

Encéphalite japonaise : une maladie virale en pleine évolution

Japanese encephalitis: a fast-changing viral disease

F. Rodhain

Reçu le 14 janvier 2010 ; accepté le 20 avril 2010
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2010

Résumé Sont abordés dans cet article : 1) la distribution géographique actuelle de l'encéphalite japonaise ; 2) les tableaux cliniques de l'encéphalite japonaise ; 3) les hôtes vertébrés du virus JE ; 4) les vecteurs du virus JE ; 5) les situations épidémiologiques (zone endémique, zone endémoépidémique, zone épidémique) ; 6) les inconnues en matière d'épidémiologie ; 7) les différents sérotypes du virus JE ; 8) l'évolution et les changements épidémiologiques récents ; 9) l'origine phylogénétique du virus de l'encéphalite japonaise ; 10) les modifications écologiques du passé, facteurs d'émergence de la maladie ; 11) le futur : pouvons-nous prévoir l'évolution de la situation ?

Mots clés Encéphalite japonaise · Épidémiologie · Vecteur · Hôtes · Riziculture · Élevage porcin · *Culex* · *Flavivirus* · Japon · Asie

Abstract The following aspects are dealt with in this article: 1) current geographical distribution of Japanese encephalitis; 2) clinical patterns of Japanese encephalitis; 3) vertebrate hosts of Japanese encephalitis virus; 4) vectors of JE virus; 5) epidemiological locations (endemic area, endemoepidemic area, epidemic area); 6) unknown epidemiological aspects; 7) JE virus serotypes; 8) evolution of the disease and recent epidemiological changes; 9) phylogenetic origin of the JE virus; 10) ecological changes in the past, factors in the emergence of the disease; and 11) the future: Can we predict how the situation will evolve?

Keywords Japanese encephalitis · Epidemiology · Vector · Hosts · Rice cultivation · Pig production · *Culex* · *Flavivirus* · Japan · Asia



Estampe de Hiroshige, faisant partie de la série : *Le Tokaido de Hiroshige*. Avec l'aimable autorisation du musée Cernuschi, œuvre provenant d'un catalogue édité en 1981, tous droits réservés

Dans un roman policier publié en 1957 [50], on peut lire un dialogue entre un médecin militaire américain et un officier lors de la guerre de Corée : « Groves, il vient d'arriver au camp la chose la plus catastrophique dont on ait jamais entendu parler... Cet après-midi, quelqu'un a volé dans la réserve du labo un récipient contenant 16 *Culex tritaeniorhynchus*. Groves, ébahi, contemplait fixement le commandant.

– Des moustiques, mon commandant ? Mais pourquoi ?...
– Pourquoi ? Je n'en sais rien, lieutenant. Je ne veux pas le savoir ; j'aime mieux ne pas y penser. »

Introduction

En 1924, une épidémie de plus de 6 000 cas d'encéphalite (et près de 3 800 décès) éclata au Japon ; des cas semblables étaient déjà connus dans l'archipel nippon depuis 1870 environ, mais il s'agissait jusque-là de cas sporadiques qui n'attiraient guère l'attention. Cette fois, le phénomène ne pouvait passer inaperçu des médecins, qui réussirent, lors

F. Rodhain (✉)
Société de pathologie exotique, 20, rue Ernest-Renan,
F-75015 Paris, France
e-mail : f.rodhain@noos.fr

d'une deuxième épidémie en 1934–1935, à isoler le virus responsable à partir du cerveau d'un sujet décédé et à en montrer la transmission par des moustiques. Cette maladie virale reçut le nom « d'encéphalite japonaise » et, rapidement, en 1937, on établit son identité avec une encéphalite observée chez les chevaux.

Nos connaissances sur cette maladie ont ensuite beaucoup progressé grâce à des études épidémiologiques particulièrement minutieuses entreprises par des scientifiques américains au Japon, dans les années 1950–1960, ainsi qu'en Corée où survint une épidémie de quelque 5 500 cas en 1949, suivie d'une autre en 1982.

Distribution géographique actuelle de l'encéphalite japonaise

On sait aujourd'hui que l'agent responsable est un *Flavivirus* (le virus « JE »), présent dans les régions rurales d'un grand nombre de pays d'Asie orientale, de l'est de la Sibérie à l'Indonésie, de la Nouvelle-Guinée à l'Inde. On observe même, depuis une trentaine d'années, une expansion géographique, à la fois vers l'ouest et vers le sud-est : à l'occasion d'épidémies touchant des territoires jusque-là indemnes, le virus s'est implanté dans l'ouest de l'Inde (par exemple à Goa en 1982), au Népal en 1978 et a repris une forte activité au Sri-Lanka à partir de 1985 (le premier isolement y avait été réalisé en 1974) ; plus récemment, la maladie s'est étendue en Nouvelle-Guinée, dans les îles du détroit de Torrès à partir de 1995, et un cas fut même observé, en 1998, en Australie, au Queensland. Cependant, on remarque une régression plus ou moins marquée dans d'autres pays, comme dans l'extrémité sud-est de la Russie (région de Vladivostok) où aucun cas n'aurait été observé depuis 1965, ou bien au Japon, à Taïwan et en Corée du Sud, probablement, pour ces derniers pays, sous l'influence des campagnes de vaccination systématique des enfants (Fig. 1).

L'encéphalite japonaise est aujourd'hui l'une des viroses majeures des zones rurales du continent asiatique ; depuis la quasi-élimination de la poliomyélite dans cette partie du monde, elle représente la première cause de handicap neurologique, au moins chez l'enfant. On estime de 30 000 à 50 000 le nombre de cas annuels d'encéphalite japonaise dans le monde [5], la Chine accusant, à elle seule, de 5 000 à plus de 10 000 cas chaque année.

Selon les régions et les épidémies, les estimations du nombre de cas cliniques déclarés chez l'Homme varient de 1 sur 25 à 1 sur 1 000 infections (voire 1 sur 2 000 dans la région de Pékin). Si l'on se fonde sur une fréquence moyenne de 1 sur 300, le virus infecterait donc quelque 15 millions de personnes chaque année.

Les pays actuellement touchés par l'encéphalite japonaise sont les suivants : Birmanie, Thaïlande, Malaisie,

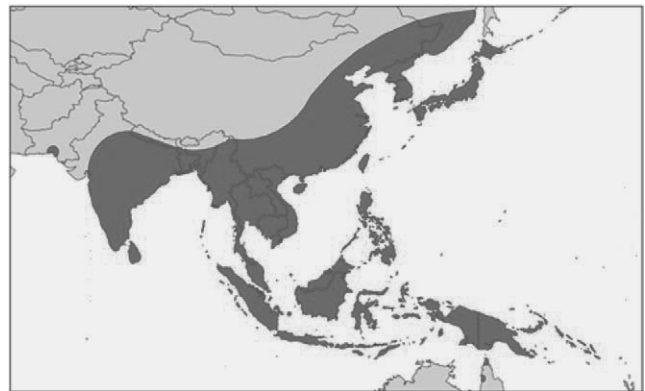


Fig. 1 Distribution géographique de l'encéphalite japonaise / *Geographical distribution of Japanese encephalitis*. D'après : Tsai TR, Chang GW, Yu YX. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA édit, Vaccines, 3^e édition, 1999, Saunders Inc., Philadelphie, PA, USA. Avec l'autorisation des Editions Médicales Internationales, Allée de la Croix Bossée, 94234 Cachan

Cambodge, Vietnam, Laos, Chine (tout le pays, sauf le Tibet, le Sin-Kiang et la région de Shanghai), Corée du Nord et du Sud, Russie (région de Vladivostok), Japon, Taïwan, Philippines, Indonésie, Papouasie-Nouvelle-Guinée et îles du détroit de Torrès, Inde, Népal, Sri-Lanka, Bangladesh ainsi que certaines régions du Pakistan. Le virus a été introduit dans les îles de Guam et de Saïpan, en Micronésie, mais ne s'y est pas maintenu.

Certains pays de la région n'ont pas encore de système de surveillance réellement fonctionnel, de sorte que beaucoup de chiffres figurant dans le Tableau 1 seraient fortement sous-estimés ; Tsai [42] évoque un nombre total de cas de l'ordre de 175 000 par an.

Quant à la charge économique globale, elle est considérable : l'OMS l'a évaluée, pour la seule année 2002, à 709 000 années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI [anglais : DALY], c'est-à-dire les années de vie perdues du fait d'un décès prématuré ou d'une incapacité, autrement dit des années de vie active perdues).

Le nombre de personnes vivant dans les zones exposées à l'encéphalite japonaise serait, selon un rapport des Nations unies de 2004 [24], de près de deux milliards, dont 766 millions en Chine et 646 millions en Inde. Parmi ces individus, 700 millions seraient des enfants de moins de 15 ans. Quelque 200 millions de ces personnes sont plus particulièrement exposées au risque, car vivant à proximité de zones irriguées.

En réalité, le nombre d'infections contractées par les hommes est beaucoup plus élevé, ces infections étant le plus souvent totalement inapparentes cliniquement. On considère que seul un sujet infecté sur 300 en moyenne développera une encéphalite une à deux semaines après avoir été piqué par un moustique porteur du virus. Les infections

Tableau 1 Nombres estimés de cas et de décès par encéphalite japonaise chez l'Homme dans les années 1980 [5] / *Estimated number of cases and deaths due to Japanese encephalitis in Humans during the 80's [5]*

Pays	Population	Incidence		
		Pour 100 000/an	Cas/an	Morts/an
Asie du Sud-Est				
Birmanie	38 900 000	1,0	400	100
Cambodge	6 100 000	1,0	60	15
Indonésie	161 600 000	0,1	160	40
Laos	3 700 000	5,0	200	50
Malaisie	15 300 000	0,1	15	4
Philippines	54 500 000	1,0	500	120
Thaïlande	51 700 000	5,0	2 500	620
Vietnam	58 300 000	5,0	3 000	750
Asie orientale				
Chine	1 034 500 000	3,0	30 000	7 500
Japon	110 900 000	0,2	220	60
Corée du Nord	19 600 000	5,0	1 000	250
Corée du Sud	42 000 000	5,0	2 100	520
Taiwan	19 200 000	1,0	200	50
Sous-continent indien				
Inde	746 400 000	0,5	3 700	900
Népal	16 600 000	3,0	500	120
Sri-Lanka	16 100 000	3,0	480	120
Total		2,0	45 000	11 000

inapparentes sont donc la règle, les rares encéphalites ayant un spectre clinique assez large, depuis un simple syndrome fébrile de quelques jours jusqu'à une méningoencéphalomyélite gravissime.

Tableaux cliniques de l'encéphalite japonaise

Les phénomènes pathologiques en cause dans l'atteinte neurologique au cours de l'encéphalite japonaise associent un œdème cérébral, une congestion et des hémorragies méningées, la constitution d'infiltrats inflammatoires, une dégénérescence neuronale, une périvasculite et des foyers de nécrose de la substance grise. Tous les territoires gris peuvent être touchés, entraînant des syndromes pyramidaux et/ou extrapyramidaux. On conçoit dès lors la variété, dans leur intensité comme dans leur association, des signes neurologiques observés par les cliniciens, même si, dans le détail, nous sommes encore loin de comprendre la physiopathologie de cette virose [15,37].

Dans la forme habituelle, le tableau clinique peut être décrit de la manière suivante.

L'encéphalite japonaise, comme il est habituel dans les arboviroses, est une maladie aiguë, dont le début est brutal et l'évolution rapide. La durée de la période d'incubation varie de 5 à 15 jours. Le début des troubles est marqué par

l'apparition brusque d'une fièvre à 39–40°, accompagnée de frissons, de céphalées, d'anorexie, de nausées et de vomissements, d'un malaise général. Dès le deuxième jour, apparaissent des douleurs abdominales et de la diarrhée, et parfois déjà les premiers signes d'atteinte neurologique : raideur de la nuque, gêne aux mouvements, quelques convulsions (chez l'enfant), état confusionnel et stuporeux.

À la phase d'état, la fièvre est stable à 40° ; outre les céphalées persistantes et la raideur de la nuque, le malade présente, à partir du troisième jour, des signes neurologiques de plus en plus nets : rigidité musculaire et contractures spastiques, clonus, syndrome épileptique, tremblements, quelques paralysies flasques, et surtout un faciès hébété, une parole lente, une confusion, associés avec une bradycardie et un rythme respiratoire un peu diminué. Vers le quatrième au cinquième jour, les signes en foyer s'aggravent : les paralysies s'étendent (nerfs crâniens, membres, aboutissant à des hémiplegies, des paraplégies, des syndromes pseudopoliomyélitiques...), les convulsions se généralisent, accompagnées de mouvements anormaux, tandis que les troubles de la conscience s'accroissent : état de stupeur, somnolence mêlée à des phases d'excitation et de délire, coma.

Dans les cas sévères, les troubles neurologiques persistent les jours suivants : le faciès demeure figé, le coma s'aggrave, parfois entrecoupé de phases vigiles durant lesquelles s'observent dysarthrie, confusion, hypokinésie. La

tomographie et la résonance magnétique montrent des altérations du système nerveux central, notamment au niveau du thalamus, tandis que les lésions de la corne antérieure sont révélées par l'examen électromyographique. Les tracés électroencéphalographiques accusent aussi des anomalies plus ou moins caractéristiques. Fréquemment, survient une insuffisance cardiaque ou une pneumonie secondaire. La mort intervient alors, habituellement entre le quatrième et le septième jour, dans un tableau d'hyperthermie.

Dans les cas moins graves ou bénins, on observe une défervescence thermique vers le sixième jour, avec sortie de l'état comateux (parfois seulement au bout d'une, voire deux semaines) ; les signes neurologiques vont alors s'estomper progressivement entre le 10^e et le 14^e jour, mais cette régression n'est pas toujours complète, et des séquelles peuvent persister. La guérison de l'infection est obtenue après une phase de convalescence qui peut être de plusieurs semaines, marquée seulement par une profonde asthénie et une immunité spécifique et durable qui se développe dès les premiers jours d'apparition des symptômes neurologiques.

Il est fréquent, surtout chez l'enfant de moins de dix ans, que persistent des séquelles neurologiques plus ou moins sérieuses. Suivant les cas, on peut observer : des troubles psychiques et intellectuels (discours incohérent, volubilité, retard mental), émotionnels (rires et pleurs faciles, mimique pauvre) et du comportement (agressivité, excitation, absence de contrôle de soi, comportement infantile), des troubles de la conscience (désorientation, délire, somnolence, amnésie, obnubilation, hallucinations), auxquels peuvent s'associer des anomalies neurologiques telles que hyper- ou hypotonie musculaire, incoordination motrice, cécité, faiblesse musculaire ou paralysies (en particulier des nerfs crâniens et des membres), mouvements choréoathétosiques, aphasia motrice. La plupart de ces séquelles neurologiques vont en réalité régresser, parfois même complètement, en deux à trois ans, mais les déficits psychiques peuvent persister davantage chez les enfants.

De nombreuses formes cliniques ont été décrites : formes purement méningées bénignes (raideur de la nuque et vomissements, sans atteinte cérébrale ni troubles psychiques ni séquelles), formes bulbaires, souvent fatales (troubles de la phonation, dyspnée, dysphagie, paralysie du palais). Des formes frustes ou abortives existent, en assez petit nombre, semble-t-il. En l'absence de signes d'atteinte neurologique nette, les symptômes peuvent se limiter à l'association de fièvre, de céphalées, de nausées, de myalgies, de rash, de diarrhée ; il s'agit alors d'une fièvre aiguë, peu différenciée, dont le diagnostic n'est apporté que par la sérologie.

Chez la femme enceinte, la survenue d'une infection par le virus JE en début de grossesse entraîne généralement l'avortement.

Globalement, on considère que, parmi ces malades, 25 à 30 % décèdent (surtout des enfants et des personnes âgées),

30 à 50 % guérissent en conservant des séquelles neurologiques parfois très sévères, les autres guérissant complètement. Il s'agit donc d'un grave problème de santé publique pour les pays concernés, d'autant plus que ce sont les enfants qui sont atteints le plus souvent.

Hôtes vertébrés du virus JE

Beaucoup d'espèces peuvent héberger le virus sans pour autant présenter de signes pathologiques ; l'intérêt porté à ces hôtes qui développent des infections inapparentes tient à leur rôle éventuel dans l'amplification du virus, et donc comme source d'infection pour les moustiques vecteurs, ou encore à leur possibilité de constituer un refuge pour le virus durant les intervalles interépidémiques.

Les principaux hôtes naturels du virus de l'encéphalite japonaise sont des oiseaux, en particulier des espèces limicoles liées aux marais et aux rizières. Il peut s'agir d'espèces sauvages comme les Ardéidés : aigrettes, hérons (en particulier les espèces du genre *Nycticorax*), etc. ou domestiques comme les poulets et surtout les canards. Chez ces animaux, les jeunes individus, très réceptifs, développent une forte virémie, et beaucoup présentent ensuite des titres élevés d'anticorps (de 20 à 40 % dans certaines régions) ; ils sont, par ailleurs, très fréquemment piqués par les *Culex*. Enfin, certaines espèces sont migratrices et pourraient ainsi intervenir dans la dissémination des virus.

Parmi les mammifères, si des chauves-souris sont souvent trouvées porteuses de virus ou d'anticorps, ce sont surtout des espèces domestiques qui ont été étudiées à cet égard.

Les porcs présentent, une fois infectés, une virémie intense et prolongée qui fait de ces animaux les principaux amplificateurs du virus et des hôtes relais à l'origine de l'infection de très nombreux moustiques, de sorte que leur implication dans la circulation du virus JE ne fait aucun doute. Leur rôle vis-à-vis de l'infection de l'Homme va dépendre en partie des modalités locales de l'élevage porcin (nombre d'animaux, densité des élevages et leur situation vis-à-vis des habitations et des rizières, âge des animaux lors de l'abattage et taux de reproduction, protection éventuelle des porcheries contre les moustiques...). Dans certains pays, les porcs sont utilisés comme animaux sentinelles dans la mesure où la surveillance régulière de leur sérologie peut permettre de suivre l'activité virale saisonnière (à la fin de la saison de transmission, 100 % des porcs peuvent présenter une sérologie positive, précédant de peu la survenue de l'épidémie chez les humains). Une enquête détaillée, réalisée à Sarawak dans les années 1960, indiquait que 73 % des porcs, tous âges confondus, présentaient des anticorps contre le virus JE ; parmi les animaux âgés d'un mois, 17 % étaient positifs (anticorps d'origine maternelle), 1 % seulement à l'âge de trois mois et 98 % des animaux les plus âgés, mais les séroconversions dépendent également des fluctuations de

l'intensité de transmission selon les saisons [39]. On a, par ailleurs, envisagé, pour tenter de prévenir la transmission à l'Homme, de procéder à des vaccinations systématiques des porcins d'élevage. L'infection des porcs est habituellement inapparente, hormis chez les très jeunes individus et chez les truies gestantes qui peuvent avorter. Nous n'avons, en revanche, que très peu de données concernant les différentes espèces de Suidés sauvages.

Les Équidés, relativement peu nombreux dans la plupart des régions concernées, sont également réceptifs à ce virus et, comme les humains, quelques-uns développent des syndromes encéphalitiques, mais leur virémie est le plus souvent insuffisante pour permettre l'infection des moustiques, et le taux de reproduction est faible. Le rôle épidémiologique joué par les chevaux est par conséquent très modeste. Il en est de même pour les bovins domestiques (vaches, buffles) ; leur virémie est trop faible pour infecter les vecteurs, bien qu'ils reçoivent de très nombreuses piqûres de la part des *Culex*, au point de constituer des hôtes de maintenance efficaces pour leurs populations.

Les chiens sont souvent trouvés porteurs d'anticorps, mais ils ne semblent pas non plus jouer de rôle notable dans l'épidémiologie de la maladie.

Enfin, des isollements de virus ont été réalisés à plusieurs reprises à partir de reptiles (lézards, serpents) sans que l'on puisse, pour le moment, attribuer à ces animaux un rôle précis dans la maintenance de la circulation virale.

Vecteurs du virus JE

Quelque 30 espèces sont plus ou moins régulièrement trouvées infectées par ce virus, ce qui ne signifie pas qu'elles soient toutes des vecteurs efficaces. Ce sont principalement des *Culex* liés d'abord aux marais, puis secondairement aux rizières, qui, partout ou presque, sont considérés comme les vecteurs majeurs : *Culex tritaeniorhynchus* surtout, mais aussi *Culex gelidus*, *Culex fuscocephala*, *Culex vishnui*, etc. Beaucoup d'autres espèces de Culicidés sont probablement impliquées dans certaines régions, mais leur véritable statut en tant que vecteurs demeure souvent mal défini.

Vecteurs du genre *Culex*

Ils appartiennent tous au sous-genre *Culex* et le plus souvent au groupe *sitiens*, composé de Culicidés ornithophiles préférentiels [4].

Le vecteur principal est *C. tritaeniorhynchus*. Il s'agit d'un moustique généralement très abondant, en particulier dans toute l'Asie tropicale et tempérée, dont les gîtes larvaires sont des collections d'eau riches en matières organiques, principalement des mares et surtout des rizières ; il a donc été considérablement favorisé par l'Homme depuis l'adoption de la rizière inondée, entre le VIII^e et le XI^e siècle pour ce

qui est de la Chine. Les dynamiques de ses populations sont tributaires des rythmes de la riziculture, eux-mêmes largement fonction de la climatologie locale (une, deux, voire trois, récoltes par an), avec des pics de populations (souvent de juillet à septembre) immédiatement après la moisson et lors du repiquage du riz. En moyenne, lors des pics d'abondance, une rizière peut produire plusieurs milliers, voire dizaines de milliers, de ces *Culex* chaque jour. Surtout exophage et agressif la nuit (surtout en début de nuit), ce moustique est fortement attiré par les oiseaux (hérons, canards...) d'une part, par les porcs et surtout les bovins d'autre part, mais aussi par l'Homme, tant dans les villages ruraux qu'en périphérie des villes. Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue que toutes les populations de *C. tritaeniorhynchus* ne présentent pas la même compétence vectorielle vis-à-vis du virus JE, ce qui pourrait expliquer certaines particularités de la répartition géographique de la maladie. Il paraît d'ailleurs vraisemblable que la dénomination *C. tritaeniorhynchus* désigne en fait un complexe d'espèces [41].

À ce même groupe appartiennent *C. vishnui*, *Culex pseudo-vishnui*, qui sont également de bons vecteurs du virus de l'encéphalite japonaise, en particulier à Taïwan, en Thaïlande et en Inde, de même que *Culex annulirostris* dans le Pacifique occidental. Leur bioécologie est comparable à celle de l'espèce précédente.

C. gelidus, autre vecteur important en Asie du Sud-Est (Sri-Lanka, Thaïlande, Malaisie, Vietnam, Indonésie jusqu'en Australie), qui pique abondamment les porcs (surtout lorsqu'ils sont âgés) a, lui, pour gîtes larvaires des mares profondes ou des bassins de pisciculture et présente de ce fait des variations annuelles de populations nettement plus faibles ; il pique bien les porcs.

Dans le groupe *sitiens*, *Culex sitiens* lui-même est considéré comme vecteur potentiel ; c'est un moustique généralement halophile (larves se développant en eau salée ou saumâtre). Mais dans ce groupe figurent *Culex palpalis* et surtout *C. annulirostris* qui s'est avéré être un vecteur efficace dans certaines parties de la région australienne. D'autres *Culex* du groupe *sitiens* pourraient encore jouer un rôle accessoire dans la transmission, comme *Culex biteaniorhynchus* (en Inde), *Culex whitmorei* (en Inde et au Sri-Lanka), *Culex epidesmus*, etc.

Parmi les *Culex* (*Culex*) du groupe *pipiens*, seuls semblent jouer un rôle notable *C. fuscocephala*, exophage et fortement attiré par les porcs et les bovins en Thaïlande, et *Culex pipiens pallens* dans le nord de la Chine.

Vecteurs des genres *Ochlerotatus* et *Aedes*

Plusieurs espèces d'*Ochlerotatus* sont impliquées dans la circulation du virus JE dans les régions épidémiques du Nord. Il s'agit surtout d'*Ochlerotatus togoi* au Japon et en

Russie, *Ochlerotatus japonicus*, *Ochlerotatus koreicus* (Chine, Corée, Japon pour ces derniers). Des *Aedes*, comme *Aedes vexans* (Corée, Chine, Japon) ou *Aedes esoensis* (Japon), seraient aussi des vecteurs assez importants. Principalement liés aux zones littorales, tous ces moustiques pourraient, en outre, jouer un rôle déterminant dans la conservation du virus durant l'hiver grâce à la résistance de leurs œufs.

Vecteurs du genre *Anopheles*

Un certain nombre d'espèces d'anophèles sont trouvées porteuses du virus, mais peu sont réellement impliquées dans la transmission de la maladie ; c'est peut-être le cas pour *Anopheles sinensis* en Chine, *Anopheles annularis*, *Anopheles vagus* et d'autres en Indonésie, *Anopheles subpicatus* et des *Anopheles* du groupe *hyrcanus* en Inde.

D'autres Culicidés encore, parfois trouvés porteurs du virus, sont peut-être capables de le transmettre mais leur rôle réel est inconnu : plusieurs espèces des genres *Mansonia* (en Inde) ou *Armigeres*.

Situations épidémiologiques

La transmission du virus JE est donc assurée par des moustiques : une vingtaine d'espèces sont plus ou moins impliquées, le plus souvent des *Culex* liés aux marais et aux rizières. Les hôtes vertébrés habituels du virus sont, nous l'avons vu, des oiseaux vivant dans ces mêmes zones humides, mais les porcs domestiques constituent des hôtes amplificateurs servant de relais entre les oiseaux et l'Homme. Les hommes et les chevaux semblent être les seuls hôtes vertébrés chez lesquels l'infection par le virus JE peut entraîner une maladie. Nous sommes toutefois encore loin de comprendre tous les différents aspects de l'épidémiologie particulièrement complexe de cette arbovirose. Bien des inconnues subsistent donc, d'autant plus que, nous le verrons plus loin, la situation est en permanence en assez rapide évolution.

Pour la plupart des épidémiologistes, les modalités de circulation de ce virus peuvent se concevoir de la façon suivante.

Les hôtes vertébrés de base du virus seraient donc des oiseaux associés aux étendues d'eau : oiseaux sauvages, tels que des hérons (en particulier les espèces du genre *Nycticorax*), des aigrettes (*Egretta* spp.), mais aussi quelques espèces domestiques comme les poulets et surtout les canards. Quelque 90 espèces aviaires au total pourraient être concernées, principalement des Ardéidés. Ce sont surtout les jeunes oiseaux, naturellement réceptifs, qui sont massivement infectés. Certains de ces animaux peuvent être des migrateurs et ainsi intervenir dans la dissémination des

virus. Tous ces oiseaux présentant une virémie de titre élevé, il en résulte une première amplification virale. Le virus est alors prélevé par des *Culex* qui pullulent dans ces écosystèmes et piquent abondamment les oiseaux ; ces moustiques, qui deviennent infectants neuf ou dix jours après un repas sur vertébré virémique (c'est-à-dire après leur troisième cycle gonotrophique), vont alors assurer le transfert du virus sur d'autres vertébrés puisque l'immunité qui s'est constituée en quelques semaines dans les populations aviaires ne permet pas au virus de s'y maintenir longtemps.

Dans la plupart des cas, ce sont les porcs domestiques qui prennent ce relais, assurant une seconde amplification du virus ; tout comme pour les oiseaux, l'infection chez les porcs n'entraîne habituellement pas de maladie, hormis des avortements chez les truies gestantes et parfois une azoospermie chez les verrats. Les porcs sauvages et domestiques semblent être les seuls mammifères à jouer un rôle notable dans la circulation du virus. La population porcine, généralement abondante dans les pays d'Asie orientale, représente un important réservoir temporaire de virus ; grâce à leur virémie élevée et prolongée, ils constituent la principale source de virus pour les moustiques qui vont ensuite transmettre celui-ci à d'autres vertébrés réceptifs, en particulier les chevaux et les hommes. Chez les uns comme chez les autres, quelques-uns, en nombre très faible, nous l'avons vu, vont, une fois infectés, présenter un syndrome encéphalitique. Cependant, en raison de la faible virémie qu'il présente, l'Homme ne semble pas capable d'assurer l'infection des moustiques se gorgeant sur lui durant son infection.

Ce schéma épidémiologique présente néanmoins d'importantes variations selon les régions. Ces variations sont liées d'une part aux caractéristiques des milieux naturels, d'autre part à celles des sociétés humaines qui y vivent.

La climatologie, en fonction notamment de la latitude, intervient par l'importance et les variations saisonnières de la température et des pluies ; son influence se fera sentir sur la composition de la faune des moustiques vecteurs potentiels d'une part, de celle des oiseaux d'autre part, ainsi que sur la dynamique populationnelle des espèces concernées ; de plus, elle déterminera largement les pratiques agropastorales locales.

Quant à l'écologie des populations humaines, elle se caractérise, en fonction notamment des facteurs précédents d'une part, par leurs niveaux de développement économique, d'autre part, par des démographies différentes, des interventions sur les zones humides naturelles et donc indirectement sur les populations d'oiseaux sauvages et de moustiques vecteurs, des techniques de riziculture particulières, des modalités d'élevage des canards et des porcs (et, dans une moindre mesure, des bovins et des chevaux). Ainsi, le rôle des porcs vis-à-vis de l'infection de l'Homme va dépendre en partie des modalités locales de l'élevage porcin : nombre d'animaux et densité des élevages, situation

par rapport aux habitations et aux rizières, âge des animaux lors de l'abattage et taux de reproduction, protection éventuelle des porcheries contre les moustiques, vaccination préventive des animaux, etc.

Les modalités épidémiologiques sont donc loin d'être uniformes et, très schématiquement, les situations que, finalement, nous observons aujourd'hui sont les suivantes.

Zone endémique

Elle correspond, au sud du 15^e parallèle, à l'Inde du Sud, la Malaisie, le sud de la Thaïlande et du Vietnam, au Cambodge, aux Philippines, à l'Indonésie, à la Nouvelle-Guinée. Les cas d'encéphalite japonaise y demeurent habituellement peu nombreux.

Ce sont des régions de climat équatorial ou tropical de mousson. Les oiseaux de marais sont constamment présents. Les moustiques vecteurs sont majoritairement *C. tritaeniorhynchus*, dont les gîtes larvaires principaux sont des rizières, mais également, selon les endroits, d'autres espèces proches comme *C. vishnui* ou *C. gelidus*. Les fluctuations des populations de la plupart d'entre eux sont étroitement liées aux rythmes de la riziculture, et donc indirectement au régime des pluies [20]. En revanche, certains moustiques comme *C. gelidus*, dont les gîtes larvaires sont plutôt constitués par des mares profondes ou des bassins de pisciculture associés aux porcheries, présentent des variations annuelles de populations beaucoup plus faibles, ce qui atténue les pics saisonniers de la transmission virale qui intervient par conséquent toute l'année. Quant à *C. annulirostris*, vecteur majeur en Nouvelle-Guinée, ses larves sont susceptibles de se développer dans des gîtes très variés.

La circulation du virus n'est possible qu'en raison du renouvellement constant des porcs qui sont habituellement sacrifiés vers l'âge de six mois à un an, expliquant ainsi la présence permanente de jeunes animaux réceptifs [39]. La transmission à l'Homme reste, semble-t-il, de faible niveau : on observe moins de 100 cas par an en Malaisie, par exemple. En Indonésie, premier pays musulman du monde, les cas d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise demeurent peu fréquents, hormis les rares régions non islamisées comme Bali (où vivent 900 000 porcs domestiques). Dans ces régions, la prévalence des anticorps chez l'Homme augmente régulièrement avec l'âge. Quant aux Bovidés (vaches, buffles), parfois très nombreux, comme en Inde, ils sont très abondamment piqués par les moustiques vecteurs, mais leur très faible virémie les empêche de constituer des amplificateurs pour le virus ; leur rôle épidémiologique se limite donc à être des hôtes de maintenance très efficaces pour les populations de *Culex*.

Zone intermédiaire, parfois dite endémoépidémique

Elle est grossièrement comprise entre, au sud, le 15^e parallèle et, au nord, une limite située, selon les régions, entre les 25^e et 30^e parallèles : Inde du Centre et du Nord, sud du Népal, nord et centre de la Birmanie, nord de la Thaïlande, du Vietnam, Laos, sud de la Chine. Ce sont des régions dotées d'un climat tropical de mousson. Les saisons y sont plus tranchées. Sur un fond de transmission permanente, de faible intensité, se développent, de manière difficilement prévisible, des épidémies souvent sévères. Ainsi, dans l'état de l'Uttar Pradesh (nord de l'Inde), une importante épidémie a sévi en août et en septembre 2005, causant la mort de plus de 1 140 personnes, principalement des enfants âgés de 5 à 13 ans. Présents toute l'année en se développant alternativement en rizière et dans d'autres types de gîtes, les vecteurs, *C. tritaeniorhynchus*, *C. gelidus*, *C. fuscocephala*, accusent des pics de population liés à la saison des pluies : souvent d'avril à octobre. Ce sont, en effet, les variations des précipitations qui vont conditionner la mise en eau des mares et des rizières.

Partant, il est facile de comprendre que les épidémies humaines sont en relation, elles aussi, avec la saison des pluies : de mai à septembre en Thaïlande, avec une acmé en juin-juillet, d'avril à juillet au Nord-Vietnam. En réalité, on observe souvent une augmentation massive de la densité des moustiques quatre à cinq semaines avant le début de l'épidémie qui coïncide avec le maximum de densité de *C. tritaeniorhynchus* ; le pic de l'épidémie, quant à lui, correspond à une population en déclin, composée d'individus âgés et donc à haut niveau d'infectivité. Ces épidémies annuelles touchent principalement les enfants (groupe d'âge le plus atteint en Thaïlande : cinq à neuf ans, avec un taux d'attaque de l'ordre de 100 pour 100 000), sauf dans les régions récemment atteintes par le virus où la population dans son ensemble ne présente aucune immunité : ce fut le cas des premières épidémies survenues dans le nord de l'Inde à partir de 1973 (Assam, Bengale occidental...), au Népal (vallée du Terāi) en 1978, en 1980 et en 1982, au Bangladesh en 1977, au Sri-Lanka en 1985.

La densité de la population porcine apparaît déterminante pour l'activité épidémique. On a estimé qu'en Thaïlande un porc virémique pourrait être source d'infection pour plus de 100 000 vecteurs ! Élevés tout près des habitations, parfois même sous les maisons, les porcs se reproduisent toute l'année ; les jeunes porcelets demeurent quelque temps protégés par des anticorps d'origine maternelle avant de devenir réceptifs au virus. L'intensité de la transmission est telle que la prévalence des anticorps atteint rapidement 100 %. En Thaïlande, on recourt à la surveillance régulière des séroconversions des porcs sentinelles pour déclencher à temps les opérations de contrôle des moustiques.

Par contre, la pression démographique intense nécessite d'augmenter constamment à la fois les surfaces consacrées à la riziculture et le rendement de l'élevage porcin.

Zone épidémique

Il s'agit de pays de climat tempéré, voire tempéré froid, situés au nord des précédents : centre et nord de la Chine, péninsule coréenne, Taïwan, Japon, extrême sud-est de la Russie. Dans cette zone, ce n'est plus le régime des pluies mais les variations de la température qui rythment les fluctuations des moustiques vecteurs. Outre *C. tritaeniorhynchus* qui reste un vecteur majeur, interviennent d'autres espèces comme *C. vishnui* à Taïwan, *C. pipiens pallens* en Chine, mais aussi des espèces plus inhabituelles : des *Aedes*, comme *Ae. vexans* en Corée ou *Ae. esoensis* en Russie, des *Ochlerotatus* : *Oc. togoi* au Japon, *Oc. togoi* et *Oc. koreicus* en Russie ou même des *Anopheles* : *An. sinensis* en Chine. Ces moustiques devenant inactifs en hiver, la transmission de l'encéphalite ne peut être que saisonnière : les épidémies, parfois massives, surviennent à la fin de l'été ou en automne. Ainsi, au Japon, l'amplification du virus chez les jeunes oiseaux à la fin du

printemps a pour conséquence l'infection des moustiques en juillet ; alors commence l'infection des porcs, qui atteint la totalité de la population en août, et ce n'est qu'en fin août et en septembre que s'observe l'épidémie humaine, alors que la population culicidienne a déjà considérablement diminué (Fig. 2). Ici, se pose la question du mécanisme de conservation du virus dans les intervalles interépidémiques. L'hypothèse qui apparaît aujourd'hui la plus plausible repose sur une persistance dans les œufs de certains moustiques (*Ochlerotatus*, *Aedes*) qui supportent bien le froid et la dessiccation.

Au vu de ces quelques données classiques sur la circulation du virus de l'encéphalite japonaise, certains éléments se dégagent clairement, illustrant bien le rôle déterminant joué par l'Homme dans l'émergence de l'encéphalite japonaise en Asie orientale. L'intensité et la saisonnalité de la transmission sont liées au climat bien sûr, mais aussi aux activités humaines. C'est l'Homme, en effet, qui, par le développement de la riziculture, influe directement sur l'existence et l'abondance des vecteurs majeurs et, par l'élevage, sur les amplificateurs du virus. Les pics de densité des moustiques coïncident généralement avec la moisson du riz ; ils sont suivis par les pics épidémiques qui, eux, coïncident avec le

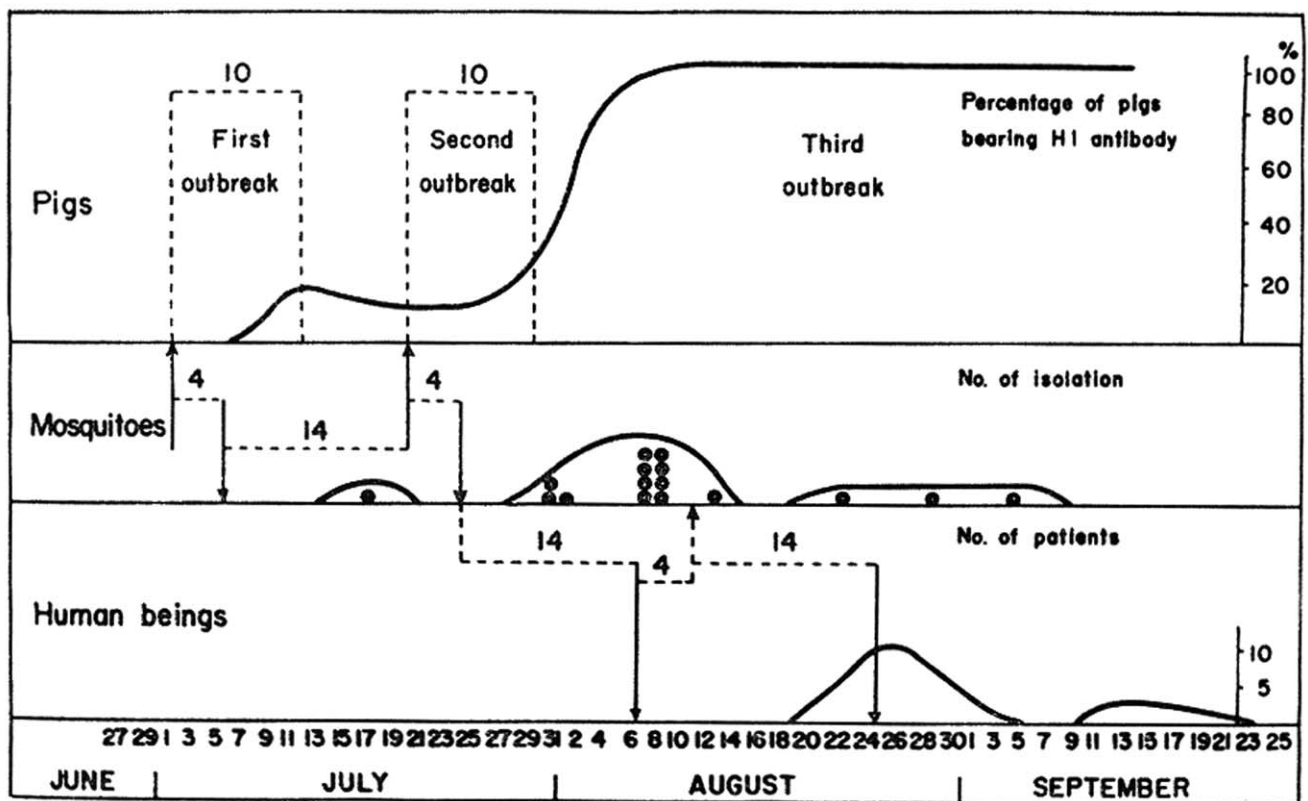


Fig. 2 Dynamique de la circulation du virus JE au Japon. Les porcs développent une virémie quatre jours après leur infection et des anticorps inhibant l'hémagglutination dix jours après l'infection. L'incubation extrinsèque chez les moustiques est de 14 jours [25] / *Dynamics of JE virus in Japan* [25]. Figure précédemment publiée : Konno J, Endo K, Agatsuma H, Ishida N (1966) Cyclic outbreaks of Japanese encephalitis among pigs and humans. *Am J Epidemiol* 84(2):292-300. Tous droits réservés.

maximum d'infection chez les vecteurs. Enfin, on conçoit que l'encéphalite japonaise soit une maladie rurale, liée à la proximité, dans le cadre des fermes familiales traditionnelles, des habitations, des porcheries et des rizières avec leurs moustiques et leurs canards, tous les facteurs favorables à la circulation du virus se trouvant ainsi réunis dans les villages mêmes. Toutefois, la maladie atteint parfois les zones irriguées établies en périphérie des villes.

Inconnues en matière d'épidémiologie

Bien des inconnues subsistent.

En premier lieu, les distinctions entre les trois modalités épidémiologiques, assurément très schématiques, ne sont pas toujours aussi clairement définies. Ainsi, en Thaïlande, le nord (notamment la région de Chiang Mai) et le nord-est sont soumis chaque année à d'importantes épidémies de juin à août, alors que le centre et le sud n'enregistrent que des cas sporadiques. Les causes de ces différences ne sont pas totalement éclaircies : les différences climatiques demeurent faibles, les densités des populations culicidiennes, animales et humaines sont comparables, les surfaces rizicoles également, et l'infection des populations porcines est aussi intense au sud qu'au nord. Rien ne vient donc expliquer de façon satisfaisante que l'incidence des infections humaines au sud soit le cinquième ou le dixième de ce qu'elle est au nord. Il se peut qu'interviennent, ici, des variations de virulence des souches virales ou encore des différences dans la réceptivité des populations de *C. tritaeniorhynchus* [41].

Le rôle exact de chaque espèce vectrice demanderait à être précisé : l'éventail des espèces de moustiques incriminées dans la transmission du virus de l'encéphalite japonaise est assez large. Si, partout ou presque, *C. tritaeniorhynchus* est le vecteur majeur, souvent secondé par plusieurs autres *Culex*, il semble que des *Anopheles* ou, dans certaines régions septentrionales, plusieurs *Aedes* soient amenés à jouer un rôle important. Il conviendrait d'étudier avec soin les compétences vectorielles des différentes populations de chacune des espèces impliquées.

Nous possédons peu de renseignements sur le rôle épidémiologique réel joué par les différentes populations aviaires. Les quelques données dont nous disposons concernent soit les canards, élevés en nombre dans les rizières, soit les Ardéidés sauvages : hérons, aigrettes. D'autres oiseaux peuvent-ils héberger, amplifier, transporter le virus ?

Il en est de même du rôle des porcins sauvages : de nombreuses espèces de Suidés (*Sus celebensis* à Sulawesi, *Sus barbatus* aux Philippines, etc.) vivent dans la région concernée et la situation apparaît complexe, car il demeure difficile de distinguer les porcs sauvages (sangliers) locaux ou importés, les porcs en élevage extensif ou redevenus sauvages, les hybrides entre individus domestiques et

sauvages, les différentes races de porcs domestiques sélectionnés, etc. Comment se comportent tous ces porcins une fois infectés par le virus JE ?

Une question cruciale demeure mal comprise : le mécanisme de la persistance du virus durant les intervalles interépidémiques, particulièrement dans les régions à hiver rigoureux comme au nord de l'archipel nippon, en Corée ou en Chine. Aucune des hypothèses émises n'a pu être clairement démontrée :

- infection persistante chez des vertébrés à sang chaud capables d'hiberner : hérissons, chauves-souris (des virus JE ont été, à plusieurs reprises, isolés de chauves-souris en Inde, au Japon, en Chine [48,49]), qui pourraient remettre le virus en circulation au printemps, lorsqu'ils se réveillent et que les moustiques redeviennent actifs ;
- infection persistante chez des vertébrés à sang froid, comme certains reptiles, en particulier des cobras ;
- conservation du virus chez les moustiques : soit chez les quelques femelles hibernantes, soit surtout grâce à une transmission verticale (infection de l'œuf par le micropyle). Ce phénomène peut en effet avoir lieu chez la plupart des vecteurs connus, et en particulier chez les *Aedes* ou les *Ochlerotatus* des régions épidémiques septentrionales dont les œufs résistent bien au froid et à la dessiccation (*Oc. togoi* notamment) ; ces moustiques seraient alors des hôtes de maintenance du virus, le relais étant pris par la suite par les *Culex* qui contamineraient les oiseaux. C'est actuellement l'explication qui paraît la plus vraisemblable ;
- réintroduction du virus, à partir des régions endémiques tropicales ou subtropicales, grâce à des animaux migrants : chauves-souris et surtout oiseaux (y compris, peut-être, des oiseaux marins). La mise en évidence de l'existence de sérotypes viraux différents d'une région à l'autre a rendu cette hypothèse peu probable.

Il conviendrait de mieux cerner les raisons de la distribution géographique actuelle de la maladie. On sait que la tendance générale est à l'expansion mais, comme souvent, on ne comprend pas toujours pourquoi de très vastes zones, a priori réceptives, ne sont pas infectées. Le seront-elles un jour ?

Les caractères épidémiologique et clinique des différents sérotypes viraux, enfin, demandent à être mieux précisés.

Différents sérotypes du virus JE

Les souches du virus JE, présentent des différences génotypiques et phénotypiques portant notamment sur la neurovirulence. Des observations obtenues en laboratoire dans les années 1970 avaient conduit les chercheurs à considérer que

les souches à forte virulence se répliquaient mieux dans les tissus extraneuraux, provoquaient une virémie plus élevée et plus prolongée et étaient plus stables que les autres à 37 °C ; compte tenu de ces caractères qui apparaissaient favorables à l'infection des moustiques, ces souches pathogènes avaient été considérées comme présentant une particulière aptitude pour une transmission sur un mode épidémique. De telles souches à virulence élevée pouvaient donc provenir de virus se répliquant, de manière répétée, dans des cycles porc–moustique–porc (température interne du porc : 39 °C) ou, plus encore, dans des cycles impliquant des oiseaux dont la température est élevée (de l'ordre de 42 °C). Il avait d'ailleurs été vérifié que le passage du virus sur les jeunes canards tend à sélectionner des souches hautement virulentes. À l'opposé, les souches à faible virulence pouvaient circuler dans des cycles impliquant un passage par les larves de moustiques et, par conséquent, une transmission verticale des virus [22].

Des techniques plus fines d'analyse génomique ont permis de confirmer l'existence d'une variabilité génétique du virus JE et ont conduit à la mise en évidence de génotypes différents, chacun d'eux pouvant rassembler plusieurs sous-types antigéniques. Dans un premier temps, cela a rendu plus difficile encore notre compréhension de l'épidémiologie de l'encéphalite japonaise. Quatre génotypes ont ainsi été identifiés (sans compter un cinquième génotype représenté par une souche unique isolée à Singapour en 1952, la souche « Muar ») [8,9]. La répartition de ces génotypes n'est pas aléatoire :

- génotype 1 : Laos, Cambodge, Nord-Thaïlande, Malaisie, détroit de Torrès (à partir de 2000), Chine, Japon, Corée, Vietnam (après 1995 pour ces trois pays) ;
- génotype 2 : Sud-Thaïlande, Malaisie, Indonésie (Java), Sarawak, Nouvelle-Guinée, détroit de Torrès (1995–1998), Australie ;
- génotype 3 : Japon (avant 1991), Corée, Chine, Taïwan, Malaisie, Philippines, Vietnam, Indonésie (Florès, Java), Inde, Sri-Lanka, Népal ;
- génotype 4 : Indonésie (Java, Bali).

Quelle peut être la signification, en termes d'épidémiologie évolutive, de la variabilité génétique observée aujourd'hui parmi les souches du virus JE ? Elle va à l'encontre d'une réintroduction périodique du virus du sud vers le nord et serait plutôt en faveur d'une persistance des souches sur place durant les hivers rigoureux du Japon et de la Chine. On observe aussi que plusieurs génotypes peuvent circuler dans une même région, généralement à des périodes différentes. C'est, par exemple, le cas pour la Malaisie et surtout Java. L'archipel indonésien est sans doute, avec ses faunes de vertébrés variables d'une île à l'autre, le siège de pressions sélectives particulières. Toutefois, il peut arriver que deux génotypes cocirculent

au cours d'une même épidémie, comme ce fut le cas pour les génotypes 1 et 3 dans le Shanxi, en Chine, en 2006. En revanche, on observe parfois l'activité de populations virales proches les unes des autres dans des régions géographiquement éloignées, ce qui pourrait indiquer que le virus JE est capable de se propager rapidement en Asie d'un point à un autre, peut-être grâce à des oiseaux, voire des chauves-souris, ou à des vents qui emporteraient au loin des moustiques infectés, ou encore, actuellement, grâce aux transports commerciaux [16]. Les virus pourraient ensuite subir des évolutions localisées (microévolutions) en fonction de la faune des vecteurs et des vertébrés disponibles et des conditions écologiques locales. Les répartitions géographiques, variables dans le temps, de ces sérotypes, leur neurovirulence chez l'Homme, leur transmissibilité par les différents vecteurs potentiels, leur caractère plutôt épidémique ou endémique, le degré de protection conféré contre chacun d'eux par les souches vaccinales, font maintenant l'objet d'actives recherches. Peut-être, certains de ces génotypes constituent-ils, en nouant des relations privilégiées avec des populations données de vecteurs, des systèmes épidémiologiques particuliers. Très grossièrement, trop peut-être, on remarque que les génotypes 1 et 3 circulent plutôt sur le mode épidémique alors que les génotypes 2 et 4 sont surtout présents dans les régions où la maladie est endémique.

Par ailleurs, il est possible de reconnaître, dans une région donnée, l'existence d'une certaine hétérogénéité antigénique au sein d'un même sérotype viral [2].

Évolution et changements épidémiologiques récents

Les progrès réalisés dans notre compréhension des mécanismes de circulation du virus, alliés au développement de techniques plus fines d'analyse génomique, nous permettent aujourd'hui de proposer pour l'encéphalite japonaise un schéma évolutif de plus en plus vraisemblable.

Depuis une trentaine d'années, nous observons que l'épidémiologie de l'encéphalite japonaise présente d'importantes et rapides modifications, en particulier pour ce qui est de la répartition géographique de la maladie.

C'est à partir du début des années 1940 que cette arbovirose présente un impact sanitaire et socio-économique important. Les militaires occidentaux, notamment américains au Japon, puis lors de la Guerre de Corée furent nombreux à contracter la maladie, et cela contribua à attirer l'attention sur elle.

Comment les choses ont-elles évolué depuis les années 1940 ?

La poussée démographique remarquable qu'accusent la plupart des pays d'Asie, quel que soit leur niveau de

développement, a rendu nécessaires un accroissement de l'élevage porcin et une augmentation des surfaces consacrées à la riziculture, souvent au travers de grands programmes d'irrigation. Plus de 80 % des rizières du monde, dont le total est aujourd'hui compris entre 150 et 180 millions d'hectares, sont situées en Asie (un peu plus de 100 millions d'hectares en région d'endémie d'encéphalite japonaise). Comme nous l'avons déjà mentionné, c'est bien l'Homme qui, par ses activités agropastorales, a assuré la réussite de l'encéphalite japonaise : ses rizières, ses animaux domestiques ont considérablement favorisé les populations de *Culex* ; ses canards et ses porcs sont d'excellents amplificateurs pour le virus ; ses propres populations rurales, directement exposées, assurent au virus la disposition constante de jeunes enfants réceptifs.

Mais cette poussée démographique, là où elle s'est associée à l'élévation du niveau socio-économique, a entraîné un recul de la maladie. Au Japon, l'évolution spectaculaire de la société depuis la fin des années 1950 a eu d'importantes répercussions sur la situation de la maladie : moins de dix cas sporadiques par an. Cela est dû, en premier lieu, au remarquable développement économique de ce pays, qui se traduit par une croissance considérable des zones urbaines et des installations industrielles au détriment de milliers d'hectares de terres agricoles et des espaces naturels, en particulier des zones humides et donc des oiseaux sauvages liés aux marécages ainsi que des moustiques. Le cas d'Okinawa est, à cet égard, démonstratif : l'économie agricole s'y est profondément modifiée dans les années 1950–1970, les surfaces rizicoles ont été fortement réduites au profit des cultures d'ananas et de canne à sucre ; en conséquence, les populations de *C. tritaeniorhynchus* se sont littéralement effondrées [31]. Cette situation favorable résulte aussi de l'efficacité des mesures de contrôle : lutte contre les moustiques, intense politique de vaccination des populations humaines et, dans une moindre mesure, porcines. Cependant, avec moins de dix cas annuels recensés, les incidents ou accidents de vaccination, bien que très rares, peuvent devenir plus nombreux que les cas de maladie. Aussi, les autorités japonaises ont-elles pris la décision, le 30 mai 2005, d'arrêter, au moins provisoirement en attendant des études approfondies, le programme de vaccination systématique des enfants. Le risque est désormais de voir, dans quelque temps, resurgir des bouffées d'encéphalite dans la mesure où le virus n'est pas éliminé du pays. L'élevage porcin lui-même a évolué. Si le nombre d'élevages de porc a diminué, le nombre de porcs par rapport aux humains a, lui, été multiplié par 10. En revanche, les porcheries sont maintenant installées à distance des maisons, et celles-ci offrent une plus grande protection contre les moustiques, d'autant plus que la télévision, dont dispose aujourd'hui chaque foyer, amène les habitants à passer la soirée à l'intérieur. Tous ces faits aboutissent à une diminution considérable du contact Homme–*Culex* [38].

Il en est de même dans ces pays « émergents » qui se sont développés à vive allure, les fameux « dragons » des années 1980, comme Taïwan (de l'ordre de 20 à 30 cas par an malgré la présence d'un cheptel porcin de 10,5 millions d'animaux répartis dans quelque 20 000 fermes d'élevage), la Corée du Sud (moins de dix cas depuis 1984, alors que, de 1946 à 1958, ce pays rapportait plusieurs milliers de cas annuels) et Singapour où les fermes consacrées à l'élevage porcin ont disparu à la fin des années 1980.

En Chine, en revanche, où les canards élevés dans les rizières et les porcs stabulés à proximité sont toujours de très bons amplificateurs, cette maladie continue à faire des ravages parmi les populations rurales malgré de nombreuses vaccinations : de 15 à 20 pour 100 000 vers 1950, le taux de morbidité est encore de l'ordre de 2,5 pour 100 000 dans la région de Pékin, d'environ 5 pour 100 000 dans la vallée du Yangtsé et sans doute supérieur à 10 pour 100 000 dans les zones reculées ; les autorités chinoises, qui avaient déclaré 23 618 cas en 1991, n'en signalaient plus que 5 217 en 2005, mais encore 7 643 en 2006. Le Vietnam a rapporté 1 795 cas en 1991 et 1 866 en 2005. Quant à la région de Vladivostok, il semble que, depuis 1965, seul un très petit nombre de cas ait été signalé, sans raison clairement définie.

Ailleurs, l'aire de la maladie tend à s'accroître : vers le nord, en Mongolie, en 1986, au-delà du 45° parallèle, vers l'ouest, en Inde du Nord où elle a provoqué des épidémies sévères depuis 1973. La maladie s'est ensuite étendue au Bangladesh en 1977, au Népal l'année suivante (grâce à l'extension des rizières au Terai ; des épidémies y surviennent maintenant chaque année, en août–septembre, puis ont gagné la vallée de Katmandou à partir de 1997), au Nagaland en 1985 (à la faveur sans doute d'une popularité accrue de l'élevage porcin). La quasi-totalité de l'Inde est maintenant touchée, l'encéphalite ayant atteint Goa en 1982, le Haryana en 1990 et, aujourd'hui, une moyenne de 3 000 à 4 000 cas est signalée chaque année dans ce pays. En particulier, une importante épidémie (plus de 5 700 cas) a frappé l'état de l'Uttar Pradesh de juillet à novembre 2005. Pour l'année 2005, l'Inde et le Népal ont rapporté près de 9 000 cas d'encéphalite aiguë, avec plus de 1 700 décès, en ne comptabilisant que des syndromes neurologiques graves, mais sans présumer de leur étiologie (même si le virus JE est certainement le plus souvent en cause).

On a cependant remarqué qu'en Inde le développement parallèle de l'élevage bovin, s'il favorise la population de *Culex* en fournissant une source de sang, diminue la transmission du virus en détournant nombre de moustiques des porcs, leurs hôtes majeurs [7]. Au Sri-Lanka, l'ambitieux projet de développement économique, démarré en 1978 (Mahaweli Development Programme), devait comprendre la création de quelque 127 000 hectares de rizières ; en sept ans, environ 150 000 familles ont été installées dans la zone, et l'élevage porcin a également été développé.

Inévitablement, à la suite du triplement des populations de *C. tritaeniorhynchus* dans les 18 premiers mois, sont survenues des épidémies d'encéphalite japonaise (plus de 400 cas en 1985–1986, plus de 760 cas en 1987–1988), et les autorités ont été amenées à organiser de coûteuses campagnes de vaccination [10,38]. Au Pakistan, jadis indemne de virus JE, la progression rapide de l'endémie y est aujourd'hui très préoccupante.

Vers l'est enfin. Certes, des introductions accidentelles avaient eu lieu dans le Pacifique : à Guam en 1947 (à la faveur des transports militaires, durant la guerre du Pacifique) puis, en 1990, à Saïpan, dans les îles Mariannes (peut-être par des oiseaux migrateurs) [18,34], mais ces phénomènes, ponctuels, étaient restés sans lendemain. Aussi, dans les années 1990, les épidémiologistes ont-ils été surpris de constater que les îles situées au-delà de la ligne Wallace hébergeaient également le virus, et ce depuis plusieurs années. Cela est venu bouleverser nos conceptions. Dans ce que les biogéographes appellent la *Wallacea*, c'est-à-dire la zone de transition située entre les lignes de Wallace et de Weber, le virus s'est en effet mis à circuler à Lombok (séropositivités et isolements du virus en 1978–1979), à Florès (isolement en 1981) et à Timor (en 2000), en Nouvelle-Guinée. Surtout, on a vu, en 1995, se développer une petite épidémie dans les îles du détroit de Torrès (entre la Nouvelle-Guinée et l'Australie), c'est-à-dire très loin des foyers les plus orientaux connus jusqu'alors (à 3 000 km du plus proche foyer : Bali, et à 2 200 km du plus proche isolement viral : Florès). En 1998, une deuxième épidémie survint, non seulement sur certaines de ces îles, mais aussi avec un cas humain en Australie même, à la pointe du Cap York, et des porcs y ont été infectés [3,19,35]. Depuis lors, la circulation du virus a été détectée chaque année dans les îles du détroit (sauf en 1999) ; de plus, en 2004, des porcs-sentinelles du Cap York ont présenté une séroconversion, et le virus fut isolé à partir de moustiques (*Culex* du sous-groupe *sitiens*) [45]. Les enquêtes rétrospectives ont révélé une circulation du virus JE en Nouvelle-Guinée depuis 1989 au moins et qui s'y est fortement accrue, conduisant à une situation endémique. Il s'agit vraisemblablement d'une introduction relativement récente, peut-être à la faveur du grand programme de « transmigrations » qui vise à installer, notamment en Irian Jaya, un grand nombre de familles originaires des îles surpeuplées de la Sonde, en particulier de Java. Entamé depuis 1905, le processus de migration est un élément essentiel des plans de développement indonésiens : plus de 6,4 millions de personnes, soit près de 1 750 000 familles, ont ainsi été déplacées de Java vers Sumatra surtout, mais aussi vers Bornéo, Sulawesi et, dans une moindre mesure, l'Irian Jaya (Nouvelle-Guinée) ; la plupart des sites accueillant les « migrants » sont installés dans des régions basses marécageuses [29]. Ce serait ensuite soit des oiseaux ou des chauves-souris, soit des moustiques

transportés par les vents lors des moussons, qui auraient introduit le virus de Nouvelle-Guinée dans les îles du détroit de Torrès puis en Australie. Le virus a trouvé, là, un vecteur efficace en l'espèce *C. annulirostris* dont les gîtes larvaires sont des mares à eau plus ou moins souillée (ainsi peut-être que *C. gelidus*, récemment établi dans cette région) et dont certaines populations piquent volontiers le porc et l'Homme (même si la majorité des repas sont pris sur marsupiaux). À nouveau, en 2000, le virus JE a causé de petites épidémies dans les îles du détroit de Torrès (génotype 1, différent de celui de 1995–1998 : nouvelle introduction) et, grâce au suivi de porcs-sentinelles, on pense que l'activité du virus doit pouvoir s'y maintenir ; ce petit archipel paraît d'ores et déjà être une zone d'endémie, et certains craignent qu'il en soit de même pour le nord de l'Australie (virus du génotype 1 isolé en 2004), zone riche en marécages où les porcs sauvages sont en augmentation (5 à 10/km²) et où abonde *C. annulirostris* [21]. Nous y reviendrons plus loin.

Ainsi, alors que, dans certaines régions, la maladie est en recul, force est de constater que, globalement, l'évolution observée va plutôt dans le sens d'une extension de l'endémie. Contrairement à ce que l'on supposait, malgré la présence permanente d'autres virus du même complexe, West Nile (WN) en Inde et son variant, Kunjin, en Australie, encéphalite de la vallée de la Murray (MVE) en Nouvelle-Guinée et en Australie, le virus de l'encéphalite japonaise a pu, une fois introduit, se maintenir dans ces territoires. L'éventuelle immunité croisée entre virus proches n'a pas empêché son expansion.

Au total, compte tenu de la densité démographique prévalant dans certaines des régions concernées, on peut estimer que près de la moitié de la population humaine vit en zone endémique [12].

Mais quelle est l'origine de ce virus ? Est-il apparu en Asie ou ailleurs ? Pourquoi s'est-il si peu manifesté avant l'épidémie japonaise de 1924 ? Avons-nous des traces plus anciennes d'activité du virus, en Chine par exemple ? Quels ont été les facteurs susceptibles de provoquer l'émergence de l'encéphalite japonaise au tournant du xx^e siècle ? Pour tenter de répondre à ces questions, il convient d'abord de revenir à la phylogénie des virus du complexe, ce que, depuis peu, nous permet la disposition de techniques d'analyse moléculaire des génomes viraux.

Origine phylogénétique du virus de l'encéphalite japonaise

Le virus de l'encéphalite japonaise s'avère très proche génétiquement et antigéniquement d'une dizaine d'autres *Flavivirus*, avec lesquels il constitue ce que l'on appelle parfois le « complexe de la japonaise » [6], dont certains posent d'importants problèmes aux autorités sanitaires, comme

ceux de l'encéphalite de Saint-Louis aux États-Unis, de l'encéphalite de la MVE en Australie ou le virus WN dans ses foyers du bassin méditerranéen oriental ou aux États-Unis où il fut introduit en 1999. Outre leur étroite parenté virologique, ces agents ont en commun d'importants caractères épidémiologiques : ce sont avant tout des virus d'oiseaux, leurs vecteurs majeurs sont des *Culex*, ils présentent un neurotropisme chez les mammifères. Bien entendu, une évolution à partir d'un ancêtre commun paraît plus que vraisemblable.

On admet à l'heure actuelle que le genre *Flavivirus* aurait émergé en Afrique, en milieu forestier, et se serait dispersé *out of Africa* dans les derniers 10 000 ans, depuis le dernier âge glaciaire. Quelques-uns de ces virus ne sont pas transmis par vecteurs. Parmi les autres, une première séparation est intervenue entre ceux qui sont transmis par tiques et ceux dont les vecteurs sont des moustiques ; puis, parmi ces derniers, une seconde séparation eut lieu : de ceux à *Aedes* (africains primitifs) se seraient séparés ceux à *Culex*.

La lignée conduisant au sérocomplexe JE aurait divergé il y a 1 000 à 2 000 ans, un phénomène qui aurait pu avoir lieu en Afrique ou, plus probablement, déjà en Asie occidentale. A priori, il paraît logique de situer en Asie l'origine du virus JE, là où existe un ensemble de systèmes oiseaux-virus JE-*Culex* aujourd'hui bien établi. Au sein de cette lignée, le virus JE lui-même se serait différencié encore plus récemment. Sa divergence à partir d'un ancêtre commun ne remonterait guère au-delà de 300 ans, et la plupart des souches actuelles auraient émergé dans les 130 dernières années [13,16,52]. Il serait ainsi l'un des plus récents membres du genre *Flavivirus*. Est-ce seulement une question de pression démographique ? Est-ce le résultat des modifications de l'environnement liées aux innovations technologiques dans le domaine agropastoral qui auraient pu faire émerger de nouvelles souches virales ?

On a également tenté de dater la diversification des souches de virus JE et l'émergence des génotypes. Après la divergence de la curieuse souche « Muar » isolée à Singapour (génotype 5), le génotype 4 serait le plus ancien : il se serait individualisé à partir de l'ancêtre commun, il y a 250 à 350 ans. Le génotype 1, plus récent, ne remonterait qu'à 130 ans. Le fait que la région Indonésie-Malaisie, située à l'ouest de la ligne de Wallace, abrite aujourd'hui les cinq génotypes viraux et qu'elle est la seule à héberger les deux plus anciens (génotypes 4 et 5) alors que seuls les génotypes considérés comme les plus récents circulent ailleurs, suggère que c'est dans cette région que serait apparu le virus JE à partir d'un virus ancestral (peut-être un ancêtre commun avec le virus MVE, « Muar » pouvant représenter alors une lignée de transition entre les deux avant de s'éteindre) et qu'il y aurait évolué en se différenciant en plusieurs génotypes qui ont pu, ensuite, se répandre en Asie [40,44]. Pourquoi le génotype 4 ne s'est-il pas disséminé au-delà de Java et de Bali (et peut-être de Sumatra) ? Ce sont probable-

ment des changements, intervenus dans une région critique du génome viral, au niveau d'une protéine (protéine E) qui intervient dans l'adaptation au vecteur et/ou au vertébré, qui ont pu permettre la dispersion des génotypes plus récents. La très grande biodiversité (et donc la variété des pressions sélectives) présentée par l'archipel malayo-indonésien a dû favoriser l'émergence et l'évolution rapide de ces virus. C'est d'ailleurs aussi dans cette région que le virus WN a pu évoluer en un sous-type particulier, Kunjin, et que les virus de la dengue se sont peut-être adaptés à l'hôte humain.

Pour les principaux virus du complexe de l'encéphalite japonaise, il était généralement admis qu'ils ne pourraient cohabiter en une même région en raison de leur grande parenté antigénique que l'on pensait capable d'entraîner une protection croisée partielle s'opposant à une sympatrie. Ainsi, selon les conceptions classiques admises jusqu'aux années 1980, le virus WN régnait sur le continent africain et s'étendait vers l'est à travers tout le Moyen-Orient jusqu'en Inde ; à cette limite commençait l'aire de l'encéphalite japonaise qui elle-même s'étendait jusqu'à la ligne Wallace ; au-delà, nous nous trouvions dans la zone de l'encéphalite de la MVE ; quant au continent américain, il était occupé par le seul représentant local du complexe, le virus de l'encéphalite de Saint-Louis. Ainsi, la ligne de Wallace, qui sépare les régions biogéographiques orientale et australienne, constituait-elle, aux yeux des épidémiologistes, la limite orientale naturelle de distribution du virus [51]. Ces assertions, assurément séduisantes, ont été battues en brèche par les extensions récentes du virus WN, d'une part, qui a atteint l'Amérique en 1999, d'autre part et surtout par celle de l'encéphalite japonaise qui, progressant vers l'ouest, a gagné en Inde la zone d'endémie de WN et surtout qui a franchi la ligne de Wallace en direction de la Nouvelle-Guinée.

Modifications écologiques du passé, facteurs d'émergence de la maladie

Quoi qu'il en soit, comment ces systèmes oiseaux-virus JE-*Culex* se sont-ils mis en place sur le continent asiatique ?

Les *Culex*, vecteurs habituels, sont des moustiques de marais ; beaucoup se sont remarquablement adaptés à la rizière inondée. Ils piquent bien les oiseaux, mais aussi les bovins, les porcins et l'Homme. Le développement de la riziculture, celui de l'élevage des porcs et des bovins ont beaucoup favorisé les populations de ces *Culex* dans un environnement rural où la densité humaine allait croissant.

Dans les régions les plus froides de l'aire géographique de la maladie, le passage du virus sur des *Aedes* ou des *Ochlerotatus* doit être considéré comme une adaptation secondaire ; elle permet sans doute une conservation plus aisée

du virus sur place par une transmission verticale grâce à la résistance prolongée des œufs de ces moustiques. La transmission par des *Anopheles*, surtout signalée dans la zone endémique tropicale, serait également secondaire.

Mais où et quand tous ces événements se sont-ils produits ? Cette question nous conduit à nous interroger sur l'impact qu'ont pu avoir, à cet égard, les changements intervenus dans les techniques de riziculture comme dans les modalités de l'élevage porcin en Asie ainsi que l'évolution des modes de vie et le rôle éventuel des déplacements dans la dissémination des virus, tous facteurs liés, de près ou de loin, à l'énorme augmentation démographique survenue dans la plupart des pays de la région (de 1,7 milliard vers le milieu des années 1950 à 3,5 milliards 50 ans plus tard). Il nous faut donc nous pencher sur l'histoire de la riziculture et sur celle de l'élevage porcin.

Riziculture

Nous créons et modifions sans cesse notre environnement. Quel meilleur exemple de cette action permanente que celui de la riziculture, qui a si profondément modelé le milieu et les sociétés qui la pratiquent. Les rizières traditionnelles constituent, depuis des siècles, l'essentiel du paysage humain en Asie tropicale et subtropicale. Dans ces pays, la riziculture, essentielle pour la sécurité alimentaire, représente une activité économique majeure en termes d'emploi et de revenus.

Ce riz cultivé, *Oryza sativa*, est généralement considéré comme originaire d'Asie méridionale. L'ancêtre sauvage du riz cultivé pourrait être représenté par certaines formes d'*Oryza rufipogon*, encore répandu aujourd'hui depuis les pentes de l'Himalaya jusqu'à la vallée du Mékong ainsi que dans le bassin du bas Yangtsé. Pour certains, il n'est pas impossible, en réalité, que le riz, à l'origine mauvaise herbe des tarodières inondées (les taros pourraient avoir été les premières plantes cultivées en Asie du Sud-Est) soit devenu, plus tard, plante domestique. De l'essartage d'origine, pratiqué selon des techniques variées, le passage à la rizière s'est progressivement réalisé un peu partout dans les fonds de vallées et dans les plaines, par semis direct au début puis par repiquage avec irrigation entièrement contrôlée. Sans doute lié à la pression démographique, le phénomène est impossible à dater avec précision : nous en observons encore toutes les étapes dans l'Asie des moussons actuelle [17].

Des traces de l'existence du riz cultivé remonteraient au cinquième millénaire en Thaïlande, mais aussi déjà à Mohenjo Daro, dans la vallée de l'Indus. Dans celle du Yangtsé, d'autres traces de riz avaient été datées de 6 000 à 8 000 ans, parallèlement à l'élevage du porc. Mais, au vu des recherches récentes menées dans cette moyenne vallée du Yangtsé, c'est plus tôt encore, il y a quelque 10 000 ans

(voire 11 500 ans : site de Diaotonghuan), que les archéobotanistes situent aujourd'hui la transition du riz vers un statut domestique. Cette transition d'une plante se dispersant librement vers une forme dont la reproduction ne dépend que du cultivateur fut sans doute acquise très lentement ; la fixation progressive du caractère génétique gouvernant cette propriété dans les populations d'*Oryza* a pu s'étaler sur quelque cinq millénaires [23]. Tous s'accordent pour considérer l'espèce *O. rufipogon* comme l'ancêtre sauvage d'*O. sativa*. La majorité des cultivars du riz sont répartis dans deux sous-espèces : *O. sativa japonica* (répandu dans les régions de collines du sud de la Chine, de la péninsule indochinoise, de l'Indonésie et hors d'Asie, avec deux formes : tropicale et tempérée) et *O. sativa indica* (des terres basses de l'Asie tropicale). On ne sait pas avec certitude si ces deux variétés dérivent l'une de l'autre (*japonica* provenant d'*indica*) ou si sont intervenus deux (au moins) événements distincts de domestication à partir d'*O. rufipogon*, conduisant chacun à l'une des deux variétés ; dans cette dernière hypothèse, la lignée conduisant à *O. sativa indica* aurait pu être domestiquée au sud de l'Himalaya (dans l'est de l'Inde, en Birmanie ou en Thaïlande), celle d'*O. sativa japonica* domestiquée, elle, dans le sud de la Chine [30].

Sous les Han (-206 à +220 avant [av.] J.-C.), la culture du riz était déjà très intensive, mais, grâce à la pratique du repiquage, la Chine des Tang (618–907) a vu les rendements augmenter considérablement. Par la suite, sous les Song (960–1279), de nouvelles variétés à croissance rapide ont été importées du Champa, permettant deux récoltes annuelles dans la basse vallée du Yangtsé. Il en résulta un accroissement sans précédent de la population à partir du XI^e siècle. Les rendements de cette riziculture savante, selon des techniques très élaborées, n'ont alors cessé de croître jusqu'aux environs de 1800.

En Corée et au Japon, les plus anciennes indications de la culture du riz ne remontent pas à plus de 3 000 ans (Kyushu pour ce qui est du Japon). Au Japon, le riz ne pousse pas à l'état sauvage. Il y fut importé de Chine ou de Corée. L'adoption de la riziculture est-elle le fait d'immigrants venus en masse du continent ou plutôt le résultat d'un passage progressif d'une économie de chasse et de cueillette (culture Jomon) à une économie agricole ? Il semble en fait que l'adoption de la culture du riz au Japon se soit effectuée en deux temps : après avoir été introduit au sud de Kyushu il y a 3 000 ans environ, le riz a peu à peu atteint les districts de Chugoku, de Kinki et de Tokai quelque 500 ans plus tard, les populations vivant à l'est de l'archipel s'étant montrées plus réticentes vis-à-vis de cette nouveauté. Néanmoins, vers l'an 300 de notre ère (culture Yayoi), tout le Japon cultivait le riz à l'exception de Hokkaido occupé par les Aïnous, et des îles Ryukyu [1]. Quant à l'Indonésie, la riziculture irriguée, selon certains spécialistes, y aurait été découverte de manière indépendante, à Java [29].

Quoi qu'il en soit, le riz nourrit maintenant plus de personnes que toute autre culture ; elle constitue la denrée principale pour la moitié de la population mondiale.

Dans les pays où sévit l'encéphalite, la production de riz est passée, en l'espace de 40 ans, de 226 à 529 millions de tonnes [12]. Il existe, au total, quelque 150 millions d'hectares dévolus à la riziculture dans le monde, soit 15 % de la surface cultivée du globe, un peu plus de 90 % de ces surfaces étant situées en Asie (plus de 100 millions d'hectares en zone endémique). En Afrique, en revanche, les surfaces rizicoles n'étaient, en 2000, que de 7,7 millions d'hectares. Elles se sont particulièrement développées en Afrique de l'Ouest durant les 30 dernières années.

Mais on observe aujourd'hui une extraordinaire diversité à la fois dans les variétés de riz cultivé dans le monde (plusieurs dizaines de milliers, jusqu'à 120 000 pour certains) et dans les techniques de culture, et cela est d'une extrême importance pour la question qui nous concerne. Très schématiquement, on distingue, parmi les agrosystèmes rizicoles :

- les rizières de montagne : cultivées à sec, sur les pentes ; généralement cultivées durant un ou deux ans de suite (ex. : Sumatra, Bornéo) avant d'être abandonnées ;
- les rizières en eau profonde et les rizières en eau très profonde : cultures dans des zones inondées situées à proximité de rivières ou de la mer, et donc dépendantes du débit des fleuves ou des marées.
- les rizières pluviales inondées des zones basses : dépendant étroitement des pluies, ce système est prédominant dans les régions pauvres et densément peuplées ou dans les régions difficilement irrigables ;
- les rizières irriguées ; elles représenteraient 55 % des rizières du monde et produiraient 75 % des récoltes. Ici, la maîtrise de l'eau est complète, et les rendements sont les meilleurs. À l'intérieur de cette catégorie, on peut différencier quatre sous-catégories :
 - irrigation stable : niveau de l'eau constant, l'apport ne faisant que compenser les pertes ;
 - irrigation avec renouvellement : niveau constant avec renouvellement périodique de l'eau ;
 - irrigation fluctuante : niveau constant avec apport et évacuation constants (eau courante) ;
 - irrigation intermittente : périodique par apport d'eau et assèchement (naturel ou par drainage) en alternance, selon des modalités variables en fonction des conditions climatiques locales.

Pour ce qui nous concerne ici, les récoltes multiples dans l'année entraînent le développement de plusieurs générations de moustiques. La pratique du repiquage nécessite une main-d'œuvre nombreuse, d'où un contact Homme–vecteur particulièrement intense. Le remplacement progressif des

bœufs ou buffles de trait par les tracteurs a modifié les préférences trophiques des *Culex* qui ont développé une anthrophilie marquée.

Élevage du porc

Dans le monde, le porc est le plus abondant et le plus largement distribué de tous les animaux domestiques. Des données de la FAO font état, pour 2002, d'un cheptel porcin de 2 105 000 animaux au Cambodge, de 6 000 000 en Indonésie, de 6 689 000 en Thaïlande, de 23 169 000 au Vietnam et de 464 695 000 en Chine (le cheptel porcin chinois représentant ainsi la moitié du cheptel mondial qui était, en 2004, de l'ordre de 950 millions). En Asie, le nombre de porcs est passé de 490 millions en 1994 à 574 millions dix ans plus tard. Même si les chiffres peuvent s'avérer un peu discordants selon les sources, l'ordre de grandeur est clairement établi.

Les archéozoologistes estiment que l'association de l'Homme avec les Suidés remonte à au moins 40 000 ans. En réalité, les débuts de l'élevage du porc ne constituent pas un phénomène unique, simple et rapide. Cela s'est déroulé par étapes successives, et indépendamment en différents lieux, à différentes périodes, principalement à partir des différentes sous-espèces de *Sus scrofa*, le sanglier sauvage eurasiatique. L'étude des restes trouvés au cours de fouilles archéologiques indique l'existence de plusieurs foyers de domestication : en Europe centrale, en Asie Mineure (Anatolie, il y a quelque 10 500 ans), plus tard en Asie orientale (Inde, Chine, peut-être aussi les îles de la Sonde ou les Moluques) [26,27].

Pour ce qui est de l'Asie orientale, c'est donc notamment vers la Chine, l'un des deux grands foyers précoces de néolithisation de l'Ancien Monde, qu'une fois encore il faut se tourner. Deux lignées indépendantes seraient issues de formes locales de *S. scrofa*, au Gansu et au Hunan. Dans le Hebei (au nord : région de Pékin), le porc serait déjà domestiqué au neuvième millénaire av. J.-C. Mais d'autres espèces (au moins deux) ont également été domestiquées, comme *S. celebensis* à Sulawesi avant d'être introduit dans certaines îles comme Timor ou Florès ou encore *S. barbatus* aux Philippines. D'autres porcins sauvages ont pu être impliqués ailleurs.

Dans toute cette région de l'Asie orientale, continentale ou insulaire, les recherches archéozoologiques montrent donc que les porcs ont été élevés et disséminés très tôt. Ces animaux sont associés aux plus anciennes phases du peuplement humain ; ils ont accompagné les populations humaines migrant de Chine dans les péninsules méridionales, puis de là vers la Mélanésie, en Polynésie enfin. C'est ainsi que les porcs ont été introduits en Nouvelle-Guinée il y a au moins 6 000 ans, aux Fidji vers -1300, qu'ils ont atteint la Polynésie à partir de -1000 pour arriver à Hawaï vers +1000. Par la

suite, l'expansion de l'islam a limité l'importance de cet animal dans certains pays (la Malaisie et surtout l'Indonésie), même pour ce qui est des sangliers sauvages, ce qui ne va pas sans causer quelques frictions entre populations islamisées et non islamisées. Néanmoins, dans ces pays, les populations non musulmanes, les communautés chinoises en particulier, élèvent pratiquement partout des porcs, en ville comme en zone rurale.

Dans de nombreux pays, la situation est rendue très complexe par la fréquence des porcs domestiques revenus à l'état sauvage, les porcs « feralisés » ou « ensauvagés ». Ce phénomène a eu lieu pratiquement partout où le porc a été domestiqué. Beaucoup de populations de « sangliers » sont en réalité des porcs domestiques redevenus sauvages de longue date et dont les croisements avec des individus domestiques ont certainement perduré, aboutissant à des formes intermédiaires très variées. Or, la distinction entre les porcins sauvages autochtones, les porcins sauvages introduits, les hybrides entre les deux catégories précédentes, les porcs en élevage extensif, qu'ils soient locaux ou introduits et redevenus sauvages et les porcs domestiqués, sélectionnés et disséminés s'avère le plus souvent extrêmement difficile. Et, nous avons vu que, hormis pour ce qui est des porcs domestiques, nous ne savons pratiquement rien de la réceptivité, et donc du rôle réel, des autres porcins vis-à-vis du virus JE.

Mais revenons à cette épidémie du Japon de 1924.

Il paraît certain que, jusque vers les années 1870, le virus de l'encéphalite japonaise circulait en Asie, mais sans que l'Homme soit réellement impliqué. Même si, a posteriori, on retrouve trace de quelques petites épidémies antérieures qui sont peut-être à rapporter à l'encéphalite japonaise, ce qui s'est passé au Japon en 1924 apparut comme l'émergence de quelque chose de nouveau. Le fait que, lors de cette épidémie, tous les groupes d'âge ont été touchés indique une arrivée récente du virus (génotype 3) dans l'archipel. Cet événement paraît donc marquer un tournant dans l'histoire de l'encéphalite japonaise. Que se passa-t-il alors au Japon ? Quel changement majeur a subi l'environnement qui puisse être à l'origine de cette émergence ?

Après s'être refermé sur lui-même durant plus de deux siècles (à partir de 1635), le Japon s'ouvrit aux influences occidentales, à partir de 1854 et surtout avec l'avènement de l'ère Meiji. En 1867, l'empereur Mutsuhito accède au pouvoir sous le nom de règne de Meiji Tenno, et c'est, l'année suivante, en octobre 1868, que commence l'ère Meiji, qui durera jusqu'en 1912. Cette période de l'histoire de l'Empire du Soleil-Levant fut une véritable révolution sur les plans social, commercial et politique, caractérisée par une volonté systématique d'ouverture dans tous les domaines, contrastant violemment avec l'attitude particulièrement refermée du pouvoir japonais durant plus de deux siècles. Le Japon abandonnait son régime féodal traditionnel pour

entrer dans le monde moderne. Quel rapport entre cette nouvelle politique et notre encéphalite ?

L'ouverture du pays eut, entre autres, pour conséquence, la réintroduction de l'élevage du porc, peut-être à partir de la Chine, mais plus probablement à partir de l'Europe (Angleterre). Auparavant, l'élevage du porc au Japon avait été interrompu entre le VIII^e et le XIX^e siècle pour des causes religieuses. Néanmoins, les porcs domestiques ont continué à être élevés dans l'archipel des Ryu-Kyu. Par ailleurs, à l'époque d'Edo, XVII^e-XVIII^e siècles, certains paysans chassaient discrètement le sanglier, tournant la difficulté en le dénommant *yamakujira*, c'est-à-dire « baleine de montagne » : il était acceptable de tuer des créatures marines pour s'en nourrir ! Doit-on voir dans le redémarrage de l'élevage porcine un élément décisif ? Toujours est-il que les premiers cas recensés d'encéphalite au Japon datent, semble-t-il, de 1871 ou de 1873 (l'an 6 de l'ère Meiji).

En Corée, c'est à partir de 1930 que sont régulièrement survenues des épidémies estivales d'encéphalite, et cela est habituellement considéré comme une conséquence d'une importante extension des rizières.

Mais en Chine, où l'élevage porcine comme celui des canards et la riziculture sont des données très anciennes de la société chinoise, quelle était la situation jusqu'au début du XX^e siècle ? L'essor des rizières aménagées survenu en Chine du Sud entre les VIII^e et XI^e siècles [14] aurait-t-il pu favoriser la maladie humaine ou bien le développement de l'élevage porcine, associé à celui des canards (62 % de la population mondiale de canards) ?

En définitive, il est curieux de constater qu'en Chine, c'est apparemment aux alentours du neuvième millénaire que, de façon concomitante (du moins à l'échelle de quelques siècles !), apparurent le porc domestique dans le nord, la culture du riz dans le sud. Lorsque l'on prend conscience de l'ancienneté de la domestication du porc et de celle du riz (et d'autres cultures irriguées) sur le continent asiatique, on pouvait se demander pourquoi le virus de l'encéphalite japonaise ne s'est pas manifesté plus tôt, il y a 1 000 ans, ou 5 000 ans, ou 10 000 ans ?

Il faut alors se rappeler les considérations sur l'origine phylogénétique des virus évoquées plus haut. Nous avons vu que le virus JE dérive d'un ancêtre qui ne remonterait pas à plus de 300 ans et que les souches actuellement en circulation seraient encore bien plus récentes. C'est là, certainement, qu'il faut chercher l'explication de l'absence de la maladie alors que les conditions environnementales étaient, semble-t-il, propices. Le virus JE n'existait tout simplement pas encore !

Au total, une constatation s'impose à l'évidence : c'est bien l'Homme qui, par ses élevages de canards et de porcs, a multiplié les hôtes amplificateurs, par son cheptel bovin et ses pratiques agricoles (riziculture, large usage d'insecticides contre les ravageurs du riz et vis-à-vis desquels les *Culex*

développent facilement des résistances), a grandement favorisé les populations de moustiques vecteurs, par le transport de ses animaux domestiques, a favorisé la dissémination des souches virales, etc. sans compter son action sur les milieux naturels, l'impact de sa propre démographie, son influence vraisemblable sur le changement climatique ; il faut aussi rappeler que les hérons (*Nycticorax nycticorax*) et surtout les aigrettes (*Bubulcus ibis*), oiseaux effectuant de grandes migrations, ont considérablement élargi leur répartition à travers l'Asie au XIX^e siècle à la suite des changements des pratiques agricoles. Mais à l'inverse, l'Homme intervient aussi par les mesures de prévention que, dans certains pays au moins, il met en place (adoption de nouvelles modalités agropastorales, campagnes de vaccination, lutte antivectorielle...). Par contre, l'hôte humain étant le plus souvent un cul-de-sac épidémiologique, le rôle direct des voyageurs dans la dispersion du virus JE est négligeable.

Le futur : pouvons-nous prévoir l'évolution de la situation ?

Doit-on redouter, pour le futur, la poursuite de l'expansion de la maladie ?

Il est clair que la poussée démographique qu'accusent la plupart des pays d'Asie rendra nécessaires un accroissement de l'élevage porcin et surtout une augmentation des surfaces consacrées à la riziculture dont les rendements devront fortement augmenter, tous facteurs a priori favorables à une incidence accrue de l'encéphalite japonaise, du moins là où les mesures de prévention restent insuffisamment efficaces.

Certains s'inquiètent d'un risque d'extension du virus JE vers l'ouest, dans des régions que la présence de *Culex* potentiellement vecteurs et les développements de la riziculture rendent peut-être réceptives, comme en Afghanistan, en Iran (rives de la Caspienne), ou encore les zones du désert de Thar, au Rajasthan, qui doivent être mises en valeur et irriguées [43]. Et de là, pourquoi pas dans la vallée du Nil ou sur la côte orientale d'Afrique. Dans beaucoup de ces pays, toutefois, en raison de motivations religieuses, l'élevage porcin n'est guère développé, voire pas du tout, ce qui tend à s'opposer à une implantation durable de la maladie.

L'île de Madagascar pourrait aussi être concernée. Le riz était cultivé traditionnellement sur les Hautes Terres par les populations d'origine indonésienne ; la riziculture irriguée a été développée à la fin du XVIII^e siècle par le roi Andrianampoinimerina (1787–1810) puis par son successeur Radama I^{er} (1810–1828). L'intérieur de l'île s'est alors couvert de digues et de canaux. Aujourd'hui, trois saisons de culture y sont pratiquées [28].

Il faut parallèlement souligner la très vaste répartition de l'un des hôtes majeurs du virus, le héron *N. nycticorax*,

répandu depuis le Japon à travers l'Asie centrale et le sous-continent indien, jusqu'au Moyen-Orient, en Afrique du Nord, dans l'Afrique sub-saharienne et Madagascar, et même le continent américain. D'ailleurs, certains ont même évoqué le risque de voir le virus s'introduire un jour aux États-Unis, à l'image de ce qui s'est passé avec WN [32,33,47]. La riziculture y est largement pratiquée dans certaines régions, et on sait déjà que plusieurs espèces d'oiseaux (dont *N. nycticorax* et *B. ibis*) et au moins sept espèces de moustiques pourraient y assurer la transmission, peut-être la persistance. Des moustiques vecteurs potentiels ont de plus été introduits récemment en Amérique du Nord, comme *Oc. togoi* et *Oc. japonicus*. Enfin, l'élevage porcin y est développé dans certaines régions du « Midwest », mais le plus souvent dans des installations où les animaux sont à l'abri des moustiques.

L'épisode de Guam et ceux des îles du détroit de Torrès nous ont montré que *C. annulirostris*, un moustique appartenant au même groupe que les autres vecteurs du virus JE, pouvait le transmettre également. Or, la répartition actuelle de *C. annulirostris* recouvre les Philippines, l'Indonésie et surtout une bonne partie du Pacifique Sud : Nouvelle-Guinée, Australie et le reste de la Mélanésie (Nouvelle-Calédonie, Vanuatu...) ainsi que la Micronésie ; par ailleurs, celle du héron *Nycticorax caledonicus* est également très vaste (jusqu'en Mélanésie), de sorte que certains de ces territoires ne sont peut-être pas à l'abri de flambées épidémiques, si ce n'est par l'installation de foyers pérennes d'encéphalite. En Australie en particulier, on sait que *C. annulirostris* pique volontiers les Wallabies ; ceux-ci, de même que les kangourous, ne semblent pas pouvoir développer de virémie efficace, mais d'autres marsupiaux (opossums) en paraissent capables. Les porcs y ont été introduits aux XVIII^e et XIX^e siècles ; l'élevage porcin y est encore relativement modeste, mais il est en expansion. La situation est donc parfois considérée comme inquiétante. Toutefois, pour tenter de comprendre pourquoi l'encéphalite japonaise ne paraît pas encore s'implanter en Australie, il convient de se référer aux études de génétique des populations des vecteurs potentiels locaux. Ainsi, on sait aujourd'hui qu'en Nouvelle-Guinée et en Australie « l'espèce » *C. annulirostris* comporte au moins quatre lignées génétiquement distinctes (espèces-jumelles ?), résultant d'une divergence relativement récente, et dont une, représentant l'espèce en Australie, ne serait pas vectrice. Elle pique surtout des marsupiaux et non les porcs ; expérimentalement, elle s'avère très peu compétente vis-à-vis du génotype 1 du virus JE. On observe d'ailleurs que la limite sud de la répartition géographique des lignées néo-guinéennes de *C. annulirostris* coïncide exactement avec la limite sud actuelle du virus JE (détroit de Torrès et pointe du Cap York) [21]. Il se pourrait donc que l'Australie ne soit pas réellement menacée, du moins tant que les répartitions des

différentes lignées de *C. annulirostris* demeurent stables. De plus, en 1998, les autorités ont procédé au regroupement des élevages de porcs dans des fermes spécialisées éloignées des habitations, ce qui a fortement diminué le contact avec *C. annulirostris*. De ce fait, on a observé, dans les environs immédiats des villages de l'île de Badu (détroit de Torrès), un plus faible pourcentage de *C. annulirostris* se gorgeant sur le porc ; les repas sanguins sont davantage pris sur d'autres mammifères, notamment sur l'Homme. Cependant, le risque n'est sans doute pas augmenté pour autant, car ces *Culex*, qui ont beaucoup moins piqué les porcs, sont moins souvent porteurs du virus [46].

Par ailleurs, bien des experts prévoient la survenue d'une véritable « crise du riz ». Déjà aujourd'hui, cette céréale, essentielle pour le maintien de la sécurité alimentaire, produit, pour l'Homme, plus de calories qu'aucune autre source de nourriture. Globalement, entre 1963 et 2003, les surfaces de rizières ont déjà augmenté de 22 % (et même nettement plus dans certaines régions : de 72 % au Pakistan), la production totale de riz ayant, elle, subi une hausse de 134 %, de 226 à 529 millions de tonnes. Pour satisfaire la demande mondiale, certains estiment que la production rizicole devra encore augmenter de 25 %, voire 50 %, d'ici à 2030. Cependant, cela ne signifie pas forcément une augmentation proportionnelle des surfaces cultivées (elles pourraient même diminuer), compte tenu des perspectives en matière d'accroissement des rendements et du problème des ressources en eau qui risque fort de devenir crucial. Or, l'irrigation permanente des cultures entraîne généralement un énorme gaspillage d'eau, 60 % de l'eau utilisée serait en fait gâchée. Partout, nous savons qu'une lutte contre le gaspillage serait bien préférable à une multiplication des barrages, sans compter les difficultés politiques que fait naître le partage des eaux des fleuves s'écoulant sur plusieurs pays. Déjà, nous savons que, là où elle est techniquement possible, l'adoption de l'alternance de cultures irriguées et de cultures sèches, qui diminue fortement la consommation d'eau, peut entraîner une baisse importante des populations de vecteurs [36]. Par ailleurs, à tort ou à raison, le séquençage presque complet du génome des deux principales variétés de riz a fait naître de grands espoirs quant à l'amélioration des performances de la plante : meilleurs rendements, tolérance au sel, tolérance à la sécheresse, au froid ou à la chaleur, moindre sensibilité aux ravageurs : virus, champignons, insectes...

Cela dit, une diminution des surfaces rizicoles est déjà sensible dans certains pays mais en raison de l'urbanisation croissante, de la pénurie de main-d'œuvre agricole et d'une raréfaction de l'eau pour l'irrigation.

Par ailleurs, l'augmentation des rendements agricoles suppose l'utilisation, parfois massive, d'engrais et de pesticides destinés à contrôler les populations de ravageurs. Cela peut entraîner l'apparition de phénomènes de résistance chez

les vecteurs qui, bien que n'étant pas la cible de l'agriculteur, sont tout de même exposés à ces substances ; l'efficacité de la lutte antivectorielle s'en trouve alors compromise.

D'autres phénomènes peuvent encore venir bouleverser les prévisions, comme l'éventuel impact d'un changement climatique. La réalité du phénomène paraît aujourd'hui indéniable, et il ne fait pas de doute qu'il aura un impact sur le régime des moussons et sur les modalités d'irrigation, donc sur la riziculture, à travers les ressources en eau dont la gestion va devenir de plus en plus délicate et complexe. La dynamique des moustiques, et celle de leurs prédateurs naturels, se développant dans ces rizières s'en trouvera changée, peut-être aussi celle des populations des oiseaux limicoles et leurs migrations. Les saisons de transmission du virus pourraient s'allonger.

Certains fondent de grands espoirs sur l'adoption de méthodes d'irrigation plus sophistiquées, comme l'alternance des périodes de mise en eau et d'assèchement (irrigation intermittente), ce qui doit interrompre le cycle de développement des moustiques [24]. Les effets bénéfiques d'une alternance de phases d'irrigation et de phases de cultures sèches furent observés, par exemple, en Chine, dans le Szechuen, pour les vecteurs du paludisme [36]. Cette technique contribue également à réduire les émissions de méthane ; des recherches en ce sens sont entreprises, notamment en Chine et au Vietnam. La production de méthane dans les rizières provient des processus métaboliques microbiens qui s'effectuent dans le sol.

L'irrigation intermittente n'est pas nouvelle : elle était obligatoire au Portugal dans les années 1930 dans le cadre de la lutte antipaludique. Toutefois, elle n'est pas applicable partout ; elle dépend notamment de la nature du sol et du régime des précipitations et se révèle délicate à appliquer lorsque les ressources en eau ne permettent pas la remise en eau ; bien souvent, les agriculteurs répugnent à l'adopter, craignant une diminution des récoltes en laissant s'assécher les rizières. De plus, l'irrigation intermittente gêne, sans toutefois forcément l'empêcher, le recours à des poissons prédateurs de larves dans le cadre de la lutte biologique antivectorielle. Enfin, pour être efficace, cette technique doit être mise en œuvre simultanément dans toutes les rizières et tous les canaux, durant toute la saison, ce qui suppose l'accord de tous et une organisation soigneuse à l'échelle locale.

Par ailleurs, on peut espérer que la disponibilité de vaccins à un coût abordable, qu'il s'agisse de vaccins vivants atténués, préparés à partir de la souche chinoise SA 14-14-2, de conception déjà ancienne, ou de vaccins en cours d'élaboration selon des procédés nouveaux [15], viendra probablement bouleverser le tableau des populations à risque, dans la mesure où ces préparations pourront être réellement administrées sur une large échelle. Des programmes d'immunisation sont d'ores et déjà en cours dans plusieurs pays : ainsi, entre 2006 et 2009, l'Inde a procédé à la

vaccination de près de 50 millions d'enfants ; des programmes sont entrepris au Vietnam, au Népal, en Malaisie ou sont prévus dans un avenir proche, au Cambodge par exemple. L'expérience du Japon et de la Corée du Sud ont bien montré l'efficacité des vaccinations de masse lorsqu'elles sont correctement conduites et renouvelées.

Malheureusement, force est de constater que ce n'est pas le cas partout. Ainsi, en Inde (début 2009) : le pays ne comporte qu'un seul fabricant de vaccin et le vaccin chinois n'a pas encore reçu d'agrément officiel pour son utilisation. En outre, à l'intérieur du pays, la politique de vaccination relève de la compétence de chaque État. Intervient également, dans chaque État, la réforme agraire ou les réglementations en matière d'élevage porcin. Il en résulte une certaine anarchie et, à tout le moins, une grande inefficacité de la prévention de l'encéphalite.

Certains estiment un « contrôle » de l'encéphalite japonaise envisageable pour 2015, grâce à un engagement de multiples partenaires internationaux (OMS, CDC, Unicef, PATH [Program for Appropriate Technology in Health]...) en faveur d'une stratégie globale [11].

Conclusion

L'encéphalite japonaise est un excellent exemple de ces systèmes à vecteurs, complexes, qui évoluent en permanence et souvent rapidement, en réponse aux contraintes liées aux variations naturelles et anthropiques de l'environnement. Les déterminants épidémiologiques se répartissent en facteurs écologiques (altitude et climat, présence d'oiseaux de marais, pratiques agricoles, élevage porcin), en mesures sanitaires (immunisation des populations, contrôle des vecteurs et diminution des contacts Homme–vecteurs) et en facteurs socio-économiques (faibles revenus, mauvaise qualité de l'habitat, insuffisance du recours aux soins, systèmes de santé défaillants...).

La compréhension du passé repose sur les travaux des épidémiologistes, des virologistes et des entomologistes, ainsi que des historiens et des archéologues. Mais le futur de l'endémie dépend du développement des mesures de prévention, en particulier de nouveaux vaccins (plusieurs sont d'ores et déjà en cours d'essais cliniques) ; il dépend aussi, et peut-être surtout, des impacts, favorables ou défavorables, qu'auront les actions des spécialistes de la riziculture, de l'élevage porcin et de la pisciculture, de la lutte contre les insectes, des ressources en eau, du développement économique, de la démographie et finalement des politiques ! Comme c'est l'habitude, nous nous situons bien sûr dans un contexte biologique et climatologique, mais aussi dans un contexte sociologique, économique et politique.

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

1. Akazawa T (1990) Les premiers riziculteurs du Japon. *La Recherche* 21:142–8
2. Ali A, Hasebe F, Morita K, Igarashi A (1996) Antigenic variations among Japanese encephalitis virus strains isolated in Thailand. *Arbo Info Exch* 12–13
3. Anonyme (1995) Japanese encephalitis acquired in Australia. *Emerg Infect Dis* 1:102
4. Bram RA (1967) Contributions to the mosquito fauna of Southeast Asia. II. The genus *Culex* in Thailand (Diptera: Culicidae). *Contrib Amer Entom Inst* 2:1–296
5. Burke DS, Leake CJ (1988) Japanese encephalitis. In: Monath TP (ed) *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, vol 3, CRC Press, Boca Raton, Floride, États-Unis, pp 63–92
6. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, et al (1989) Antigenic relationships between Flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol* 70:37–43
7. Carey DE, Reuben R, Myers RM, George S (1968) Japanese encephalitis. Studies in Vellore, South India. Part IV: Search for virological and serological evidence of infection in animals other than man. *Ind J Med Res* 56:1340–52
8. Chen WR, Rico-Hesse R, Tesh RB (1992) A new genotype of Japanese encephalitis virus from Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 47:61–69
9. Chen WR, Tesh RB, Rico-Hesse R (1990) Genetic variation of Japanese encephalitis in nature. *J Gen Virol* 71:2915–22
10. Crump A (1989) The perils of water-resource development: Japanese encephalitis. *Parasit Today* 5:343–4
11. Elias C, Okwo-Bele JM, Fischer M (2009) A strategic plan for Japanese encephalitis control by 2015. www.thelancet.com/infection 9
12. Erlanger TE, Weiss S, Keiser J, et al (2009) Past, present and future of Japanese encephalitis. *Emerg Infect Dis* 15(1):1–7
13. Gaunt MW, Sall AA, de Lamballerie X, et al (2001) Phylogenetic relationships of Flavivirus correlate with their epidemiology, disease association and biogeography. *J Gen Virol* 82:1867–76
14. Gernet J (1972) *Le Monde chinois*, première édition, Armand Colin, Paris
15. Ghosh D, Basu A (2009) Japanese encephalitis. A pathological and clinical perspective. *PLoS Negl Trop Dis* 3(9):e437
16. Gould EA (2002) Evolution of the Japanese encephalitis serocomplex viruses. In: Mackenzie JS, Barrett ADT, Deubel V (eds) *Japanese encephalitis and West Nile viruses*, Current Topics in Microbiology and Immunology, n° 267, 391–404
17. Gourou P (1984) *Riz et civilisation*, Fayard, Paris
18. Hammon WM, Tigertt WD, Sather GE, et al (1958) Epidemiologic studies of concurrent “virgin” epidemics of Japanese B encephalitis and of mumps on Guam, 1947–1948, with subsequent observations, including dengue through 1957. *Am J Trop Med Hyg* 7:441–67
19. Hanna JN, Ritchie SA, Phillips DA, et al (1996) An outbreak of Japanese encephalitis in the Torres Strait, Australia, 1995. *Med J Aust* 165(5):256–60
20. Heathcote OH (1970) Japanese encephalitis in Sarawak: studies on juvenile mosquito populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 64(4):483–8
21. Hemmerter S, Slapeta J, Van den Hurk AF, et al (2007) A curious coincidence: mosquito biodiversity and the limits of the Japanese encephalitis virus in Australasia. *BMC Evol Biol* 7:100
22. Huang CH (1982) Studies of Japanese encephalitis in China. *Adv Virus Res* 27:71–101
23. Jones MK, Liu X (2009) Origins of Agriculture in East Asia. *Science* 324:730–1

24. Keiser J, Maltese MF, Erlanger TE, et al (2005) Effect of irrigated rice agriculture on Japanese encephalitis including challenges and opportunities for integrated vector management. *Acta Trop* 95(1):40–57
25. Konno J, Endo K, Agatsuma H, Ishida N (1966) Cyclic outbreaks of Japanese encephalitis among pigs and humans. *Am J Epidemiol* 84(2):292–300
26. Larson G, Cucchi T, Fujita M, et al (2007) Phylogeny and ancient DNA of *Sus* provides insights into neolithic expansion in Island Southeast Asia and Oceania. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(12):4834–9 (Epub 2007 Mar 14)
27. Larson G, Dobney K, Albarella U, et al (2005) Worldwide phylogeography of wild boar reveals multiple centers of pig domestication. *Science* 307:1618–21
28. Laventure S, Mouchet J, Blanchy S, et al (1996) Le riz, source de vie et de mort sur les plateaux de Madagascar. *Cah Sante* 6:79–86
29. Levang P (1997) La Terre d'en face. La transmigration en Indonésie. Orstom, Paris
30. Londo JP, Chiang YC, Hung KH, et al (2006) Phylogeography of Asian wild rice, *Oryza rufipogon*, reveals multiple independent domestications of cultivated rice, *Oryza sativa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(25):9578–83
31. McDonald JL, Savage LB (1972) Mosquitoes and agriculture on Okinawa. *Mosq News* 32:466–7
32. Monath TP (1988) Japanese encephalitis: a plague of the Orient. *N Engl J Med* 319(10):641–3
33. Nett RJ, Campbell GL, Reisen WK (2009) Potential for the emergence of Japanese encephalitis virus in California. *Vector Borne Zoonotic Dis* 9(5):511–7
34. Paul WS, Moore PS, Karabatsos N, et al (1993) Outbreak of Japanese encephalitis on the Island of Saipan, 1990. *J Infect Dis* 167(5):1053–8
35. Pyke AT, Williams DT, Nisbet DJ, et al. (2001) The appearance of a second genotype of Japanese encephalitis virus in the Australasian region. *Am J Trop Med Hyg* 65(6):747–53
36. Qunhua L, Xin K, Changzhi C, et al (2004) New irrigation methods sustain malaria control in Sichuan Province, China. *Acta Trop* 89(2):241–7
37. Rodhain F (2007) Encéphalite japonaise. In: Ripert C (ed) *Épidémiologie des maladies parasitaires*. 4. Affections provoquées ou transmises par les arthropodes. Lavoisier, Paris, pp 487–505
38. Service MW (1991) Agricultural development and arthropod-borne disease: a review. *Rev Saude publica* 25(3):165–78
39. Simpson DI, Smith CE, Marshall TF, et al (1976) Arbovirus infections in Sarawak: the role of the domestic pig. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 70(1):66–72
40. Solomon T, Ni H, Beasley DW, et al (2003) Origin and evolution of Japanese encephalitis virus in Southeast Asia. *J Virol* 77(55):3091–8
41. Sucharit S, Surathin K, Shrestha SR (1989) Vectors of Japanese encephalitis virus (JEV): species complexes of the vectors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 20(4):611–21
42. Tsai TF (2000) New initiatives for the control of Japanese encephalitis by vaccination: minutes of a WHO/CVI meeting, Bangkok, Thailand, 13–15 October 1998. *Vaccine* 18(S2):1–25
43. Tyagi BK (2004) A review of the emergence of *Plasmodium falciparum*-dominated malaria in irrigated areas of the Thar Desert, India. *Acta Trop* 89(2):227–39
44. Uchil PD, Satchidanandam V (2001) Phylogenetic analysis of Japanese encephalitis virus: Envelope gene based analysis reveals a fifth genotype, geographic clustering and multiple introductions of the virus into the Indian subcontinent. *Amer J Trop Med Hyg* 65(3):242–51
45. van den Hurk AF, Montgomery BL, Northill JA, et al (2006) Short report: the first isolation of Japanese encephalitis virus from mosquitoes collected from mainland Australia. *Am J Trop Med Hyg* 75(1):21–5
46. van den Hurk AF, Nisbet DJ, Johansen CA, et al (2001) Japanese encephalitis on Badu Island, Australia: the first isolation of Japanese encephalitis virus from *Culex gelidus* in the Australasian region and the role of mosquito host-feeding patterns in virus transmission cycles. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95(6):595–600
47. van den Hurk AF, Ritchie SA, Mackenzie JS (2009) Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis Virus. *Annu Rev Entomol* 54:17–35
48. van den Hurk AF, Smith CS, Field HE, et al (2009) Transmission of Japanese encephalitis virus from the black flying fox, *Pteropus alecto*, to *Culex annulirostris* mosquitoes, despite the absence of detectable viremia. *Am J Trop Med Hyg* 81(3):457–62
49. Wang JL, Pan XL, Zhang HL, et al (2009) Japanese encephalitis viruses from bats in Yunnan, China. *Emerg Infect Dis* 15(6):939–42
50. Wittington H (1957) Boite à moustiques. Série noire, Gallimard, Paris
51. Work TH (1971) On the Japanese B-West Nile virus complex, or an arbovirus problem of six continents. *Am J Trop Med Hyg* 20(2):169–86
52. Zannotto PM de A, Gould EA, Gao GF, et al (1996) Population dynamics of Flaviviruses revealed by molecular phylogenies. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(2):548–53