

AVIS

relatif à l'inscription à la liste des maladies à déclaration obligatoire de l'infection due au virus West-Nile

7 février 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS), le 7 août 2019 (cf. Annexe 1), afin d'émettre des recommandations relatives à l'opportunité d'inscrire sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO) l'infection par le virus West Nile (WNV).

Cette saisine s'inscrit dans le contexte d'une augmentation des cas autochtones d'infection à WNV signalés en France et en Europe et des risques qui en découlent pour la sécurité transfusionnelle et des greffes d'organes, de tissus et de cellules. La détection de cas humains d'infection à WNV déclenche notamment des mesures de sécurisation des produits humains et il est donc important que cette détection soit la plus précoce possible et que les autorités de santé en soient rapidement informées.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. annexe 2).

Le présent avis repose sur :

- une analyse de la situation nationale et internationale ;
- une revue de la littérature.

LE HCSP A PRIS EN COMPTE LES ÉLÉMENTS SUIVANTS

1 – Rappels virologiques

Le WNV appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*. Il a été isolé pour la première fois en 1937 dans le district de West Nile en Ouganda à partir du sang d'une femme présentant une forte fièvre [1]. Les agents du genre *Flavivirus* comportent un génome ARN simple brin, une capsidie icosaédrique et une enveloppe ; le génome viral, orienté dans le sens 5'-3', code une seule protéine de grande taille qui est ultérieurement clivée en pré- et post-traductionnel en trois protéines structurales (protéine de capsidie, protéine pré-membranaire dont la maturation génère la protéine de membrane, et glycoprotéine d'enveloppe) et sept protéines non structurales (NS-1, NS-2A, NS-2B, NS-3, NS-4A, NS-4B et NS-5) [2]. Au sein des *Flavivirus*, le WNV appartient au sérocomplexe de l'encéphalite japonaise qui comprend 7 autres arbovirus et notamment le virus de l'encéphalite japonaise, le virus de l'encéphalite de Saint-Louis, le virus de l'encéphalite de la vallée de Murray et le virus Usutu. Tous ces virus présentent une forte communauté antigénique.

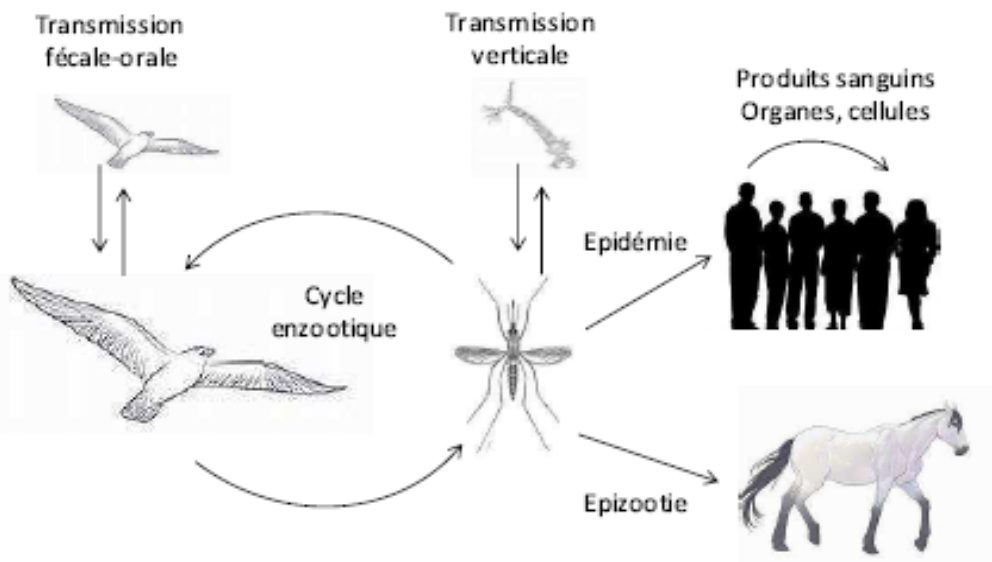
Bien qu'il n'existe qu'un seul sérotype de WNV, ce dernier présente une très grande variabilité génétique avec au moins 7 lignages décrits [3]. Trois d'entre eux (lignages 1, 2 et 5) ont été associés à des infections chez l'homme [3]. Le lignage 1 est présent dans le monde entier et a été impliqué notamment dans la grande épidémie nord-américaine qui a débuté à New-York en 1999. Le lignage 2, qui a récemment été associé à des foyers épizootiques en Afrique du Sud [4], est responsable depuis quelques années de la majorité des cas cliniques chez l'homme, tout particulièrement en Europe de l'est et centrale, en Grèce et en Italie [5]. Il a été identifié en 2017

en Espagne, et pour la première fois en France en 2018 [6]. Le lignage 5 (également désigné comme lignage 1c) a été responsable d'infections dans le sous-continent indien.

En Europe, les foyers récents d'infection ont été principalement associés à des souches de lignage 1 appartenant au clade méditerranéen de l'ouest (Espagne, Portugal, France, Italie) et à des souches de lignage 2 proches d'un virus introduit en Hongrie en 2004, WNVHu/04. Les souches de lignage 1 sont classiquement retrouvées depuis de nombreuses années en Europe de l'ouest (dès les premières caractérisations génétiques à la fin des années 1990) et ont été identifiées sur les prélèvements d'un équidé mort de l'infection en région Camargue en 2015 [6]. Les souches de lignage 2 ont probablement été introduites en Europe centrale par le biais d'oiseaux migrateurs venant d'Afrique au début des années 2000. Après leur adaptation aux espèces européennes d'oiseaux et de moustiques vecteurs, le virus a diffusé fortement en Hongrie et à l'est de l'Autriche à partir de 2008, en Grèce et plus largement dans la région des Balkans à partir de 2010 ainsi qu'en Italie à partir de 2011 [7]. En termes de symptomatologie, l'infection par le lignage 1 est le plus souvent asymptomatique chez les oiseaux en Europe, alors que l'infection par le lignage 2 est associée à des mortalités de l'avifaune, en particulier chez des rapaces [8]. La virulence des souches des deux lignages a été évaluée sur différents modèles animaux que l'on peut penser être prédictifs de la virulence pour l'avifaune : infections expérimentales chez des perdrix [9], chez des corneilles [10] ou pour les petits mammifères (modèle murin) [11]. Les résultats s'accordent à démontrer une virulence et une réplication virale comparables des souches européennes de lignages 1 et 2 chez les hôtes vertébrés du virus. En revanche, aucune étude ne s'est pour l'instant attachée à comparer la compétence vectorielle des moustiques européens pour ces deux types de souches virales. Les facteurs principalement avancés pour expliquer les foyers récents et importants de fièvre à WNV en Europe (Grèce 2010, Europe 2018) ne sont pas des facteurs intrinsèques aux virus circulants mais des facteurs climatiques et environnementaux favorisant la transmission entre moustiques et avifaune [12].

2 - Cycle de transmission

Le cycle biologique du WNV est résumé sur la figure ci-dessous inspirée de Chancey et al. [13].



2.1. Les Vecteurs du WNV en France

Les moustiques vecteurs du WNV en France sont principalement les espèces *Culex pipiens s.l.* et *Culex modestus* [14]. Plusieurs autres espèces de moustiques ont été incriminées, car elles ont été soit trouvées infectées par du virus soit récoltées sur des hôtes animaux susceptibles d'amplifier le virus. Toutefois la transmission du WNV ne peut être assurée que par des moustiques qui présentent les 3 caractéristiques suivantes : i) capacité à piquer hôtes amplificateurs et sensibles, ii) infection par le virus en conditions naturelles et iii) capacité à amplifier le virus démontrée en laboratoire. L'espèce *Cx. modestus* avait été trouvée infectée par

le WNV en Camargue dès les années 1960 et était donc considérée comme le principal vecteur jusque dans les années 2000 [15]. Suite à l'épidémie équine de WNV en Camargue en 2000, des travaux sur les moustiques vecteurs incluant des collectes de moustiques sur hôtes animaux (oiseaux et chevaux) et sur humains ont montré que d'autres espèces pouvaient piquer à la fois les oiseaux (hôtes amplificateurs du virus) et les animaux sensibles et éventuellement transmettre le WNV [16]. La distribution des espèces de moustiques était différente entre les sites humides et les sites plus secs. Dans les 2 cas l'espèce la plus abondante sur les oiseaux était *Cx. pipiens* et cette espèce était aussi la plus abondante sur les animaux et les humains dans les zones sèches. Une autre espèce de moustiques très abondante en Camargue, à savoir *Aedes caspius*, était également présente en quantité importante sur les animaux pour les 2 sites et cette même espèce a été trouvée gorgée de sang d'oiseau. Suite à ces premiers résultats, des études de compétence vectorielle en laboratoire ont montré que l'espèce *Cx. modestus* est de loin la plus compétente pour amplifier le WNV, suivie par l'espèce *Cx. pipiens*, également très compétente [14]. Par contre, l'espèce *Ae. caspius* ne semble pas compétente avec un taux de dissémination du virus très faible.

L'ensemble des preuves que l'on possède actuellement sur les moustiques potentiellement vecteurs du WNV en France et plus particulièrement dans la région sud montrent donc l'existence possible d'au moins 2 cycles de transmission avec des vecteurs principaux différents selon le type de localisation [17]. Dans les zones humides, la transmission du WNV semble assurée par l'espèce *Cx. modestus* qui pique très peu les animaux et les humains mais qui amplifie fortement le virus ; c'est pourquoi un faible nombre de piqûres peut néanmoins présenter un risque. Dans les zones plus sèches, urbaines et péri-urbaines, le vecteur majeur est *Cx. pipiens*. Ces 2 espèces de *Culex* ont des écologies très différentes, *Cx. modestus* se rencontre plutôt dans des zones lagunaires ou des zones de mise en eau fréquentes et prolongées (type rizière) et le risque porté par cette espèce est plutôt au niveau de l'amplification primaire du virus dans les populations d'oiseaux. Toutefois, *Cx. modestus* peut éventuellement transmettre le WNV à des animaux ou des humains présents dans les zones où il est abondant. En revanche, l'espèce *Cx. pipiens* est très ubiquiste et se rencontre dans tous les milieux, des plus sauvages aux plus urbanisés ; elle pique de préférence les oiseaux dans les zones naturelles, mais est devenue très anthropophile dans les zones urbanisées où plus de 90% des piqûres peuvent être prises sur humains. Cette espèce est donc majoritairement responsable de la transmission aux animaux et aux humains.

2-2 Réservoirs

Les hôtes amplificateurs du WNV, à savoir les oiseaux sauvages, ont été identifiés dès les premières études dans les années 1950 sur le cycle de transmission du virus en Egypte. De nombreuses espèces d'oiseaux, plus de 250 aux Etats-Unis où les principales études comparatives de compétence d'hôte ont été réalisées, peuvent amplifier le WNV. Le niveau de virémie varie selon les espèces d'oiseaux et sa durée est assez courte (de l'ordre de quelques jours) : ainsi, les passériformes (passereaux), les charadriiformes (oiseaux aquatiques), les strigiformes (rapaces nocturnes) et les falconiformes (rapaces diurnes) présentent des niveaux de virémie généralement suffisants pour infecter la plupart des moustiques ; en revanche, les pélicaniformes, les galliformes (poules,...) et les psittaciformes (perroquets), généralement résistants à l'infection, développent une virémie très faible [18, 19]. Des cas de transmission directe entre oiseaux, par voie alimentaire ou par contacts directs (aérosols), ont été décrits mais sont beaucoup moins fréquents que les infections par mode vectoriel. La transmission directe du virus et en particulier la prédation de petits oiseaux infectés par le virus pourraient jouer un rôle épidémiologique non anecdotique dans des contextes spécifiques, en particulier en Amérique du Nord (dans le cadre de l'infection des corvidés) et en Europe de l'est et centrale (infection de rapaces par des virus de lignage 2) [19].

L'identification des espèces d'oiseaux responsables de l'amplification du WNV est particulièrement difficile. Les enquêtes sérologiques permettent en effet de repérer les espèces d'oiseaux infectées mais n'apportent pas de réponse quant au rôle de celles-ci dans les mécanismes d'amplification et de transmission du virus, alors que les données d'infections expérimentales doivent être interprétées prudemment, en fonction des données écologiques locales (abondance et comportement des oiseaux, abondance, préférence trophique et compétence des vecteurs, qui conditionnent le degré d'exposition aux moustiques infectés). Les

études de terrain réalisées en région Camargue au cours des épizooties équine de 2000-2004 ont permis de préciser la diversité, l'abondance et l'écologie des espèces aviaires sédentaires et migratrices de la région et de proposer des schémas d'introduction et d'amplification du WNV ; ainsi de nombreuses espèces de passereaux et corvidés (passériformes, parmi lesquels la pie bavarde et le moineau domestique) et d'oiseaux d'eau (hérons, mouettes,...) ont été identifiées comme des candidats réservoirs du WNV lors de foyers d'infection au début des années 2000 [17,20].

2-3 Transmission inter-humaine

La possibilité d'une transmission du WNV par les produits de santé d'origine humaine (PSL et greffons humains) a été objectivée en 2002 au décours de l'épidémie de WNV aux États-Unis.

Produits sanguins

La transmission par transfusion sanguine a été documentée pour la première fois en 2002 aux États-Unis. Vingt-trois cas de contamination par des produits sanguins ont été rapportés impliquant 16 donneurs infectés par le virus lors de leur don [21]. Tous les types de produits sanguins labiles étaient impliqués (concentrés de globules rouges, concentrés plaquettaires et plasma). Les études conduites sur le risque transfusionnel aux États-Unis ont estimé le nombre de contamination par produits sanguins entre 2,1 et 4,7/10.000 dons en 2002 dans les zones de fortes endémicités [22] et que possiblement 500 donneurs virémiques avaient pu être prélevés au cours de la même période. Dans un contexte épidémique, ces éléments ont conduit les autorités sanitaires à mettre en œuvre dès 2003 un test de dépistage du génome viral (DGV) systématique du WNV et en pools de 6 ou 16 échantillons selon la technique utilisée.

En 2003, 714 donneurs de sang ont été dépistés positifs pour l'ARN du WNV en pools [23] ; toutefois 6 cas supplémentaires de contamination ont été liés à des charges virales faibles non détectées par les tests DGV en pools [24,25]. A partir de 2004, la stratégie de dépistage aux États-Unis a évolué avec la possibilité de passage du test DGV en pool en test de DGV unitaire en fonction des taux de prévalence observée dans la population générale [26-28].

Entre 2004 et 2019, neuf nouveaux cas probables ou confirmés ont été rapportés : 6 concernaient des dons avec des charges virales faibles non détectées en minipools [29-33], 2 cas probables non détectés en unitaire [34,35]. Le dernier cas concernait un don de concentré de granulés d'aphérèse dont la péremption de quelques heures n'a pas permis de disposer de résultats du DGV avant la transfusion [36].

En Europe, les 2 premiers cas de contamination par WNV à partir de produits sanguins ont été rapportés en 2012 par le système d'hémovigilance grec [37]. Les 2 produits étaient issus du même donneur infecté. Le don en cause avait été collecté avant que le test DGV ait été mis en œuvre dans la région concernée.

Greffes d'organes

Le WNV peut être transmis par la greffe d'organe. Le premier cas a été rapporté en 2002, au cours de l'épidémie aux États-Unis. L'infection à WNV a été identifiée par des signes cliniques évocateurs chez 4 receveurs d'organes solides prélevés chez un même donneur transfusé avant son décès par un produit sanguin infecté par le WNV [38].

Entre 2002 et 2018, plus d'une vingtaine de cas de contaminations par transplantation d'organes solides ont été rapportés dans la littérature, 17 aux États-Unis et 6 en Italie [39]. Les donneurs d'organes avaient été infectés avant leur décès pour la plupart suite à une piqûre de moustique car ils résidaient dans des zones de forte activité vectorielle [38], et pour 2 cas suite à la transfusion de produits sanguins infectés [32,38]. Dans la littérature [39], un seul donneur d'organes, infecté par le WNV présentait des signes cliniques évocateurs d'une infection par le WNV et le diagnostic virologique a été fait de façon rétrospective lors de l'enquête déclenchée par l'identification de l'infection chez un receveur.

Les 23 receveurs ont été infectés à partir de 9 donneurs dont l'analyse biologique rétrospective montrait pour 5 donneurs la présence de génome du WNV dans le sérum, et pour 4 donneurs l'absence de génome du WNV détectable mais la présence d'anticorps de classe IgM anti-WNV [39,40].

Autres modes de contamination

De rares transmissions par l'allaitement ont été rapportées aux États-Unis [41–43]. Il a été signalé un cas de transmission transplacentaire du WNV de la mère à l'enfant [44]. Jusqu'à présent, on n'a signalé aucune transmission interhumaine du WNV par les contacts de la vie courante, ni de transmission à des agents de santé lorsque les précautions standard sont appliquées [45].

En revanche, des cas de transmission du WNV par inoculation percutanée ou par possible exposition conjonctivale ou muqueuse ont été signalés dans le cadre de l'exercice professionnel, notamment chez des personnels de laboratoire et des vétérinaires [46–49].

3 - Epidémiologie

3-1 Epidémiologie humaine

Le WNV initialement isolé en Afrique sub-saharienne est connu depuis des décennies en Afrique, au Moyen Orient (notamment Israël) et dans certaines régions d'Asie et d'Europe ainsi qu'en Australie (virus Kunjin) [50]. Le premier épisode en Europe a été documenté en Camargue (1962-63) avec l'identification d'une cinquantaine de cas équins et de 13 cas humains [51].

Depuis la fin des années 90, la transmission du WNV s'est intensifiée en particulier en Europe, au Maghreb [52,53] et au Moyen-Orient. En 1999, le WNV a été mis en évidence pour la première fois sur le continent américain à New York, et a diffusé à l'ensemble des USA, au Canada et au Mexique en 3 ans [54].

Aux USA, le virus circule chaque année avec une saisonnalité liée à la période d'activité des moustiques, plus longue dans les états du Sud.

En Europe

Des épidémies importantes, pouvant compter plusieurs centaines de personnes sont survenues à Bucarest (Roumanie) en 1996 et à Volgograd (Russie) en 1999. A partir de 2008, la transmission du WNV en Europe s'est à nouveau intensifiée avec la répétition d'épidémies et l'endémisation du virus dans l'avifaune locale, notamment en Italie et en Grèce [37]. La situation épidémiologique en Europe et dans les pays voisins fait l'objet de synthèses régulières par l'ECDC [55].

En 2018, la transmission a été particulièrement intense avec plus de 1500 cas dans l'UE, nombre le plus élevé depuis l'instauration de la surveillance en 2010 [56].

En 2019, avec 410 cas dans l'UE, la transmission est à un niveau plus habituel. Cependant, pour la 1^{ère} fois des cas humains ont été identifiés en Allemagne (Berlin, Wittenberg, Leipzig) [57].

En France

Le WNV a été détecté en France métropolitaine dès les années 1962-1963 en Camargue mais n'est réapparu qu'en 2000 chez des chevaux. Il a par la suite été mis en évidence dans l'avifaune en Camargue et dans celle des départements voisins. De plus, des études conduites en Camargue ont mis en évidence une circulation chez les oiseaux en l'absence de cas humains et équins. Seul le lignage 1 avait été mis en évidence jusqu'en 2018.

Concernant les infections humaines, sept cas humains ont été détectés en 2003 dans le Var, puis aucun jusqu'en 2015. En 2015, 1 cas humain, à type de forme fébrile, a été détecté dans le cadre de l'investigation d'un foyer de dengue à Nîmes et en 2017, 2 cas (formes fébriles) ont été détectés à Nice et à Vence. Les cas humains sont généralement détectés en fin d'été (août – septembre), mais en 2018 un début plus précoce a été observé tant en France que dans le reste de l'Europe.

La saison 2018 a été marquée par l'épidémie la plus importante qu'aient connue la France et l'Europe, et par l'apparition pour la première fois en France du lignage 2 du virus. L'épidémie française a atteint principalement le département des Alpes-Maritimes et la ville de Nice. Il s'agit d'un tournant dans l'épidémiologie du WNV en France, marqué par la probable endémisation du lignage 2 dans la faune locale des Alpes-Maritimes, dans le prolongement du foyer italien, à la suite de son importation via les oiseaux migrateurs. Il a été répertorié 27 cas humains sur le pourtour méditerranéen, dont 24 cas en région PACA (22 dans les Alpes-Maritimes, 1 dans le Var, 1 à Marseille), 2 cas en Corse du Sud et un cas dans les Pyrénées Orientales (pouvant

aussi avoir été infecté au Maroc). Trois cas ont été détectés dans le cadre de la sécurisation des dons de sang (1 cas) ou des greffons (2 cas).

En 2019, seuls 2 cas humains ont été identifiés, dans le Var, dont une forme neuro-invasive.

Dans les départements d'Outre-mer, aucun cas humain ni équin n'a été détecté jusqu'à présent.

Le tableau ci-dessous résume les cas humains ou équins survenus de 2000 à 2019 en France métropolitaine :

Liste chronologique des épisodes de transmission du WNV en France métropolitaine

- | | |
|---|--|
| - | 2000 : 76 cas équins en Camargue |
| - | 2001-2002 : faible circulation identifiée chez les oiseaux et les chevaux en Camargue |
| - | 2003 : 7 cas humains (3 formes neuro-invasives) et 4 cas équins dans le Var |
| - | 2004 : 32 cas équins et 13 séroconversions aviaires en Camargue |
| - | 2006 : 5 cas équins dans les Pyrénées-Orientales |
| - | 2015 : 49 cas équins (grande Camargue et Hérault) et 1 cas humain à Nîmes (forme fébrile) |
| - | 2017 : 2 cas humains à Nice (formes fébriles) et 1 cas équin |
| - | 2018 : 27 cas humains (7 formes neuro-invasives) majoritairement dans les Alpes Maritimes, 13 cas équins et 4 cas dans l'avifaune. |
| - | 2019 : 2 cas humains dans le Var (1 forme neuro-invasive). 13 cas équins confirmés dont 9 dans les Bouches-du-Rhône, 2 dans le Gard et 2 en Haute-Corse |

3-2 Epidémiologie animale

Le WNV transmis par les moustiques, circule naturellement chez les oiseaux sauvages [58]. A l'occasion, les moustiques infectés transmettent le WNV aux mammifères, qui constituent une impasse épidémiologique pour ce virus dans la mesure où la charge virale est trop faible pour réinfecter des moustiques compétents [59–62]. Au cours des 30 dernières années, plusieurs cas d'infection par le WNV ont été signalés chez des chevaux et des humains en Europe et dans le bassin méditerranéen [63]. Des infections liées au WNV apparaissent de plus en plus fréquemment en Europe (notamment en Grèce, en Italie et en Espagne) et dans les pays voisins, et de nouvelles lignées et variantes apparaissent sur de nouveaux territoires [64–69]. Plusieurs facteurs contribuent au tableau épidémiologique actuel, parmi lesquels l'urbanisation, la variation de l'utilisation des terres, la modification de la biodiversité aviaire et le climat sont considérés comme les plus importants [67].

La propagation du WNV se fait majoritairement dans certaines communautés d'oiseaux où il est transmis par des moustiques vecteurs (en majorité mais non exclusivement du genre *Culex*). Le WNV est importé par des oiseaux migrateurs qui peuvent être infectés dans leurs aires d'hivernage en Afrique, et transportent le virus vers le nord jusqu'aux sites européens pendant les migrations printanières. Le cycle du WNV peut alors s'établir avec des espèces résidentes fortement compétentes, par exemple les pies, les corneilles, les moineaux domestiques, certains pigeons et les moustiques locaux. Il a été démontré que le WNV était capable de persister pendant l'hiver chez des oiseaux résidents. En effet, dans certaines communautés d'oiseaux la transmission à bas bruit même en période hivernale permettrait la réémergence du virus lorsque les conditions deviennent plus favorables à une transmission par les moustiques. La transmission pourrait se faire par l'excrétion fécale du WNV par des oiseaux (corvidés par exemple) infectés.

La composition des communautés de moustiques joue aussi un rôle central dans la transmission des agents pathogènes zoonotiques à transmission vectorielle comme le WNV. La transmission du WNV est très liée aux différentes communautés de moustiques, dont les comportements alimentaires peuvent évoluer pour, par exemple, inclure plus de mammifères, principalement des bovins, ou une grande diversité d'espèces aviaires [70]. Kilpatrick et al (2006) [71] ont ainsi montré que *Culex pipiens*, qui est le vecteur enzootique dominant (oiseau à oiseau) et le vecteur

pont (oiseau à homme) du WNV dans les zones urbanisées du nord-est et du centre-nord des Etats-Unis, a multiplié par sept ses préférences alimentaires pour les humains. Cette modification du comportement alimentaire du principal vecteur du WNV explique la propagation des infections humaines à WNV sur le continent nord-américain [71,72]. Ces changements dans le comportement alimentaire des vecteurs ont déjà été impliqués dans la transmission du WNV d'un cycle enzootique aux populations humaines [73].

Par ailleurs, les liens entre communautés de moustiques, leur abondance, leur richesse et la séroprévalence chez des oiseaux ont été étudiés. En Espagne, Martinez-de la Puente et al (2018) [69] montrent que la circulation enzootique du WNV chez les moineaux domestiques se produit dans des zones où les populations de *Culex* sont les plus importantes. Les moineaux domestiques sont des hôtes très compétents du WNV et pourraient jouer un rôle clé dans l'amplification et la transmission du WNV aux humains [69].

4 - Aspects cliniques

4-1 Chez l'Homme,

Les infections par le WNV sont asymptomatiques dans 70 à 80% des cas [59,74].

En cas d'infection symptomatique, après une incubation pouvant durer de 2 à 14 jours, le tableau clinique associe le plus souvent une fatigue (96% des cas) et de la fièvre (70 à 80% des cas) potentiellement accompagnées de maux de tête, de myalgies et de douleurs articulaires. Des symptômes gastro-intestinaux, ainsi qu'une éruption cutanée maculopapuleuse transitoire sont également fréquemment présentes [74-76]. La durée des symptômes peut être longue dépassant un mois pour plus de la moitié des patients.

Gravité de la maladie liée aux formes neuro-méningées

Moins de 1% des personnes infectées développent une maladie neuro-invasive, qui se manifeste généralement par une méningite, une encéphalite ou une paralysie flasque aiguë [76]. La méningite à WNV se présente sous la forme d'une méningite à liquide céphalo-rachidien clair, similaire à celles dues à d'autres virus [77]. Les patients atteints d'encéphalite à WNV présentent généralement des troubles de la conscience, des changements de comportements et un syndrome extra-pyramidal. Une ataxie cérébelleuse a également été décrite [77]. La paralysie flasque aiguë due au WNV est souvent cliniquement identique à la poliomyélite associée au poliovirus et peut évoluer vers une paralysie respiratoire nécessitant une ventilation mécanique [77]. Des syndromes de Guillain-Barré ont également été associés au WNV [77]. Les formes neurologiques, et notamment les encéphalites, sont plus fréquentes après 55 ans et chez les personnes présentant un état altéré du système immunitaire [78], comme cela a été montré chez les sujets transplantés d'organe solide où le risque d'observer une forme neuro-invasive a été estimé à 1/40 en cas d'infection par le WNV [39]. Parmi les patients atteints d'une forme neuro-invasive, ceux présentant une encéphalite ont un âge significativement supérieur à ceux présentant une méningite [78,79].

La résolution des symptômes neurologiques est variable, mais peut être longue et incomplète [50]. La létalité des formes neurologiques est évaluée à 9 %, augmentant avec l'âge, et atteignant 17% chez les patients de 70 ans et plus [80].

Enfin des troubles du rythme cardiaque, une myocardite, une rhabdomyolyse, une névrite optique, une uvéite, une chorio-rétinite, une orchite, une pancréatite et une hépatite ont été décrits au cours des infections à WNV [76].

4-2 Manifestations chez les animaux

Chez les chevaux

Les manifestations cliniques ne sont observées chez les équidés que dans 5 à 20 % des infections [81]. Les infections sub-cliniques ou inapparentes sont, de loin, les plus nombreuses et de nombreux facteurs conditionnent l'intensité du tableau clinique (race, mode d'élevage, virulence de la souche...).

Après une période d'incubation de 3 à 15 jours, on peut observer une affection de type pseudo-grippal se caractérisant par une hyperthermie (chez près de 65% des chevaux malades), une

faiblesse, un abattement de l'animal ou encore des coliques. Une atteinte neurologique n'est rapportée que dans 10% environ des infections à WNV [82]. Les signes d'appel les plus couramment décrits sont les suivants : modifications de comportement, ataxie d'un ou plusieurs membres, symétrique ou non, parésie ou paralysie des membres postérieurs. Le tableau clinique d'atteinte parétique ou paralytique peut s'accompagner de fasciculations musculaires, de troubles comportementaux (sommolence, hyperexcitabilité, hyperesthésie, agressivité...), dans 67 % des cas, et de paralysies faciales, de paralysies linguales, de cornage, de dysphagie et de grincements des dents, traduisant une atteinte des nerfs crâniens II, VII, XII et IX dans 40 % des cas [81]. Une anorexie est observée dans environ 25% des cas. D'après une étude récente sur les cas équinés d'infection à WNV en Espagne, les signes cliniques qui apparaissaient les plus prédictifs étaient les déficits des nerfs crâniens, la paralysie des membres et la photophobie [83].

A la différence de ce qui est observé chez l'Homme, les signes neurologiques ne sont pas nécessairement rapportés chez les individus les plus âgés. La létalité associée aux formes neurologiques est évaluée entre 20 et 57% chez le cheval [84].

Chez les oiseaux

La circulation du WNV est généralement associée à des mortalités isolées dans l'avifaune sauvage en Europe, alors qu'elle a été responsable en Amérique du Nord de mortalités massives dans cet écosystème, en particulier parmi les passériformes et du déclin transitoire de populations de différentes espèces aviaires comme la corneille d'Amérique (*Corvus brachyrhynchos*), le geai bleu (*Cyanocitta cristata*), la pie bavarde (*Pica pica*), le merle d'Amérique (*Turdus migratorius*), le moineau domestique (*Passer domesticus*) et les mésanges (*Poecile spp* et *Baeolophus bicolor*) [84,85]. Des infections cliniques à WNV ont été identifiées dans plusieurs pays européens chez des passériformes (pies, moineaux, grives, merles, verdiers,...), des strigiformes (hiboux et chouettes), des columbiformes (tourterelles) et des rapaces (les faucons, autours et éperviers apparaissant comme plus sensibles aux infections par le lignage 2 du WNV) (cf. Plateforme ESA¹). Les symptômes rapportés ne sont généralement pas spécifiques d'une infection à WNV: faiblesse, prostration, désorientation, incoordination motrice, perte de poids, torticolis et opisthotonos [86].

5 - Risques liés au WNV au cours des transfusions de produits sanguins et des greffes d'organes, de tissus ou de cellules

Risque transfusionnel

L'infection étant le plus souvent asymptomatique dans la population des donneurs de sang, comme dans la population générale, la plupart des candidats au don de sang infectés par le WNV ne sont pas en mesure d'être écartés lors de l'entretien préalable.

La population des receveurs de produits sanguins labiles (PSL) est à risque de présenter des formes graves d'infection à WNV en raison d'un âge plus élevé et de facteurs d'immunodépression liés à la pathologie sous-jacente ou aux traitements associés [21,34]. L'âge médian des patients transfusés en France est en effet de 70 ans [87].

Le risque transfusionnel doit donc être pris en considération au regard de la forte proportion de formes asymptomatiques chez les donneurs de sang et des risques de formes sévères chez les receveurs de produits sanguins. Tous les PSL quel que soit le mode de prélèvement sont susceptibles d'être contaminants [21,29,37]. À noter qu'en France, les concentrés de plaquettes prélevés en sang total ou en aphérèse sont, de façon exhaustive, traités par amotosalen/UVA, méthode d'atténuation des pathogènes qui est efficace sur le WNV [88] ; cette technique a été généralisée sur tout le territoire depuis novembre 2017.

Le risque transfusionnel a été identifié dès 2002 aux Etats-Unis, soit 3 ans après l'introduction du WNV sur le continent Nord-Américain. Ainsi, 23 cas de contaminations transfusionnelles ont été mis en évidence aux États-Unis en 2002; ils ont occasionné une majorité de formes graves chez les patients transfusés par ces PSL infectés, ce qui a conduit les autorités sanitaires américaines à mettre en œuvre un DGV du WNV sur les dons de sang [21].

¹ Plateforme ESA (épidémiologie-surveillance santé animale), lien vers le site : <https://www.plateforme-esa.fr/>

A ce jour, un total de 40 receveurs de produits sanguins infectés par le WNV (cas confirmés et probables) a été rapporté dans la littérature internationale, 38 aux Etats-Unis et 2 en Grèce [21,24,37]. Parmi ceux-ci, 29 ont présenté des formes symptomatiques de l'infection WNV, incluant 26 formes neurologiques (méningites, encéphalites, ...) et 3 cas de fièvre. Dans 2 cas les receveurs sont restés asymptomatiques après la transfusion du produit sanguin infecté. Dans les 9 cas restant, la pathologie chez le receveur de produits sanguins n'a pas pu être évaluée. Les formes graves sont plus fréquentes chez les sujets âgés ou immuno-déficients. En France, aucun cas de contamination n'a été rapporté à ce jour par le système d'hémovigilance ; mais ce risque a été pris en compte.

Risque par transplantation

Des cas de transmission du WNV chez des receveurs d'organes ont été décrits dans la littérature [39]. Les personnes transplantées reçoivent en post-greffe un traitement immunosuppresseur très puissant, ce qui les expose à des infections graves. Les cas rapportés montrent effectivement une fréquence plus élevée de formes cliniques sévères (encéphalite/méningite) et une mortalité plus importante que chez les personnes immunocompétentes.

L'analyse des cas rapportés montre qu'environ les trois quarts des receveurs d'organes solides sont à risque de développer des formes neuro-invasives sévères de l'infection, en lien avec leur état d'immunodépression [40,89]. La période d'incubation moyenne de l'infection WNV chez les patients transplantés est estimée à 13 jours (7-17 jours) [39]. La présentation clinique initiale peut associer, dans le mois suivant la greffe, fièvre, myalgies, arthralgies, asthénie, puis éventuellement des signes d'atteinte neurologique centrale. Le taux de mortalité chez les patients transplantés et symptomatiques pour l'infection à WNV a été estimé à environ 25% [90,91].

La transmission du WNV par la greffe de tissus autres que le sang (cornée, peau, ...) n'a pas été rapportée [92,93].

Les receveurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reçoivent en pré-greffe un traitement par chimiothérapie entraînant une aplasie plus ou moins prononcée les exposant à des infections graves. Néanmoins, aucun cas de transmission de WNV n'a été rapporté à ce jour chez les receveurs de CSH.

6 – Outils diagnostiques

Le diagnostic biologique des infections par le WNV repose en première intention sur un diagnostic sérologique avec la détection d'anticorps spécifiques de classe IgM par immuno-enzymologie (ELISA) dans le sérum/plasma ou dans le LCS. Ces anticorps sont présents chez les patients au moment de leur présentation clinique [94,95].

La confirmation d'un cas est nécessaire et repose sur :

- la détection des IgG avec une caractérisation de la spécificité de la réponse anticorps par séroneutralisation ;
- ou la détection du virus ou de son génome viral.

Des études sur la détection de l'ARN viral dans les différentes matrices : plasma, LCS, urines et sang total montrent que chez des patients infectés par WNV, l'ARN viral est détecté dans 10% des cas dans le LCS, dans 20% des cas dans le plasma/sérum, dans 50% des cas dans les urines et dans 85% des cas dans le sang total [94,96].

7 - Surveillance actuelle du WNV

La surveillance actuelle du WNV en France est multidisciplinaire, basée sur des volets humain, vétérinaire et entomologique (cf. Guide de procédures de lutte contre la circulation du virus West Nile en France métropolitaine²) [97].

² Ce guide est disponible avec le lien suivant : <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-08/a0080028a.pdf>

7-1 En France

Surveillance humaine

La surveillance humaine actuelle inclut 2 composantes :

- Sur la totalité du territoire et tout au long de l'année, elle repose sur le centre national de référence des arbovirus qui signale tous les cas diagnostiqués à Santé publique France.
- Dans la zone géographique considérée à risque en raison d'épisodes de transmission, à savoir le pourtour méditerranéen, un dispositif de surveillance renforcée est activé pendant la période d'activité des moustiques du genre *Culex* (1^{er} juin au 30 octobre). Ce dispositif consiste en une sensibilisation des cliniciens et des biologistes à la maladie en début de saison, associé à une recommandation de rechercher l'infection en adressant les prélèvements au CNR des arbovirus pour tout cas suspect de forme neuro-invasive. Un cas suspect est un adulte (patient à partir de l'âge de 15 ans) hospitalisé sur le pourtour méditerranéen dans un tableau clinique associant une fièvre (température égale ou supérieure à 38,5°C) à une encéphalite, ou une méningite ou une polyradiculonévrite ou une paralysie flasque aiguë avec un LCS non purulent.

Ce dispositif de surveillance était adéquat lorsque le diagnostic était quasiment exclusivement réalisé par le CNR des arbovirus et que l'épidémiologie de l'infection à WNV était stable en Europe.

Depuis quelques années, des laboratoires autres que le CNR des arbovirus réalisent le diagnostic (les laboratoires Biomnis® et Cerba® transmettent à Santé publique France les résultats dans le cadre d'un partenariat ancien). De plus, l'épidémiologie du WNV est évolutive avec extension des zones de transmission en Europe, intensification de la transmission dans certaines zones et apparition du lignage 2, y compris en France, en plus du lignage 1. Il apparaît donc nécessaire, de faire évoluer le dispositif de surveillance épidémiologique humaine.

Surveillance de l'infection à WNV chez les chevaux et dans l'avifaune

L'encéphalite à WNV chez les équidés et les oiseaux est une maladie réglementée. C'est un danger sanitaire de 1^{ère} catégorie tel que défini par l'arrêté ministériel du 29/07/2013 (« Dangers sanitaires susceptibles de porter une atteinte à la santé publique, ou à mettre gravement en cause les capacités de production nationales ou la salubrité de l'environnement. Ces dangers requièrent des mesures de prévention, de surveillance ou de lutte définies et imposées, dans un but d'intérêt général, par l'État. ») [98].

La surveillance et la gestion des cas d'encéphalite à WNV dans les populations équines et dans l'avifaune sauvage sont détaillées dans la note de service DGAL/SDSPA/2015-746 du 02/09/2015 [99] et rappelées dans l'instruction n°DGS/VSS1/2019/258 du 12 décembre 2019 relative à la prévention des arboviroses [97]. Elles sont assurées par :

- une surveillance événementielle de la population des équidés en France. Cette surveillance des formes cliniques neuro-invasives d'infection à WNV concerne l'ensemble du territoire et est réalisée toute l'année (cf. Arrêté du 27 juillet 2004 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la police sanitaire des encéphalites virales des équidés, [100]) ;
- une surveillance événementielle dans l'avifaune (par le réseau SAGIR) de juin à fin novembre dans les départements considérés à risque, soit, depuis 2019, dans 13 départements du sud-est et le département du Bas-Rhin (protocole de surveillance renforcé pour le WNV dans l'avifaune sauvage, diffusé le 19/07/2019) (cf. Figure 1 ci-dessous).

Dès le premier cas humain déclaré, la vigilance est renforcée afin de contribuer à évaluer la situation sanitaire en complément de la surveillance mise en place en santé humaine.

Gestion des infections à WNV chez les équidés

Elle fait l'objet d'une surveillance événementielle réglementaire et d'une surveillance volontaire par le sous-réseau « syndrome neurologique » du RESPE³ (Réseau d'Epidémiologie-Surveillance en Pathologie Equine).

La vigilance de l'ensemble des vétérinaires sanitaires vis à vis des signes cliniques d'infection à WNV des départements visés a été renforcée par les Directions Départementales en charge de la Protection des Populations (DDecPP). En complément, le RESPE a sensibilisé son réseau de vétérinaires dans le même sens. Par ailleurs, dans le cadre du syndrome « piro-like » suivi par le RESPE, un dépistage sérologique vis à vis du WNV est réalisé sur des sérums reçus dans les départements concernés par la surveillance renforcée au cours des mois précédant les cas et pour lesquels les autres causes d'infection ont été écartées. Cette surveillance est destinée principalement à suivre la circulation virale et à identifier les zones à risque pour protéger la santé humaine.

En cas de suspicion, le vétérinaire sanitaire⁴ isole les équidés malades et réalise les prélèvements permettant d'établir un diagnostic. Il alerte la DDecPP de son département. L'exploitation est placée sous « Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance » (APMS) dans l'attente des résultats d'analyse. Si la maladie est confirmée, l'exploitation est placée sous « Arrêté Préfectoral Portant Déclaration d'Infection » (APDI) entraînant :

- le recensement des équidés présents,
- l'interdiction de tout mouvement des équidés atteints ou suspects,
- le traitement par un insecticide des équidés présents et des locaux d'hébergement.

Cet arrêté est levé 15 jours après la mort ou la guérison du dernier animal atteint.

Surveillance WNV dans l'avifaune

Concernant l'avifaune sauvage, la surveillance est événementielle et basée sur les mortalités d'oiseaux sauvages (espèces non souvent victimes de collisions, mortalités individuelles, mortalités anormales) ou sur les animaux présentant d'importants troubles neurologiques.

Les oiseaux des espèces particulièrement visées par cette surveillance sont les corvidés, les rapaces, les passereaux et les turdidés. Même si les oiseaux sont le plus fréquemment porteurs asymptomatiques, la surveillance des oiseaux trouvés morts a été renforcée dans le cadre du réseau SAGIR, avec une surveillance accrue dans les périodes à risque (saison été-automne), et particulièrement pour les départements suivants : 2A, 2B, 04, 06, 07, 11, 13, 26, 30, 34, 36, 66, 67, 83, 84.

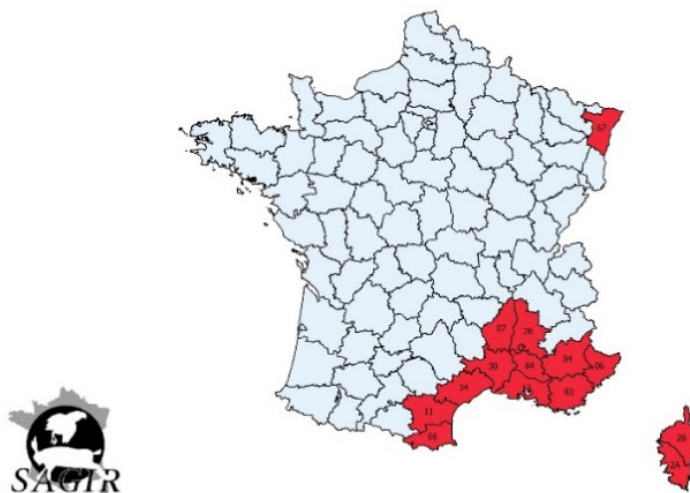
En complément, l'Office français de la biodiversité (OFB⁵) a mobilisé les services de voirie et des autoroutes dans les départements concernés afin d'augmenter les chances de collecter des oiseaux morts (corvidés notamment) pour une recherche systématique du WNV à partir de l'encéphale, de la rate et du foie. Les principaux objectifs de cette surveillance sont l'identification des souches circulantes, la caractérisation de l'extension spatiale de ces souches dans les populations d'oiseaux sauvages, et l'amélioration des connaissances relatives au virus.

³ Lien sur le site du RESPE, sur la surveillance neurologique : <https://respe.net/maladie-equine/neurologique/>

⁴ Lien vers le site de l'Institut français du cheval et de l'équitation (IFCE) : <https://www.ifce.fr/ifce/sire-demarches/services-aux-identificateurs/sanitaire-veterinaire/>

⁵ L'Office français de la biodiversité a été créé au 1^{er} janvier 2020 avec la fusion de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) et de l'agence française de la biodiversité.

Figure 1. Départements en surveillance « SAGIR Renforcé » pour l'infection à WNV dans l'avifaune sauvage. Été-automne 2019 (juillet à fin novembre).



En France, la surveillance du WNV dans l'avifaune a évolué, en termes d'espèces surveillées et de la zone géographique, pour prendre en compte les analyses récentes du risque de transmission du WNV [68] et les informations épidémiologiques associées aux épisodes récents de circulation sur le pourtour méditerranéen ; elle mériterait d'être encore renforcée.

Surveillance entomologique :

Il n'y a pas de surveillance spécifique, mais une surveillance de routine des espèces vectorielles (cf. instruction DGS 2019, [97]).

7-2 Dans les autres pays et en Europe

A l'échelle de l'Europe, l'infection humaine à WNV est à déclaration obligatoire. Les agences nationales signalent en temps réel à l'ECDC les cas correspondant à la définition européenne de cas (cf. Annexe 3).

De même, il existe une DO des infections chez les chevaux auprès de l'organisation mondiale de la santé animale (OIE) et de la commission européenne.

Pour l'avifaune, les résultats de modélisation indiquent que les occurrences positives d'oiseaux sauvages résidents sont corrélées avec le risque humain d'infection à WNV et peuvent faciliter l'évaluation des variables environnementales qui contribuent à ce risque, en reconnaissant de nouvelles zones à haut risque où la maladie pourrait se propager davantage [73].

Cela amène à souligner l'importance de la surveillance basée sur la faune aviaire. Par exemple, Durand et al, [68] précisent qu'un programme de surveillance active des oiseaux sauvages résidents pourrait s'ajouter à la surveillance active et passive axée sur les humains, les chevaux et les moustiques, ce qui aiderait grandement à évaluer et à traiter les futures éclosions liées aux *Flavivirus*.

Calzolari et al (2012) [64] ont décrit la surveillance mise en place en Italie durant l'épidémie de 2010. Tous les 1600 km², un échantillon mensuel d'environ 40 oiseaux sauvages qui ont été capturés ou abattus dans le cadre de programmes spécifiques de contrôle de la faune a été recueilli. La surveillance a porté principalement sur la pie bavarde (*Pica pica*), la corneille mantelée (*Corvus cornix*) et le geai des chênes (*Garrulus glandarius*). De plus, une surveillance passive des oiseaux sauvages a été effectuée sur les animaux trouvés morts sur le terrain ou décédés dans les centres de réhabilitation de la faune. Puis, les échantillons de moustiques et d'oiseaux ont été analysés à l'aide de trois PCR différentes. Les auteurs ont montré que la surveillance dans l'avifaune italienne avait permis une détection plus sensible (2/689 oiseaux positifs vs 3/2367 pools de moustiques positifs) et plus précoce (1-4 août dans l'avifaune locale, contre le 26 août chez les moustiques) de la circulation du WNV que la surveillance entomologique.

8 – Les facteurs qui peuvent modifier la situation des infections à WNV en France

L'évolution temporelle des cas signalés de maladies à transmission par vecteurs introduits et de maladies endémiques ou anciennement établies a fait l'objet d'une revue [101] ; l'auteur rapporte l'implantation de la dengue en Australie (1991), du Chikungunya à la Réunion (2005), des infections à WNV en Amérique du Nord (1999) ainsi que la poursuite de l'évolution de la dengue en Amérique du sud à partir des années 1980.

Les insectes sont des organismes à sang froid ou poïkilothermes et ne peuvent pas réguler leur propre température. La température est donc un facteur important pour la transmission des pathogènes par ces vecteurs. Des températures corporelles spécifiques doivent être atteintes pour obtenir des réactions biochimiques essentielles, et le développement et les fonctions physiologiques de l'insecte dépendent de la température ambiante et nécessitent une certaine quantité de chaleur pour s'achever [102]. L'amplification des virus dans le corps des moustiques comprend plusieurs processus physiologiques, inconnus pour beaucoup d'entre eux [103], mais également liés à la température et à l'accumulation de chaleur [104]. Il existe une corrélation positive entre la température et les taux de réplication virale, la phénologie saisonnière des populations hôtes de moustiques, les taux de croissance des populations de vecteurs, l'efficacité de la transmission virale aux oiseaux, et les variations géographiques de l'incidence des cas humains [105].

Les oscillations climatiques de type ENSO⁶, la sécheresse, les vagues de chaleur favoriseraient la transmission du WNV [106].

Le réchauffement climatique et l'augmentation des contacts moustiques (*Culex pipiens*)-hôtes peuvent éventuellement entraîner une circulation plus intense du WNV chez les oiseaux et une propagation aux humains en Europe du Nord [107].

Les projections par modélisation suggèrent une extension importante des infections à WNV en Europe et en France pour 2025 et 2050, ainsi que leur implantation dans des régions jusque-là indemnes [108,109].

Les risques pondérés de maladies infectieuses liés aux impacts du changement climatique en Europe ont été modélisés par Lindgren et al. [110] ; les auteurs ont classé les pathologies en fonction de la force du lien avec le changement climatique et de la gravité potentielle des conséquences pour la société. Les infections à WNV sont considérées à risque pondéré moyen sur une échelle à trois niveaux (élevé, moyen et faible).

Cox et al. (2013), utilisant une modélisation à partir de deux systèmes de score basés sur l'opinion de 64 experts, ont établi une priorisation des maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes associées au changement climatique pour le Canada, vis-à-vis de 9 pathogènes émergents ou ré-émergents [111] : les infections à WNV sont apparues comme les plus à risque.

⁶ ENSO : El Nino-Southern Oscillation

9 Critères pris en compte pour justifier la surveillance d'une maladie par DO

En 1999, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a défini des critères principaux de santé publique et de faisabilité pour inscrire une maladie sur la liste de celles soumises à DO [112].

Le HCSP a examiné ces critères au regard des caractéristiques des infections à WNV.

Critères principaux de santé publique

- *Maladie pouvant nécessiter une intervention locale régionale ou nationale urgente* : il est nécessaire que des mesures de sécurisation des produits humains soient mises en place quand des cas sont détectés.
- *Maladie pour laquelle une évaluation est nécessaire du fait de la mise en œuvre par les pouvoirs publics d'un programme de lutte ou de prévention* (cf. le guide de procédures de la DGS), même si l'évaluation ne peut reposer sur la seule DO.
- *Gravité de la maladie* : les formes neuro-invasives des infections à WNV peuvent être graves avec des risques de séquelles et de décès.
- *Besoin de connaissance de la maladie en raison du caractère émergent ou mal connu de la maladie dont dépendent sa prise en charge et sa prévention* : il existe un besoin de suivi de l'évolution de l'épidémiologie.
- *Non existence d'un autre système de surveillance répondant aux objectifs spécifiques de surveillance du problème considéré* : le système actuel de surveillance des cas humains s'avère inadapté à la situation et à son évolution.

Critères de faisabilité

- *Maladie peu fréquente* : c'est le cas des infections à WNV.
- *Définition de cas simple et spécifique* : cela est vrai si la définition de cas repose sur des critères de confirmation biologique et non sur des critères cliniques.
- *Acceptabilité sociale de la déclaration aux pouvoirs publics* : a priori oui par analogie avec les autres arboviroses.
- *Acceptabilité médicale de la déclaration par les médecins et les biologistes* : a priori oui par analogie avec les autres arboviroses.
- *Coût de la mise en œuvre du système acceptable* : oui.

Objectifs de la surveillance de l'infection à WNV

- Informer les autorités sanitaires pour mettre en œuvre des mesures de prévention, notamment vis-à-vis des produits d'origine humaine.
- Suivre les tendances temporelles et géographiques de l'infection.

RECOMMANDATIONS DU HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Le HCSP recommande :

- que soit mise en place une déclaration obligatoire (DO) pour tout cas humain probable ou confirmé d'infection à WNV, sans considération de l'âge du sujet ou du caractère importé ou autochtone du cas ;
- que cette DO s'inscrive dans une surveillance globale associant les volets animaux (avifaune et équidés), entomologiques et environnementaux.

Le HCSP rappelle les définitions des cas probables et confirmés :

- tout patient dont la symptomatologie clinique fait évoquer une infection à WNV et chez lequel a été réalisé un diagnostic virologique de cette infection.

ET

- pour un cas probable :
 - présence d'anticorps de classe IgM anti-WNV dans le sérum par ELISA ;
 - ou séroconversion ou bien multiplication par 4 du titre des anticorps IgG anti-WNV détectés par ELISA sur deux prélèvements consécutifs.
- pour un cas confirmé :
 - détection du génome du WNV par amplification génique à partir du sang, du LCS, des urines ou de tout autre liquide biologique ;
 - ou présence d'anticorps de classe IgM anti-WNV dans le LCS par ELISA ;
 - ou séroconversion ou bien multiplication par 4 du titre des anticorps IgG anti-WNV détectés par ELISA dans le sérum sur deux prélèvements consécutifs, confirmées par test de neutralisation ;
 - ou isolement du WNV par culture cellulaire à partir du sang, du LCS, des urines ou de tout autre liquide biologique.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Avis validé par la commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » du HCSP le 7 février 2020 : 15 membres qualifiés présents sur 20 membres qualifiés ; 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité des présents (soit 15 votes pour).

Références

1. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A Neurotropic Virus Isolated from the Blood of a Native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 1940; 1(4):471-92.
2. Brinton MA. Replication Cycle and Molecular Biology of the West Nile Virus. *Viruses.* 2014; 6(1):13-53.
3. Donadieu E, Bahuon C, Lowenski S, Zientara S, Couplier M, Lecollinet S. Differential virulence and pathogenesis of West Nile viruses. *Viruses.* 2013; 5(11):2856-80.
4. Venter M, Human S, Zaayman D, et al. Lineage 2 west nile virus as cause of fatal neurologic disease in horses, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(6):877-84.
5. Vilbic-Cavlek T, Savic V, Petrovic T, et al. Emerging Trends in the Epidemiology of West Nile and Usutu Virus Infections in Southern Europe. *Front Vet Sci.* 2019; 6:437.
6. Lecollinet S, Desvaux S, Gonzalez G, et al. Increased frequency of related Culex-borne West Nile and Usutu viruses in France in 2018. ISWALD meeting; 2019 juin 19; Thaïlande, Chiang Mai.
7. Veo C, Della Ventura C, Moreno A, et al. Evolutionary Dynamics of the Lineage 2 West Nile Virus That Caused the Largest European Epidemic: Italy 2011-2018. *Viruses.* 2019; 11(9).
8. Hernández-Triana LM, Jeffries CL, Mansfield KL, et al. Emergence of west nile virus lineage 2 in europe: a review on the introduction and spread of a mosquito-borne disease. *Front Public Health.* 2014; 2:271.
9. Pérez-Ramírez E, Llorente F, Del Amo J, Nowotny N, Jiménez-Clavero MÁ. Susceptibility and role as competent host of the red-legged partridge after infection with lineage 1 and 2 West Nile virus isolates of Mediterranean and Central European origin. *Vet Microbiol.* 2018; 222:39-45.
10. Lim SM, Brault AC, van Amerongen G, et al. Susceptibility of Carrion Crows to Experimental Infection with Lineage 1 and 2 West Nile Viruses. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(8):1357-65.
11. Pérez-Ramírez E, Llorente F, Del Amo J, et al. Pathogenicity evaluation of twelve West Nile virus strains belonging to four lineages from five continents in a mouse model: discrimination between three pathogenicity categories. *J Gen Virol.* 2017; 98(4):662-70.
12. Esser HJ, Mögling R, Cleton NB, et al. Risk factors associated with sustained circulation of six zoonotic arboviruses: a systematic review for selection of surveillance sites in non-endemic areas. *Parasit Vectors.* 2019; 12(1):265.
13. Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *BioMed Res Int.* 2015; 2015:376230.
14. Balenghien T, Vazeille M, Grandadam M, et al. Vector competence of some French Culex and Aedes mosquitoes for West Nile virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8(5):589-595.
15. Balenghien T, Fouque F, Sabatier P, Bicout DJ. Horse-, bird-, and human-seeking behavior and seasonal abundance of mosquitoes in a West Nile virus focus of southern France. *J Med Entomol.* 2006; 43(5):936-46.

16. Balenghien T, Fouque F, Sabatier P, Bicout DJ. Theoretical formulation for mosquito host-feeding patterns: application to a West Nile virus focus of southern France. *J Med Entomol.* 2011; 48(5):1076-90.
17. Tran A, L'Ambert G, Balança G, et al. An Integrative Eco-Epidemiological Analysis of West Nile Virus Transmission. *EcoHealth.* 2017; 14(3):474-89.
18. Komar N, Langevin S, Hinten S, et al. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(3):311-22.
19. Pérez-Ramírez E, Llorente F, Jiménez-Clavero MÁ. Experimental infections of wild birds with West Nile virus. *Viruses.* 2014; 6(2):752-81.
20. Jourdain E, Toussaint Y, Leblond A, et al. Bird species potentially involved in introduction, amplification, and spread of West Nile virus in a Mediterranean wetland, the Camargue (Southern France). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007; 7(1):15-33.
21. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al., West Nile Virus Transmission Investigation Team. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med.* 2003; 349(13):1236-45.
22. Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the West Nile virus through blood transfusion in the US, 2002. *Transfusion.* 2003; 43(8):1007-17.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus disease cases and presumptive viremic blood donors reported to ArboNet, United States, 2003. 2003. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/data/2003WNVHumanInfectionsbyState.pdf>
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: West Nile virus screening of blood donations and transfusion-associated transmission—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53(13):281-4.
25. Macedo de Oliveira A, Beecham BD, Montgomery SP, et al. West Nile virus blood transfusion-related infection despite nucleic acid testing. *Transfusion.* 2004; 44(12):1695-9.
26. Food and drug administration (FDA). Guidance document. Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Donors of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion. Guidance for industry. U.S. Food and Drug Administration. 2009. Disponible sur: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-nucleic-acid-tests-reduce-risk-transmission-west-nile-virus-donors-whole-blood-and-blood>
27. Custer B, Tomasulo PA, Murphy EL, et al. Triggers for switching from minipool testing by nucleic acid technology to individual-donation nucleic acid testing for West Nile virus: Analysis of 2003 data to inform 2004 decision making. *Transfusion.* 2004; 44(11):1547-54.
28. Biggerstaff BJ, Petersen LR. A modeling framework for evaluation and comparison of trigger strategies for switching from minipool to individual-donation testing for West Nile virus. *Transfusion.* 2009; 49(6):1151-9.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transfusion-associated transmission of West Nile virus—Arizona, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53(36):842-4.

30. Montgomery SP, Brown JA, Kuehnert M, et al, 2003 West Nile Virus Transfusion-Associated Transmission Investigation Team. Transfusion-associated transmission of West Nile virus, United States 2003 through 2005. *Transfusion*. 2006; 46(12):2038-46.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus transmission through blood transfusion--South Dakota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 56(4):76-9.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus transmission via organ transplantation and blood transfusion - Louisiana, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(45):1263-7.
33. Groves JA, Shafi H, Nomura JH, et al. A probable case of West Nile virus transfusion transmission. *Transfusion*. 2017; 57(3pt2):850-6.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal West Nile Virus Infection After Probable Transfusion-Associated Transmission – Colorado, 2012. *Morb Mortal Wkly Rep MMWR*. 2013; 62(31):622-4.
35. Hayes C, Stephens L, Fridey JL, et al. Probable transfusion transmission of West Nile virus from an apheresis platelet that screened non-reactive by individual donor-nucleic acid testing. *Transfusion*. oct 2019.
Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.15568>
36. Meny GM, Santos-Zabala L, Szallasi A, Stramer SL. West Nile virus infection transmitted by granulocyte transfusion. *Blood*. 2011; 117(21):5778-9.
37. Pervanidou D, Detsis M, Danis K, et al. West Nile virus outbreak in humans, Greece, 2012: third consecutive year of local transmission. *Euro Surveill Bull*. 2014; 19(13).
38. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. A, West Nile Virus in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003; 348(22):2196-203.
39. Anesi JA, Silveira FP, AST Infectious Diseases Community of Practice. Arenaviruses and West Nile Virus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9):e13576.
40. Winston DJ, Vikram HR, Rabe IB, et al., West Nile Virus Transplant-Associated Transmission Investigation Team. Donor-derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients: report of four additional cases and review of clinical, diagnostic, and therapeutic features. *Transplantation*. 2014; 97(9):881-9.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding--Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51(39):877-8.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidelines for the evaluation of infants born to mothers infected with West Nile virus during pregnancy. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53(7):154-7.
43. Hinckley AF, O'Leary DR, Hayes EB. Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics*. 2007; 119(3):e666-671.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intrauterine West Nile virus infection--New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51(50):1135-6.

45. DeBiasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006; 2(5):264-75.
46. Center for Disease Control and Prevention. Laboratory-acquired West Nile virus infections--United States, 2002. *JAMA.* 2003; 289(4):414-5.
47. Fonseca K, Prince GD, Bratvold J, et al. West Nile Virus Infection and Conjunctival Exposure. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(10):1648-9.
48. Venter M, Steyl J, Human S, et al. Transmission of West Nile Virus during Horse Autopsy. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(3):573-5.
49. Department for environment, food and rural affairs (DEFRA). West Nile virus in Germany and Southern Europe. Updated Outbreak assessment. 2018. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/749105/uoa-wnv-germany.pdf
50. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA.* 2013; 310(3):308-15.
51. Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand JP, Zeller H. West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: the return after 35 years. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(4):692-6.
52. Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23(3):147-56.
53. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(8):699-704.
54. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al., 1999 West Nile Outbreak Response Working Group. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med.* 2001; 344(24):1807-14.
55. Gossner CM, Marrama L, Carson M, et al. West Nile virus surveillance in Europe: moving towards an integrated animal-human-vector approach. *Euro Surveill.* 2017; 22(18):pii=30526.
56. Haussig JM, Young JJ, Gossner CM, et al. Early start of the West Nile fever transmission season 2018 in Europe. *Euro Surveill.* 2018; 23(32):pii=1800428.
57. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2019. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2019>
58. McLean RG, Ubico SR, Docherty DE, et al WR. West Nile virus transmission and ecology in birds. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 951:54-7.
59. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet.* 2001; 358(9278):261-4.

60. Siger L, Bowen RA, Karaca K, et al. Assessment of the efficacy of a single dose of a recombinant vaccine against West Nile virus in response to natural challenge with West Nile virus-infected mosquitoes in horses. *Am J Vet Res.* 2004; 65(11):1459-62.
61. Bowen RA, Nemeth NM. Experimental infections with West Nile virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20(3):293-7.
62. Bielefeldt-Ohmann H, Bosco-Lauth A, Hartwig A-E, et al. Characterization of non-lethal West Nile Virus (WNV) infection in horses: Subclinical pathology and innate immune response. *Microb Pathog.* 2017; 103:71-9.
63. Calistri P, Giovannini A, Hubalek Z, et al. Epidemiology of west nile in europe and in the mediterranean basin. *Open Virol J.* 2010; 4:29-37.
64. Calzolari M, Gaibani P, Bellini R, et al. Mosquito, Bird and Human Surveillance of West Nile and Usutu Viruses in Emilia-Romagna Region (Italy) in 2010. *PLoS One.* 2012; 7(5):e38058.
65. Muñoz J, Ruiz S, Soriguer R, et al. Feeding patterns of potential West Nile virus vectors in south-west Spain. *PloS One.* 2012; 7(6):e39549.
66. Valiakos G, Papaspyropoulos K, Giannakopoulos A, et al. Use of Wild Bird Surveillance, Human Case Data and GIS Spatial Analysis for Predicting Spatial Distributions of West Nile Virus in Greece. *PLoS One.* 2014; 9(5):e96935.
67. Marcantonio M, Rizzoli A, Metz M, et al. Identifying the environmental conditions favouring West Nile Virus outbreaks in Europe. *PloS One.* 2015; 10(3):e0121158.
68. Durand B, Tran A, Balança G, Chevalier V. Geographic variations of the bird-borne structural risk of West Nile virus circulation in Europe. *PloS One.* 2017; 12(10):e0185962.
69. Martínez-de la Puente J, Ferraguti M, Ruiz S, et al. Mosquito community influences West Nile virus seroprevalence in wild birds: implications for the risk of spillover into human populations. *Sci Rep.* 2018; 8(1):2599.
70. Thiemann TC, Wheeler SS, Barker CM, Reisen WK. Mosquito host selection varies seasonally with host availability and mosquito density. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(12):e1452.
71. Kilpatrick AM, Kramer LD, Jones MJ, Marra PP, Daszak P. West Nile virus epidemics in North America are driven by shifts in mosquito feeding behavior. *PLoS Biol.* 2006; 4(4):e82.
72. Montecino-Latorre D, Barker CM. Overwintering of West Nile virus in a bird community with a communal crow roost. *Sci Rep.* 2018; 8(1):1-13.
73. Dunphy BM, Kovach KB, Gehrke EJ, et al. Long-term surveillance defines spatial and temporal patterns implicating *Culex tarsalis* as the primary vector of West Nile virus. *Sci Rep.* 2019; 9(1):6637.
74. Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis.* 2010; 202(9):1354-61.
75. Watson JT, Pertel PE, Jones RC, et al. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. *Ann Intern Med.* 2004; 141(5):360-5.
76. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(8):1174-9.

77. Sejvar JJ, Marfin AA. Manifestations of West Nile neuroinvasive disease. *Rev Med Virol.* 2006; 16(4):209-24.
78. Weiss D, Carr D, Kellachan J, et al, West Nile Virus Outbreak Response Working Group. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(4):654-8.
79. Kopel E, Amitai Z, Bin H, et al. Surveillance of West Nile virus disease, Tel Aviv district, Israel, 2005 to 2010. *Euro Surveill.* 2011; 16(25).
80. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for human West Nile virus disease - United States, 1999-2008. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ.* 2010; 59(2):1-17.
81. Leblond A, Lecollinet S. Clinical screening of horses and early warning for West Nile virus. *Equine Vet Educ.* 2017; 29(6). Disponible sur: <https://prodinra.inra.fr/?locale=fr#!ConsultNotice:408762>
82. Komar N. West Nile viral encephalitis. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* 2000; 19(1):166-76.
83. Saegerman C, Alba-Casals A, García-Bocanegra I, Dal Pozzo F, van Galen G. Clinical Sentinel Surveillance of Equine West Nile Fever, Spain. *Transbound Emerg Dis.* 2016; 63(2):184-93.
84. Pradier S, Lecollinet S, Leblond A. West Nile virus epidemiology and factors triggering change in its distribution in Europe. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* 2012; 31(3):829-44.
85. LaDeau SL, Kilpatrick AM, Marra PP. West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations. *Nature.* 2007; 447(7145):710-3.
86. Erdélyi K, Ursu K, Ferenczi E, et al. Clinical and pathologic features of lineage 2 West Nile virus infections in birds of prey in Hungary. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007; 7(2):181-8.
87. Fillet A-M, Desmarests M, Assari S, et al. Blood products use in France: a nationwide cross-sectional survey. *Transfusion.* 2016; 56(12):3033-41.
88. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion.* 2005; 45(4):580-90.
89. Petersen LR. Epidemiology of West Nile Virus in the United States: Implications for Arbovirology and Public Health. *J Med Entomol.* 2019; 56(6):1456-62.
90. Yango AF, Fischbach BV, Levy M, et al. A West Nile virus infection in kidney and pancreas transplant recipients in the Dallas-Fort Worth Metroplex during the 2012 Texas epidemic. *Transplantation.* 2014; 97(9):953-7.
91. White SL, Rawlinson W, Boan P, et al. Infectious Disease Transmission in Solid Organ Transplantation: Donor Evaluation, Recipient Risk, and Outcomes of Transmission. *Transplant Direct.* 2018; 5(1):e416.
92. Blau DM, Rabe IB, Bhatnagar J, et al. West Nile Virus RNA in Tissues from Donor Associated with Transmission to Organ Transplant Recipients. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(9):1518-20.

93. Armah HB, Wang G, Omalu BI, et al. Systemic distribution of West Nile virus infection: postmortem immunohistochemical study of six cases. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2007; 17(4):354-62.
94. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, et al. Excretion of West Nile virus in urine during acute infection. *J Infect Dis.* 2013; 208(7):1086-92.
95. Lecollinet S, Pronost S, Couplier M, et al. Viral Equine Encephalitis, a Growing Threat to the Horse Population in Europe? *Viruses.* 2019; 12(1).
96. Lustig Y, Mannasse B, Koren R, et al. Superiority of West Nile Virus RNA Detection in Whole Blood for Diagnosis of Acute Infection. *J Clin Microbiol.* 2016; 54(9):2294-7.
97. Ministère des solidarités et de la santé. INSTRUCTION N° DGS/VSS1/2019/258 du 12 décembre 2019 relative à la prévention des arboviroses. *Légifrance.* NOR: SSAP1936124J. Disponible sur : <http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&retourAccueil=1&r=44904>
98. Direction générale de l'alimentation. Arrêté du 29 juillet 2013 relatif à la définition des dangers sanitaires de première et deuxième catégorie pour les espèces animales. NOR: AGRG1320208A JORF n°0187 du 13 août 2013. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2013/7/29/AGRG1320208A/jo/texte>
99. Direction générale de l'alimentation. Instruction technique DGAL/SDSPA/2015-746 du 02-09-2015 relative à Surveillance (programmée et événementielle) et gestion des suspicions de la fièvre de West Nile. BO agri. n°37 du 03-09 au 09-2015. Disponible sur: <https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-2015-746>
100. Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales. Arrêté du 27 juillet 2004 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la police sanitaire des encéphalites virales des équidés. NOR: AGRG0401739A. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000420270&dateTexte=20200128>
101. Kilpatrick AM, Randolph SE. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *Lancet.* 2012; 380(9857):1946-55.
102. Dohm DJ, O'Guinn ML, Turell MJ. Effect of environmental temperature on the ability of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile virus. *J Med Entomol.* 2002; 39(1):221-5.
103. Girard YA, Popov V, Wen J, Han V, Higgs S. Ultrastructural study of West Nile virus pathogenesis in *Culex pipiens quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 2005; 42(3):429-44.
104. Reisen WK, Meyer RP, Presser SB, Hardy JL. Effect of temperature on the transmission of western equine encephalomyelitis and St. Louis encephalitis viruses by *Culex tarsalis* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 1993; 30(1):151-60.
105. Paz S. Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2015; 370(1665). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342965/>
106. Wu X, Lu Y, Zhou S, Chen L, Xu B. Impact of climate change on human infectious diseases: Empirical evidence and human adaptation. *Environ Int.* 2016; 86:14-23.

107. Vogels CBF, Hartemink N, Koenraadt CJM. Modelling West Nile virus transmission risk in Europe: effect of temperature and mosquito biotypes on the basic reproduction number. *Sci Rep.* 2017; 7(1):5022.
108. Semenza JC, Tran A, Espinosa L, Sudre B, Domanovic D, Paz S. Climate change projections of West Nile virus infections in Europe: implications for blood safety practices. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2016; 15 Suppl 1:28.
109. Semenza JC, Suk JE, Estevez V, Ebi KL, Lindgren E. Mapping climate change vulnerabilities to infectious diseases in Europe. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(3):385-92.
110. Lindgren E, Andersson Y, Suk JE, Sudre B, Semenza JC. Public health. Monitoring EU emerging infectious disease risk due to climate change. *Science.* 2012; 336(6080):418-9.
111. Cox R, Sanchez J, Revie CW. Multi-criteria decision analysis tools for prioritising emerging or re-emerging infectious diseases associated with climate change in Canada. *PLoS One.* 2013; 8(8):e68338.
112. Desenclos J, Frottier J, Ilf D, et al. Critères pour proposer la surveillance d'une maladie infectieuse par la déclaration obligatoire. *Bull Épidémiologique Hebd.* 1999; (47):197-9.

Annexe 1 – Saisine de la DGS

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
Sous-direction veille et sécurité sanitaires
Bureau des risques infectieux émergents et des vigilances
Bruno Vion
Tél. 01 40 56 60 24
bruno.vion@sante.gouv.fr
n° D/19-20205

Ref. .

Paris, le - 7 AGUT 2019

Le Directeur général de la santé

A

Monsieur Franck CHAUVIN
Président
Haut Conseil de la santé publique

OBJET : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant l'inscription à la liste des maladies à déclaration obligatoire de l'infection due au virus West-Nile.

L'année 2018 a connu l'épidémie la plus importante d'infection à virus West-Nile (VWN) en Europe avec un nombre de cas et une étendue géographique inconnus jusqu'alors. Plus de 2000 cas ont été dénombrés en Europe et, en France, 27 cas autochtones ont été détectés par le dispositif de surveillance dans six départements du pourtour méditerranéen. Il s'agit du nombre de cas humains le plus élevé recensé en France.

Cette arbovirose compte parmi les plus préoccupantes pour la sécurité transfusionnelle et les greffes d'organes, tissus et cellules. La transmission par ce biais est établie depuis 2002, lors de l'épidémie qui a atteint les USA suite à l'introduction du virus en 1999. Les conséquences d'une infection à VWN peuvent être fatales notamment chez des receveurs immunodéprimés, alors même que le donneur contaminé peut demeurer totalement asymptomatique. La détection précoce de la circulation virale m'apparaît donc primordiale.

L'article L.3113-1 du Code de la santé publique dispose que doivent faire l'objet d'une transmission obligatoire des données à l'autorité sanitaire « *les maladies qui nécessitent une intervention urgente locale, nationale ou internationale* ». Les infections à virus West Nile semblent donc bien rentrer dans cette catégorie.

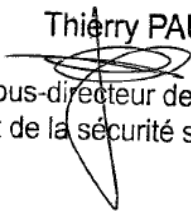
Par ailleurs, après un avis favorable de la Haute Autorité de Santé (HAS), la RT-PCR West Nile est dorénavant inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale ce qui devrait faciliter le diagnostic biologique de cette infection par les professionnels de santé, la sérologie étant déjà inscrite à la nomenclature.

Dans ce contexte, l'inscription de l'infection à virus West Nile dans cette liste de maladies permettrait d'harmoniser les modalités de signalement de celle-ci avec les autres arboviroses présentes sur le territoire national (chikungunya, dengue et zika) qui font déjà l'objet d'un

signalement obligatoire. Cette harmonisation devrait être de nature à faciliter le signalement par les professionnels de santé, qui constitue une priorité de la Ministre.

Je souhaite donc que le Haut conseil de la santé publique me donne un avis sur l'opportunité d'inscrire l'infection par le virus West-Nile à la liste de ces maladies.

Compte tenu du contexte, je souhaiterais pouvoir disposer de vos recommandations avant février 2020 afin de pouvoir, le cas échéant, mettre en place le dispositif de signalement obligatoire pour la prochaine saison de surveillance qui débutera en mai 2020.

Thierry PAUX

Sous-directeur de la veille
et de la sécurité sanitaire

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Thierry BLANCHON, HCSP, CS MIME
Bernard CAZELLES, HCSP, CS MIME
Christian CHIDIAC, HCSP, CS MIME, co-pilote du groupe
Florence FOUQUE, HCSP, CS MIME
Pierre GALLIAN, EFS
Sylvie LECOLLINET, ANSES
Isabelle LEPARC-GOFFART, CNR Arboviroses
Marie-Claire PATY, Santé publique France
Bruno POZZETTO, HCSP, CS MIME, co-pilote du groupe

Secrétariat général du HCSP

Annette COLONNIER,

Annexe 3 – Rappel d'autres définitions de cas

- **Définitions de cas utilisées par Santé publique France dans le cadre de la surveillance saisonnière renforcée sur le pourtour méditerranéen**

Cas suspect :

Adulte (à partir de l'âge de 15 ans) hospitalisé sur le pourtour méditerranéen avec une fièvre (température égale ou supérieure à 38,5°C) et une atteinte neurologique : encéphalite, méningite, polyradiculonévrite ou paralysie flasque aiguë avec LCS non purulent.

Cas probable :

- anticorps de classe IgM anti-WNV dans le sérum par ELISA ;
- séroconversion ou multiplication par 4 du titre des anticorps IgG anti-WNV détectés par ELISA sur deux prélèvements consécutifs.

Cas confirmé :

- détection de séquences du WNV par RT-PCR (plus ou moins séquençage) dans le LCS ou le sang ;
- anticorps de classe IgM anti-WNV dans le LCS par ELISA ;
- séroconversion ou multiplication par 4 du titre des anticorps IgG anti-WNV détectés par ELISA dans le sérum sur deux prélèvements consécutifs confirmés par un test de neutralisation ;
- isolement du WNV par culture dans le sang ou le LCS.

-
- **Définition de cas de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)**

(Lien vers la page du site Internet : <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/facts/factsheet-about-west-nile-fever>)

Cases of WNV infection should be notified to the ECDC following the EU case definition outlined in [Decision \(EU\) 2018/945/2018/EC](#)

1 Clinical criteria

At least one of the following:

- any person with fever
- encephalitis; and/or
- meningitis

2 Laboratory criteria

Laboratory test for case confirmation

At least one of the following:

- isolation of WNV from blood or cerebrospinal fluid (CSF)
- detection of WNV nucleic acid in blood or CSF
- WNV-specific antibody response (immunoglobulin M; IgM) in CSF; and/or
- WNV IgM high titre, detection of WNV IgG and confirmation by neutralisation

Laboratory test for probable case

WNV-specific antibody response in serum.

3 Epidemiological criteria

At least one of the following epidemiological links:

- Animal to human transmission (residing, having visited or having been exposed to mosquito bites in an area where WNV is endemic in horses or birds)
- Human to human transmission (vertical transmission, blood transfusion, transplants)

4 Case classification

A. Possible case

Not applicable

B. Probable case

Any person meeting the clinical criteria and with at least:

- an epidemiological link; and
- a laboratory test for a probable case.

C. Confirmed case

Any person meeting laboratory criteria for case confirmation

Note: Serological results should be interpreted according to previous exposure to other flavivirus infections and vaccination status. Confirmed cases in such situations should be validated by serum neutralisation or other equivalent assays.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes
Le 7 février 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr