

## Les arbovirus ont aussi leur « rêve américain »

### Arboviruses Also Have an American Dream

F. Rodhain

Reçu le 18 décembre 2015 ; accepté le 4 janvier 2017  
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** Un certain nombre d'arbovirus originaires de l'ancien Monde ont été introduits par l'homme sur le continent américain. Le premier d'entre eux fut le virus Amaril, arrivé du golfe de Guinée avec les esclaves entre le <sup>xvii</sup><sup>e</sup> et le <sup>xix</sup><sup>e</sup> siècles, suivi des virus de la dengue qui continuent d'envahir périodiquement les Amériques. Vint ensuite le virus West-Nile (WN) qui, après son introduction à New York en 1999, se répandit en quelques années dans tout le continent ou presque. Puis, en 2013, arriva à Saint-Martin le virus Chikungunya, initialement africain, mais qui, à la suite d'une épidémie qui sévit en Polynésie, s'est disséminé dans les Caraïbes et sur le continent américain, des États-Unis au Brésil. Enfin, le virus Zika qui circula également en Asie et dans le Pacifique avant d'atteindre le Brésil et de se diffuser à l'ensemble des pays de la région. Il faut voir, dans ces émergences inattendues, les conséquences de la mondialisation des échanges transocéaniques ; c'est donc bien l'homme qui est responsable de ces transports de virus à partir des continents africain et asiatique. Ce sont surtout les conditions de l'implantation de ces virus dans des écosystèmes qui leur étaient inhabituels qu'il nous faut analyser. Cela afin de comprendre les modalités de leur circulation qui nécessite l'adaptation à de nouveaux hôtes et à de nouveaux vecteurs qui peuvent être des espèces locales (comme les *Culex* vecteurs du virus WN), mais surtout des moustiques eux-mêmes introduits au préalable (comme *Aedes aegypti* et/ou *Aedes albopictus* pour les autres virus). Tous ces vecteurs ont développé, de longue date, une forte anthropophilie et, pour la plupart d'entre eux, une remarquable adaptation au milieu urbain, de sorte que les arboviroses en question se propagent à la fois dans un contexte rural et en ville. De telles émergences arbovirales vont sans aucun doute se poursuivre à l'avenir, de sorte qu'il est impératif d'élaborer des stratégies de prévention en repérant les mutations des virus ayant un potentiel d'émergence, en améliorant la sensibilité et la rapidité de

nos systèmes de surveillance épidémiologique et en nous préparant à faire face à ce type d'événements à l'origine de véritables crises sanitaires internationales.

**Mots clés** Arbovirus · Viroses émergentes · Fièvre jaune · Dengue · West-Nile · Chikungunya · Zika · Moustiques vecteurs · *Aedes aegypti* · *Aedes albopictus* · *Culex pipiens* · *Culex quinquefasciatus* · *Culex tarsalis* · *Culex nigripalpus* · *Haemagogus* · *Sabethes* · Épidémiologie · Amériques

**Abstract** Some arboviruses that originated in the Old World have been introduced by humans into the American continent. The first of them was the yellow fever virus, coming from the West African coast with slaves in the 17th–19th centuries, followed by dengue viruses, which were always prevalent within the Americas. Next was the West Nile virus, introduced in New York in 1999, that spread in only a few years over the whole continent. Then, Chikungunya virus arrived on Saint Martin Island in 2013 after its outbreak in Polynesia; it is now widespread in the Caribbean Islands and on the American continent from the United States to Brazil. Finally, Zika virus, already active in Asia and in the South Pacific region, was introduced in Brazil and spread between the southern part of United States and south Brazil. These unexpected emergences are the consequence of the generalization of transoceanic trading; so, it is humans who are truly responsible for such transportation of viruses from the African and Asian continents. The mechanisms of virus establishment in unusual ecosystems have to be analyzed in order to understand the conditions for the circulation of the viruses, which supposes an adaptation to new hosts and vectors that are sometimes local species (like *Culex* vectors of West Nile virus) but mainly previously introduced mosquitoes (like *Aedes aegypti* and/or *Aedes albopictus*). Over time, all these vectors developed a strong anthropophily and, most of them, a remarkable adaptation to urban environment; hence, these arboviruses can disseminate both in rural and urban context. This type of arboviral emergences will certainly continue in the following years and we must imperatively develop preventive strategies by detecting virus

F. Rodhain (✉)  
Institut Pasteur, 25 rue du Docteur-Roux,  
75724 Paris cedex 15, France  
e-mail : francoisrodhain@gmail.com

mutations with capacity for emergence, enhancing the sensibility and rapidity of epidemiological surveillance, and becoming ready to face such events that cause a truly international health crisis.

**Keywords** Arbovirus · Emerging viral diseases · Yellow fever · Dengue · West Nile · Chikungunya · Zika · Mosquito vectors · *Aedes aegypti* · *Aedes albopictus* · *Culex pipiens* · *Culex quinquefasciatus* · *Culex tarsalis* · *Culex nigripalpus* · *Haemagogus* · *Sabethes* · Epidemiology · American continent

## L'épopée de la fièvre jaune, ou comment un virus a conquis le Nouveau Monde

On a peine, de nos jours, à imaginer les ravages que pouvait provoquer ce fléau multiséculaire qu'est la fièvre jaune sur le pourtour du golfe du Mexique et aux Antilles ou lors de ses irruptions dans les ports d'Amérique du Nord.

Tout au long des <sup>xvi</sup><sup>e</sup>, <sup>xviii</sup><sup>e</sup> et <sup>xix</sup><sup>e</sup> siècles, régulièrement disséminées d'un port à l'autre par les transports maritimes, d'épouvantables et fréquentes épidémies ravagèrent les territoires où tentaient de s'établir les Européens. Chaque explosion épidémique entraînait une grande confusion, voire un effet de panique, une paralysie des services, un désastre économique, une véritable désorganisation de la société. L'ignorance qui régnait alors quant aux causes de la maladie et à son mode de propagation ne pouvait qu'aggraver la situation en donnant lieu aux rumeurs les plus fantaisistes.

Jusqu'au <sup>xx</sup><sup>e</sup> siècle, la fièvre jaune ne cessa de circuler dans toute cette zone, étendant ses ravages à toutes les villes, y revenant régulièrement, parfois même chaque année. On peut souvent suivre la marche du virus, dater son arrivée dans tel port, identifier le navire disséminateur, dénombrer avec précision les victimes. Le Brésil, la Colombie, la Jamaïque, le Cuba, l'Haïti et bien d'autres, durant près de trois siècles, tous ces pays ont une histoire tragiquement émaillée des terribles ravages de la fièvre jaune. Aux États-Unis, la maladie a sévi dans la plupart des grandes villes du Sud et de l'Est. Pour la seule année 1878, on a compté, pour l'ensemble des États-Unis, plus de 74 000 cas de fièvre jaune.

### Comment le virus et son vecteur sont-ils arrivés dans le Nouveau Monde ?

On sait maintenant que la fièvre jaune trouve son origine sur le continent africain. Dès le début du <sup>xvi</sup><sup>e</sup> siècle commencent à se développer les entreprises de colonisation par les Européens et, en lien direct, la traite esclavagiste. Ce trafic, qui culmina au <sup>xviii</sup><sup>e</sup> siècle, offrit de multiples occasions au virus

Amaril et à son vecteur *Aedes aegypti* de coloniser le Nouveau Monde à partir de la côte occidentale d'Afrique.

Le voyage transatlantique durait de trois à six semaines (parfois plus de trois mois). Avec 300 à 400 personnes à bord, il était indispensable d'embarquer des réserves d'eau douce conséquentes, ce qui pouvait permettre la réalisation du cycle biologique de l'*Aedes*, et parfois le transport du virus lui-même. Il faut alors supposer qu'un cycle de transmission interhumaine a pu s'instaurer sur les bateaux, parmi les équipages et leurs cargaisons d'esclaves. À plusieurs reprises certainement, le virus de la fièvre jaune a donc réussi à arriver jusque dans le Nouveau Monde.

### Comment le virus Amaril a-t-il réussi à s'installer sur le continent américain ?

Que se passe-t-il lorsqu'un virus débarque sur un territoire nouveau pour lui, dans des environnements qu'il ne connaît pas ? Pour s'implanter durablement, il doit pouvoir être transmis, survivre, se répliquer, persister, se disséminer. Cela suppose de trouver un ou des vecteurs compétents et des hôtes vertébrés réceptifs. Ainsi, grâce aux populations humaines, déjà denses par endroits, et à la présence d'*Ae. aegypti* qu'il trouvait sur place, le virus Amaril a pu prendre pied sur le continent américain, puis s'y répandre de proche en proche, d'une île à l'autre, d'un port à l'autre.

Mais, chose plus étonnante, il a réussi à constituer, avec des moustiques autochtones (*Haemagogus*, *Sabethes*) et les primates forestiers locaux, des systèmes vectoriels durables qui ont permis l'installation permanente de cycles sauvages dans les énormes massifs forestiers des bassins des grands fleuves comme l'Amazone, le Rio Magdalena, l'Orénoque, ou même dans certaines îles des Antilles, comme Trinidad. C'est ce que découvrit l'épidémiologiste américain Fred Soper en 1932-1933 au Brésil, en étudiant une épidémie de fièvre jaune survenue dans une zone totalement indemne d'*Ae. aegypti*.

Il faut se souvenir qu'au cours de l'évolution et des aléas biogéographiques, les singes américains (Platyrrhiniens) et les singes africains (Catarrhiniens) ont évolué séparément les uns des autres durant plusieurs millions d'années. Aujourd'hui, ils diffèrent par des caractères morphologiques (par exemple trois prémolaires par demi-mâchoire et queue préhensile chez les Américains, deux prémolaires seulement chez les Africains) et bioécologiques (uniquement forestiers arboricoles en Amérique, forestiers et/ou savanicoles en Afrique). Manifestement, une prémolaire en plus ou en moins, cela n'a pas gêné notre virus !

Mais surtout, la plupart des singes américains s'avèrent sensibles au virus Amaril, contrairement aux singes africains. Ce n'est donc pas ici l'immunité massive des populations simiennes, mais plutôt leur brutale raréfaction locale qui est à l'origine de la propagation, sur des centaines de

kilomètres, des vagues épizootiques se manifestant tous les six, huit ou dix ans. La mortalité habituellement observée chez la plupart des singes américains fait qu'en quelques jours, une bande de singes disparaît totalement ou presque. Les quelques rares survivants éventuels sont alors devenus immuns. Dès lors, pour continuer à circuler, le virus doit gagner le territoire occupé par une bande voisine et ainsi de suite. On explique ainsi la propagation du virus par vagues épizootiques au sein de la forêt. Le virus ne reviendra dans le même territoire que lorsque cette zone aura été recolonisée soit par des individus réceptifs provenant d'une autre bande, soit par des jeunes issus des quelques individus survivants. Ainsi se trouvèrent constitués sur le continent américain des cycles épidémiologiques rappelant ceux qui existaient en Afrique.

Et si, par l'intermédiaire du déplacement d'un homme porteur du virus Amaril, ce virus parvient en ville, il risque d'y trouver une abondante population d'*Ae. aegypti*, et un cycle urbain, interhumain, pourra s'établir.

### Comment la situation a-t-elle évolué ?

Dès le début du xx<sup>e</sup> siècle, une lutte extrêmement active contre *Ae. aegypti* fut entreprise à Cuba et à Panama, puis à Rio de Janeiro et, grâce aux mesures mises en œuvre avec une discipline toute militaire, ce fut un succès. La rigueur des contrôles, la motivation des responsables, l'engagement des pouvoirs publics, puis, à partir de 1947, la disponibilité du DDT permirent l'élimination quasi totale du moustique de l'Amérique latine [23]. Un plan d'élimination, décidé par la PAHO en 1947, est mis en place dans les années 1950-1960. En 1957, tous ces pays, sauf l'Argentine, la Colombie, le Venezuela et le Surinam, étaient indemnes d'*Ae. aegypti*. Les États du Sud-Est des États-Unis restèrent, et restent toujours, infestés.

Les campagnes de vaccination aidant, la fièvre jaune urbaine épidémique disparut donc peu à peu de la plupart des villes américaines ; cette élimination était achevée en 1942. Seule persistait la fièvre jaune de forêt, responsable de quelques centaines de cas humains annuels pour l'ensemble du continent. Les conditions de ce succès furent : la lutte contre *Ae. aegypti*, la rigueur des contrôles, la motivation des responsables et l'engagement sans faille des autorités, mais aussi la disponibilité du vaccin (1937) et celle du DDT (1947).

Malheureusement, cette situation n'a pas duré longtemps. Le programme de lutte contre *Ae. aegypti* fut allégé, voire interrompu dans les années 1970. Inévitablement, la réinvasion par *Ae. aegypti* fut observée à partir de 1967 dans de nombreuses zones, indemnes souvent depuis 15 ans ou plus, au Brésil, au Salvador, à Panama, en Colombie, etc. La réintroduction progressive et insidieuse de ce moustique créa de nouveau une situation extrêmement préoccupante, et nous

risquons d'avoir à affronter un jour prochain ces grandes épidémies urbaines si redoutées autrefois, à moins que la couverture vaccinale de la population soit effective, ce qui est très rarement le cas.

Quant à l'arrivée dans le Nouveau Monde d'*Aedes albopictus*, vecteur expérimental du virus Amaril, elle ne semble pas, pour le moment, avoir eu d'impact notable sur la transmission du virus.

## Les manifestations de la dengue sur le continent américain

La fièvre jaune a fait école. Elle est encore présente, et déjà c'est au tour des virus de la dengue (DEN) de s'inviter en Amérique.

L'origine africaine ou asiatique des quatre sérotypes de virus DEN est encore discutée ; on peut toutefois penser qu'une localisation initiale dans les massifs forestiers asiatiques, notamment dans la péninsule malaise, paraît la plus probable [16,34]. Aucun d'entre eux ne paraît avoir pris naissance sur le continent américain.

On peut considérer quatre grandes périodes dans l'histoire de la dengue en Amérique [13,14] :

- 1600–1940 : les premières manifestations de la maladie en Amérique ;
- 1940–1970 : les effets du plan d'« éradication » d'*Ae. aegypti* ;
- 1971–2000 : la réinfestation progressive par *Ae. aegypti*, l'installation d'une endémoépidémicité et l'émergence de la dengue hémorragique ;
- 2001–2017 : augmentation de la dispersion d'*Ae. aegypti* et de l'intensité de la circulation des virus DEN.

Très schématiquement, l'enchaînement des événements peut être présenté de la manière suivante.

### Les premières manifestations de la dengue dans le Nouveau Monde (avant la Seconde Guerre mondiale)

Les premières mentions de « dengue », dès 1635 aux Antilles puis à Panama, reposent sur un diagnostic souvent douteux : beaucoup de ces infections traduisent vraisemblablement des syndromes *dengue-like*. On retient habituellement l'épidémie de Philadelphie survenue en 1780 comme la première véritable description clinique de la dengue sur le continent américain. En 1826–1828 sévit aux Antilles, en Colombie, au Mexique et dans le Sud des États-Unis (Nouvelle-Orléans, Savannah, Pensacola, etc.) une forte épidémie attribuée à la dengue (certains ont avancé l'idée qu'il ait pu s'agir d'une émergence du virus Chikungunya [CHIK] introduit par les esclaves). D'autres phénomènes comparables se

manifestèrent en 1850–1851, en 1879–1881, en 1920–1926, en 1934–1936, etc. Les virus en cause semblent avoir été les sérotypes DEN-1 et DEN-2.

Quoi qu'il en soit, comme ce fut le cas pour la fièvre jaune, ces introductions de virus DEN sont sans doute à rattacher aux mouvements de populations humaines liés à la colonisation et surtout aux voyages intercontinentaux et au commerce international qui se développent activement.

Le vecteur est toujours, là aussi, l'*Ae. Aegypti*, arrivé par les bateaux négriers à partir de la côte du golfe de Guinée. Il faut se souvenir qu'en Amérique tropicale et subtropicale, sans doute jusqu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, de très denses populations d'*Ae. aegypti* étaient présentes dans de nombreuses villes [24] — tout comme en Asie — alors que ce moustique demeurait rare « en brousse », en l'absence de l'homme, contrairement à la situation qui prévalait en Afrique. Il en résultait des cycles épidémiques urbains (principalement dans les ports) en Amérique centrale et du Sud et dans les Caraïbes, au gré des introductions de virus, avec parfois des incursions dans le Sud des États-Unis.

### La dengue en Amérique depuis la Seconde Guerre mondiale jusqu'en 1970 environ

Les premiers virus DEN ont été isolés dans les années 1940, lors de la Guerre du Pacifique : le virus DEN-1 à Hawaï en 1944, le virus DEN-2 en Nouvelle-Guinée. Les deux autres virus, DEN-3 et DEN-4 le furent à Manille en 1956, alors qu'étaient observées les premières manifestations de dengue hémorragique. Dès lors, des diagnostics fiables devinrent possibles par isolement de virus ou par sérologie spécifique.

À l'occasion de la Seconde Guerre mondiale, sans doute grâce aux intenses mouvements de troupes, une très vaste épidémie de dengue de type 2 s'est développée entre 1941 et 1946, tant en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique que sur le continent américain (Texas, Venezuela, Panama, Cuba, Porto-Rico, etc.).

La lutte contre la dengue a bénéficié des mesures prises contre l'*Ae. aegypti* dans le cadre de la lutte contre la fièvre jaune. Nous avons vu qu'un plan d'élimination d'*Ae. aegypti* est mis en place dans les années 1950–1960. Globalement, ce plan est un succès, mais pas partout : quelques foyers d'*Ae. aegypti* persistent. De ce fait, entre 1946 et 1963, le virus DEN-2 circule dans la région des Caraïbes, sans toutefois provoquer d'épidémie.

Ce n'est qu'à partir de 1963 que surviennent à nouveau des épidémies. Elles résultent surtout de l'introduction du virus DEN-3 dans cette région du monde. Peu de temps après, une épidémie de virus DEN-2 sévit de 1968 au début des années 1970. Deux virus seulement, DEN-2 et DEN-3 (avec peut-être quelques cas de DEN-1), sont donc en circulation en Amérique, et ce jusqu'en 1977.

### La situation de la dengue après 1970, jusqu'en 2000

Le programme de lutte contre *Ae. aegypti* est abandonné, nous l'avons vu, dans les années 1970 ; le support aux activités de surveillance et de lutte a été réduit, les efforts de lutte se relâchent en même temps que change le contexte environnemental et socio-économique. À la suite de réinvasions répétées par *Ae. aegypti* à partir de la fin des années 1960, la plupart des pays d'Amérique latine étaient réinfestés à la fin de la décennie 1970. En 1986, seules les Cayman et les Bermudes en demeuraient libres et, aujourd'hui, ce moustique est présent partout jusqu'à Buenos Aires, ce qui n'est pas glorieux !

Bien entendu, dans un tel contexte, les épidémies reprennent, d'autant plus qu'en 1977 le virus DEN-1 est introduit à la Jamaïque, à Cuba et dans d'autres territoires d'Amérique centrale et du Sud et même au Texas, provoquant une vaste épidémie de dengue classique. Depuis 1977, le virus DEN-3 est à son tour introduit à plusieurs reprises dans la région. En 1981, arrive le virus DEN-4, avec déjà des cas sporadiques de formes hémorragiques (DHF) entre 1982 et 1987 (à noter toutefois que quelques cas de DHF avaient été observés à Porto Rico en 1975).

La situation devait ainsi changer brutalement en 1981 avec l'arrivée du virus DEN-4 et surtout celle du virus DEN-2 (génotype 3) introduit à Cuba (provenant probablement du Vietnam) entraînant une très intense épidémie (344 000 cas, dont 10 300 cas de DHF). Il s'agit de la première épidémie avec de nombreux cas sévères de DHF observée dans le Nouveau Monde.

Jusqu'au début des années 1980, un seul sérotype viral circulait durant une période donnée. À partir de 1981, trois sérotypes de virus, DEN-1, DEN-2 et DEN-4, circulent simultanément avec *Ae. aegypti* comme vecteur ; les virus DEN-1 et DEN-4 sont prédominants, le virus DEN-2 demeurant peu présent et non épidémique. En 1994, le virus DEN-3 est à son tour en circulation. Plusieurs épidémies majeures éclatent (1989–1990, 1994, 1999–2000, etc.).

En résumé, les événements survenus dans les Amériques en 1970–1980 sont comparables à ce qui s'était produit en Asie du Sud-Est dans les années 1950–1960 :

- réinvasion massive d'*Ae. aegypti*, insuffisance des services de contrôle des Aedes, alors que des résistances aux insecticides commencent à se manifester ;
- coïncidence avec l'accroissement démographique, le développement de l'urbanisation, l'augmentation des transports par trafic maritime et aérien dans et hors de la région, permettant les introductions multiples de sérotypes viraux différents et l'instauration d'une situation endémoépidémique puis hyperendémique, et l'émergence de la DHF.



De plus, l'invasion par *Ae albopictus*, un moustique longtemps confiné dans une zone précise d'Asie et à Madagascar, est détectée en 1985 à Houston. Cet *Aedes* a vraisemblablement été transporté par bateau avec des cargaisons de pneus en provenance du Japon. Il est aujourd'hui implanté dans quelque vingt pays du continent jusqu'au Brésil et en Argentine ainsi qu'aux Caraïbes (Cuba, Trinidad, etc.). Il semble toutefois ne jouer qu'un rôle très modeste dans la transmission des virus DEN en Amérique.

### Les années après 2000

La région des Amériques est victime d'épidémies continues. Des introductions ininterrompues de virus ont lieu, appartenant aux quatre sérotypes (hyperendémie) et à différents génotypes (on constate chez les virus DEN un grand polymorphisme : au sein de chaque sérotype existent de nombreux génotypes, topotypes, etc.).

La transmission endémoépidémique persiste à un niveau élevé, quasi permanente avec recrudescences saisonnières chaque année, une augmentation de fréquence des épidémies, une importance croissante des incidences et de la sévérité clinique. La situation de la dengue au Brésil est à cet égard significative : 255 800 cas en 2007–2008, 1 million de cas en 2010, 1,5 million de cas en 2013.

Globalement, l'incidence de la dengue aurait été multipliée par 30 durant les 50 dernières années. En 2010, le coût économique de la dengue dans les Amériques a été estimé à quelque 2,1 milliards de dollars US.

Il n'en demeure pas moins que cette situation pose trois problèmes.

#### *La question de l'origine des premiers virus introduits dans la région*

Nous comprenons bien comment, grâce au développement des voyages, peuvent progresser les épidémies au xx<sup>e</sup> siècle. Par contre, les épidémies anciennes, dont certaines au moins paraissent pouvoir être attribuées à la dengue avec une assez bonne probabilité, sont plus difficilement explicables. Une origine asiatique du virus supposerait son introduction par des bateaux reliant directement des ports asiatiques à différents points de la côte occidentale américaine, puis un transfert, à bas bruit, vers la façade atlantique où la présence en abondance d'*Ae. aegypti* lui aurait permis de se manifester bruyamment sous forme épidémique. Or, avant les années 1920, les ports asiatiques n'hébergeant pas encore d'importantes populations d'*Ae. aegypti*, le risque, pour un matelot d'un navire en partance, de contracter une dengue n'était pas très élevé. Si le trafic maritime transpacifique fut, à certaines périodes, assez intense, encore fallait-il qu'un cycle de transmission s'installe à bord, que le virus « prenne pied » sur la terre américaine et parvienne jusqu'à la côte atlantique. Cha-

cune de ces étapes est, bien entendu, envisageable, mais les chances de réalisation complète du processus semblent faibles. Devons-nous, par ailleurs, exclure une arrivée du virus en provenance des côtes du golfe de Guinée, sous le prétexte que, dans cette région également, la dengue n'était guère épidémique ? Non, et un phénomène comparable aux transferts du virus Amaril pourrait sans doute être envisagé.

#### *La question d'une possible enzootie avec un cycle selvatique*

Nous savons, par des enquêtes séroépidémiologiques, qu'en 1954, à Panama, aucun anticorps anti-DEN-1 ou DEN-2 n'était décelé chez les singes, ce qui signifie qu'aucune enzootisation n'avait eu lieu. Au vu de la présence d'anticorps (neutralisants ?) chez l'homme en zone rurale en Bolivie, la possibilité d'une endémisation à bas bruit chez l'homme en l'absence d'*Ae. aegypti* a été évoquée. On sait aussi que certains singes sont réceptifs expérimentalement aux virus DEN, sans qu'ils développent de maladie, mais avec virémie, puis circulation d'anticorps.

Enfin, des infections ont été détectées chez différents mammifères sauvages forestiers. Sont-ils à même de constituer des réservoirs ? Mais les souches en cause semblent génétiquement éloignées de celles qui circulent chez l'homme ; s'agit-il de souches purement enzootiques ? Existe-t-il des échanges de virus entre animaux et hommes ? Par quels vecteurs ? Il faut noter à cet égard que des *Ae. aegypti* selvatiques sont présentes en lisière de forêt (larves dans les Broméliacées épiphytes).

#### *La question du rôle éventuel joué par *Ae. albopictus**

Dans cette affaire, son rôle semble aujourd'hui nul ou très faible.

### **1999 : le virus West-Nile s'implante sur le continent américain**

Le candidat suivant à l'aventure américaine fut le virus West-Nile (WN). Avec ce virus, lui aussi d'origine africaine, si nous restons bien dans le domaine des *Flavivirus*, nous changeons complètement d'épidémiologie puisque nous avons affaire à un virus à vecteur *Culex* et non plus *Aedes*.

Le *Flavivirus* WN se maintient dans les écosystèmes par un cycle enzootique impliquant des populations d'oiseaux, principalement des passereaux, qui servent d'amplificateurs et des moustiques ornithophiles, principalement des *Culex*. Dans leur grande majorité, les oiseaux ne souffrent guère de leur infection par le virus WN hormis certaines espèces, comme les corvidés, qui peuvent présenter des infections mortelles. La surveillance des populations de ces oiseaux

est donc importante, car elle alerte sur l'activité du virus. L'homme et les équidés ne sont que des hôtes accidentels. Chez eux, seules de rares infections se traduisent par des tableaux neurologiques plus ou moins sévères. De plus, ils sont, pour le virus, des culs-de-sac épidémiologiques dans la mesure où, une fois infectés, ils ne présentent pas de virémie efficace permettant l'infection des vecteurs.

Depuis les années 1990, les manifestations de ce virus ont été en nette recrudescence dans plusieurs régions d'Europe et du bassin méditerranéen : Israël dans les années 1990, Maroc en 1996, Algérie en 1994, Tunisie en 1997, Portugal en 1998, Israël en 1998–2000, Roumanie en 1996–1997 et République tchèque en 1997, Italie en 1998, Russie, à Volgograd et Astrakan, en 1997–2000, etc.

### Introduction et diffusion en Amérique

L'arrivée du virus WN aux États-Unis en 1999 fut une surprise totale pour les épidémiologistes [12,25]. On a longtemps cru que la présence sur le continent américain du virus de l'encéphalite de Saint-Louis, très proche antigéniquement, protégerait contre une implantation du virus WN. Manifestement, il n'en était rien.

C'est en août 1999 que le virus WN a été détecté à New York, dans le quartier du Queens, lorsque cinq cas humains de méningoencéphalite sont diagnostiqués. Entre le 2 août et le 22 septembre, 62 cas humains, dont sept décès, sont détectés à New York. En parallèle, des signes neurologiques sont observés chez de nombreux chevaux à Long Island, mais ce n'est que le 14 septembre que le virus a pu être isolé chez une corneille, et le 18 octobre chez un cheval [26]. En fait, dès le mois de juillet, une mortalité inhabituelle avait été observée non loin de là, parmi des oiseaux du zoo du Bronx et chez des oiseaux sauvages vivant dans le parc. La mortalité présente chez les corbeaux s'étend rapidement à toute la ville de New York.

Comme on l'a souligné, sans doute un peu sévèrement, la ville de New York n'avait aucune capacité de surveillance et de contrôle des maladies à arbovirus, et l'émergence du virus WN a révélé une grande faiblesse du système de santé public américain.

On ne connaît pas les modalités d'introduction du virus. Au vu de l'analyse de son génome, il paraît très proche d'une souche isolée chez des oies en Israël [9,20] ; dès lors, il paraît très probable qu'il fut importé du bassin méditerranéen oriental, peut-être par un voyageur ou par un oiseau (introduit légalement ou non) porteur du virus.

Quoi qu'il en soit, le virus WN s'est par la suite disséminé rapidement à travers le Nord du continent américain, par contiguïté ou par les migrations d'oiseaux [27,28]. À la fin de l'année 1999, une activité du virus WN était notée dans l'État de New York, mais aussi dans le Connecticut, le New Jersey et le Maryland. Au printemps 2000, le virus a com-

mencé à se disséminer, d'abord dans les États du Nord-Est, puis dans ceux du Nord du Midwest au début de l'été ; durant l'été et le début de l'automne, l'expansion se poursuit vers le Sud, le long de la vallée du Mississippi [5,22].

En 2001, on constate une extension du virus à sept nouveaux États, ainsi qu'au Canada (Ontario) et un cas aux îles Cayman : le virus WN fait son entrée dans la Caraïbe.

L'année 2002 est marquée par une forte poussée : 2 354 cas humains officiellement recensés (c'est alors la plus grande épidémie d'encéphalites arbovirales jamais décrite dans l'hémisphère Nord). Les infections aviaires (25 788 oiseaux trouvés morts du virus WN) sont multipliées par deux (90 % de ces cas chez des corvidés, mais aussi des rapaces), les infections équine par 12. À la fin 2002, tous les États situés à l'Est des Rocheuses ont rapporté une activité du virus, soit 44 États.

C'est en 2003 que fut observé le pic de transmission aux États-Unis (9 862 cas humains recensés, 264 décès),

On estime que depuis son introduction jusqu'en 2010, plus de 3 millions de personnes ont été infectées aux États-Unis, dont 1 % avec syndrome de neuro-invasion ; parmi celles-ci, on a observé une létalité de 10 % ou parfois des séquelles neurologiques plus ou moins sévères.

Par la suite, on a vu le virus WN se répandre progressivement dans le reste du continent, jusqu'en Argentine en 2005, et dans l'ensemble des Caraïbes. De façon surprenante, le Brésil, avec ses 8 millions d'équidés et sa biodiversité aviaire et culicidienne considérable, semble n'avoir été que très peu touché.

### Les oiseaux hôtes du virus en Amérique

Au moins 326 espèces d'oiseaux, en particulier des passereaux, ont été trouvées porteuses du virus en Amérique du Nord, avec une fréquence particulière chez le merle d'Amérique (*Turdus migratorius*), capable de migrer de l'Alaska à l'Amérique centrale et, par ailleurs, volontiers urbain et périurbain. Ce grand nombre d'espèces impliquées montre la très faible spécificité de ce virus quant à ses hôtes potentiels et aux écosystèmes fréquentés (y compris urbains) et explique sans doute sa très large répartition géographique. De plus, certains de ces oiseaux sont des « super-diffuseurs » : des oiseaux qui sont de bons amplificateurs de virus, qui sont abondants, qui migrent saisonnièrement, qui constituent des sources importantes de sang pour les *Culex* et qui, de plus, sont associés à des *Culex* ayant l'habitude de se reporter sur l'homme quand les populations d'oiseaux diminuent suite aux migrations.

C'est alors qu'on s'aperçoit de notre méconnaissance quant aux migrations des oiseaux sur le continent américain. Les itinéraires des migrations varient évidemment suivant l'espèce d'oiseau et suivant la saison, mais aussi d'une année à l'autre en fonction de la climatologie. En outre, le transport

du virus ne se fait pas forcément d'une traite, mais peut comporter des relais et des changements d'hôtes.

### Les moustiques vecteurs impliqués en Amérique

En Amérique du Nord, le virus a été mis en évidence chez 59 espèces de moustiques, surtout des *Culex* bien sûr. Parmi ces *Culex*, quatre semblent particulièrement importants à considérer :

- *Culex pipiens*, répandu dans le Nord-Est et le Centre-Nord. Ce moustique, très lié à l'homme et volontiers urbain, est un excellent vecteur du virus WN, particulièrement dans le « Mid West ». Il pique bien les oiseaux, notamment *Turdus migratorius*, et l'homme. Il constitue un bon catalyseur pour assurer l'enzootie chez les oiseaux. Par transmission transovarienne, il conserve le virus durant sa période d'inactivité hivernale, permettant ainsi la reprise de la transmission l'année suivante. Par l'intermédiaire de ce *Culex* très fréquent en ville, la forte urbanisation a sans doute joué un rôle dans la dissémination du virus aux États-Unis ;
- *Culex quinquefasciatus*, très proche du précédent, est un moustique subtropical. Aussi bien rural qu'urbain, lui aussi se gorge à la fois sur oiseaux et sur l'homme. Il est considéré comme un vecteur majeur dans le Sud des États-Unis comme en Amérique tropicale où, ne présentant pas de diapause, il peut maintenir une transmission à un taux faible en hiver ;
- *Culex tarsalis*, surtout présent dans le Centre et l'Ouest, est un vecteur majeur du virus WN dans les régions rurales agricoles des Grandes Plaines ; chez lui, l'incubation extrinsèque du virus est de courte durée ;
- *Culex nigripalpus*, enfin, moustique subtropical, n'est répandu que dans les États du Sud-Est des États-Unis, notamment en Floride, dans les zones côtières. Comme *Cx. quinquefasciatus*, il est également présent dans les Caraïbes, en Amérique centrale et dans le Nord de l'Amérique du Sud. Il se gorge sur un grand nombre de vertébrés, en particulier des oiseaux et différents mammifères, ainsi que l'homme.

### Variabilité du virus

On distingue deux grandes lignées de virus WN : la lignée 1 rassemblant les souches circulant au Moyen-Orient, en Europe, en Asie et en Australie, et la lignée 2, de pathogénicité plus modérée, pour les souches d'Afrique et de Madagascar. Le virus introduit aux États-Unis appartient à la lignée 1, la plus pathogène.

Depuis son introduction en 1999, le virus a évolué au cours de son expansion à travers le continent américain. Le séquençage du génome de différentes souches virales a per-

mis d'identifier au moins dix groupes aux États-Unis. Et l'évolution du virus continue. Les génotypes récents semblent mieux adaptés aux vecteurs locaux de sorte qu'ils sont plus facilement transmis que la souche initialement introduite [15,17].

Ainsi, en moins d'une décennie, le virus WN a réussi à s'implanter sur l'ensemble du continent nord-américain. Cette situation particulière observée en Amérique, très différente de la situation relativement stable qui sévit en Europe où la circulation du virus demeure pour le moment relativement limitée, se caractérise par plusieurs facteurs :

- l'arrivée du virus en terrain vierge ;
- une pathogénicité élevée de la population virale introduite ;
- une transmission surtout intense dans les milieux anthropisés (villes, espaces agricoles), parce que les hôtes aviaires comme les vecteurs sont liés à l'homme ;
- le grand nombre d'espèces de moustiques capables de transmettre le virus (plus de 40), et la grande compétence de certaines d'entre elles ;
- la rapide adaptation du virus à des vecteurs locaux par production de variants qui infectent plus facilement ces vecteurs que la souche introduite ;
- le grand nombre d'espèces aviaires réceptives au virus (au moins 326) et un actif transport par certaines espèces migratrices, en particulier des oiseaux qui, comme le merle d'Amérique, semblent être des « super-diffuseurs ».

Au total, compte tenu de la taille du continent qui abrite de nombreux écosystèmes très différents, de la variabilité du virus, de la multiplicité des hôtes aviaires, du nombre des moustiques vecteurs dont la compétence et la capacité vectorielles dépendent de nombreux facteurs tant environnementaux que génétiques, et de la variété des modes de vie des habitants, les situations épidémiologiques du virus WN apparaissent extrêmement complexes, bien différentes selon les régions comme selon les conditions climatiques locales [18].

### Le migrant suivant : le virus Chikungunya

Tenté lui aussi par le rêve américain, le virus CHIK, à son tour, entreprend de migrer vers le Nouveau Monde.

Décrit en 1952 en Tanzanie (à l'époque : territoire du Tanganyika) à l'occasion d'une épidémie importante (quelque 150 000 cas) [4], le virus CHIK circule en Afrique parmi les populations de singes par l'intermédiaire de différents *Aedes* primatophiles. L'infection de l'homme, sous forme de cas sporadiques ou d'épidémies généralement rurales, est surtout assurée dans toute l'Afrique subsaharienne par *Ae. aegypti*.

On distingue aujourd'hui trois phylogroupes (génotypes) du virus CHIK : « West Africa », « East-Central-South

Africa » (ECSA) et « Asia » [29,33]. Les analyses phylogénétiques des premières souches antillaises révèlent leur appartenance au sérotype asiatique, mais l'origine exacte en demeure indéterminée (peut-être les Philippines).

Le virus CHIK a envahi l'Asie tropicale à partir de 1954, sévissant sous forme d'épidémies principalement urbaines, toujours grâce à son vecteur majeur, *Ae. aegypti*.

En 2004, le virus CHIK réémergea brusquement en Afrique de l'Est sous la forme d'une forte épidémie. À partir de la côte du Kenya, il s'est alors répandu, en 2005–2006, dans l'océan Indien (Comores, La Réunion, Ile Maurice, les Seychelles, Mayotte, etc.). Là, dans cet espace insulaire, une mutation ponctuelle survenue au niveau de la glycoprotéine d'enveloppe E1 (une valine venant remplacer une alanine en position 226) a permis la transmission très efficace du variant viral par le moustique *Ae. albopictus*, très répandu depuis longtemps dans la région [6,30]. Cette lignée monophylétique « océan Indien » ainsi constituée au sein du phylogroupe ECSA s'est ensuite répandue dans les régions d'Afrique (Gabon) et d'Asie (Inde, Asie du Sud-Est) où *Ae. albopictus* est présent [19,31]. Les souches virales n'ayant pas été affectées par cette mutation sont, elles, mieux transmises par *Ae. aegypti*. Le virus CHIK (phylogroupe « ECSA ») s'en va à nouveau sévir en Asie (Inde, Malaisie, Philippines, Indonésie), puis en Nouvelle-Calédonie en 2011, en Nouvelle-Guinée en 2012, dans différents archipels micronésiens en 2013, puis le phylogroupe « Asie » arrive en Polynésie en 2014, et va bientôt devenir cosmotropical.

Le voilà, en effet, qui débarque un peu plus tard dans les Caraïbes, très vraisemblablement grâce à un ou plusieurs voyageurs. C'est en décembre 2013, à Saint-Martin, que furent officiellement notifiés les premiers cas, mais sa présence sur l'île remonte vraisemblablement à plusieurs mois, le vecteur étant *Ae. aegypti* ; ils sont suivis quelques jours plus tard par d'autres cas aux îles Vierges britanniques, aux Antilles françaises et en Guyane, puis dans certains pays voisins d'Amérique centrale et d'Amérique latine.

Ces quelques cas survenus à Saint-Martin sont réputés être les premières infections autochtones par le virus CHIK (phylogroupe « Asie ») dans le Nouveau Monde. Cependant, selon des travaux récents, certaines des premières épidémies de syndromes fébriles aigus polyarthralgiques attribuées à la dengue, comme la grande épidémie survenue en 1827–1828 dans les Antilles et à la Nouvelle-Orléans, auraient pu en réalité être dues au virus CHIK ; ce virus aurait alors été introduit il y a près de 200 ans, sans toutefois réussir à s'établir de façon enzootique chez l'une au moins des 130 espèces de primates américains.

Dans les Antilles comme sur le continent américain, les deux vecteurs majeurs du virus, *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, sont présents, coexistant même souvent dans bien des pays. Expérimentalement, les populations américaines de ces deux moustiques se sont révélées compétentes pour les différentes

souches du virus CHIK. Cependant, il se pourrait que le phylogroupe Asie du virus CHIK soit incapable de s'adapter suffisamment bien à *Ae. albopictus* pour que ce dernier soit un vecteur efficace [32].

Quoi qu'il en soit, après l'émergence à Saint-Martin et aux îles Vierges, puis aux Antilles françaises, la dissémination du virus CHIK se poursuit rapidement dans toute la région, de la Floride au Brésil, de sorte qu'en septembre 2015, il est identifié dans 45 pays ou territoires de la région des Amériques avec, à la fin 2015, plus de 1,6 million de cas suspects. Cuba et Belize furent, semble-t-il, épargnés. Fin 2016, l'épidémie semble quasiment terminée dans les Caraïbes ; elle est encore présente, mais en décroissance au Mexique et dans plusieurs pays d'Amérique latine (Colombie, Venezuela, Brésil, Argentine).

Peut-être est-il un peu tôt pour l'affirmer, mais il ne semble pas que le virus ait réussi à s'implanter durablement dans le Nouveau Monde.

## Le dernier migrant en date : le virus Zika

Le petit dernier à avoir fait parler de lui est encore un *Flavivirus* africain : le virus Zika. La réussite de Chikungunya lui a sûrement donné des idées. Il ne voulait pas être en reste.

Lui non plus n'est pas un virus de découverte récente : il fut isolé pour la première fois en avril 1947 en Ouganda, à partir du sang d'un macaque sentinelle dans la canopée de la petite forêt de Zika, située à proximité du lac Victoria. Cette découverte eut lieu dans le cadre d'études sur la fièvre jaune menées par l'équipe du virologue Alexander Haddow, de l'Uganda Virus Research Institute implanté à Entebbe.

La circulation du virus Zika est ensuite prouvée dans différents pays d'Afrique subsaharienne et, à partir de 1966, sa présence est également démontrée en Asie tropicale.

L'infection de l'homme par le virus Zika est le plus souvent asymptomatique ou bénigne. Estimé par conséquent non ou peu dangereux, il était loin d'être une priorité. C'était une erreur.

Cette situation globalement calme n'attire guère l'attention. Il faut toutefois signaler l'existence, en Afrique, d'une activité inhabituelle au Gabon depuis 2007 et la survenue, à partir de septembre 2015, d'une épidémie d'infections par le virus Zika au Cap-Vert (plus de 7 000 cas au 16 mars 2016).

Une première incursion inattendue a eu lieu dans le Pacifique : d'abord en 2007 en Micronésie, sur l'île de Yap [7] ainsi qu'à Guam (Mariannes), puis d'octobre 2013 à avril 2014 en Polynésie française (où est observé un nombre inhabituel de syndromes de Guillain-Barré ultérieurement rapportés au virus) [1] et bientôt en Mélanésie, surtout en Nouvelle-Calédonie en 2014–2015, aux îles Salomon et au Vanuatu ; ce sont ensuite les Fidji, les Samoa américaines,



etc. et même l'île de Pâques qui sont touchées. Partout, *Ae. aegypti* semble avoir été le vecteur majeur, sinon le seul.

La première détection du virus Zika dans le Nouveau Monde a eu lieu, à la surprise générale, en mai 2015 à Salvador de Bahia, au Brésil [35]. On soupçonne néanmoins que le virus était présent au moins depuis mars, voire peut-être, selon certains, depuis fin 2013 [10]. D'autres ont émis l'hypothèse que le virus avait pu être introduit à l'occasion de la coupe du monde de football, en juin-juillet 2014, ou encore à l'occasion d'une compétition internationale de canoë (*Va'a World Sprints canoe championship*) qui s'est tenue à Rio de Janeiro en août 2014, mais cela est contesté.

Quoi qu'il en soit, dès le mois de juin 2015, le Brésil a signalé des cas de transmission autochtone sur son territoire, et cela en cocirculation avec les virus DEN et CHIK. Le virus Zika se répandit alors très rapidement dans ce pays [36], et, en avril 2016, on estimait à 2 millions le nombre des cas survenus au Brésil, alors que 33 pays de la région étaient touchés.

Autre surprise : quelques mois après l'arrivée du virus, outre des syndromes de Guillain-Barré, le Brésil signale (surtout dans le Nord-Est) un nombre très inhabituel de microcéphalies chez les nouveau-nés dont les mères ont été atteintes par le virus Zika durant leur grossesse ainsi que diverses complications neurologiques. Une semblable situation a aussi été observée en Polynésie française. On ne connaissait pas cette pathogénicité du virus Zika pour l'homme. De sorte que, ce virus, jusqu'alors réputé très peu pathogène, est aujourd'hui considéré par l'OMS comme responsable d'un problème émergent de santé publique à l'échelle mondiale.

Très rapidement, la dissémination du virus Zika se poursuit : Colombie en octobre 2015, Surinam en novembre, Guyane française en décembre, etc. À la date du 19 mai 2016, 39 pays de la région sont touchés, du Mexique à l'Argentine. Pour ce qui est des États-Unis, où existent des populations d'*Ae. aegypti* et d'*Ae. albopictus* et où, plus généralement, des vecteurs potentiels du virus seraient présents dans 30 des États continentaux, on sait qu'une transmission du virus est intervenue en Floride depuis août 2016 et un peu plus tard au Texas.

Le nombre probablement important des cas asymptomatiques mais néanmoins infectants pour les moustiques pose évidemment le problème de la transmission par transfusion ou transplantation. De plus, la présence du virus dans l'urine, la salive, le sperme, le lait doit être prise en considération, même si elle reste évidemment marginale pour les épidémiologistes. Marcel Baltazard rappelait souvent qu'en épidémiologie il convient de s'intéresser aux « modes habituels » de transmission et de négliger les curiosités.

On connaît trois géotypes du virus Zika : « Afrique de l'Ouest », « Afrique de l'Est » et « Asie ». Il a été proposé que le virus ait son origine en Afrique de l'Est et s'est ensuite

répandu en Afrique de l'Ouest d'une part, en Asie d'autre part, il y a 50 à 100 ans. Les résultats des études génétiques menées sur les souches américaines du virus sont en faveur d'un virus de la lignée Asie, après passage par la Polynésie [8,21]. Au sein de la région des Amériques, la dispersion des génomes présents dans les différents pays traduit des mouvements du virus depuis son introduction dans la région, avec des introductions multiples au Brésil. Dans l'ensemble, toutefois, la variabilité génétique du virus en Amérique latine semble faible pour le moment. À noter que la souche ayant circulé dans les îles du Cap-Vert appartiendrait elle aussi à la lignée « Asie ».

Dans toute l'Afrique subsaharienne, le virus Zika circule largement sous forme enzootique dans les zones de forêt ou de mosaïque forêt-savane ; les réservoirs africains sont constitués par des singes et différents *Aedes* primatophiles (une quinzaine d'espèces, notamment *Aedes africanus*) qui leur sont associés.

En Amérique, *Ae. aegypti* est clairement le vecteur majeur [11], peut-être le seul, et une transmission verticale du virus existe chez lui dans la nature. Le virus a certes été isolé d'*Ae. albopictus* au Mexique mais, pour le moment, rien n'indique que cette espèce joue un rôle notable dans la circulation du virus Zika ; il en est de même pour les *Culex*. Comme pour les virus précédents, la dispersion du virus Zika en Amérique tropicale et dans les Caraïbes est à mettre au compte de l'existence préalable de vecteurs compétents, de la totale réceptivité des populations humaines et de la fréquence des déplacements.

Mais le 20 avril 2016 (et c'est la troisième surprise) est tombée une très mauvaise nouvelle en provenance du Brésil : des infections ont été décelées par PCR au Ceará (Brésil) chez des singes : quatre marmousets sauvages (*Callithrix jacchus*) et trois capucins en captivité (*Sapajus libidinosus*). Des anticorps ont également été trouvés chez un hurleur (*Alouatta*) en Équateur en mars 2016. Reste à savoir si, une fois infectés, ces primates néotropicaux développent une virémie efficace pour l'infection des moustiques et s'il existe des moustiques compétents pour le virus parmi ceux qui ont l'habitude de piquer ces Primates. Quoi qu'il en soit, il n'est pas impossible qu'un cycle sauvage, analogue à celui de la fièvre jaune, s'installe, ruinant ainsi les espoirs d'élimination du virus Zika en Amérique latine.

Si ce n'est pas le cas, on peut penser qu'à la suite de cette épidémie survenant sur un terrain vierge constitué de populations humaines denses et sans aucune immunité, la fréquence des infections inapparentes pourrait conduire assez rapidement (peut-être en deux ans environ) à l'installation d'une immunité dans la population et donc, à terme, une diminution du risque d'infection des femmes enceintes. Par ailleurs, la relativement faible compétence d'*Ae. aegypti* et surtout d'*Ae. albopictus* vis-à-vis du virus Zika (longue incubation extrinsèque et taux de transmission salivaire faible)

doit être compensée par une forte anthropophilie et une densité importante ; dès lors, en théorie, il devrait suffire d'abaisser suffisamment leurs populations pour arrêter cette transmission [3].

Une chose est désormais claire : au même titre que les pèlerinages à La Mecque, nous devons tenir compte des grands rassemblements sportifs.

## Le « rêve américain » : d'une succession de voyages transatlantiques à la conquête du Nouveau Monde

Bien souvent, il faut du temps, parfois beaucoup de temps, pour prendre toute la mesure d'une découverte dont l'importance est pourtant considérable. Lorsque Christophe Colomb, aux premières heures du 12 octobre 1492, aborda une petite île des Bahamas et y planta le drapeau des rois de Castille et d'Aragon, il ne se doutait probablement pas que le monde s'en trouverait si profondément changé. Sur le moment, la découverte de ces petites îles supposées asiatiques n'eut guère de retentissement en Europe.

Or, ces événements marquaient la fin du caractère infranchissable de l'océan Atlantique. La découverte du Nouveau Monde par ces navigateurs européens qui, à force de courage et d'entêtement, réussirent à franchir cet océan allait initier les « temps modernes » et, par là, profondément modifier notre conception du monde. Elle devait aussi bouleverser les règles de la biogéographie, en particulier la répartition de bien des agents infectieux qui tirèrent bénéfice des voyages intercontinentaux qui allaient se multiplier à une échelle que ces premiers découvreurs ne pouvaient imaginer ; elle devait conduire finalement à ce que nous appelons aujourd'hui la « mondialisation ».

D'obstacle infranchissable, sauf sans doute pour quelques oiseaux migrateurs, l'Atlantique est aujourd'hui devenu au contraire une grande voie de communication aux multiples couloirs de navigation.

Les épidémiologistes évoquent souvent les bio-invasions de germes ou de vecteurs mais, à l'évidence, l'espèce qui se révèle la plus envahissante, c'est *Homo sapiens*. Et c'est bien de là que vient le danger : l'homme ne sait pas voyager seul ; il est perpétuellement accompagné, souvent à son insu, par tout un cortège de courtisans (les rats, les blattes, les poux, les moustiques), d'amis et de conquêtes (animaux domestiques et de compagnie), de parasites (agents infectieux : protozoaires, bactéries et autres virus).

Ce sont bien les humains qui sont responsables de la plupart de ces bio-invasions. C'est l'homme qui, involontairement, a organisé, sur la terre américaine, ces rendez-vous improbables entre des virus africains et des moustiques africains ou asiatiques. Le Nouveau Monde a reçu ainsi beau-

coup d'agents infectieux en cadeau ; il nous en a donné quelques-uns en retour.

Au « melting-pot » anthropologique et culturel s'associe inévitablement un « melting-pot » microbiologique. La terre entière est devenue un gigantesque « marché commun des microbes », avec, à la clé, des risques d'émergence de plus en plus élevés.

Mais il ne suffit pas qu'un micro-organisme soit introduit dans une zone où il n'existait pas auparavant. Encore faut-il qu'il puisse s'y implanter durablement et proliférer. Le germe introduit doit pouvoir survivre, se répliquer, être transmis, se diffuser. Relativement facile pour des germes à transmission directe (voie aérienne, contact direct, voie sexuelle), cette réussite est nettement plus difficile dans le cas beaucoup plus complexe d'un cycle impliquant un vecteur. L'établissement d'un virus arrivant soudainement dans une nouvelle région, où il se trouve confronté à de nouvelles contraintes climatiques, à de nouveaux écosystèmes comportant de nouveaux hôtes, de nouveaux vecteurs, n'est pas chose facile. Il est certain que de nombreuses tentatives se sont soldées par des échecs.

Les virus doivent donc développer un fort polymorphisme leur conférant une grande adaptabilité. Les taux de mutation élevés que présentent les virus à ARN favorisent évidemment l'émergence de variants épidémiques lorsqu'ils arrivent dans de nouveaux environnements.

La présence préalable de vecteurs potentiels, compétents, est indispensable. Il peut s'agir de moustiques locaux ; il peut aussi s'agir d'espèces introduites et, à cet égard, *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* en sont de parfaits exemples. Ils ont rêvé de conquérir l'Amérique et ils l'ont fait ; ils ont conquis le monde et ont ainsi permis d'en faire autant à de nombreux virus. Et ils résistent bien à tous les efforts que nous déployons pour les combattre.

C'est finalement le contexte local, plus ou moins favorable, qui décide du devenir de l'introduction d'un virus. Ce contexte résulte d'une conjonction de facteurs naturels (contexte bioclimatique), de facteurs biologiques (nature de l'agent infectieux et propriétés de la population virale en cause, éventuelle existence préalable d'une immunité dans les populations humaines ou animales, etc.) et de facteurs anthropiques (contexte sociologique, économique, politique), généralement sans qu'aucun de ces facteurs, agissant seul, soit suffisant. Une émergence est toujours multifactorielle, et sa réussite résulte d'un concours de circonstances. Point n'est besoin ici d'incriminer un éventuel rôle du changement climatique.

Quoi qu'il en soit, depuis une vingtaine d'années, nous nous trouvons, partout dans le monde, dans un contexte d'émergence et de réémergence d'arboviroses.

Les exemples que nous fournissons ces virus que l'homme a introduits avec leurs vecteurs dans le Nouveau Monde sont intéressants à plus d'un titre.

Sur le plan de leur phylogénie et de leurs expansions, les virus CHIK et Zika sont très comparables : tous deux comportent trois génotypes et présentent aujourd'hui la même distribution géographique. De plus, dans les deux cas, ces virus sont partis d'Afrique de l'Est vers l'Asie il y a une cinquantaine d'années (voire 100 ans) en donnant lieu à un sérotype « Asie », puis vers le Pacifique et enfin vers le Nouveau Monde [21], ce qui suppose le rôle des mêmes facteurs écologiques et/ou sociétaux dans leurs expansions concomitantes.

Mais il y a plus. Certains pensent que, dans la diffusion et l'évolution de ces virus, un rôle important est joué par les SIDS (*Small Islands Developing States and territories*) ; ce sont des îles caractérisées par des environnements fragiles, le manque d'approvisionnement en eau de bonne qualité, le manque d'un système de santé performant, des ressources très limitées pour mener une lutte antivectorielle efficace et pour « gérer » les épidémies, mais des relations de plus en plus fréquentes avec les pays continentaux où les virus CHIK et Zika sont endémiques [2]. C'est peut-être le cas de certains archipels du Pacifique ; ce n'est pas le cas de l'île Maurice ou de La Réunion ni de la Polynésie française. En se déplaçant d'une région à une autre, les génomes de ces virus évoluent, leur pathogénicité se modifie. Dans l'océan Indien, le virus CHIK, non seulement s'est adapté aux populations locales d'*Ae. albopictus*, mais il a causé diverses complications graves, éventuellement mortelles ; il en fut de même dans le Pacifique et les Caraïbes. Le virus Zika, quant à lui, a entraîné des syndromes de Guillain-Barré en grand nombre et des malformations congénitales dans le Pacifique comme en Amérique. Ces deux virus peuvent aussi présenter des modes de transmission ne faisant pas appel à des vecteurs.

Si nous considérons les virus DEN, CHIK, Zika et WN, on observe que l'expansion de la dengue s'est faite selon un processus continu, progressif, alors que pour les virus CHIK, WN et Zika, les émergences ont été beaucoup plus brusques, tant dans l'océan Indien et le Pacifique que, surtout, en Amérique. Grâce aux *Aedes* pour les uns, aux *Culex* pour l'autre, ces virus vivent maintenant chez nous ! D'ailleurs, pour ce qui est des virus DEN, CHIK et Zika, force est de reconnaître que l'homme est maintenant devenu le réservoir principal, rôle joué par des singes avant leur émergence ; ils se sont affranchis de la nécessité d'une amplification virale chez l'animal. Cela est dû notamment au fait que, dans les espaces urbains, des moustiques se sont installés et ont développé une très forte anthropophilie. Cela ne signifie pas, cependant, qu'un cycle sauvage originel ne persiste pas dans les foyers initiaux de circulation virale.

De telles émergences vont-elles continuer à se produire ? La réponse est évidente : oui ! En fait, la question devrait être : pourquoi cela ne continuerait-il pas, puisque les facteurs que nous avons pointés du doigt vont continuer à exer-

cer leur action ? Comme pour bien d'autres sujets, les pays se trouvent perpétuellement déchirés entre deux exigences : favoriser le commerce sous toutes ses formes et protéger ses citoyens. Cependant, il est clair que nous ne pourrions pas résister au développement des réseaux commerciaux, à la mondialisation.

Les récentes émergences, totalement inattendues, des virus CHIK et Zika en Amérique et ailleurs nous montrent bien que nous devons nous tenir prêts. Alors reviennent toujours les mêmes questions : pourquoi ce virus ? Pourquoi là ? Pourquoi à ce moment ? Pourquoi avec une telle puissance épidémique ?

Nous devons donc nous attendre à voir de plus en plus d'émergences de maladies résultant des transports de germes ou de vecteurs. Nous devons nous faire à cette idée, renforcer la surveillance entomopidémiologique et nous préparer à l'imprévisible, car les virus nous surprendront toujours.

Le temps n'est pas si loin où les entomologistes comme les arbovirologistes mettaient régulièrement en garde contre de probables émergences. Ils n'étaient pas écoutés. L'entomologie comme l'arbovirologie étaient alors considérées comme des disciplines marginales, ne concernant que des curiosités médicales exotiques sans grand intérêt. À l'évidence, nous devons changer nos habitudes et prêter davantage attention à ces virus et mieux les surveiller, car il est agaçant d'être amené à toujours réagir après coup.

La biosphère est pleine d'agents infectieux qui restent tapis sans bouger, véritables cellules dormantes, attendant l'occasion propice. La nature en a plusieurs centaines en réserve !

Pourquoi des virus restés longtemps sages, circulant sans bruit chez les singes ou les oiseaux, se mettent tout à coup à émerger ici, puis là, et encore là ? Au point de devenir des agents considérés, à tort ou à raison, comme des problèmes majeurs de santé publique.

Ces systèmes vectoriels sont, pour nous, des « associations de malfaiteurs ». Nous devons impérativement les surveiller en permanence et arriver à les mettre hors d'état de nuire avant qu'ils ne passent à l'action. Nous devons absolument augmenter l'efficacité de notre surveillance. Et avoir l'esprit plus en éveil pour saisir à temps des signes avant-coureurs. Car, ils existent, ces signes avant-coureurs !

Avant de conquérir l'Amérique, tous ces virus ont manifesté une recrudescence évidente dans l'Ancien Monde qui aurait pu attirer l'attention : regardons l'évolution de la dengue en Asie depuis 30 ans. Le virus WN, le virus CHIK manifestaient ces dernières années une activité inhabituelle. Et, pour ce qui est du virus Zika, aurions-nous pu, aurions-nous dû, prêter davantage d'attention aux signes avant-coureurs comme l'activité détectée à Yap en 2007, en Polynésie en 2013, au Cap-Vert et au Gabon en 2015 ? *A posteriori*, on est évidemment tenté de répondre oui. Mais, encore une fois, nous nous sommes laissés surprendre. Les virus

sont comparables aux volcans : avant la grande éruption, on remarque souvent une activité inhabituelle, des grondements, des tremblements, des émissions de gaz, etc. auxquels il faut prêter attention : « il se réveille ! ».

Les analyses des variations des populations virales et de leur sélection au niveau des goulots d'étranglement que représentent le tube digestif et les glandes salivaires des vecteurs permettent de repérer des mutations ayant un potentiel d'émergence dans le futur. On devrait donc être en mesure de prévoir à l'avance les schémas évolutifs des arbovirus. C'est en tout cas une des directions dans lesquelles nous devons travailler.

D'un autre côté, il faut bien se rendre compte que des tentatives d'émergences, la nature en fait tous les jours. Dans leur immense majorité, elles se soldent heureusement par un échec. Les conditions locales n'étaient pas propices ce jour-là. Peu importe ; la nature n'est jamais pressée ; elle a tout son temps ! Et nous ne voyons que ses réussites. Le reste nous échappe.

Quel sera le prochain virus émergent ? Personne ne le sait. Mais nous devrions sans doute porter une particulière attention au virus de la fièvre de la Vallée du Rift ou à celui de l'encéphalite japonaise, qui pourraient bien, un jour, être eux aussi tentés par le rêve américain. Peut-être aussi au virus Mayaro, voire au virus africain Usutu, circulant chez les oiseaux et proche du virus WN, qui a tenté, apparemment sans grand succès, de s'implanter en Europe depuis une quinzaine d'années.

Et si, un jour, l'Europe faisait davantage rêver que l'Amérique ! Ne nous croyons jamais à l'abri.

**Liens d'intérêts :** L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al (2014) Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 20:1085–6
2. Cao-Lormeau VM (2016) Tropical Islands as new Hubs for emerging Arboviruses. *Emerg Infect Dis* 22:913–5
3. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, et al (2016) Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* 10:e0004543
4. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ (1952) Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 46:509–20
5. Dusek RJ, McLean RG, Kramer LD, et al (2009) Prevalence of West Nile virus in migratory birds during spring and fall migration. *Am J Trop Med Hyg* 81:1151–8
6. Dubrulle M, Mousson L, Moutailler S, et al (2009) Chikungunya virus and *Aedes* mosquitoes: saliva is infectious as soon as two days after oral infection. *PLoS One* 4:e5895
7. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al (2009) Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 360:2536–43
8. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, et al (2016) Zika virus genome from the Americas. *Lancet* 387:227–8
9. Enserik M (1999) New York's lethal virus came from Middle East, DNA suggests. *Science* 286:1450–1
10. Faria NR, da Silva Azevedo R, Kraemer MUG, et al (2016) Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science* 352:345–9
11. Ferreira de Brito A, Ribeiro IP, Miranda RM, et al (2016) First detection of natural infection of *Aedes aegypti* with Zika virus in Brazil and throughout South America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 111:655–8
12. Garmendia AE, Van Kruiningen HJ, French RA (2001) The West Nile virus: its recent emergence in North America. *Microbes Infect* 3:223–9
13. Gratz NG, Knudsen AB (1996) The rise and spread of Dengue, Dengue haemorrhagic fever and its vectors. A historical review (up to 1995). World Health Organization CTD/FIL(DEN), 197 p
14. Gubler DJ (1997) Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. In: Gubler DJ, Kuno G (eds) *Dengue and Dengue hemorrhagic fever*. CAB International, New York, pp 1–22
15. Hamer GL, Kitron UD, Goldberg TL, et al (2009) Host selection by *Culex pipiens* Mosquitoes and West Nile virus amplification. *Am J Trop Med Hyg* 80:268–78
16. Holmes EC, Twiddy SS (2003) The origin, emergence and evolutionary genetics of Dengue virus. *Infect Gen Evol* 3:19–28
17. Kilpatrick AM, Kramer LD, Jones MJ, et al (2006) West Nile virus epidemics in North America are driven by Shifts in Mosquito feeding behavior. *PLoS Biol* 4:e82
18. Komar N (2003) West Nile virus: epidemiology and ecology in North America. *Adv Virus Res* 61:185–234
19. Kumar NP, Joseph R, Kamaraj T, Jambulingam P (2008) A226V mutation in virus during the 2007 Chikungunya outbreak in Kerala, India. *J Gen Virol* 89:1945–8
20. Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, et al (1999) Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of Encephalitis in the northeastern United States. *Science* 286:2333–7
21. Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, et al (2015) Phylogeny of Zika virus in Western Hemisphere. *Emerg Infect Dis* 22:933–5
22. Lanteri MC, Assal A, Norris PJ, Busch MP (2011) Le virus West-Nile. I. La conquête de l'Ouest. *Med Sci (Paris)* 27:375–81
23. Löwy I (2001) Virus, moustiques et modernité. La fièvre jaune au Brésil entre science et politique. Éditions des Archives contemporaines, Paris, 363 p
24. Moncayo AC, Fernandez Z, Ortiz D, et al (2004) Dengue emergence and adaptation to peridomestic Mosquitoes. *Emerg Infect Dis* 10:1790–6
25. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al (2001) The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New Engl J Med* 344:1807–14
26. Nolen RS (1999) Veterinarians key to discovering outbreak of exotic encephalitis. *J Am Vet Med Assoc* 215:1415–9
27. Owen J, Moore F, Panella N, et al (2006) Migrating birds as dispersal vehicles for West Nile virus. *Ecohealth* 3:79–85
28. Peterson AT, Vieglais DA, Andreasen JK (2003) Migratory birds modeled as critical transport agents for West Nile virus in North America. *Vector-borne Zoon Dis* 3:27–37
29. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC (2000) Re-emergence of Chikungunya and O'Nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J Gen Virol* 81:471–9



30. Schuffenecker I, Itman I, Michault A, et al (2006) Genome microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLOS Med* 3:e263
31. Tssetsarkin KA, Chen R, Leal G, et al (2011) Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscape. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:7872–7
32. Vega-Rua A, Zouache K, Girod R, et al (2014) High vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor of the spread of Chikungunya. *J Virol* 88:6294–306
33. Volk SM, Chen R, Tssetsarkin KA, et al (2010) Genome-scale phylogenetic analyses of Chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J Virol* 84:6497–504
34. Wang E, Haolin NI, Renling X, et al (2000) Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses. *J Virol* 74:3227–34
35. Zanoluca C, Melo VC, Mosimann AL, et al (2015) First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110:569–72
36. Zinszer K, Morrison K, Brownstein JS, et al (2017) Reconstruction of Zika virus introduction in Brazil. *Emerg Infect Dis* 23:92–4