: Répartition mondiale des principaux arboviroses.....	6
Figure 1.2: Cinétique des anticorps M et G lors d'une infection primaire (A) et lors d'une infection secondaire par le DENV (B).	15
Figure 1.3: Modèle d'immunopathogenèse des fuites plasmatiques lors de dengue hémorragique fébrile (forme la plus grave).....	16
Figure 1.4 Distribution géographique des différentes lignées du VWN.....	22
Figure 1.5 Cycle enzootique de transmission du virus West Nile entre oiseaux (passeriformes) / moustiques (Culex spp) (ombrage vert).....	23
Figure 1.6 Organisation du génome du virus West Nile et la composition du virion.....	25
Figure 1.7 Schéma général de l'épidémiologie de la fièvre de la vallée du Rift.....	32

Liste des abréviations

Ac:Anticorps

Ag:Antigène

ELISA:Enzyme linked immuno-sorbent Assay

V.W. N: West Nile

Mm:Millimètre

OMS : Organisation mondiale de la santé

OIE : Organisation international de l'épizootie

DEN : Dengue

DHF : Dengue fébrile hémorragique

CDC : Center for disease control and prevetion

FVR : Fièvre de la Vallée du Rift

OVF : Office vétérinaire fédéral

IF : Immuno-florescence

INTRODUCTION

La Terre est présentement en train de subir un phénomène appelé le changement global, impliquant entre autre le réchauffement global de la planète amorcé il y a 300 ans. Le climat global a subi une hausse d'environ 0,6 °C durant le dernier siècle avec deux périodes de réchauffement, soit entre 1910 et 1945 et de 1976 à aujourd'hui. (Walter et al, 2002)

Les maladies transmises par vecteur semblent particulièrement affectées par la hausse de température moyenne de certaines régions. Des exemples connus, dont la maladie de Lyme qui implique une tique et l'encéphalite causée par le virus du Nil occidental qui implique un moustique, seront survolés pour mieux illustrer la problématique. (Brower et al, 2001).

Ce sont sans doute les changements démographiques et sociaux actuels qui sont les principaux responsables de la résurgence des maladies infectieuses en général et vectorielles en particulier (Gubler 2002 et Rodhain, 2003).

Parmi ces changements, on peut citer l'urbanisation rapide et anarchique des pays en voie de développement, les déplacements de populations liés aux conflits, la déforestation et la généralisation des échanges (Rodhain, 2003). De plus, la dégradation ou la disparition des structures de recherche ou de lutte dans le domaine des maladies vectorielles rend difficile la réaction à ces nouveaux défis (Hubalek, 2000). L'observation de larves de la filaire de Bancroft chez un moustique par (Manson) permet pour la première fois en 1877, d'impliquer les insectes dans la transmission des maladies. En un quart de siècle, les grands cycles vectoriels étaient établis, grâce aux travaux de Finlay sur la fièvre jaune en 1881, de Bruce sur la trypanosomose en 1895, de Ross sur le paludisme en 1897, de Bancroft sur la filaire en 1899, de Nicolle sur le typhus en 1909... (Rodhain et al, 1985). Les maladies vectorielles sont un des problèmes majeurs de santé publique à travers le monde. La maladie la plus répandue et la plus meurtrière est le paludisme, avec un à deux millions de morts par an. Les filarioses lymphatiques touchent 100 millions d'individus (Rodhain, 1985).

Pour cela, Le choix de l'étude sur les moustiques en particulier et sur les Nématocères d'une manière générale s'est fait à cause des méfaits considérables provoqués par les nombreuses

espèces qui jouent un rôle important en pathologie humaine et animale. Ils transmettent en tant que vecteurs des virus, des bactéries, des protozoaires et des héminthes (Callot et al, 1958).

Les maladies induites par ces micro-organismes sont notamment le paludisme, la fièvre jaune et d'autres arboviroses, la maladie du sommeil, les Leishmanioses, les filarioses.

L'organisation mondiale de la santé (OMS, 2010) estime par an à 300 millions de cas de paludisme clinique dans le monde dont 1.000.000 de décès. Pire ! 90% de ces décès surviennent en Afrique subsaharienne. Les responsables de l'OMS. Affirment que le paludisme tue 3 enfants africaines toutes les 30 secondes. Par ailleurs L'organisation mondiale de la santé (OMS, 2007) signale par an 100 millions d'infections dues à la dengue. Cette maladie progresse d'une manière inquiétante de par le monde à cause du nombre croissant de malades et des décès. Autre maladie ! La leishmaniose est endémique surtout dans la partie orientale de l'Afrique, où une forte augmentation du nombre de cas est observée. L'Algérie n'est pas épargnée où la Leishmaniose viscérale présente une incidence annuelle avoisine 0,61 cas pour 100 000 habitants (OMS .2010). Cette maladie est peu représentée certes en Algérie (contrairement à la leishmaniose cutanée qui est la maladie parasitaires numéro 1. Mais compte-tenu du réchauffement climatique en sera t-il encore ainsi dans les décennies à venir?

Parallèlement en santé vétérinaire, plusieurs arbovirus sont transmis aux bovins, ovins et caprins par des Cératopogonides et présentent une importance économique considérable. Le virus de la fièvre catarrhale (bluetongue) est un *Orbivirus* responsable d'une maladie des ruminants aussi bien sauvages que domestiques, en particulier du mouton chez lequel il entraîne une mortalité élevée (Rodhain et al, 1985).

PREMIERE PARTIE

1. GENERALITES

1.1 LES MALADIES VECTORIELLES

Les maladies à transmission vécérielle sont des maladies pour lesquelles l'agent pathogène (virus, bactérie ou parasite) est transmis d'un individu infecté (un hôte vertébré: homme ou animal) à un autre par l'intermédiaire d'un arthropode (insecte, tique) hématophage. Ces maladies, notamment les maladies humaines comme le paludisme ou la dengue, contribuent de façon majeure à l'impact global des maladies dans le monde (OMS, 2004). La production animale est également souvent sérieusement affectée par des maladies vécérielles comme la trypanosomose animale, la fièvre de la Vallée du Rift ou la fièvre catarrhale du mouton (OIE, 2003). Ces maladies ont ainsi des effets non seulement sur la santé mais également sur le développement socio-économique des pays touchés.

En effet, ces maladies sont particulièrement sensibles aux changements écologiques susceptibles de modifier l'aire de répartition de certains pathogènes et/ou vecteurs et de favoriser la propagation de la maladie. C'est le cas, par exemple, de l'émergence récente de la fièvre catarrhale ovine dans le bassin méditerranéen (Purse et al, 2005) ou de la fièvre du Nil occidental aux Etats-Unis (Glaser, 2004).

Ainsi, le contrôle des maladies vécérielles constitue aujourd'hui un enjeu majeur. Ce contrôle passe par la compréhension des mécanismes de transmission de la maladie, qui sont généralement complexes du fait du mode de transmission indirect des maladies à transmission vécérielle (figure 1) faisant intervenir de nombreux acteurs: plusieurs vecteurs impliqués dans le cycle de transmission, éventuellement plusieurs hôtes, ou la présence d'un réservoir (Rodhain et al, 1985).

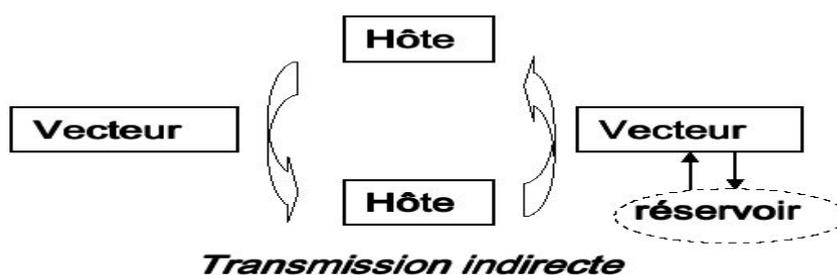


Figure 1: Schéma de la transmission d'une maladie vécérielle (Rodhain et al, 1985)

1.2 L'EMERGENCE

À la fin des années 1970 on a parlé « **de la fin des maladies infectieuses** ». Cet optimisme résultait des succès de la lutte contre les maladies infectieuses dus au développement de l'hygiène, l'assainissement de l'environnement, à l'avènement des anti-infectieux et des vaccins et programmes de vaccination, dont celui contre la variole a permis son éradication, et du progrès social (Reingold, 2000). Avec l'identification de nouveaux agents infectieux (Legionella, rotavirus, virus Ebola, virus Hantaan, Campylobacter, le prion...), l'apparition du Sida et sa diffusion planétaire, la progression de la résistance bactérienne aux antibiotiques; Le « **retour des maladies infectieuses** » a été prononcé.

Un rapport de l'Institute of Medicine « *Emerging Infections : microbial threats to health in the United States* » (Ledergerd et al, 1992) concluait que dorénavant les maladies infectieuses devaient être analysées comme un des éléments d'une dynamique complexe influencée, certes par les modifications et l'adaptation des agents infectieux mais tout autant par les modifications technologiques, environnementales, sociales et démographiques.

Les « Center for Disease Control and Prevention » américains ont alors développé un plan stratégique de lutte contre les infections émergentes en 1994 (US Dept of Health and Human Services; 1994) fondé sur la surveillance, l'alerte et la réponse, la recherche appliquée, la prévention et le contrôle et le renforcement des structures de santé publique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a ensuite initié un plan au niveau mondial fondé sur les mêmes principes (Heymann et al, 1998). À partir de ces deux initiatives, le concept des « **maladies infectieuses émergentes** » a diffusé très largement dans la communauté scientifique, médicale et de santé publique internationale, sans toutefois être toujours utilisé à bon escient.

« **L'émergence** » est l'état de ce qui émerge à savoir « **dépasse le niveau moyen, retient l'attention ou sort du lot...** ». En termes épidémiologiques il s'agit d'une maladie qui apparaît ou dont l'incidence augmente en un lieu donné (Morss et al, 1995).

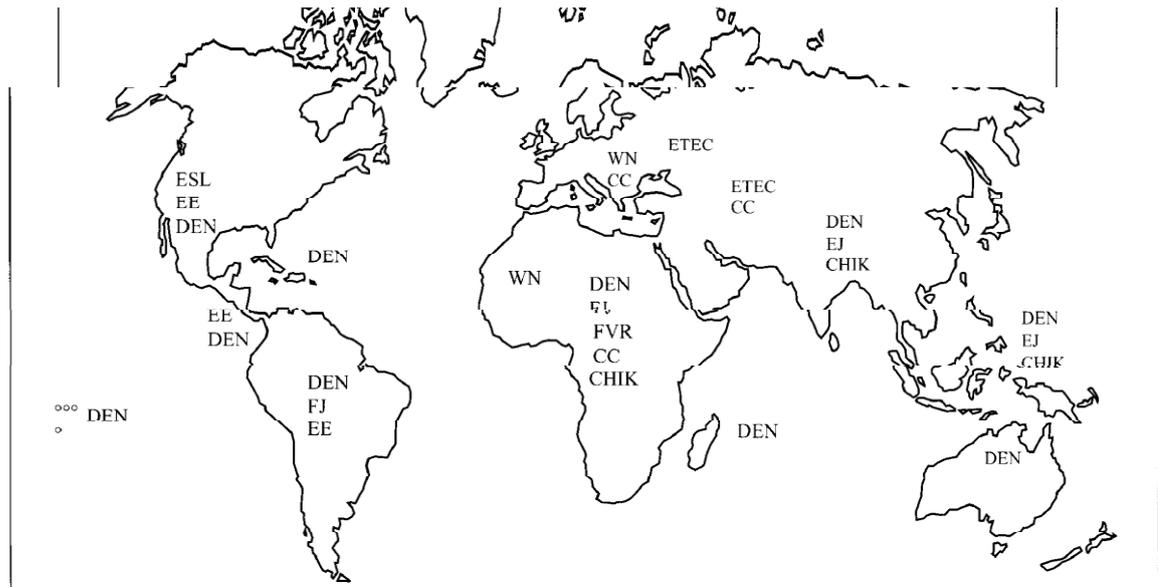
DEUXIEME PARTIE

2. LES ARBOVIROSES

2.1 DEFINITION :

Les arboviroses représentent un ensemble hétérogène de maladies dues à des virus de structures diverses infectant des vertèbres. Leur point commun est une transmission par des arthropodes hématophages, d'où le nom d'arbovirus (**arthropode borne virus**) (Gubler et al, 1996). Les moustiques, les phlébotomes et les tiques sont les principaux vecteurs (Tableau II). Plus de 500 arbovirus sont répertoriés, dont environ 150 ont une importance médicale (Tableau I). Certaines arboviroses sont strictement animales.

Elles peuvent toucher le bétail et entraîner de graves crises économiques dans les pays en voie de développement. La plupart sont communes à l'homme et aux animaux. Les mammifères constituent le réservoir principal des virus, la transmission à l'homme étant accidentelle. Soit l'homme s'introduit dans le foyer naturel et s'interpose dans le cycle zoonotique du fait de ses activités (chasse, travaux forestiers), soit le virus va à la rencontre de l'homme en empruntant des relais animés (arthropodes vecteurs, singes en quête de nourriture, oiseaux migrateurs) (Jouan et al, 1997). Les arboviroses sont cosmopolites, touchant tous les continents mais surtout les zones tropicales (Fig 2) (Gubler et al, 1996)



CC : Crimée-Congo ; CHIK : Chikungunya ; DEN : dengue ; EE : encéphalites équinées EJ : encéphalite japonaise ; ESL : encéphalite Saint Louis ; ETEC : encéphalite à tiques d'Europe centrale FJ : fièvre jaune ; FVR : fièvre de la vallée du Rift ; WN : West Nile

Figure 1.1: Répartition mondiale des principaux arbovirus (Gubler et al, 1996)

2.2. CLASSIFICATION

Avant 1930, on n'avait isolé qu'une demi-douzaine d'arbovirus, dont 4 en Afrique (*Bluetongue*, *African swine fever*, *Nairobi sheep disease* et *virus amaril*), 1 seul en Europe (*Louping ill*) et 1 aux États-Unis (*Vésiculovirus*). Après 1930, les études se multiplièrent, favorisées par l'approfondissement de nos connaissances et l'intérêt porté à ce complexe original de virus, surtout après la deuxième guerre mondiale. En 1940, la liste ne s'était allongée que d'une dizaine de virus. Entre 1950 et 1979, environ 460 nouveaux virus sont entrés dans le catalogue, 34 entre 1980 et 1989 et 3 seulement par la suite. Depuis 1980, et surtout depuis 1990, l'intérêt – donc les crédits – a beaucoup diminué et le nombre d'arbovirus connu reste stable, autour de 530 ou 540. (Casals 1957, Clarke 1958).

En fait, tous les virus qui figurent dans le « catalogue » ne sont pas des arbovirus (Tableau I). En toute rigueur, un virus ne peut être classé parmi les arbovirus que si l'on a démontré que le mode habituel de transmission implique un arthropode hématophage. Certes, dans certains cas, d'autres mécanismes peuvent intervenir: ingestion de lait cru (encéphalite d'Europe centrale, due

à un Flavivirus transmis par tiques), sang frais, aérosols. On a ainsi pu observer exceptionnellement, dans les conditions naturelles, une contamination en l'absence d'arthropode vecteur: contamination au laboratoire (aérosols, piqûre), infection iatrogène (transfusion de sang infectieux), contact direct avec des organes ou sécrétions d'animaux infectés: rat musqué pour la fièvre hémorragique d'Omsk (**Flavivirus**) ; avortats de brebis dans le cas de la fièvre de la vallée du Rift (**Phlebovirus**) (Verani et al ,1995). Ces exceptions ne contredisent pas la règle du rôle prédominant de l'arthropode vecteur : développement du virus dans l'organisme de l'arthropode, avec passage dans le tube digestif puis dans les glandes salivaires.

La première classification était sérologique. Elle a été exposée par (Casals, 1957):

- Groupes A, B, C, *California*, *Bunyamwera*... ;
- Sous-groupes ou complexes, tels les virus de la dengue ;
- Groupe d'attente, de virus « non groupés » ou sans position taxinomique bien établie (une douzaine en tout).

Les « supergroupes » (supergroupe *Bunyamwera*, des fièvres à phlébotomes, etc.) sont aujourd'hui considérés comme des genres.

La classification actuelle est virologique. Près des 2/3 des arbovirus appartiennent à 3 familles qui sont constituées en majorité, mais pas exclusivement, par des arbovirus :

- *Togaviridae* (ancien groupe sérologique A de Casals) : 28 virus, dont 17 pathogènes pour l'homme ;
- *Flaviviridae* (ancien groupe B) : 68 virus, dont 38 pathogènes pour l'homme ;
- *Bunyaviridae* (4 genres: *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus*, *Hantavirus*): 252 virus, dont 64 pathogènes pour l'homme.

Une proportion notable (27,8 %) appartient à 2 autres familles :

- Reoviridae (*Orbivirus*, *Coltivirus*) : 77 virus, dont 6 pathogènes pour l'homme
- Rhabdoviridae (*Vésiculovirus*, *Lyssavirus*) : 71 virus, dont 6 pathogènes pour l'homme.

Le reste (moins de 6 %) se répartit entre d'autres familles, d'intérêt limité.

Les critères de reconnaissance d'un arbovirus sont donc stricts (Tableau II) : l'arbovirus doit avoir été isolé à la fois chez un arthropode et un vertébré ; et on doit avoir expérimentalement établi la transmission active de l'arthropode au vertébré.

De nombreux virus peuvent être hébergés par la plupart des arthropodes (entérovirus chez les mouches), mais ils ne sont jamais transmis activement (Burke et al, 2001).

2.2.1. LES ARBOVIROSES ANIMALES MAJEURES

On regroupe sous le vocable d'arboviroses d'intérêt vétérinaire, les arboviroses qui entraînent des pertes économiques plus ou moins importantes chez les animaux domestiques.

Les arboviroses, souvent graves pour l'homme, dans lesquelles des animaux sauvages (primates, rongeurs) interviennent en tant que réservoirs, telles la fièvre jaune, les dengues ou encore la fièvre à tiques du Colorado, mais qui sont sans conséquence sur les animaux de rente. (Tableau 1):

Tableau I: Les arboviroses d'intérêt vétérinaire. (Abgueguen et al, 2000)

Maladie	Virus	Espèces sensibles	Espèces réservoirs
Groupe I - Arboviroses exclusivement animales (pas d'infection humaine ou rare)			
<i>Reoviridae</i>			
<i>Orbivirus</i>			
Fièvre catarrhale du mouton	24 sérotypes	Ovins	Bovins, ruminants sauvages
Péste équine	9 sérotypes	Cheval	Equidés sauvages
Epizootic haemorrhagic disease of deer	10 sérotypes	Bovins	Ruminants sauvages?
Encéphalose équine	9 sérotypes	Cheval	
<i>Rhabdoviridae</i>			
Fièvre des 3 jours		Bovins, buffles domestiques	Ruminants sauvages?
<i>Bunyaviridae</i>			
Maladie du mouton de Nairobi	<i>Nairovirus</i>	Ovins	Tiques
Maladie d'Akabane	<i>Bunyavirus</i>	Bovins	Ruminants domestiques
<i>Flaviviridae</i>			
Maladie de Wesselsbron		Ovins, ruminants domestiques	Moustiques?
Non classé			
Peste porcine africaine		Porcs	Suidés sauvages
Groupe II - Arboviroses communes à l'homme et à l'animal (pas de rôle de l'animal dans l'épidémiologie)			
<i>Togaviridae</i>			
<i>Alphavirus</i>			

Encéphalites équine de l'Est	Cheval, faisans	Oiseaux
Encéphalites équine de l'Ouest	Cheval	Oiseaux
<i>Flaviviridae</i>		
Encéphalite West- Nile	Cheval (mouton)	Oiseaux
<i>Groupe III - Arboviroses avec rôle épidémiologique de l'animal domestique</i>		
<i>Bunyaviridae</i>		
<i>Phlebovirus</i>		
Fièvre de la vallée du Rift	Animaux domestiques	Rongeurs? Moustiques?
<i>Flaviviridae</i>		
Encéphalite japonaise	Porcs (cheval)	Oiseaux
Louping ill	Mouton	Mouton, tique

TROISIEME PARTIE

3. Caractères virologiques

3.1. Homogénéité virologique

Hormis les Rhabdoviridés, les *Arbovirus* sont des virus de petite taille (le plus souvent entre 25- 00 nm), enveloppés: ils sont constitués d'une capsidie généralement icosaédrique, entourée d'une enveloppe de nature glycoprotéique. De ce fait, ils sont sensibles à l'éther, au chloroforme, au désoxycholate de sodium. Il convient surtout de retenir que l'acide nucléique constituant leur génome est toujours un acide ribonucléique (ARN), parfois subdivisé en plusieurs segments. Ils se répliquent dans le cytoplasme des cellules infectées. Une autre propriété importante est leur sensibilité à la chaleur, ce qui en fait des virus très fragiles (sauf de rares exceptions), très vite inactivés lorsqu'ils ne sont plus hébergés dans une cellule vivante.

Pour les conserver au laboratoire ou dans un prélèvement, il convient donc de les maintenir à très basse température, à un PH déterminé, en présence d'un cryoprotecteur. (Le virus est sensible à la chaleur. Il peut être conservé dans un congélateur à basse température à (-70 C°), dans la carboglace à (- 90 C°) ou dans l'azote liquide à (-196 C°). Il est hémagglutinant à un PH de 6,2 à 6,4. (Karabatos et al, 1985).

Au laboratoire, ils peuvent généralement être cultivés sur culture de cellules: fibroblastes de poulet, rein de singe, de chien, de hamster, de porc... ou, pour certains d'entre eux, sur des lignées cellulaires d'arthropodes (cellules de moustiques ou de tiques).

3.2. Hétérogénéité virologique

Hormis quelques rares exceptions, tous les **Arbovirus** connus appartiennent à cinq familles de virus (Tableau II):

Tableau II: Virus officiellement enregistrés associés des arthropodes

Famille	Genre
<i>Togaviridae</i>	Alphavirus (28 virus)
<i>Flaviviridae</i>	Flavivirus (68 virus)
<i>Bunyaviridae</i>	Bunyavirus (138 virus)
	Phlebovirus (43 virus)
	Nairovirus (24 virus)
	+ 41 virus non classés
<i>Reoviridae</i>	Orbivirus (69 virus)
	Coltivirus (2 virus)
	+ 6 virus non classés
<i>Rhabdoviridae</i>	Vesiculovirus (18 virus)
	Lyssavirus (16 virus)
	+ 36 virus non classés

(Rodhain, 2001)

Les *Togaviridae*: virions sphériques, à capsidie icosaédrique, enveloppés, d'un diamètre de 50 à 70 nm, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive. Parmi les trois genres que comprend cette famille, un seul, le genre *Alphavirus* est composé d'*Arbovirus* (28 virus). Il s'agit des *Arbovirus* du « groupe A » de l'ancienne.

Les *Flaviviridae*: virions sphériques, à capsidie icosaédrique, enveloppés, d'un diamètre de 40 à 50 nm, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive. Seul le genre *Flavivirus* comporte des virus transmis par arthropodes (68 virus). IL représente les *Arbovirus* du « groupe B » de l'ancienne classification de **Casals**.

Les Bunyaviridae: virions sphériques, enveloppés, d'un diamètre de 90 à 120 nm, à génome à ARN monocaténaire, trisegmenté (ce qui permet des réassortiments génétiques), de polarité négative. Au sein de cette grande famille, trois genres comprennent des **Arbovirus**: les *Bunyavirus* (138 virus), les *Phlebovirus* (43 virus), les *Nairovirus* (24 virus).

Les Reoviridae: virions sphériques, à capsidie icosaédrique, non enveloppés, d'un diamètre de 60 à 80 nm, à génome à ARN bicaténaire, linéaire, formé de dix (ou 12) segments. Deux genres nous intéressent ici: les genres *Orbivirus* (69 virus) et *Coltivirus* (deux virus).

Les Rhabdoviridae: virions en forme de « balle de fusil », enveloppés, mesurant environ 70 sur 180 nm, à nucléocapsidie à symétrie hélicoïdale, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité négative. Parmi les genres constituant cette famille, deux seulement comportent des *Arbovirus* : les genres *Vesiculovirus* (18 virus) et *Lyssavirus* (16 virus).

En outre, un grand nombre d'*Arbovirus*, encore trop mal connus, n'ont pu être classés avec certitude dans un genre donné ou même dans une famille ; ils demeurent donc « non classés » pour le moment. (Chippaux et al, 1993).

3.3. Caractères épidémiologiques

Les vertébrés impliqués dans les cycles épidémiologiques des *Arbovirus* sont généralement des mammifères ou des oiseaux, plus rarement des reptiles ou des amphibiens. Le plus souvent, l'homme n'est pas un hôte habituel. Il n'est infecté qu'accidentellement : presque toutes les arboviroses sont des zoonoses.

En raison du nombre et de la variété des vertébrés et des vecteurs impliqués, les cycles épidémiologiques naturels des **Arbovirus** sont généralement très complexes. Les modalités de leur fonctionnement sont évoquées plus loin. (Monath et al, 1988).

3.4. Physiopathologie des infections a arbovirus

La physiopathologie des arboviroses demeure encore mal connue à bien des égards.

À la suite de l'injection de salive virulente lors de la piqûre d'un arthropode infectant, le vertébré réceptif va développer une infection arbovirale. On observe d'abord une réplication du virus à proximité du point d'inoculation, puis dans les ganglions lymphatiques correspondants; cette première réplication entraîne, chez l'hôte vertébré habituel, l'existence d'une phase de virémie:

le virus est alors plus ou moins massivement présent dans le sang durant quelques jours, jusqu'à l'apparition des anticorps spécifiques.

Ceci, d'une part, est une condition indispensable pour le prélèvement du virus par un arthropode hématophage (que cette infection ait ou non, par la suite, une traduction clinique), d'autre part, elle permet la dissémination du virus dans l'organisme jusqu'aux organes-cibles. Suivant le tropisme du virus en cause, celui-ci peut alors être retrouvé non seulement dans les leucocytes, la moelle osseuse, la rate, mais aussi dans le tissu conjonctif, les fibres musculaires, les reins, le foie, le système nerveux central, les glandes endocrines, les glandes salivaires... Au niveau des organes ainsi infectés, la réplication virale à l'intérieur des cellules peut, si elle est suffisamment intense, aboutir à des lésions plus ou moins importantes ou étendues. (Monath et al , 1996)

On note, dès à présent, que tous les **arbovirus** présentent un certain neurotropisme. Chez l'homme, celui-ci ne se manifeste spontanément que dans certaines arboviroses, mais il est à la base de la première méthode d'isolement des **arbovirus**: l'inoculation intracérébrale au souriceau.

L'infection par un **arbovirus** entraîne, chez le vertébré, une réponse immune, à la fois humorale et cellulaire, relativement complexe.

Différents types d'anticorps, plus ou moins spécifiques, peuvent être décelés dans le sérum, parfois longtemps après la contamination. Certains d'entre eux sont neutralisants, tendant à s'opposer aux effets pathogènes (ou à la formation de plages en culture cellulaire).

Ces anticorps neutralisants sont ceux qui persistent le plus longtemps ; ils protègent contre une infection ultérieure par le même virus. La détection de ces divers types d'anticorps est à la base de différentes techniques de sérodiagnostic. (Albartch et al, 1968).

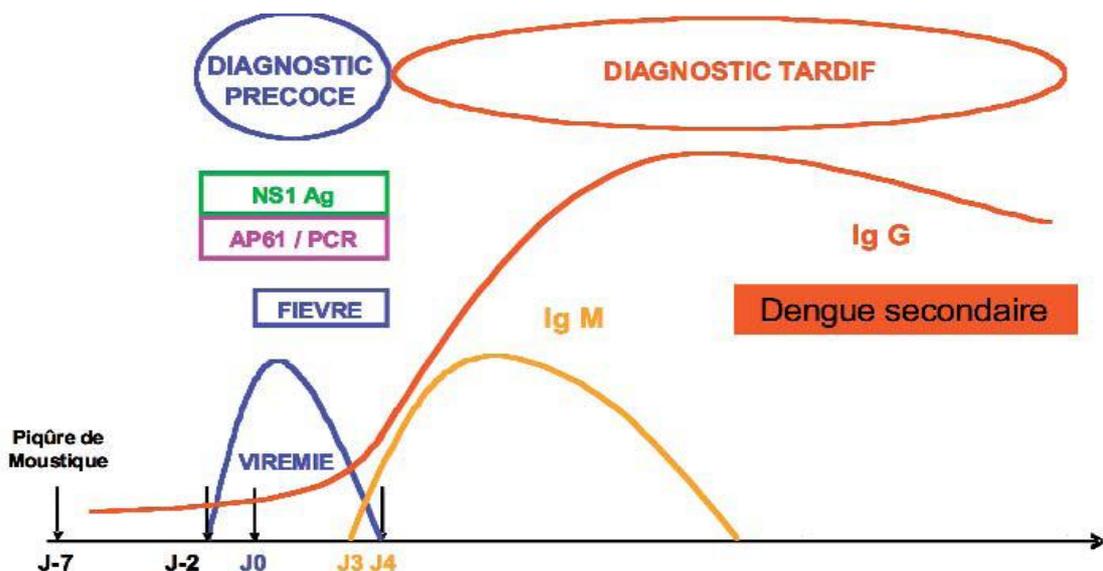


Figure 1.2: Cinétique des anticorps M et G lors d’une infection primaire (A) et lors d’une infection secondaire par le DENV (B). (Matheus et al, 2009)

Dans certains cas, notamment pour ce qui est de la dengue, on suppose que certains de ces anticorps pourraient, lors d’une infection ultérieure par un virus proche, faciliter l’infection secondaire de cellules-cibles, en particulier les monocytes sanguins, dont la destruction entraînerait la libération de médiateurs vasoactifs et de facteurs intervenant dans la coagulation, ce qui aboutirait à la survenue d’une maladie plus sévère comme des fièvres hémorragiques arboviroses (Monath et al , 1996). (Théorie de la « facilitation immunologique »).

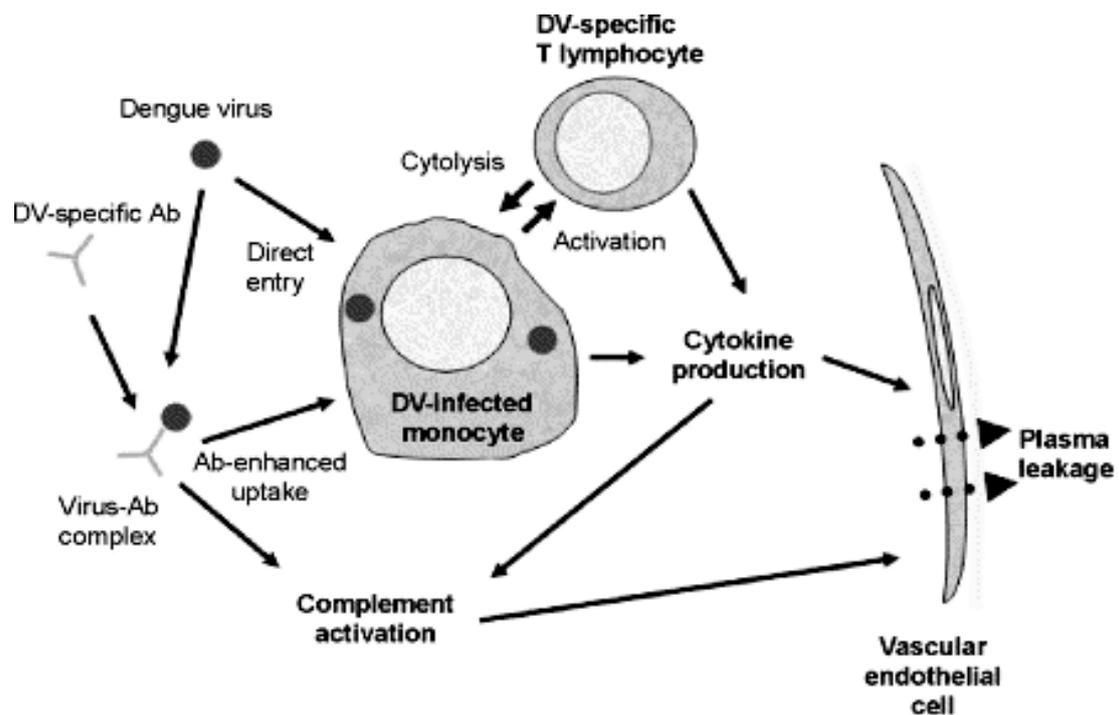


Figure 1.3 : Modèle d'immunopathogenèse des fuites plasmatiques lors de dengue hémorragique fébrile (forme la plus grave). Celles-ci seraient causées par l'effet de cytokines telles que l'interféron (INF) ou le Tumor Necrosis Factor (TNF), massivement relarguées suite à une réplication virale facilitée par l'ADE, et par l'activation du complément sur les cellules endothéliales (Rothman, 2003).

La survenue d'une immunité à médiation cellulaire est, quant à elle, à l'origine de réactions inflammatoires périvasculaires parfois intenses, en particulier au niveau du système nerveux central qui peut alors être le siège d'extravasation plasmatique et d'œdème dont les effets s'ajoutent à ceux de la destruction des cellules grises par la réplication virale.

3.5. Modalités du diagnostic biologique:

Il est bien évident que, si la clinique peut, et doit, faire suspecter une arbovirose devant l'un des tableaux évoqués, elle demeure totalement insuffisante, à elle seule, pour affirmer un tel diagnostic, en particulier devant un cas isolé, c'est-à-dire hors d'un contexte épidémique. Le diagnostic différentiel se pose, non seulement entre les différentes arboviroses, mais aussi et surtout avec, selon les cas, un accès palustre, une fièvre récurrente, une rickettsiose, une grippe ou une rougeole, parfois avec une hépatite virale, une fièvre hémorragique virale, une leptospirose, etc.

D'autre part, il convient de garder en mémoire, le caractère aigu d'une arbovirose, et la relative brièveté de l'incubation, jamais plus de 15 jours.

L'affirmation du diagnostic d'arbovirose et l'identification du virus responsable reposent donc obligatoirement sur un certain nombre d'examen biologiques indispensables.

Sans reprendre les analyses susceptibles de conforter une suspicion d'arbovirose (leucopénie, lymphocytose relative, thrombopénie, lymphorachie...), nous examinons ici les examens biologiques à mettre en oeuvre pour obtenir un diagnostic positif aussi précis et fiable que possible. Le diagnostic biologique en théorie, repose sur trois examens, en fonction du stade évolutif de l'affection. (Rodhain, 1983).

L'isolement du virus et son identification, ou la mise en évidence de traces du virus ou de son génome ; La mise en évidence d'anticorps sériques (sérodiagnostic) ;

Approche moléculaire ou par ELISA.

Si les deux premières catégories d'examen peuvent être utilisées pour toutes les arboviroses, la dernière, en revanche, n'a de réelle valeur que pour établir un diagnostic de fièvre jaune.

Cette rareté des laboratoires d'arbovirologie fait naître une difficulté supplémentaire, tenant à l'acheminement correct des prélèvements.

4. Traitement

Nous ne disposons actuellement d'aucune thérapeutique étiologique en matière d'arboviroses. Recours donc à des traitements symptomatiques (Monath, 1988).

Les syndromes encéphalitiques, nécessitent souvent l'hospitalisation en unité de soins intensifs : maintien de l'équilibre électrolytique, lutte contre l'oedème, administration d'antipyrétiques, d'anticonvulsivants, réhydratation... D'autre part, une physiothérapie appropriée peut diminuer l'ampleur des séquelles neurologiques. Par la suite, une rééducation fonctionnelle ou psychomotrice peut s'avérer utile. (Monath, 1988).

Quant aux fièvres hémorragiques, elles nécessitent surtout une surveillance soignée du volume circulatoire afin de prévenir, dans la mesure du possible, l'installation d'un état de choc hypovolémique; il convient également de lutter contre l'hypoxie et l'acidose.

En cas de manifestations hémorragiques sévères, des plaquettes ou des facteurs de coagulation sont souvent indiqués. On conçoit facilement que, dans la plupart des pays concernés, ces thérapeutiques lourdes et complexes ne peuvent malheureusement être appliquées à chaque patient, surtout en cas d'épidémie, la capacité des quelques services de réanimation existant étant alors rapidement dépassée. (Monath, 1988).

4.1. Prophylaxie :

S'appuie sur une évaluation correcte du risque épidémiologique. La première mesure, essentielle, consiste donc à délimiter les foyers et à assurer leur surveillance constante.

Suivant le type de cycle épidémiologique, on peut alors envisager une action au niveau des vertébrés réservoirs, ou des arthropodes vecteurs, dans le but d'interrompre la chaîne de transmission, pour pouvoir protéger la population humaine exposée. (Monath, 1988).

4.2. Surveillance des foyers d'endémie :

Cette surveillance permanente nécessite une parfaite connaissance du cycle épidémiologique du virus concerné et de l'écologie de chacun des éléments impliqués, afin d'évaluer l'intensité de leurs contacts. Ces mesures nécessitent l'intervention de spécialistes zoologiques (entomologistes, ornithologistes, mammalogistes, etc) (Monath, 1988).

4.3. Action sur les hôtes vertébrés :

Dans le cas de réservoirs sauvages, toute action est illusoire dans la mesure où ces animaux demeurent inaccessibles dans leur quasitotalité. Au contraire, lorsque le virus admet des animaux domestiques comme hôtes-relais ou amplificateurs, il faut protéger cette faune utile des agressions des vecteurs ou encore de la vacciner lorsqu'un vaccin est disponible.

4. 4. Action sur les arthropodes vecteurs :

Si la lutte antivectorielle est généralement impossible en ce qui concerne les vecteurs sauvages, on peut, en revanche, envisager le contrôle de certaines populations de vecteurs domestiques ou péri-domestiques, responsables de la transmission à l'homme.

4.5. Protection de la population humaine réceptive :

Une telle protection peut résulter soit d'actions au niveau du cycle de transmission, soit d'une immunisation. Il est en effet, possible, surtout dans le domaine des *Arbovirus* à moustiques, de diminuer le contact entre les vecteurs et la population humaine (utilisation de moustiquaires, de répulsifs, suppression de gîtes larvaires à proximité des villages ou dans les villes, climatisation des habitations). Quelques vaccins à usage humain sont disponibles, certains depuis longtemps : vaccin anti-amarile (fièvre jaune), vaccin contre l'encéphalite japonaise ou contre l'encéphalite à tiques par exemple. Il s'agit, suivant les cas, de vaccins tués (généralement inactivés par le formol) ou de souches virales atténuées. D'autres préparations vaccinales existent également pour l'immunisation des animaux domestiques. Malheureusement, l'emploi systématique de ces vaccins pour la protection de populations importantes se heurte généralement à de nombreuses difficultés techniques et surtout financières. Quelques vaccins ne sont pas d'usage courant, mais demeurent réservés à l'immunisation de personnes particulièrement exposées (personnel de laboratoires, épidémiologistes) (Flamand et al, 1992). Des résultats apparemment prometteurs ont été obtenus dans le domaine des sous-unités vaccinales (Toulou et al, 1992). On peut aussi introduire directement, à l'aide d'un vecteur viral, le gène de la protéine en question (Dubel, 1998).

5. ETUDES DE QUELQUES ARBOVIROSES ZONOTIQUES

5.1 Virus West Nile

Le virus West Nile, arbovirus de la famille des Flaviviridae, identifié pour la première fois en Ouganda en 1937, est un des plus anciens arbovirus reconnu comme pathogène pour l'homme. De 1937 à 1996, son domaine géographique est resté cantonné à l'ancien monde et pendant plus de 40 ans, il a été considéré comme un virus peu pathogène pour l'homme, à l'origine d'infections asymptomatiques ou cliniquement bénignes. Des premiers changements sont intervenus pendant les années 1990 quand furent observés dans plusieurs pays de l'ancien monde (Algérie, Tunisie, Roumanie, Russie) des épidémies humaines à forte incidence de formes neurologiques; d'autres en 1999 avec l'arrivée du virus West Nile en Amérique du nord, confirmant par ailleurs la gravité potentielle de l'infection humaine (Bourgeade and Marchou 2003).

C'est un virus enveloppé sphérique d'environ 50 nm de diamètre. Le génome viral est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire de polarité positive, comportant un seul cadre de lecture ouvert d'environ 11 000 nucléotides, codant pour une polyprotéine d'environ 3430 acides aminés qui est clivée dans un second temps par des protéases d'origine cellulaire et virale pour donner les protéines structurales (C, prM et E) et les protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) (Gallian, P.2005).

5.2 Epidémiologie

Des oiseaux sont les réservoirs de virus. Certains restent sains, d'autres développent une maladie mortelle. En 1999, l'épidémie de New York permit d'observer une forte mortalité aviaire, principalement chez les corbeaux. Depuis, la surveillance de la mortalité aviaire est aux États-Unis un des éléments de la surveillance épidémiologique de la maladie. Toutes les espèces aviaires sont concernées.

À New York, l'épizootie avait aussi frappé les oiseaux du zoo du Bronx; en Israël, des élevages industriels d'oie. Les oiseaux migrateurs sont soupçonnés d'être les disséminateurs géographiques de la maladie, d'un pays à l'autre, d'un continent à l'autre (Europe–Afrique, Europe–États-Unis) ou à l'intérieur d'un continent (généralisation de l'infection aux États-Unis de 1999 à 2002 et extension au Canada).

Les vecteurs sont des moustiques hématophages. Ils assurent le déroulement du cycle aviaire, ou la transmission du virus à d'autres animaux ou à l'homme, ou à l'intérieur de ces nouvelles espèces.

De nombreuses espèces de moustiques sont impliquées dans la transmission le vecteur principal étant le *Culex*. Dans les régions tempérées abritant le virus, la prolifération estivale des vecteurs fait que la virose West Nile est une maladie d'été et d'automne.

Parmi les espèces animales sensibles, les chevaux sont les plus touchés. Cela a été observé à maintes reprises, notamment aux États-Unis (1999–2002), en Italie (Toscane, 1999), en France (Camargue, 2000). Beaucoup de ces chevaux développent des encéphalites à létalité élevée. Aux États-Unis, la surveillance de la maladie a permis d'observer que d'autres espèces animales peuvent être touchées (caprins, ovins, écureuils, singes, alligators, etc.), mais à un titre qui reste anecdotique et sans qu'elles jouent de rôle épidémiologique.

Chez l'homme, on sait maintenant qu'un large éventail d'infections est possible, de la forme asymptomatique à la méningo-encéphalite mortelle. L'étude de l'infection humaine réalisée depuis 1999 aux États-Unis a permis de noter que le virus pouvait être aussi transmis par allaitement, par greffe, par transfusion, et des cas de contamination de laboratoire ont été notés. (Bourgeade, A., Marchou, B., 2003).

L'année 2002 a été particulièrement favorable à la dissémination du virus West Nile aux États-Unis puisque plus de 4000 cas humains et près de 300 décès ont été comptabilisés. Il est particulièrement intéressant de constater que l'expansion de l'épidémie dans de nouveaux territoires dans lesquels l'avifaune et la population humaine étaient immunologiquement « naïfs » a été globalement associée avec les cas cliniques humains les plus nombreux et les plus sévères.

Il a donc été spéculé que le nombre de cas humains graves pourrait paradoxalement baisser à terme avec la présence endémique du virus sur l'ensemble du territoire nord-américain. (Gallian, P. 2005). Le VWN est largement disséminé dans le monde. Il est considéré désormais comme le plus répandu des flavivirus après le virus de la dengue.

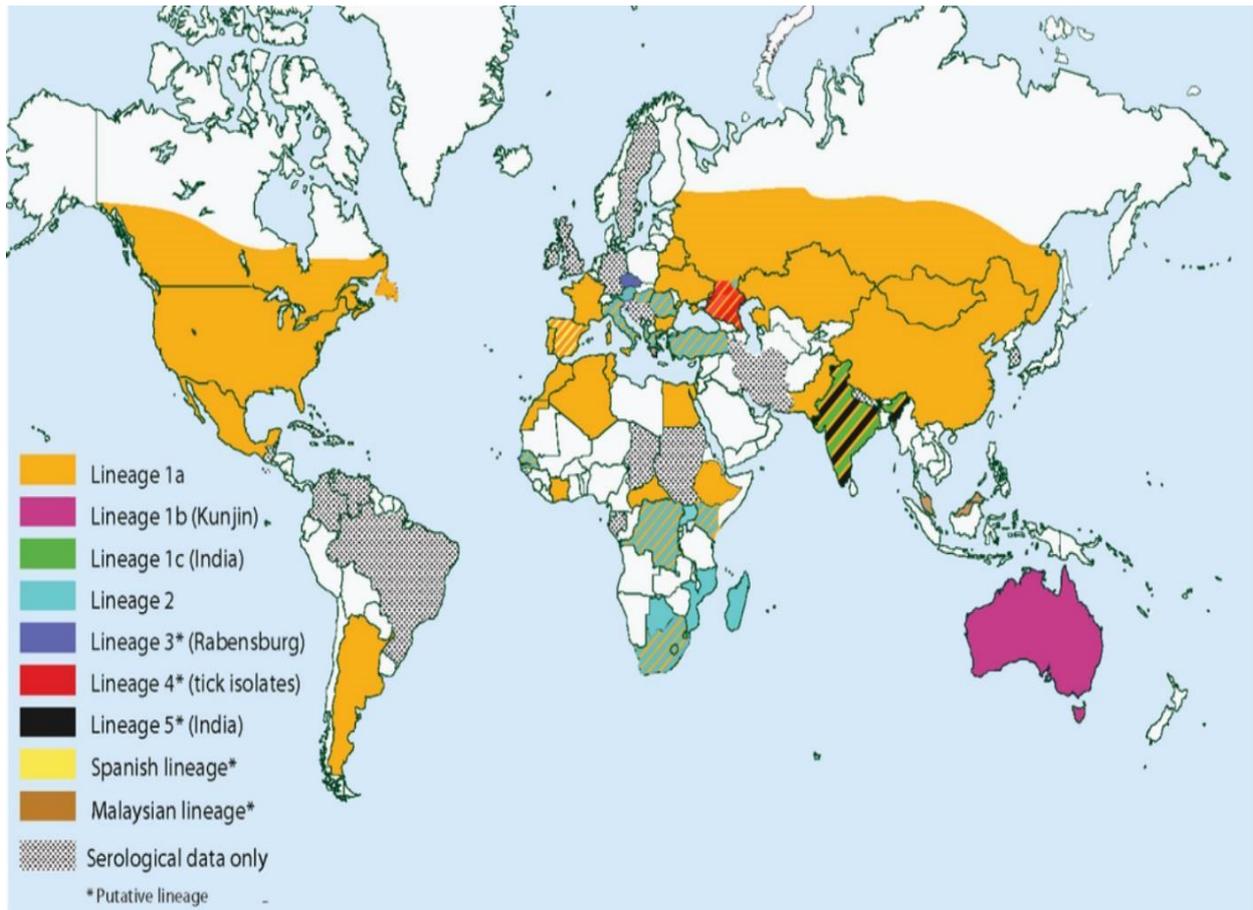


Figure 1.4 Distribution géographique des différentes lignées du VWN (Ciota et Kramer, 2013).

Le virus West Nile est toujours d'actualité, sa circulation dans le bassin méditerranéen et en Europe est a été détectée ces dernières années de 2011 à 2016 dans de nombreux pays (Portugal, France, Italie, Autriche, Hongrie, Roumanie, Grèce, Bulgarie, Serbie, Ukraine, Russie), en Palestine, en Tunisie (ECDC, 2016).

En Algérie, une enquête sérologique réalisée sur 165 humains en 2011, a révélé 16 (10%) individus positifs pour les anticorps du VWN (Giese et al. 2012). C'est la seule preuve de la circulation du virus, au pays, obtenue depuis l'épidémie qui a eu lieu à Tinerkouk (Wilaya d'Adrar) en 1994. En octobre 2012, le laboratoire national Français de référence (CNR) pour les arbovirus a diagnostiqué un cas mortel (neuro-invasive) du au VWN importé d'Algérie.

Le cas âgé de 74 ans, résidant en France, avait voyagé en Algérie : du 24 août au 11 septembre de la même année, il aurait séjourné à Jijel (Wilaya du Nord-Est du pays) (EpiSouth, 2012).

À peine 20 ans après sa découverte, les cycles de transmission du VWN ont été établis en Égypte (Taylor et al. 1956). Le cycle épidémiologique de la maladie implique des oiseaux migrateurs jouant le rôle de réservoir aviaire, des moustiques ornithophiles principalement

du genre *Culex* en tant que vecteurs amplifiant la circulation virale entre les populations d'oiseaux (Hubalek et Halouzka, 1999).

Les oiseaux migrateurs assurent l'introduction du virus d'Afrique vers les zones tempérées, en Afrique du Nord et en Europe (Zeller, 1999). En présence de vecteurs ornithophiles tels que *Cx. pipiens*, le cycle moustiques/oiseaux pourrait être initié si les facteurs favorables à la pullulation des moustiques sont réunis pluies abondantes survenant généralement en automne, irrigation, températures élevées (Murgue et al. 2001).

C'est dans ces conditions que l'infection des équidés et de l'homme pourra se produire en présence de moustiques en fortes densités susceptibles de piquer les mammifères (Balenghien, 2006).

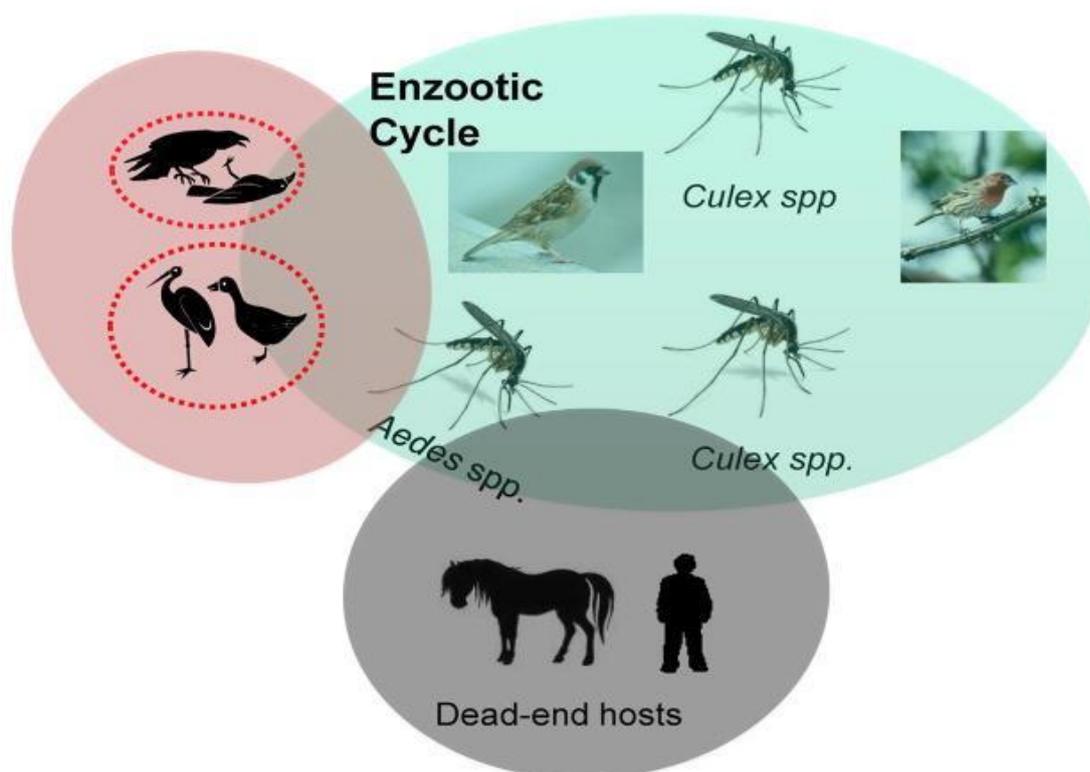


Figure 1.5 Cycle enzootique de transmission du virus West Nile entre oiseaux (passeriformes) / moustiques (*Culex* spp.) (ombrage vert). Certains hôtes péri-domestiques aviaires (ombrage rouge et ovaies en pointillés, tels que les corvidés) sont capables de développer une virémie élevée après l'infection par certaines souches de WNV et facilitent l'amplification de l'épidémie. Tiré d'Angenvoort et al. (2013).

Secondairement et localement, d'autres cycles de transmission sont sans doute possibles, avec d'autres vertébrés comme hôtes amplificateurs (mammifères, reptiles ou batraciens) et une transmission directe ou vectorielle (moustiques) ou avec d'autres arthropodes vecteurs (*Argasidae*) et des oiseaux comme hôtes amplificateurs.

L'identification des espèces d'oiseaux et de moustiques responsables de la transmission du virus reste à mener dans de nombreux endroits du monde. Plus généralement, les voies de transmission du virus aux mammifères (rôle relatif des *Culex* ou des vecteurs relais) ne sont pas encore totalement expliquées. Les mêmes souches de VWN circulent dans plusieurs zones de transmission différentes, introduites par les oiseaux migrateurs. Néanmoins, le virus est capable de se maintenir localement d'une saison sur l'autre. Bien que les différentes hypothèses de ce maintien soient posées, le rôle relatif de chacune d'entre elles reste à élucider (Balenghien, 2006).

5.3. Description du virus

Le VWN fait partie des virus de la famille des Flaviviridae et du genre *Flavivirus*. Les virus de la famille des Flaviviridae sont des arbovirus qui appartiennent au groupe de virus transmis par piqûres d'arthropodes hématophages. C'est un virus sphérique de 50 nm de diamètre. Le génome du VWN est composé d'une molécule unique d'ARN simple brin (monocaténaire) de polarité positive, comportant un seul cadre ouvert de lecture d'environ 11 000 nucléotides.

Des séquences non codantes d'environ 100 et 600 nucléotides sont positionnées respectivement aux extrémités 5' et 3' du génome, qui sont nécessaires à l'initiation de la réplication et de la traduction.

Le génome présente une seule phase ouverte de lectures traduite sous forme d'une polyprotéine d'environ 3430 acides aminés. Des clivages post-traductionnels générés par des protéases essentiellement d'origine virale libèrent les trois protéines structurales (protéines C de la capsid, prM /M de la membrane et E de l'enveloppe) et les sept protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5).

La fonction de toutes les protéines n'est pas entièrement élucidée. En plus de leur rôle structural, les protéines E et M jouent un rôle important dans le cycle d'infection des cellules en interagissant avec les récepteurs cellulaires. Les épitopes B et T immunodominants sont également localisés sur ces deux protéines.

La réponse neutralisante est ainsi essentiellement dirigée contre ces deux protéines. Les protéines non structurales sont nécessaires à la réplication virale et jouent des rôles importants dans la transcription virale, la traduction, la réplication, la maturation, et la modulation de la réponse de l'hôte (Diamond, 2009).

Il existe deux lignées différentes des souches du VWN : la première lignée a une distribution mondiale et a été isolée en Afrique, en Europe de l'Est, au Moyen-Orient, en Asie, en Australie et en Amérique du Nord (Figure 1.10). La parenté génétique des souches isolées en Amérique du Nord et en Palestine suggère que la souche américaine soit originaire du

Moyen-Orient. La seconde lignée semble être confinée dans des foyers enzootiques en Afrique et semble être moins pathogène (Koné et al. 2006).

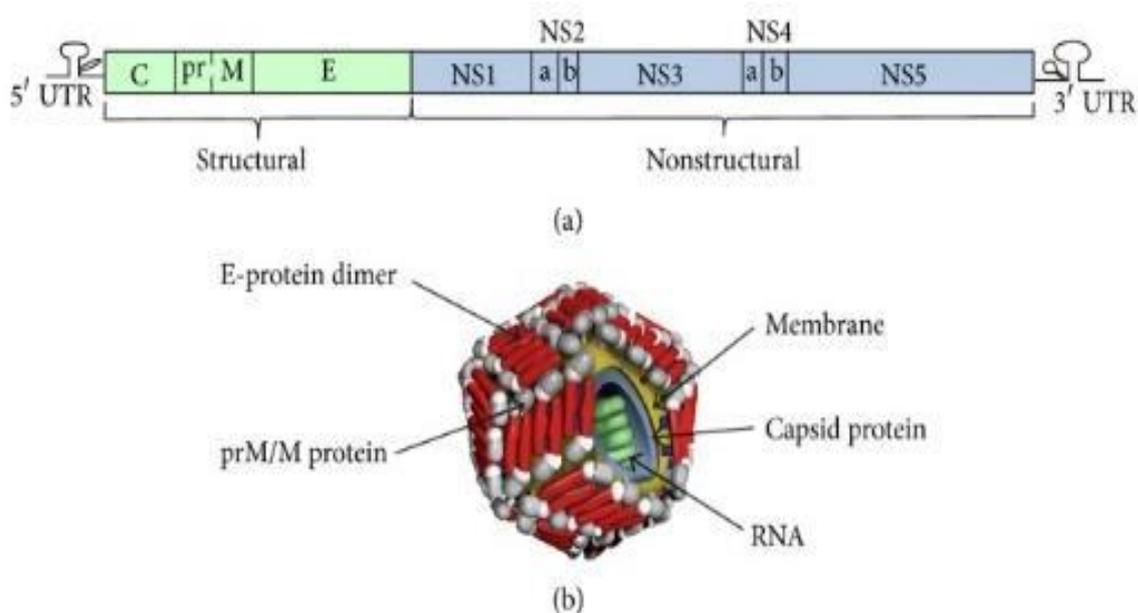


Figure 1.6 Organisation du génome du virus West Nile et la composition du virion: (a) le génome viral est représenté par une ORF codant pour trois protéines structurales et 7 protéines non structurales. 5' et 3' non traduites sont indiqués. Les protéines de structure sont de couleur verte, alors que les protéines non-structurales sont en bleu. (b) Structure du virion. Tiré de Chancey et al. (2015).

5.4. Les oiseaux, réservoirs naturels du virus

Les oiseaux sont les réservoirs naturels (amplificateurs) du VWN et ils sont les plus affectés par son expansion en Amérique du Nord. L'une des hypothèses retenues est que les oiseaux d'Amérique n'ont jamais été en contact au préalable avec le virus ou avec la souche spécifique responsable de l'épizootie (Hayes, 2001).

Les oiseaux de l'ordre des passériformes (corvidés, moineau domestique, etc.) ont une virémie élevée, suggérant que la transmission du virus à partir de ces espèces est importante. Des études de séroprévalence aviaire faites par Komar et al. (2001) ont montré que certains oiseaux résidents, survivent à l'infection et pourraient jouer un rôle dans le maintien du virus dans le cycle de transmission oiseaux-moustiques. L'infection chez les oiseaux est généralement asymptomatique à l'exception de certaines espèces telles que les oies et les corbeaux. L'atteinte neurologique se manifeste sous diverses formes allant d'une incapacité à se tenir debout à une paralysie des pattes et des ailes.

5.5. Les moustiques, vecteurs du virus

De 1950 à nos jours, le VWN s'est manifesté en Afrique, en Europe, au Moyen-Orient, en Asie du Sud-Est et récemment en Amérique. Dès 1952, des études de terrain en Égypte ont montré l'implication des moustiques comme vecteurs importants du VWN, particulièrement actifs en été (Balenghien, 2006).

La maladie était plus fréquente dans les zones à forte densité humaine et dans les zones irriguées. La maladie était plus sévère chez les enfants tandis que les adultes semblaient immunisés. Les personnes les plus atteintes par la maladie, étaient celles qui vivaient dans les zones où la densité du vecteur principal *Culex univittatus* était élevée (Taylor et al. 1956 ; Hayes, 2001).

De très nombreuses espèces de moustiques maintiennent dans la nature le cycle de transmission du VWN. En Algérie, la première isolation du VWN a eu lieu en 1968 à Djanet, à partir d'un pool de moustiques du genre *Culex* (Pilo-Moron et al. 1969).

En Amérique du Nord, les moustiques du genre *Culex* constituent les vecteurs les plus communs, notamment *Cx. pipiens s. l.* et *Cx. tarsalis* qui est surtout présent dans les provinces et les États de l'Ouest. Les moustiques du genre *Culex* ont leur période maximale de prise de repas sanguin tôt le matin et le soir, ce qui augmente le risque que soit transmis le VWN aux humains pendant ces périodes. De même, les flambées de la maladie apparaissent pendant le pic des périodes d'abondance de ces moustiques. L'analyse des repas sanguins révèle que les espèces de moustiques piquent principalement les oiseaux et occasionnellement d'autres mammifères dont les humains, suggérant ainsi qu'ils pourraient être des vecteurs relais (Apperson et al. 2004 ; Fonseca et al. 2004 ; Hamer et al. 2008).

Ce comportement opportuniste et le choix des sites de ponte à proximité des lieux habités, font des *Culex* des vecteurs importants (Kilpatrick et al. 2005). De plus, Kilpatrick et al. (2005) indiquent que *Cx. pipiens* et *Cx. restuans* pourraient être responsables de plus de 80 % des infections dues au VWN pour une partie de l'État de New York.

6. Symptomatologie

6.1. Chez l'homme

La fièvre de West Nile chez l'Homme se caractérise par un tableau clinique d'allure grippale. La période d'incubation varie de 3 à 6 jours avec une fièvre modérée à sévère, accompagnée de différents signes cliniques plus ou moins constants, maux de tête, myalgies, arthralgies, fatigue, conjonctivite, éruptions cutanées dans la moitié des cas, lymphadenopathies, nausées, douleurs abdominales (Peiris et Amerashinghe, 1994).

Des méningites aiguës ou des encéphalites, dans des proportions qui varient de 1 à 15% des cas, peuvent être rapportées. La récupération est complète, mais peut être longue. Cependant, le taux de mortalité peut varier de 3 à 15%.

6.2. Chez les animaux

6.3. Dans les chevaux;

La maladie chez le cheval se manifeste de façon fort variée: d'un simple syndrome grippale à une encéphalomyélite à fort taux de mortalité. La maladie se manifeste généralement sous forme épidémique (Cantile et al. 2000 ; Zientara. 2000).

La forme neurologique de l'infection équine est connue en Camargue sous le nom « Lourdige». L'infection expérimentale du cheval révèle que la maladie se traduit par deux formes complémentaires mais souvent dissociées, l'une de type myélitique subaigüe ou chronique, l'autre de type méningo-encéphalo-myélitique aigüe ou subaigüe (Lapras et al. 1968).

6.4. Chez les oiseaux:

L'infection des oiseaux par le VWN est généralement asymptomatique. Cependant, des manifestations cliniques (notamment neurologiques) ont été observées lors d'infection naturelle chez des pigeons et des corvidés. Les symptômes généraux observés chez les oiseaux sont de l'anorexie, une faiblesse générale forçant l'oiseau à beaucoup dormir ou à rester au repos, une perte de masse et de pinçage des plumes à pulpe (Glaser, 2004 ; Marra, Griffing et al. 2004).

Comme le virus West Nile est un virus neurotrope, on peut observer également de nombreux symptômes neurologiques associés aux symptômes généraux, que sont : ataxie, tremblement, désorientation, déplacement en cercle, vision et audition altérées, positionnement anormaux de la tête et de cou, convulsions (Steele ; Linn et al. 2000 ; Glaser, 2004 ; Marra, Griffing et al. 2004).

Selon une étude expérimentale par le VWN (souche NY99) effectuée sur de nombreuses espèces d'oiseaux, il semblerait que la famille des corvidés soit particulièrement sensible (Komar, Langevin et al. 2003).

6.5. Autres mammifères

L'inoculation expérimentale du virus West Nile à des moutons provoque la manifestation d'un syndrome grippal, déclenche des avortements et dans de rares cas, des encéphalites. Par contre, l'infection est asymptomatique chez les porcs et chez le chien (Barnard et Voges, 1986 ; Peiris et Amerashinghe, 1994).

7. Diagnostic

Les données biologiques concernant l'incubation de la maladie et les cinétiques des différents marqueurs de l'infection virale sont en cours de reconsidération à la lumière de l'expérience nord-américaine. En effet, le dépistage et le suivi des donneurs de sang virémiques et asymptomatiques ont apporté des données originales par rapport à celles obtenues auparavant à partir d'individus présentant des signes cliniques de l'infection.

L'infection peut être mise en évidence par plusieurs techniques, parmi lesquelles la sérologie virale continue de jouer un rôle prédominant. Les tests sérologiques IgG et IgM permettent la détection des anticorps dans le sérum et le liquide céphalorachidien (LCR). La manière la plus probante d'objectiver une infection consiste à mettre en évidence l'apparition d'anticorps spécifiques entre un échantillon précoce (premiers jours de la maladie) et un tardif (3 semaines après) avec une augmentation des titres (au moins 4 titres).

Les tests de dépistage sont habituellement pratiqués par la technique Elisa. Les IgM, marqueurs précoces de l'infection, sont détectables par immunocapture dans le sérum et le LCR dans 70–80 % des cas une dizaine de jours après le contage. Ils peuvent persister plusieurs mois (12 à 16) après les signes cliniques dans le sérum et le LCR. Les IgG sont généralement détectables 15 à 30 jours après le contage. Leur présence isolée est signe d'un contact ancien avec le virus et vraisemblablement d'une protection vis-à-vis de l'infection.

De très nombreuses réactions croisées avec les autres flavivirus du même groupe antigénique et avec les différents sérotypes de la dengue sont possibles. Il est donc impossible d'établir un diagnostic de certitude à partir des tests de dépistage Elisa.

Ceci constitue une difficulté d'interprétation diagnostique majeure qui nécessite une confirmation des réactions positives par un test de séroneutralisation. Ce test faisant appel à la culture du virus, il ne peut être réalisé que dans un centre de référence possédant un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3.

Le diagnostic direct repose essentiellement sur les techniques de biologie moléculaire. Comme évoqué ci-dessus, mise en évidence directe du virus par culture cellulaire nécessite un équipement et des précautions opératoires réservées à quelques laboratoires spécialisés. Les techniques moléculaires de recherche du génome viral (RT-PCR) permettent de mettre

en évidence le virus avec une grande sensibilité sur différents échantillons (sérum, LCR, tissus).

Ces tests ont toutefois une utilisation limitée en diagnostic humain car la virémie n'est détectable que dans les premiers jours de la maladie et rarement au stade clinique où apparaissent les signes neurologiques. Les techniques moléculaires ont été développées dans des formats quantitatifs en temps réel permettant un rendu de résultat rapide (quelques heures) rendant le diagnostic plus performant et permettant de réaliser un dépistage de l'ARN viral en vue de sécuriser les produits d'origine humaine. (Gallian et al.)

7.1. Traitement et Prévention:

On ne dispose pas pour l'instant de vaccin. La prévention de l'infection repose sur la prévention des piqûres de moustiques pour laquelle on utilisera les ressources antivectorielles habituelles, ports de vêtements couvrants, répulsifs cutanés et sprays insecticides sur les tissus; en période épidémique, il est conseillé aux résidents de réduire toute collection d'eau susceptible de favoriser la prolifération de moustiques.

La transmission ne se fait pas qu'après le coucher du soleil: elle peut aussi être diurne, car les Culex ou les Aedes piquent aussi pendant la journée.(bourgeade)

Chez la souris, l'immunisation hétérologue par d'autres flavivirus peut induire une certaine protection, dont l'absence d'encéphalite mortelle (Tesh et al. 2002).

L'administration d'immunoglobulines spécifiques neutralisantes à but curatif est sans effet quand les signes d'atteinte neuroméningée sont présents. Le traitement reste essentiellement symptomatique et repose sur une fluidothérapie, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénylbutazone, flunixin méglumine) et de DMSO.

L'utilisation des corticostéroïdes est controversée et l'intérêt d'administrer des interférons, en particulier de l'interféron α ayant démontré des propriétés antivirales contre le virus WN, n'a pas fait l'objet d'études contrôlées et est encore discuté (Brugère-Picoux et Chomel, 2010).

En termes de prévention vaccinale, si aucun vaccin n'est disponible chez l'Homme actuellement, chez le cheval, quatre vaccins sont commercialisés aux Etats-Unis : un vaccin à virus inactivé, le seul vaccin actuellement disponible en Europe (DUVAXIN ND WNV, Fort Dodge), un vaccin recombinant à vecteur canarypox exprimant le gène de la protéine d'enveloppe E (Recombitek ND équine WNV vaccine, Merial), un vaccin chimérique recombinant, basé sur la souche vaccinale 17D du virus de la fièvre jaune et portant le gène

de la protéine E (PreveNile ND, Intervet) et un vaccin ADN (West Nile Innovator DNA ND, Fort Dodge) (Brugère-Picoux et Chomel, 2010).

8. Conclusion

Le virus West Nile retient l'attention scientifique et médiatique depuis son introduction sur le continent américain. Ceci est justifié par l'ampleur de l'épidémie dont il est responsable aux États-Unis, par le modèle particulièrement intéressant d'émergence virale qu'il constitue et par les enseignements scientifiques qui en seront retenues dans différents domaines (modèle de dissémination virale à l'échelle d'un continent, infectiosité chez divers hôtes, période de circulation virale, évaluation de la virémie chez l'homme, etc.).

Il est clair que la situation en France est différente puisqu'il n'y a pas de contexte épidémique: le virus est présent sous forme endémique ou périodiquement réintroduit par des oiseaux migrateurs dans les régions concernées depuis de nombreuses années. Le virus WN circule en France dans les départements de l'Hérault, du Gard, des Bouches du Rhône, du Var et de la Corse, chez les oiseaux, les chevaux et l'homme.

Au cours de deux dernières décennies aucun décès humain de n'a été observé. Aucun cas de transmission par transfusion sanguine n'a été décrit en France. Les mesures préventives en transfusion sanguine s'appuient sur les informations du réseau national de surveillance de l'infection WN, elles sont à ce jour fondées principalement sur l'exclusion temporaire des donneurs de sang potentiellement exposés au risque.(Gallian, 2005).

9. La Fièvre de la Vallée du Rift.

La fièvre de la vallée du Rift est une virose d'évolution parfois grave, qui atteint essentiellement les animaux et parfois l'homme. Elle est due à un phlébovirus de la famille des Bunyaviridae. Ce nom est dû au premier virus de cette famille ayant été décrit à Bunyamwera, en Ouganda. (Boushab et al. 2015)La fièvre de la vallée du Rift est désormais pratiquement présente sur l'ensemble du continent africain à l'exception des pays nord du Magreb (Maroc, Algérie, Tunisie et Libye). Elle a été décrite dans tous les autres pays ou presque, soit simplement lors d'enquêtes sérologiques, soit lors d'épizooties/épidémies quelquefois très importantes.

Les deux exemples suivants illustrent la sévérité de certains épisodes: en 1950–1951, en Afrique du Sud, plus de 500000 avortements et plus de 100000 morts parmi les cheptels ovins ont été enregistrés au cours d'une épizootie de FVR qui reste parmi les plus sévères connues en 1977–1978, ce sont plus de 200 000 cas humains estimés avec 598morts qui ont été recensés à la suite de la première incursion de la FVR en Égypte, probablement liée à l'importation de chameaux infectés et porteurs sains en provenance du Soudan voisin, et

capables de véhiculer le virus sur de longues distances. La FVR a déjà aussi émergé hors du continent africain pour provoquer une importante épizootie/épidémie en 2000 dans la péninsule arabe (Arabie Saoudite et Yémen).

Madagascar et très récemment l'archipel des Comores avec l'île française de Mayotte ont également connu des épisodes de circulation virale. À chaque nouvelle incursion, les études phylogénétiques ont permis de répartir les souches de virus de la FVR en trois groupes selon l'origine du virus en cause, soit à partir de l'Égypte (groupe 1), soit à partir du Kenya et de la Tanzanie (groupe 2), soit à partir des pays de l'Afrique de l'Ouest: Sénégal, Mauritanie (groupe 3).

Les comparaisons des séquences des nouvelles souches permettent donc de lier ces nouvelles souches à l'un de ces groupes. Une étude phylogénétique plus récente a permis d'affiner ces regroupements, de définir sept groupes de virus (A, B, C, D, E, F, & G) et de montrer que les 33 souches virales étudiées avaient un ancêtre commun apparu vers le milieu du XIXe siècle (Pépin et al. 2010).

Cette zoonose est transmise par les moustiques. C'est le cas de moustiques du genre *Culex* (*C. pipiens*) ou du genre *Aedes* (*A. caspius*, *A. detritus*, *A. albopictus*) [12], ou par contact direct avec des tissus d'animaux infectés, comme des produits d'avortements. Elle est généralement associée à une maladie fébrile aiguë non-complicquée. Toutefois, des complications graves, telles que des hémorragies peuvent survenir [1,16]. La FVR a été isolée pour la première fois au Kenya en 1930, [1,15,16] et la majorité des foyers de FVR ont été décrits dans des pays africains: en Afrique de l'Est où des flambées de FVR ont été signalées de 1977 à 2007, en Égypte, au Kenya, en Somalie, en Tanzanie, en Somalie et au Soudan. (Boushab et al. 2015).

9.1. Epidémiologie:

Le virus est transmis de façon vectorielle aux animaux par plusieurs espèces de moustiques (dont les genres *Aedes* et *Culex*). La transmission chez l'Homme se fait principalement par les contacts directs qu'il peut avoir avec le sang ou tout autre fluide corporel issus d'animaux virémiques. Les manifestations cliniques varient selon l'espèce animale et d'autres facteurs tels que l'âge et l'état physiologique (gestation).

Le virus peut se transmettre à l'homme lors de la manipulation des tissus animaux au cours de l'abattage ou de la découpe, pendant les mises-bas et les interventions vétérinaires ou lors de l'élimination des carcasses ou des fœtus.

Certains groupes professionnels, comme les éleveurs, les agriculteurs, les employés des abattoirs et les vétérinaires, sont donc plus exposés au risque d'infection. Le virus pénètre chez l'homme par inoculation, par exemple en cas de blessure avec un couteau souillé ou de

contact avec une peau lésée, ou par inhalation des aérosols produits au cours de l'abattage des animaux infectés. Il semble que l'homme puisse également être contaminé en ingérant du lait cru ou non-pasteurisé provenant d'animaux infectés. Les vecteurs du VFVR se retrouvent partout dans le monde, et l'introduction du virus dans des zones auparavant épargnées a donné lieu à de grandes épidémies. Le commerce mondial, le réchauffement climatique et les activités humaines, comme la déforestation et la construction de barrages et de routes, sont des facteurs qui peuvent favoriser la dissémination du de l'Afrique subsaharienne et la péninsule Arabique vers l'Afrique du Nord et les pays de l'Europe.

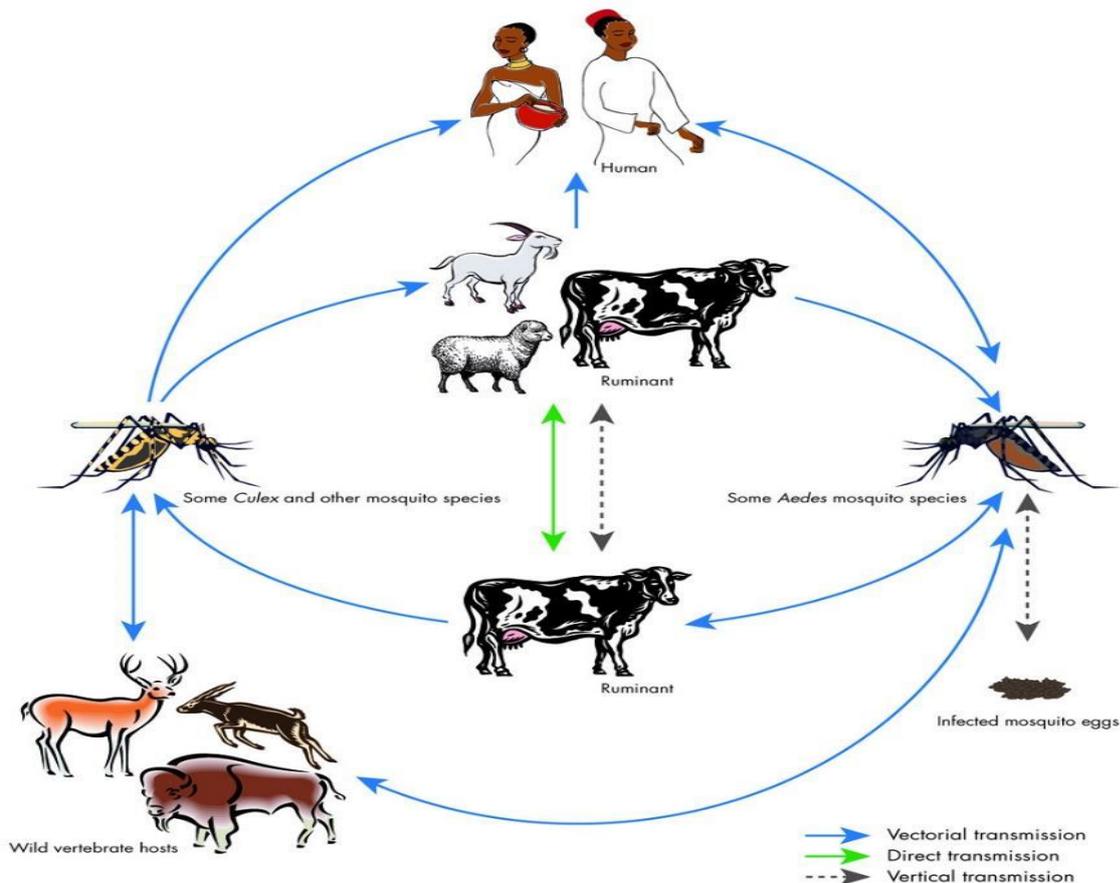


Figure 1.7 Schéma général de l'épidémiologie de la fièvre de la vallée du Rift. Flèche en traits pointillés, transmission verticale du virus des femelles à leur progéniture. Flèches bleues : transmission vectorielle. Flèche verte : Transmission directe. Tiré de Balenghien et al. (2013b).

Les caractéristiques principales définissant la maladie pendant les épidémies sont l'apparition de vagues d'avortements ainsi qu'une mortalité élevée de jeunes animaux. Chez les populations immunologiquement naïves qui sont infectées par le virus FVR, les femelles gravides ont tenté quasi-systématiquement (80-100 %) (OIE, 2016).

9.1.1. Symptomatologie:

9.1.2. La maladie chez l'Homme

La FVR est une anthroponose majeure, même si le pourcentage total de cas fatals lors des épidémies reste autour de 1 % de la population infectée. Parmi cette population, la plupart des personnes entrées en contact avec le virus ne présentent aucun signe clinique (50% de formes asymptomatiques) ou développent un syndrome pseudogrippal avec fièvre, myalgie sévère, céphalées et arthralgies, qui durent environ quatre jours.

Parmi ces cas évoquant la grippe ou la dengue, des signes plus sévères avec raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, perte d'appétit et vomissements peuvent être observés et différenciés des causes de méningites. Une proportion de personnes infectées, comprise entre 3 et 20% selon les publications, développe un tableau clinique plus grave associant une hépatite et un syndrome hémorragique, ou une méningo-encéphalite ou une atteinte oculaire; chacune de ces formes peut conduire à des séquelles graves. La forme encéphalitique (ou méningoencéphalitique) apparaît en général une à quatre semaines après les premiers symptômes de la FVR. Les séquelles neurologiques graves, lorsqu'elles existent, apparaissent plus tardivement, après 60 jours. Les décès liés à cette forme sont rares.

En revanche, pour la forme hémorragique ou ictéro-hémorragique qui apparaît deux à quatre jours après le début de la maladie, la létalité avoisine les 50%. Dans la forme rétinienne, les symptômes de la forme bénigne s'accompagnent de lésions rétiniennes qui apparaissent, en général, une à trois semaines après les premiers symptômes. Certains patients gardent des séquelles importantes avec perte d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. L'ensemble de ces tableaux cliniques a été décrit et quantifié lors de l'épidémie de FVR en Arabie Saoudite et au Yémen en 2000 dans cette étude, sur les 683 patients recensés et hospitalisés avec signes cliniques, 95, soit 13,9 %, sont décédés: la mortalité a été plus fréquemment associée aux patients présentant une forme hémorragique, des troubles nerveux et/ou un ictère.

L'évolution chez l'Homme vers telle ou telle forme de la maladie n'est pas prévisible en l'état actuel des connaissances: il n'y a pas de facteurs de risques clairement identifiés notamment pour les formes graves, à l'exception de la mesure de la charge virale au cours de la phase de virémie mesurées par RT-PCR quantitative: des virémies élevées sont significativement associées à un pronostic plus sombre que des virémies faibles. Les patients infectés par le virus de la FVR développent une immunité protectrice; cette situation est particulièrement importante pour le développement de vaccins.

Le traitement des personnes infectées par le virus est essentiellement symptomatique, il n'existe pas à ce jour de traitement antiviral efficace contre la fièvre de la vallée du Rift. La ribavirine a été évoquée pour le traitement de la FVR mais les effets indésirables et l'absence de données réelles sur son efficacité limitent considérablement son utilisation contre ce

virus. Il n'existe pas à ce jour de vaccin humain; un vaccin a bien été développé par l'armée américaine au cours des années 1970, mais ce vaccin n'est plus disponible.

9.1.3. La maladie chez l'animal

La FVR chez les animaux sensibles, c'est-à-dire chez les ruminants (ovins, bovins et caprins), peut revêtir différentes formes selon l'âge, l'espèce et le statut physiologique des animaux infectés par le virus. Chez les très jeunes animaux, c'est la forte mortalité sans vrais signes annonciateurs qui dominera.

Chez les animaux plus âgés (plus de deux semaines), le symptôme le plus évident sera une forte fièvre (> 42 °C) plus ou moins accompagnée par différents autres signes: inappétence, ictère, diarrhée fétide et sanguinolente, jetage nasal mucopurulent et teinté de sang . Une proportion variable d'animaux va mourir: entre 5 à 60%, avec une plus faible mortalité chez les animaux les plus âgés. Si la contamination survient au moment de la gestation, le signe le plus évocateur de la FVR sera les avortements massifs à tel point que les anglo-saxons ont surnommé ces vagues d'avortements par le terme *abortion storm* qui surviennent à tous les stades de la gestation.

9.1.4. Le diagnostic de la FVR

Chez l'animal, outre le diagnostic épidémiologique et clinique qui doit faire la différence entre les différentes maladies susceptibles d'entraîner des mortalités brutales des jeunes animaux et/ou des avortements massifs, le diagnostic de la FVR au laboratoire se fait selon deux modalités complémentaires: le diagnostic direct avec l'isolement du virus ou plus fréquemment maintenant par la recherche de l'ARN viral par RT-PCR conventionnelle ou en temps réel (et plus récemment par RT-LAMP3), le diagnostic indirect avec la recherche des anticorps spécifiques du virus de la FVR dans le sérum des animaux suspects ou chez l'Homme soit les IgM présentes entre le quatrième jour et le 40–60e jour après l'infection signant donc une infection récente et en conséquence une circulation virale récente soit les IgG qui apparaissent un peu plus tardivement mais persistent pendant une longue période, conférant à l'animal ou à l'Homme infecté une très longue et forte immunité contre une réinfection.

Parmi ces anticorps, les anticorps neutralisants dirigés contre les glycoprotéines GC et GN sont importants pour la protection et sont détectés par la technique sérologique de référence, la séroneutralisation virale (virus neutralization test ou VNT), très spécifique mais nécessitant la manipulation du virus vivant.

À côté de cette technique lourde, à mettre en œuvre et nécessitant un laboratoire de niveau BSL3, des techniques Elisa spécifiques et sensibles ont été développées au cours des

dernières années pour détecter les IgM et IgG chez les différentes espèces animales sensibles. À la différence de la VNT, les techniques Elisa peuvent être réalisées en laboratoire conventionnel après traitement thermique des sérums pour inactiver le virus éventuellement présent.

Il est important de rappeler que lors de la réalisation des prélèvements chez des animaux malades et suspects de FVR, il est absolument indispensable de porter des équipements de protection individuelle afin de prévenir les risques de contamination humaine.

9.1.5. Prévention.

En matière de contrôle, la seule mesure réellement efficace est la vaccination du bétail pour interrompre les cycles épidémiologiques vecteurs – ruminants et éviter la transmission à l'Homme. Il est alors peu efficace de recourir à de la lutte anti-vectorielle, qu'elle soit larvicide ou adulticide, à l'exception des traitements insecticides topiques ou systémiques appliqués sur bovins. Plusieurs types de vaccins sont commercialisés avec leurs avantages et leurs inconvénients (FAO, 2011)

Il n'existe aucun traitement spécifique pour la FVR. Chez l'homme, un traitement symptomatique est mis en place dans les cas sévères afin d'améliorer l'état général du patient. L'usage d'interférons (α et β) ou de ribavirine est discutable.

Les vaccins existants sont divisés en deux groupes: les souches vivantes et les souches inactivées. La souche neurotrope Smithburn (Smithburn, 1949) est une souche atténuée qui induit une immunité de longue durée après une seule inoculation mais provoque des avortements et/ou des malformations fœtales.

Dans cette catégorie, on cite deux autres candidats, la souche MP12 (obtenue à partir de la souche ZH548 après 12 passages en présence de l'agent mutagène 5 fluoro-uracyl (Caplen et al. 1985) et la souche Clone 13 (souche naturellement atténuée).

Un autre vaccin R566, est obtenu par réassortiments entre les deux souches Clone13 et MP12. Les vaccins inactivés ont l'avantage de ne pas présenter d'effets néfastes mais l'immunité induite est de courte durée et nécessite des rappels annuels. La souche virale est généralement inactivée à l'aide de dérivé de formol comme la souche RVFV TSI- GSD-200 (Ikegami & Makino, 2009; Pépin et al. 2010; Boshra et al. 2011).

10. Conclusion

Compte tenu des caractéristiques déjà connues du virus de la FVR et des vecteurs de ce virus et du possible impact des changements climatiques sur l'épidémiologie de la FVR, cette situation nouvelle appelle à l'actualisation des modalités de diagnostic de la FVR animale et humaine et à la mise à disposition locale de ces tests diagnostiques la mise en place d'un système de surveillance en santé animale et humaine coordonné pour identifier le plus rapidement possible une éventuelle émergence et limiter ainsi ses conséquences un investissement en recherche fondamentale et appliquée sur le virus de la FVR.

Il s'agit notamment de renforcer les études sur les sources d'introduction, les réservoirs animaux potentiels, les modalités de transmission, les populations à risque et le rôle des vecteurs décrypter les facteurs de virulence du virus développer des vaccins animaux et humains et/ou des traitements antiviraux efficaces, sans effets adverses et simples d'emploi.

11. Références bibliographiques

- Abgueguen Eric Pichard , Revue Francaise des Laboratoires, mars-avril 2000, N° 321
- Albartch. P. Pathogenesis of neurotropic *Arbovirus* infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 1968 ; 43 : 44-91.
- Angenvoort J., Brault A.C., Bowen R.A., and Groschup M.H. (2013). West Nile viral infection of equids. *Veterinary Microbiology*, 167(0): 168-180.
- Apperson C.S., Hassan H.K., Harrison B. A., Savage H.M., Aspen S.E., Farajollahi A., ... & Anderson M. (2004). Host feeding patterns of established and potential mosquito vectors of West Nile virus in the eastern United States. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 4(1): 71-82.
- Burke DS, Monath TP. Flavivirus; in *Fields Virology*. 4e édition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p. 1043–125.
- Balenghien T. (2006). De l'identification des vecteurs du virus West Nile à la modélisation du risque d'infection dans le sud de la France. Thèse de Doctorat, Grenoble, Université J. Fourier : 235 p. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00129514/fr/>.
- Brugère-Picoux J., et Chomel B. (2010). Risques d'introduction et voies d'importation de maladies infectieuses exotiques en Europe par les animaux ou les produits d'origine animale. (Livre) *Les maladies infectieuses exotiques*, 15.
- Bourgeade and Marchou, 'Fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise et virose West Nile, 4 arboviroses majeures', August 2003.
- Bouloy M, Flick R. ReversegeneticstechnologyforRiftValleyfevervirus: current and future applications for the development of therapeutics and vaccines. *Antiviral Res* 2009;84:101–18.
- Balenghien T., Cardinale E., Chevalier V., Elissa N., Failloux A.-B., Jean Jose Nipomichene T.N. et al. (2013b). Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the south-west of the Indian Ocean. *Veterinary Research*, 44(1): 78.
- Boshra H., Lorenzo G., Busquets N., Brun A. (2011). Rift valley fever: recent insights into pathogenesis and prevention. *J. Virol* 85(13): 6098-6105.
- Bourée, P., Delaigue, S., Bisaro, F., 2010. La fièvre de la vallée du Rift, une zoonose tropicale mal connue. *Antibiotiques* 12, 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.antib.2010.07.002>
- Bourgeade, A., Marchou, B., 2003. Fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise et virose West Nile, 4 arboviroses majeures. *Médecine et Maladies Infectieuses* 33, 385–395. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(03\)00220-8](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(03)00220-8)

- Boushab, B.M., Savadogo, M., Sow, S.M., Soufiane, S., 2015. Enquête d'investigation sur des cas de fièvre de la vallée du Rift au Tagant, Mauritanie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 63, 213–216. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.03.124>
- Casals J. The arthropod-borne group of animal viruses. *Trans NY Acad Sci* 1957; 19:21 9–35.
- Chippaux A, Poveda JD. La dengue d'importation en France (1989-1993). Conditions à réaliser pour assurer un diagnostic étiologique fiable. *Bull Soc Pathol Exot*1993;86: 402-405.
- Clarke DH, Casals J. Techniques for hemagglutination and hemagglutination inhibition with arthropod-borne viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1958; 7:56 1–73.
- Ciota A.T., & Kramer L.D. (2013). Vector-Virus Interactions and Transmission Dynamics of West Nile Virus. *Viruses*, 5(12): 3021–3047
- Chancey C., Grinev A., Volkova E., & Rios M. (2015). The Global Ecology and Epidemiology of West Nile Virus. *BioMed Research International*. 2015.
- Deubel V. Les *Flavivirus* et leurs vaccins. *Virologie* (n° spécial) : 1998 ; 51-61.
- Diamond M.S. (2009). Progress on the development of therapeutics against West Nile virus. *Antiviral research*. 83(3): 214- 227.
- ECDC. (2016). European Center for Disease Control and prevention. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fever-maps/pages/index.aspx
- EpiSouth (2012). Weekly Epi Bulletin 239. West Nile virus Case in Algeria. http://www.episouthnetwork.org/sites/default/files/bulletin_file/eweb_239_18_10_12.pdf.
- Eddy GA, Peters CJ, Meadors G, Cole Jr FE. Rift valley fever vaccine for humans. In: Swartz TA, Klinberg MA, Goldblum N, Papier CM, editors. *Contributions to epidemiology and biostatistics: Rift Valley Fever*. Basel: S. Karger AG; 1981, 124-41.
- Flamand M, Despres P, Delenda C, Deubel V. La stratégie du *Baculovirus* au service des virus de la dengue, de l'encéphalite japonaise et de la fièvre jaune : les futurs vaccins de seconde génération. *Ann Inst Pasteur* 1992 ; 3 : 166-178.
- Fonseca D.M., Keyghobadi N., Malcolm C. A., Mehmet C., Schaffner F., Mogi M., ... & Wilkerson R.C. (2004). Emerging vectors in the *Culex pipiens* complex. *Science*. 303(5663): 1535-1538
- Glaser A. - West Nile virus and North America: An unfolding story. *Revue Scientifique et Technique de l'Office International des Epizooties*, 2004, 23, 557-568.

- Gubler D.J., The global resurgence of arboviral diseases, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 50 (1996)449-451.
- Gallian, P., De Lamballerie, X., De Micco, P., Andreu, G., 2005. Le virus West Nile : généralités et implications en transfusion sanguine. *Transfusion Clinique et Biologique* 12, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2005.01.004>
- Heymann DL, Rodier GR. Global Surveillance of Communicable Diseases. *Emerg Infect Dis* 1998;4:362–5.
- Hubalek, Z. and J. Halouzka. (1999). West Nile fever - a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerging Infectious Diseases* 5:643-650.
- Hayes C.G. (2001). West Nile virus: Uganda, 1937, to New York City, 1999. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 951(1): 25-37.
- Hamer G.L., Kitron U.D., Brawn J.D., Loss S.R., Ruiz M.O., Goldberg T.L. & Walker E.D. (2008). *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae): a bridge vector of West Nile virus to humans. *Journal of medical entomology.* 45(1): 125-128.
- Ikegami T., Makino S. (2009). Rift valley fever vaccines. *Vaccine* 27(4): D69-72.
- Karabatos N. International catalogue of *Arboviruses* including certain other viruses of vertebrates. San Antonio : American Society of Tropical and Medical Hygiene, 1985.
- Koné P., Lambert L., Milord F. (2006). Épidémiologie du virus du Nil occidental en zone rurale au Québec. Institut national de santé publique du Québec. Version PDF disponible sur <http://www.inspq.qc.ca>.
- Komar N., Panella N.A., Burns J.E., Dusza S.W., Mascarenhas T.M., & Talbot T.O. (2001). Serologic evidence for West Nile virus infection in birds in the New York City vicinity during an outbreak in 1999. *Emerging infectious diseases.* 7(4) : 621.
- Lederberg J, Shope RE, Oaks SC, editors. *Emerging infections: microbial threats to health in the United States.* Washington, DC: National Academy Press; 1992. Institute of Medicine
- Le Roux CA, Kubo T, Grobbelaar AA, et al. Development and evaluation of a real-time reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of Rift Valley fever virus in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2009;47:645–51.
- Monath TP. *The Arboviruses: epidemiology and ecology.* Boca Raton : CRC Press 1988 5vol.
- Morse. SS. Factors in the Emergence of Infectious Diseases. *Emerg Infect Dis* 1995; 1:7–15.
- Murgue B., Murri S., Triki H., Deubel V. & Zeller H.G. (2001). West Nile in the Mediterranean Basin: 1950-2000. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 951(1): 117-126.

- Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, et al. Rift Valley Fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis* 2003;37:1084–92.
- Njenga MK, Paweska J, Wanjala R, et al. Using field qRT-PCR test to rapidly identify highly viremic Rift Valley fever cases. *J Clin Microbiol* 2009;47:1166–71
- Purse B. V. et al. - Modelling the distributions of *Culicoides* bluetongue virus vectors in Sicily in relation to satellite-derived climate variables. *Medical and Veterinary Entomology*, 2004, 18, 90-101.
- Pilo-Moron E., Vincent J. et le Corrolier Y. (1969). *Archives Institut Pasteur Alger*
- Pépin M, Guiguen F, Chevalier V, Bouloy M. La fièvre de la vallée du Rift : prochaine maladie infectieuse émergente en France ? *Bull GTV* 2008:21–8. Hors-série 2008.
- Peyrefitte CN, Boubis L, Coudrier D, et al. Real-time reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of Rift Valley fever virus. *J Clin Microbiol* 2008;46:3653–9.
- Paweska JT, Burt FJ, Swanepoel R. Validation of IgG-sandwich and IgM- capture ELISA for the detection of antibody to Rift Valley fever virus in humans. *J Virol Methods* 2005;124:173–81.
- Pépin M, Paweska J, Bouloy M. Diagnostic specificity of ELISA-based tests for the detection of antibodies to Rift Valley Fever virus in French ruminants. *Rev Med Vet* 2010;161:104–7.
- Pépin M., Bouloy M., Bird B.H., Kemp A., Paweska J. (2010). Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet Res* 41(6): 61.
- Pépin, M., 2011. Fièvre de la vallée du Rift. *Médecine et Maladies Infectieuses* 41, 322–329. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2010.12.010>
- Reingold AJ. Infectious disease epidemiology in the 21st century: will it be eradicated or will it reemerge. *Epidemiol Rev* 2000; 22:57–63.
- Rodhain F, Perez C., *Précis d'entomologie médicale et vétérinaire*, Maloine editeur, 1985, Paris, 458 p.
- Rothman A.L. (2003). Immunology and immunopathogenesis of dengue disease. *Adv. Virus Res.* 60:397-419.
- Smithburn K.C. (1949). Rift Valley fever; the neurotropic adaptation of the virus and the experimental use of this modified virus as avaccine. *Br J Exp Pathol.* 30(1): 1-16.
- Tolou H, Pisano MR, Deubel V, Nicoli J. Problèmes et perspectives en matière de vaccination contre les *Flavivirus*. *Bull Inst Pasteur* 1992 ; 90 : 11-29
- Taylor R.M., Work T.H., Hurlbut H.S. & Rizk F. (1956). A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 5(4), 579-620.

- Tesh R.B., da Rosa A.P.T., Guzman H., Araujo T.P. & Xiao S.Y. (2002). Immunization with heterologous flaviviruses protective against fatal West Nile encephalitis. *Emerging infectious diseases*. 8(3): 245.
- Verani P, Nicoletti L. Phlebovirus infection; in *Exotic viral infection*. Portefield B, editor. Chapman & Mall; London 1995. p 309.
- Walter, Gian-Reto et al. Ecological responses to recent climate, *Nature*, vol .416, mars, 2002, p. 389.