

Avis complémentaire
du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARs)
du 18 juin 2024
SURVEILLANCE DES VIRUS WEST-NILE ET USUTU EN FRANCE ET
PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS PAR CES VIRUS

Groupe de Travail coordonné par X. de Lamballerie, D Fontenille, D Malvy et T Lefrançois

Membres du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires associés à cet avis :

Brigitte AUTRAN, Présidente, Immunologiste
Fabrice CARRAT, Epidémiologiste
Yvanie CAILLE, Association de patients
Simon CAUCHEMEZ, Modélisateur
Julie CONTENTI, Urgentiste
Annabel DESGREES du LOU, Démographe
Didier FONTENILLE, Entomologiste
Patrick GIRAUDOUX, Eco-épidémiologiste,
Mélania HEARD, Politiste en santé
Xavier de LAMBALLERIE, Virologue
Thierry LEFRANCOIS, Vétérinaire,
Roger LE GRAND, Vaccins,
Xavier LESCURE, Infectiologue
Bruno LINA, Virologue
Véronique LOYER, Représentante des citoyens
Denis MALVY, Infectiologue
Céline OFFERLE, Association de patients
Olivier SAINT-LARY, Généraliste
Rémy SLAMA, Epidémiologiste
Pr Jocelyn Raude, Psychologue social (EHESP)

Chargée de mission : Léa Druet-Faivre

COVARs
Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 18 Juin 2024

Comme les autres avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires, cet avis a vocation à être rendu public

Auditions pour la réalisation de cet Avis :

Pour étayer son Avis le COVARs a auditionné les membres et représentants des instances suivantes :

- Agence de la Biomédecine (ABM): Pr M. Tsimaratos, Dr S. Lucas
- Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentaire (Anses) : Drs. S. Zientara, G Gonzalez
- Direction Générale de la Santé / Centre des Crises Sanitaires: (DGS/CCS) Mmes et M.M. M. Bavielle, C Lazarus, S.Sahuc-Depeigne, B.Vion, C.Giese
- Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt (DRAAF) Nouvelle-Aquitaine : M. T. Touzet
- Etablissement Français du Sang (EFS) : MM. P. Morel, S. LeCam, E. Pouchol, P. GALLIAN, H. Meinrad
- Sécurité des Eléments et Produits du Corps Humain (SECPROH) du HCSP : Pr B Pozzetto,
- Santé Publique France (SpF): Drs. M-C. Paty , F. Franke
- LAV : Responsables et Opérateurs : Centre de démoustication de Bordeaux Métropole : M.M. C. Courtin; EID méditerranée : G. Lambert; Société Altopictus: G. Lacour et A. Mignotte

Résumé exécutif

Les virus West Nile et Usutu sont des arbovirus transmis principalement par des moustiques du genre *Culex* à partir d'oiseaux infectés. Il s'agit donc d'**arboviroses zoonotiques** (ce qui les différencie de la dengue, Zika et chikungunya pour lesquels le cycle de transmission sur le territoire national ne comporte pas de compartiment animal).

Ces deux virus apparentés diffèrent cependant par certaines caractéristiques :

- Le virus West Nile est responsable d'infections peu symptomatiques mais peut provoquer des formes neurologiques sévères dans des populations particulières telles que les très jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées ou présentant une hypertension artérielle. Le fait le plus marquant concernant son épidémiologie en France est la récente extension de son aire de circulation de la zone périméditerranéenne à un nouveau et vaste foyer néo-aquitain.
- Le virus Usutu a été associé à de rares formes neurologiques sévères mais son impact sanitaire réel et son épidémiologie chez l'homme restent très mal connus. Son aire de distribution recouvre la plus grande partie du territoire métropolitain.

Dans une Note précédente du 20 octobre 2023¹, le COVARS a abordé les risques sanitaires liés aux virus West Nile et Usutu en France. Il a à cette occasion émis 3 recommandations préliminaires :

- **Établir rapidement un bilan des dispositifs de surveillance humaine et animale** et formuler des propositions d'**organisation coordonnée** (humain – vétérinaire – entomologique – environnement) reposant sur des objectifs clairement identifiés et intégrés pour permettre l'élaboration de protocoles clairs au service de ces objectifs.
- **Établir rapidement un bilan des dispositifs de Lutte Anti-Vectorielle (LAV)** adaptés au moustique *Culex* et mettre en place des recommandations techniques claires pour encadrer les actions de LAV sur une base scientifique objective.
- **Promouvoir l'action concertée des acteurs nationaux et d'une action territorialisée** (surveillance, contrôle, recherche) qui a prouvé son efficacité et en faire le « laboratoire » du transfert d'activités de recherche opérationnelle vers la surveillance intégrée.

Cette Note avait été émise au décours d'une saison marquée par un nombre élevé de cas d'infections humaines par le virus West Nile, en France et en Europe, et par l'identification d'un nouveau foyer de circulation en Nouvelle Aquitaine témoignant d'une extension de l'aire de distribution du virus et du risque sanitaire afférent.

Dans le présent Avis Complémentaire, le COVARS émet de **nouvelles recommandations (Partie I)** complémentaires de la note du 20 octobre 2023, en s'appuyant sur de nouvelles auditions et sur les rapports des instances nationales et Européennes ainsi que sur un **Etat des lieux** par le COVARS de la **surveillance One Health (Partie II.A)**, de la **surveillance entomologique (Partie II.B)** et de la **prise en charge médicale (Partie II.C)**. Sur la base de cet état des lieux, les Recommandations du COVARS portent sur quatre volets :

1. **Surveillance (Partie I.A),**
2. **Lutte anti-vectorielle (Partie I.B),**
3. **Prise charge médicale (Partie 1.C)**
4. **Recherche sur les arboviroses (Partie 1.D).**

De manière plus globale, le COVARS recommande que les arboviroses zoonotiques présentes sur le territoire national soient considérées dans un cadre général et que des outils communs soient mis en place pour leur surveillance et leur prise en charge chaque fois que possible.

¹ COVARS, Note du 20 octobre 2023 relative aux risques sanitaires liés aux virus West Nile et Usutu : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_covars-20oct23.pdf

ACRONYMES

EID : Entente Interdépartementale pour la Démoustication

CESPA : Centre d'Épidémiologie et de Santé Publique des Armées

CNEV : Centre national d'expertise sur les vecteurs

USUV: Virus Usutu

WNV: virus West Nile

I. Recommandations

A- La surveillance « One Health » doit être intensifiée, modernisée, diversifiée et intégrée

1- La France doit se doter d'un système performant de surveillance intégrée "One Health" des arboviroses zoonotiques,

Cette surveillance doit comporter les virus transmis par des moustiques (comme les virus West Nile et Usutu, le virus de la fièvre de la vallée du Rift dans les départements de l'Océan Indien, le virus Mayaro en Guyane) mais également par des tiques (comme les virus de l'encéphalite à tiques, de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo), par des phlébotomes (comme le virus Toscana et les autres phlébovirus) ou par des culicoïdes (comme le virus Oropouche)².

Pour atteindre cet objectif, le COVARS fait **trois recommandations prioritaires visant à permettre l'intégration des données humaines, animales et environnementales** :

- **création par Santé Publique France d'un système d'information moderne** pouvant intégrer données humaine, animales et environnementales nationales et internationales, utilisable pour l'ensemble des arboviroses zoonotiques.
- **nécessité d'une articulation effective entre les instances nationales et les acteurs territoriaux** qui doivent être fortement impliqués.
- **mise en place d'une structure d'expertise pour les arboviroses zoonotiques** afin d'accompagner l'intégration de données animales et environnementales dans la réponse de la puissance publique et des agences sanitaires et fournir aux acteurs une expertise de haut niveau sur les données générées.

2- Sur la surveillance humaine du virus West Nile (WNV), le COVARS recommande de :

- **mettre en place un dispositif unique et lisible de détection et de signalement des cas symptomatiques de l'infection par le WNV** avec des recommandations renouvelées reposant sur des critères cliniques, temporels, de localisation. Ce dispositif devrait par sa conception faciliter une extension ultérieure aux autres arboviroses zoonotiques.
- **étendre le réseau de diagnostic moléculaire de l'infection par le WNV aux CHU** (Centres Hospitalo-Universitaires) pour permettre le diagnostic des cas cliniques et la prise en charge des greffes d'organes.
- **améliorer le diagnostic moléculaire différentiel de WNV et USUV**, en particulier à partir des dépistages opérés en transfusion sanguine.

3- Sur la surveillance animale et environnementale des virus WNV et USUV, le COVARS recommande de :

- **mettre en place une activité de surveillance de la circulation virale dans le compartiment entomologique** et la faire démarrer sous la forme d'une collaboration entre surveillance et recherche.
- **promouvoir l'évaluation de techniques innovantes de recherche du virus** dans différents tissus et excréta (*e.g.*, plumes, fèces aviaires, excréta des moustiques, eaux...). Les laboratoires du LNR et du CNR ont un rôle spécifique à jouer dans l'évaluation de ces techniques et l'analyse des données produites.
- **développer et organiser la surveillance animale active** pour participer à la détection de la circulation précoce du WNV. Elle doit renforcer le suivi des compartiments équins et aviaires et explorer l'importance potentielle d'autres compartiments animaux dans la maintenance et la diffusion du virus, ou comme indicateurs épidémiologiques

² Document de cadrage du COVARS relatif aux maladies à transmission vectorielle (2022) :

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/covars_document_de_cadrage_du_23.12.2022_sur_les_maladies_a_transmission_vectorielle_mtv_en_france.pdf

pertinents.

- **réaliser une cartographie nationale de la circulation virale et son suivi.**
- **adapter les protocoles de surveillance au territoire considéré** notamment pour les territoires ultramarins (espèces aviaires et acteurs de la surveillance différents...)

4- Sur l'intégration des données humaines et environnementales, le COVARS recommande :

- **un bilan rapide des dispositifs de surveillance humaine et animale dans l'hexagone et outre-mer** et de formuler des propositions d'organisation coordonnée (humain – vétérinaire – entomologique - environnement) reposant sur des objectifs clairement identifiés et intégrés permettant l'élaboration de protocoles clairs au service de ces objectifs.
- **l'organisation d'une action concertée des acteurs nationaux et d'une action territorialisée** (surveillance, contrôle, recherche) ayant prouvé son efficacité et d'en faire le « laboratoire » du transfert d'activités de recherche opérationnelle vers la surveillance intégrée. Le COVARS recommande en particulier que :
 - la cartographie nationale du risque soit portée par les instances nationales,
 - les instances territoriales soient fortement impliquées dans l'organisation du recueil des données, en particulier environnementales,
 - les systèmes de surveillance soient co-construits avec tous les acteurs qui doivent être sensibilisés et formés et que soit appliqué de manière stricte un mécanisme de retour d'information vers les acteurs et instances territoriaux (ce qui renforce la nécessité d'un système d'information performant).
- **la création par Santé Publique France d'un système d'information moderne** intégrant données humaines et environnementales, nationales et internationales, utilisable pour l'ensemble des arboviroses zoonotiques. Les mesures de réduction du risque portées par l'Établissement Français du Sang (EFS) et l'Agence de BioMédecine (ABM) devant prendre en compte à la fois les informations nationales et internationales de circulation virale, le COVARS renouvelle sa recommandation³ d'adosser ce système d'information à la mise en place d'un service de SpF dédié à la surveillance internationale des maladies vectorielles, et plus généralement des maladies infectieuses.
- **la mise en place d'une structure d'expertise** pour accompagner l'intégration progressive de données animales et environnementales dans la réponse de la puissance publique et des agences sanitaires et fournir aux acteurs une expertise de haut niveau sur les données générées. Cette structure placée sous l'égide des Ministères de la Santé et de la Recherche pourrait être constituée :
 - d'un premier cercle opérationnel intégrant en particulier des représentants de la Direction Générale de la Santé, du Ministère de la Recherche, de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), de SpF, de l'Anses, du SECPROCH, des CNR et LNR impliqués,
 - d'un second cercle d'expertises associées telles que : consortiums territoriaux de surveillance et de recherche, modélisateurs, opérateurs de LAV, organismes de recherche, Office français de la biodiversité, ABM et EFS, plateforme nationale d'épidémiosurveillance en santé animale...

B- Surveillance entomologique : Vers une rationalisation et une formalisation de la surveillance des moustiques *Culex* et de la lutte anti-vectorielle

Le COVARS rappelle qu'il n'y a pas de différence entre un *Culex* transmettant le WNV aux oiseaux et aux humains. Si,

³ Avis du COVARS du 3 avril 2023 - Risques sanitaires de la Dengue du Zika et du Chikungunya en lien avec le changement climatique:
<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/avis-covars-3-avril-2023-risques-sanitaires-de-la-dengue-du-zika-et-du-chikungunya-90374>

comme on le suspecte à partir de données antérieures, beaucoup de *Culex* sont infectés par le virus WN (ou Usutu), le plan arbovirus conçu pour le contrôle d'*Aedes albopictus* autour des cas de dengue, ne sera pas applicable (*i.e.*, pulvériser de la deltaméthrine autour des zones où le WNV est présent, chez les oiseaux, les humains, les chevaux et les moustiques). Se posera la question des responsabilités entre les collectivités, en charge du contrôle des *Culex* en tant que moustiques nuisants non vecteurs, et les ARS en charge du contrôle des *Culex* comme vecteurs (c'est-à-dire potentiellement tout moustique porteur des WNV et USUV).

Le COVARS recommande de:

- 1- **Formaliser un plan national WNV – USUV, avec une composante ‘vecteur’** ; un plan / protocole standardisé concernant la LAV doit être rapidement rédigé en concertation entre la DGS, les ARS, les ministères de l’Agriculture et de l’environnement, les collectivités, les opérateurs de LAV et les experts entomologistes. Ce plan établira les critères pour décider : quand, où, quoi faire? et quand ne rien faire? (urbain, péri-urbain, rural, immeuble, maison, jardin privé, parc public, zone humide, foyers vs cas isolés, ..), et pourrait se décliner en plusieurs niveaux :
 - **Formaliser la surveillance des Culex**, en particulier la présence de moustiques positifs. Contribuer à un système d'information unique, vérifié, accessible, qui recueille les résultats de présence de moustiques positifs aux virus WN et Usutu et les agrèges aux autres données humaines, animales et environnementales pertinentes (*cf. supra*).
 - **Réduire ou traiter les gîtes larvaires à Culex, en particulier ceux créés par les humains**, en ville vers les dortoirs / colonies d’oiseaux dans un double bénéfice : réduire le risque vectoriel et améliorer la qualité de vie des habitants. Ceci est déjà le rôle des collectivités (décret 2019) mais n'est fait que très rarement.
 - **Communiquer pour inciter les habitants et les collectivités à se protéger des piqûres** par des répulsifs cutanés ou spatiaux (tortillons, prises électriques), des moustiquaires, par le contrôle de gîtes larvaires domestiques ou dans le domaine public.
 - **Encadrer les actions d'élimination des adultes femelles de *Culex pipiens***, voire de *Culex modestus* et les limiter à des situations spécifiques, permettant de réduire le risque en santé publique, avec des conséquences minimales sur l’environnement et la biodiversité. Avec les outils actuels, c’est très difficile à faire, peu efficace et potentiellement polluant si on utilise des insecticides de type pyréthrinoides à large échelle.

2- Etablir un Guide à l’attention des collectivités

Écrire une nouvelle version du « *Guide à l’attention des collectivités souhaitant mettre en œuvre une lutte contre les moustiques urbains vecteurs de dengue, de chikungunya et de zika* »⁴ du CNEV de 2016, enrichie des aspects *Culex*, West Nile et Usutu, et la diffuser largement.

C- La prise en charge médicale doit être facilitée, en particulier par le diagnostic et la prévention

Le COVARS recommande de :

- 1- **Déployer le diagnostic moléculaire du WNV dans tous les CHU**; de maintenir son remboursement par la SS (sang, urines, LCR), seul ou dans un groupement d'analyses avec DENV-ZIKV-CHIKV.
- 2- **Poursuivre l'investigation de l'épidémiologie humaine et de l'impact sanitaire des infections humaines par le virus Usutu** en mettant en place des programmes de recherche clinique spécifiques dans les zones de circulation et en stimulant le diagnostic étiologique des formes suspectes.
- 3- **Veiller à ce que les moyens de dépistage du virus West Nile**, aussi bien pour les produits sanguins que pour les

⁴ https://www.anses.fr/fr/system/files/CNEV-Ft-Juin2016-Guide_collectivites_lutte_antivectorielle.pdf.

dons d'organes, cellules et tissus, restent adaptés à un contexte épidémiologique rapidement évolutif. Ceci implique la possibilité de disposer du diagnostic moléculaire du virus West Nile dans les CHUs (*cf supra*) et de s'assurer que l'Établissement Français du Sang (EFS) pourrait faire face au plan logistique à une augmentation importante de la demande en cas d'extension du territoire de diffusion du virus West Nile et/ou de sa circulation simultanée avec d'autres arbovirus (*e.g.* dengue, Zika, chikungunya).

- 4- **Faire diffuser par la communauté médicale** aux populations médicalement vulnérables des conseils pour la prévention des piqûres.
- 5- **Disposer d'immunoglobulines hyper-immunes** constituant une option thérapeutique en cas d'infection sévère ou d'infection débutante chez les patients immunodéprimés.
- 6- **Stimuler une recherche préclinique** visant à objectiver l'action préventive ou curative *in vivo* de différentes stratégies antivirales (molécules antivirales, immunoglobulines hyper-immunes, anticorps monoclonaux spécifiques..)
- 7- **Développer une recherche clinique sur la prévention des formes graves** chez les personnes à risque en incluant et facilitant l'accès à la recherche notamment des altérations immunologiques ou génétiques de la voie des interférons de type I associées à un risque plus élevé d'encéphalite⁵ mais dont la standardisation et la valeur pronostique éventuelle doivent être renforcées.

D- La recherche sur les arboviroses doit être stimulée et diversifiée :

Le COVARS recommande des actions de recherche spécifiques, portant en priorité dans le cadre de la présente Note sur les virus West Nile et Usutu mais pouvant être déployés pour les autres arboviroses zoonotiques, avec la nécessité de:

- 1- **Réaliser des avancées technologiques dans le domaine du diagnostic** (*e.g.*, disposer de tests de haute sensibilité pour le diagnostic moléculaire différentiel de WNV et USUV à partir des dépistages opérés en transfusion sanguine) et de la surveillance (*e.g.*, détection virale dans plumes, fèces aviaires, écouvillons, excréta des moustiques, eaux..) y compris avec séquençage complet et rapide des virus identifiés.
- 2- **Disposer d'indicateurs globaux et récurrents** sous la forme d'un suivi des séroprévalences pour les arboviroses zoonotiques, et du financement d'études cliniques de cohortes de patients infectés par les virus West Nile et Usutu et en population (*e.g.* donneurs de sang volontaires).
- 3- **Identifier des mécanismes de maintenance virale** (animaux ou arthropodes réservoirs) et l'étude du risque d'endémisation des virus West Nile et Usutu dans les villes de l'Hexagone.
- 4- **Développer des stratégies thérapeutiques anti-virales spécifiques** avec l'analyse préclinique des dispositifs antiviraux candidats (molécules antivirales, immunoglobulines hyper-immunes, anticorps monoclonaux spécifiques etc..) et une recherche sur *le développement de vaccin pour les populations à risque*.
- 5- **Renforcer l'étude des vecteurs** (*e.g.*, vérification de l'implication potentielle d'autres vecteurs, en priorité *Aedes albopictus* ; étude des cycles de transmission et de la compétence vectorielle ; amélioration de la connaissance de la biologie des *Culex* et des relations *Culex* – oiseaux ; surveillance de la résistance aux insecticides adulticides) et l'impact du changement climatique sur l'épidémiologie des virus West Nile et Usutu.
- 6- **Approfondir l'étude de l'impact du changement climatique sur la modification du risque épidémique de WNV et USUV.**
- 7- **Renforcer les recherches dans l'outre-mer français** pour une meilleure compréhension des cycles épidémiologiques

⁵ Gervais et al (2023) J Exp Med, 220 (9): e20230661.

en jeu et de la circulation différentielle entre les DROMs, en tenant compte des spécificités en termes de moustiques vecteurs, oiseaux migrateurs et réservoirs, centres équestres et de la situation sanitaire régionale.

État des lieux

A- Surveillance des virus West-Nile et Usutu⁶

1- Grande qualité de la surveillance des cas humains d'infection par le virus West-Nile en France et organisation similaire à celle des pays Européens concernés

Le schéma de recensement des cas (maladie à déclaration obligatoire) est efficace pour les formes neurologiques de la maladie.

La détection chez les donneurs de sang et la mise en place de mesure de mitigation du risque transfusionnel sont bien rodées.

Items méritant attention :

- + Les tests utilisés en transfusion sanguine ne permettent pas la distinction entre détection des virus West Nile et Usutu et il demeure après expertise par le CNR une proportion importante de cas non-résolus (non-attribués fermement à l'un ou l'autre des virus). Ceci entraîne une certaine ambiguïté dans la déclaration de cas (les cas non-résolus sont déclarés "West Nile", et avant expertise par le CNR des arbovirus les cas d'infection par le virus Usutu le sont également).
- + Le dispositif de détection et signalement des cas symptomatiques de l'infection par le WNV, fruit de plusieurs vagues d'organisation successives, reste peu lisible.
- + Le nombre de laboratoires réalisant la détection moléculaire du WNV (qui est remboursée par la sécurité sociale grâce à une cotation à la nomenclature des actes de biologie médicale) demeure limité ; ceci (i) allonge le délai de rendu pour les dons d'organes (réalisé pour l'essentiel par le CNR des arbovirus) et (ii) ne permet pas d'intensifier la détection des cas peu sévères comme marqueur précoce potentiel de la circulation virale.
- + Les Départements Français des Amériques et la Réunion sont voisins de territoires où la circulation du WNV est avérée. Aucun cas humain n'a été détecté à ce jour mais aucune étude approfondie en population n'a été réalisée et des éléments d'évidence de circulation virale chez l'animal ont été produits. La circulation du WNV a été confirmée à trois reprises en Guadeloupe (2002-2003, 2007-2008, 2012-2013) sur la base des séroconversions chez des chevaux et oiseaux sentinelles, avec des épisodes cliniquement silencieux chez l'animal et l'homme, et jamais en Martinique

2- Nécessité d'enrichir le dispositif actuel par l'intégration de données environnementales au sens large (incluant les données animales).

Il s'agit par exemple de données objectivant la circulation virale chez les moustiques, les oiseaux, différents animaux incluant les équidés, ou dans les eaux usées ou lacustres. Ce mouvement sera porté par une activité de recherche.

Items méritant attention :

- + Il existe de grandes différences en Europe tant pour la mise en place d'une surveillance environnementale que pour son intégration au dispositif de santé publique.
- + L'Italie est regardée par les différents acteurs comme l'exemple d'une mise en place réussie de surveillance animale et environnementale (en particulier entomologique et aviaire). Le modèle Italien de surveillance entomologique a prouvé son efficacité en détectant de manière précoce et localisant la circulation virale avant les premiers cas humains. L'application stricte de ce modèle en France semble toutefois difficile car (i) les technologies et le maillage territorial utilisés nécessiteraient en France des moyens qu'il paraît illusoire de mobiliser à court terme et (ii) l'organisation administrative de la surveillance est très différente et concerne en Italie des zones plus limitées que celles envisagées en France.

⁶ Éléments résultant principalement des auditions du COVARS et la réunion organisée par Arbo-France et l'ANRS | MIE

+ La recherche du WNV dans le compartiment entomologique comme marqueur précoce de la circulation virale est à un stade très préliminaire en France, mais est une option prometteuse grâce au développement de la technique de recherche du virus dans les excréta (technique MX, cf. *infra*).

+ Le diagnostic vétérinaire du WNV est réalisé essentiellement chez les équins, assez peu chez les oiseaux, et son organisation non-systématique ne permet pas à ce stade de fournir un marqueur précoce de la circulation virale. L'utilisation d'animaux sentinelles a existé par le passé en France hexagonale mais été abandonnée pour des raisons de coût ; elle mérite d'être réexaminée à la lumière de nouveaux développements technologiques (e.g., l'utilisation de pigeons).

+ L'importance potentielle (dans le cycle de maintenance virale ou comme marqueur épidémiologique) d'autres mammifères a été très peu explorée et le spectre d'hôtes vertébrés piqués par les moustiques transmettant le WNV en zone de circulation est inconnue. Plus globalement, la problématique de réservoirs potentiels, vertébrés ou invertébrés est une question centrale peu abordée à ce jour sur le territoire national.

+ La génération de données non-certifiées par des acteurs divers dans le cadre d'une surveillance environnementale mal organisée représente un danger réel. De telles données seraient difficiles à inclure dans une approche de surveillance intégrée et pourraient générer des signaux de risque invalides. Ceci souligne, quel que soit le schéma opérationnel choisi par les autorités, le rôle déterminant que doivent avoir le CNR et le LNR dans la certification des données de détection virale.

+ Les systèmes d'information actuels permettant aux différents acteurs la fourniture et la consultation de données sont jugés faibles et peu performants. Il existe une demande forte pour la mise en place d'une source unique, certifiée et tenue à jour des informations nécessaires, en particulier, à la mise en œuvre des recommandations du HCSP concernant la sécurisation des produits sanguins et des greffes.

+ Il est souhaitable que les prochaines années permettent d'intensifier la production de données animales et environnementales concernant la circulation des virus WNV et USUV. Ces données viendront pour l'essentiel de programmes de recherche appliquée, les canons d'une surveillance réglée n'étant pas établis. Ceci signifie que l'intégration des données à un effort de surveillance globale nécessitera une expertise interdisciplinaire de haut niveau pour prendre en compte une collecte de données qui demeurera parcellaire, des méthodologies évolutives et la complexité des cycles naturels. Ceci doit impérativement être pris en compte dans l'organisation du recueil et de la gestion des données, en privilégiant une forme d'agilité et le déploiement d'outils adaptés au partage raisonné des données générées.

+ Une bonne articulation entre les activités des acteurs ayant des prérogatives nationales et celles réalisées dans les territoires est cruciale. Elle nécessite une implication des acteurs territoriaux dans le recueil, la gestion et l'intégration des données environnementales générées.

3- Point spécifique du virus Usutu.

Items méritant attention

+ Le risque sanitaire associé à l'infection par le virus Usutu est imparfaitement connu, mais jugé globalement faible par comparaison avec le WNV. Ceci est clairement explicité dans un avis récent (2024) du HCSP⁷ sur le virus Usutu et dans un avis antérieur (2022) sur le WNV.

La proposition du HCSP est donc à ce stade d'opérer une surveillance sanitaire différenciée des virus West Nile et Usutu mais d'inclure les deux virus dans un effort de surveillance intégrée et dans les programmes de recherche afférents.

+ La section II-C-1 du présent document reprend les recommandations afférentes au diagnostic des affections par le virus Usutu chez l'Homme.

B- Dispositifs de surveillance entomologique et de lutte anti-vectorielle (LAV) adaptés au moustique *Culex*

1- Généralités sur les vecteurs : mieux comprendre et gérer la transmission

Le virus West Nile est très majoritairement transmis aux vertébrés, oiseaux en particulier, lors d'un repas de sang. Le moustique s'infecte sur un oiseau virémique. En raison d'une virémie faible, on considère que les humains et les chevaux virémiques ne peuvent pas infecter les moustiques. Le virus se développe chez le vecteur en 5 à 10 jours, atteint ses glandes salivaires et est transmis par le moustique femelle, au cours de ses repas successifs (tous les 2 à 3 jours) jusqu'à la fin de sa vie (de quelques semaines).

Parmi les 65 espèces de moustiques répertoriées en France métropolitaine, dont 10 espèces de *Culex* (*Cx.*), deux sont connues pour être majoritairement impliquées dans la transmission du WNV : *Cx. pipiens*, parfois très abondant en ville et volontiers anthropophile, et *Cx. modestus*, plutôt rural. Ces deux espèces ornithophiles piquent la nuit, mais *Cx. modestus* peut aussi piquer de jour. (Voir annexe de la note du COVARIS sur WN du 20 octobre 2023). D'autres espèces sont capables de répliquer voire de transmettre WNV, dans la nature en Europe, ou expérimentalement, mais leur importance épidémiologique en France n'a pas été démontrée. C'est le cas, entre autres, de *Aedes albopictus* (moustique tigre), *Ae. vexans*, et *Ae. caspius*, *Ae. Japonicus*⁸.

Les larves de *Cx. pipiens* se développent dans un très grand nombre de collections d'eau stagnantes : vides sanitaires, caves inondées, fossés inondés, piscines mal entretenues, bassins, fontaines, tout récipients de quelques litres d'eau remplis d'eau, même sale et riche en matière organique. Ces gîtes de développement larvaire peuvent être très abondants en ville, même si parfois peu visibles, en particulier proches de dortoirs d'oiseaux urbains.

Cx. modestus, se développe dans des collections d'eau plus sauvages, parfois légèrement saumâtre, souvent proche d'oiseaux sauvages : marais, marécages, étangs.

Aux Antilles, en Guyane française, à la Réunion et à Mayotte, où le virus WN n'a jamais été isolé et associé à la survenue de cas clinique, on trouve également plusieurs espèces de *Culex* vecteurs potentiels⁹.

Le WNV a été également isolé dans des tiques, mais l'importance épidémiologique de la transmission par piqûres de tiques est probablement très modeste.

Quatre mécanismes principaux par lesquels le WNV peut persister pendant l'hiver sont proposés (largement sur la base d'études réalisées dans d'autres contextes épidémiologiques) : 1) transmission enzootique continue, 2) transmission verticale par les moustiques *Culex*, 3) infection chronique chez les femelles *Culex* qui passent l'hiver en hibernation, 4) infection chronique chez les oiseaux.¹⁰ Ces mécanismes doivent être détaillés et leur importance respective étudiée dans le contexte de la transmission sur le territoire national et de son évolution rapide. Les trois premiers mécanismes impliquent les vecteurs.

Il a été démontré que les femelles de *Culex* sp. porteuses du WNV pouvaient le transmettre à leurs œufs, qui donnent alors naissance à des larves puis des adultes déjà porteurs du virus¹¹. C'est ce qu'on appelle la transmission verticale. L'importance épidémiologique de ce mode de transmission est mal documentée, mais elle contribue au maintien du virus chez les vecteurs.

Un second mécanisme de maintien du virus chez les moustiques est sa persistance chez des femelles de *Culex* en hibernation durant la saison froide (contrairement au moustique tigre qui survit l'hiver sous forme d'œuf en diapause). À l'automne certaines femelles vont arrêter de se nourrir, se mettre au repos dans un lieu protégé (cave, abris), et ne

⁸ Veronesi, E. (2018). Parasitology Research (Vol. 117, 6, 1925–32). ; Abbo, S. R. (2020). in A.-B. Failloux (Ed.), PLOS Neglected Tropical Diseases (Vol. 14, Issue 4, p. e0008217).

⁹ Liste des moustiques de France : https://www.quae.com/asset_ref/e616db4a82ce212c7a504a5a59baa4785b9e1f169a8438bc/2021-18-le-moustique-mep-annexes.pdf

¹⁰ Reisen, W. K. (2013). Ecology of west nile virus in North America. *Viruses*, 5(9), 2079-2105.

¹¹ Baqar, S et al (1993). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 48, 757–762.; Reisen, W. K. (2013). Ecology of west nile virus in North America. *Viruses*, 5(9), 2079-2105.

deviendront de nouveau actives qu'à la fin de l'hiver. Si elles sont porteuses du WNV à l'automne, elles vont le conserver. Elle pourrait alors soit le transmettre à un oiseau (ou un humain / cheval) lors d'un repas de sang, soit par transmission verticale à sa descendance. C'est probablement un mécanisme d'endémisation du virus dans les villes de climat tempéré (USA en particulier)¹².

De nombreuses observations suggèrent fortement que le changement climatique va augmenter la transmission du WNV en région tempérée¹³. Il faut documenter et anticiper ces risques par des études de terrain, de laboratoire et de modélisation.

2- Actions et dispositifs actuels concernant les vecteurs

a) Surveillance entomologique et recherche de moustiques *Culex*

Il n'y a pas de stratégie nationale ou territoriale pour cartographier la présence et l'abondance de *Culex pipiens* et *Cx. modestus*. Ces moustiques, parfaitement adaptés aux climats tempérés, sont présents dans tout l'hexagone où ils trouvent des gîtes de développement larvaire favorables, c'est à dire partout pour *Cx. pipiens*, et partout où il y a des zones humides pour *Cx. modestus*. Il n'est pas nécessaire de proposer une surveillance exhaustive de la distribution de ces moustiques. Outre-mer, les différents vecteurs potentiels sont également présents dans tous les milieux, urbains comme ruraux.

L'instruction N° DGS/VSS1/2019/258 du Ministère des Solidarités et de la Santé du 12 décembre 2019 relative à la prévention des arboviroses, dit "Plan arboviroses", a mis en place un programme de surveillance entomologique organisé par les ARS qui en pratique porte essentiellement sur les moustiques *Aedes*. Elle indique toutefois que « la surveillance entomologique n'est pas mise en œuvre en routine dans le cas de la fièvre du Nil occidental car les moustiques constituent un indicateur médiocre d'une circulation virale en termes de probabilité de détection du virus ». Ce point mérite d'être réexaminé à la lumière de l'évolution technologique que représente l'analyse des excréta de moustiques par la technique MX (cf. ci-dessous). Un échantillonnage ciblé, surtout de *Culex pipiens*, pourrait être organisé au niveau national afin de détecter précocement la circulation virale chez les moustiques.

La surveillance entomologique repose aujourd'hui pour l'essentiel sur les mêmes acteurs que la LAV, opérateurs publics et privés sélectionnés par les ARS, mais sans financement dédiés pour le virus West Nile, et sur quelques projets de recherche limités dans le temps. À ce stade, il n'y a aucun protocole de suivi standardisé de la présence, de l'abondance, de la dynamique saisonnière, du comportement trophique des *Culex* vecteurs des WNV et USUV. Lorsque des moustiques adultes sont capturés, il n'y a pas de recherche systématique des virus West Nile et Usutu dans les moustiques.

Suivant le décret 2019, qui attribue le contrôle des moustiques nuisants (donc sans transmission de virus), aux collectivités, des entreprises de désinsectisation, des opérateurs de LAV (à la demande de collectivités), certains services d'hygiène de collectivités, voire des programmes de recherche répertorient et parfois suppriment ou traitent avec du Bti (*Bacillus thuringiensis israelensis*, un insecticide d'origine biologique) les gîtes larvaires producteurs de moustiques qui sont une nuisance forte, surtout nocturne, pour les habitants. Certains programmes de recherche capturent également des moustiques adultes par piégeages. L'identification des espèces de moustiques (larves ou adultes) se fait sur des critères morphologiques, parfois moléculaires. Les techniques de recherche d'ADN environnemental (eDNA) des *Culex* se développent petit à petit.

b) Recherche de moustiques porteurs des virus

La recherche de moustiques porteurs des virus WNV et USUV, bien que réputée fastidieuse et de faible rendement, a montré son intérêt pour une détection précoce de la circulation de ces virus en Italie. La détection se fait par recherche du virus ou de l'ARN viral par des méthodes moléculaires, sur des femelles de moustiques piégés. Le piégeage est réalisé soit par les opérateurs de LAV, soit par des équipes de recherche. Il n'y a pas encore de centralisation et d'échange de données sur les résultats.

Une évolution technologique récente dite de *xénomonitoring moléculaire* (MX), proposée par une équipe française, reposant sur l'analyse moléculaire des excréta de moustiques sur des buvards placés dans des pièges *ad hoc*, a remis

¹² Nasci, R.S et al, 2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2001, 7, 742–744.

¹³ Farooq, Z. et al (2023). European projections of West Nile virus transmission under climate change scenarios. *One Health*, 16, 100509; Erazo, D. et al (2024). *Nature Communications*, 15(1), 1196.

l'analyse entomologique au cœur du dispositif d'évaluation de la zone de circulation virale. En 2023 cette technique d'utilisation extrêmement simple a démontré son efficacité en Gironde (et en Charente maritime) et devra être déployée plus largement, y compris outre-mer où il y a peu d'information. Plusieurs opérateurs ou structures (notamment EID atlantique, EID méditerranées, Altopictus, DDPP-331, CESP), en partenariat avec d'autres structures sont disposés à utiliser cette méthode. Les données collectées devront être validées et agrégées aux autres données humaines, animales et environnementales comme discuté dans la section II-A-2. Ceci nécessite la mise en place d'un système d'information adapté et d'une structure de suivi et d'expertise des résultats (cf Recommandations du Covars dans la section 1B).

D'autres équipes, publiques ou privées, développent une approche eARN (ARN environnemental) de recherche d'ARN de WNV et USUV dans les eaux des gîtes à moustiques dont les performances restent à évaluer.

c) Contrôle de la transmission

Bien que relevant du décret du 29 mars 2019, il n'y pas de plan de contrôle de la transmission des virus WN et USUTU par les *Culex*. En 2023 quelques rares interventions de LAV ont été réalisées par des opérateurs autour de cas, mais il a été, avec raison, décidé de ne pas systématiser ces interventions, qui n'ont pas prouvé leur efficacité sachant que le virus est essentiellement dans le réservoir animal, et les moustiques très répandus.

C- Prise en charge médicale

1) Diagnostic des infections humaines par les virus West-Nile et Usutu

Comme évoqué dans la section II-A1, le diagnostic des infections humaines par le WNV n'est pas à ce stade réalisé par l'ensemble des laboratoires des CHU et le diagnostic de première ligne est encore fréquemment réalisé par le Centre National de Référence des Arbovirus. Cette situation doit évoluer et la capacité diagnostique doit devenir plus largement accessible pour (i) permettre le diagnostic précoce dans les formes sévères ; (ii) permettre une détection plus fréquente, utile pour documenter la circulation virale, des formes moins sévères de la maladie ; (iii) permettre la recherche du virus lors des dons d'organes dans les conditions préconisées par le HCSP et en visant une recherche moléculaire préalable à la greffe. Ceci est rendu possible par l'existence de tests moléculaires commerciaux et domestiques de bonne qualité, et le remboursement des actes grâce à la cotation à la nomenclature des actes de biologie médicale.

La mise en place du diagnostic moléculaire dans les CHUs ne devrait pas se limiter à la métropole mais englober les CHUs des départements d'Outre-Mer en raison de la possible circulation du virus (elle est avérée dans des territoires proches) et de la fréquence des voyages en métropole (des personnes ayant séjourné en métropole peuvent donc être donneurs d'organes, cellules ou tissus dans ces territoires). Les modalités spécifiques d'application pour les greffes d'organes sont à l'appréciation du HCSP.

Les laboratoires hospitaliers devront également réaliser le diagnostic sérologique (recherche d'immunoglobulines IgM spécifiques et d'une séroconversion IgG), mais les tests commerciaux montrent de nombreuses faiblesses (en particulier des réactions de séro-croisement avec d'autres flavivirus) et nécessiteront une confirmation par le CNR en cas de positivité. La mise en place large du diagnostic sérologique est donc à ce stade à un niveau de priorité inférieur à celui des tests de biologie moléculaire.

- Point spécifique du virus Usutu.

Items méritant attention

Les données de séroprévalence préliminaires du CNR des Arbovirus suggèrent une exposition au virus plus large que pour WNV et dans une fraction plus large du territoire métropolitain. Pour apprécier l'impact sanitaire réel de ces infections humaines et préciser l'épidémiologie de l'infection chez l'homme il faut impérativement augmenter le nombre de tests réalisés dans des formes cliniques sévères et plus frustes, en particulier dans les zones où la circulation virale est avérée

par la détection dans les populations aviaires et chez l'homme (par les données de séroprévalence). Ceci n'est pas réalisable à l'heure actuelle car le test de détection moléculaire n'est pas remboursé. Il convient donc d'intensifier la détection moléculaire dans le cadre de protocoles de recherche clinique et via un appel à renforcer les envois de cas suspects au CNR des arbovirus.

Il est noté que, par référence au virus West Nile, il est présumé que les mammifères infectés par le virus Usutu sont des culs-de-sac épidémiologiques, mais ce fait n'est pas établi.

2) Prise en charge des cas sévères d'infection par le virus West Nile

La prise en charge des formes neuro-invasives d'infection par le WNV est basée sur le soin de support standardisé habituellement conduit en unité de surveillance continue ou de soins critiques de réanimation et médecine intensive, adulte ou pédiatrique. La durée d'hospitalisation rapportée en moyenne à 7-14 jours comprend une évaluation et un suivi de formes invalidantes prolongées, considérées peu fréquentes¹⁴.

Des données physiopathologiques ont récemment identifié des mécanismes immunitaires associés à la maladie neuro-infective et à la sévérité. Ces mécanismes peuvent représenter un levier d'intervention visant la densification du niveau de soins de support du patient infecté ou exposé au risque viral et à risque de sévérité présumée. Il s'agit notamment du défaut de signalisation de la voie des interférons de type I. Des tests de recherche d'auto-anticorps anti-interféron (défaut de signalisation des interférons de type I et III) deviennent progressivement disponibles sous la forme de kits commerciaux, facilitant l'accès à ce paramètre en dehors de structures d'analyse de haute spécialité. Cependant, leur utilisation comme biomarqueur pronostique ou de sévérité, au-delà des situations d'immunodépression acquise à risque nécessite auparavant (i) une évaluation et une standardisation permettant l'interprétation et la comparabilité des résultats et (ii) une évaluation d'indication et de renforcement éventuel de leur accès.

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique homologué : ni antiviraux directs ayant démontré une efficacité ou anticorps thérapeutiques, ni d'Ig hyperimmunes titrées en anticorps spécifiques neutralisants. Une spécialité à base de plasma concentré (Compagnie européenne OMIS) issus de donneurs de pays endémo-épidémiques (ici, Israël) est disponible via l'ANSM dans le cadre d'une procédure d'urgence pour une usage compassionnel curatif ou préemptif¹⁵.

3) Prévention de l'infection dans des populations particulières à risque de forme grave

La prévention de l'infection a une importance particulière chez les personnes vulnérables, c'est-à-dire les très jeunes enfants, les personnes âgées et les patients immunodéprimés chez qui l'infection peut être sévère, voire fatale. Elle repose, en l'absence d'antiviraux, de vaccin et d'immunoglobulines spécifiques, sur la protection individuelle contre les piqûres de moustiques (pour laquelle des documents de conseil aux patients ont été élaborés précédemment) et sur la sécurisation des produits du corps humain contaminés issus de donneurs asymptomatiques.

En effet :

- si la transmission interhumaine par voie vectorielle n'est pas de mise (l'homme est une impasse dans le cycle vectoriel),
- le risque de transmission inter-humaine du WNV par les produits sanguins, les greffes d'organes et les cellules et tissus humains est avéré¹⁶. Le risque principal lié aux produits sanguins est constitué par les concentrés de globules rouges, le produit sanguin labile le plus fréquemment utilisé dans les populations visées. Leur sécurisation repose sur un ensemble de mesures bien rôdées (exclusion du don en cas de voyage en zone à risque, recherche moléculaire du génome viral dans les zones où une circulation est établie ou présumée, etc..). Cet ensemble de précautions est utile car la transmission par le virus WNV a été rapportée à partir de lots de produits

¹⁴ Colaneri M et al (2023). Open Forum Infect Dis. 10(3):ofad092. doi: 10.1093/ofid/ofad092; Popescu CP, Florescu SA, Hasbun R, et al. J Clin Virol. 2020 Jan;122:104213. doi: 10.1016/j.jcv.2019.104213.

¹⁵ Gervais A et al (2023). J Exp Med. 220(9):e20230661. doi: 10.1084/jem.20230661.

¹⁶ Garzon Jimenez RC et al (2021). Vox Sang. 116(10):1094-1101. doi: 10.1111/vox.13112.

sanguins labiles testés négatifs¹⁷, même si la stratégie française de test individuel (et non en pools d'échantillons sanguins) permet de limiter ce risque. L'ensemble des plaquettes en France sont viro-atténuées (le risque est donc extrêmement faible), et le risque de transmission par le plasma est également très faible (une partie est viro-atténuée, tous bénéficient d'une quarantaine permettant le suivi des donneurs post-don, et il existe des spécialités médicamenteuses de plasmas poolés viro-inactivés).

¹⁷ Rios, M. (2007). In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 45, Issue 2, pp. 181–186). Busch, M. P. (2005). In *New England Journal of Medicine* (Vol. 353, Issue 5, pp. 460–467) ; Hayes, C. (2019). In *Transfusion* (Vol. 60, Issue 2, pp. 424–429)