

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 2014



PORC ET ZOONOSES INFECTIEUSES ÉMERGENTES EN EXTRÊME ORIENT

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

Juliette, Léa, Agnès DI FRANCESCO-ISART

Née le 12 décembre 1989 à Princeton (New Jersey, États-Unis)

JURY

**Président : Pr.
Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL**

Membres

Directeur : Mme Nadia HADDAD

Professeur à l'ENVA

Assesseur : Mr Yves MILLEMANN

Professeur à l'ENVA

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 2014



PORC ET ZOONOSES INFECTIEUSES ÉMERGENTES EN EXTRÊME ORIENT

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

Juliette, Léa, Agnès DI FRANCESCO-ISART

Née le 12 décembre 1989 à Princeton (New Jersey, États-Unis)

JURY

**Président : Pr.
Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL**

Membres

Directeur : Mme Nadia HADDAD

Professeur à l'ENVA

Assesseur : Mr Yves MILLEMANN

Professeur à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MIALOT Jean-Paul, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard.

Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département par intérim : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - **Adjoint** : M. BLOT Stéphane, Professeur

UNITE DE CARDIOLOGIE - Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * - Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier - Mme SECHI-TREHOU Emilie, Praticien hospitalier	DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION - M. PARAGON Bernard, Professeur
UNITE DE CLINIQUE EQUINE - M. AUDIGIE Fabrice, Professeur - Mme BERTONI Lélia, Maître de conférences contractuel - Mme BOURZAC Céline, Maître de conférences contractuel - M. DENOIX Jean-Marie, Professeur - Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * - Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier - Mme TRACHSEL Dagmar, Maître de conférences contractuel	DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE - Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences
UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES - M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Mme COCHET-FAIVRE Noëlle, Praticien hospitalier - M. GUILLOT Jacques, Professeur * - Mme MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences - M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Mme RISCO CASTILLO Véronica, Maître de conférences (rattachée au DSBP)	UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE - M. FAYOLLE Pascal, Professeur - M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences - M. MANASSERO Mathieu, Maître de conférences - M. MOISSONNIER Pierre, Professeur * - Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) - Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur - M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences
UNITE D'IMAGERIE MEDICALE - Mme PEY Pascaline, Maître de conférences contractuel - Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier	DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS - Mme STEBLAJ Barbara, Praticien Hospitalier
UNITE DE MEDECINE - M. AGUILAR Pablo, Praticien hospitalier - Mme BENCHEROUN Ghita, Maître de conférences - M. BLOT Stéphane, Professeur * - M. CAMPOS Miguel, Maître de conférences associé - Mme FREICHE-LEGROS Valérie, Praticien hospitalier - Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences	DISCIPLINE : NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE - M. PIGNON Charly, Praticien hospitalier
UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT - Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel - M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences - M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * - Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier - M. NUDELmann Nicolas, Maître de conférences - Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel	

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - **Adjoint** : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

UNITE D'HYGIENE QUALITE ET SECURITE DES ALIMENTS - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Professeur - M. BOLNOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur	UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences * - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - Mme EL BAY Sarah, Praticien hospitalier
UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES - Mme DUFOUR Barbara, Professeur * - Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel	UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE - M. ARNE Pascal, Maître de conférences - M. BOSSE Philippe, Professeur * - M. COURREAU Jean-François, Professeur - Mme DE PAULA-REIS Alline, Maître de conférences contractuel - Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTER Andrew, Professeur - Mme WOLGUST Valérie, Praticien hospitalier
UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELLOIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. MILLEMANN Yves, Professeur - Mme ROUANNE Sophie, Praticien hospitalier	

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSE Hélène, Professeur - **Adjoint** : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES - M. CHATEAU Henry, Maître de conférences * - Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur - M. DEGUEURCE Christophe, Professeur - Mme ROBERT Céline, Maître de conférences	UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE - Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences * - M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur - Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel - M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences
DISCIPLINE : ANGLAIS - Mme CONAN Muriel, Professeur certifié	UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE - M. BOULOIS Henri-Jean, Professeur - Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences - Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur *
UNITE DE BIOCHIMIE - M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences * - Mme LAGRANGE Isabelle, Praticien hospitalier - M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences	UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE - Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur - M. PERROT Sébastien, Maître de conférences - M. TISSIER Renaud, Professeur *
DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES - M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences	UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE - Mme COMBRISSE Hélène, Professeur - Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences - M. TIRET Laurent, Professeur *
DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié	DISCIPLINE : VIROLOGIE - Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences *
DISCIPLINE : ETHOLOGIE - Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences	DISCIPLINE : SCIENCES DE GESTION ET DE MANAGEMENT - Mme FOURNEL Christelle, Maître de conférences contractuel
UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE - Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences - M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur *	

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier *le Professeur de la faculté de médecine de Créteil*, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Cette thèse doit beaucoup à *Madame Nadia Haddad*, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, qui m'a fait l'honneur d'en accepter la direction. Son accompagnement, ses conseils et ses encouragements m'ont été précieux. Au-delà de la rédaction de cette thèse, elle m'a offert son soutien durant toute ma scolarité et dans ma recherche d'orientation.

Je remercie également *Monsieur Yves Millemann*, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, qui a accepté d'être mon assesseur de thèse et qui a eu la patience de corriger mon manuscrit, aussi long fût-il.

A *Morgan, ma mère, ma famille, mes amis* et *Maestro*, qui ont m'ont toujours soutenue et accompagnée.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures et tableaux.....	9
GLOSSAIRE.....	17
INTRODUCTION	21
I. Définitions générales des termes et concepts	22
II. Le porc, l'Homme et les zoonoses.....	23
III. L'Asie, zone de notre étude.....	24
 PREMIÈRE PARTIE : L'ENCÉPHALITE JAPONAISE.....	25
I. Structure du virus en cause, les protéines synthétisées et leur fonction, classification, les différents génotypes identifiés et les modalités de réplication virale.....	27
II. Épidémiologie de l'infection et de la maladie	30
A. Épidémiologie descriptive	30
1. Historique de l'EJ	30
2. Répartition et propagation géographique des différents génotypes du VEJ	30
3. Épidémiologie de l'EJ : distinction de trois zones différentes (Bourgeade et Marchou, 2003 ; Misra et Kalita, 2010)	32
4. Expansion géographique de l'EJ et pays touchés	33
5. Nombre de cas d'EJ chez l'Homme dans le monde.....	34
a. Étude par pays (année d'apparition des premiers cas, incidence annuelle actuelle...)	36
b. Estimation de l'incidence annuelle mondiale de l'EJ selon une étude récente	41
c. Age des personnes les plus touchées.....	43
B. Épidémiologie analytique : acteurs intervenant dans la transmission du VEJ et modalités de cette transmission	43
1. Cycle épidémiologique du VEJ, un arbovirus.....	43
2. Maintien du VEJ pendant la saison froide (Van den Hurk et al., 2009 ; Misra et Kalita, 2010).....	48
3. Périodes correspondant à des pics de transmission du VEJ.....	49
4. Facteurs à l'origine de la propagation du VEJ et donc de l'émergence de la maladie.....	49
a. Intensification de la riziculture, croissance démographique et augmentation de la production porcine	50
b. Impact du réchauffement climatique sur les populations vectorielles	52
c. Transport des moustiques et mouvements des oiseaux migrateurs	52
III. Aspects cliniques	54
A. Chez l'Homme	54
1. Symptômes.....	54
a. Infections symptomatiques versus infections asymptomatiques et facteurs intervenant dans la gravité de la maladie	54
b. Description des formes symptomatiques	54
c. Pronostic et séquelles	57
2. Lésions	57

B.	Chez le porc	58
C.	Pathogénie de l'infection	59
IV.	Diagnostic de la maladie.....	62
A.	Chez l'Homme	62
B.	Chez le porc	63
V.	Moyens de lutte	63
A.	TraITEMENT de l'infection chez l'Homme.....	63
B.	Prophylaxie médicale	64
1.	Chez l'Homme	64
2.	Chez le porc	66
3.	Chez les oiseaux.....	66
C.	Méthodes de contrôle des populations vectorielles.....	66
1.	Mesures de contrôle environnementales	67
a.	Utilisation de « l'irrigation intermittente »	67
b.	Délocalisation des élevages porcins	68
2.	Mesures de contrôle biologiques.....	68
a.	Utilisation de bactéries.....	68
b.	Utilisation de nématodes	69
c.	Utilisation de poissons larvivores.....	69
d.	Zooprophylaxie.....	70
e.	Autres méthodes	71
3.	Mesures de contrôle chimiques	71
D.	Diminution de l'exposition aux populations vectorielles.....	71
E.	Méthodes de surveillance de l'EJ	72
F.	Succès du contrôle de l'EJ dans certaines régions	72
VI.	Quelle menace représente l'EJ pour les années à venir ?.....	73
A.	L'EJ, représente-t-elle une menace pour le reste du monde ?.....	73
B.	Propagation de l'EJ des zones rurales aux zones urbaines	74
C.	Modification progressive de l'importance des différents génotypes du VEJ.....	75
D.	Domaines d'étude à privilégier dans le futur	76
DEUXIÈME PARTIE : L'HÉPATITE ZOONOTIQUE		77
I.	Structure du virus en cause, les protéines synthétisées et leur fonction, classification, les différents génotypes et les modalités de réPLICATION virale	79
II.	Épidémiologie de l'infection et de la maladie	82
A.	Épidémiologie descriptive	82
1.	Historique de la maladie.....	82
2.	Importance de l'HE chez l'Homme	82
3.	Distribution géographique des différents génotypes du VHE	84
B.	Épidémiologie analytique	87
1.	Preuves de la transmission zoonotique des VHE de génotypes 3 et 4.....	87
a.	Implication du porc en tant que réservoir	87

b. Rôle des suidés sauvages.....	89
c. Diversité et potentiel zoonotique des VHE présentes chez les animaux autres que les suidés	89
2. Une transmission autre que zoonotique des VHE de génotypes 3 et 4 ?	91
3. Modalités de la transmission	92
a. Modes de transmission du VHE entre les suidés	92
b. Modes de transmission à l'Homme des génotypes zoonotiques du VHE.....	93
4. Facteurs de risque de la maladie et professions à risque	96
III. Aspects cliniques	97
A. Chez l'Homme	97
1. Symptômes.....	97
2. Lésions	99
B. Chez le porc	99
C. Pathogénie de l'infection	100
IV. Diagnostic de la maladie.....	102
V. Moyens de lutte	102
A. Traitement de l'infection chez l'Homme.....	102
B. Prophylaxie médicale	103
C. Prophylaxie sanitaire de l'HE zoonotique	104
VI. Domaines d'étude à privilégier dans le futur	106
TROISIÈME PARTIE : LES GRIPPEZ ZOONOTIQUES IMPLIQUANT LE PORC.....	109
I. Les virus Influenza (VI).....	111
A. Classification, structure, propriétés et protéines virales synthétisées	111
B. Variabilité des VI.....	113
C. Modalités de réplication virale.....	114
II. VI et barrière d'espèce	115
A. Généralités : mécanismes génétiques en cause	115
B. Les VI, un génome collectif ? Infection du porc et potentiel zoonotique des virus présents chez le porc : mécanismes et aspects descriptifs	117
1. Interactions hôtes-virus et transgression de la barrière d'espèce.....	117
2. Épidémiologie descriptive de l'infection de l'Homme par des VI transmis par le porc ..	119
a. Transmission zoonotique à l'Homme de virus porcins	119
b. Virus humains réassortants issus d'un réassortiment qui a eu lieu chez le porc.....	122
c. Transmission zoonotique à l'Homme de virus aviaires	124
d. Bilan	125
3. Épidémiologie descriptive de l'infection chez le porc.....	126
a. Diversité et importance des VI porcins	126
b. Transmission au porc de VI aviaires	129
c. Transmission au porc de VI humains.....	132
d. Bilan sur la diversité et l'importance des VI chez le porc en Asie	134
e. Les porcs, des « creusets de mélange » (mixing-vessel) majeurs	136
4. Rôle des autres animaux dans le cycle de transmission des grippez humaines	137

C. Épidémiologie analytique	137
1. Réervoir des VI	137
2. Transmission du virus entre les porcs	138
3. Transmission des VI à l'Homme	139
4. Facteurs de risques de transmission de VI porcins à l'Homme	139
III. Aspects cliniques	141
A. Chez l'Homme	141
B. Chez le porc	141
1. Symptômes	141
2. Lésions	142
C. Pathogénie de l'infection	143
IV. Diagnostic	144
V. Moyens de lutte	145
A. Traitement de l'infection chez l'Homme	145
B. Prophylaxie médicale : vaccins utilisés ou en cours de développement	145
C. Prophylaxie sanitaire et mesures de contrôle et de surveillance de la maladie	146
1. Prophylaxie sanitaire	146
2. Surveillance des VI	147
a. Importance de la mise en place d'une surveillance des VI et obstacles rencontrés... ..	147
b. Programmes de surveillance existant actuellement	150
c. Systèmes de surveillance à privilégier en Asie	150
3. Nouvelles approches	151
D. Inquiétudes majeures pour l'avenir	151
QUATRIÈME PARTIE : LA MALADIE DUE AU VIRUS NIPAH	153
I. Structure du virus en cause, les protéines synthétisées et leur fonction, classification et modalités de la réplication virale	155
II. Épidémiologie de l'infection et de la maladie	158
A. Épidémiologie descriptive	158
1. Description de l'épidémie malaise	158
2. Cas humains au Bangladesh et en Inde	162
3. Cas de Nipah chez les animaux	164
B. Épidémiologie analytique : acteurs et facteurs de risque de la transmission	164
1. Réervoir du virus	164
2. Transmission du virus au porc et entre porcs	169
3. Transmission du virus à d'autres espèces animales	170
4. Transmission du virus à l'Homme	170
C. Diversité génétique des souches de NiV	174
III. Aspects cliniques	175
A. Chez l'Homme	175
1. Symptômes	175
2. Lésions	176

B. Chez le porc	177
1. Symptômes.....	177
2. Lésions	177
C. Autres espèces animales	178
D. Pathogénie de l'infection	179
1. Récepteur cellulaire du NiV.....	179
2. Tropisme du NiV.....	179
3. Voie d'entrée, dissémination et pathogénie du virus	180
IV. Diagnostic de la maladie.....	181
V. Moyens de lutte	183
A. Traitement de l'infection chez l'Homme.....	183
B. Prophylaxie médicale	183
C. Prophylaxie sanitaire et mesures de contrôle et de surveillance de la maladie	184
VI. Origine de l'émergence du NiV	188
A. Premières hypothèses et implication des modifications d'origine anthropogénique dans l'émergence du NiV	188
B. Émergence du NiV en Malaisie.....	190
CINQUIÈME PARTIE : STREPTOCOCCIE À <i>STREPTOCOCCUS SUIS</i>	199
I. La bactérie en cause : <i>Streptococcus suis</i>	201
II. Épidémiologie de l'infection et de la maladie	201
A. Épidémiologie descriptive	201
1. Prévalence des différents sérotypes de <i>S. suis</i> chez les porcs	201
2. Prévalence des différents sérotypes de <i>S. suis</i> chez l'Homme.....	204
3. Nombre de cas décrits chez l'Homme et description des épisodes concomitants chez le porc	204
B. Épidémiologie analytique	210
1. Acteurs et modalités de la transmission.....	210
a. Réservoir de la bactérie.....	210
b. Modes de transmission chez le porc.....	210
c. Modes de transmission à l'Homme.....	211
d. Prévalence de <i>S. suis</i> dans la viande	212
e. Rôle éventuel des autres espèces animales.....	213
f. Particularités des deux épidémies chinoises.....	213
2. Facteurs de risque de la maladie.....	215
a. Personnes les plus touchées	215
b. Facteurs de risques de la maladie, particuliers à l'Asie.....	216
III. Aspects cliniques de la maladie.....	221
A. Différentes formes de la maladie et symptômes observés.....	221
1. Chez le porc	221
2. Chez les autres espèces animales	222
3. Chez l'Homme	222
B. Pathogénie de l'infection	225

1. Facteurs de virulence potentiels	225
2. Voie d'entrée de la bactérie, dissémination dans l'organisme et survie dans le courant sanguin	226
3. Passage de la BHE, invasion du SNC et pathogénie au niveau du SNC	227
4. Schéma bilan de la pathogénie de l'infection	228
5. Mécanismes à l'origine de la surdité séquellaire	229
6. Infections liées à d'autres sérotypes que le 2	230
IV. Diagnostic et dépistage de la maladie.....	230
A. Diagnostic chez les humains et animaux malades	230
1. Diagnostic direct.....	230
a. Méthodes bactériologiques classiques	230
b. Méthodes moléculaires récentes.....	231
2. Diagnostic indirect.....	232
B. Cas particulier du dépistage de l'infection chez le porc.....	233
V. Méthodes et moyens de lutte	233
A. Traitement de l'infection chez l'Homme et le porc	233
B. Prophylaxie médicale : vaccins utilisés.....	235
C. Prophylaxie sanitaire et mesures de contrôle et de surveillance de la maladie.....	235
1. Action au niveau de la source (émission) : limitation de l'infection des porcs	235
2. Action au niveau de l'Homme : limitation du risque d'exposition.....	236
a. Mesures de prévention	236
b. Importance de l'implication des pouvoirs publics et systèmes d'alerte	237
VI. <i>S. suis</i> est-il réellement un agent pathogène émergent ou s'agit-il plutôt d'un ancien agent pathogène longtemps négligé?	238
A. Origine et mécanismes éventuellement impliqués dans la virulence particulière des souches à l'origine des deux épidémies	238
1. Caractérisation par typage moléculaire MLST des souches à l'origine des épidémies chinoises et des souches isolées à travers le monde	239
2. Pathogénie particulière du SCTS	242
3. Caractéristiques, facteurs de virulence potentiels et îlots de pathogénicité de la souche à l'origine des épidémies chinoises.....	244
B. Augmentation significative du nombre de cas notamment depuis l'épidémie de 2005 : est-elle réelle ou liée à l'amélioration des méthodes de diagnostic et à l'augmentation de l'intérêt scientifique pour la bactérie ?	247
C. Bilan	249
VII. Domaines de recherche à privilégier dans le futur	250
SIXIÈME PARTIE : BILAN SUR LES MALADIES ÉTUDIÉES ET ÉTUDE ANALYTIQUE SUR L'ÉMERGENCE DES ZOONOSES LIÉES AU PORC EN ASIE.....	253
I. Bilan sur les maladies étudiées	255
II. Facteurs intervenant dans l'émergence des zoonoses liées au porc en Asie et favorisant leur transmission à l'Homme	255
A. Particularités des agents pathogènes émergents	255

B. Notion de barrière d'espèce.....	256
C. Facteurs anthropogéniques susceptibles de favoriser la transmission	257
1. Mondialisation des échanges et croissance démographique	257
2. Répercussions des actions de l'Homme sur les environnements naturels	258
3. Révolution de l'agriculture et de l'élevage porcin	259
a. Influence du développement et de l'intensification de l'agriculture.....	259
b. Importance de la production porcine asiatique.....	259
c. Évolution des systèmes de production porcine dans les différents pays asiatiques ..	262
d. Effets de l'intensification des systèmes d'élevage	266
e. Proximité entre le porc et l'Homme et rôle des élevages traditionnels encore très nombreux en Asie.....	267
4. Restructuration du secteur de l'abattage et importance des marchés d'animaux vivants et des « <i>wet markets</i> ».....	270
5. Habitudes alimentaires, traditions culturelles et trafic d'animaux.....	273
D. Facteurs anthropogéniques susceptibles de favoriser la sensibilité aux agents pathogènes.....	274
E. Cas particuliers	278
1. Rôle des sangliers sauvages.....	278
2. Arboviroses.....	278
III. Prévention, surveillance et lutte contre les zoonoses émergentes, et obstacles rencontrés	280
A. Identification tardive des zoonoses émergentes : l'Homme « sentinelle »	280
B. Problème de la sous-estimation des cas	280
C. Facteurs, acteurs et difficultés du contrôle et de la surveillance des zoonoses	281
D. Stratégies mises en place	283
1. Est-il possible d'anticiper l'émergence des zoonoses ?	283
2. Développement de stratégies à l'échelle régionale : APSED	283
3. Développement de stratégies à l'échelle internationale et concept « One Health ».....	284
IV. Nouvelles problématiques associées à l'émergence de bactéries antibiorésistantes et leurs implications pour le futur	285
A. Émergence d'agents pathogènes antibiorésistants	285
1. Facteurs favorisant le développement des résistances	285
2. Effets directs et indirects de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux sur la santé humaine	287
3. Étude de cas : utilisation des antibiotiques dans les élevages porcins au Vietnam.....	289
4. Comment limiter le développement des résistances, et premières stratégies mises en place	294
B. Pollution environnementale par les élevages	296
C. Menace d'apparition en Asie de nouvelles maladies provenant des pays de l'ouest par le commerce d'animaux : exemple des SARM	297
1. Description des SARM	297
2. Importance des SARM associés aux animaux de production en Europe et en Amérique du Nord.....	297
3. Importance des SARM associés aux animaux de production en Asie	298

CONCLUSION	301
BIBLIOGRAPHIE.....	303
ANNEXE	317

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Organisation du génome du VEJ (Unni <i>et al.</i> , 2011)	27
Figure 2 : Schéma montrant les étapes de la réPLICATION du VEJ (Unni <i>et al.</i> , 2011)	29
Figure 3 : Distribution et propagation des différents génotypes du VEJ en Asie (Misra et Kalita, 2010).....	31
Figure 4 : Carte montrant les trois zones définies en fonction des caractéristiques épidémiologiques de l'EJ (Bourgeade et Marchou, 2003)	32
Figure 5 : Carte montrant les pays et les régions à risque pour l'EJ (ils apparaissent en orange) (OMS, 2012).....	33
Figure 6 : Série de cartes illustrant la chronologie de l'expansion géographique de l'aire de survenue de l'EJ au cours des 80 dernières années (Misra et Kalita, 2010)	33
Figure 7 : Cas d'EJ notifiés chaque année au Népal entre 1978 et 2006 (Barboza <i>et al.</i> , 2008).....	37
Figure 8 : Carte montrant les régions touchées par l'EJ en Inde (InVS, 2007a).....	38
Figure 9 : Graphique montrant l'incidence annuelle de l'EJ en Chine entre 1951 et 2006 (Huanyu <i>et al.</i> , 2009).....	39
Figure 10 : Distribution saisonnière des cas d'EJ en Chine (Huanyu <i>et al.</i> , 2009)	40
Figure 11 : Répartition géographique des cas d'EJ en Chine (Huanyu <i>et al.</i> , 2009).....	41
Figure 12 : Schéma montrant le cycle de transmission du VEJ chez les porcs, les moustiques et l'Homme (Van den Hurk <i>et al.</i> , 2009).....	46
Figure 13 : Illustration du chevauchement de l'élevage porcin et de la riziculture dans la banlieue de Hanoï (haut) (Di Francesco-Isart, 2014) et à Sadec, dans le Delta du Mékong (bas) au Vietnam (Pénin, 2014)	47
Figure 14 : Cycle de transmission du VEJ dans les zones rurales et péri-urbaines (Pfeffer et Dobler, 2010).....	48
Figure 15 : Atrophie musculaire sévère chez un patient atteint d'EJ (Misra et Kalita, 2010).....	56
Figure 16 : (A) Patient âgé de 15 ans et présentant des dystonies sévères du cou, du tronc et des membres après 1 mois d'EJ. (B) Même patient 6 ans plus tard : ses dystonies se sont en grande partie améliorées et il est maintenant indépendant pour toutes les activités de la vie quotidienne (Misra et Kalita, 2010)	56
Figure 17 : Enfant présentant un rétrocolis et une dystonie sévère des bras (Misra et Kalita, 2010)	57
Figure 18 : Mécanismes neuropathogéniques lors de l'infection par le VEJ (Unni <i>et al.</i> , 2011)	61
Figure 19 : Carte montrant la distribution mondiale du VEJ et la menace de son extension géographique vers d'autres continents encore indemnes (Ghosh et Basu, 2009).....	74
Figure 20 : Organisation du génome du VHE en trois ORF et protéines virales synthétisées (Wedemeyer <i>et al.</i> , 2012)	80
Figure 21 : Arbre phylogénétique des VHE basé sur les séquences génomiques complètes de 30 souches humaines, porcines et aviaires. Les génotypes 1 et 2 sont restreints à l'Homme, alors que les génotypes 3 et 4 sont communs à l'Homme et au porc. Le VHE aviaire, lui, appartiendrait à un genre différent au sein de la famille des <i>Hepeviridae</i> (Meng, 2010)	81
Figure 22 : Nombre d'articles extraits de la base de données PubMed lors de l'utilisation des mots-clés « HE » ou « VHE » pour chaque année de publication (Aggarwal, 2011).....	83
Figure 23 : Distribution géographique des différents génotypes du VHE chez l'Homme (Wedemeyer <i>et al.</i> , 2012)	84

Figure 24 : Distribution géographique des génotypes 3 et 4 du VHE chez le porc (Purcell et Emerson, 2008).	85
Figure 25 : Évolution de la part des cas d'HE dus aux différents génotypes au cours du temps en Chine (Liu <i>et al.</i> , 2012).....	85
Figure 26 : Carte montrant la distribution géographique des différents génotypes et sous-génotypes du VHE en Chine chez l'Homme et le porc (Liu <i>et al.</i> , 2012).	86
Figure 27 : Modalités de transmission des génotypes 3 et 4 du VHE à l'Homme (Dalton <i>et al.</i> , 2008).....	95
Figure 28 : Évolution de l'excrétion virale, des titres d'IgG contre le VHE et des taux sériques d'ALAT (Alanine Amino Transférase) pendant (A) les infections aiguës et (B) les infections chroniques par des VHE de génotypes 3 et 4 (Wedemeyer <i>et al.</i> , 2012).	99
Figure 29 : Bilan des différentes phases de la maladie et des événements pathogéniques, virologiques et sérologiques qui ont lieu durant une infection aiguë par le VHE (Krawczynski <i>et al.</i> , 2011).....	101
Figure 30 : Structure des VI et protéines virales (ViralZone, 2010).	113
Figure 31 : Schéma montrant les différentes étapes de la réPLICATION des VI (Neumann <i>et al.</i> , 2009).....	115
Figure 32 : Schéma montrant toutes les possibilités de réassortiments entre les virus humains, aviaires et porcins.	116
Figure 33 : Etapes de la genèse du virus H1N1p 2009 d'origine porcine (ce schéma ne prend pas en compte l'évènement de réassortiment avec un VI porcin H1N2 américain) (Neumann <i>et al.</i> , 2009).....	123
Figure 34 : Nombre cumulé de cas mortels de grippe provoqués par la souche H1N1p 2009 d'origine porcine, entre son émergence en avril 2009 et le 15 août 2010, fin de la pandémie (OMS, 2010).....	124
Figure 35 : Chronologie de l'émergence des lignages de VI porcins circulant dans le monde, et cas de transmission zoonotique naturelle à l'Homme de ces virus porcins (Freidl <i>et al.</i> , 2014).....	125
Figure 36 : Schéma récapitulatif montrant les principales introductions connues de VI aviaires, porcins et réassortants dans la population humaine au cours des 20 ^{ème} et 21 ^{ème} siècles (Haddad <i>et al.</i> , 2013).....	126
Figure 37 : Photographie d'un élevage familial de poules, canards et cochons à Ta-Phin, au Vietnam (Pénin, 2014).....	130
Figure 38 : Photographies de deux fermes vietnamiennes familiales, l'une située près de Hanoï (haut) et l'autre à Sadec, dans le Delta du Mékong (bas) et élevant à la fois des porcs, des volailles et des canards (Di Francesco-Isart, 2014).....	131
Figure 39 : Carte des pays ayant rapporté des cas d'infection par le virus H1N1p 2009 chez l'Homme et chez les animaux durant la pandémie (Scotch <i>et al.</i> , 2011).....	133
Figure 40 : Grippe porcine en Asie de l'Est et du Sud-Est : sous-types isolés (GenBank), séroprévalence de l'infection par les VI porcins à l'échelle individuelle ou des troupeaux, d'après les résultats publiés les plus récents en Chine, à Taïwan, en Malaisie, en Thaïlande et au Vietnam (Trevennec <i>et al.</i> , 2011)	135
Figure 41 : Carte montrant la séroprévalence moyenne vis-à-vis des VI chez le porc dans les différentes régions chinoises. Cette carte a été réalisée à partir des résultats de séroprévalence récoltés et des données concernant la production porcine au niveau provincial (nombre total	

d'animaux élevés, densité porcine et nombre d'élevage industriels de grande échelle dans chaque province) (Liu <i>et al.</i> , 2011).....	136
Figure 42 : Structure des <i>Henipavirus</i> (Pallister <i>et al.</i> , 2011).....	156
Figure 43 : Schéma du génome du NiV (Lo et Rota, 2008)	156
Figure 44 : Schéma montrant l'édition co-transcriptionnelle de l'ARNm du gène P (Lo et Rota, 2008).....	158
Figure 45 : Carte de Malaisie montrant les différents états touchés par l'épidémie de Nipah.....	161
Figure 46 : Lieux de survenue des épidémies de Nipah entre 2001 et 2012. Les états colorés en bleu sont ceux où des cas de Nipah ont été rapportés (OMS).....	162
Figure 47 : Distribution actuelle des <i>Henipavirus</i> et des chauves-souris du genre <i>Pteropus</i> (l'aire de répartition des <i>Henipavirus</i> se superpose à celle des chauves-souris réservoirs et les pays où des cas de Nipah ont été rapportés présentent une flèche rouge) (Clayton <i>et al.</i> , 2013).....	168
Figure 48 : Photographie prise lors d'une observation la nuit par infrarouge montrant une chauve-souris frugivore en train de lécher la sève d'un arbre durant l'hiver 2010 (Khan <i>et al.</i> , 2012).	
.....	173
Figure 49 : Arbre phylogénétique construit à partir de l'analyse génétique des différents NiV isolés en Asie (Wild, 2009)	174
Figure 50 : Schéma bilan de la pathogénie du NiV (Attali, 2003).....	181
Figure 51 : Photographies de différents dispositifs recouvrant et protégeant les zones de production et de récolte de la sève sur les palmiers-dattiers et visant à limiter l'accès des chauves-souris à la sève récoltée : 1. Dispositif en bambou ; 2. Dispositif en <i>dhoinchha</i> ; 3. Dispositif en tiges de jute et 4. Dispositif en polyéthylène (Khan <i>et al.</i> , 2012)	187
Figure 52 : (a) Cas humains symptomatiques de Nipah en Malaisie et à Singapour entre Janvier 1997 et Avril 1999 (Les données proviennent du rapport <i>Morbidity and Mortality Weekly Reports</i> du CDC et des rapports du Département des Services Vétérinaires et du Ministère de la Santé de Malaisie). (b) Détection d'une mortalité des porcelets sous-la-mère induite par le NiV dans les trois maternités de l'élevage index (i) Maternité principale (Breeding Nucleus) ; (ii) Maternité 1 (Breeding Section 1) ; (iii) Maternité 2 (Breeding section 2). (c) Production commerciale de mangues et de porcs en Malaisie entre 1961 et 2005 (Pulliam <i>et al.</i> , 2012).....	191
Figure 53 : Modèle illustrant la dynamique du NiV chez les porcelets à l'engraissement dans la ferme index. Les individus ont été classés selon 5 états : sensibles à l'infection (S), immuns-présentant des anticorps maternels (A), immuns remis de l'infection (C), exposés (E), et infectieux (I) (Pulliam <i>et al.</i> , 2012)	193
Figure 54 : Prévalence des anticorps contre le NiV chez les chauves-souris frugivores dans la péninsule Malaise (Pulliam <i>et al.</i> , 2012)	194
Figure 55 : Schéma bilan montrant l'origine de l'émergence du NiV en Malaisie (d'après Pulliam <i>et al.</i> , 2012).....	197
Figure 56 : Diagramme montrant la chronologie d'apparition des 215 cas (confirmés ou probables) de streptococcie à <i>S. suis</i> dans le Sichuan en Chine lors de l'épidémie de 2005 (Yu <i>et al.</i> , 2006)	206
Figure 57 : Distribution des cas de <i>S. suis</i> en Chine entre 1983 et 2007, les deux épidémies majeures sont indiquées en rouge (Feng <i>et al.</i> , 2010).....	207
Figure 58 : Nombre de cas humains à <i>S. suis</i> rapportés dans la littérature médicale jusqu'en 2010 (dernière mise à jour le 21/09/2010) et densité de la population porcine dans le monde en 2005 (Wertheim <i>et al.</i> , 2012).....	209

Figure 59 : Mois d'isolement de 165 souches de <i>S. suis</i> sérotype 2 isolées chez l'Homme en Thaïlande entre janvier 2006 et août 2008 (Kerdsin <i>et al.</i> , 2011).....	210
Figure 60 : Photographies montrant les morceaux de porc vendus dans des marchés au Vietnam dans la région de Sapa (on peut voir que l'intégralité du porc y est vendue et conservée à température ambiante) (Hurez et Minster, 2013 (haut) ; Pénin, 2014 (bas)).....	212
Figure 61 : Photographie montrant l'abattage d'un porc sans aucun équipement protecteur dans un élevage familial au Vietnam dans la région de Sapa (Hurez et Minster, 2013).....	215
Figure 62 : Photographie montrant une femme vendant de la viande de porc crue dans une rue de Hanoï au Vietnam (Di Francesco-Isart, avril 2014) (haut) et photographie d'une boucherie à Manille aux Philippines, où la viande est conservée sur des étalages non réfrigérés (Mouton, 2014) (bas).....	217
Figure 63 : Purpura étendu au niveau de la jambe d'une personne présentant un SCT (Yu <i>et al.</i> , 2006).....	225
Figure 64 : Schéma bilan récapitulant les différentes étapes de la pathogénie de la méningite provoquée par <i>S. suis</i> sérotype 2 (Gottschalk <i>et al.</i> , 2010).....	228
Figure 65 : Cytotoxicité de différentes souches de <i>S. suis</i> pour les cellules mononucléées du sang périphérique (sc84 et sc22 présentent le profil allélique ST-7 et S1533 présente le profil allélique ST-1) (Ye <i>et al.</i> , 2006).....	242
Figure 66 : Schéma montrant les deux étapes de la pathogénie du SCT provoqué par la souche ST7 de <i>S. suis</i> (Ye <i>et al.</i> , 2009).....	243
Figure 67 : Production de différentes cytokines (IL-6 → A ; TNF α → B ; IL-12p70 → C) en fonction du temps chez des souris BALB/c infectées par des souches de <i>S. suis</i> (la souche hautement pathogène 05ZYH33, une souche mutante ΔvirD4-89K ou ΔvirB4-89K ou la souche de référence P1/7). Les données sont issues de 3 expériences indépendantes (Zhao <i>et al.</i> , 2011).....	246
Figure 68 : (A) Nombre total de publications sur <i>S. suis</i> (chez le porc, l'Homme et les autres espèces) ; (B) Nombre de publications concernant <i>S. suis</i> chez l'Homme (inclut les études épidémiologiques et les rapports sur l'aspect zoonotique de la maladie) ; (C) Nombre de cas annuels humains individuels confirmés et rapportés d'infection à <i>S. suis</i> (les 215 cas officiellement rapportés durant l'épidémie de 2005 dans la province du Sichuan et les 25 cas de l'épidémie de 1998 dans la province de Jiangsu, en Chine ont été exclus de l'analyse pour montrer l'évolution plus précise de la maladie chez l'Homme) (Gottschalk <i>et al.</i> , 2010).....	248
Figure 69 : Schéma illustrant la notion de quasi-espèce virale (Haddad, 2013 d'après Pavio).....	256
Figure 70 : Répartition de la consommation de produits carnés à travers le monde (Source FranceAgriMer d'après FAO (estimation 2010)).....	260
Figure 71 : Évolution du nombre d'élevages porcins en Corée du Sud entre 2000 et 2009 (Mc Orist <i>et al.</i> , 2011).....	263
Figure 72 : Évolution du nombre moyen de porcs par exploitation au Japon entre 1999 et 2011 (Mc Orist <i>et al.</i> , 2011).....	263
Figure 73 : Évolution de la production porcine chinoise (en milliers de tonnes) entre 1975 et 2010 (Mc Orist <i>et al.</i> , 2011).....	264
Figure 74 : Évolution de la part de la production porcine chinoise (en %) par les différents systèmes de production entre 1985 et 2007 en Chine (Schneider, 2011).....	266
Figure 75 : Photographie d'un élevage de porc situé à l'intérieur d'une maison à Sadec, dans le Delta du Mékong, au Vietnam (Pénin, 2014)	268

Figure 76 : Photographie d'un élevage porcin vietnamien de moyenne échelle avec des bâtiments ouverts sur l'extérieur, dans la région de Sapa (Hurez et Minster, 2013)	269
Figure 77 : Deux photographies d'élevages familiaux vietnamiens, dans la région de Sapa montrant l'élevage de différentes espèces animales en grande proximité (Hurez et Minster, 2013 (haut) ; Pénin, 2014 (bas)).....	269
Figure 78 : Marché de porcelets vivants dans la banlieue de Hanoï, au Vietnam (Di Francesco-Isart, 2014).....	271
Figure 79 : « <i>Wet market</i> » dans un village rural vietnamien (Hurez et Minster, 2013).	271
Figure 80 : Vente de viande et de poulets vivants dans un marché à Phnom Penh, au Cambodge (Di Francesco-Isart, 2014).....	272
Figure 81 : Graphique montrant la restructuration progressive du secteur de l'abattage en Chine avec une utilisation croissante de la mécanisation (Gérard, 2011, issu de Rabobank)	272
Figure 82 : Abattage d'un porc dans un élevage familial vietnamien (Hurez et Minster, 2013).	273
Figure 83 : Carte montrant l'Indice de développement humain (IDH) en Asie en 2007 (source Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD)).....	277
Figure 84 : Prévalence de l'infection par le VIH dans le monde en 2010 (ONUSIDA).....	278
Figure 85 : Mécanismes possibles de transmission des résistances aux antibiotiques (Landers <i>et al.</i> , 2012).....	288
Tableau 1 : Premiers cas déclarés et situation actuelle de l'EJ dans les pays endémiques (d'après Erlanger <i>et al.</i> , 2009).	35
Tableau 2 : Nombre de cas et nombre de décès liés à l'EJ en Chine entre 1996 et 2005 (Huanyu <i>et al.</i> , 2009).....	39
Tableau 3 : Évolution de la surface des rizières et de la production porcine dans les pays où sévit l'EJ entre 1990 et 2005 (Erlanger <i>et al.</i> , 2009).	51
Tableau 4 : Ratio cas symptomatiques/cas asymptomatiques d'infection par le VEJ obtenu dans différentes études (d'après Misra et Kalita, 2010).....	54
Tableau 5 : Vaccins disponibles contre l'EJ (Unni <i>et al.</i> , 2011).	65
Tableau 6 : Effets de l'irrigation intermittente sur les larves de <i>C. tritaeniorhynchus</i> dans les rizières (d'après Keiser <i>et al.</i> , 2005).	67
Tableau 7 : Effet de l'utilisation de nématodes contre les larves de <i>C. tritaeniorhynchus</i> dans les rizières (d'après Keiser <i>et al.</i> , 2005).	69
Tableau 8 : Effet de l'utilisation des poissons larvivores contre les populations de <i>C. tritaeniorhynchus</i> dans les rizières (d'après Keiser <i>et al.</i> , 2005).....	70
Tableau 9 : Diversité des VHE et leurs hôtes naturels respectifs (Meng, 2011).....	91
Tableau 10 : Comparaison des formes épidémiques et sporadiques d'HE (d'après Wedemeyer <i>et al.</i> , 2012).....	97
Tableau 11 : Bilan des cas humains d'infection zoonotique naturelle par des VI porcins survenus entre 1959 et octobre 2013 dans le monde (Freidl <i>et al.</i> , 2014).	120
Tableau 12 : Statut concernant l'exposition à des porcs avant de tomber malade chez les 396 personnes ayant contracté naturellement l'influenza porcine (d'après Freidl <i>et al.</i> , 2014).	121
Tableau 13 : Cas déclarés de transmission zoonotique de VI porcins à l'Homme survenus entre 1958 et 2006 chez des civils pour lesquels des précisions sont disponibles (d'après Myers <i>et al.</i> , 2007).....	121

Tableau 14 : Infection des exploitations porcines et des porcs par les virus H1N1 et H3N2 en Malaisie : résultats obtenus en fonction des Etats malais inclus dans l'étude (Suriya <i>et al.</i> , 2008)...	129
Tableau 15 : Séroprévalence de l'infection par les VI porcins H1N1 et H3N2 chez le porc selon différentes études asiatiques (d'après Suriya <i>et al.</i> , 2008 ; Wu <i>et al.</i> , 2011 ; Torremorell <i>et al.</i> , 2012).....	129
Tableau 16 : Bilan des études virologiques réalisées chez le porc en Asie de l'Est ou du Sud-Est durant la dernière décennie (Trevennec <i>et al.</i> , 2011)	134
Tableau 17 : Chronologie de survenue des cas de Nipah dans le monde (OMS et Institute of Epidemiology, Disease Control and Research (IEDCR))	163
Tableau 18 : Résultats des tests sérologiques effectués chez 237 chauves-souris sauvages capturées à travers la Malaisie entre le 1 ^{er} avril et le 7 mai 1999 (Yob <i>et al.</i> , 2001).....	165
Tableau 19 : Facteurs à l'origine de l'émergence du NiV en Malaisie (Pulliam <i>et al.</i> , 2012).....	196
Tableau 20 : Prévalence des sérotypes des souches de <i>S. suis</i> isolées chez des porcs malades en Chine entre 2003 et 2007 (Wei <i>et al.</i> , 2009 ; Papatsiros <i>et al.</i> , 2011)	202
Tableau 21 : Prévalence des différents sérotypes parmi les souches de <i>S. suis</i> isolées dans les amygdales de porcs en bonne santé au Vietnam (Hoa <i>et al.</i> , 2011) et dans des écouvillons de narines de porcs en bonne santé dans le Nord-Est de la Chine (provinces de Jilin, Heilongjiang et Liaoning) (Wang <i>et al.</i> , 2012)	203
Tableau 22 : Nombre de cas de streptococcie à <i>S. suis</i> chez l'Homme à travers le monde avant 2006, jusqu'en 2008 et entre 2006 et 2008 (Angjelovski et Dovenski, 2013)	208
Tableau 23 : Critères d'inclusion et d'exclusion des cas et des témoins dans l'enquête (Ho <i>et al</i> , 2011).....	218
Tableau 24 : Définition des différents facteurs de risque étudiés (Ho <i>et al</i> , 2011).....	219
Tableau 25 : Résultats de l'analyse statistique multivariée des facteurs de risque d'infection par <i>S. suis</i> (Ho <i>et al</i> , 2011).	220
Tableau 26 : Symptômes observés chez 81 malades ayant présenté un SCT (Lun <i>et al.</i> , 2007)	224
Tableau 27 : Source, sérotype, profil allélique et facteurs de virulence potentiels de souches de <i>S. suis</i> (Ye <i>et al.</i> , 2008).....	241
Tableau 28 : Bilan reprenant le rôle du porc dans les cinq maladies étudiées et les caractéristiques qui font d'elles des maladies émergentes.....	255
Tableau 29 : Les dix pays les plus producteurs de porc (Oh et Whitley, 2011)	260
Tableau 30 : Production de viande de porc (en tonnes) par pays en Asie en 2000 et 2011, d'après FAO STAT (site officiel des statistiques de la FAO).....	261
Tableau 31 : Population porcine par pays en Asie (en nombre de têtes) en 1990, 2000 et 2011 (d'après FAO STAT).....	262
Tableau 32 : Espérance de vie à la naissance par pays (total hommes et femmes confondus) en 2000 et 2013 (en années) (d'après les données du site officiel de la Banque Mondiale)	275
Tableau 33 : Produit intérieur brut (PIB) par habitant et par pays en 2000 et 2013 (en dollars US courants (\$)) (d'après les données du site officiel de la Banque Mondiale).....	276
Tableau 34 : Utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, et pour la prévention et le traitement des maladies dans les trois systèmes de production porcine différents (fermes familiales, élevages semi-industriels et élevages industriels) (Kim <i>et al.</i> , 2013)	290
Tableau 35 : Utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, et pour la prévention et le traitement des maladies dans les exploitations porcines au Vietnam, dans la région du Delta du Fleuve Rouge (exprimée en nombre de fermes qui ont utilisé l'antibiotique en question au moins	

une fois, sachant que le nombre total d'exploitations porcines incluses dans l'étude est de 210) (Kim <i>et al.</i> , 2013)	291
Tableau 36 : Nombre d'antibiotiques utilisés dans chaque système de production (en pourcentage du nombre d'exploitations) (Kim <i>et al.</i> , 2013).....	292
Tableau 37 : Importance des infections par des SARM ST398 chez les porcs et les personnes en contact étroit avec eux dans plusieurs rapports publiés récemment (Angjelovski et Dovenski, 2013).....	298

GLOSSAIRE

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ALAT : Alanine Amino Transférase
ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
APSED : Asia-Pacific Strategy for Emerging Diseases ou Stratégie pour (contrôler) l'émergence des maladies dans la région Asie-Pacifique
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : ARN messager
ARNr : ARN ribosomal
B. : Bacillus
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BSL-4 : Biosafety level-4
C. : Culex
CDC : Center for Diseases Control and Prevention
CEPC : Cellules Epithéliales du Plexus Choroïde
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
COX-2 : Cyclo-Oxygénase 2
CPS : Capsule Polysaccharidique
CTL : Lymphocyte T Cytotoxique
DEP : Diarrhée Epidémique Porcine
EF : Extracellular factor
EFSA : European Food Safety Authority
EJ : Encéphalite Japonaise
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ENSO : El niño Southern Oscillation
EPI : Expanded Program of Vaccination
ESNIP : Réseau Européen de Surveillance de la Grippe Porcine
FAO : Food and Agriculture Organisation ou Organisation des Nations Unies Pour l'Alimentation et l'Agriculture
FCO : Fièvre Catarrhale Ovine
FDA : Food and Drug Administration ou Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
HA : Hémagglutinine
HE : Hépatite E
Hem+ : Souche de *S. suis* synthétisant la suilysine
Hem- : Souche de *S. suis* ne synthétisant pas la suilysine
HeV : Virus Hendra
HP : Hautement Pathogène
ICDDR,B : Centre international pour la recherche sur les maladies diarrhéiques, Bangladesh
IDH : Indice de Développement Humain
IEDCR : Institute of Epidemiology, Disease Control and Research
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IHF : Insuffisance Hépatique Fulminante
IL : Interleukine (ex : IL-6)

INFOSAN : Réseau International des Autorités de Sécurité Sanitaire des Aliments
iNOS : Nitric Oxide Synthase
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IV : Intraveineuse
kb : kilobase
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MAC : Molécules d'Adhésion Cellulaire
MCP1 : Monocyte Chemotactic Protein 1
MLST : Multilocus Sequence Typing
MRP : Muraminidase-released protein
NA : Neuraminidase
NiV : Virus Nipah
NiV-BD : Souches de NiV Bangladaises
NiV-MY : Souche Malaise du NiV
NDVS : Nettoyage, Désinfection, Vide Sanitaire
NO : Monoxyde d'Azote
NP : nucléocapside (Virus Influenza)
OIE : Office International des Epizooties
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisation Non Gouvernementales
ONU : Organisation des Nations Unies
ORF : Open Reading Frame
PCR : Polymerase Chain Reaction
PIB : Produit Intérieur Brut
PMI : Index de Mortalité des Porcelets
PNUD : Programme des Nations Unies pour le développement
RAS : Région administrative sépciale
RBS : Receptor Binding Site
RMSG : Réseau Mondial de Surveillance de la Grippe
RNP : Ribonucléoprotéique
RSI : Règlement Sanitaire International
RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
S. : *Streptococcus* (exemple : *S. suis* : *Streptococcus suis*)
SARM : *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline
SCT : Syndrome de Choc Toxique
SCTS : Syndrome de Choc Toxique Streptococcique
SDRP : Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SNC : Système Nerveux Central
SPF : « specific pathogen-free »
SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SST4 : Système de Sécrétion de Type IV
ST : Sequence Type
STSDC : Système de Transduction du Signal à Deux Composants
TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale α (Tomor Necrosis Factor α)
UNICEF : le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
UNSCIC : bureau du Coordonnateur du système des Nations unies sur la grippe

USA : Etats-Unis

VDEP : Virus de la Diarrhée Epidémique Porcine

VEJ : Virus de l'Encéphalite Japonaise

VHA : Virus de l'Hépatite A

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHE : Virus de l'Hépatite E

VI : Virus Influenza

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Virus H1N1p 2009 : Virus H1N1 pandémique de 2009

VWN : Virus West-Nile

WCS : Société de Conservation de la Faune Sauvage ou Wildlife Conservation Society

INTRODUCTION

J'ai décidé de faire ma thèse vétérinaire sur le porc et les zoonoses infectieuses émergentes en Extrême Orient car j'ai développé durant mes années à l'école vétérinaire un grand intérêt pour l'épidémiologie et le domaine des zoonoses. J'ai choisi de m'intéresser à l'Asie car j'ai eu l'occasion de découvrir cette partie du monde lors de plusieurs voyages et stages, notamment au Vietnam et en Thaïlande. De plus, les problématiques sont très vastes et diverses à l'échelle de ce continent : il s'agit en effet d'une des régions les plus peuplées du monde, avec une croissance démographique toujours considérable, et d'un haut lieu d'émergence des maladies. La plupart des épidémies zoonotiques majeures qui sont survenues au cours des vingt dernières années ont en effet débuté sur ce continent, comme par exemple celles du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS), dont les premiers cas ont été décrits en Chine, et celle causée par le virus Influenza aviaire H5N1, apparue à Hong Kong en 1997 et dont plus de 80% des cas sont depuis survenus en Asie. Il s'agit enfin d'une région avec une production porcine considérable et toujours en croissance, et l'on assiste actuellement à une modification majeure des pratiques d'élevage, avec une mutation vers les systèmes d'élevage intensifs, mais toujours une part importante d'élevages familiaux. J'ai choisi de concentrer mon étude sur le porc car j'ai eu l'occasion, lors d'un échange en Thaïlande, de découvrir l'industrie porcine asiatique en passant plus d'une semaine en immersion totale dans une grande exploitation. De plus, il s'agit d'un animal sur lequel nous avons peu d'enseignements à l'Ecole et l'industrie porcine est très développée en Asie. La dimension culturelle de mon étude m'a également attirée. En effet, les pratiques et traditions culturelles, les systèmes d'élevage, les habitudes alimentaires et les modes de vie sont très différents de ce que l'on connaît en Europe, et la grande diversité des pays étudiés, qui ont notamment des dynamiques de développement très différentes permettait de diversifier d'autant plus mon étude.

Ma thèse m'a enfin aidée à m'orienter car elle m'a permis de réaliser que je souhaite plutôt me destiner au domaine de la recherche. J'ai en effet pour but de me spécialiser l'année prochaine dans l'épidémirosurveillance des zoonoses.

L'objectif spécifique de mon étude était de déterminer le rôle du porc dans les différentes zoonoses infectieuses émergentes dans la transmission desquelles il est impliqué. J'ai également recherché les facteurs qui font de l'Asie un haut lieu d'émergence des zoonoses ainsi que le rôle de l'Homme dans l'émergence, la propagation et l'évolution de ces maladies.

Mon étude se concentre sur cinq maladies, qui ont donc été choisies car elles sont zoonotiques, considérées comme émergentes en Asie et car le porc est affecté par ces maladies et/ou intervient de façon importante dans leur épidémiologie : la maladie due au virus Nipah, la grippe zoonotique à virus Influenza transmis par le porc, la streptococcose à *Streptococcus suis*, l'hépatite E (HE) due aux génotypes 3 et 4 du virus de l'hépatite E (VHE) et l'Encéphalite Japonaise (EJ). Après des définitions générales sur certains termes et concepts, je détaille individuellement chacune de ces maladies puis fais un court bilan en reprenant le rôle du porc dans la transmission de chacun des agents pathogènes concernés, ainsi que les caractéristiques qui en font des maladies émergentes. Enfin, je consacre une partie aux facteurs à l'origine de l'émergence des zoonoses, notamment en Asie, et aux difficultés de la lutte, de la prévention et de la surveillance de ces maladies. La plupart des maladies que j'ai traitées dans mon étude sont soit nouvellement connues, soit suscitent de l'intérêt depuis

une époque récente. Beaucoup de connaissances restent donc à acquérir afin de mieux les comprendre, les contrôler et les prévenir.

I. Définitions générales des termes et concepts

Une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée d'une région donnée et durant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie (Toma et Thiry, 2003). On inclut donc les maladies qui n'existaient pas auparavant, les maladies qui n'existaient pas dans une région donnée et qui vont y apparaître de façon nouvelle, les maladies qui existaient dans une région à un niveau bas et qui vont connaître soudainement une augmentation du nombre de cas et les maladies qui vont réapparaître à un niveau élevé après avoir connu une diminution significative du nombre de cas (on parle alors de **réémergence**, comme c'est par exemple le cas pour la tuberculose au Royaume Uni). Une maladie n'est émergente que dans un cadre spatio-temporel donné, sauf les maladies nouvelles pour lesquelles on a une émergence au sens le plus propre du terme (ex : grippe humaine à virus Influenza aviaire H5N1 hautement pathogène, lors de son apparition). De plus, la distribution géographique d'une maladie est une notion relative car l'agent qui la transmet est susceptible de subir des modifications significatives et l'échelle de temps varie selon les agents pathogènes. En effet, tous n'ont pas la même vitesse de multiplication ou de diffusion entre les hôtes. La grippe aviaire à virus H5N1 et la fièvre aphteuse sont ainsi caractérisées par une contagiosité très élevée alors que pour la tuberculose, l'émergence est beaucoup plus lente dans le temps, et l'augmentation du nombre de cas s'observe sur plusieurs années (Toma et Thiry, 2003 ; Haddad *et al.*, 2013).

Les maladies sont constamment confrontées à une évolution de la situation et des connaissances. Il est donc important de bien distinguer l'**émergence vraie** de l'**émergence apparente** qui peut être due à l'amélioration des outils et des méthodes de diagnostic et/ou de dépistage, au fait qu'on recherche plus certaines maladies, à l'amélioration des réseaux et des programmes d'épidémirosveillance, à la meilleure déclaration des maladies, à l'identification du caractère zoonotique de maladies connues (ex : HE due aux génotypes 3 et 4 du VHE). Toute maladie due à un **agent pathogène « nouveau »** ne mérite donc pas forcément le qualificatif d'émergente, surtout si sa fréquence demeure basse. De plus, la découverte de nouveaux agents microbiens peut parfois être un artefact dû à l'amélioration de la surveillance épidémiologique et de la déclaration des maladies, voire à une approche métagénomique, de plus en plus utilisée aujourd'hui, mais pouvant conduire à incriminer à tort un agent nouvellement découvert dans des processus pathologiques. Cependant, on ne peut affirmer qu'une maladie n'est pas émergente que si l'on dispose d'échantillons permettant de réaliser des études *a posteriori* pour dater son apparition, sinon, elle sera considérée à défaut comme une maladie émergente (Toma et Thiry, 2003 ; Haddad *et al.*, 2013).

Le mot zoonose vient de « *zoo* » (= animaux vertébrés) et « *nosos* » (= maladies) en grec. L'acception actuelle de ce terme est la suivante : les zoonoses sont des maladies et infections dont les agents se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'Homme (et éventuellement vice-versa) (Haddad *et al.*, 2013).

En pratique, il n'est pas toujours facile de prouver si un agent pathogène, en particulier s'il est nouvellement identifié, est zoonotique ou s'il est présent de façon concomitante chez

les animaux et l'Homme, même si les techniques récentes de typage moléculaire peuvent contribuer à résoudre certaines de ces énigmes. Par exemple, pour les VHE de génotypes 3 et 4, même si l'on n'a aucun doute sur le fait qu'il s'agit de virus zoonotiques, on ne peut pas l'affirmer de manière définitive. De plus, l'avènement des méthodes de séquençage haut débit sans *a priori* a permis de découvrir de nouveaux agents là où l'on ne pensait pas qu'ils existaient (Haddad *et al.*, 2013).

Il faut bien distinguer les zoonoses des **maladies d'origine zoonotique**, dont l'agent pathogène circulait chez l'animal à un moment donné sans forcément causer de maladie, qui sont historiquement des zoonoses, mais qui se sont depuis adaptées à l'Homme (ex : Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA)). Une maladie d'origine animale est donc une maladie occasionnée par un agent microbien qui auparavant circulait exclusivement chez des animaux puis qui a un jour été transmis à l'Homme. Cet agent microbien s'est ensuite « humanisé », ce qui lui a permis d'être transmis efficacement d'Homme à Homme et de s'affranchir de sa source animale. On a ainsi une transmission interhumaine qui est devenue naturelle et efficace. L'agent pathogène est phylogéniquement d'origine animale mais la transmission interhumaine ultérieure est devenue exclusive (ex : le virus H1N1 pandémique de 2009 (H1N1p 2009) qui a été transmis du porc à l'Homme à un moment donné, s'est adapté à l'Homme, a pu repasser de l'Homme au porc à plusieurs reprises, mais ne se transmet plus efficacement du porc à l'Homme) (Haddad *et al.*, 2013).

Il faut également bien distinguer les zoonoses des **maladies communes à l'Homme et aux animaux**, qu'on ne traitera pas ici. Il s'agit d'une maladie qui va être présente chez plusieurs espèces animales et chez l'Homme et dont l'agent ne se transmettra pas naturellement des animaux à l'Homme. La contamination se fait à partir de la même source que ce soit pour l'Homme ou pour les animaux (ex : la plupart des cas de tétonas dus à *Clostridium tetani* sont d'origine environnementale) (Haddad *et al.*, 2013).

Les **métazoonoses** nécessitent le passage de l'agent pathogène par un hôte invertébré (souvent un arthropode) qui permet ensuite la transmission à l'Homme (ex : les arboviroses). Les **arboviroses** sont donc des maladies dues à des virus **transmis biologiquement** de vertébré à vertébré par l'intermédiaire de **vecteurs arthropodes hématophages**, c'est-à-dire des arbovirus (Haddad *et al.*, 2013).

En fonction de la circonstance de contamination, on peut distinguer les **zoonoses professionnelles** touchant surtout les éleveurs et les vétérinaires qui se contaminent pendant leur travail, les **zoonoses alimentaires** liées à la consommation d'un produit d'origine animale et les **zoonoses de loisirs**. Enfin, on peut les distinguer en fonction de la **voie de contamination** : voie orale, contact cutanéomuqueux, aérosol, transmission vectorielle... (Haddad *et al.*, 2013).

Les **maladies infectieuses émergentes** chez l'Homme seraient des zoonoses dans 75% des cas selon l'Office international des épizooties (OIE). Une analyse récente a révélé que 58% des agents pathogènes humains et 73% des agents pathogènes émergents seraient zoonotiques (Jones *et al.*, 2013).

II. Le porc, l'Homme et les zoonoses

Au moins 77 nouveaux agents pathogènes émergents ont été décrits chez le porc depuis 1985 dans le monde, dont 30 seraient zoonotiques. Les porcs représentent un réservoir potentiel de nombreux agents pathogènes et peuvent transmettre ces agents à

l'Homme *via* des **contacts directs** avec des **animaux vivants** infectés (cela concerne surtout les personnes en contact avec les porcs par leur **profession**, c'est-à-dire les personnes travaillant dans les porcheries et les vétérinaires) ou des **carcasses** (bouchers et techniciens d'abattoirs) ou *via* de la **viande contaminée** (population générale), voire par leur statut **d'animaux de compagnie** (Smith *et al.*, 2011 ; Pappas, 2013).

Le **porc** a été domestiqué par l'Homme il y a une plus de 8 500 ans en Asie Mineure. Son élevage s'est ensuite progressivement développé avec les migrations humaines dans toute l'Asie, l'Afrique, l'Europe et enfin toute l'Océanie (Larousse). Il présente avec l'Homme un certain nombre de similitudes anatomiques et physiologiques, ce qui a permis de l'utiliser en médecine humaine, notamment en chirurgie cardiaque (valves aortiques) et pour la production d'héparine (anticoagulant). Cette proximité en fait également un bon candidat pour les xénogreffes. Le porc est également très proche de l'Homme d'un point de vue génétique, biochimique, pharmacologique et pathologique. Des chercheurs ont récemment identifié chez cet animal un certain nombre de mutations impliquées dans des maladies humaines comme le diabète, Alzheimer et Parkinson. Le porc pourrait ainsi s'avérer être un « modèle utile » pour étudier ces maladies et leur traitement (Lambert, 2012).

De plus, le porc vit en grande proximité avec l'Homme, particulièrement en Asie, où les petits élevages familiaux sont toujours très nombreux. La viande de porc est la viande la plus consommée à travers le monde, notamment en Asie. Il n'est donc pas surprenant que cet animal représente une **source majeure** (en tant que **réservoir ou hôte relais**) **d'agents zoonotiques** pour l'Homme, en particulier dans cette partie du monde.

III. L'Asie, zone de notre étude

La région géographique étudiée est l'**Extrême Orient**. Elle comprend : la Chine (dont Taïwan et Hong Kong), le Japon, la Corée du Sud, l'Inde, le Sri Lanka, le Bangladesh, le Népal, le Bhoutan, la Birmanie, la République démocratique populaire du Laos, la Thaïlande, le Vietnam, le Cambodge, l'Indonésie, la Malaisie, les Philippines et la Papouasie-Nouvelle-Guinée. Les pays étudiés sont donc très variés et leurs problématiques ne sont pas les mêmes. En effet les pays développés comme le Japon et la Corée du Sud ne vont pas faire face aux mêmes maladies que les pays moins développés comme par exemple la Malaisie et le Vietnam.

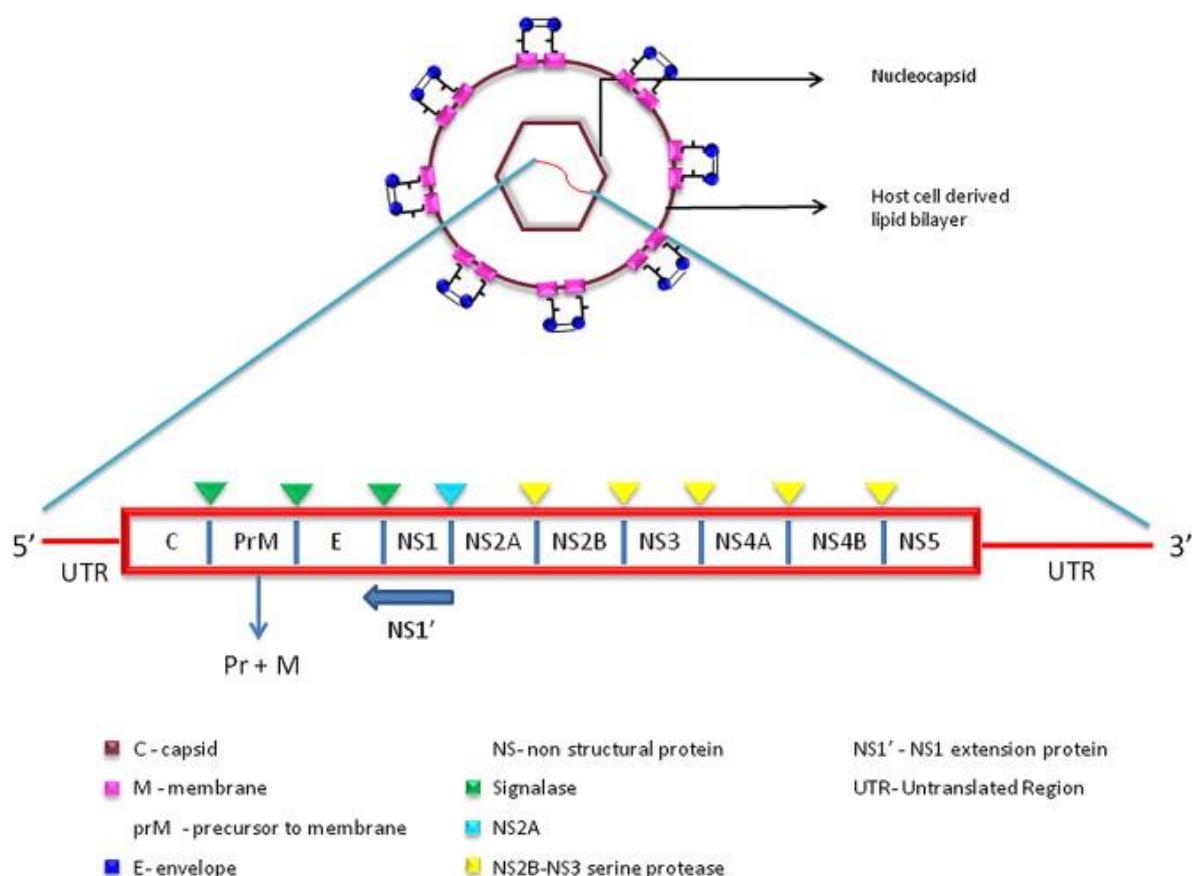
PREMIÈRE PARTIE

L'ENCÉPHALITE JAPONAISE

I. Structure du virus en cause, les protéines synthétisées et leur fonction, classification, les différents génotypes identifiés et les modalités de réplication virale

Le virus de l'Encéphalite Japonaise (VEJ) appartient au genre *Flavivirus*, de la famille des *Flaviviridae*. C'est un virus sphérique et enveloppé d'environ 50 nm de diamètre. Le génome du VEJ est formé d'**acide ribonucléique (ARN)** simple brin positif de 10,8 à 11 kilobases (kb) et présente un seul cadre ouvert de lecture (ORF pour *Open Reading Frame*), c'est-à-dire une seule partie codante. Il est donc exprimé sous la forme d'une unique polyprotéine qui est clivée, pendant et après la traduction, par des protéases cellulaires et virales. L'ORF est flanqué d'une région 3' et d'une région 5' non codantes, qui sont des éléments agissant en *cis* cruciaux pour la réplication, la transcription et la traduction. Le génome ne comporte pas de queue poly-A à l'extrémité 3' mais possède une coiffe 5' de type I (m7GpppAmp pour 7-méthylguanosine triphosphate adénosine monophosphate) (Unni *et al.*, 2011). Il code pour trois protéines structurales à savoir la protéine de capsid (protéine C), la protéine prM, précurseur de la protéine M, et la protéine E (pour enveloppe), mais aussi pour sept protéines non structurales : NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5 (voir figure 1). Les gènes codant pour les protéines structurales se trouvent du côté 5' du génome et ceux codant pour les protéines non structurales à l'extrémité 3' (Platt et Joo, 2006 ; Dumas, 2013).

Figure 1 : Organisation du génome du VEJ (Unni *et al.*, 2011).



La **protéine C** comporte environ 120 acides aminés. L'assemblage de ces protéines forme la capsid qui a pour fonction d'entourer et protéger le génome viral. Les protéines

prM (environ 165 acides aminés) et E (environ 495 acides aminés) sont étroitement associées et forment des hétérodimères dans la bicouche lipidique. Dans les virions immatures, la **protéine prM** sert de chaperon pour l’assemblage et le repliement de la protéine E. Elle est ensuite clivée pendant la maturation des flavivirus dans l’appareil de Golgi par une protéase cellulaire Furin-like afin de donner la **protéine M** (environ 75 acides aminés) et un peptide protéique avant la libération des virions matures. Ceci permet alors la formation des homodimères de **protéine E**, qui sont ainsi activés. La glycoprotéine E possède un épitope immunodominant qui induit la production d’anticorps neutralisants chez l’hôte. Elle joue un rôle majeur dans la virulence de la souche virale et est associée à des activités biologiques importantes dont l’hémagglutination, la neutralisation virale, l’assemblage de virions, la fusion membranaire et la liaison aux récepteurs cellulaires (Platt et Joo, 2006 ; Unni *et al.*, 2011).

NS1, est une protéine d’environ 48 kDa qui forme des homodimères à la fois dans sa forme sécrétée et cellulaire. Elle est capable de susciter une réponse humorale protectrice chez l’hôte. La présence de la protéine **NS1'** (NS1 extension protein) a été décrite dans les cellules infectées par le VEJ. **NS2A** est une petite protéine hydrophobe, associée à la membrane. Elle agit en *cis* pour cliver la jonction NS1-NS2A après la traduction et intervient dans la réplication virale, l’assemblage des virions et leur libération. Elle module également la réponse antivirale de l’hôte en inhibant le signal de transduction de l’interféron (IFN). **NS2B** forme des hétérodimères avec NS3. Elle joue le rôle de cofacteur de la protéase sérine NS2B-NS3 responsable du clivage de la polyprotéine aux jonctions NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A et NS4B/NS5. **NS3** participe à la réplication virale et l’assemblage des virions grâce à son activité d’ARN hélicase et d’ATPase (adénosine tri-phosphate). **NS4A** est une petite protéine hydrophobe qui agit comme un antagoniste de l’IFN. **NS5** est la plus grande des protéines virales du VEJ et possède une activité de méthyl-transférase dans sa région N-terminale et d’ARN polymérase ARN-dépendante dans sa région C-terminale. Elle agit également comme un antagoniste de l’IFN. Elle bloque en effet la cascade de transduction JAK-STAT induite par l’IFN en empêchant la phosphorylation de la Tyrosine Tyk2 et l’activation de STAT (Unni *et al.*, 2011).

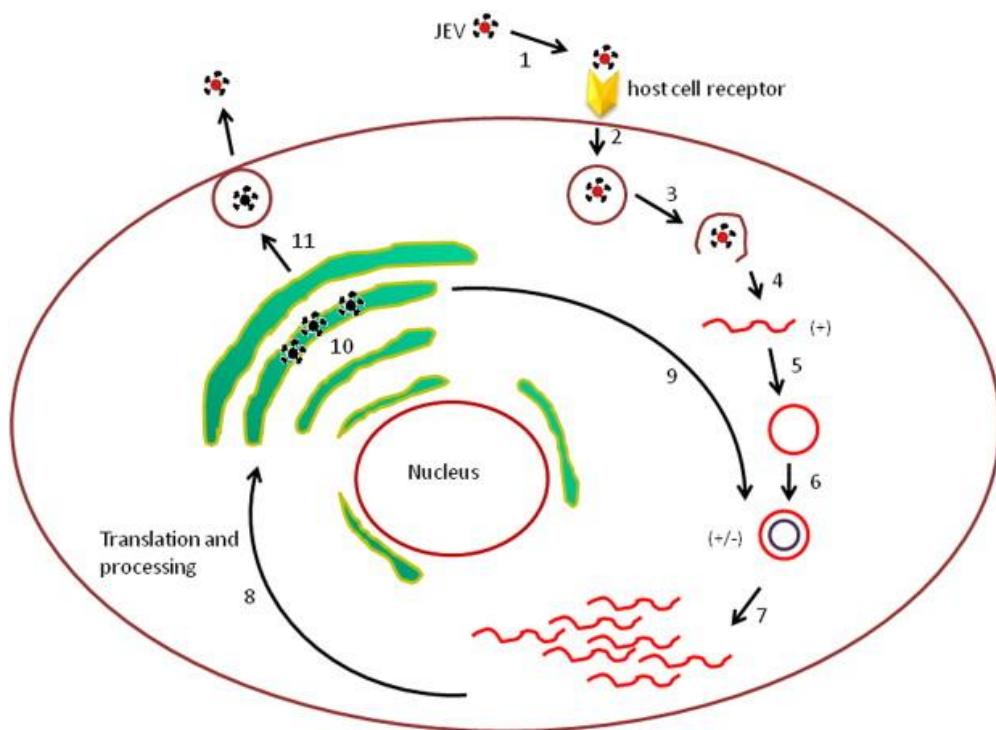
Un seul sérototype du VEJ a été identifié. Des études phylogénétiques ont été réalisées à partir d’un certain nombre de virus isolés dans différentes régions géographiques et du séquençage de la partie hypervariable du gène codant pour la protéine prM. Les données ont alors suggéré qu’il existerait au moins cinq génotypes et ce constat a été confirmé par le séquençage du gène codant pour la protéine E (Misra et Kalita, 2010). **Cinq génotypes** peuvent donc actuellement être distingués. Des variations antigéniques et génétiques existent entre les virus de génotype différent. Ils diffèrent en effet les uns des autres respectivement de 10 à 20% et de 2 à 6% au niveau de la séquence nucléotidique et de la séquence des acides aminés. La diversité limitée au niveau des séquences d’acides-aminoïdes est en accord avec le regroupement des VEJ en un unique sérototype (Beasley *et al.*, 2008).

Le VEJ étant un virus **enveloppé**, il est très fragile et survit peu de temps dans l’environnement. Il est détruit par la chaleur (30 minutes à plus de 56°C) et inactivé par les acides (pH de 1 à 3), par les solvants organiques et lipidiques, par les détergents communs, et par les composés iodés (OIE, 2013).

Le VEJ pénètre dans la cellule de l'hôte par endocytose médiaée par sa liaison au récepteur cellulaire. De nombreuses molécules à la surface cellulaire interagiraient avec le VEJ. Le blocage de l'héparane-sulfate par une lactoferrine bovine diminuerait l'entrée et l'infectivité du VEJ dans les cellules BHK-21 (cellules rénales de jeune hamster). Une protéine de choc thermique de 70 kDa (Hsp70) interagirait avec la protéine E du VEJ dans les lignées cellulaires de moustiques C6/36. Il a donc été proposé qu'un complexe de nombreuses protéines différentes serait impliqué dans la liaison aux protéines virales d'attachement plutôt qu'un récepteur cellulaire unique (Unni *et al.*, 2011).

Le VEJ est pris en charge dans des vésicules recouvertes de clathrine et le pH acide de l'endosome provoque des changements dans la structure tridimensionnelle de la protéine E qui permettent au peptide de fusion de s'insérer dans la membrane de l'endosome. La fusion entre l'enveloppe du virus et la membrane lipidique de l'endosome permet alors la libération de l'ARN viral dans le cytoplasme de la cellule infectée. La réplication virale a lieu dans le cytoplasme. Un complexe de réplication virale est formé par les protéines NS3, NS5 et des facteurs de l'hôte. Il s'ensuit une cyclisation du génome viral et la formation par le complexe de réplication d'un ARN double brin intermédiaire de réplication. La cyclisation du génome des flavivirus permet d'assurer que les brins d'ARN viraux synthétisés auront la bonne longueur. L'intermédiaire de réplication initie la formation de nouveaux brins d'ARN complémentaires au brin parental. Ce mode de réplication du génome est asymétrique et semi-conservatif. La reconnaissance des éléments agissant en *cis* au niveau des séquences non codantes du génome par le complexe de réplication viral est nécessaire pour que la réplication s'effectue avec succès. L'ARN et les protéines virales sont synthétisés et accumulés dans le réticulum endoplasmique granuleux où les virions sont ensuite assemblés. Ces derniers sont finalement excrétés *via* l'appareil de Golgi par exocytose (voir figure 2). Les VEJ n'arrêtent que partiellement la synthèse cellulaire de protéines et d'ARN (Misra et Kalita, 2010 ; Unni *et al.*, 2011).

Figure 2 : Schéma montrant les étapes de la réplication du VEJ (Unni *et al.*, 2011).



Légende : **1** = Interaction du virus avec le récepteur cellulaire de l'hôte ; **2** = Endocytose médiée par la liaison au récepteur cellulaire ; **3** = Fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe virale ; **4** = Libération du génome viral dans le cytoplasme ; **5** = Formation du complexe de réPLICATION viral et cyclisation de génome du VEJ ; **6** = Formation de l'intermédiaire de réPLICATION double-brin ; **7** = Synthèse du génome viral selon un mode semi-conservatif et asymétrique ; **8** = Traduction du génome viral et traitement de la polyprotéine afin de donner les 3 protéines structurales et 7 protéines non structurales ; **9** = Les protéines du VEJ s'associent au complexe de réPLICATION viral et participent à la réPLICATION du génome viral ; **10** = Maturation des virions dans l'appareil de Golgi ; **11** = Libération des particules virales matures.

Le VEJ est un virus **enveloppé à ARN**. Les VEJ sont regroupés en un **unique sérotype**, mais **cinq génotypes** peuvent être distingués.

II. Épidémiologie de l'infection et de la maladie

A. Épidémiologie descriptive

1. Historique de l'EJ

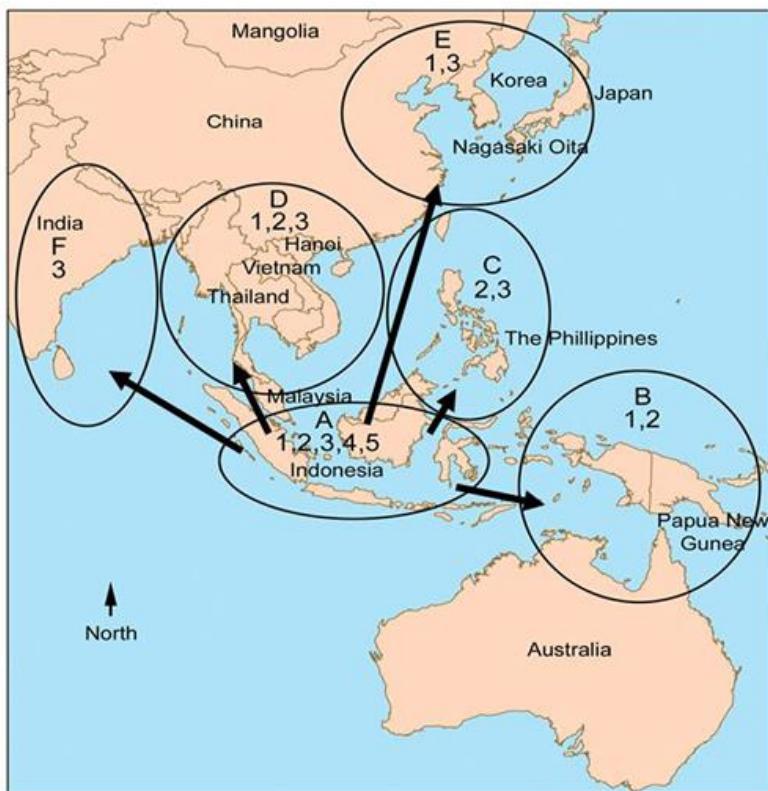
L'EJ a été reconnue pour la première fois chez l'Homme en 1871. Pendant la première moitié du 20^{ème} siècle, elle se présentait sous forme d'épidémies saisonnières au Japon, en Corée et probablement en Chine. Au cours de l'été 1924, une épidémie sévère au Japon a provoqué plus de 6 000 cas avec 60% de létalité. Un agent pathogène filtrable a alors été extrait de l'encéphale d'un malade et injecté à des lapins, mais cet agent n'a pas pu être caractérisé. En 1934, Hayashi a reproduit la maladie chez un singe par inoculation intracérébrale. En 1935, le virus a été isolé pour la première fois dans l'encéphale d'un malade à Tokyo et la souche Nakayama a alors été établie. La transmission du VEJ par les moustiques a commencé à être suspectée au début des années 1930, pour être confirmée lors de l'isolement du virus à partir de moustiques *Culex tritaeniorhynchus* (*C. tritaeniorhynchus*) en 1938. Des études de terrain ont ensuite montré le rôle des oiseaux aquatiques et des porcs dans le cycle épidémiologique du VEJ en 1959 (cf. *infra*). Le terme Encéphalite Japonaise B a longtemps été utilisé pour distinguer l'EJ de l'Encéphalite Léthargique de Von Economo, aussi appelée Encéphalite de type A, qui provoquait également des épidémies en été. Le vaccin contre l'EJ a été introduit pour la première fois pendant la Seconde Guerre Mondiale afin de protéger les soldats américains allant combattre en Asie et la séquence nucléotidique complète du VEJ a été publiée en 1990 (Misra et Kalita, 2010 ; Dumas, 2013).

2. Répartition et propagation géographique des différents génotypes du VEJ

L'analyse des différentes épidémies d'EJ qui sont survenues au cours du dernier siècle suggère une propagation du virus vers le sud depuis le Japon. Les épidémies d'EJ ont en effet d'abord été décrites au Japon, puis dans le nord-est de l'Asie (Corée, Chine et Taïwan), puis en Asie du Sud-Est (Vietnam et Thaïlande), et plus récemment dans le centre de l'Asie (Népal, Inde, Sri Lanka et Pakistan) et au sud (Australie) (Weaver et Reisen, 2010). Cependant, des études moléculaires et génétiques ont à l'inverse montré que le VEJ aurait émané d'un virus ancestral dans l'archipel malais. Il aurait ensuite évolué, il y a probablement plusieurs milliers d'années, en différents génotypes qui se sont propagés à

travers l'Asie depuis le sud-est asiatique vers le nord et à l'est. Les cinq génotypes sont en effet retrouvés en Indonésie et en Malaisie. Les génotypes IV et V sont les plus divergents et représenteraient donc les lignages les plus anciens (voir figure 3) (Van den Hurk *et al.*, 2009 ; Misra et Kalita, 2010).

Figure 3 : Distribution et propagation des différents génotypes du VEJ en Asie (Misra et Kalita, 2010).



Dans la région A (Indonésie et Malaisie), tous les génotypes (I, II, III, IV et V) sont retrouvés. De cette région, les génotypes I et II se sont propagés à la région B (Australie et Nouvelle Guinée), les génotypes II et III à la région C (les Philippines et Taiwan), les génotypes I, II et III à la région D (Thaïlande, Vietnam et Cambodge), les génotypes I et III à la région E (Japon, Corée et Chine) et génotype III à la région F (Inde, Sri Lanka et Népal) (Misra et Kalita, 2010).

La plupart des souches virales de génotype I ont donc été isolées dans le nord de la Thaïlande, au Cambodge et en Corée ; celles appartenant au génotype II dans le sud de la Thaïlande, en Indonésie, en Malaisie et en Australie ; celles de génotype III dans les régions tempérées d'Asie comme le Japon, la Corée, la Chine, Taïwan, les Philippines, l'Inde et le Sri Lanka ; celles de génotype IV en Indonésie et celles de génotype V en Malaisie. Les génotypes I et III sont retrouvés principalement dans les zones tempérées où le VEJ est surtout à l'origine d'épidémies, alors que les génotypes II et IV sont retrouvés dans les zones tropicales où le VEJ est endémique (Misra et Kalita, 2010).

3. Épidémiologie de l'EJ : distinction de trois zones différentes (Bourgeade et Marchou, 2003 ; Misra et Kalita, 2010)

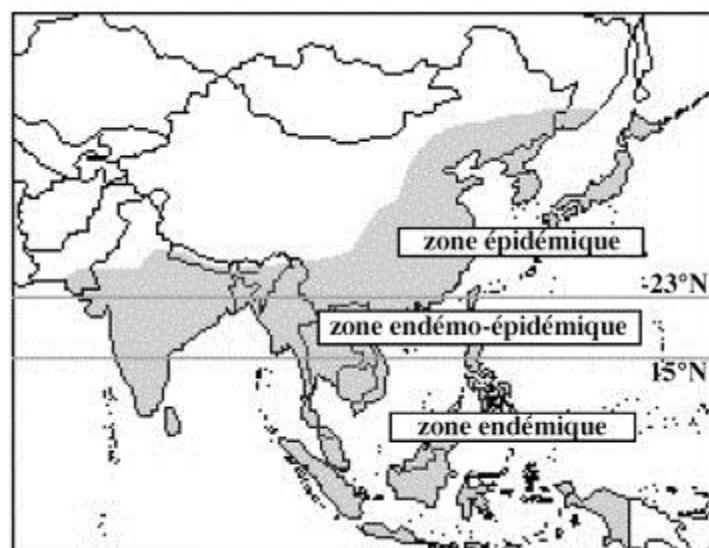
L'aire de survenue de l'EJ s'est étendue géographiquement (*cf. infra*) au cours des trois dernières décennies du fait de nombreux facteurs et notamment du développement de la riziculture et de l'élevage porcin (*cf. infra*). Les caractéristiques épidémiologiques de la maladie dépendent grandement des conditions climatiques, car la périodicité de l'infection est liée aux périodes d'abondance du vecteur elles-mêmes rythmées par les pluies et les moussons. On peut actuellement distinguer **trois zones différentes d'un point de vue épidémiologique** (voir figure 4) :

- Une **zone endémique** qui comprend le sud de l'Inde, le sud de la Thaïlande, les Philippines, la Malaisie et l'Indonésie. Dans ces régions, les moustiques sont davantage attirés par les oiseaux et les porcs et les cas symptomatiques humains sont donc rares.

- Une **zone intermédiaire subtropicale** qui comprend le nord de l'Inde, le Népal, le nord et centre de la Birmanie, le nord de la Thaïlande, le Vietnam, le sud de la Chine et le Bangladesh. Les infections surviennent tout au long de l'année mais demeurent peu nombreuses sauf entre mai et octobre, notamment durant la mousson, où leur nombre augmente. Les épidémies provoquent encore de nombreux cas, surtout chez les enfants.

- Une **zone tempérée épidémique** comprenant le Nord de la Chine, le Japon, la Corée, Taïwan et le sud de la Russie. Les cas sont inconstants et leur nombre varie avec la température. En hiver les moustiques sont inactifs, mais des épidémies sévères peuvent survenir en été et en automne, notamment pendant les périodes de mousson. Cette zone a tendance à s'étendre. Les hypothèses expliquant cette expansion du virus sont la migration des oiseaux, les projets d'irrigation (notamment pour la riziculture au Pakistan) qui favorisent la prolifération de vecteurs et le réchauffement climatique (*cf. infra*).

Figure 4: Carte montrant les trois zones définies en fonction des caractéristiques épidémiologiques de l'EJ (Bourgeade et Marchou, 2003).



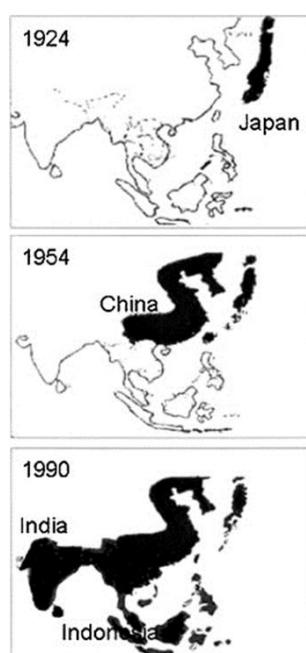
4. Expansion géographique de l'EJ et pays touchés

L'aire géographique de survenue de l'EJ s'étend actuellement du sud de la Russie, au Japon en passant par l'est de la Chine, l'Asie du Sud-Est, le nord de l'Australie et le sud de l'Inde (voir figure 5) et ne cesse de s'accroître (voir figure 6) (Ghosh et Basu, 2009). Actuellement, environ trois milliards de personnes vivent dans les zones à risque (Erlanger *et al.*, 2009).

Figure 5 : Carte montrant les pays et les régions à risque pour l'EJ (ils apparaissent en orange) (Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2012).



Figure 6 : Série de cartes illustrant la chronologie de l'expansion géographique de l'aire de survenue de l'EJ au cours des 80 dernières années (Misra et Kalita, 2010).



5. Nombre de cas d'EJ chez l'Homme dans le monde

Au début des **années 1970**, plus de **100 000 cas d'EJ** étaient rapportés chaque année, dont la majeure partie survenait en Chine. L'incidence annuelle globale de l'EJ a diminué au cours des 30 dernières années, mais le VEJ demeure à l'heure actuelle la première cause d'encéphalite virale en Asie. **35 000 à 50 000 cas d'EJ** sont ainsi rapportés **chaque année**, mais il s'agit d'une nette sous-estimation (Fischer *et al.*, 2010 ; Wertheim *et al.*, 2012).

La **sous-estimation** importante du nombre de cas serait liée à l'accès limité aux services de santé dans de nombreux pays, en particulier dans les zones rurales, à la mortalité élevée avant l'accès aux soins médicaux et à la réticence des patients à se faire soigner et notamment à aller à l'hôpital. De plus, l'estimation des cas dépend de la capacité à diagnostiquer cliniquement et sérologiquement la maladie. Or, l'EJ est souvent confondue avec d'autres encéphalites bactériennes et virales. L'estimation du nombre réel de cas est donc très difficile. De plus, la transmission du virus de l'EJ est fortement dynamique, et le nombre de cas fluctuerait d'une année à l'autre (Erlanger *et al.*, 2009).

Il existe des différences importantes entre les pays étudiés. On peut en effet distinguer deux tendances distinctes dans l'évolution de l'incidence de l'EJ. Dans les pays comme le Bangladesh, le Cambodge, l'Inde, la Birmanie, le Pakistan, l'Indonésie et le Laos, où il n'existe ni centres spécifiques de diagnostic, ni programmes de vaccination ni systèmes de surveillance efficace de la maladie, l'incidence de l'EJ semble avoir augmenté au cours des dernières années et va probablement continuer à augmenter dans les années à venir. Cela s'oppose aux pays comme la Chine, le Japon, le Népal, la Corée du Sud, le Sri Lanka et la Thaïlande où des programmes de vaccination sont déjà mis en œuvre ou en cours de mise en place et où une surveillance régulière est réalisée. L'incidence de l'EJ dans ces pays est stable ou en diminution (voir tableau 1). Même si au niveau mondial, l'incidence globale de l'EJ devrait diminuer, le VEJ va probablement continuer de s'étendre vers des zones encore indemnes à l'heure actuelle et le nombre de cas dans certains pays risque d'augmenter fortement dans les années qui viennent (Erlanger *et al.*, 2009).

Tableau 1 : Premiers cas déclarés et situation actuelle de l'EJ dans les pays endémiques (d'après Erlanger *et al.*, 2009).

Pays	Année de déclaration du premier cas	Estimation de la population dans les zones rurales endémiques (% de la population totale)	Incidence annuelle	Programme de vaccination	Centre de diagnostic national	Évolution de l'incidence
Australie	1995	Moins d'1% du pays est considéré comme une région endémique (îles du Détroit de Torres et Nord du Cap York)	<1	Oui	Oui	Stable
Bangladesh	1977	106 385 000 (75%)	NA	Non	Non	Augmentation
Cambodge	1965 (année d'isolement du VEJ chez un moustique)	11 293 000 (80%)	NA	Non	NA	Augmentation
Chine	1940	422 532 000 (32%)	8 000-10 000	Oui	Oui	Diminution
Inde	1955	597 542 000 (54%)	1 500-4 000	Non	Oui	Augmentation
Indonésie	1960	116 114 000 (52%)	NA	Non	NA	Augmentation
Japon	1924	43 969 000 (34%)	Cas d'EJ très rares, entre 1995 et 2005, 3 cas rapportés, tous en 2002 *	Oui	Oui	Stable
Corée du Nord	1933	8 606 000 (38%)	NA	NA	NA	NA
Corée du Sud	1933	9 194 000 (19%)	<20	Oui	Oui	Stable
Laos	1989	4 643 000 (78%)	NA	Non	Oui	Augmentation
Malaisie	1952 (mais les premiers cas ont probablement eu lieu pendant WW2)	8 854 000 (35%)	50-100	Oui	Oui	Diminution
Birmanie	1965	35 077 000 (69%)	NA	Non	NA	Augmentation
Népal	1978	4 567 000 (20%)	1 000-3 000	Oui	Oui	Stable
Papouasie Nouvelle Guinée	1995	5 109 000 (87%)	NA	NA	NA	NA
Pakistan	1983	18 536 000 (12%)	NA	NA	NA	Augmentation
Philippines	1950	31 081 000 (37%)	10-50	Non	Oui	Stable
Singapour	1952	0	<1	Non	Oui	Stable
Sri Lanka	1968	16 381 000 (79%)	100-200	Oui	Oui	Diminution
Thaïlande	1964	43 364 000 (68%)	1 500-2 500	Oui	Oui	Diminution
Vietnam	1960	61 729 000 (73%)	1 000-3 000	Oui	Oui	Stable

* = Risque le plus élevé au Japon sur les îles de Ishigaki, Miyako et Okinawa.

NA = donnée non disponible

Remarque : L'année où les premiers cas sont rapportés dans un pays ne correspond pas forcément à l'année d'apparition réelle des premiers cas, car ils peuvent être passés inaperçus au début. De plus, la sous-déclaration des cas est importante dans la plupart des pays endémiques. Il se peut donc que l'incidence annuelle réelle soit beaucoup plus élevée que celle rapportée dans cette étude (Erlanger *et al.*, 2009).

a. Étude par pays (année d'apparition des premiers cas, incidence annuelle actuelle...)

Les premiers cas d'EJ ont été décrits au **Japon** en 1924 et en **Corée du Sud** en 1933 (Erlanger *et al.*, 2009). Jusqu'en 1965, les épidémies provoquaient au Japon entre 3 000 et 5000 cas humains par an, alors qu'actuellement, moins de 5 cas y sont rapportés chaque année. En 1958, une épidémie a entraîné 6 897 cas humains en Corée du Sud et en 1982, 2975 cas y ont été rapportés. Actuellement, moins de 20 cas y surviennent chaque année. Les épidémies ont donc graduellement diminué en importance et en fréquence au Japon, puis en Corée, parallèlement au développement de ces pays, à partir des années 1960, et principalement grâce aux vastes programmes de vaccination infantile mis en place (*cf. infra*). Dans ces deux pays développés l'incidence de l'EJ a ainsi fortement baissé (Beasley *et al.*, 2008; Dumas, 2013).

Bien que des cas sporadiques d'encéphalite virale aient été rapportés dans le nord de la **Thaïlande** avant 1969, c'est cette année-là qu'a été reconnue la transmission épidémique saisonnière du VEJ avec 685 cas identifiés dans la vallée de Chiang Mai. La maladie s'est ensuite progressivement propagée à l'ensemble du pays. Chaque année, des épidémies saisonnières continuent de provoquer environ 1 500 à 2 500 cas et des centaines de morts, malgré une diminution de l'incidence annuelle. L'EJ demeure en Thaïlande l'une des principales causes de mortalité et de troubles neurologiques chez les enfants (Misra et Kalita, 2010 ; Dumas, 2013).

Des cas d'EJ surviendraient régulièrement en **Birmanie** et au **Bangladesh**, mais l'incidence de la maladie n'est pas connue (Misra et Kalita, 2010).

Au **Vietnam**, les premiers cas d'EJ ont été décrits en 1960. Cette maladie est devenue un problème de santé publique majeur dans les régions densément peuplées du delta du Mékong au sud et du delta du Fleuve Rouge au nord. L'incidence annuelle actuelle est d'environ 1 000 à 3 000 cas et des taux d'incidence supérieurs à 20 pour 100 000 sont rapportés dans la région de Hanoï (Erlanger *et al.*, 2009 ; Misra et Kalita, 2010).

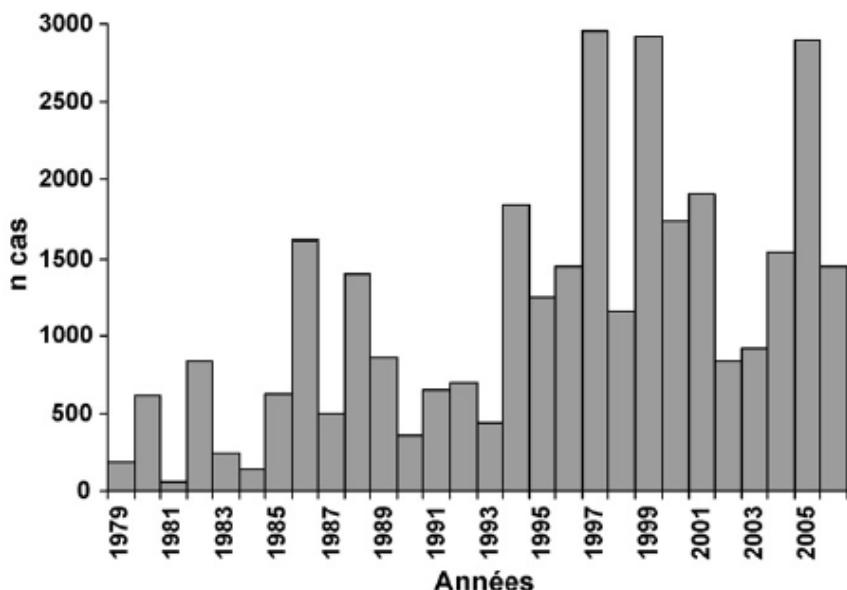
Les premiers cas d'EJ ont été décrits en 1968 au **Sri Lanka**, et la première épidémie a eu lieu en 1985 (410 cas dont 75 décès) (Erlanger *et al.*, 2009 ; Misra et Kalita, 2010).

En **Malaisie**, le VEJ a été isolé pour la première fois dans les années 1950 et environ 100 cas d'EJ y sont actuellement rapportés chaque année. En **Indonésie**, l'EJ est endémique et entraînerait environ 1 000 à 2 500 cas chaque année (mais chez la majorité de ces patients, l'agent étiologique n'est pas confirmé) (Misra et Kalita, 2010). Les premiers cas d'EJ ont été rapportés aux **Philippines** au début des années 1950 et des épidémies d'EJ ont touché pour la première fois la **Papouasie-Nouvelle-Guinée** en 1995 (Erlanger *et al.*, 2009).

Le virus a progressé vers l'ouest et au sud. Il est en effet apparu récemment au **Pakistan**, en 1983, puis en **Australie**, en 1995, au cours d'une épidémie sur l'île de Badu dans le détroit de Torres, qui a causé la mort de deux personnes. Depuis, le virus est mis en évidence sur l'île de Badu de façon sporadique presque chaque année. Seuls deux épisodes d'extension du virus au Cap York, situé au sud du détroit de Torres, ont été mis en évidence en 1998 et en 2004. Cela correspondait aux premiers cas sur le continent australien. Le virus ne semble pas s'être étendu d'avantage mais il demeure cependant une menace pour le reste de ce continent (Misra et Kalita, 2010 ; Dumas, 2013).

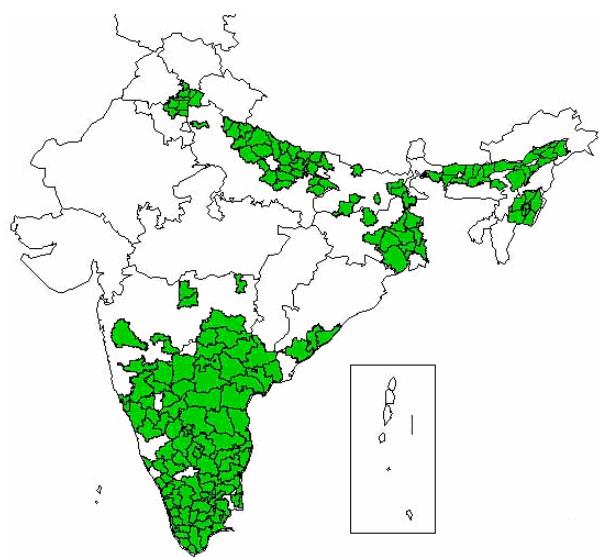
L'EJ a été décrite pour la première fois au **Népal** en 1978, dans le Teraï. Depuis 1997, l'aire de survenue de la maladie s'étend, et depuis 2006, le VEJ s'est propagé progressivement à la zone plus montagneuse du Népal, Katmandu. Actuellement, l'incidence est plutôt stable avec environ 1 000 à 3 000 cas d'EJ par an (voir figure 7) (Erlanger *et al.*, 2009).

Figure 7 : Cas d'EJ notifiés chaque année au Népal entre 1978 et 2006 (Barboza *et al.*, 2008).



En **Inde**, les premiers cas d'EJ ont été décrits en 1955. Des cas sporadiques, puis des épidémies ont ensuite été rapportés uniquement dans le sud du pays (à proximité de Vellore) jusqu'en 1978, où une épidémie a touché pour la première fois le nord du pays. L'EJ est aujourd'hui endémique en Inde dans plusieurs régions où la culture de riz est intensive (voir figure 8) (Dumas, 2013). D'importantes épidémies à l'origine de plus de 2 000 à 7 000 cas sont actuellement rapportées chaque année (Misra et Kalita, 2010). Dans le nord de l'Inde, en 2005 une épidémie d'ampleur inhabituelle a touché l'Uttar Pradesh. Pour ce seul état, 6 061 cas dont 1 682 décès (taux de létalité de 25%) ont été notifiés cette année-là. L'Uttar Pradesh demeure actuellement l'état indien le plus touché (Institut de Veille Sanitaire (InVS), 2007a).

Figure 8 : Carte montrant les régions touchées par l'EJ en Inde (InVS, 2007a).



Depuis la création d'un système de déclaration des cas en 1951, l'incidence de l'EJ a été enregistrée tous les ans en **Chine**. De plus, depuis 2004, chaque cas d'EJ est enregistré électroniquement et les données collectées au niveau national par le Center for Diseases Control and Prevention (CDC, Centre pour le Contrôle et la Prévention des Maladies) chinois. Le système de déclaration des cas est donc devenu plus efficace, d'autant plus que l'EJ est une maladie à déclaration obligatoire (Huanyu *et al.*, 2009).

Les premiers cas d'EJ ont été rapportés en Chine en 1940 (Erlanger *et al.*, 2009). Grâce à la mise en place de programmes de vaccination à partir des années 1980, l'incidence de la maladie a diminué de manière considérable à travers le pays, avec 174 932 cas rapportés en 1971 contre seulement 5 097 cas en 2005 et 2 975 cas en 2008 (dont 142 décès) (voir figure 9 et tableau 2). L'incidence d'ensemble devrait continuer à baisser avec l'introduction du vaccin contre l'EJ dans le système EPI (Expanded Program of Immunization ou Programme Elargi de Vaccination), mais cette maladie demeure tout de même un problème de santé publique majeur en Chine avec actuellement 8 000 à 10 000 cas déclarés chaque année (Huanyu *et al.*, 2009 ; Misra et Kalita, 2010).

Figure 9 : Graphique montrant l'incidence annuelle de l'EJ en Chine entre 1951 et 2006 (Huanyu *et al.*, 2009).

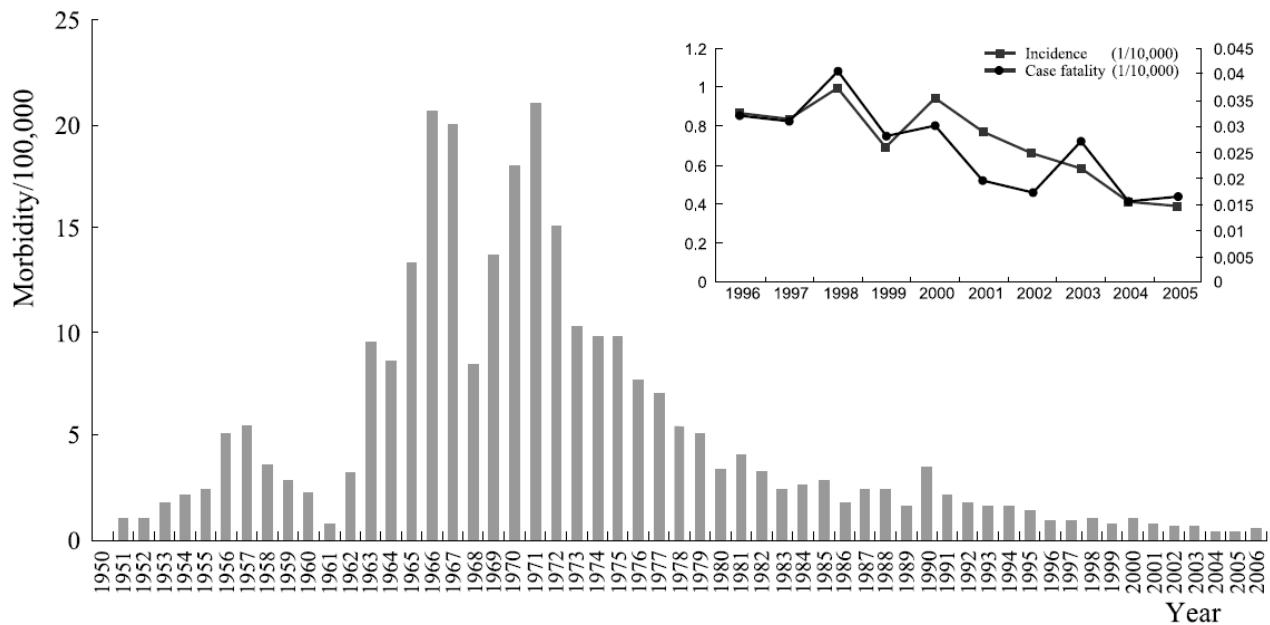


Tableau 2 : Nombre de cas et nombre de décès liés à l'EJ en Chine entre 1996 et 2005 (Huanyu *et al.*, 2009).

Année	Nb de cas	Nb de décès	Taux de létalité (%)
1996	10 308	379	3,677
1997	10 060	370	3,678
1998	12 490	510	4,083
1999	8 556	348	4,067
2000	11 779	375	3,184
2001	9 795	246	2,511
2002	8 769	229	2,611
2003	7 860	366	4,6565
2004	5 422	200	3,6887
2005	5 097	214	4,1985

Des cas d'EJ sont actuellement rapportés tout au long de l'année en Chine, mais avec une incidence plus basse entre novembre et mai (voir figure 10). Les enfants âgés de moins de 6 ans représentent actuellement, d'après le rapport de Huanyu *et al* (2009), 68,10% du nombre total des cas d'EJ et ceux de moins de 15 ans 90%. On distingue (voir figure 11) :

- les **régions hautement endémiques** : l'incidence moyenne y est approximativement $>1/100\ 000$, elles incluent les Provinces du Sichuan, de Guizhou, Shaanxi et Yunnan ainsi que Chongqing City. Tous les ans, le nombre de cas rapportés dans ces cinq provinces représente 50% des cas nationaux (74,1% en 2002), alors que leur population totale combinée ne représente que 26% de la population nationale ($p = 0,00047$). Les cinq provinces avec une incidence $>1/100\ 000$ sont localisées dans le Sud-Ouest et le Centre de la Chine et sont adjacentes les unes aux autres ;

- les **régions modérément endémiques** : l'incidence y est comprise entre $0,5/100\ 000$ et $1/100\ 000$. Ces régions incluent les provinces de Shanxi, Henan, Anhui, Hubei, Hunan,

Jiangxi et Guangxi. Entre 2000 et 2002, le nombre de cas dans ces sept provinces réunies représentait 20% des cas nationaux.

L'incidence combinée de l'EJ dans les 12 provinces représente 80% des cas nationaux, alors que leur population totale combinée ne correspond qu'à 40% de la population chinoise ($p = 10^{-8}$).

- les **régions légèrement endémiques** : l'incidence moyenne y est comprise entre 0,1 et 0,5/100 000. Ces régions incluent les provinces de Gansu, Shanxi, Jiangsu, Shandong, Fujian, Guangdong et Zhejiang. Les provinces de Hebei, Ningxia, Shanghai City, Liaoning, Mongolie Intérieure, Hainan, Tianjin, Beijing City, Jilin et Heilongjiang présentent une incidence <0,1/100000.

- les **zones non endémiques** : aucun cas d'EJ n'y a été rapporté. Il s'agit des provinces de Qinghai, Xinjiang Uygur Autonomous et du Tibet (Huanyu *et al.*, 2009).

Avant les années 70, la plupart des cas d'EJ survenaient dans le nord de la Chine, y compris à Pékin, Tianjin City, Shanghai et dans les provinces de Shandong, Zhejiang, Jiangxi, Fujian et Guangdong mais aussi dans les régions côtières à l'est. Cependant, l'incidence de l'EJ dans ces régions a significativement diminué. Cela serait majoritairement lié au développement économique rapide de ces provinces (Huanyu *et al.*, 2009).

Figure 10 : Distribution saisonnière des cas d'EJ en Chine (Huanyu *et al.*, 2009).

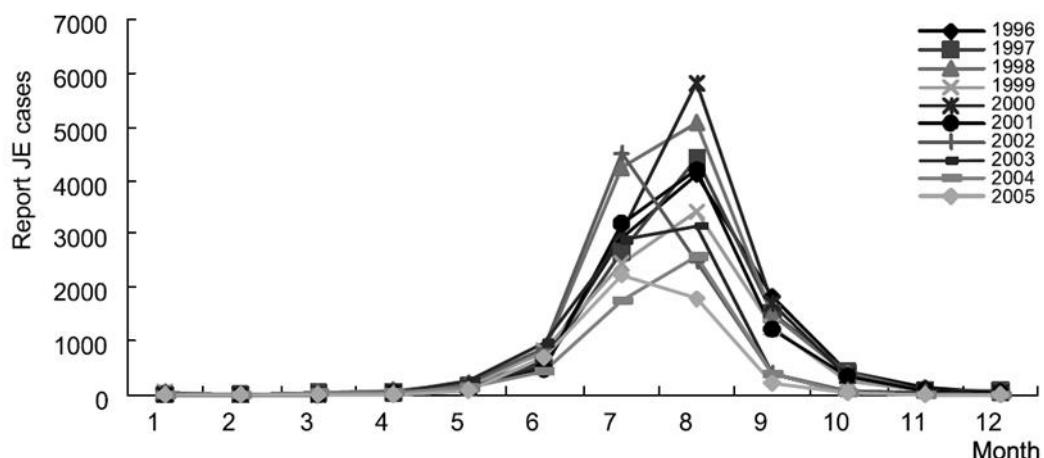


Figure 11 : Répartition géographique des cas d'EJ en Chine (Huanyu *et al.*, 2009).



b. Estimation de l'incidence annuelle mondiale de l'EJ selon une étude récente

Une étude a été réalisée par Campbell *et al.* en 2009 afin de mettre à jour l'estimation de l'incidence mondiale de l'EJ à l'aide des données récentes. Trente-deux régions situées dans 24 pays d'Asie où l'EJ est endémique ont été classées en 10 groupes d'incidence sur la base des données publiées et d'expertises. Lorsqu'aucune étude n'existe pour un groupe d'incidence, les données étaient extrapolées à partir des groupes associés (voir tableaux en annexe) (Campbell *et al.*, 2011).

Il a été estimé d'après cette étude qu'environ **67 900 cas d'EJ** surviennent **chaque année** dans les 24 pays endémiques, ce qui correspond à une incidence globale de 1,8 pour 100 000. Approximativement 50% des cas (33 900) ont lieu en Chine (Taïwan exclu) et 81% (55000) surviendraient dans des régions avec des programmes de vaccination bien établis ou en cours de développement, alors qu'environ 19% (12 900) auraient lieu dans des régions où les programmes de vaccination sont inexistant ou très peu développés. Ces résultats reflètent probablement la distribution épidémiologique de l'EJ, car les programmes de vaccination ont plus de chances d'avoir été mis en place dans les zones avec le plus haut risque de transmission de l'EJ. Cela peut également refléter une éventuelle amélioration de la surveillance et de la déclaration des cas dans ces régions. Environ 51 000 (75%) cas

touchent des enfants âgés de 0 à 14 ans, ce qui donne une incidence globale estimée de 5,4 pour 100 000 dans cette classe d'âge, soit trois fois plus que l'incidence dans l'ensemble de la population atteinte (Campbell *et al.*, 2011).

L'incidence mondiale réelle de l'EJ demeure cependant inconnue car l'importance et la qualité de la surveillance épidémiologique ainsi que la disponibilité des tests de laboratoire permettant le diagnostic de la maladie varient selon les pays. Même s'il est obligatoire pour les états membres de déclarer les cas d'EJ à l'OMS, cette déclaration reste variable en fonction des pays et souvent très incomplète. À la fin des années 1980, Burke et Leake ont estimé qu'il y avait environ 50 000 nouveaux cas d'EJ chaque année parmi les 2,4 milliards de personnes vivant dans les 16 pays d'Asie considérés comme endémiques pour l'EJ à l'époque (incidence annuelle globale approximative de 2 pour 100 000). En 2000, Tsai a estimé qu'en l'absence de campagnes de vaccination, 175 000 cas d'EJ surviendraient annuellement chez les enfants âgés de 0 à 14 ans vivant dans les zones rurales en Asie (Campbell *et al.*, 2011).

Durant les années 2006 à 2009, les pays endémiques d'EJ ont déclaré un total de 27059 cas (variation annuelle : 4 502 à 9 459 cas, moyenne : 6 765 cas) à l'OMS. 86% de ces cas ont été déclarés en Chine ou en Inde (23 176 cas en tout ; moyenne : 5 794 cas par an). Bien que ces données incluent probablement des cas d'EJ qui n'en étaient pas et qui ont été cliniquement mal classés sans confirmation par un diagnostic de laboratoire, elles sous-estiment également très certainement le nombre de cas du fait de la sous-déclaration probablement très élevée (Campbell *et al.*, 2011).

Une étude antérieure estimait à 44 000 le nombre de nouveaux cas par an, dont 14 000 cas mortels (32%), et à 24 000 le nombre de cas avec des séquelles (55%). Si l'on considère que le taux de létalité est d'environ 20-30% et que le taux de personnes qui survivent mais qui présentent des séquelles neurologiques graves est d'environ 30-50% des survivants, les résultats de la présente étude suggèrent qu'environ 13 600 à 20 400 des cas d'EJ aiguë seraient mortels, et que 14 300 à 27 200 des personnes survivant à la maladie développeraient des séquelles neurologiques graves chaque année (Campbell *et al.*, 2011).

Les limites de cette étude sont nombreuses. Tout d'abord les estimations ont été faites à partir de données de qualité variable et souvent insuffisantes, à l'exclusion de quelques pays. De plus, certaines données concernant des pays entiers ou certaines régions manquaient. L'absence de données notamment dans le cas de l'Inde est particulièrement dommageable car il s'agit d'un pays très peuplé comportant plusieurs régions endémiques pour l'EJ. Une autre limite est que certaines des données utilisées provenaient des études de surveillance dans les hôpitaux. Or, de telles études ont tendance à sous-estimer l'incidence réelle car elles ne prennent en compte que les cas qui ont fait l'objet d'une hospitalisation, et n'incluent pas les personnes malades qui n'ont pas été hospitalisées ou qui ont été soignées dans des cliniques ambulantes. Ce biais n'est cependant pas quantifiable. D'autres facteurs peuvent également être à l'origine d'erreurs difficiles à quantifier comme le manque de méthodes standardisées pour le diagnostic de laboratoire (par exemple l'utilisation de différents kits de diagnostic) et les réactions croisées avec d'autres flavivirus coexistant avec le VEJ dans certaines régions endémiques (notamment le virus de la dengue). Une autre limite est liée à l'instabilité de l'EJ qui est une maladie écologiquement complexe. Ainsi, dire qu'un nombre fixe de cas survient annuellement dans le monde (que ce soit 50 000, 67 900 ou 175 000) ne permet pas de rendre compte d'une réalité qui est en fait complexe et dynamique. Il a été découvert par exemple récemment

que le VEJ circule au Tibet (Chine), région que l'on pensait jusqu'à maintenant indemne. D'autres estimations plus précises de l'incidence mondiale de l'EJ, incluant ses fluctuations dans le temps, devront attendre le développement d'une meilleure surveillance et de méthodes de laboratoire plus adaptées dans les régions endémiques (Campbell *et al.*, 2011).

Cette étude a cependant permis d'améliorer l'estimation de l'incidence mondiale de l'EJ. Des études plus précises dans certains pays comme la Chine et l'Inde, sont nécessaires pour affiner davantage ces estimations qui demeurent ici très approximatives (Campbell *et al.*, 2011). Les résultats montrent enfin qu'il y a probablement une large sous-estimation du nombre de cas d'EJ dans de nombreux pays et notamment en Chine (ici, les auteurs estiment qu'il y aurait 33 900 cas d'EJ chaque en Chine, alors que dans les estimations précédentes (voir *supra*), ce nombre était plutôt autour de 10 000 cas).

c. Age des personnes les plus touchées

Dans les populations non vaccinées des zones endémiques, l'EJ est une maladie essentiellement **pédiatrique**, et la plupart des personnes acquièrent une immunité protectrice contre le virus avant l'âge adulte (le nombre de cas observé après 14 ans diminue fortement). Inversement, dans les zones où les programmes de vaccination sont de grande qualité et établis depuis longtemps chez les enfants (par exemple au Japon et en Corée du Sud), l'EJ est une maladie rare touchant les adultes non immunisés et particulièrement les personnes âgées. Une période de transition durant laquelle l'incidence de l'EJ chez les enfants et les adultes est à peu près la même peut également parfois être observée, et la maladie touche à la fois les enfants et les adultes dans les régions nouvellement infectées (Campbell *et al.*, 2011).

Le plus grand nombre de cas est donc observé chez les enfants âgés de 3 à 6 ans. Cela a été attribué au fait que ces enfants passent beaucoup de temps à l'extérieur, à jouer, en particulier le soir, quand le risque de piqûre est maximal. De plus les enfants vivant dans les villages ruraux sont souvent peu habillés à cause de la chaleur, qui caractérise la plupart des pays touchés par l'EJ. Enfin, les enfants, s'ils n'ont pas été vaccinés, sont naïfs immunologiquement, alors que les adultes possèdent une immunité protectrice obtenue par la vaccination ou à l'issue d'une infection antérieure par le VEJ, souvent asymptomatique (Misra et Kalita, 2010).

Même si au niveau mondial, l'incidence globale de l'EJ devrait continuer de diminuer, l'aire géographique de survenue de la maladie va **continuer de s'étendre** avec une augmentation du nombre de cas dans certains pays.

D'après l'estimation la plus récente, **67 900** cas d'EJ seraient rapportés chaque année, mais il s'agirait d'une nette **sous-estimation**.

B. Épidémiologie analytique : acteurs intervenant dans la transmission du VEJ et modalités de cette transmission

1. Cycle épidémiologique du VEJ, un arbovirus

Le VEJ est un **arbovirus**, virus transmis biologiquement entre des hôtes vertébrés par des arthropodes hématophages (moustiques dans le cas du VEJ) qui jouent le rôle de

vecteurs biologiques (ils permettent la multiplication du virus avant de le transmettre durant le repas sanguin) (Weaver et Reisen, 2010).

C. tritaeniorhynchus est le principal vecteur de l'EJ dans la majorité des régions d'Asie (notamment en Chine et en Asie du Sud-Est). Ce vecteur présente une très vaste distribution géographique et se nourrit préférentiellement sur les oiseaux et les grands mammifères, comme les porcs. *C. vishnui*, *C. pseudovishnui* et *C. gelidus* sont les principaux vecteurs du virus en Inde. Ils ont une distribution géographique moins étendue. *C. gelidus* est reconnu comme étant le vecteur de nombreux arbovirus en Australie. Il est présent au nord du Queensland et à l'ouest de l'Australie. C'est également un vecteur important du VEJ en Asie du Sud-Est et il a été mis en évidence comme étant le vecteur du virus sur l'île de Badu. Les gîtes larvaires des espèces *C. tritaeniorhynchus*, *C. vishnui*, *C. pseudovishnui* et *C. gelidus* sont les terrains inondés, que ce soit par la pluie ou par l'irrigation (rizières notamment lors de leur mise en eau) (Dumas, 2013). En Australie, le vecteur principal du VEJ est *C. annulirostris* et lors d'une étude récente menée à Kerala dans le sud de l'Inde, le virus a été isolé chez un moustique *Mansonia indiana*. D'autres espèces de moustiques comme *C. bitaeniorhynchus*, *C. epidesmus*, *C. fuscocephala*, *C. sitiens*, *C. whitmorei*, *C. pipiens*, *C. quinquefasciatus*, *C. tarsalis* et *Aedes albopictus* sont également des vecteurs compétents du VEJ et certaines de ces espèces sont présentes dans l'hémisphère ouest (Keiser *et al.*, 2005).

Multiplication du VEJ chez les moustiques vecteurs : À la suite de l'ingestion d'un repas sanguin virémique, le VEJ infecte rapidement les cellules épithéliales de la portion postérieure de l'intestin moyen, et se multiplie ensuite activement dans sa portion antérieure. La deuxième phase de multiplication a lieu quand le virus infecte les cellules adipeuses adjacentes à l'intestin. L'infection se propage ensuite aux cellules adipeuses de l'hémocœle et particulièrement à celles situées entre les muscles thoraciques. La dernière étape de la multiplication virale a lieu au niveau des glandes salivaires et d'autres organes dont les ganglions thoraciques, les yeux composés et les tubes de Malpighi. La période d'incubation extrinsèque (temps séparant l'infection du moustique lors du repas sanguin sur un vertébré virémique du moment où il devient capable de transmettre le virus à un nouvel hôte vertébré) dépend de la température et varie de 6 jours post-infection à 28°C à 20 jours post-infection à 20°C. Le taux de transmission est également diminué aux basses températures (Van den Hurk *et al.*, 2009).

Hôtes préférentiels des moustiques vecteurs : Un composant essentiel du cycle de transmission du VEJ est le degré de contact entre les insectes vecteurs et les hôtes amplificateurs. Dans les études classiques réalisées sur les hôtes préférentiels, il a été montré que les bovins attirent généralement plus que les porcs *C. tritaeniorhynchus*. La plupart des vecteurs se nourrissent de façon opportuniste, et les hôtes disponibles sont donc le facteur clé du schéma alimentaire. Le taux de moustiques se nourrissant sur des cochons est généralement le reflet de la densité de la population porcine et *C. tritaeniorhynchus* prend volontiers son repas sanguin sur les porcs quand ces derniers sont disponibles et abondants. En effet, des taux de repas sanguins pris sur les porcs de 30 à 40% ont été enregistrés en Corée du Sud et dans le Nord de l'Inde. Cependant, dans une partie de son aire de répartition géographique où l'élevage de bovins est développé, *C. tritaeniorhynchus* se nourrit préférentiellement de sang de bovin. Etant donné que ces derniers ne développent pas une virémie suffisamment élevée pour infecter les moustiques, ils peuvent

limiter la transmission du VEJ à l'Homme, et représenter une solution passive de zooprophylaxie (*cf. infra*). L'Homme ne représente qu'une portion infime (inférieure à 5%) des repas sanguins de la plupart des *Culex* vecteurs du VEJ en Asie (Van den Hurk *et al.*, 2009).

Le VEJ est maintenu chez des **oiseaux sauvages aquatiques** de la famille des *Ardeidae*, notamment chez les **hérons** (en particulier le héron Bihoreau, *Nycticorax nycticorax*) et les **aigrettes** (en particulier le Garde-bœuf d'Asie, *Bubulcus ibis coromandus*). Ceux-ci ne présentent aucun signe clinique mais développent une virémie élevée à la suite de l'infection par le VEJ et sont donc également des **hôtes amplificateurs** majeurs du virus (Weaver et Reisen, 2010).

Les **porcs** sont des **hôtes amplificateurs** du VEJ et représentent le **réservoir** le plus important du virus car ils remplissent les critères suivants :

- il existe un taux élevé d'infection naturelle par le VEJ dans la population porcine (qui peut parfois atteindre près de 98 à 100% des animaux) ;
- ils présentent le plus souvent une virémie élevée ;
- la virémie demeure généralement suffisamment élevée pour infecter les moustiques *C. tritaeniorhynchus* pendant 2 à 4 jours ;
- un nombre élevé de *C. tritaeniorhynchus* se nourrissent sur les porcs dans la nature (préférence trophique de ces moustiques pour les grands mammifères)
- la population de porcs sensibles est renouvelée chaque année car ils sont vendus et abattus à l'âge de 10 à 16 mois ce qui fournit tous les ans une source de porcs sensibles au virus (Van den Hurk *et al.*, 2009 ; Misra et Kalita, 2010).

Dans les zones sans porcs, les **oiseaux sauvages aquatiques** ont également un rôle de **dissémination** du virus. Cependant, une fois qu'un oiseau a été infecté, il s'immunise et ne peut pas amplifier le virus une nouvelle fois (Dumas, 2013).

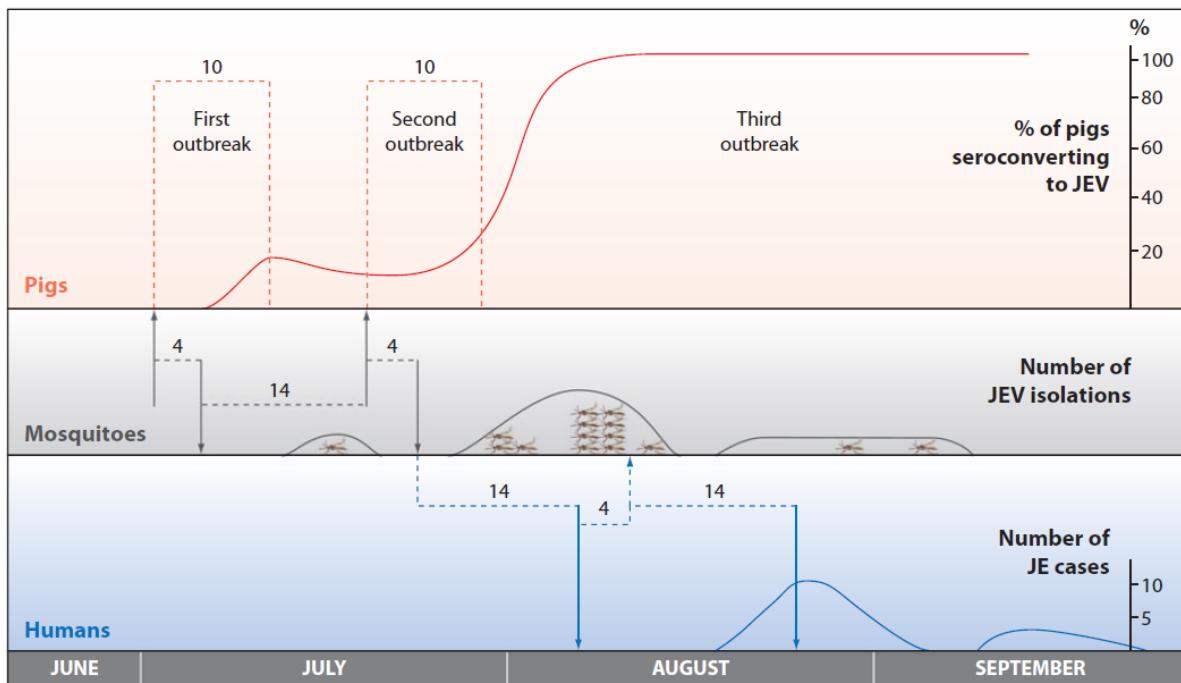
D'autres animaux domestiques et sauvages peuvent également être infectés : chiens, chevaux, moutons, vaches, certains passereaux ou rongeurs, mais leur virémie n'est pas suffisante pour permettre une amplification virale (Dumas, 2013). Les chauves-souris, les reptiles et les amphibiens peuvent enfin être infectés expérimentalement par le VEJ (Misra et Kalita, 2010).

Quand les populations de moustiques deviennent suffisamment abondantes, la transmission du VEJ passe d'un cycle moustique-oiseau-cochon à un cycle incluant **l'Homme** (celui-ci n'est en effet pas l'hôte préférentiel des moustiques *C. tritaeniorhynchus*). Les humains sont ainsi infectés de manière accidentelle et représentent des **culs de sacs épidémiologiques** à cause de leur virémie faible et transitoire. Ils ne participent donc pas à la propagation du virus. Les épidémies humaines d'EJ surviennent le plus souvent après que le virus ait été amplifié durant la saison de reproduction dans la population d'oiseaux naissante et jeune, et par la suite chez les porcs (Misra et Kalita, 2010).

Une étude multidisciplinaire réalisée sur l'île de Honshu, au Japon a permis d'élucider le cycle de transmission du VEJ. Il y aurait habituellement deux cycles d'amplification de 4 jours chez le porc et le cycle initial infecterait approximativement 20% des porcs. Ces

derniers développent habituellement des anticorps au plus tard le 10^{ème} jour post-infection. Les moustiques s'infectent en prenant leur repas sanguin sur des oiseaux ou des porcs virémiques, et après 7 à 14 jours d'incubation extrinsèque, sont capables de transmettre le virus à d'autres animaux sensibles. Cette seconde phase d'amplification virale serait à l'origine de la séroconversion de jusqu'à 100% des porcs. Après une autre période d'incubation extrinsèque chez les moustiques de 7 à 14 jours, des cas humains commencerait à apparaître (voir figure 12) (Van den Hurk *et al.*, 2009).

Figure 12 : Schéma montrant le cycle de transmission du VEJ chez les porcs, les moustiques et l'Homme (Van den Hurk *et al.*, 2009).

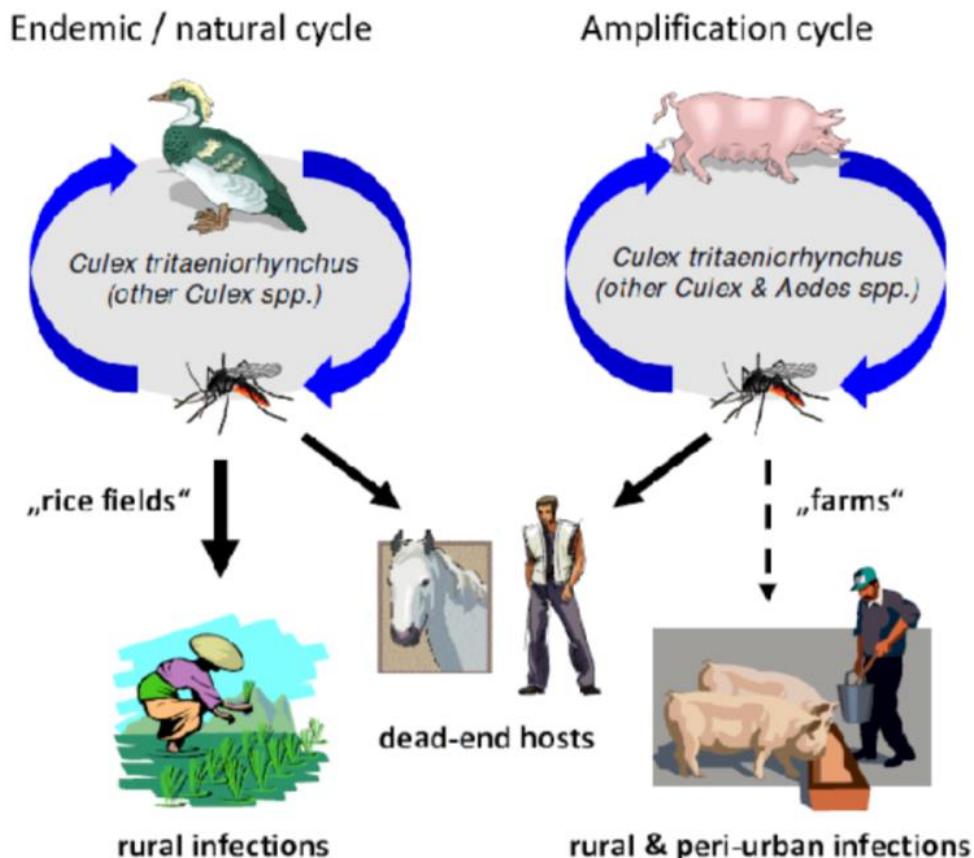


En conclusion, l'EJ est présente majoritairement en **zone rurale**, en particulier là où **l'élevage porcin et la riziculture sont développés** (cf. *infra*) (voir figure 13). Le nombre de cas en **zone urbaine** commence cependant à augmenter progressivement (cf. *infra*). Les **porcs amplifient** le virus et contribuent de manière majeure au cycle de transmission de l'EJ et donc à l'infection humaine car ils sont le plus souvent élevés à proximité de l'Homme. Les **oiseaux aquatiques**, eux, permettent principalement le **maintien du virus**. L'infection des autres animaux vertébrés n'entraîne pas une virémie suffisamment élevée pour qu'ils puissent jouer un rôle dans la transmission du VEJ à l'Homme. Ce sont en effet des **culs de sacs épidémiologiques** (voir figure 14) (Van den Hurk *et al.*, 2009).

Figure 13 : Illustration du chevauchement de l'élevage porcin et de la riziculture dans la banlieue de Hanoï (haut) (Di Francesco-Isart, 2014) et à Sadec, dans le Delta du Mékong (bas) au Vietnam (Pénin, 2014).



Figure 14 : Cycle de transmission du VEJ dans les zones rurales et péri-urbaines (Pfeffer et Dobler, 2010).



Légende : dead-end hosts = culs de sac épidémiologiques ; farms = fermes ; rice fields = rizières ; rural infections = infections en milieu rural ; rural & peri-urban infections = infections en milieux péri-urbain et rural.

2. Maintien du VEJ pendant la saison froide (Van den Hurk et al., 2009 ; Misra et Kalita, 2010)

La durée de la virémie chez les oiseaux et les porcs est trop courte pour que ces animaux maintiennent efficacement le virus durant les périodes défavorables. Les hypothèses qui pourraient expliquer la survie du virus pendant la saison froide incluent donc :

- **la persistance du virus dans des moustiques adultes en diapause.** Des *C. tritaeniorhynchus* et *C. quinquefasciatus* adultes infectés expérimentalement sont capables de transmettre le virus à des hôtes sensibles après avoir hiverné. Malgré cela, le VEJ n'a été isolé qu'une fois chez un moustique *C. tritaeniorhynchus* hivernant capturé sur le terrain (mais seul un petit nombre de moustiques avait alors été testé). Il est important de noter que les femelles *C. tritaeniorhynchus* se nourrissent rarement avant d'hiverner, ce qui diminue largement leur exposition à des animaux virémiques. En Corée du Sud, le VEJ a été isolé à deux reprises chez des *C. pipiens* pendant l'hiver. Ce mécanisme semble être le principal moyen de survie du virus durant la saison froide chez les moustiques vecteurs.

- la transmission verticale du virus. Une telle transmission suppose que les femelles moustiques transmettent le virus à leurs descendants, qui peuvent ensuite héberger celui-ci au cours des différents stades de leur développement et pendant les périodes défavorables (œuf, larve, pupe et enfin adulte). Une telle transmission verticale du VEJ a été rapportée chez trois souches de *C. tritaeniorhynchus*, et décrite chez *C. pipiens*, *A. albopictus* et *C. quinquefasciatus*.

- une infection persistante chez des chauves-souris hibernantes et certains animaux ectothermes (reptiles et amphibiens). Des chauves-souris inoculées expérimentalement ont en effet maintenu le VEJ dans leur sang et leur tissu adipeux brun à un taux bas pendant la durée d'une hibernation stimulée à basse température. Quand elles ont été remises à 24°C, la multiplication virale a repris, et a permis l'invasion d'autres tissus. La transmission transplacentaire du VEJ chez la chauve-souris a également été mise en évidence, ce qui augmenterait encore d'avantage la persistance du virus. Des lézards, des serpents et des grenouilles infectés expérimentalement ont également développé une virémie pendant une hibernation stimulée.

- les oiseaux migrateurs qui peuvent réintroduire le virus dans les régions tempérées.

- l'hypothèse que les **moustiques transportés par le vent** puissent périodiquement réintroduire le VEJ depuis les régions endémiques situées dans le sud de l'Asie.

3. Périodes correspondant à des pics de transmission du VEJ

Dans les zones épidémiques, la transmission du virus de l'EJ est saisonnière. Les pics d'incidence ont lieu pendant la saison des pluies (mai à octobre) et sont corrélés aux périodes de forte densité vectorielle. Dans les zones endémiques (Asie du Sud-Est), la transmission du virus de l'EJ peut être observée tout au long de l'année (Dumas, 2013).

Cette différence entre les régions serait plus étroitement liée à la température extérieure qu'au taux de précipitations. En effet, dans une étude réalisée au Vietnam, les précipitations étaient identiques entre le nord et le sud du pays. La température est restée élevée au sud durant toute l'année, de même que le nombre de cas d'EJ. Dans le nord, une augmentation nette des cas d'EJ a eu lieu durant l'été, période qui correspondait à une augmentation de la température, qui est passée au-dessus de 20°C. À des températures plus basses, la durée du développement larvaire et la période d'incubation extrinsèque du VEJ sont plus longues, ce qui diminue probablement le taux de transmission du virus (Misra et Kalita, 2010).

4. Facteurs à l'origine de la propagation du VEJ et donc de l'émergence de la maladie

L'EJ s'est rapidement propagée à travers l'Asie au cours du dernier siècle. L'incapacité à empêcher cette propagation malgré l'existence de vaccins efficaces soulève des problèmes de santé publique considérables. D'un côté, la maladie a presque disparu dans les pays asiatiques développés (Japon, Corée du Sud et Taïwan), et son incidence a diminué significativement dans certains pays endémiques (Chine, Thaïlande...). D'un autre côté, la transmission du VEJ s'est intensifiée dans plusieurs pays, notamment en Asie du Sud-Est. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ce phénomène. Les pays touchés par l'EJ ont en effet connu une croissance démographique sans précédent au cours des dernières décennies. De

plus, l'élevage du porc a connu une croissance exponentielle en Asie durant cette période et la production de riz ainsi que l'irrigation se sont développées (augmentation de la surface des terres irriguées et intensification de la production). Cela a entraîné une augmentation des population de moustiques vecteurs et la fréquence de transmission du VEJ à l'Homme (Erlanger *et al.*, 2009).

L'émergence de l'EJ touche donc à l'heure actuelle majoritairement des pays en développement. Même si plusieurs études ont tenté d'améliorer l'estimation de l'incidence de l'EJ, des données fiables concernant l'incidence réelle de la maladie, en particulier dans les régions pauvres, font défaut à cause du manque de rigueur des systèmes de surveillance ou de leur absence, ainsi que de la large sous-déclaration et sous-identification des cas (Erlanger *et al.*, 2009).

a. Intensification de la riziculture, croissance démographique et augmentation de la production porcine

Actuellement, environ 90% du riz récolté dans le monde est produit en Asie. Dans la plupart des pays touchés par l'EJ, le riz est l'aliment de base des populations et sa production représente une activité économique majeure, source de nombreux emplois et de revenus. Les efforts pour développer davantage la production annuelle de riz dans ces pays sont donc essentiels pour maintenir la sécurité alimentaire. Il a de plus été estimé que la demande devrait augmenter de 65% aux Philippines, 51% au Bangladesh, 45% au Vietnam et 38% en Indonésie dans les 25 prochaines années. L'intensification des systèmes de production ainsi que l'extension des surfaces agricoles inondées, particulièrement dans les zones semi-arides, vont donc continuer d'augmenter dans les années à venir (Keiser *et al.*, 2005).

L'habitat préféré des larves de moustiques vecteurs du VEJ est constitué par les rizières. En Thaïlande, le nombre le plus élevé de larves et de pupes a été collecté lorsque les champs inondés étaient labourés. Les populations vectorielles ont ensuite diminué après le repiquage et sont restées basses jusqu'à la récolte du riz (Keiser *et al.*, 2005).

En 2004, la population porcine mondiale s'élevait à 951 millions de têtes, dont 60% étaient élevées en Asie. Dans cette région du monde, l'élevage porcin s'est donc considérablement développé au cours des 15 dernières années. Le nombre de porcs est en effet passé de 490 millions en 1994 à 574 millions en 2004 (+17,1%). Or, les porcs représentent les principaux amplificateurs du VEJ et sont généralement élevés en très grande proximité avec l'Homme dans des enclos ouverts localisés près des habitations humaines (Keiser *et al.*, 2005).

À titre d'exemple, la production de porc en Chine a doublé entre 1990 et 2005. Aujourd'hui la surface totale des terres utilisées pour la riziculture dans les régions endémiques chinoises s'élève à 1 345 000 kilomètres² (km), ce qui correspond à une augmentation de 22% au cours des 40 dernières années. Pendant cette même période la production de riz est passée de 226 millions à 529 millions de tonnes (+134%) (Erlanger *et al.*, 2009).

Le nombre de personnes vivant à proximité de terrains irrigués représente la fraction de la population qui est potentiellement la plus à risque de contracter l'EJ. Les plus grandes augmentations de la surface des terres irriguées qui ont eu lieu au cours des 15 dernières années ont été observées au Cambodge (+30%) et en Birmanie (+47%) (voir tableau 3). Les

plus grandes augmentations dans la production porcine sont observées en Birmanie (+381%), au Vietnam (+147%) et en Chine (+87%). Au contraire, la production de porc a diminué en Malaisie (-47%), en Corée du Nord (-35%) et au Japon (-23%). Même si la riziculture irriguée et la production de porc sont des facteurs clés de la transmission du VEJ, les données brutes ne sont pas suffisantes pour expliquer les interactions complexes qui existent entre les différents facteurs qui déterminent l'importance de la maladie. Il est cependant clair que là où la production porcine et la culture de riz se chevauchent, la transmission du VEJ est plus élevée que dans les régions où ces deux activités sont séparées dans l'espace (Erlanger *et al.*, 2009).

Tableau 3 : Évolution de la surface des rizières et de la production porcine dans les pays où sévit l'EJ entre 1990 et 2005 (Erlanger *et al.*, 2009).

Pays	Nombre de personnes vivant à proximité de terrains agricoles irrigués	Surface des rizières (1990)	Surface des rizières (2005)	% de changement dans la surface des rizières	% de changement dans la production porcine
Australie	NA	NA	NA	NA	NA
Bangladesh	116 600 000	10 435	10 524	+1	NA
Cambodge	1 426 000	1 855	2 415	+30	+46
Chine	22 019 000	33 519	29 087	-13	+87
Inde	107 785 000	42 687	41 907	-2	-8
Indonésie	7 169 000	10 502	11 802	+12	-13
Japon	1 947 000	2 074	1 706	-18	-23
Corée du Nord	414 000	600	590	-2	-35
Corée du Sud	921 000	1 244	980	-21	+69
Laos	164 000	NA	NA	NA	+21
Malaisie	181 000	681	676	-1	-47
Birmanie	3 120 000	4 760	7 008	+47	+381
Népal	554 000	1 455	1 542	+6	+12
Papouasie Nouvelle Guinée	110	NA	NA	NA	NA
Pakistan	513 000	2 113	2 621	+24	NA
Philippines	12 200 000	3 319	4 200	+27	+18
Singapour	0	0	0	0	NA
Sri Lanka	2 232 000	828	915	+10	+21
Thaïlande	8 330 000	8 792	10 042	+14	+80
Vietnam	18 648 000	6 043	7 329	+21	+147

NA = donnée non disponible

Les estimations de cette étude ont cependant leur limite. En effet, les porcs ne sont pas présents dans toutes les régions rurales où l'agriculture irriguée est développée. De plus, la maladie touche surtout les enfants âgés de moins de 15 ans, qui représentent environ un tiers de la population rurale asiatique. Enfin, il est impossible de dresser la carte des populations vivant à proximité de terrains irrigués dans les régions où l'EJ n'est pas endémique partout et très peu de données sont disponibles concernant le taux d'immunisation des populations rurales (Keiser *et al.*, 2005).

b. Impact du réchauffement climatique sur les populations vectorielles

L'impact éventuel des changements climatiques sur l'EJ doit encore être étudié. Ils pourraient non seulement augmenter la prolifération des vecteurs et leur longévité mais également influencer indirectement les schémas des pratiques agricoles. Les zones caractérisées par une culture de riz irriguée développée risquent de devenir plus arides dans le futur, ce qui rendrait l'impact des inondations plus dramatiques car elles peuvent être à l'origine d'épidémies d'EJ. Les vecteurs qui transmettent le VEJ se nourrissent préférentiellement chez les oiseaux et les grands mammifères comme le porc plutôt que chez l'Homme. Généralement, les très fortes précipitations après une période de sécheresse déclenchent des épidémies si elles créent des situations où les vecteurs prolifèrent rapidement et se nourrissent donc beaucoup chez l'Homme. Il a en effet été montré au Sri Lanka que les épidémies d'EJ ont lieu lorsque les vecteurs se multiplient très rapidement et à un niveau élevé car cela augmente considérablement le nombre de repas sanguins effectués sur l'Homme. Ces situations sont souvent le résultat de conditions climatiques extrêmes. Les changements climatiques pourraient également influencer la migration des oiseaux, qui pourraient ainsi introduire l'EJ dans de nouvelles zones géographiques. Cependant, nous avons encore très peu de connaissances sur ces questions. Des études plus précises concernant la dynamique des populations vectorielles seraient enfin très utiles pour prévoir et modéliser les épidémies (Erlanger *et al.*, 2009).

c. Transport des moustiques et mouvements des oiseaux migrateurs

Le transport accidentel de vecteurs infectés et les mouvements humains ne semblent pas jouer un rôle majeur, mais ils pourraient cependant être impliqués dans la propagation du virus. Il a en effet été suggéré que le mouvement des troupes japonaises durant la seconde guerre mondiale aurait introduit le VEJ dans de nouveaux territoires en Asie du Sud-Est (Van den Hurk *et al.*, 2009).

La propagation du virus en Inde, au Pakistan et au Népal, où l'élevage de porc est limité, pourrait refléter un rôle croissant des oiseaux aquatiques, et notamment de leurs migrations, dans l'extension géographique de l'EJ. Les facteurs à l'origine de la propagation du virus à Katmandu demeurent cependant obscurs (Weaver et Reisen, 2010).

L'introduction du VEJ dans le Détriot de Torres s'est probablement effectuée par le biais des oiseaux migrateurs. Ceux-ci ont voyagé depuis l'Indonésie jusqu'en Nouvelle-Guinée avant d'atteindre les îles du Détriot de Torres, où des cycles épidémiologiques moustiques-oiseaux et moustiques-porcs se sont ensuite établis. La propagation du VEJ depuis la Papouasie-Nouvelle Guinée ou le Détriot de Torres au nord du continent australien s'est ensuite effectuée *via* le mouvement de moustiques infectés, transportés par des vents cycloniques. Le rôle du vent dans la propagation du VEJ est également illustré chaque année par l'arrivée en Chine et au Japon de moustiques *C. tritaeniorhynchus* infectés (Misra et Kalita, 2010).

Le VEJ est apparu il y a plus de 10 ans en Australie et ne s'y est *a priori* pas établi ni propagé au-delà du nord du Cap York. La crainte était à l'époque que le VEJ se propage en Australie de la même façon que le virus West-Nile (VWN) s'était propagé aux Etats-Unis

(USA). Dans les îles du Détrict de Torres, le VEJ a été isolé de façon répétée chez les moustiques et il y a eu une séroconversion très rapide et généralisée des porcs lors de son introduction. À l'inverse, dans la Péninsule du Cap York, moins de porcs sont élevés dans les communes et il y a eu une séroconversion asynchrone de ces porcs pendant les deux incursions du VEJ en 1998 et 2004. Le *pool* d'hôtes disponibles y était donc limité. Enfin, à part le seul cas humain autochtone d'EJ survenu dans la Péninsule du Cap York, il n'existe aucune trace sérologique d'infection par le VEJ chez l'Homme, d'après les études menées en 1998 suite à l'épidémie ayant affecté 1092 individus provenant de 7 communes. De plus, aucune activité du VEJ n'a été détectée parmi les porcs sentinelles élevés sur le territoire australien dans les années qui ont suivi les incursions du virus dans la Péninsule du Cap York. Même s'il est possible qu'une certaine transmission du VEJ soit maintenue de manière énigmatique et focale dans la Péninsule du Cap York, le virus n'est certainement pas devenu un problème de santé publique sur le continent australien et le VEJ n'a donc pour l'instant pas réussi à s'établir sur ce continent. De plus, des résultats d'études suggèrent que la lignée de *C. annulirostris* la plus répandue à travers le continent australien serait un vecteur plutôt inefficace du VEJ de génotype I. La présence d'hôtes alternatifs minimiseraient également le nombre de repas sanguins de *C. sitiens* chez les porcs. En effet ces moustiques se nourrissent préférentiellement sur certains wallabys (*Macropus agilis*) qui sont très abondants dans le Cap York, mais qui n'existent pas dans les îles du Détrict de Torres. De plus, les wallabys agiles inoculés expérimentalement avec le VEJ n'ont pas développé de virémie. Si ces derniers ne sont pas des hôtes relais efficaces du VEJ, alors le fait que les moustiques *Culex* se nourrissent préférentiellement chez cette espèce pourrait freiner efficacement la transmission du virus et prévenir le maintien de celui-ci. Le VEJ s'est donc propagé au nord de l'Australie mais il ne s'y est pas établi, en l'absence de constitution d'un cycle de transmission naturelle (Van den Hurk *et al.*, 2009).

Des études ont enfin montré que des vents, avec une vitesse suffisante et une direction adéquate, permettent de transporter chaque année les moustiques de Nouvelle Guinée aux îles du Détrict de Torres. En revanche, les vents permettant le transport des moustiques jusqu'à la Péninsule du Cap York se formeraient beaucoup plus rarement. La rareté des incursions d'EJ au Cap York indique bien qu'il s'agit d'un évènement épisodique et rare. Les simulations lient les épisodes de 1995 et 1998 à des systèmes de pression atmosphérique basse à l'ouest du Cap York qui auraient favorisé les vents provenant du nord (Ritchie et Rochester, 2001).

De nombreux facteurs interviennent donc dans la **propagation du VEJ** : **l'intensification de la riziculture, la croissance démographique et l'augmentation de la production porcine, le réchauffement climatique, les mouvements des oiseaux migrateurs et le transport des moustiques par le vent.**

III. Aspects cliniques

A. Chez l'Homme

1. Symptômes

a. Infections symptomatiques versus infections asymptomatiques et facteurs intervenant dans la gravité de la maladie

L'EJ est une **maladie inflammatoire aiguë** touchant le **système nerveux central** (SNC). Les manifestations cliniques vont d'un syndrome fébrile non spécifique accompagné de céphalées à une encéphalite aiguë. La plupart des infections par le VEJ sont cependant asymptomatiques. En moyenne, une personne infectée sur 200 développe une encéphalite, mais le ratio estimé infections symptomatiques/infections asymptomatiques varie de un cas pour 25 à un cas pour 1000 selon les études et les régions (voir tableau 4). Cette variation dépend de nombreux facteurs liés au virus et aux hôtes, et de l'endémicité de l'infection. Les facteurs liés au virus incluent le taux de virémie et la neuro-virulence. L'inoculation d'une plus grande quantité de virus à l'Homme, résultant des titres viraux plus élevés dans la salive de certains moustiques, pourrait augmenter le risque de développement d'une encéphalite. Si le virus est directement inoculé dans un vaisseau sanguin lors de la piqûre, il pourrait se propager plus rapidement au SNC que quand il est inoculé dans le tissu sous-cutané. Les facteurs liés à l'hôte incluent l'âge du patient, son état de santé en général, l'existence d'une immunité et le patrimoine génétique de l'individu (Misra et Kalita, 2010 ; Haddad *et al.*, 2013).

Tableau 4 : Ratio cas symptomatiques/cas asymptomatiques d'infection par le VEJ obtenu dans différentes études (d'après Misra et Kalita, 2010).

Étude et auteurs	Pays	Population étudiée	Cas symptomatiques/cas asymptomatiques
Halstead et Grosz (1962)	Corée du Sud	Militaires américains	1:25
Grossman <i>et al.</i> (1973)	Thaïlande	Habitants de Chiangmai	1:300
Benenson <i>et al.</i> (1975)	Thaïlande	Militaires américains	1:63
Chakraborty <i>et al.</i> (1980)	Inde	Villageois de l'ouest du Bengal	1:113-1:387
Huang (1982)	Chine	Habitants de Pékin	1:1000

b. Description des formes symptomatiques

La période d'incubation dure de 5 à 15 jours. Chez les cas symptomatiques, l'EJ entraîne un syndrome fébrile non spécifique, une méningite aseptique ou une encéphalite.

La progression de la maladie peut être classée en **trois phases distinctes** (Misra et Kalita, 2010 ; Unni *et al.*, 2011) :

- **une phase prodromique avant la manifestation de l'atteinte du SNC** : durant 2 à 4 jours, les patients présentent des symptômes peu spécifiques comme des maux de tête, une hyperthermie, des myalgies et des raideurs musculaires. Des troubles gastro-intestinaux peuvent être observés, notamment chez les enfants, et incluent des nausées, des vomissements et une douleur abdominale diffuse.

- **une phase encéphalitique** : le syndrome encéphalitique est caractérisé par des anomalies comportementales, une altération des sens, des convulsions, des signes d'atteinte cérébelleuse et des troubles moteurs qui se traduisent par une hémiplégie ou une tétraplégie. Les bras sont souvent plus atteints que les jambes. Chez les patients présentant des formes très sévères, il est possible d'observer des signes de décérébration (rigidité du corps). Les symptômes liés à l'inflammation des méninges sont une raideur au niveau du cou et parfois le signe de Kernig (douleur vive des lombes et des cuisses, provoquée par la mise en extension des jambes sur les cuisses fléchies sur le bassin). L'atteinte des nerfs crâniens est assez rare, même si une vision floue, une perte de la vue et une diplopie (vision dédoublée alors qu'un seul et unique objet est présent) ont déjà été rapportés. Chez certains patients, en particulier chez les adultes et les adolescents, un comportement anormal peut parfois être la seule manifestation de la maladie et l'EJ peut donc être confondue avec une maladie psychiatrique. Les patients atteints de formes très sévères peuvent présenter une paralysie respiratoire, et nécessitent alors une ventilation artificielle.

Durant cette étape, un certain nombre de manifestations méritent que l'on s'y attarde:

* **Crises convulsives** : durant la phase aiguë de l'encéphalite, 6,7 à 67,2% des patients présentent des convulsions. Elles peuvent être focales ou secondairement généralisées et sont rarement associées à un *status epilepticus*. Les convulsions ont lieu plus fréquemment chez les enfants (85%) que chez les adultes (10%). La coexistence de neuro-cysticercose, rapportée en Inde et en Chine, pourrait jouer un rôle dans la survenue des crises convulsives lors de l'EJ.

* **Paralysie flasque aiguë** : l'EJ correspond en réalité à une encéphalomyélite. Les patients peuvent donc présenter divers signes d'atteinte focale des motoneurones périphériques, qui peuvent se traduire de manière subtile (par une perte focale des réflexes) à sévère (par une tétraplégie flasque suivie d'une atrophie musculaire) (voir figure 15). Une faiblesse aiguë flasque a été rapportée chez 5 à 20% des malades. Une infection antérieure ou récente par le VEJ a été rapportée comme étant un facteur favorisant le développement d'un syndrome de Guillain Barré dans les régions où l'EJ est endémique.

- **une phase tardive de convalescence** à l'issue de laquelle le patient récupère complètement ou présente des séquelles neurologiques : une grande variété de **troubles des mouvements** peut être alors observée chez 20 à 60% des patients. Ils surviennent surtout lorsque le patient sort du coma. Deux groupes majeurs de troubles des mouvements ont été décrits : un **syndrome Parkinsonien** transitoire caractérisé par une diminution de la fréquence de clignement des paupières, une rigidité accompagnée ou non de tremblements, une akinésie (impossibilité ou difficulté à exécuter des mouvements musculaires volontaires) ou une aboulie (disparition de la volonté, avec ralentissement de l'activité intellectuelle et physique) et des **dystonies** (contraction involontaire et douloureuse figeant tout ou partie du corps dans une position anormale) (voir figures 16 et 17). Une grande variété de dystonies oro-faciales, axiales ou impliquant les membres ont été rapportées. Les dystonies se superposent habituellement aux manifestations du syndrome Parkinsonien. Dans une étude réalisée sur 50 patients, 35 d'entre eux présentaient des troubles des mouvements, 16 présentaient uniquement un syndrome parkinsonien et 19 avaient également des dystonies. Dans de rares cas, les dystonies sont très sévères et se traduisent par un opisthotonus et un rétrocolis (variété de torticolis avec déviation spasmodique de la tête et du cou vers l'arrière), chaque épisode durant 2 à 3 minutes et ayant lieu 20 à 30 fois par jour. Les spasmes dystoniques peuvent entraîner de la fièvre, une tachycardie, de la transpiration,

une forte fatigue et des difficultés à se nourrir et à respirer, ce qui nécessite donc des soins intensifs. L'état de santé de la plupart de ces patients s'améliore cependant au bout de quelques mois.

Des avortements ont enfin été décrits chez des femmes enceintes. Dans une étude menée en Inde, 4 des 9 femmes enceintes infectées ont avorté et le virus a été isolé chez les quatre fœtus, ce qui suggère qu'une transmission intra-utérine du VEJ est possible (Fischer *et al.*, 2010).

Figure 15 : Atrophie musculaire sévère chez un patient atteint d'EJ (Misra et Kalita, 2010).



Figure 16 : (A) Patient âgé de 15 ans et présentant des dystonies sévères du cou, du tronc et des membres après 1 mois d'EJ. **(B)** Même patient 6 ans plus tard : ses dystonies se sont en grande partie améliorées et il est maintenant indépendant pour toutes les activités de la vie quotidienne (Misra et Kalita, 2010).



Figure 17 : Enfant présentant un rétrocolis et une dystonie sévère des bras (Misra et Kalita, 2010).



c. Pronostic et séquelles

La létalité se situe **entre 5 et 40%** mais peut atteindre jusqu'à 60% pour les formes graves. De plus, 30 à 50% des sujets guéris conservent des **séquelles neurologiques** parfois sévères (Barboza *et al.*, 2008). La mort survient le plus souvent à l'issue des complications respiratoires, des convulsions ou du coma. Les séquelles incluent des anomalies comportementales, des troubles cognitifs, des convulsions et une variété de troubles des mouvements. La maladie a donc de grandes **conséquences** à la fois **sociales et financières**, en particulier dans les pays en développement. Les facteurs associés à un faible pronostic sont les extrêmes d'âge, une fièvre élevée, un coma profond, une hypotonie, des crises convulsives, une augmentation de la pression intracrânienne et un taux bas d'immuno-globulines (Ig) G et d'IgM contre le VEJ (Misra et Kalita, 2010).

La plupart des cas sont **asymptomatiques**. Les cas symptomatiques sont caractérisés par une évolution en **trois phases** : une **phase prodromique**, une **phase encéphalitique** marquée par une atteinte du SNC et une **phase tardive** de convalescence durant laquelle de nombreux troubles des mouvements peuvent être observés. La létalité est élevée et de nombreuses personnes conservent des séquelles neurologiques parfois sévères.

2. Lésions

Les lésions macroscopiques observées dans l'encéphale incluent un œdème cérébral et une congestion des leptoméninges. Même si la plupart des lésions sont retrouvées au niveau du SNC, des modifications inflammatoires du myocarde et des poumons ainsi qu'une hyperplasie des cellules réticulaires de la rate, du foie et des nœuds lymphatiques ont également été décrites. Les lésions histopathologiques sont généralement restreintes à la substance grise. Le thalamus, le cortex cérébral, le cervelet, les noyaux gris centraux et la corne antérieure de la moelle épinière sont les structures les plus touchées. Les lésions qui peuvent être observées incluent une prolifération de la microglie avec la formation de nodules microgliaux, la présence de zones de nécrose, une dégénérescence des neurones et des figures de phagocytose des cellules nerveuses. Des antigènes viraux peuvent être observés au niveau des neurones morts ou dégénérés par immunohistochimie. Enfin, une

co-infection par le VEJ et par *Tenia solium*, avec neuro-cysticercose, a été décrite dans plusieurs rapports d'autopsie, particulièrement en Inde (Misra et Kalita, 2010 ; Unni *et al.*, 2011).

B. Chez le porc

L'EJ entraîne des conséquences économiques importantes en élevage porcin car elle provoque une baisse des performances de reproduction : on peut alors observer une augmentation du taux de mortalité et du nombre de morts nés ainsi que des avortements. Les maladies incluses dans le diagnostic différentiel sont donc : la maladie à virus Nipah, la maladie d'Aujesky, la brucellose porcine, le syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (SDRP), la peste porcine classique et la parvovirose porcine (Platt et Joo, 2006).

Chez la **truite**, l'EJ entraîne une maladie de la reproduction et se manifeste par des avortements et des mises-bas anormales. Les portées des truites infectées comportent alors un nombre inhabituel de mort-nés, de fœtus momifiés et de porcelets faibles. De plus, des malformations congénitales peuvent être observées dans certaines portées, comme une hydrocéphalie, une hypoplasie cérébelleuse et une hypomyélinogenèse de la moelle épinière ainsi qu'un œdème sous-cutané. Des porcelets normaux peuvent également être présents dans les portées. La diminution des performances de reproduction est observée chez les truites non immunisées qui sont infectées avant le 60-70^{ème} jour de gestation. Une infection qui aurait lieu plus tardivement au cours de la gestation ne semble pas affecter les porcelets de manière significative (Platt et Joo, 2006 ; OIE, 2013).

La maladie est généralement subclinique chez les truites non gestantes, mais une anorexie transitoire ou une atteinte fébrile légère peuvent parfois être observées. L'EJ semble provoquer une infertilité chez certains **verrats**. Des chercheurs ont en effet isolé le VEJ dans les testicules d'un verrat présentant une orchite. Ogasa *et al.* en 1977 ont montré que l'infection de verrats pouvait entraîner un œdème et une congestion des testicules, une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux dans le sperme, et une diminution de la motilité des spermatozoïdes. Ces modifications n'étaient cependant que temporaires et la plupart des verrats ont récupéré complètement. L'infection naturelle des porcs entraîne une immunité de longue durée et le taux de mortalité est proche de 0% chez les porcs adultes (Platt et Joo, 2006 ; OIE, 2013).

Le VEJ ne semble pas provoquer de symptômes chez les **porcelets**. Des chercheurs ont cependant observé une méningo-encéphalite non suppurée chez des porcelets atteints d'un syndrome de dépréssissement qui serait dû au VEJ. Par la suite, d'autres chercheurs ont injecté le virus à des porcelets âgés de 3 semaines, et ceux-ci ont développé une hyperthermie (40-41°C), une dépression, et des tremblements du train arrière. Une nécrose neuronale ainsi qu'une encéphalite non suppurée ont alors pu être observés (Platt et Joo, 2006).

Chez les porcs, le VEJ touche principalement les truites, et peut entraîner une **baisse des performances de reproduction** (avortements, augmentation du taux de mortalité et du nombre de mort-nés).

C. Pathogénie de l'infection

Il n'y aurait aucune différence de virulence entre les différents génotypes du VEJ (Beasley *et al.*, 2008). La plupart des données disponibles concernant la pathogénie de l'infection par le VEJ ont été obtenues à partir d'études *in vitro* et de modèles animaux, notamment la souris et le hamster (Unni *et al.*, 2011).

La transmission du VEJ se fait uniquement par pique de moustique vecteur. La réplication virale s'effectue d'abord localement à proximité du lieu d'entrée du virus, au niveau du derme, dans les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans, ainsi qu'au niveau des nœuds lymphatiques régionaux qui drainent la région de la pique. Il s'ensuit une virémie primaire. Il y a secondairement une dissémination des virions et d'autres réplications virales dans les tissus périphériques conduisant à une augmentation de la virémie. Le virus atteint ensuite le **SNC par voie hématogène** (Dumas, 2013).

Le **mécanisme d'entrée du virus dans le SNC** demeure encore mal compris. L'invasion du SNC aurait lieu *via* un transfert passif du VEJ à travers les cellules de l'endothélium vasculaire. Une étude a en effet montré que les virions liés à la surface des cellules endothéliales sont internalisés et transportés par **transcytose** à l'intérieur de vésicules d'endocytose jusqu'au pôle opposé des cellules. La réplication éventuelle du VEJ dans les cellules endothéliales est toujours débattue actuellement. Cependant, la formation d'une brèche dans la barrière hémato-encéphalique (BHE) a bien lieu lors de l'infection. En traversant la BHE, les flavivirus peuvent en effet endommager les cellules endothéliales et donc entraîner indirectement ou directement une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cela augmenterait alors la possibilité d'entrée du virus *via* des **leucocytes infectés** (mécanisme du cheval de Troie) (King *et al.*, 2007 ; Unni *et al.*, 2011).

Des études récentes ont révélé que les **astrocytes** et les **cellules de la microglie** peuvent être infectés par le VEJ. De plus, leur activation est une caractéristique histologique fréquemment observée à la fois chez les humains et les animaux. Les astrocytes contribuent à former le BHE et jouent de multiples rôles dans le SNC. Ils maintiennent l'homéostasie en stockant l'énergie sous forme de glycogène et produisent des enzymes avec des activités de détoxicification. Les cellules de la microglie sont les macrophages du SNC, et serviraient de « cellules niches » du virus. Leur activation pourrait jouer un rôle important dans la mort neuronale car elles synthétisent de nombreux médiateurs de l'inflammation. Une infection latente a été rapportée dans les cellules mononucléaires isolées dans le sang périphérique de personnes infectées et une infection persistante du SNC a été décrite chez environ 5% des survivants. Des études plus poussées sont cependant nécessaires pour confirmer ces informations (Unni *et al.*, 2011).

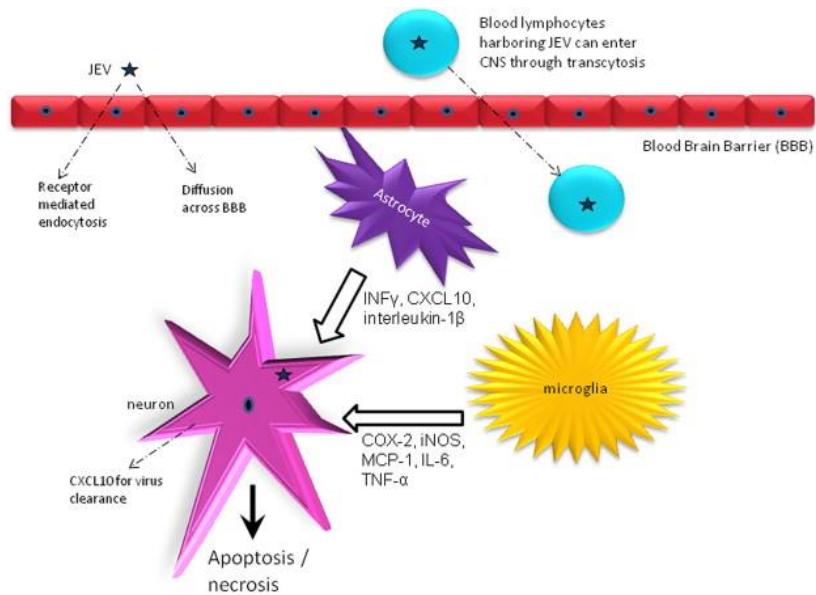
Le VEJ entraîne la **mort cellulaire** de deux façons : de façon **directe**, lorsque la multiplication virale dans des neurones provoque la mort cellulaire par apoptose, et de façon **indirecte**, lorsque la réponse inflammatoire induite par le virus déclenche une production massive de cytokines, qui à leur tour entraînent la mort des neurones. Nous ne savons pas si la mort des neurones infectés peut induire la mort des cellules voisines non infectées. L'élément clé de la mort cellulaire indirecte est l'activation des cellules de la microglie, qui sécrètent alors de façon massive des **cytokines proinflammatoires** comme l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), la Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP1), la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et la Nitric oxide synthase (iNOS). La mort

des neurones serait plus souvent due aux cytokines libérées par les cellules de la microglie qu'à l'infection par le VEJ en elle-même (Ghosh et Basu, 2009 ; Unni *et al.*, 2011).

Les différentes régions de l'encéphale expriment des taux variables de cytokines pro-inflammatoires. L'hippocampe, région associée à la mémoire et à l'apprentissage présente les taux les plus élevés de ces cytokines, ce qui pourrait expliquer les séquelles neurologiques observées chez les survivants. Des taux élevés de TNF α dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients seraient corrélés avec une plus grande létalité. Les cellules souches neuronales infectées sécrètent de l'IFN γ et de l'IL6 qui activent la microglie et les astrocytes. Elles produisent également du TNF α et du MCP1, qui stimulent la synthèse de molécules d'adhérence cellulaire par les cellules endothéliales de la BHE et aident à recruter des monocytes et des lymphocytes T activés dans le SNC. Les cytokines jouent donc un rôle majeur dans la neurotoxicité du VEJ. Le taux d'IFN γ serait inversement associé à la sévérité des séquelles neurologiques. La synthèse des chémokines RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted), IP10 (IFN γ -inducible protein 10, également dénommée CXCL10) et de l'IL-8 est également induite lors de l'infection par le VEJ. La production d'IP10 par les astrocytes est stimulée par l'IFN γ et augmente progressivement dans le cerveau durant l'infection. Même si l'IP10 est produite comme réponse antivirale protectrice, elle peut provoquer indirectement la mort neuronale en entraînant une inflammation excessive et une gliose réactionnelle. La production du facteur RANTES par les astrocytes et les cellules de la microglie contribue à recruter des cellules immunitaires. Des niveaux élevés d'IL-8 seraient associées à une plus grande sévérité des symptômes et une plus grande létalité (voir figure 18) (Unni *et al.*, 2011). Bien que le **monoxyde d'azote** (NO) joue un rôle majeur dans l'inflammation durant l'infection, c'est également un agent antimicrobien important et des études ont montré qu'il inhibe la synthèse d'ARN et de protéines virales, ainsi que la libération des particules virales par les cellules infectées. Ainsi, le NO pourrait jouer un rôle crucial dans l'immunité innée de l'hôte et dans sa capacité à limiter les premières étapes de l'infection dans le SNC. Cependant, la dérégulation de la sécrétion de NO peut également entraîner un effet toxique et contribuer ainsi à la pathogénie de la maladie. Son rôle demeure par conséquent discuté à l'heure actuelle (Ghosh et Basu, 2009).

Le tropisme viral pour les **neurones immatures** a été rapporté dans de nombreux modèles expérimentaux et les neurones matures seraient plus résistants à l'apoptose induite par le VEJ. L'infection des cellules souches neuronales par le VEJ diminuerait grandement leurs propriétés prolifératives, ainsi que leurs capacités de réparation et de régénération des neurones endommagés, ce qui contribuerait aux séquelles neurologiques chez les personnes survivant à l'infection (Unni *et al.*, 2011).

Figure 18 : Mécanismes neuropathogéniques lors de l'infection par le VEJ (Unni *et al.*, 2011).



Légende : JEV = VEJ ; BBB = BHE (Blood-brain barrier). Le VEJ pénétrerait dans le SNC en diffusant à travers la BHE, par endocytose médiée par la liaison du virus à des récepteurs cellulaires, ou *via* le mécanisme du cheval de Troie, où des lymphocytes T transportant le virus permettraient son entrée. Les neurones peuvent mourir directement par apoptose à cause de l'infection virale ou indirectement du fait de la production par les astrocytes et les cellules de la microglie de cytokines proinflammatoires qui provoquent leur mort. Les neurones produisent du CXCL10 (ou IP10) impliqué dans la clairance virale (Unni *et al.*, 2011).

Certains **facteurs fragilisant la BHE** comme une méningite, une artériosclérose, une blessure au niveau de la tête ou une neuro-cysticercose pourraient augmenter le risque de neuro-invasion et de neuro-dissémination du VEJ. De nombreuses études ont en effet montré que l'EJ était plus sévère chez les patients également atteints de neuro-cysticercose (Misra et Kalita, 2010).

Réponse immunitaire humorale chez l'Homme : À la suite d'une infection par le VEJ, une réponse immunitaire à médiation humorale puissante se développe rapidement. Elle est importante pour contrôler l'infection virale et la dissémination des virions. Les virus libres sont habituellement éliminés par des anticorps neutralisant l'infectivité des virus et par phagocytose. D'après une référence déjà ancienne citée par Unni *et al.* (2011) (Griffin (1995)), lorsque les neurones sont infectés, les anticorps agiraient à leur surface pour limiter la réplication virale intracellulaire afin que les neurones suivent une voie non cytolytique. Les mécanismes n'ont cependant pas encore été élucidés. La glycoprotéine E est la cible majeure des anticorps neutralisants. Lors de l'infection, la plupart des patients produisent des IgM retrouvés à la fois dans le sérum et le LCR. Les IgM peuvent être détectés dans le LCR dès le lendemain de l'apparition des premiers symptômes, mais pas avant 9 à 10 jours dans le sérum (Unni *et al.*, 2011). Chez les patients qui survivent à l'infection, un switch isotypique a lieu, le taux d'IgM diminue progressivement et le taux d'IgG augmente. Trente jours après le début de l'infection, la plupart des patients ont ainsi des IgG contre le VEJ dans leur sérum. Durant les infections asymptomatiques, on peut également observer une augmentation du taux d'IgM dans le sérum, mais pas dans le LCR (Misra et Kalita, 2010).

Réponse immunitaire cellulaire chez l'Homme : L'immunité cellulaire est également un important mécanisme de protection contre les infections par les *Flavivirus*. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) CD8+ semblent être le premier mécanisme d'élimination des cellules infectées *via* la reconnaissance des antigènes du CMH de classe I. Or, les neurones n'expriment pas les protéines du CMH de classe I et II. Ainsi les CTL ne peuvent reconnaître directement les neurones infectés par le VEJ. La protéine NS3 susciterait cependant une réponse immunitaire cellulaire des lymphocytes T CD4+ et CD8+. La présence de lymphocytes T mémoires spécifiques de la protéine NS3 a en effet été rapportée chez la majorité des personnes vivant dans les régions endémiques (Unni *et al.*, 2011).

Pathogénie de l'infection chez le porc à l'origine des avortements : La réPLICATION virale au niveau des tissus périphériques provoque une seconde virémie, qui aurait lieu chez le porc environ 1 à 2 jours après l'infection. C'est durant cette seconde virémie qu'une infection transplacentaire peut avoir lieu chez les truies gestantes, et que le virus peut atteindre le fœtus environ 7 jours après l'infection. L'association de porcelets normaux, de porcelets faibles, de mort-nés et de fœtus momifiés de différentes tailles dans des lots contaminés indiquent qu'une infection séquentielle des fœtus a lieu *in utero*. On ne sait pas encore s'il existe une relation entre le niveau de la virémie et l'infection transplacentaire. Une étude menée par Fujisaki *et al* en 1982 avec le modèle murin a montré que l'infection transplacentaire dépendait du degré de développement du placenta et des tissus fœtaux et non du degré de virémie (Platt et Joo, 2006).

IV. Diagnostic de la maladie

A. Chez l'Homme

Le **diagnostic de l'EJ** repose selon le stade d'évolution de la maladie sur l'identification du virus et/ou sur la recherche des anticorps.

Sérologie : Actuellement, la méthode de diagnostic la plus fiable et la plus fréquemment utilisée chez l'Homme consiste à rechercher dans le LCR ou le sérum des anticorps de classe IgM par la méthode **ELISA** (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) **de capture d'IgM**. La technique appliquée à la mise en évidence d'IgM contre le VEJ dans le LCR a une sensibilité et une spécificité de 90% pour le diagnostic de l'EJ. Des anticorps peuvent être détectés dans le LCR 4 jours après le début des symptômes, et dans le sérum 7 jours après le début de la maladie. Le test ELISA rapide de capture d'IgM (JEV Chex) est reconnu comme étant très simple d'utilisation et comme présentant une sensibilité semblable à celle du test ELISA conventionnel. Ce test détecte les IgM spécifiquement dirigés contre le VEJ chez environ 75% des patients dans les quelques jours suivant le début des symptômes et chez 95% des patients une semaine après le début de la maladie. Les résultats des tests sérologiques peuvent cependant ne pas être fiables car il existe de nombreuses réactions croisées entre le VEJ et les autres flavivirus (notamment VWN et de la Dengue) (Misra et Kalita, 2010).

Identification virale : L'amplification du génome viral grâce à la **RT-PCR** (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, technique de diagnostic moléculaire) est la méthode la plus sensible et la plus spécifique. Elle permet de détecter l'ARN du VEJ dans le

LCR des malades, peut être transportée sur le terrain et est moins coûteuse que le diagnostic sérologique. Elle permet d'établir un diagnostic de certitude si elle est associée à un séquençage, et permet également de faire un diagnostic précoce à condition d'effectuer les prélèvements au moment de la virémie. Le diagnostic peut aussi se faire par **isolement du virus** dans des lignées cellulaires, à partir de sérum ou de LCR. Cependant, celui-ci est très difficile à réaliser car la virémie reste basse et de courte durée chez l'Homme. De plus, la technique est coûteuse et les résultats ne sont pas immédiats. Le taux de réussite de l'isolement viral est enfin habituellement bas probablement à cause de l'instabilité du virus et de la présence d'anticorps chez les sujets infectés (Misra et Kalita, 2010 ; Dumas, 2013).

L'isolement du virus, la RT-PCR et la détection d'antigènes viraux donnent de meilleurs résultats au début de l'apparition des symptômes et permettent donc un diagnostic rapide et précoce de l'EJ, alors que les tests sérologiques ont plus de chance d'être positifs aux stades un peu plus avancés de la maladie (Misra et Kalita, 2010).

B. Chez le porc

Le diagnostic de certitude chez le porc est établi après isolement et identification du VEJ chez des fœtus, des mort-nés, des nouveau-nés et des jeunes porcelets (le virus peut en effet être isolé dans certains tissus comme le cerveau, le foie, la rate, les poumons et le placenta). L'infection par le VEJ peut également être confirmée par la détection d'antigènes viraux dans le placenta ou dans des tissus foetaux par immunohistochimie. La détection d'anticorps spécifiques du VEJ dans les fluides corporels de fœtus avortés et de porcelets nouveau-nés faibles par différentes méthodes comme l'inhibition de l'hémagglutination, le test ELISA et la séroneutralisation est également une méthode importante de diagnostic. Chez les sujets plus âgés, notamment en l'absence de signes cliniques, l'interprétation des résultats sérologiques doit être faite en prenant en compte les éventuels anticorps maternels et le passé vaccinal de l'individu. En effet, des anticorps maternels spécifiques du VEJ peuvent être détectés chez certains porcelets jusqu'à l'âge de 8 mois. Les IgM dirigés contre le VEJ apparaissent chez le porc 2 ou 3 jours après l'infection et persistent environ 2 semaines. L'interprétation des résultats sérologiques doit également prendre en compte une éventuelle exposition des porcs à d'autres flavivirus comme le VWN car il existe un fort taux de réactions sérologiques croisées. Enfin, la RT-PCR a récemment été développée et peut être utilisée chez le porc (Platt et Joo, 2006).

V. Moyens de lutte

A. Traitements de l'infection chez l'Homme

Il n'existe actuellement **pas de thérapie antivirale spécifique**. Le traitement de l'EJ est donc uniquement **symptomatique**. L'hyperthermie est contrôlée par des antipyrrétiques et des éponges froides, et les convulsions sont gérées avec la carbamazépine, et la phénytoïne. Les patients atteints de formes sévères peuvent parfois nécessiter des soins intensifs, et notamment une ventilation artificielle. La dexaméthasone a longtemps été utilisée pour diminuer la pression intracrânienne. Les dystonies sont traitées avec du clonazepam, du baclofen, de la tetrabenazine, de l'haloperidole et du trihexyphenidyl seuls

ou associés. Un programme de rééducation doit être mis en place le plus tôt possible et être poursuivi avec rigueur (Misra et Kalita, 2010).

De nouvelles molécules antivirales sont actuellement à l'étude. Les molécules qui ont donné des résultats prometteurs dans des études expérimentales sont l'IFN α , l'acide rosmarinique, la minocycline, l'arctigénine et la N-methylisatine- β thiosemicarbasonne (Misra et Kalita, 2010).

Des études sur la **minocycline**, un membre du groupe d'antibiotiques des tétracyclines, ont montré que celle-ci diminue *in vivo* de façon marquée l'apoptose neuronale, l'activation de la microglie, la synthèse de molécules pro-inflammatoires et le titre viral au 9^{ème} jour après l'infection. Des études sur un dérivé de la **N-methylisatine- β -thiosemicarbasonne** ont montré qu'il inhibait *in vitro* entièrement la réplication du VEJ (Ghosh et Basu, 2009).

Le traitement avec **l'IFN α** semble le plus prometteur. Il est synthétisé naturellement dans le LCR des patients infectés et a une efficacité *in vitro* contre le VEJ. Des résultats satisfaisants ont été observés lors de l'administration d'IFN α recombinant pendant un essai clinique réalisé chez plusieurs patients en Thaïlande. Cependant, lors d'un essai en double aveugle, aucune différence n'a été observée concernant l'issue de la maladie chez les 112 enfants vietnamiens ayant reçu le traitement, même si la mort était légèrement retardée.

L'acide rosmarinique pourrait également être un composé antiviral efficace, car il réduit la mortalité chez les souris en diminuant le taux de cytokines proinflammatoires produites et la charge virale.

Les effets de **l'arctigénine** ont enfin récemment été montrés *in vitro* et *in vivo*. Elle diminuerait la réplication virale dans le cerveau tout en diminuant la mort neuronale et la réponse inflammatoire secondaire résultant de l'activation des cellules microgliales (Saxena et Dhole, 2008).

B. Prophylaxie médicale

1. Chez l'Homme

L'immunisation de la population humaine est la méthode la plus efficace de lutte contre l'EJ. Il est cependant très difficile d'éradiquer l'EJ uniquement par la vaccination, car les humains sont des culs de sacs épidémiologiques (Ghosh et Basu, 2009).

Les premiers vaccins contre le VEJ ont été développés dès le début des années 1930. La diversité génétique entre les différents génotypes est suffisamment faible (voir *supra*) pour qu'en pratique, la plupart des souches utilisées pour la fabrication des vaccins stimulent une immunité croisée significative contre l'ensemble des génotypes du VEJ (Beasley *et al.*, 2008).

Jusqu'en 2005, il existait un protocole efficace utilisant la souche Nakayama propagée sur des encéphales de souris et inactivée dans du formol (**JE-VAX**), comprenant trois injections de primo-vaccination et un rappel tous les un à trois ans. Ce vaccin posait néanmoins des problèmes d'innocuité et a cessé d'être commercialisé (Dumas, 2013).

Le vaccin à virus inactivé **IXIARO**, contenant la souche SA 14-14-2 du VEJ inactivée et cultivée sur des cellules Vero, a été autorisé en Australie, aux USA et en Europe en 2009. Les deux doses de primovaccination sont administrées à 4 semaines d'intervalle. Un rappel est recommandé 1 à 2 ans après la primovaccination. Le vaccin est autorisé à partir de 17 ans aux USA et de 18 ans dans les autres pays (Unni *et al.*, 2011 ; Dumas, 2013).

Un autre **vaccin à virus inactivé** préparé sur cellules Vero a été homologué par les autorités japonaises en février 2009 et un vaccin analogue a été homologué en 2011. Ces deux vaccins utilisent la même souche de VEJ (Beijing-1) que le vaccin préparé sur encéphales de souris. Les essais cliniques ont montré que les vaccins étaient sans danger et immunogènes et que le taux de séroconversion dépassait 95%. Ils ne sont actuellement disponibles qu'au Japon (Unni *et al.*, 2011 ; Dumas, 2013).

Un **vaccin à virus vivant atténué** utilisant la **souche SA 14-14-2** du VEJ propagée sur des cellules rénales de hamster syrien est utilisé en Chine depuis 1988. Six changements dans les acides aminés de la protéine E et trois modifications dans la séquence génétique des protéines non structurales sont associés à la diminution de virulence. Ce vaccin est efficace, peu cher et présente peu d'effets secondaires. L'homologation de ce vaccin dans d'autres pays a été longue car c'était le premier vaccin utilisant des cellules rénales de hamster et il avait suscité des inquiétudes concernant ses méthodes de fabrication. Il a cependant récemment été autorisé en Inde, au Népal, au Sri Lanka et en Corée du Sud (Unni *et al.*, 2011 ; Dumas, 2013). À la suite de l'épidémie de 2005, le gouvernement indien a mis en place une campagne massive d'immunisation à l'aide d'une dose unique du vaccin SA 14-14-2. Le gouvernement Indien, en partenariat avec le laboratoire chinois qui fabrique le vaccin SA 14-14-2 a ainsi immunisé 9,3 millions d'enfants (Beasley *et al.*, 2008).

En 2004, un vaccin à **virus vivant atténué chimérique EJ-fièvre jaune** a été développé. Il utilise les séquences codant les glycoprotéines prM et E de la souche SA 14-14-2 du VEJ insérées dans le génome de la souche 17D YFV, souche vaccinale du virus de la fièvre jaune. Ce virus est cultivé sur des cellules Vero. Le vaccin prototype **Chimeri Vax-JE** a montré lors des essais cliniques une bonne innocuité et une bonne immunogénicité. Bien que le vaccin ait été développé à partir d'une souche de génotype III, il stimule la production d'anticorps neutralisants qui protègent vis-à-vis des autres génotypes du VEJ. Ce vaccin a été homologué en Australie et en Thaïlande où il est commercialisé depuis 2012. La primovaccination nécessite une dose unique, mais il reste à déterminer si des rappels sont nécessaires (voir tableau 5) (Unni *et al.*, 2011 ; Dumas, 2013).

Tableau 5 : Vaccins disponibles contre l'EJ (Unni *et al.*, 2011).

Vaccin	Compagnie
JE-VAX , virus de souche Nakayama inactivé et propagé sur encéphale de souris (homologué en 1954 au Japon mais plus commercialisé)	Biken
Vaccin IXIARO , souche SA 14-14-2 inactivée et cultivée sur cellules Vero	Intercell
Souche Beijing inactivée cultivée sur cellules Vero	Biken
Virus vivant atténué de souche SA 14-14-2 cultivé sur cellules rénales de hamster syrien	Chengdu Institute of Biological Sciences
ChimeriVax-JE , vivant, chimérique souche SA14-14-2/virus de la fièvre jaune	Acambis

Les nouvelles tentatives de développement de vaccins se focalisent sur la création de **vaccins à acide désoxyribonucléique (ADN)**. Des études réalisées sur les souris ont montré qu'un plasmide codant la protéine NS1 du VEJ protègerait 90% des souris après une infection par le VEJ. Une unique injection intramusculaire d'ADN comportant les séquences codant les protéines prM et E du VEJ protègerait également les souris de l'infection (Unni *et al.*, 2011).

Il n'y a pas de vaccin contre l'EJ homologué à l'heure actuelle par l'OMS. La vaccination des communautés rurales et pauvres représente toujours un grand défi et

demeure très limitée dans de nombreux pays à cause des coûts engendrés (Erlanger *et al.*, 2009). Il y a donc actuellement un besoin majeur de développer des vaccins au prix plus abordable, avec une innocuité et immunogénicité augmentées. De plus, des études supplémentaires pour déterminer l'innocuité des nouveaux vaccins chez certaines populations à risque, et pour évaluer leur compatibilité avec d'autres vaccins, sont nécessaires afin qu'ils puissent être incorporés dans les programmes d'immunisation nationaux (Beasley *et al.*, 2008).

2. Chez le porc

La vaccination des porcs serait également un bon moyen de lutte car elle permettrait de briser le cycle de transmission moustiques-cochons-hommes et de réduire l'amplification du virus (Ghosh et Basu, 2009). Des vaccins à virus vivant atténué et des vaccins à virus inactivés sont disponibles en Asie pour vacciner les porcs. Il est recommandé de vacciner les animaux à risque avant la saison des moustiques. Chez le porc, la vaccination prévient l'apparition de troubles de la reproduction et permet donc de réduire le nombre d'avortements et de morts nés, mais également de diminuer la virémie (Platt et Joo, 2006 ; Dumas, 2013).

Cette méthode de lutte est très peu utilisée à l'heure actuelle, en particulier dans les pays en développement car elle présente de nombreux inconvénients. En effet, le taux de renouvellement très rapide de la population porcine implique une vaccination annuelle des nouveaux porcelets nés, ce qui est très coûteux, et l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués est largement diminuée chez les jeunes porcelets à cause des anticorps d'origine maternelle. Les campagnes de vaccination sont par conséquent difficilement réalisables dans la plupart des pays touchés par l'EJ (Erlanger *et al.*, 2009).

3. Chez les oiseaux

L'infection des oiseaux, qui représentent le réservoir majeur du VEJ, ne peut pas être contrôlée par la vaccination (Misra et Kalita, 2010).

C. Méthodes de contrôle des populations vectorielles

La lutte anti-vectorielle passe par l'aménagement des territoires avec une diminution des niches écologiques favorables à l'établissement des moustiques. Elle passe également par la modification des pratiques agricoles et la mise en place de méthodes comme l'irrigation intermittente des rizières qui permet de réduire de manière significative la reproduction des moustiques. Enfin, l'utilisation d'insecticides, de larvicides et de méthodes sans conséquences néfastes pour l'environnement comme les vers de terre et les poissons se nourrissant des larves de moustiques sont aussi très utiles pour contrôler les populations vectorielles dans les régions rizicoles (Ghosh et Basu, 2009).

1. Mesures de contrôle environnementales

a. Utilisation de « l'irrigation intermittente »

Traditionnellement, les rizières sont inondées, ce qui fournit des conditions idéales pour la multiplication des moustiques vecteurs. La gestion des eaux d'irrigation permettant d'alterner l'assèchement et l'inondation des rizières nécessite la mise en place de canaux et de fossés d'irrigation. Cette méthode permet à la terre de sécher, ce qui empêche alors le développement des larves de moustiques en pupes (Keiser *et al.*, 2005).

Pour que le nombre de larves soit réduit de manière significative, l'irrigation intermittente doit être appliquée à grande échelle dans toutes les rizières au sein d'une même région géographique et durant l'intégralité de la saison de culture du riz car les vecteurs sont très dispersés dans l'espace. Cette méthode n'est donc réalisable que dans les endroits où les réserves en eau sont suffisantes et où leur contrôle est possible, et donc, par conséquent, là où la terre et les conditions climatiques le permettent. L'accroissement de la pénurie d'eau dans de nombreuses régions incite à mieux contrôler l'eau servant à l'irrigation et l'irrigation intermittente fait partie des méthodes permettant de réduire l'utilisation de l'eau (Keiser *et al.*, 2005 ; Erlanger *et al.*, 2009).

Ce système connaît cependant des limites car sa mise en place est risquée dans les zones où les ressources en eau menacent d'être insuffisantes pour réinonder les champs, et où les fermiers pensent que le fait de laisser les champs s'assécher risque de diminuer la production de riz. Quatre études ont rapporté les effets de l'irrigation intermittente sur la densité des populations vectorielles (voir tableau 6). Les résultats montrent que l'irrigation intermittente des rizières pourrait réduire considérablement la reproduction des vecteurs tout en permettant d'économiser l'eau. Cependant, même si cette méthode semble très prometteuse, elle nécessite des infrastructures adéquates et est par conséquent difficile à mettre en œuvre dans certaines régions (Keiser *et al.*, 2005 ; Erlanger *et al.*, 2009).

Tableau 6 : Effets de l'irrigation intermittente sur les larves de *C. tritaeniorhynchus* dans les rizières (d'après Keiser *et al.*, 2005).

Étude réalisée	Spécificité de l'irrigation intermittente	Effet sur les formes immatures de <i>Culex tritaeniorhynchus</i>	Effet sur les formes adultes de <i>Culex tritaeniorhynchus</i>	Effet sur la production de riz	Effets sur la consommation d'eau
Hanan, Chine (1988)	Intervalle d'irrigation : 5 jours	Diminution de 81 à 91%	Diminution de 55 à 70%	Augmentation de 14%	Diminution de 50%
Tamil-Nadu, Inde (1995)	Intervalle d'irrigation : 3 à 5 jours	Diminution de 75 à 88%	Non connue	Augmentation de 4%	Non connue
Kinryu, Japon (1993)	Intervalle d'irrigation : quelques jours	Diminution	Non connue	Non connue	Non connue
Tsu City, Japon (1995)	Assèchement à la mi-saison	Diminution des formes de quatrième stade de 14,3 à 48,2%	Non connue	Non connue	Non connue

b. Délocalisation des élevages porcins

Dans les pays où les porcs jouent un rôle d'hôte amplificateur majeur, une méthode de lutte contre l'EJ consisterait à **éloigner les élevages de porcs des habitations**. En effet, la présence d'un élevage de porcs favorise l'entretien du cycle viral. Or, la transmission du virus étant favorisée par la fréquence des rencontres entre hôtes et vecteurs infectés, cela augmente le risque d'infection pour l'Homme. Cependant, cela est difficile à mettre en place dans les régions rurales car il est de coutume de garder les cochons et autres animaux domestiques proches des habitations afin d'éviter les vols. Une réglementation obligeant à conserver les cochons dans des enclos éloignés et localisés pourrait être prometteuse dans la perspective du contrôle des maladies, mais risquerait d'entraîner une diminution du revenu et de l'apport en protéines des villageois, le porc représentant une source de protéines majeure et peu onéreuse (Misra et Kalita, 2010).

La plupart des cas australiens ont eu lieu sur l'île de Badu dans le détroit de Torres. Les porcs étaient élevés jusqu'en 1998 dans les arrière-cours des habitations. Afin de diminuer le risque d'EJ pour les habitants de l'île de Badu, les cochons ont été transférés après 1998 dans une porcherie localisée à environ 2,5 km des habitations. Cette délocalisation a permis de réduire significativement la proportion de moustiques se nourrissant sur les porcs mais n'a pas éliminé la présence de moustiques infectés par le VEJ. En l'absence de porcs, les moustiques peuvent s'infecter en se nourrissant sur des hérons et aigrettes virémiques également présents en grand nombre sur l'île de Badu. De plus, les moustiques peuvent s'infecter en se nourrissant sur des porcs virémiques dans la porcherie et ensuite se disperser dans d'autres endroits de l'île car leur distance de vol moyenne est d'environ 4,4 km mais peut atteindre 12 km chez certaines femelles, distance considérablement plus élevée que les 2,5 km séparant les habitations de la porcherie. Il a par conséquent été recommandé dans certaines études de transférer les porcs dans des infrastructures situées à plus de 5 km des habitations afin de diminuer la transmission du VEJ à l'Homme. Il aurait ainsi fallu délocaliser les porcs sur l'île de Badu dans une porcherie suffisamment éloignée pour inclure la distance de vol des moustiques *Culex* (Van den Hurk *et al.*, 2009).

L'EJ peut également être contrôlée par des méthodes de prévention comme le **maintien des porcs dans des structures confinées** appropriées afin de limiter les contacts avec les moustiques, ce qui est difficilement réalisable dans le contexte des élevages traditionnels (Dumas, 2013).

2. Mesures de contrôle biologiques

a. Utilisation de bactéries

L'activité larvicide des bactéries sporulées *Bacillus sphaericus* et *Bacillus thuringiensis israelensis* a été découverte respectivement en 1965 et 1976. *B. thuringiensis israelensis* produit quatre protéines clés avec une activité insecticide, alors que *B. sphaericus* produit une unique toxine. Ces toxines protéiques se lient aux cellules du système digestif des moustiques et provoquent une intoxication qui entraîne inévitablement la mort. Cependant, les nombreux inconvénients de cette méthode incluent son coût élevé, la durée de la production des bactéries, ainsi que les premières résistances rapportées. Par exemple, dans une étude réalisée dans le Tamil Nadu, en Inde, l'utilisation de 4,3 kg/ha d'une formulation de *B. sphaericus* en microgel a entraîné une diminution de 44 à 79% des premiers stades

larvaires et de 82 à 100% des stades larvaires avancés de *C. fuscatus*, *C. pseudovishnui* et *C. tritaeniorhynchus* pendant au moins 5 semaines. Des résultats semblables ont été obtenus avec une réduction de 95 à 98% des larves de *C. tritaeniorhynchus* dans trois autres sites évalués où des formulations de *B. sphaericus* ou *B. thuringiensis israelensis* ont été utilisées. Cependant, l'activité larvicide n'a pas persisté plus de quelques jours dans les rizières étudiées et l'utilisation de ces bactéries est difficilement réalisable économiquement à cause de leur coût très élevé (Keiser *et al.*, 2005).

b. Utilisation de nématodes

Les formes préparasitiques des nématodes sont réparties dans les champs. Elles pénètrent à travers la cuticule et se développent ensuite à l'intérieur des larves de moustiques. Trois études ont étudié l'effet des nématodes sur les populations de vecteurs du VEJ (voir tableau 7) (Keiser *et al.*, 2005).

Tableau 7 : Effet de l'utilisation de nématodes contre les larves de *C. tritaeniorhynchus* dans les rizières (d'après Keiser *et al.*, 2005).

Étude réalisée	Stratégie	Effet
Chine (1995-1996)	Efficacité parasitaire de <i>Romanomermis yunanensis</i> (<i>R. yunanensis</i>) dans les rizières	2 000-4 000 nématodes/m ² ont donné un taux de parasitisme de 52,2 à 96,7% des larves de <i>C. tritaeniorhynchus</i>
Chine (1996)	Efficacité parasitaire de <i>R. yunanensis</i> et d'une autre espèce de <i>Romanomermis</i> dans les rizières	1 000-3 000 nématodes/m ² ont donné un taux de parasitisme de 60,8 à 95,5% des larves de <i>C. tritaeniorhynchus</i> et de <i>C. quiquefasciatus</i>
Taïwan (1974)	Efficacité parasitaire de <i>R. culicivorax</i> dans les rizières	Diminution de 11 à 18% des larves de <i>C. tritaeniorhynchus</i>

c. Utilisation de poissons larvivores

Le poisson *Gambusia affinis* est le plus couramment utilisé. D'autres espèces comme *Tilapia* spp., *Poecilia reticulata* ainsi que des *Cyprinidae* sont également utilisés. Selon les études (voir tableau 8), l'approvisionnement d'un à dix poissons prédateurs par m² de rizière permet de diminuer les populations larvaires de *C. tritaeniorhynchus* de 55,2 à 87,8% (Keiser *et al.*, 2005).

Tableau 8 : Effet de l'utilisation des poissons larvivores contre les populations de *C. tritaeniorhynchus* dans les rizières (d'après Keiser et al., 2005).

Étude réalisée	Stratégie d'intervention	Effet
Suwon, Corée du Sud (1992-1993)	<i>Moroco oxycephalus</i> et <i>Misgurnus anguilllicaudatus</i> dans les rizières	4 poissons/m ² ont entraîné une diminution de 55,2% des formes immatures de <i>C. tritaeniorhynchus</i> , <i>C. pipiens pallens</i> et <i>Anopheles sensis</i> par rapport aux champs témoins après 8 semaines.
Sud de Delhi, Inde, (mai-juin 1980)	Présence de <i>Gambusia affinis</i> dans les rizières	10 poissons/m ² ont entraîné en moyenne une diminution de 63,9% des formes immatures de <i>C. tritaeniorhynchus</i> en 4 semaines.
Chine (1991)	Efficacité de <i>Ctenopharyngodon idella</i>	78 jours après le traitement des rizières avec 1,9 poissons/m ² , une diminution de 80% du nombre de larves de <i>C. tritaeniorhynchus</i> a été observée.

Malgré ces résultats prometteurs, l'utilisation des poissons larvivores impose des contraintes et peut présenter des risques qui peuvent être importants, voire mettre en question leur utilisation. En effet, ils ne peuvent pas être utilisés dans les rizières avec un système d'irrigation intermittente. De plus, les populations de poissons sont très sensibles à la température, à la végétation, à la croissance du riz et à l'utilisation de pesticides ou autres polluants chimiques. Enfin la compatibilité des poissons utilisés avec la faune et la flore locale est importante, afin d'éviter que les poissons prédateurs introduits ne remplacent les poissons autochtones, comme cela a été observé au Japon (Keiser et al., 2005).

d. Zooprophylaxie

Dans des études réalisées sur les hôtes préférentiels, il a été montré que les bovins attirent généralement plus les *C. tritaeniorhynchus* que les porcs. Or, dans une partie de son aire de répartition géographique où l'élevage de **bovins** est développé, *C. tritaeniorhynchus* se nourrit en effet préférentiellement de sang de bovin. Comme ces derniers sont des culs de sac épidémiologiques, ils peuvent limiter la transmission du VEJ à l'Homme, et représenter une solution de zooprophylaxie (Keiser et al., 2005).

Par exemple, le district de Thanjavur, en Inde, est une région avec une riziculture très largement développée mais où une très faible incidence d'EJ a été rapportée. Cela serait dû au très haut ratio bovin/porc (400:1) (Keiser et al., 2005).

De plus, l'absence d'oiseaux sauvages permettant le maintien du virus diminuerait l'incidence de l'EJ dans certaines régions. Ainsi, dans les villages rizicoles sans hérons, les taux de séroconversion des enfants de 0 à 5 ans et de 6 à 15 ans étaient de 0% et 5%, alors que dans les villages écologiquement semblables où des hérons sont présents en grand nombre, les taux de séroconversion correspondants étaient respectivement de 50% et 56% (Keiser et al., 2005).

e. Autres méthodes

La **poudre de neem** fabriquée à partir des fruits de neem ou margousier (*Azadirachta indica*) est très riche en azadirachtine. Une dose de 500 kg/ha a permis de diminuer de 81% le nombre de larves de stade tardif et de 43% la production de pupes dans une étude. L'association de l'utilisation de poudre de neem et de l'irrigation intermittente a permis de diminuer de 70 à 95% le nombre de *Culex* immatures (Keiser *et al.*, 2005).

Des essais d'introduction de **vecteurs génétiquement modifiés** ont été réalisés dans plusieurs régions, mais pas encore en Asie. Par exemple, en Italie et à la Réunion, des mâles stérilisés par irradiation ou transgénèse ont été relâchés en grand nombre. Ces mâles peuvent s'accoupler avec les femelles sauvages au détriment des mâles sauvages. Certains mâles génétiquement modifiés par transgénèse peuvent également donner des générations futures à plus courte durée de vie (Dumas, 2013).

3. Mesures de contrôle chimiques

L'utilisation de **pesticides** pour contrôler les populations de vecteurs transmettant le VEJ a généralement été efficace mais seulement dans certaines régions et durant une durée limitée. De plus les coûts sont très élevés. L'utilisation d'**herbicides** et de **larvicides** a par exemple diminué le nombre de moustiques *C. tritaeniorhynchus* au Japon dans les années 1980. Des programmes de contrôle des populations de moustiques mis en place à partir de 1950 ont réduit de manière significative l'incidence de l'EJ de 15 à 25 cas pour 100 000 à 2,5 cas pour 100 000 à Pékin, en Chine. Différents problèmes ont cependant été rencontrés avec la pulvérisation d'insecticides. En effet, la pulvérisation d'insecticides dans les rizières pour tuer les larves n'est généralement efficace que durant une à deux semaines. *C. tritaeniorhynchus* ayant une distribution géographique étendue, de nouveaux moustiques provenant des champs voisins arrivent en effet rapidement pour remplacer les populations éliminées. Les insecticides vaporisés à proximité des habitations et des fermes ne diminuent donc que brièvement le nombre de moustiques et des pulvérisations multiples durant la saison des moustiques sont nécessaires, ce qui est à la fois coûteux financièrement et chronophage (Erlanger *et al.*, 2009).

Certains **insecticides** contenant des organophosphorés ou du carbamate sont par ailleurs devenus complètement inefficaces à cause du développement de résistances dans certaines régions où ils ont été considérablement utilisés. La pulvérisation d'insecticides (organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes) est parfois réalisée en urgence pour réduire le nombre de moustiques lors d'épidémies touchant des régions densément peuplées ou au début de la saison des pluies dans les villages qui subissent des épidémies répétées d'EJ. Cependant, cette méthode ne permet de couper le cycle de transmission de la maladie qu'à très court terme et le développement des résistances a largement limité l'utilisation de ces mesures d'urgence (Erlanger *et al.*, 2009 ; Misra et Kalita, 2010).

D. Diminution de l'exposition aux populations vectorielles

Des précautions individuelles doivent être recommandées aux personnes vivant dans les régions à risque ainsi qu'aux voyageurs pour éviter les piqûres de moustiques (Misra et Kalita, 2010) :

- Il faut minimiser l'exposition à l'aube et au crépuscule, périodes où l'activité vectorielle est maximale.
 - Il faut dormir sous des moustiquaires ou dans des habitations protégées.
 - Il faut porter des vêtements longs exposant le moins possible la peau.

E. Méthodes de surveillance de l'EJ

L'utilisation de **porcs** comme **animaux sentinelles** a un grand intérêt pour la surveillance de la maladie. Un animal sentinelle est un animal placé dans un environnement donné (ou échantillonné dans l'environnement étudié), puis suivi afin de déterminer si un agent pathogène est présent dans l'environnement étudié. Comme l'infection des porcelets a lieu tôt au cours de leur vie et passe généralement inaperçue, ces derniers représentent un modèle sentinelle exceptionnel permettant de mettre en évidence la circulation du VEJ. Dans toutes les régions étudiées, la proportion des porcs sentinelles qui présentaient des anticorps contre le VEJ était corrélée à l'abondance des vecteurs (Platt et Joo, 2006).

F. Succès du contrôle de l'EJ dans certaines régions

Dans les pays développés comme le **Japon**, **Taïwan** et la **Corée du Sud**, le nombre de cas d'EJ a considérablement diminué, grâce à la mise en place des programmes de vaccination infantile, au contrôle des populations vectorielles, à la modification des pratiques agricoles (centralisation de la filière porcine avec séparation des zones d'habitation et des zones d'élevage, diminution des surfaces irriguées et développement de la mécanisation), à l'élévation du niveau de vie (urbanisation et amélioration des logements) et à la diminution des niches permettant la reproduction des moustiques. Toutes ces mesures ont contribué à réduire les populations de *C. tritaeniorhynchus* et à diminuer les risques d'amplification et de transmission du virus à l'Homme (Misra et Kalita, 2010). Cependant, des études menées chez le porc et les chevaux dans le cadre de la surveillance de l'EJ ont montré que le VEJ est toujours présent au Japon, et que même si le nombre de cas d'EJ chez l'Homme est très bas, le virus n'a pas disparu et continue de circuler (Beasley *et al.*, 2008).

La diminution du nombre de cas observée depuis les années 1970 en **Chine** coïnciderait avec la croissance économique et le développement du pays. Depuis 2006, la prévention et le contrôle de l'EJ connaît des avancées, avec l'intégration de l'immunisation contre l'EJ dans l'EPI dans de nombreuses régions chinoises, et plus particulièrement dans les zones rurales. De plus, depuis quelques années, le gouvernement accorde beaucoup d'importance à la prévention et au traitement de l'EJ. En 2004, le Ministère chinois de la Santé a préconisé une augmentation de la recherche sur le VEJ, et a annoncé en 2006 la mise en place d'un programme national de surveillance de la maladie. Actuellement, 22 sites de surveillance ont été établis dans 13 provinces réparties à travers le pays et présentant une incidence élevée de la maladie afin d'assurer un suivi des épidémies d'EJ. Les programmes mis en place incluent des rapports sur les cas qui surviennent et une surveillance étroite de la séropositivité vis-à-vis du VEJ chez l'Homme et le porc (Huanyu *et al.*, 2009).

La diminution importante de l'incidence de la maladie dans certains pays comme la **Thaïlande** serait liée à la mise en place des campagnes d'immunisation, mais également au

remplacement progressif des multiples élevages familiaux par des élevages industriels (Beasley *et al.*, 2008).

Même si au niveau mondial, l'incidence globale de l'EJ devrait diminuer grâce au contrôle efficace de la maladie dans certaines régions, l'incidence de la maladie va probablement augmenter dans les années à venir dans certains pays comme le Bangladesh, le Cambodge, l'Indonésie, le Laos, la Birmanie et le Pakistan, notamment à cause de la croissance démographique, de l'intensification de la riziculture et de l'élevage de porcs, ainsi que du manque de programmes de vaccination et de surveillance adaptés (Erlanger *et al.*, 2009).

De plus, en **Chine**, les changements sociaux, économiques et la modification des systèmes de santé avec le développement de la privatisation ont entraîné une diminution du financement des programmes d'immunisation et des salaires du personnel de santé, particulièrement dans les régions rurales les plus pauvres. Par conséquent, ces changements vont augmenter les disparités et les inégalités dans le taux de couverture vaccinale entre les personnes vivant dans les zones côtières riches et celles vivant dans les provinces rurales moins développées. Cela est déjà à l'origine des différences récentes d'incidence de l'EJ observées entre les différentes régions chinoises (Erlanger *et al.*, 2009).

Le développement de vaccins moins coûteux et nécessitant moins d'injections doit être encouragé afin de renforcer les programmes de vaccination actuels et de motiver d'autres pays à les mettre en place. La volonté des gouvernements et leur engagement, les ressources financières attribuées aux campagnes d'immunisation, la collaboration entre différents secteurs (notamment entre les ministères de la santé et de l'agriculture), ainsi que l'évolution des pratiques agricoles et la mise en place d'une surveillance rigoureuse sont donc les clés du contrôle de l'EJ (Erlanger *et al.*, 2009).

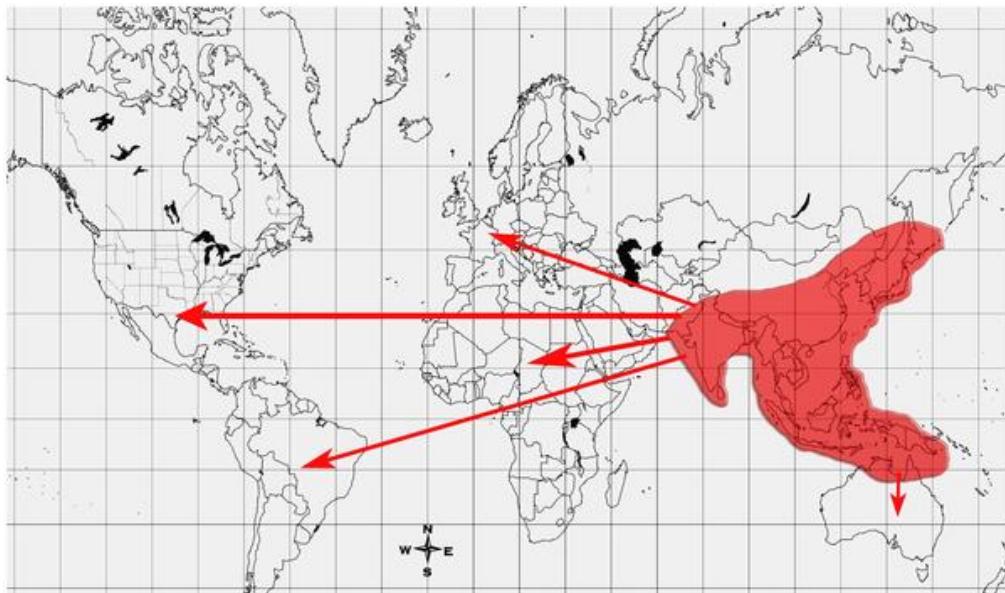
Les principales **méthodes de lutte** contre l'EJ sont la **vaccination humaine** et le **contrôle des populations vectorielles** (surtout *via* l'utilisation de « **l'irrigation intermittente** » et **la délocalisation des élevages porcins**). L'EJ a ainsi été contrôlée avec succès dans plusieurs régions.

VI. Quelle menace représente l'EJ pour les années à venir ?

A. L'EJ, représente-t-elle une menace pour le reste du monde ?

Certains scientifiques prédisent que l'EJ aura bientôt une répartition mondiale, avec des pandémies dans le monde entier. Il s'agit d'une maladie virale tropicale fortement négligée actuellement, surtout compte tenu du danger qu'elle représente. Il existe en effet un **risque de propagation non négligeable du VEJ sur d'autres continents** (en Amérique, en Europe et en Afrique) (voir figure 19), notamment *via* le transport aérien accidentel de moustiques infectés (dans les avions...). Ce mécanisme de propagation est plus probable que celui faisant intervenir les oiseaux migrateurs car ces derniers présentent une virémie de courte durée et migrent plutôt du nord vers le sud que de l'est vers l'ouest (Van den Hurk *et al.*, 2009 ; Ghosh et Basu, 2009).

Figure 19 : Carte montrant la distribution mondiale du VEJ et la menace de son extension géographique vers d'autres continents encore indemnes (Ghosh et Basu, 2009).



Cependant, les continents susceptibles d'être menacés sont situés loin de l'aire de survenue de l'EJ, et les pratiques d'élevage modernes (bâtiments fermés avec une forte densité porcine et situés loin des habitations, ...) peuvent entraver l'amplification du virus (Van Den Hurk et al., 2009 ; Ghosh et Basu, 2009).

Par exemple, des vecteurs compétents et des hôtes amplificateurs sont présents en grand nombre sur la côte californienne. Cependant, aux USA, les porcs ne vivent pas dans les quartiers résidentiels comme en Asie du Sud-Est, mais dans de grandes porcheries dispersées dans l'espace et situées loin des habitations. Ainsi le risque de propagation du VEJ s'il y est introduit demeure beaucoup plus faible que dans les régions agricoles rurales asiatiques. Selon Pfeffer et Dobler (2010), la menace que représente le VEJ pour les USA n'est cependant pas à négliger.

Malheureusement, les pays de l'ouest sous-estiment largement les possibilités de propagation de l'EJ. Cette maladie est donc toujours considérée à l'heure actuelle comme une maladie rare et exotique et n'est pas une priorité dans les programmes internationaux de santé publique (Ghosh et Basu, 2009).

B. Propagation de l'EJ des zones rurales aux zones urbaines

Bien que le risque d'infection par le VEJ soit plus important en zone rurale, les conditions permettant sa transmission existent à la **périmétrie de nombreuses grandes villes** asiatiques. Ainsi, des cas d'EJ sont régulièrement rapportés de Taipei et ses environs à Taïwan. Au Vietnam, l'incidence de l'EJ est la plus élevée dans et autour de Hanoï, et des cas surviennent fréquemment dans des grandes villes comme Bangkok, Pékin ou Shanghai. *C. quinquefasciatus*, une espèce majoritairement urbaine, pourrait jouer un rôle dans cette propagation de l'EJ (Dumas, 2013 ; Lindahl et al., 2013).

Une étude a été réalisée au Vietnam, dans la ville de Can Tho (Delta du Mékong), afin de suivre la circulation du VEJ au sein de la ville et dans la banlieue rurale. Des moustiques

ont été capturés à proximité des porcheries et testés par RT-PCR pour la présence du VEJ. Des échantillons de sérum ont été prélevés chez les porcs (dans la ville et en banlieue) puis analysés par ELISA pour la présence d'anticorps contre le VEJ. Les prélèvements ont été effectués pendant la saison des pluies uniquement chez des truies et cochettes âgées de plus d'un an. Un total de 7885 moustiques a été collecté et divisé en 352 *pools* dont sept ont été testés positifs pour le VEJ (6 des *pools* provenaient de la ville-même et un seul de la banlieue). Le génotype III a été isolé dans 4 des *pools* et le génotype I dans les 3 autres. 100% (43/43) des porcs de la ville testés et 97% (30/31) des porcs de la banlieue rurale testés ont fourni un résultat positif au test ELISA mettant en évidence la présence d'IgG contre le VEJ. Cela correspond à une séroprévalence globale de 99% (72/73). Tous les échantillons ont donné un résultat négatif vis-à-vis du test ELISA mettant en évidence des IgM. Cela indique que les infections par le VEJ n'étaient pas récentes. D'après les informations recueillies auprès des porchers, 24 des 43 cochons testés en zone urbaine et 28 des 31 cochons testés en zone rurale étaient nés dans la ferme où ils ont été testés. Les porcs séropositifs nés à l'intérieur de la ville avaient donc nécessairement été infectés par le VEJ en zone urbaine. Parmi les truies qui ont eu au moins une portée (n=51), 8% avaient avorté, 29% avaient mis bas des fœtus mort-nés ou momifiés et 24% avaient mis bas des porcelets faibles à la naissance. Parmi les 51 truies, 28 n'avaient présenté aucun des symptômes évoqués (Lindahl *et al.*, 2013).

L'importance de l'EJ en zone urbaine avait déjà été étudiée auparavant, mais chez l'Homme. Or, ces derniers étant très mobiles, les porcs nés et élevés dans leur ferme d'origine au sein des zones urbaines représentent de meilleurs indicateurs de la transmission du VEJ dans les environnements urbains. Cette étude confirme bien l'exposition des porcs au VEJ et la co-circulation des VEJ de génotypes I et III chez les moustiques dans un environnement urbain au Sud du Vietnam. Ainsi, même si l'EJ était considérée jusqu'ici comme une maladie principalement rurale, le potentiel de transmission et de circulation du virus au sein des zones urbaines ne doit pas être négligé (Lindahl *et al.*, 2013).

L'urbanisation, en particulier dans les pays en développement, rend nécessaire de développer l'élevage en zone urbaine afin de répondre aux besoins et à la demande de la population urbaine grandissante. La transmission des agents de maladies zoonotiques émergentes dans ces zones devient par conséquent de plus en plus importante ou risque de le devenir. Comme certaines des villes les plus peuplées se trouvent dans les pays touchés par l'EJ, le nombre de personnes à risque de contracter l'EJ risque d'augmenter considérablement si le VEJ commence à se transmettre de manière efficace dans les grandes villes. L'EJ ne devrait par conséquent pas être considérée uniquement comme une maladie rurale (Lindahl *et al.*, 2013).

Ainsi, entre 2005 et 2010 en **Chine**, les données collectées auprès du Système National de Surveillance des Maladies à Déclaration Obligatoire ont montré que 1 531 décès sont survenus à cause de l'EJ pendant la période étudiée et que 32,07% des personnes décédées vivaient en zone urbaine (Wang *et al.*, 2013).

C. Modification progressive de l'importance des différents génotypes du VEJ

Il a été montré que le génotype I remplace progressivement le génotype III depuis les années 1980 dans plusieurs pays d'Asie, notamment au Japon, en Thaïlande, en Corée du Sud et au Vietnam (Nitratpattana *et al.*, 2008).

D. Domaines d'étude à privilégier dans le futur

- Etudier le potentiel de l'EJ à se propager sur les autres continents, notamment *via* des modélisations.
- Etudier le rôle potentiel des autres vertébrés dans le cycle de transmission du virus.
- Etudier l'origine, notamment au niveau génétique, de la différence de compétence vectorielle pour le VEJ qui existe entre *C. tritaeniorhynchus* et d'autres espèces de moustiques.
- Développer d'autres tests sérologiques permettant de différentier avec certitude les anticorps dirigés contre le VEJ de ceux dirigés contre les autres flavivirus.
- Développer des nouveaux vaccins plus efficaces, plus sûrs et moins coûteux (Van den Hurk *et al.*, 2009).

Le risque de **propagation** du VEJ sur **d'autres continents** est **non négligeable**, et **largement sous-estimé** à l'heure actuelle, notamment par les pays de l'ouest.

Par ailleurs, même si l'EJ était jusqu'ici principalement une **maladie rurale**, le **potentiel de transmission et de circulation du VEJ au sein des zones urbaines** ne doit pas non plus être négligé.

DEUXIÈME PARTIE

L'HÉPATITE E ZOONOTIQUE

I. Structure du virus en cause, les protéines synthétisées et leur fonction, classification, les différents génotypes et les modalités de réPLICATION virale

Le VHE est un **virus à ARN non enveloppé** appartenant au genre *Hepevirus* dans la famille des *Hepeviridae*. Cette famille a été créée récemment et est proche de celle des *Caliciviridae*. Le VHE en constitue le seul membre (Haddad *et al.*, 2013).

Le VHE est un virus de petite taille, d'environ 27 à 34 nm de diamètre, icosaédrique, et présente des protrusions caractéristiques à sa surface. Le génome du VHE est constitué d'un unique brin d'ARN monocaténaire de polarité positive et d'une longueur d'environ 7200 nucléotides. Il est formé d'une courte région 5' non codante, de **trois ORF** partiellement chevauchants et d'une courte région 3' non codante (voir figure 20). L'ORF1 code les protéines non structurales, l'ORF2 la protéine de capsid et l'ORF3 une petite phosphoprotéine. Les ORF 2 et 3 sont traduits à partir d'un unique ARN messager bicistronique (Meng, 2010).

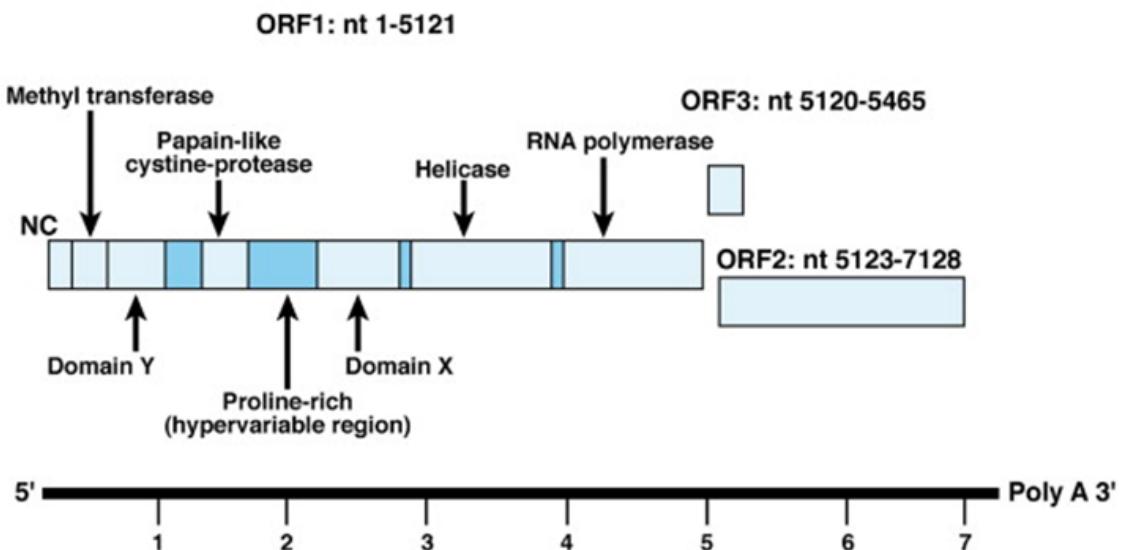
L'**ORF1**, au bout de la région 5' du génome code une polyprotéine de 1 683 acides aminés clivée en plusieurs protéines non structurales dont une méthyltransférase, une ARN hélicase, une cystéine-protéase *papaïne-like* et une ARN polymérase ARN dépendante impliquées dans la réPLICATION virale et le traitement des protéines. Le mécanisme de traduction et les processus de traitement post-traductionnels de cette polyprotéine demeurent pour l'instant inconnus. Une région hypervariable riche en proline de la protéine de l'ORF1 serait indispensable pour la réPLICATION virale *in vitro* et *in vivo* ainsi que pour l'infection (Meng, 2010 ; Wedemeyer *et al.*, 2012).

L'**ORF2**, d'une longueur de 1 980 nucléotides, débute 37 nucléotides en aval de l'ORF1. Il code la protéine de capsid qui est la seule protéine structurale identifiée jusqu'ici. Cette glycoprotéine contient des épitopes immunogènes, induit la synthèse d'anticorps neutralisants et est la cible pour le développement des vaccins. Elle est synthétisée dans le réticulum endoplasmique et subit des modifications post-traductionnelles (Nicand et Grandadam, 2003 ; Meng, 2010).

L'**ORF3** qui chevauche l'ORF1 sur un nucléotide et l'ORF2 sur 328 nucléotides, code une petite phosphoprotéine associée au cytosquelette et dont la fonction n'est pas connue à l'heure actuelle. Cette protéine serait essentielle pour l'infectivité du virus *in vivo*, mais pas indispensable pour sa réPLICATION, l'assemblage des virions et l'infection de cellules hépatiques *in vitro*. La partie N-terminale de la protéine de l'ORF3 est riche en cystéine, se lie à l'ARN du VHE et forme des complexes avec la protéine de capsid. La région C-terminale est un domaine aux multiples fonctions et pourrait être impliquée dans la morphogénèse de nouveaux virions et dans la pathogénie de l'infection par le VHE (Nicand et Grandadam, 2003 ; Meng, 2010).

Les anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine codée par l'ORF3 peuvent capturer les particules de VHE présentes dans le sérum mais pas celles présentes dans les fèces. Cela suggère que la protéine codée par l'ORF3 est présente à la surface des nouveaux virions de VHE libérés depuis les cellules infectées. Cet antigène a été utilisé dans des essais sérologiques pour détecter les anticorps anti-VHE (Meng, 2010).

Figure 20 : Organisation du génome du VHE en trois ORF et protéines virales synthétisées (Wedemeyer *et al.*, 2012).



Légende : nt = nucléotide et l'échelle montre le nombre de nucléotides en milliers

Le VHE étant un virus nu, il est par conséquent relativement **stable et résistant dans le milieu extérieur**, où il conserve son pouvoir infectieux. Il résiste notamment à l'acidité gastrique et aux sels biliaires, ce qui explique sa survie dans le milieu intestinal. Il est cependant inactivé par certains désinfectants comme l'hypochlorite de sodium, le formol, les désinfectants iodés et le glutaraldéhyde (Nicand et Grandadam, 2003). Le VHE est également sensible aux basses températures et à la chaleur. 50% des VHE sont ainsi inactivés après une heure à 56°C et 96% après une heure à 60°C (Meng, 2010). L'ARN du VHE a été mis en évidence dans le lisier et des eaux usées, ce qui montre qu'il est capable de survivre dans des environnements hostiles (Smith, 2001).

Les souches de VHE peuvent être classées en **4 génotypes** et 24 sous-génotypes (1a-1e, 2a, 2b, 3a-3j, et 4a-4g). Les **VHE aviaires**, à l'origine classés au sein du génotype 5, correspondent à une branche distincte par rapport aux 4 autres génotypes et sont maintenant considérés comme un genre séparé (voir figure 21) (Wertheim *et al.*, 2012 ; Haddad *et al.*, 2013). Ils sont génétiquement éloignés des souches de VHE détectées chez les mammifères, avec lesquelles ils ne partagent qu'environ 50% à 60% de leur séquence nucléotidique et sont responsables du syndrome d'hépato-splénomégalie chez les volailles. Les VHE aviaires ne sont pas zoonotiques (Meng, 2010).

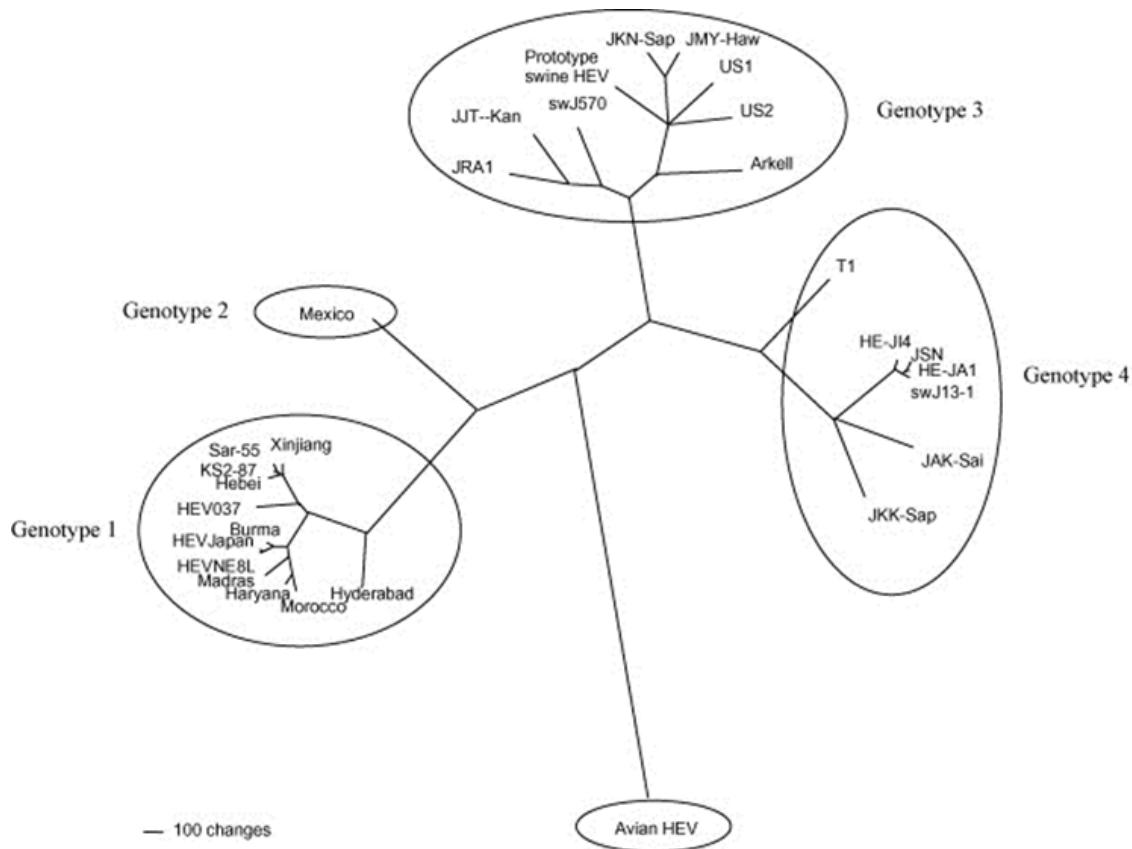
Les **génotypes 1 et 2** sont strictement humains. Ils sont responsables de la majorité des cas épidémiques (**non zoonotiques**) qui touchent surtout les adultes jeunes (15 à 40 ans) dans les pays en voie de développement, particulièrement dans les zones tropicales et subtropicales d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine (Haddad *et al.*, 2013).

Les **génotypes 3 et 4** sont communs aux humains et aux porcs. Ils seraient responsables de la majorité des cas sporadiques, dans les pays en voie de développement comme dans les pays développés. Si jusqu'à une époque récente, l'Homme était considéré comme le seul hôte naturel connu de ces virus, l'HE à VHE de génotypes 3 et 4 est désormais

considérée comme une authentique **zoonose** et constitue dans de nombreux pays un phénomène émergent (cf. *infra*) (Haddad *et al.*, 2013).

L'identification de souches de VHE chez de nombreuses espèces animales a largement élargi la gamme d'hôtes possibles du virus et la diversité des souches virales. De plus, des souches génétiquement distinctes de celles détectées jusqu'ici ont été identifiées récemment chez le rat et le sanglier (cf. *infra*), et la taxonomie du VHE va donc devoir être revue. Ces nouvelles souches mises en évidence au Japon semblent en effet appartenir à des génotypes non reconnus ou détectés jusqu'ici (Meng, 2011).

Figure 21 : Arbre phylogénétique des VHE basé sur les séquences génomiques complètes de 30 souches humaines, porcines et aviaires. Les génotypes 1 et 2 sont restreints à l'Homme, alors que les génotypes 3 et 4 sont communs à l'Homme et au porc. Le VHE aviaire, lui, appartiendrait à un genre différent au sein de la famille des *Hepeviridae* (Meng, 2010)



Nous disposons à l'heure actuelle de très peu de connaissances concernant les mécanismes de réplication virale et la pathogénie de l'infection par le VHE car il n'y a pour l'instant aucun système de culture cellulaire capable de propager efficacement le virus (Meng, 2010). Les infections expérimentales conduites chez des primates (macaques cynomolgus et chimpanzés) et, plus récemment, chez des modèles porcins ont cependant permis d'élucider en partie le cycle de réplication du VHE. Mais le récepteur du VHE n'a pas encore été identifié et les mécanismes d'attachement et d'entrée du virus dans les hépatocytes demeurent méconnus. Après contamination par voie digestive, la réplication virale s'effectue principalement dans le cytoplasme des hépatocytes sans induire d'effet cytopathique direct. La cytolysé hépatique serait en effet due à la réponse cytotoxique de l'hôte médiée par les lymphocytes T CD8 spécifiques. Après décapsidation, la polyprotéine

codée par l'ORF1 est traduite puis clivée en protéines non structurales. L'ARN à polarité positive peut en effet être traduit directement. Les brins d'ARN négatifs sont ensuite synthétisés par la polymérase virale et servent de matrice pour la synthèse d'ARN dont la traduction aboutit aux protéines structurales. Après assemblage, les virions sont relargués hors de la cellule hépatique (Nicand et Grandadam, 2003).

Le VHE est un virus à **ARN non enveloppé**. Les souches de VHE peuvent être classées en **quatre génotypes** : les **génotypes 1 et 2** sont à transmission **strictement interhumaine** alors que les **génotypes 3 et 4** sont **zoonotiques**.

II. Épidémiologie de l'infection et de la maladie

A. Épidémiologie descriptive

1. Historique de la maladie

En 1978-1979, une étude séro-épidémiologique a été menée en Inde lors d'une épidémie d'origine hydrique à l'origine attribuée au virus de l'hépatite A (VHA), et a révélé qu'elle n'était due ni au VHA ni au virus de l'hépatite B (VHB). Ces résultats prouvaient donc l'existence d'une nouvelle forme d'hépatite virale transmise par voie entérique, qui a par la suite été désignée HE. Des épidémies d'hépatite dont l'agent était transmis par voie fécale-orale avec un taux de létalité élevé chez les femmes enceintes ont en réalité été décrites dès les années 1850, ce qui suggère que cette maladie existe depuis plus longtemps qu'on le pense (Smith, 2001 ; Meng, 2010). L'agent de l'HE a ensuite été transmis avec succès en 1983 à un volontaire par voie fécale-orale avec un échantillon de selles provenant d'un patient atteint d'HE. Des particules virales ont été retrouvées dans les selles du volontaire infecté par immuno-microscopie électronique, en utilisant des anticorps obtenus chez ce même individu durant la phase de convalescence. Cependant, l'agent causal de la maladie, le VHE, n'a pas été identifié avant **1990**, lorsque son génome complet a été cloné et séquencé (Meng, 2010).

En 1995, des anticorps et de l'ARN d'un virus semblable au VHE ont été détectés chez des **porcs** au Népal. Cependant, l'identité du virus infectant les cochons népalais n'a pas été déterminée à l'époque. En **1997**, la première souche animale de VHE a été identifiée et caractérisée chez des porcs domestiques aux USA. Les auteurs ont ensuite découvert qu'une grande partie des porcs adultes testés aux USA présentaient des anticorps IgG contre le VHE. Une étude prospective menée dans un élevage de l'Illinois a par la suite permis de découvrir un nouveau virus génétiquement et antigéniquement proche du VHE humain chez le porc. Celui-ci a été désigné **VHE porcin**. Depuis cette identification, le VHE porcin a été détecté chez des cochons à travers le monde, dans les pays producteurs de porc. L'infection par le VHE est donc répandue dans les élevages porcins à la fois dans les pays industrialisés et les pays en développement, indépendamment du statut épidémiologique de la maladie dans les populations humaines respectives (Meng, 2011).

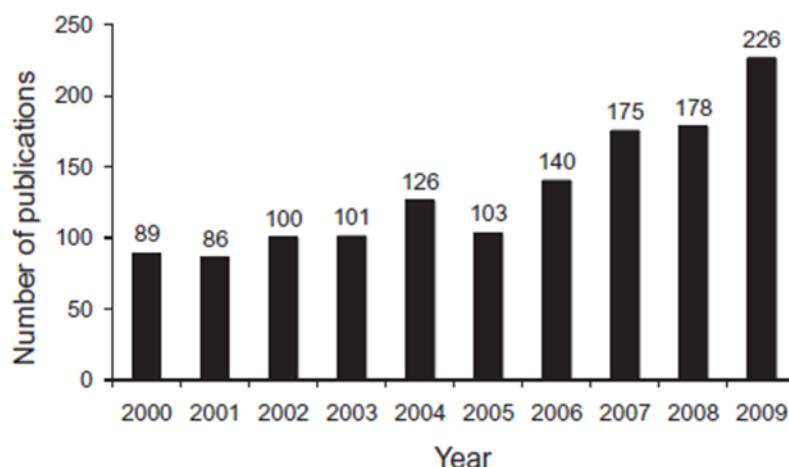
Le **VHE aviaire** a quant à lui été mis en évidence pour la première fois chez des volailles en **2001** (Meng, 2010).

2. Importance de l'HE chez l'Homme

Le VHE serait à l'origine de 50% des cas d'hépatite virale dans les pays en développement. Les estimations actuelles, tous génotypes confondus, comptent environ 20 000 000 d'infections par le VHE chaque année dans le monde, dont **3 000 000 de cas d'HE aiguë**, et 57 000 décès. Plus de 60% des infections et 65% des décès surviendraient en Asie de l'Est et du Sud (OMS, 2014). Cependant, les cas de forme épidémique dans les pays en développement seraient largement sous-estimés. En effet, la majorité des épidémies ne sont pas déclarées par manque d'investigations ou car les gouvernements ne veulent pas les rendre publiques. Il est à noter que la majorité de ces cas sont probablement à imputer aux génotypes non zoonotiques, mais que cette fréquence même et l'absence d'identification en routine de l'étiologie en cause dans ces pays, font qu'il n'est pas possible actuellement de déterminer la part jouée par les génotypes zoonotiques 3 et 4 (Khuroo, 2011).

Initialement, dans les **pays développés**, la plupart des personnes touchées rapportaient avoir voyagé dans les zones endémiques, mais le nombre de cas autochtones déclarés a récemment nettement augmenté dans de nombreux pays. Ainsi, 340 cas ont été diagnostiqués en France en 2010 (dont 70% autochtones), contre seulement 38 en 2006. Une estimation indiquait que l'HE serait responsable de 13 000 à 26 000 décès annuels chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique chronique dans les pays développés. Cependant, **il est difficile de savoir s'il s'agit d'une véritable émergence ou si l'augmentation des cas déclarés est liée au fait que l'on recherche davantage le virus** (Haddad *et al.*, 2013). En effet, la communauté scientifique montre un intérêt accru pour cette maladie comme en témoigne l'augmentation du nombre de publications sur ce sujet au cours de la dernière décennie (voir figure 22). Cet intérêt pour l'HE accru, initialement lié à l'augmentation du nombre de cas déclarés dans les pays développés a conduit à l'amélioration des méthodes de diagnostic, avec le développement de tests plus sensibles et à une large amélioration de la surveillance de la maladie. Il est donc difficile de savoir si les taux d'incidence de l'HE continuent d'augmenter ou si plus de cas autochtones sont détectés à la faveur d'une surveillance accrue de la maladie (Wedemeyer *et al.*, 2012 ; Zhang *et al.*, 2013).

Figure 22 : Nombre d'articles extraits de la base de données PubMed lors de l'utilisation des mots-clés « HE » ou « VHE » pour chaque année de publication (Aggarwal, 2011).



L'établissement d'estimations fiables du nombre de cas est par ailleurs un vrai défi car il n'existe pas de test de référence standardisé pour la détection de la maladie et les kits commerciaux sont de qualité très variable (*cf. infra*). Les données de séroprévalence doivent donc être interprétées avec précaution car la sensibilité et la spécificité des tests utilisés sont très différentes. Ceci explique les grandes disparités observées entre les résultats obtenus selon les études (Zhang *et al.*, 2013). Enfin, les cas sporadiques d'HE dans les pays développés seraient largement sous-estimés car régulièrement mal diagnostiqués et attribués par erreur à des atteintes hépatiques dues à la consommation d'alcool et/ou à la prise de drogues (Khuroo, 2011).

3. Distribution géographique des différents génotypes du VHE

Tous les génotypes du VHE ont leur propre distribution géographique. Le **génotype 1** est retrouvé dans les régions de forte endémicité telles que l'Asie et l'Afrique, et le **génotype 2** au Mexique et en Afrique de l'Ouest. Le **génotype 3** est à l'origine de cas sporadiques dans de nombreux pays développés et en développement, dont les USA, le Japon, l'Australie, la Corée du Sud, l'Argentine, les pays Européens, ... Le **génotype 4** est à l'origine de cas sporadiques au Japon, en Asie du Sud-Est et en Asie de l'Est (notamment Chine, Indonésie, Vietnam, ...) (voir figure 23) (Wertheim *et al.*, 2012).

Le **génotype 3** a été mis en évidence **chez des porcs** dans de nombreux pays sur tous les continents (voir figure 24). Le **génotype 4** est majoritairement retrouvé en Asie de l'Est et du Sud-Est, mais il a récemment été identifié pour la première fois chez le porc en Europe (Wedemeyer *et al.*, 2012 ; Wertheim *et al.*, 2012).

Figure 23 : Distribution géographique des différents génotypes du VHE chez l'Homme (Wedemeyer *et al.*, 2012).

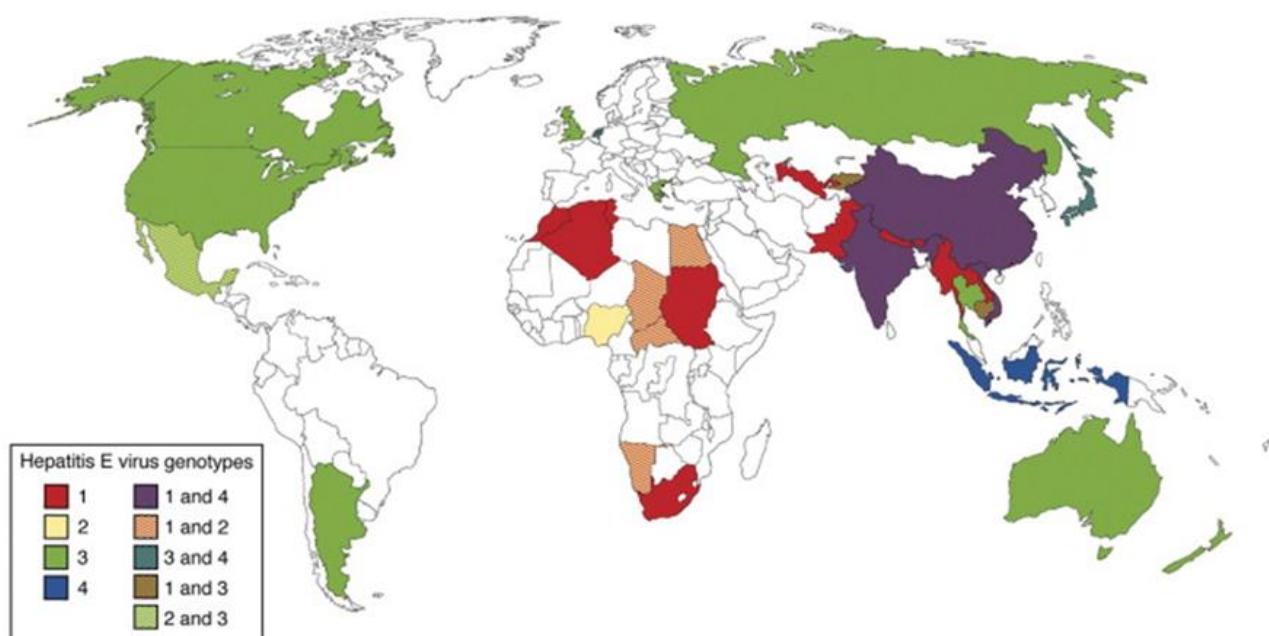
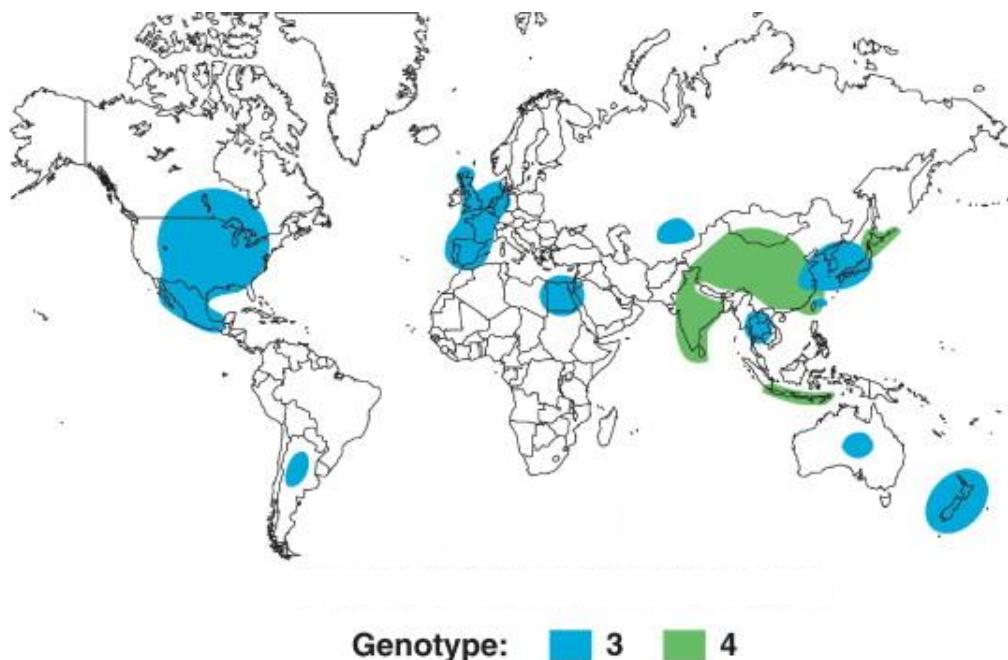


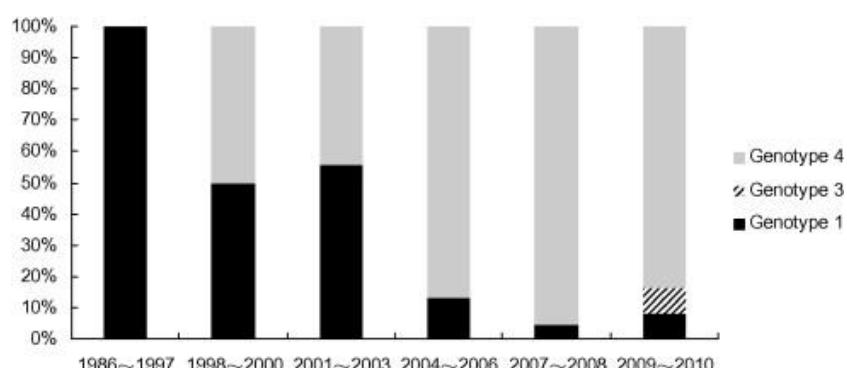
Figure 24 : Distribution géographique des génotypes 3 et 4 du VHE chez le porc (Purcell et Emerson, 2008).



Les analyses génétiques ont montré que plusieurs génotypes du VHE peuvent circuler dans la population humaine dans certaines régions. Cependant, la **distribution des génotypes** peut également **évoluer au cours du temps** (Purdy et Khudyakov, 2011).

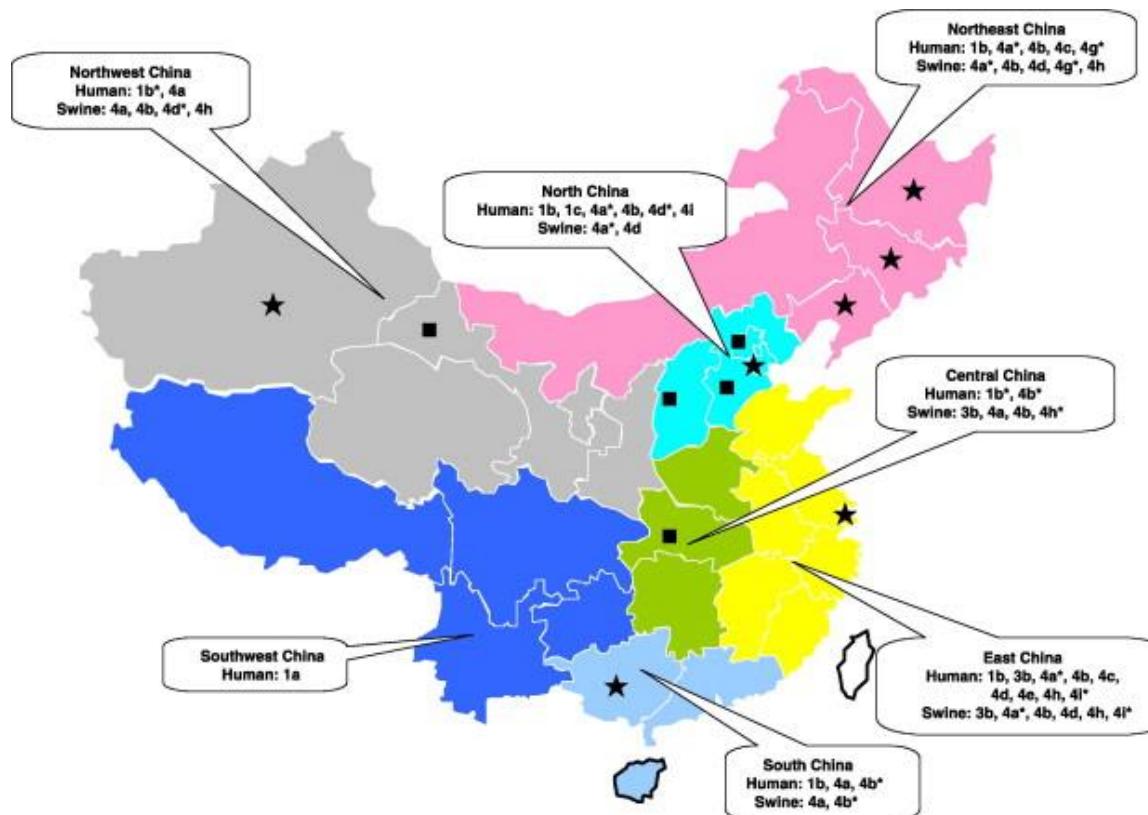
Par exemple, le schéma épidémiologique de la maladie en **Chine** a changé au cours des dix dernières années avec une diminution marquée des épidémies d'HE, en même temps que le génotype prédominant est passé du génotype 1 au génotype 4 (voir figure 25). Ceci reflète probablement le développement économique, l'augmentation du niveau de vie et l'amélioration de la santé publique au cours de la dernière décennie dans ce pays. En Chine, le génotype 4, détecté pour la première fois en 2000, est ainsi actuellement responsable de la majorité des cas sporadiques d'HE chez l'Homme, dont le nombre ne cesse d'augmenter, et est présent de façon enzootique chez le porc (Zhang *et al.*, 2013).

Figure 25 : Évolution de la part des cas d'HE dus aux différents génotypes au cours du temps en Chine (Liu *et al.*, 2012).



Afin de déterminer la prévalence de l'infection par les différents génotypes et sous-génotypes de VHE en Chine et d'analyser la transmission inter-espèces du virus entre l'Homme et le porc au cours des 25 dernières années (entre 1986 et 2011), 626 séquences génomiques complètes ou partielles du VHE d'origine humaine ou animale ont été extraites de GenBank et analysées phylogénétiquement. Trois génotypes et 11 sous-génotypes sont présents en Chine (voir figure 26). Le génotype 1 était le plus fréquemment détecté avant les années 2000, et est principalement retrouvé à Pékin, dans l'est du pays et dans la région du Xinjiang. Cependant, le génotype 4, qui a été identifié dans la plupart des régions chinoises au cours des dix dernières années, a progressivement dépassé le génotype 1 en fréquence à travers le pays. Des souches de VHE de génotype 3 ont été retrouvées uniquement dans l'est de la Chine et auraient été importées du Japon. Les souches de génotypes 3 et 4 ont été rencontrées à la fois chez les porcs et l'Homme, et la transmission du VHE des porcs à l'Homme a probablement lieu dans le nord-est, le nord-ouest, le nord, l'est et le sud de la Chine. Ces résultats indiquent que des souches de VHE avec une diversité génétique marquée sont répandues à travers le pays et que la transmission zoonotique du virus entre le porc et l'Homme est probablement ubiquitaire en Chine (Liu *et al.*, 2012).

Figure 26 : Carte montrant la distribution géographique des différents génotypes et sous-génotypes du VHE en Chine chez l'Homme et le porc (Liu *et al.*, 2012).



Dans certaines régions, les génotypes et sous-génotypes retrouvés chez l'Homme et chez le porc ne correspondent pas. Cela suggère qu'à l'échelle de chaque région, tous les sous-types de génotypes 3 et 4 pourraient ne pas être impliqués dans la transmission zoonotique à l'Homme. De plus, certaines souches de VHE ayant des séquences très proches ont été retrouvées dans des provinces géographiquement éloignées. Cela serait lié aux

nombreux échanges et mouvements d'animaux qui existent entre les différentes provinces chinoises (Zhu *et al.*, 2011).

Il y aurait environ 3 000 000 cas d'HE chaque année à travers le monde, et ce nombre ne cesse d'augmenter. Il est cependant **difficile de savoir s'il s'agit d'une véritable émergence ou si l'augmentation des cas déclarés est liée au fait que l'on recherche davantage le virus.**

Le **génotype 3** est à l'origine de cas sporadiques chez l'Homme dans de nombreux pays développés et en développement, et a été mis en évidence chez le porc sur tous les continents. Le **génotype 4** quant à lui est pour l'instant surtout retrouvé en Asie de l'Est et du Sud-Est.

B. Épidémiologie analytique

1. Preuves de la transmission zoonotique des VHE de génotypes 3 et 4

a. Implication du porc en tant que réservoir

La capacité du VHE à franchir la barrière d'espèces a été établie par Balayan au début des années 1990, lorsque celui-ci a montré que des souches obtenues chez l'Homme pouvaient infecter le porc (Christou et Kosmidou, 2013).

Les dix dernières années ont permis de mettre en évidence des exemples de transmission du virus par de la **viande et des abats de porc peu cuits ou crus**. Un tel constat suppose que les séquences génomiques retrouvées chez les deux hôtes, l'émetteur (porc) et le receveur (humain), soient identiques ou presque. Les analyses génétiques des souches de VHE détectées dans des foies de porc infectés et vendus dans un supermarché local d'Hokkaido au Japon ont en effet montré que certains variants retrouvés dans ces organes étaient identiques aux souches de génotype 3 et 4 détectées chez des cas humains locaux d'HE. En France, une étude récente a révélé une grande proximité génétique entre 106 souches humaines de VHE et 43 souches porcines, toutes de génotype 3 : une forte corrélation a été constatée entre les sous-types issus respectivement de l'Homme et du porc, suggérant une circulation active du VHE entre les deux espèces. Une autre étude française publiée récemment, comparant les séquences virales des VHE obtenues à partir de cas autochtones d'HE et dans un échantillon représentatif de foies de porc collectés dans des abattoirs a montré plus de 99% d'homologie entre les séquences virales d'origine humaine et animale. L'avènement des techniques de typage moléculaire a donc permis de confirmer à plusieurs reprises l'identité des profils moléculaires issus de l'Homme et du porc dans un contexte où la transmission par voie alimentaire du VHE du porc à l'Homme était suspectée (ANSES, 2012 ; Haddad *et al.*, 2013).

Prévalence du VHE dans les produits à base de foie de porc : L'ARN du VHE a été détecté dans 2% des produits à base de foie de porc commercialisés au Japon, et dans 11% des produits analogues vendus aux USA. En l'absence de techniques d'isolement du VHE à l'heure actuelle, une telle détection d'ARN viral suggère fortement la présence de virus infectieux donc susceptibles d'entraîner la maladie chez l'Homme s'ils ne sont pas inactivés par la chaleur. Une étude récente menée en Allemagne a détecté l'ARN du VHE dans 4% des produits à base de foie de porc commercialisés. De plus, dans une région donnée, les séquences des virus trouvés dans les foies de porc étaient identiques ou très proches de

celles des virus détectés chez des patients humains atteints d'HE (Christou et Kosmidou, 2013).

Un cas d'HE en France dû à un VHE de génotype 3 et dont le diagnostic a été confirmé par la mise en évidence d'ARN viral et la détection d'IgM anti-VHE a été décrit en septembre 2005. Huit semaines avant l'apparition des symptômes, le patient avait adopté un **cochon de compagnie** âgé de 3 mois. Des IgG anti-VHE n'ont pas été détectés chez le cochon, mais de l'ARN d'un VHE de génotype 3 a été détecté dans son sérum. Les deux échantillons présentaient 92% d'homologie au niveau de la séquence nucléotidique et 98% d'homologie au niveau de la séquence d'acides aminés du gène de l'ORF2. Or, dans les cas d'HE contractée par la consommation de viande, il y a presque 100% d'homologie entre les séquences nucléotidiques des virus détectés dans la viande infectée et chez les malades. Ici la voie de transmission n'était pas alimentaire, et peut avoir impliqué une sélection de variants avec un potentiel zoonotique plus élevé par voie fécale-orale, d'autant plus que des contacts fréquents et rapprochés se sont produits entre l'Homme et l'animal. La virémie inhabituellement prolongée chez le cochon peut avoir permis l'accumulation de mutations au cours du temps et pourrait être due à l'absence de séroconversion observée. Cela pourrait expliquer les différences observées entre les deux échantillons. Dans ce cas, il y a probablement eu une **transmission zoonotique directe** du virus. De tels contacts sont probablement également responsables de la transmission du virus de l'animal à l'Homme lors d'exposition professionnelle aux porcs (Renou *et al.*, 2007).

Les **porcs domestiques** représentent donc le **réservoir majeur** du VHE. Ils ont été trouvés infectés dans tous les pays où on les a recherchés. A l'âge de 6 mois, les **taux de séropositivité** oscillent **entre 22,7 et 95%** selon les études, en fonction des méthodes de dépistage utilisées, des prélèvements effectués (sang, selles, ...), et des pays (Haddad *et al.*, 2013).

Les **fèces** des cochons infectés contiennent des grandes quantités de virus infectieux. L'ARN du VHE de génotype 3 a ainsi été mis en évidence dans le lisier prélevé dans les fosses en béton de 15 des 22 porcheries étudiées aux USA. De plus, la plupart des VHE détectés dans le lisier étaient toujours infectieux quand ils étaient inoculés à des cochons naïfs. Le lisier peut ensuite contaminer les eaux de surface, les eaux d'irrigation et les eaux côtières, et entraîner par exemple la contamination des fruits de mer. Des souches de VHE à la fois humaines et porcines ont été mises en évidence dans des eaux usées non traitées à plusieurs reprises et les virus demeuraient infectieux pour les primates. Les souches porcines de VHE ne représentent donc pas seulement un risque zoonotique mais posent également des **problèmes de sécurité environnementale** (Meng, 2011).

Des porcs SPF (« specific pathogen-free », exempts d'organismes pathogènes spécifiques) inoculés expérimentalement avec un VHE humain de génotype 3 ou un VHE humain de génotype 4 sont rapidement devenus infectés : le développement d'une virémie et la production d'IgG ont eu lieu en moins de deux semaines après l'inoculation. Cela suggère que ces VHE humains sont déjà adaptés à se répliquer chez le porc et pourraient être d'origine porcine (Meng, 2011).

b. Rôle des suidés sauvages

L'ARN du VHE et des anticorps dirigés contre le virus ont été détectés chez des **sangliers sauvages** dans de nombreux pays, notamment au Japon, en Allemagne, en Italie, en Espagne, en Hollande et en Australie. La plupart des souches de VHE issues des sangliers appartiennent au génotype 3. Cependant, des séquences appartenant au génotype 4 et à un nouveau génotype non reconnu jusqu'ici ont récemment été mises en évidence. Des cas sporadiques et groupés d'HE dus à la consommation de foie de sanglier cru ou insuffisamment cuit ont été décrits au Japon. Dans une étude, une femme dont le mari était chasseur de sangliers avait consommé de la viande 11 et 8 semaines avant de présenter l'HE. Les séquences d'ARN obtenues à partir de son sérum et de la viande de sanglier qu'elle avait consommé étaient identiques à 99,95% ce qui tendait fortement à confirmer la transmission du VHE du sanglier à cette femme. Les VHE des sangliers sauvages sont actuellement considérés comme zoonotiques et ces animaux représentent donc un autre réservoir majeur du VHE. Les taux de séroprévalence varient de 17 à 42% et des taux de détection d'ARN du VHE varient de 3 à 25% chez les sangliers sauvages selon les études et la région géographique (Purdy et Khudyakov, 2011 ; Meng, 2011 ; Christou et Kosmidou, 2013).

c. Diversité et potentiel zoonotique des VHE présentes chez les animaux autres que les suidés

Il existe de nombreuses espèces animales séropositives pour les anticorps anti-VHE. Cela a par conséquent largement élargi le spectre d'hôtes possibles et la diversité du virus (voir tableau 9) (Meng, 2010).

Des anticorps anti-VHE ont été mis en évidence chez environ 3% des **cerfs** Sika et chez 35% des cerfs Yezo testés au Japon. Les VHE détectés chez les cervidés appartiennent au génotype 3. La transmission zoonotique de ces virus *via* la consommation de viande contaminée a déjà été mise en évidence. Une étude a en effet comparé les séquences d'ARN des VHE mises en évidence chez des sangliers sauvages, un cerf et quatre malades qui ont contracté l'HE après avoir mangé de la viande de cerf crue. Les séquences étaient identiques à 97-100%, et même si la transmission directe du cerf à l'Homme n'a pas pu être établie avec certitude, la ressemblance entre les séquences suggérait fortement une transmission inter-espèces du VHE entre cerf et sanglier, et une probable transmission par voie alimentaire à l'Homme. Les VHE des cervidés sont donc actuellement considérés comme zoonotiques (Purdy et Khudyakov, 2011 ; Meng, 2011).

Les **rats** ont longtemps été considérés comme un réservoir potentiel du VHE. Des anticorps ont en effet été détectés chez plusieurs espèces. Les séquences génomiques complètes de plusieurs souches détectées chez le rat aux USA, au Vietnam et en Indonésie ont révélé que le VHE du rat appartenait en réalité à un nouveau génotype pas encore identifié au sein du genre *Hepevirus*. Il reste encore à déterminer si le VHE du rat peut traverser la barrière d'espèces et infecter l'Homme ou d'autres espèces animales (Meng, 2011 ; Li *et al.*, 2013).

Récemment, une portion de VHE de génotype 3 a été détectée chez plusieurs espèces de rats sauvages aux USA. Cependant, il a été rapporté que les virus de génotypes 1,

2 et 3 n'infectent pas les rats de laboratoire. Le rôle des rats dans l'infection par le VHE chez l'Homme demeure par conséquent actuellement très controversé (Li *et al.*, 2013).

Une souche de VHE a récemment été identifiée chez des **lapins** d'élevage dans la province de Gansu en Chine et trois séquences génomiques virales complètes ont été déterminées. Les études phylogénétiques ont montré que le VHE du lapin appartient au génotype 3. Approximativement 57% des lapins de la ferme étaient séropositifs pour les anticorps anti-VHE et 8% étaient également positifs pour l'ARN du virus. Des résultats semblables ont été retrouvés dans une étude réalisée dans un élevage à Pékin. Comme les VHE du lapin appartiennent au génotype 3, il est possible que ceux-ci soient zoonotiques (Meng, 2011).

Il a été rapporté qu'approximativement 8 à 21% des **mangoustes** testées au Japon étaient positives pour la présence d'anticorps anti-VHE. Le VHE détecté chez les mangoustes appartient au génotype 3 et est apparenté à un VHE porcin japonais. La capacité du VHE des mangoustes à infecter d'autres espèces demeure pour l'instant inconnue, mais comme le virus appartient au génotype 3, son potentiel zoonotique éventuel ne peut être exclu (Meng, 2011).

Des anticorps anti-VHE ont été détectés chez 4,4 à 6,9% des **bovins** testés en Inde et chez 6 à 93% des bovins testés en Chine. Il semblerait que le VHE bovin appartienne au génotype 4 mais aucune séquence complète du virus n'a pour l'instant été amplifiée pour confirmer cette hypothèse basée sur l'étude d'une séquence très courte (Meng, 2011).

Approximativement 10 à 12% des **ovins** testés en Chine ont des anticorps anti-VHE. Il semblerait que le VHE ovin appartienne au génotype 4 mais aucune séquence complète du virus n'a pour l'instant été amplifiée pour confirmer cette hypothèse basée sur l'étude d'une séquence très courte (Meng, 2011).

En Corée du Sud, des **huitres** ont été retrouvées positives pour un VHE de génotype 3 qui était homologue à celui retrouvé dans la population porcine coréenne (Christou et Kosmidou, 2013).

Des virus VHE-like ont récemment été détectés chez des **chauves-souris** en Afrique, en Amérique Centrale et en Europe. Les études phylogénétiques ont révélé que ces virus constituaient un genre distinct au sein de la famille des *Hepeviridae*. Pour l'instant, aucune preuve de transmission de ces virus à l'Homme n'a été apportée (Drexler *et al.*, 2012).

Des anticorps anti-VHE ont enfin également été retrouvés chez **d'autres espèces animales** comme des **chiens**, des **chats**, des **caprins** et des **singes rhésus**. Pour l'instant la source de cette séropositivité n'a pas été clairement identifiée, étant donné que la présence du virus n'a pas pu être objectivée à partir de ces animaux. De nouvelles souches animales de VHE existent donc probablement, mais d'autres études sont nécessaires afin de les identifier (Meng, 2011).

Des primates autres que l'Homme peuvent être infectés expérimentalement par des VHE porcins de génotypes 3 et 4. Cependant, leur rôle éventuel d'hôtes réservoir n'a pour l'instant pas été montré. Cette transmission expérimentale est donc plutôt le reflet de la réceptivité des primates, dont l'Homme, au VHE (Meng, 2011).

Tableau 9 : Diversité des VHE et leurs hôtes naturels respectifs (Meng, 2011).

Souches de VHE	Hôte(s) naturel(s)
Souches de VHE détectées chez les mammifères	
Génotype 1	Homme
Génotype 2	Homme
Génotype 3	Homme, cochons domestiques, sangliers sauvages, cerfs, lapins, mangoustes.
Génotype 4	Homme, cochons domestiques, sangliers sauvages, bovins*, ovins*
Nouveau génotype non classé, VHE de rat	Rats
Nouveau génotype non classé, VHE de sanglier	Sangliers sauvages au Japon
Souches de VHE détectées chez les oiseaux	
Génotype 1	Volailles (Australie)
Génotype 2	Volailles (Canada, USA)
Génotype 3	Volailles (Europe, Asie)

*Rapporté, mais pas confirmé

En conclusion, les **suidés domestiques et sauvages**, et probablement d'autres espèces animales, représentent le **réservoir du VHE**. La nature ubiquitaire du virus chez les espèces réservoirs soulève des préoccupations de santé publique, notamment en ce qui concerne l'importance de l'infection zoonotique (Meng, 2011).

2. Une transmission autre que zoonotique des VHE de génotypes 3 et 4 ?

Dans une étude menée en Hollande, aucune transmission zoonotique directe ou par voie alimentaire du VHE de génotype 3 des porcs à l'Homme n'a été observée. Les séquences du VHE présent dans le sérum d'une personne infectée ont été trouvées identiques à celles d'un VHE détecté dans les eaux de surface à proximité de son domicile, suggérant que les infections dues au VHE de génotype 3 pourraient dans certains cas être acquises par contamination environnementale. La source de cette contamination de l'environnement n'a cependant pas été identifiée et pourrait donc être animale (Purdy et Khudyakov, 2011).

La distinction génétique observée entre les souches de VHE trouvées localement chez l'Homme et le porc dans certaines régions géographiques suggère que les souches de VHE humaines et porcines peuvent évoluer indépendamment. L'étendue de cette évolution indépendante varierait selon les régions du monde. Cela pourrait refléter le fait que les infections humaines dépendent fortement d'introductions continues du VHE à partir de son/ses réservoir(s) animal(ux). La limitation des contacts entre les populations porcines et humaines et au sein des populations hôtes du virus pourrait entraîner au fil du temps une séparation des souches du VHE, même si à l'origine les mêmes souches étaient partagées par ces populations. Si cette hypothèse est vraie, cela signifie que dans certains cas au moins, la transmission à l'Homme voire la transmission interhumaine pourrait être indépendante d'une source animale (Purdy et Khudyakov, 2011).

La faible dimension des échantillons pourrait cependant conduire à une distinction artificielle entre certaines souches locales humaines et animales. De plus, la magnitude de la

diversité génétique parmi les souches de VHE pourrait être sous-estimée à cause de l'utilisation de séquences génomiques très courtes dans les investigations moléculaires à des fins épidémiologiques, qui pourrait réduire de manière significative la quantité d'information génétique et empêcherait une identification approfondie des souches virales. Les homologies entre des courtes régions génomiques doivent par conséquent être interprétées et utilisées avec prudence pour identifier des parentés génétiques. L'analyse de régions génomiques plus grandes ou du génome entier du VHE devrait être privilégiée (Purdy et Khudyakov, 2011).

Une proportion significative des infections par le VHE n'est pas accompagnée de symptômes et n'est donc pas détectée. Les personnes atteintes d'une infection subclinique peuvent cependant développer une virémie et excréter le virus, et contribuent par conséquent au *pool* de VHE et à la transmission du virus. De plus, les infections chroniques qui peuvent survenir chez les individus immunodéprimés sont associées à une durée de virémie et une excrétion fécale augmentées et par conséquent à une transmission accrue du VHE. Cependant, la contribution de ces malades à la dissémination du virus, même si elle est concevable, n'a pas encore pu être prouvée (Purdy et Khudyakov, 2011).

En conclusion, les données épidémiologiques et moléculaires ne suggèrent pas toujours l'existence d'une transmission zoonotique directe. Le rôle de la transmission zoonotique doit donc encore être évalué avec plus de précision. La contamination de l'environnement par les déjections humaines et animales pourrait pérenniser l'infection par les VHE de génotypes 3 et 4 dans la population humaine des pays développés et de nombreux pays asiatiques. Cette hypothèse, si elle est confirmée a des implications importantes car elle remet en cause la notion de transmission exclusivement zoonotique de ces génotypes. De plus, elle peut contribuer à expliquer la diversité observée parmi les souches de génotypes 3 et 4 et la distinction entre certaines souches animales et humaines (Purdy et Khudyakov, 2011). Elle peut en effet même laisser supposer l'existence de variants adaptés à l'Homme au sein des génotypes 3 et 4.

Nous ne pouvons affirmer à l'heure actuelle que les suidés sont vraiment le seul réservoir du VHE car il pourrait aussi y avoir un réservoir commun du virus aux animaux et à l'Homme, à savoir l'eau et les eaux usées (Christou et Kosmidou, 2013). Néanmoins, il apparaît clairement aujourd'hui que **la transmission zoonotique, même si elle n'est pas exclusive, est une modalité importante de la transmission du VHE à l'Homme, notamment à partir des suidés très probablement réservoirs.**

3. Modalités de la transmission

a. Modes de transmission du VHE entre les suidés

Les suidés sont des hôtes naturels des VHE de génotypes 3 et 4. La **voie fécale-orale** constitue la voie de transmission privilégiée du VHE chez le porc. Les fèces des cochons infectés contiennent en effet de grandes quantités de virus infectieux, et sont probablement la source majeure du virus. La transmission entre porcs surviendrait donc par contact direct avec des individus infectés ou par l'ingestion d'eau ou de nourriture contaminées par les fèces (Meng, 2011).

Compte-tenu du mode de propagation de l'infection, la transmission du VHE entre les porcs est conditionnée par l'accumulation de charges virales importantes dans l'environnement. Le processus de propagation au sein de l'élevage est donc fortement dépendant du niveau de contact des porcs avec leurs déjections. L'hygiène (nettoyage, désinfection, vides sanitaires...), et la conduite d'élevage (mélange d'animaux de statuts infectieux différents au cours de la période d'élevage) sont par conséquent susceptibles d'avoir un impact fort sur la propagation du virus au sein des exploitations (ANSES, 2012).

Au sein des élevages infectés, la majorité des infections a lieu **entre l'âge de 2 et 4 mois**, mais il existe cependant une grande variabilité individuelle. Les porcs présentent une virémie transitoire pendant une à deux semaines, et excrètent le virus dans leurs fèces pendant trois à sept semaines. Dans la très grande majorité des études, le pic de l'excrétion fécale est décrit vers 3 à 4 mois d'âge et très peu d'animaux sont détectés positifs par PCR (Polymerase Chain Reaction) au-delà de 6 mois d'âge (ANSES, 2012 ; Angjelovski et Dovenski, 2013).

Il a cependant récemment été montré dans des élevages espagnols que près de 16% des **truies** en postpartum et 17% des truies en prépartum excrétaient du VHE, ce qui laisse la possibilité d'une transmission entre les truies et des truies à leurs porcelets. Ainsi, une transmission horizontale de la truie au porcelet par contact, de même qu'une transmission verticale *in-utero* par passage transplacentaire en cas de virémie au cours de la gestation ne peuvent être exclues. Des ARN viraux ont en effet été détectés dans le foie de fœtus abortés. Ces résultats sont cependant controversés, une étude expérimentale n'ayant montré aucune transmission verticale suite à l'inoculation intraveineuse de cochettes gestantes. Néanmoins, malgré la difficulté matérielle d'objectiver ces phénomènes d'excrétion chez la truie, on ne peut exclure que cette catégorie d'animaux soit un réservoir du VHE au sein des élevages infectés. Elles pourraient ainsi entretenir et maintenir la propagation du virus dans les élevages (ANSES, 2012).

Plusieurs études ont enfin détecté le virus dans les urines de porcs ayant été en contact avec des porcs inoculés par voie intraveineuse ou infectés naturellement. Il semblerait donc que l'urine joue elle aussi un rôle important dans la transmission du VHE chez le porc (ANSES, 2012).

En conclusion, le **porc en croissance** constitue la principale source d'excrétion du VHE, mais le rôle de la truie comme réservoir du virus dans les élevages infectés ne peut être exclu (ANSES, 2012).

b. Modes de transmission à l'Homme des génotypes zoonotiques du VHE

Transmission par voie orale : Il s'agit du mode de transmission principal du VHE. La consommation de **viande crue ou insuffisamment cuite**, principalement de **porc** (notamment foie de porc, saucisses de foie, figatelli et charcuterie corse qui sont des mets très populaires dans le sud de la France et en Corse...), mais également de **gibier** (sanglier et cerf, notamment au Japon) sont en effet à l'origine de cas sporadiques d'HE aiguë qui surviennent à la fois dans les pays en développement et les pays industrialisés (Meng, 2010 ; Haddad *et al.*, 2013). La consommation de **fruits de mer** contaminés a également été

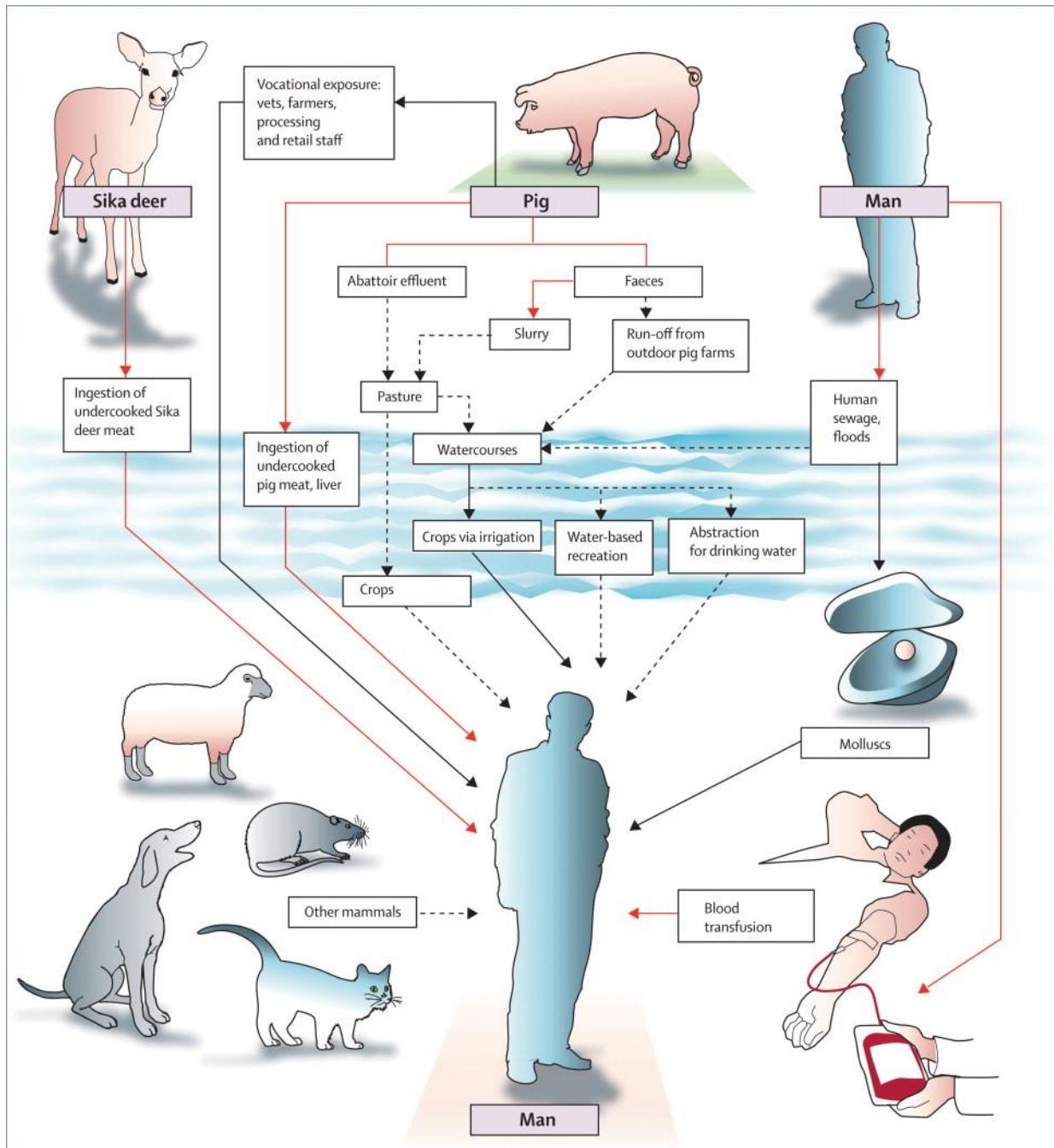
incriminée à plusieurs reprises, notamment en Corée du Sud. Dans ces cas, la nature zoonotique de l'infection a soit été directement démontrée (lorsqu'il y avait une homologie entre l'ARN du virus trouvé chez le patient et l'ARN du virus détecté dans la viande impliquée dans la contamination) ou a été déduite indirectement (lorsque les patients développaient une hépatite aiguë avec une forte réponse en anticorps anti-VHE immédiatement ou jusqu'à 2 mois après la consommation éventuelle de viande de porc crue ou insuffisamment cuite) (Christou et Kosmidou, 2013).

Transmission par voie fécale-orale : Des contacts rapprochés avec des animaux infectés notamment dans le **cadre professionnel** (personnes travaillant dans la filière porcine) ou de **loisir** (cochons de compagnie) sont aussi à l'origine de la transmission des génotypes 3 et 4 du VHE.

Autres modalités : La transmission du virus *via* une **transfusion sanguine** a également été décrite. Un total de six cas de transmission par transfusion sanguine a en effet été rapporté dans des pays développés (Japon, France et Royaume-Uni). Tous ces cas étaient dus à des VHE de génotypes 3 ou 4. Cela pourrait suggérer le potentiel d'une transmission interhumaine de ces génotypes « zoonotiques ». La part des cas d'HE dus à une transmission par transfusion demeure cependant pour l'instant très faible (Purdy et Khudyakov, 2011).

La figure 27 schématise toutes les modalités de transmission des génotypes zoonotiques du VHE à l'Homme, tout en montrant le rôle central du porc dans celle-ci.

Figure 27 : Modalités de transmission des génotypes 3 et 4 du VHE à l'Homme (Dalton *et al.*, 2008).



Légende : Abattoir effluent = effluents d' abattoirs ; Abstraction for drinking water = extraction d'eau potable ; Blood transfusion = transfusion sanguine ; Crops = cultures céréalières ; Crops via irrigation = cultures céréalières via l'irrigation ; Human sewage, floods = eaux usées, inondations ; Ingestion of undercooked Sika deer meat = consommation de viande de cerf Sika insuffisamment cuite ; Ingestion of undercooked pig meat, liver = consommation de viande ou de foie de porc insuffisamment cuits ; Man = l'Homme ; Other mammals = autres mammifères ; Pasture = pré ; Pig = cochon ; Run-off from outdoor pig-farms = eaux d'écoulement issues des élevages de plein-air ; Sika deer = cerf Sika ; Slurry = lisier ; Vocational exposure : vets, famers, processing and retail staff = exposition professionnelle : vétérinaires, fermiers, personnel des abattoirs et des entreprises de transformation des viandes ; Water-based recreation = loisirs aquatiques ; Watercourses = cours d'eau.

Les génotypes zoonotiques du VHE se transmettent à l'Homme principalement par **voie orale** (*via* la consommation de viande (porc et gibier) crue ou insuffisamment cuite) et par **voie fécale-orale** (contacts exposant aux matières fécales des animaux infectés).

4. Facteurs de risque de la maladie et professions à risque

Des études ont montré que la séroprévalence est particulièrement élevée chez les personnes en contact avec les porcs ou leur viande. Les **personnes travaillant dans la filière porcine**, c'est-à-dire les éleveurs, les vétérinaires porcins, les techniciens d'abattoir... ont donc un risque plus élevé de contracter l'infection par les souches zoonotiques du VHE. Ceci est valable à la fois dans les pays en développement et les pays industrialisés (Meng, 2011).

Une étude séro-épidémiologique a été conduite aux USA par Meng *et al.* en 2002 chez 295 vétérinaires porcins travaillant dans 8 états américains différents et 400 témoins (donneurs de sang en bonne santé) appariés selon l'âge et l'origine géographique. La recherche d'anticorps IgG contre le VHE à l'aide d'un test ELISA utilisant un antigène de capsid recombinant d'un VHE porcin de génotype 3, a montré que 23,1% (68/295) des vétérinaires étaient séro-positifs contre 16,5% (66/400) des donneurs en bonne santé. Les vétérinaires porcins avaient donc 1,5 fois plus de chances d'avoir des anticorps anti-VHE que la population générale (OR = 1,51 ; IC95% = [1,03-2,20] ; p = 0,03) (Meng *et al.*, 2002). En Moldavie, Drobeniuc *et al.* (2001) ont déterminé la prévalence des IgG anti-VHE chez 264 éleveurs porcins et 255 individus témoins. Ils ont observé qu'environ 51,1% (135/264) des éleveurs porcins étaient séropositifs contre seulement 24,7% (63/255) des sujets témoins (OR = 3,19 ; IC95% = [2,2-4,6] ; p = 0,001) (Meng, 2010).

Une étude réalisée en France entre septembre 2011 et mars 2012 chez 304 éleveurs de porcs, 231 forestiers et 322 travailleurs du secteur tertiaire répartis à travers le pays a trouvé une séroprévalence significativement plus élevée chez les éleveurs de porcs (prévalence = 44%) que chez les travailleurs du secteur tertiaire (prévalence = 26%) (OR=2,5; p = 0,0001) ainsi que chez les consommateurs de figatelli (prévalence = 29% chez les non consommateurs, 38% chez les consommateurs occasionnels, 66% chez les consommateurs fréquents) avec un risque multiplié par 1,7 (OR = 1,7 ; p = 0,003) chez les consommateurs occasionnels par rapport aux non consommateurs et multiplié par 4,5 (OR=4,48 ; p < 0,0001) chez les consommateurs fréquents (ANSES, 2012).

Les personnes en contact avec la faune sauvage, particulièrement les cervidés et les sangliers, semblent également plus à risque de contracter l'HE. Une étude réalisée en France chez 593 **forestiers** de Champagne-Ardenne, Bourgogne, Franche-Comté, Alsace et Lorraine et 135 professionnels non exposés professionnellement à la faune sauvage a en effet mis en évidence un risque d'infection par le VHE significativement plus élevé (OR = 2,2 ; p = 0,003) chez les bûcherons, forestiers en contact le plus étroit avec la faune sauvage (prévalence de 37%), que chez les professionnels non exposés (prévalence = 19%) (ANSES, 2012).

En conclusion, différents **facteurs de risque** ou **sources de contamination** ont été mis en évidence ou suspectés *via* différentes études et l'investigation de cas sporadiques ou groupés : consommer du gibier, être chasseur, être bûcheron, être en contact avec des suidés, consommer de l'eau de forage ou de puits, consommer des coquillages et consommer des produits à base de foie de porc cru.

III. Aspects cliniques

A. Chez l'Homme

1. Symptômes

La période d'incubation de la maladie est en moyenne de 40 jours mais varie de deux semaines à deux mois (Meng, 2010).

L'infection s'accompagne de symptômes chez l'Homme dans un quart à la moitié des cas. Dans les cas symptomatiques, quel que soit le génotype, le VHE provoque un ictere cholestatique (post-hépatique), dû à l'obstruction des canaux biliaires. Cela entraîne une augmentation de la bilirubine sérique et les patients présentent alors une peau jaunâtre, un jaunissement des sclères au niveau des yeux, des urines sombres et des selles claires. Le VHE entraîne également de la fièvre, une anorexie, une hépatomégalie, des douleurs abdominales, une sensibilité à la palpation, des nausées et des vomissements. Chez l'enfant, l'infection est le plus souvent asymptomatique ou très bénigne et sans ictere. Le taux de létalité est habituellement bas (inférieur à 1%) (Meng, 2010 ; Haddad *et al.*, 2013).

Dans des études menées chez les animaux, la sévérité de l'atteinte hépatique et le développement des symptômes étaient dose-dépendants. Les doses virales basses étaient donc associées aux formes subcliniques. Cela n'a cependant pour l'instant jamais été démontré chez l'Homme, mais il est possible que les patients exposés à des doses plus faibles de virus ne développent qu'une infection subclinique. Cela pourrait expliquer le taux élevé de formes asymptomatiques (Christou et Kosmidou, 2013).

Il existe plusieurs différences au niveau des caractéristiques et des aspects cliniques entre les formes épidémiques et sporadiques d'HE (voir tableau 10).

Tableau 10 : Comparaison des formes épidémiques et sporadiques d'HE (d'après Wedemeyer *et al.*, 2012)

	Forme épidémique (génotypes 1 et 2)	Forme sporadique (génotypes 3 et 4)
Formes graves (insuffisances hépatiques fulminantes)	Femmes enceintes (particulièrement durant le dernier trimestre de la grossesse = avortements, mort des fœtus <i>in utero</i> , naissances prématurées et mort des bébés peu de temps après leur naissance) et personnes ayant une atteinte hépatique sous-jacente préexistante	Patients immunodéprimés, en particulier les transplantés
Age des personnes touchées	15-40 ans	Adultes et personnes âgées
Taux de létalité chez les femmes enceintes	28%	Inférieur à 1%
Formes chroniques	Aucune	Patients immunodéprimés, en particulier les transplantés

Des **insuffisances hépatiques fulminantes** (IHF) ont été décrites chez les **personnes immunodéprimées** (sous traitement immuno-modulant comme la chimiothérapie...), et particulièrement les personnes **transplantées** infectées par les génotypes 3 et 4 du VHE. Ces formes graves d'HE sont définies comme une atteinte aiguë du foie associée à des troubles neurologiques (dus à l'encéphalopathie hépatique) et une insuffisance hépatique affectant toutes les fonctions du foie. Une coagulation intravasculaire disséminée est également fréquemment observée (Wedemeyer *et al.*, 2012).

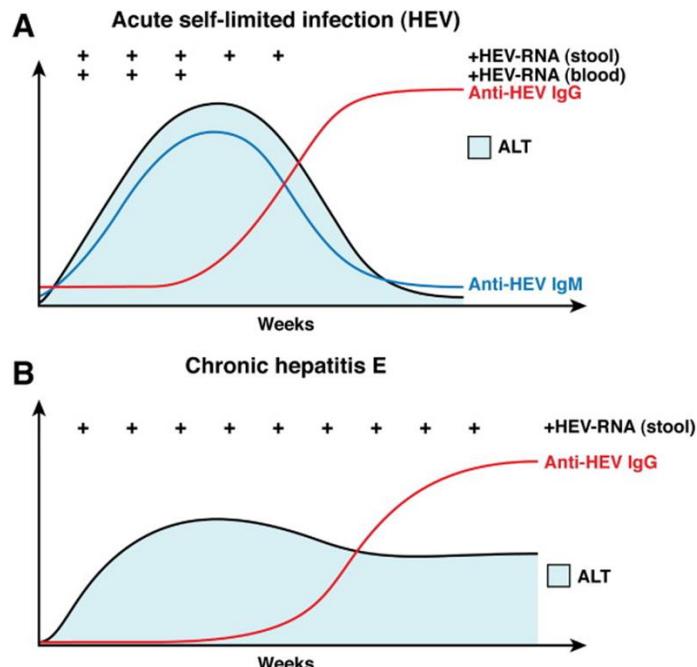
Les VHE de génotypes 3 et 4 peuvent aussi être à l'origine de **formes chroniques** chez les **personnes immunodéprimées**. Or, le nombre de personnes immunodéprimées, ainsi que leur espérance de vie ne cesse d'augmenter, notamment avec les progrès médicaux, et de nouvelles préoccupations risquent par conséquent de naître. Les formes chroniques ont été décrites pour la première fois chez des personnes ayant reçu une greffe de foie ou de rein en Europe en 2008. Elles seraient associées à la prise de tacrolimus (immunosupresseur) ou à une numération plaquettaire basse et progressent rapidement vers une cirrhose ou une insuffisance hépatique de stade terminale (Khuroo, 2011 ; Wertheim *et al.*, 2012). Les infections persistantes sont rarement observées chez les personnes atteintes du SIDA, et seules les personnes avec une forte détérioration du système immunitaire semblent être à risque de développer une forme chronique de la maladie (Wedemeyer *et al.*, 2012).

Les symptômes neurologiques sont rares chez les personnes atteintes de formes aiguës ou chroniques d'HE, et ne seraient observés que dans environ 2 à 5% des cas. Les infections chroniques ont récemment été associées à des manifestations rénales, comme une diminution du débit de filtration glomérulaire et l'apparition d'une glomérulonéphrite (Wedemeyer *et al.*, 2012).

Les souches de VHE zoonotiques sont cependant chez l'Homme le plus souvent à l'origine d'une simple réponse immunitaire avec séroconversion et entraînent plus rarement une maladie aiguë ou chronique. En effet, une proportion significative des individus dans les pays industrialisés est séropositive, alors qu'ils n'ont jamais développé de maladie hépatique. Les souches de VHE de génotypes 3 et 4 seraient moins virulentes que celles de génotypes 1 et 2 (Christou et Kosmidou, 2013). Les souches de génotypes 1 et 2 sont en effet restreintes à l'Homme et seraient par conséquent plus adaptées à leur hôte unique et donc plus virulentes. À l'inverse, les souches de génotypes 3 et 4 qui ont un spectre d'hôtes plus large seraient moins adaptées à l'Homme et donc plus rarement à l'origine d'infections symptomatiques (Purcell et Emerson, 2008).

La virémie dure environ deux semaines, mais une virémie de 39 à 112 jours a été rapportée chez certains patients (figure 28). La présence d'une virémie a également été démontrée chez des enfants asymptomatiques (Smith, 2001). L'HE régresse généralement spontanément en 4 à 6 semaines (OMS, 2014).

Figure 28 : Évolution de l'excrétion virale, des titres d'IgG contre le VHE et des taux sériques d'ALAT (Alanine Amino Transférase) pendant **(A)** les infections aiguës et **(B)** les infections chroniques par des VHE de génotypes 3 et 4 (Wedemeyer *et al.*, 2012).



Légende : stool = fèces ; blood = sang ; ALT = ALAT

La plupart des infections par les souches de VHE zoonotiques sont asymptomatiques chez l'Homme. Les **personnes immunodéprimées**, et particulièrement les personnes **transplantées** peuvent cependant développer des formes graves (**insuffisances hépatiques fulminantes**) et des formes chroniques.

2. Lésions

Au niveau microscopique, on peut observer un gonflement des hépatocytes, une nécrose focale du parenchyme hépatique, des corps d'inclusion acidophiles dans les hépatocytes, un diamètre augmenté des canaux hépatiques et de nombreux infiltrats inflammatoires dans les lobules. Les cellules de Kupffer activées et les macrophages sont proéminents et peu de lymphocytes sont observés à part au niveau des espaces portes. Des polynucléaires neutrophiles sont présents dans les espaces portes et les infiltrats intralobulaires. Une nécrose hépatocytaire massive peut être observée dans les cas d'IHF et chez les personnes qui présentent une forme chronique d'HE, on peut voir des plages de nécrose et des infiltrats lymphocytaires très denses au niveau des espaces portes (Krawczynski *et al.*, 2011).

B. Chez le porc

Les porcs sont réceptifs uniquement aux VHE de **génotypes 3 et 4**. Toutes les tentatives d'infection expérimentale par des souches de génotypes 1 ou 2 ont en effet été infructueuses. Le VHE n'entraîne **pas de symptômes** chez les porcs (Angjelovski et Dovenski, 2013).

Dans une étude prospective réalisée aux USA sur des porcelets naturellement infectés, aucune lésion macroscopique n'était observée que ce soit au niveau du foie ou des autres tissus et organes chez les quatre porcelets autopsiés durant les premiers stades de l'infection. Cependant, ces quatre porcelets présentaient des lésions microscopiques caractérisées par une hépatite lympho-plasmocytaire multifocale et péri-portale peu sévère à modérée associée à une nécrose hépatocellulaire focale légère. Chez des cochons infectés expérimentalement par un VHE porcin de génotype 3 ou un VHE humain de génotype 3, une augmentation de taille légère à modérée des nœuds lymphatiques hépatiques et mésentériques a été rapportée (entre 7 et 55 jours post-inoculation) et des lésions microscopiques identiques à celles décrites précédemment ont été observées, même si les cochons demeuraient cliniquement asymptomatiques (Meng, 2011).

C. Pathogénie de l'infection

Les primates autres que l'Homme (notamment les chimpanzés et les macaques rhésus et cynomolgus) sont les modèles animaux les plus fréquemment utilisés pour étudier l'infection par le VHE et pour développer des vaccins car ils reproduisent le mieux l'infection humaine. D'autres modèles animaux, en particulier les porcs sont également utilisés couramment. Les souris ne sont pas sensibles à l'infection, ce qui a contribué à limiter les avancées de nos connaissances concernant cette maladie. En 1993, l'inoculation du VHE à un volontaire a permis d'obtenir des données cliniques, virologiques et sérologiques concernant la réplication du virus dans le foie, la réponse immunitaire humorale et la pathogénie de l'infection. Des données supplémentaires ont ensuite été collectées à partir d'autres résultats expérimentaux (Krawczynski *et al.*, 2011).

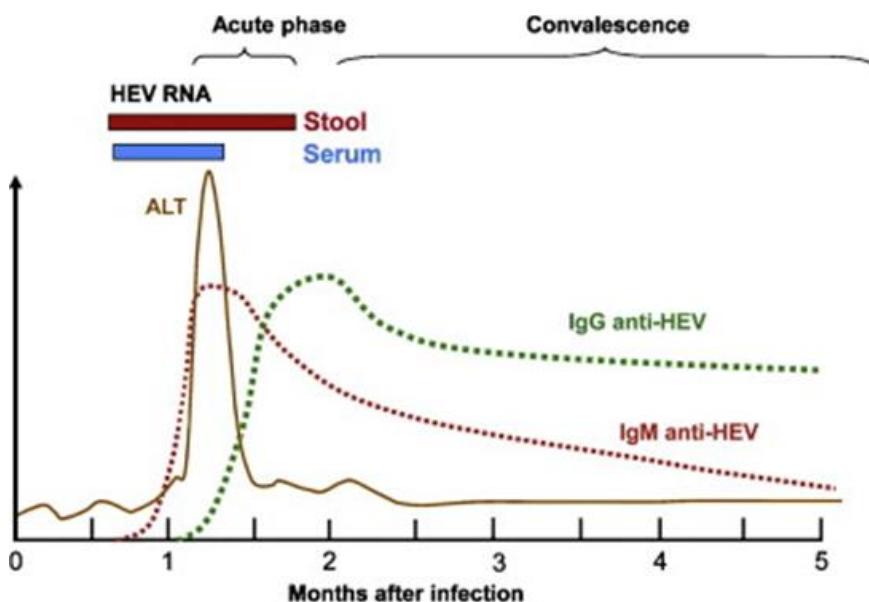
La cible majeure du virus est l'**hépatocyte**, chez lequel il se réplique avant d'être libéré dans la bile puis dans le tractus gastro-intestinal. Une virémie est régulièrement observée pendant la réplication virale. Le mécanisme exact conduisant à la mort des hépatocytes demeure incertain. Chez les primates infectés expérimentalement, un pic de lésions hépatocytaires, mesuré par l'augmentation sérique des ALAT concorde avec la disparition du virus des fèces au moment de la mise en place d'une réponse immunitaire dynamique et efficace (Krawczynski *et al.*, 2011).

L'entrée du virus se fait par **voie orale**. Le virus atteindrait le foie depuis le tractus gastro-intestinal *via* la circulation portale, mais ces données doivent encore être confirmées. Il y aurait également une réplication extra-hépatique, au niveau de l'épithélium du jéjunum ou des plaques de Peyer, mais cela est encore très peu documenté. Des sites de réplication extra-hépatiques des souches de VHE humaines ont en effet récemment été mis en évidence chez le porc au niveau de l'intestin grêle, du côlon et de certains nœuds lymphatiques. Les VHE sont relargués par les hépatocytes dans la bile, et par conséquent dans les fèces, avant le pic des modifications morphologiques hépatiques. La pathogénie de la maladie est plus probablement liée à la réaction immunitaire qu'à l'effet cytopathique du VHE (Krawczynski *et al.*, 2011).

Réponse immunitaire : Chez les malades, la réponse sérologique est généralement décelable au moment où les symptômes apparaissent. Les IgM anti-VHE apparaissent tôt durant la phase clinique de la maladie, et persistent environ 4 à 5 mois. Ils peuvent être détectés chez 80 à 100% des patients durant les épidémies d'HE. La réponse IgG commence

à se développer peu de temps après la réponse IgM. Les titres en IgG augmentent en effet durant la phase aiguë de la maladie et pendant une partie de la période de convalescence. L'apparition d'anticorps contre le VHE coïncide avec l'élévation des ALAT dans le sérum et l'apparition des modifications histopathologiques hépatiques (voir figure 29) (Krawczynski *et al.*, 2011). L'immunité semble limitée dans le temps et les IgG disparaissent en 4 à 15 ans suivant les épitopes ciblés par les réactifs sérologiques (Nicand et Grandadam, 2003).

Figure 29 : Bilan des différentes phases de la maladie et des évènements pathogéniques, virologiques et sérologiques qui ont lieu durant une infection aiguë par le VHE (Krawczynski *et al.*, 2011).



Légende : Stool = fèces ; Acute phase = phase aiguë de l'infection.

La virémie augmente pendant la période d'incubation, et les anticorps apparaissent au même moment que les symptômes. La guérison est marquée par la clairance virale, une augmentation des titres d'IgG et une diminution des titres d'IgM. Le virus peut être retrouvé dans les fèces durant les périodes d'incubation et clinique ainsi qu'au début de la phase de guérison. La durée d'excrétion virale est variable selon les personnes. Les IgM anti-VHE sont décelables pendant environ 3 à 12 mois alors que les IgG persistent pendant des années voire même à vie (Hoofnagle *et al.*, 2012).

Pathogénie particulière des IHF : Les mécanismes à l'origine des IHF observées chez les femmes enceintes dans la forme épidémique, ainsi que dans la forme sporadique sont encore mal compris. Cette forme particulièrement sévère d'HE n'a en effet pas pu être reproduite chez les truies gestantes et les guenons rhésus gestantes infectées expérimentalement par le VHE (Meng, 2010). Les hormones sécrétées durant la grossesse (progesterone, œstrogènes) pourraient perturber et réduire la réponse immunitaire en stimulant l'activité de la protéine codée par l'ORF3 ce qui faciliterait la réplication virale, augmenterait la synthèse de cytokines et stimulerait l'apoptose des hépatocytes. Cependant, il n'existe aucune preuve permettant de confirmer cette hypothèse et des facteurs génétiques et environnementaux pourraient également intervenir. Une transmission verticale du virus aux fœtus a été mise en évidence et diminuerait significativement les chances de survie *in utero* et après la naissance. Il existe de plus une forte corrélation entre la sévérité de l'infection chez la mère et le taux d'infection par le VHE

chez le fœtus. La gravité de l'infection chez la mère pourrait être due à la production de métabolites toxiques par les fœtus atteints d'IHF. De telles toxines pourraient passer dans le sang maternel et précipiter le développement de l'encéphalopathie et de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) chez les mères infectées. Des études plus poussées permettraient d'étayer et justifier ces hypothèses (Krawczynski *et al.*, 2011 ; Khuroo, 2011).

IV. Diagnostic de la maladie

Les cas d'HE ne sont pas cliniquement différenciables des autres cas d'hépatite virale aiguë. Le diagnostic de certitude dépend par conséquent **chez l'Homme** des tests de laboratoire. Actuellement, le diagnostic repose sur des **tests sérologiques** (tests ELISA détectant des IgM ou des IgG anti-VHE) ou sur la mise en évidence de la présence du virus dans le sang ou les selles par **RT-PCR** (Wertheim *et al.*, 2012).

Les HE aigues sont diagnostiquées chez les patients immunocompétents le plus souvent par la mise en évidence d'IgM contre le VHE. Des titres croissants d'IgG anti-VHE peuvent également indiquer une infection récente. Cependant, il existe des différences de sensibilité, de spécificité et d'interprétation des résultats entre les tests qui détectent ces anticorps. Certains tests sont basés sur l'utilisation d'antigènes exprimés par un unique génotype du VHE et peuvent par conséquent être d'un intérêt limité pour la détection de tous les génotypes. Même si la plupart des kits commerciaux détectent les infections dues au VHE de génotype 3 avec une spécificité élevée, certains ont une sensibilité moindre. La sensibilité et la spécificité des tests sérologiques disponibles varient en effet de façon importante selon les tests. Cela pourrait expliquer les différences dans les taux de séroprévalence du VHE selon les études et les publications. À titre d'exemple, dans une étude au Royaume-Uni, la prévalence des anticorps anti-VHE chez les donneurs de sang variait de 3,6% avec un kit commercial à 16,2% avec un autre test. La fiabilité des différents tests sérologiques disponibles est par conséquent très variable (Hoofnagle *et al.*, 2012 ; Wedemeyer *et al.*, 2012).

L'ARN du VHE peut être détecté dans le sang et les fèces pendant plusieurs semaines lors des infections aigues. Cependant, ces tests ne sont pas encore bien standardisés, et il existe également des différences significatives entre les études (Hoofnagle *et al.*, 2012 ; Wedemeyer *et al.*, 2012).

Le développement de tests sérologiques et moléculaires plus fiables et standardisés est donc indispensable (Hoofnagle *et al.*, 2012 ; Wedemeyer *et al.*, 2012).

Comme l'infection est asymptomatique **chez le porc**, elle ne peut être objectivée dans cette espèce que par des tests de laboratoire (**RT-PCR et tests sérologiques**) (Meng, 2010).

V. Moyens de lutte

A. Traitement de l'infection chez l'Homme

Il n'existe actuellement **aucun traitement spécifique**. Celui-ci est donc principalement **symptomatique**, mais le VHE est généralement à l'origine d'infections qui se résolvent spontanément. La greffe de foie est le seul traitement possible chez les personnes atteintes d'IHF. Les traitements chez les personnes atteintes de formes chroniques incluent

une diminution de l'immunosuppression, l'administration de ribavirine ou la prise d'IFN α pégylé. L'utilisation d'IFN peut cependant entraîner des effets secondaires majeurs et un rejet de greffe. Même si les données sont limitées, la monothérapie à base de ribavirine pendant au moins 3 mois (600 à 1000 mg/jour) semble être le traitement le plus prometteur (Wedemeyer *et al.*, 2012 ; Hoofnagle *et al.*, 2012).

B. Prophylaxie médicale

L'absence d'accès à des cultures cellulaires permettant de propager efficacement le virus a largement ralenti le développement des vaccins contre l'HE, qu'ils soient à virus vivant atténué ou à virus inactivé. Par conséquent, la seule alternative était de fabriquer un vaccin recombinant. Ces **vaccins** sont basés sur la région génomique hyper-conservée de l'unique protéine structurale du VHE, **la protéine de capsid codée par l'ORF-2**. Cette protéine virale formée de nombreux épitopes neutralisants est hautement immunogène et induit la production d'anticorps neutralisants dont l'effet protecteur est durable. En effet, les anticorps produits contre cette protéine chez l'Homme et chez les animaux infectés expérimentalement et qui neutralisent le VHE *in vitro* ont une longue durée de vie et réagissent de façon croisée avec les différents génotypes du VHE. Le vaccin actuellement disponible utilise **la protéine p239**, qui est un peptide recombinant d'une souche de VHE chinoise de génotype 1 exprimé par la bactérie *Escherichia coli* et qui inclut les acides aminés 368 à 606 de la protéine de capsid. Ce vaccin, dénommé **Hecolin®**, est produit par la compagnie Xiamen Innovax Biotech, en Chine (Kamili, 2011 ; Hendrickx *et al.*, 2012).

Durant la phase III des essais cliniques, après l'administration de 3 doses (à 0, 1 et 6 mois), le vaccin présentait une efficacité protectrice de 95 à 100% contre les génotypes 1 et 4 durant les 3 mois de suivi. Aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté durant cette étude et il semblerait donc que ce vaccin soit bien toléré, y compris chez les femmes enceintes. Il a été agréé en Chine en décembre 2011 et est **commercialisé depuis octobre 2012** (Hendrickx *et al.*, 2012).

À l'heure actuelle, d'après la firme Innovax, l'utilisation du vaccin est recommandée chez les personnes à risque de contracter la maladie et âgées de plus de 16 ans, c'est-à-dire, les personnes en contact avec les animaux de rente, les personnes travaillant dans la restauration, les étudiants, les officiers et les soldats, les personnes amenées à voyager dans les zones endémiques, les femmes en âge d'être enceintes le cas échéant...

Hecolin® protège contre les infections par les VHE de **génotypes 1 et 4** mais son efficacité contre les VHE de génotypes 2 et 3 doit encore être démontrée. De plus, l'efficacité et l'innocuité de ce vaccin chez certains groupes de personnes (individus immunodéprimés, ayant reçu une greffe d'organe ou avec une atteinte hépatique) et chez plusieurs classes d'âge (enfants âgés de moins de 15 ans et personnes de plus de 65 ans qui n'ont pas été inclus dans les essais cliniques) n'a pas encore été déterminée. Des études supplémentaires sont également nécessaires pour évaluer l'efficacité du vaccin pour prévenir ou atténuer les symptômes après une exposition au virus ainsi que la durée de protection conférée et donc la nécessité et le rythme des rappels (Wedemeyer *et al.*, 2012 ; Hendrickx *et al.*, 2012 ; Zhang *et al.*, 2013).

L'université de Xiamen et la firme Innovax sont actuellement en négociation avec l'OMS pour enregistrer Hecolin® dans le programme de préqualification, qui permet ensuite

aux médicaments d'être utilisés à travers le monde par des organismes tels que le Fonds des Nations unies pour l'enfance (UNICEF) (Park, 2012). Pour l'instant aucun autre vaccin candidat n'a atteint les derniers stades de développement, mais, d'ici quelques années, Hecolin® pourrait être concurrencé par un autre vaccin, provenant là encore de fonds publics et privés. Le laboratoire britannique GlaxoSmithKline collabore en effet avec l'armée américaine sur un produit prometteur qui entre en phase II de l'essai clinique (Chaput, 2012).

Même si un vaccin contre l'HE est désormais disponible, il existe toujours des obstacles financiers et réglementaires qui empêchent son accès aux populations qui en ont le plus besoin, celles le plus à risque d'être victimes des formes épidémiques (non zoonotiques). Une vaccination infantile universelle, en particulier au sein des populations touchées par la famine ou la guerre (camps de réfugiés, ...), serait en effet nécessaire pour contrôler vraiment efficacement l'HE (Zhang *et al.*, 2013).

C. Prophylaxie sanitaire de l'HE zoonotique

Le risque d'infection peut être réduit en respectant des **pratiques d'hygiène simples** lors de contacts avec des animaux pouvant être une source de VHE, telles que le lavage régulier des mains avec de l'eau propre et du savon, notamment avant de manipuler des aliments ou de manger. Ces mesures concernent particulièrement les personnes à risque de contamination professionnelle, les chasseurs et les personnes possédant un cochon de compagnie (Meng, 2010 ; OMS, 2013).

Concernant la **transmission alimentaire** du VHE, le risque d'infection peut être réduit en évitant de consommer de l'eau et/ou de la glace de qualité ou de source inconnue et en évitant de consommer des fruits de mer ou de la viande de porc et des produits à base de viande porcine, notamment ceux contenant du foie, crus ou insuffisamment cuits (OMS, 2013).

Dans le but de fournir des matières premières indemnes amenées à être utilisées pour la fabrication des produits à base de foies crus, des mesures pourraient être prises **en amont** comme la présélection de porcs avec des foies indemnes de VHE. La qualification des élevages vis-à-vis du VHE pourrait donc être envisagée. Elle reposera sur l'identification d'élevages indemnes de VHE afin de réserver l'utilisation des foies des porcs issus de ces élevages pour la préparation des produits à base de foie cru. Cela suppose cependant de détenir des outils de dépistage performants, utilisables en routine par des laboratoires d'analyses, et de définir un plan d'échantillonnage pour qualifier les élevages (ANSES, 2012).

Deux stratégies, pouvant éventuellement être combinées seraient envisageables (ANSES, 2012) :

- une **qualification sérologique** à partir de prélèvements sur les truies et/ou sur les porcs charcutiers en engrangement, à l'élevage ou à l'abattoir. Il existe en effet des données montrant une relation significative entre le niveau de séroprévalence intra-troupeau et la probabilité de détecter des foies positifs dans l'élevage. Néanmoins, au niveau individuel, une proportion non négligeable de porcs charcutiers présentant un foie positif en virologie, est séronégative en raison d'une infection tardive, ayant eu lieu peu de temps avant l'abattage (le délai de détection de la séroconversion est de 25 à 30 jours selon la sensibilité du test sérologique utilisé). Pour les élevages naisseurs-engraisseurs, il semblerait donc

indiqué de ne pas réaliser les tests sérologiques uniquement sur des porcs charcutiers en fin d'engraissement ou à l'abattoir mais de compléter l'échantillonnage par des prélèvements chez les truies afin d'établir de manière plus certaine le statut de l'élevage.

- **une recherche de la présence du virus dans les matières fécales** pourrait être menée puisqu'il semblerait qu'il y ait une bonne corrélation entre la présence du VHE dans le foie et l'excration fécale. Cela pourrait être réalisé en élevage par échantillonnage de fèces d'animaux avant leur départ pour l'abattoir ou de lisier collecté dans la pré-fosse des animaux correspondants ou à l'abattoir, où des matières fécales peuvent être prélevées en *ante mortem* au niveau des aires d'attente. La recherche du virus en *post-mortem* dans le foie des porcs abattus permettrait de répondre directement à la question du risque représenté par les abats issus des élevages contrôlés pour une utilisation dans des produits à base de foie cru. Ceci pourrait être réalisé par PCR sur un échantillon de foies prélevés sur la chaîne d'abattage. Cette dernière approche serait cependant extrêmement coûteuse et lourde à mettre en place. Elle pourrait être envisagée éventuellement comme une vérification secondaire, réservée à des élevages présélectionnés selon une autre méthode d'évaluation.

Les deux stratégies présentent malheureusement de nombreuses limites (ANSES, 2012) :

- l'absence de stabilité du statut « indemne » des élevages dans le temps ;
- la faible disponibilité de méthodes d'analyse utilisables en routine, l'absence de méthodes de référence et l'absence d'évaluation des performances des différentes méthodes disponibles sur le marché pouvant présenter des différences de sensibilité ;
- le coût et la complexité de la mise en œuvre de la qualification, même dans les pays développés.

Compte tenu des nombreuses limites, à l'heure actuelle, la mise en place d'une qualification des élevages indemnes n'est donc pas envisageable (ANSES, 2012).

Une autre stratégie, consistant à **ne pas utiliser le foie des porcs abattus avant un âge « seuil »** a également été évoquée. Dans la très grande majorité des études, le pic de l'excration fécale chez le porc est décrit vers l'âge de 3 à 4 mois et très peu d'animaux sont détectés positifs par PCR au-delà de 6 mois d'âge. Au sein d'élevages infectés, même si la majorité des infections a ainsi lieu entre le premier et le second tiers de l'engraissement, une grande variabilité individuelle est cependant rencontrée. De plus, les porcs adultes demeurent susceptibles d'excréter le virus à la suite de réinfections (immunité transitoire, réinfection par des souches différentes). Même si des travaux en cours ont montré qu'un délai entre le moment de l'infection et l'abattage inférieur à 20 jours augmenterait le risque de contamination des foies, la probabilité de présence du virus dans le foie ne peut être directement déduite de l'âge à l'abattage en raison de l'absence de connaissance de la date exacte d'infection des animaux. Cette stratégie demeure donc pour l'instant difficilement envisageable (ANSES, 2012).

Des mesures peuvent cependant être mises en œuvre **en aval** pour assurer la protection des consommateurs comme (ANSES, 2012) :

- **le traitement thermique des foies** : la seule mesure de réduction du risque est d'utiliser des foies préalablement traités thermiquement (71°C pendant 5 minutes minimum) pour la fabrication de produits transformés à base de foie de porc. Concernant les produits consommés crus (les figatelli, les saucisses de foie séchées...), leurs procédés de

fabrication, et notamment le séchage pratiqué par certains fabricants, ne sont pas efficaces pour inactiver le VHE. De plus, il faut considérer que le virus reste infectieux pendant toute la durée de vie du produit. En conséquence, le prolongement de leur durée de vie ou la mise en place d'un délai entre la fabrication et la mise sur le marché ne peuvent être envisagés.

- une information lisible et visible sur tous les produits à base de foie de porc cru mis sur le marché et rappelant aux consommateurs la **nécessité de cuisson à cœur** (71°C pendant 20 minutes pour les matrices complexes comme celle des figatelli et des autres saucisses de foie),

- une information des médecins et des personnes susceptibles de développer une forme grave (immunodéprimés, individus atteints d'hépatite chronique, femmes enceintes) sur le risque de l'HE et sa prévention.

La prévention de l'HE passe enfin par la disponibilité en eau potable, l'utilisation de **méthodes de traitement des eaux usées** et d'élimination des déchets sanitaires adéquats, et la mise en place de normes de qualité relatives à l'approvisionnement en eau et à l'évacuation des eaux usées (Haddad *et al.*, 2013).

Le VHE se multiplie au niveau du foie et du tractus gastro-intestinal, et les animaux infectés, notamment les porcs, excrètent de grandes quantités de virus dans leurs fèces, ce qui pose des problèmes de sécurité environnementale (*via* le lisier contaminé épandu sur les terres agricoles, les eaux s'écoulant depuis les élevages...). L'élimination des eaux usées par les élevages porcins et les abattoirs devrait par conséquent être régulée de façon stricte, de même que leur traitement (Meng, 2011 ; Hoofnagle *et al.*, 2012).

Un **vaccin recombinant** est disponible depuis 2012 vis-à-vis des génotypes 1 et 4, mais son efficacité contre les génotypes 2 et 3 du VHE doit encore être prouvée. Par ailleurs, il existe de nombreux obstacles financiers et réglementaires à son accès aux populations qui en ont le plus besoin.

Le risque d'infection peut être réduit en respectant des **pratiques d'hygiène simples** lors de contacts avec des animaux pouvant être une source de VHE, et en **évitant de consommer de la viande de porc** et des **produits à base de viande porcine**, notamment ceux contenant du **foie, crus ou insuffisamment cuits**.

VI. Domaines d'étude à privilégier dans le futur

Les souches de VHE à l'origine de la séropositivité mise en évidence chez plusieurs espèces animales (chien, chat...) n'ont pas pu être identifiées. Ces espèces pourraient héberger leurs propres souches de VHE qui sont peut-être génétiquement distinctes des souches connues actuellement. Des études supplémentaires sont par conséquent nécessaires afin de caractériser et d'identifier génétiquement les agents responsables de la séropositivité observée. De plus, cela permettrait de définir plus précisément l'ampleur et l'importance du risque zoonotique (Meng, 2010).

Le cycle de réplication du virus, ses récepteurs cellulaires et ses modes de transmission sont encore très mal compris. Il y a donc encore énormément de recherches à faire dans ces domaines. Il s'agit en effet d'un virus assez récemment découvert (Hoofnagle *et al.*, 2012).

L'étude de l'évolution du VHE est entravée par le séquençage de segments génomiques très courts mais aussi variables en fonction des analyses génétiques. Les avancées en épidémiologie moléculaire requièrent un échantillonnage plus vaste de variants du virus dans différents contextes épidémiologiques et l'utilisation de séquences plus longues ou même du génome complet du VHE avec des méthodes standardisées afin d'identifier plus précisément les parentés génétiques entre les souches (Purdy et Khudyakov, 2011).

TROISIÈME PARTIE

LES GRIPPEZ ZOONOTIQUES IMPLIQUANT LE PORC

I. Les virus Influenza (VI)

A. Classification, structure, propriétés et protéines virales synthétisées

Les VI font partie de la famille des *Orthomyxoviridae*. Ils sont répartis en **trois types** : A, B et C. Les VI B et C infectent uniquement l'Homme. Seuls les VI de type A ont donc une importance en pathologie porcine et notre étude se limitera à ceux-ci. De plus, les virus hautement pathogènes pour l'Homme appartiennent tous au type A. Les VI ont été isolés pour la première fois chez le porc en 1931 et chez l'homme en 1933. Ils sont nommés suivant une nomenclature stricte : type, espèce chez qui le virus a été isolé, lieu d'isolement, numéro de laboratoire arbitraire et année d'isolement (ex : A/Porc/Wisconsin/125/98) (Olsen *et al.*, 2006 ; Haddad *et al.*, 2013).

Les VI sont des virus pléomorphes et enveloppés, d'approximativement 80 à 120 nm de diamètre. Leur génome de 13,6 kb est formé de **8 segments d'ARN** polarisé négativement codant **11 protéines virales** (voir figure 30) :

- La **protéine de matrice M1** : elle est formée de nombreux monomères identiques. Cette protéine correspond à l'antigène interne ou « soluble » et tapisse la surface interne de l'enveloppe virale. Elle jouerait un rôle dans l'assemblage et le bourgeonnement des virions et permet de définir le **type** de virus grippal. Toutes les souches d'un même type possèdent en effet le même antigène interne.

- La **protéine M2** : elle est intégrée à l'enveloppe virale et forme un canal ionique.

- Les trois sous-unités de **l'ARN polymérase : PA, PB1 et PB2**.

- La protéine de la **nucléocapside** (NP) : elle forme le complexe ribonucléoprotéique (RNP) avec les segments d'ARN viral et l'ARN polymérase. Ce complexe participe à la réplication et à la transcription de l'ARN (Olsen *et al.*, 2006 ; Ma *et al.*, 2009 ; Haddad *et al.*, 2013 ; Crisci *et al.*, 2013).

- La **protéine PB1-F2** : elle est codée par un autre ORF du segment PB1 et est retrouvée chez de nombreux VI A, notamment chez la plupart des VI humains et aviaires. La longueur de cette protéine chez les VI porcins diffère selon leur origine : les VI porcins « classiques » possèdent des protéines PB1-F2 tronquées de 8 à 11 acides aminés alors que les VI porcins eurasiens « avian-like » possèdent des protéines PB1-F2 complètes d'une longueur de 87 à 89 acides aminés. Le virus H1N1p 2009 possède des protéines PB1-F2 tronquées de 11 acides aminés. Cette protéine PB1-F2 est un polypeptide pro-apoptotique et induit donc l'apoptose des cellules de l'hôte. Elle augmenterait également la fréquence et la gravité des infections bactériennes secondaires et contribuerait donc à la virulence (Neumann *et al.*, 2009).

- La **protéine non structurale NS1** : elle est exprimée uniquement dans les cellules infectées pendant la réplication virale. Elle joue un rôle important dans la virulence des VI et intervient dans la régulation de la réplication de l'ARN viral et dans la synthèse des protéines virales. Cette protéine est un antagoniste de l'IFN et bloque donc l'activation de certains facteurs de transcription et produits de gènes stimulés par l'IFN β . Elle a également la capacité de se lier à l'ARN double-brin afin de prévenir l'activation de l'oligo(A) synthétase ARN double brin-dépendante, et par conséquent l'activation ultérieure de la **ribonucléase L** (L pour latente) qui joue un rôle important dans la réponse immunitaire innée. La ribonucléase L, induite par l'IFN, détruit une fois activée tous les ARN dans les cellules. C'est l'effecteur enzymatique d'une voie de dégradation des ARN simple brin activée lors d'une

infection virale, mais son activité n'est pas limitée à la dégradation des ARN viraux. La ribonucléase L joue en effet un rôle majeur dans l'apoptose et la différenciation en régulant aussi l'expression et la stabilité des ARN cellulaires (Neumann *et al.*, 2009).

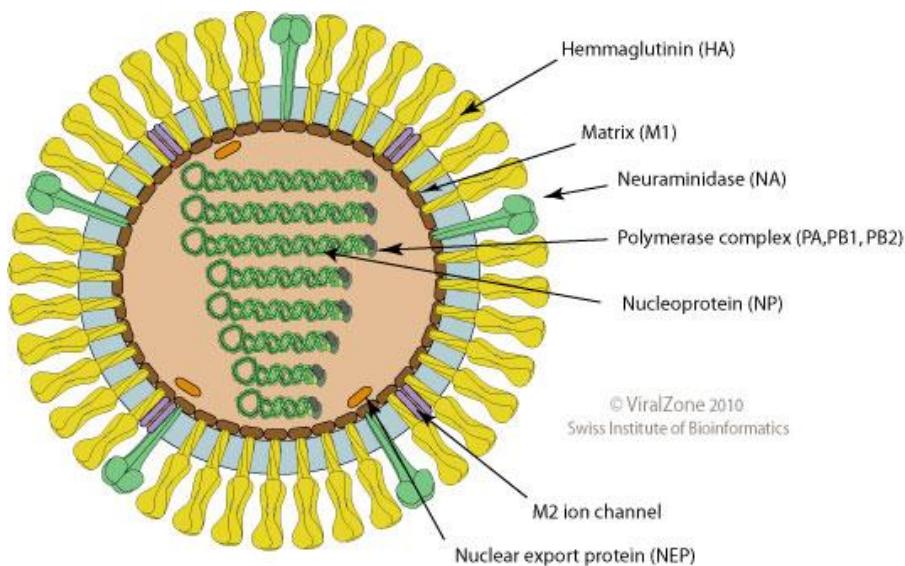
- La **protéine NS2** : elle était à l'origine classée parmi les protéines non structurales, mais fait en réalité partie de la structure des virions et serait un facteur de transport nucléaire (elle est également appelée **protéine NEP** pour Nuclear Export Protein).

- L'**hémagglutinine** (HA) et la **neuraminidase** (NA) : ces deux glycoprotéines sont localisées à la surface du virion et s'insèrent dans l'enveloppe virale. Elles représentent les antigènes de surface principaux et sont donc les cibles majeures de la réponse immunitaire humorale de l'hôte. Au sein d'un même type, en fonction des propriétés antigéniques de l'hémagglutinine H et de la neuraminidase N, on distingue des **sous-types HxNy** (ex : H1N1, H3N2...) qui présentent des différences antigéniques importantes, et qui sont eux-mêmes subdivisés en **clades** et en **variants** sur la base de différences antigéniques plus faibles. Actuellement, 18 HA différentes et 11 NA différentes ont été identifiées (*cf. infra*). Les HA (H17 et H18) et les NA (N10 et N11) les plus récemment identifiées l'ont été lors de la découverte récente chez des chauves-souris de deux sous-types jusque-là inconnus, les virus H17N10 et H18N11, respectivement au Guatemala et au Pérou. Les HA (organisées en trimères) se lient à des récepteurs qui contiennent de l'acide sialique ou acide N-acétyl neuraminique (*cf. infra*) et permettent donc l'infection des cellules de l'hôte. La liaison à l'acide sialique est également responsable de l'agglutination des érythrocytes qui permet la détection du virus par les méthodes sérologiques d'hémagglutination et d'inhibition de l'hémagglutination. L'HA contient enfin des sites antigéniques majeurs contre lesquels sont dirigés les anticorps neutralisants. La NA (organisée en tétramères) catalyse la réaction enzymatique de clivage de l'acide sialique présent sur les résidus glucidiques adjacents. Elle permet ainsi d'empêcher l'agrégation entre les virions et améliore la libération des particules virales bourgeonnantes (Olsen *et al.*, 2006 ; Ma *et al.*, 2009 ; Haddad *et al.*, 2013 ; Crisci *et al.*, 2013).

La **nature segmentée du génome** des VI est une propriété structurale très importante, car elle leur permet de subir des **réassortiments génétiques**. De plus, l'acide nucléique étant formé d'ARN, il est sujet à des mutations fréquentes qui ne peuvent être corrigées et qui conduisent à l'apparition de nouveaux clades ou variants (*cf. infra*) (Olsen *et al.*, 2006 ; Haddad *et al.*, 2013).

Les VI sont sensibles à la chaleur (56°C, 30 minutes), aux acides et aux solvants organiques comme l'éther ou le chloroforme. Leur enveloppe lipidique les rend très sensibles aux détergents et à la plupart des désinfectants usuels (formol, composés phénoliques, eau de javel, ammonium quaternaire...). Ils sont donc instables et peu résistants dans l'environnement (Olsen *et al.*, 2006), mais les matières organiques (sécrétions nasales, fèces...) les protègent et leur résistance serait favorisée en milieu humide et froid. Les VI peuvent ainsi survivre jusqu'à 105 jours dans le lisier en hiver (Brugère-Picoux *et al.*, 2010).

Figure 30 : Structure des VI et protéines virales (ViralZone, 2010).



B. Variabilité des VI

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la grande variabilité des virus grippaux et leur évolution complexe. Il existe deux catégories de variations antigéniques chez les VI :

- les « **variations mineures** » (également appelées glissements ou *drifts*), proviennent du taux élevé de **mutations ponctuelles** dans les gènes codant l'un des antigènes de surface. Les VI sont en effet des virus à ARN dont l'ARN polymérase ne possède pas la capacité de relecture des ADN polymérasées. Le taux de mutation est donc très élevé lors de la réplication virale. Ainsi à chaque nouvelle génération, il existe une certaine proportion de virus mutants et des mutations ponctuelles ont lieu au niveau de l'HA et de la NA. Au fil du temps, cela peut entraîner un remplacement progressif du virus ancestral par le nouveau variant si celui-ci possède un avantage évolutif. Ces « **variations mineures** » sont donc caractérisées par une modification progressive des structures antigéniques, les nouveaux clades ou variants formés révélant toujours leur parenté avec les souches immédiatement antérieures. Elles donnent par exemple naissance aux grippes saisonnières hivernales, issues de l'évolution de virus déjà présents chez l'Homme la saison précédente (ce sont des virus strictement humains auxquels on ne s'intéressera donc pas ici). Des **mutations successives** intéressant une ou plusieurs protéines d'un virus aviaire peuvent aboutir à lui conférer un pouvoir zoonotique, comme c'est le cas pour le virus H5N1 hautement pathogène (H5N1 HP) apparu en 1997. De plus, de telles mutations non corrigées au niveau du site de clivage de l'HA et qui conduisent à une augmentation du nombre d'acides aminés basiques peuvent conduire les virus aviaires H5 ou H7 faiblement pathogènes à devenir hautement pathogènes pour les oiseaux. Au sein de chaque sous-type, il existe donc de nombreux variants qui apparaissent grâce à ces « **variations mineures** », qui correspondent à des mutations au sein des différents gènes (EFSA, 2011 ; Haddad *et al.*, 2013).

- des « **variations majeures** » (également appelées cassures ou *shifts*), caractérisées par l'apparition brusque, dans une population humaine ou animale, d'un virus antigéniquement très différent des souches antérieures. Elles conduisent à l'apparition d'un nouveau sous-type susceptible de provoquer une pandémie si le virus ne trouve aucune immunité correspondante dans les populations pour limiter son extension. Cette cassure est

due à l'**apparition de virus « hybrides »**, résultant de la recombinaison au sein d'une même cellule des ARN provenant de deux VI de type A différents infectant le même hôte. Elle correspond donc à la production de nouveaux virus qui possèdent un mélange des gènes de leurs virus parentaux et le cas échéant de nouvelles caractéristiques biologiques. La **nature segmentée** du génome des VI permet en effet à deux virus qui co-infectent une même cellule d'échanger des fragments d'ARN durant la réPLICATION virale. Le porc, qui est réceptif aux virus aviaires comme aux virus humains, est réputé pour permettre de tels **réassortiments** entre virus provenant de ces deux espèces. Ainsi, le virus H1N1 qui a émergé en 2009 est un virus hybride possédant des caractéristiques de virus porcins, aviaire et humain, initialement apparu chez le porc. Il en est de même du virus H3N2v, qui a récemment émergé aux USA (cf. *infra*) (EFSA, 2011 ; Haddad *et al.*, 2013).

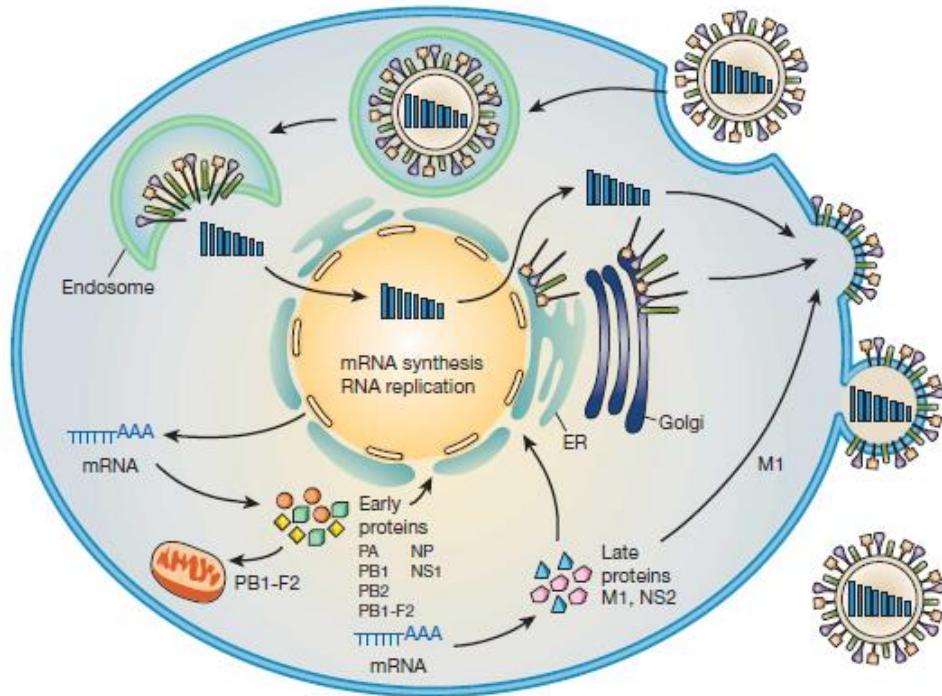
Ainsi, une grande variété de nouveaux VI possédant potentiellement de nouvelles propriétés est sans cesse produite dans la nature, avec habituellement des changements progressifs (*drift*) mais parfois soudains (*shift*) (EFSA, 2011).

Les lois qui régissent les dynamiques des réassortiments génétiques demeurent pour la plupart inconnues. Par exemple, les virus H5N1 qui circulent actuellement se réassortissent majoritairement au sein du sous-type H5N1 (réassortiments entre virus appartenant à différents sous-lignages), alors que les virus H9N2 se réassortissent avec plusieurs autres sous-types. L'émergence et les caractéristiques des nouveaux virus formés sont imprévisibles et ces derniers peuvent par conséquent présenter des profils génétiques auparavant inconnus (EFSA, 2011).

C. Modalités de réPLICATION virale

À la suite de sa liaison au récepteur cellulaire, le virion est internalisé dans une vésicule d'endocytose. Dans les cellules permissives, l'HA est ensuite activée par un clivage en deux sous-unités HA1 et HA2 qui demeurent reliées par des ponts disulfure. Un changement dans la conformation de l'HA provoqué par le pH acide de l'endosome expose le peptide N-terminal de fusion de la sous-unité HA2 et induit alors la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de l'endosome. Le complexe RNP est ensuite libéré dans le cytoplasme avant d'être transporté jusqu'au noyau cellulaire. La réPLICATION et la transcription des ARN viraux sont effectuées par le complexe d'ARN polymérase dans le noyau, et les nouveaux ARN synthétisés sont ensuite exportés dans le cytoplasme où l'ARN viral est traduit. Les complexes RNP nouvellement synthétisés sont exportés depuis le noyau jusqu'au cytoplasme par les protéines NS2 et M1. Les virions néoformés s'assemblent dans le cytoplasme et bourgeonnent au niveau de la membrane plasmique (voir figure 31). On retrouve donc des protéines virales à la surface des cellules. Le cycle de réPLICATION est non lytique mais à terme les cellules infectées meurent (Neumann *et al.*, 2009 ; EFSA, 2011).

Figure 31 : Schéma montrant les différentes étapes de la réplication des VI (Neumann *et al.*, 2009).



Chronologie des différentes étapes de la réplication virale : Après une endocytose médiée par la fixation du virus à son récepteur cellulaire *via* l'HA, le complexe est libéré dans le cytoplasme et est ensuite transporté jusqu'au noyau, où la réplication et la transcription du génome viral ont lieu. Les ARN messagers (ARNm) sont ensuite exportés dans le cytoplasme pour la traduction. Les protéines virales dites « précoce », nécessaires pour la réplication et la transcription sont ramenées dans le noyau. Plus tard dans le cycle, les protéines M1 et NS2 facilitent l'export depuis le noyau des complexes RNP nouvellement synthétisés. PB1-F2 s'associe avec les mitochondries. L'assemblage et le bourgeonnement des virions nouvellement formés ont lieu au niveau de la membrane plasmique.

Les VI sont des virus à **ARN enveloppés**. L'**HA** et la **NA** définissent les différents **sous-types**. Deux catégories de variations antigéniques permettent d'expliquer la **grande variabilité** des virus grippaux : les « **variations mineures** » (liées au taux élevé de mutations ponctuelles) et les « **variations majeures** » (liées à la nature segmentée du génome des VI qui leur permet de subir des réassortiments génétiques).

II. VI et barrière d'espèce

A. Généralités : mécanismes génétiques en cause

À un temps t , tout VI capable de diffuser au sein d'un hôte et donc adapté à cet hôte est considéré comme un virus de cet hôte. Ainsi, un virus dit « porcin » est un virus très adapté au porc à l'instant t . Cependant, à un temps $t+x$, ce virus ne sera peut-être plus adapté à cet hôte, mais mieux adapté à un autre hôte. Dans l'absolu, on ne peut donc pas affirmer qu'un virus porcin le restera car tous les virus ne cessent d'évoluer dans le temps. La temporalité doit donc également être prise en compte. En effet, un virus porcin va

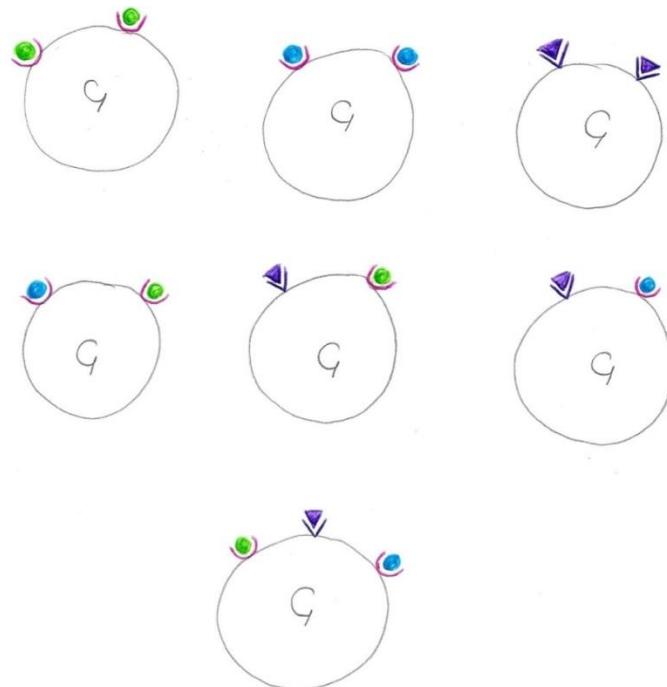
présenter un fitness¹ fort pour le porc car il y est très bien adapté, mais la situation peut toujours changer. Deux mécanismes peuvent intervenir :

- D'abord, à partir d'un unique virus qui se multiplie chez un hôte, on obtient une population de virions très hétérogène, liée au taux de mutations élevé et à la rapidité de la multiplication virale. Cela correspond à la notion de **quasi-espèce virale**. Il y a ainsi, au sein d'une quasi-espèce virale présente chez le porc à un temps t , outre les séquences présentant un bon fitness pour le porc, des séquences virales extrêmes qui ne sont pas « adaptées » au porc mais qui sont capables de s'adapter le cas échéant à l'espèce humaine

- Ensuite, des réassortiments entre souches virales sont possibles, ce qui peut conduire à un virus hybride adapté à l'Homme, comme dans le cas du virus H1N1p 2009.

Les **virus réassortants** sont souvent des doubles, triples voire quadruples ou même plus réassortants (voir figure 32) et des acteurs nombreux et différents interviennent. Le porc est connu depuis longtemps comme étant un « **creuset de mélange** » (**mixing vessel**) majeur pour les VI (cf. *infra*). Les réassortiments sont favorisés par la grande proximité qui existe au niveau des espaces de vie des porcs, des oiseaux à la fois domestiques et sauvages et de l'Homme, particulièrement en Asie.

Figure 32 : Schéma montrant toutes les possibilités de réassortiments entre les virus humains, aviaires et porcins.



Légende :

- VI porcin
- VI humain
- ▼ VI aviaire
- ✓ Récepteur avec l'acide sialique lié en α 2-3 au galactose
- ✗ Récepteur avec l'acide sialique lié en α 2-6 au galactose
- Cellule d'un hôte

¹ Le terme « fitness » est un anglicisme et fait référence à la capacité d'un virus de se propager efficacement au sein d'une population hôte.

Les virus réassortants ou non sont dits **zoonotiques** s'ils viennent du porc et sont transmis directement par le porc à l'Homme. Lorsque le porc transmet un virus *X* réassortant ou non à l'Homme et que celui-ci s'adapte ensuite à l'Homme, au point que la transmission interhumaine devient dominante voire exclusive, il n'est alors plus considéré comme zoonotique, mais comme ayant une origine zoonotique. Ce virus peut par la suite repasser chez le porc (exemple du virus H1N1p 2009, qui a été retrouvé de l'Homme au porc à plusieurs reprises, mais les cochons se sont alors avérés être des cibles de sac épidémiologiques car le virus n'est pas repassé du porc à l'Homme (*cf. infra*)). Les virus zoonotiques passant du porc à l'Homme cessent d'être zoonotiques quand ils s'adaptent à l'Homme, mais ils conservent donc toujours une origine zoonotique. Cependant, la transmission à l'Homme d'un virus porcin n'est habituellement pas suffisante pour que le virus s'établisse dans la population humaine.

Au bilan, la capacité d'un VI **venant du porc à diffuser** chez un **hôte d'une autre espèce** et plus particulièrement l'Homme pourra donc résulter soit de **l'évolution** de ce virus (*via* des mutations successives) soit d'un **réassortiment unique** ou de **plusieurs réassortiments successifs** avec d'autres VI.

B. Les VI, un génome collectif ? Infection du porc et potentiel zoonotique des virus présents chez le porc : mécanismes et aspects descriptifs

Les **virus grippaux humains et porcins** appartiennent essentiellement aux **sous-types H1N1, H1N2, H2N2 et H3N2**. L'Homme et le porc sont donc sensibles aux mêmes sous-types de virus. Cependant, même s'il existe une même origine et une certaine immunité croisée entre les virus porcins et humains, ils appartiennent à des **clades différents** et présentent des différences antigéniques et génétiques claires, car ils ont évolué de façon différente et indépendante au sein de leurs hôtes respectifs avec sélection des mutants présentant le meilleur fitness chez ces hôtes. Ils peuvent cependant parfois **passer d'une espèce à l'autre** (Cardoen *et al.*, 2010 ; Haddad *et al.*, 2013).

1. Interactions hôtes-virus et transgression de la barrière d'espèce

Les VI infectent une très grande variété d'espèces, dont l'Homme, les oiseaux sauvages et domestiques, les porcs, les chevaux, les phoques, les baleines, les chats, les furets, les chiens, les visons... Généralement, chaque souche virale fait preuve d'une spécificité d'hôte. Les mécanismes par lesquels les VI franchissent la barrière d'espèce et deviennent transmissibles au sein d'une nouvelle espèce sont encore mal compris. Ils semblent très complexes et à déterminisme polygénique (EFSA, 2011).

La spécificité des VI pour certains hôtes est notamment liée au récepteur cellulaire reconnu par l'HA virale. La liaison au récepteur cellulaire est en effet différente selon que l'acide sialique est lié au groupement carboxyle du carbone 3 (α 2-3) ou du carbone 6 (α 2-6) du galactose. Les **VI aviaires** se lient préférentiellement aux acides sialiques liés en α 2-3 au galactose, alors que les **VI humains** se lient préférentiellement aux acides sialiques liés en α 2-6 au galactose. Cette apparente préférence de récepteur serait liée à certains acides aminés spécifiques. Pour les virus H1, par exemple, l'aspartate en position 190 dans l'HA est

retrouvé chez les isolats humains alors que le glutamate en position 190 est retrouvé chez les isolats aviaires. Cependant, une plus forte affinité de liaison à l'acide sialique α 2-6 n'est pas suffisante pour modifier la spécificité d'hôte et ne détermine pas à elle seule une transmission interhumaine efficace. Chez les oiseaux, les cellules épithéliales expriment préférentiellement des récepteurs où l'acide sialique est lié par α 2-3 à la fois dans les tractus respiratoire et intestinal. Cependant, certains oiseaux comme la caille japonaise (*Coturnix coturnix japonica*) possèdent également des récepteurs où l'acide sialique est lié par α 2-6. Chez l'homme, des récepteurs avec α 2-6 sont exprimés de façon prédominante dans l'appareil respiratoire supérieur mais il a récemment été montré que des récepteurs avec α 2-3 sont également retrouvés dans les parties inférieures de l'épithélium bronchique cilié et au niveau des cellules alvéolaires (donc dans l'appareil respiratoire profond). La répartition des récepteurs α 2-3 et α 2-6 chez les porcs serait en réalité semblable à celle de l'Homme. Ces découvertes suggèrent que non seulement les porcs, mais également l'homme pourraient être le siège de réassortiments génétiques entre différents virus Humains, aviaires et porcins (*cf. infra*) (Ma *et al.*, 2009 ; EFSA, 2011).

Un très grand nombre de facteurs environnementaux et de facteurs liés au virus ou aux hôtes influencent la **transmissibilité** intra ou interspécifique des VI. La spécificité du récepteur de l'HA et son expression cellulaire influencent le tropisme d'hôte et le tropisme tissulaire. Cependant, d'autres protéines structurales et non structurales sont impliquées dans la réplication et la transcription du génome viral. Elles influencent donc la spécificité éventuelle d'hôte, le taux de réplication virale et le taux d'excrétion virale (EFSA, 2011). Par exemple, de nombreux virus aviaires sont capables d'infecter des cellules murines mais ne peuvent pas s'y répliquer. Enfin, le virus doit pouvoir sortir des cellules infectées, mais l'HA virale a tendance à se lier de nouveau à son récepteur à la surface cellulaire et la NA doit alors cliver cette liaison. Or, comme l'HA, la NA a également une préférence pour l'une ou l'autre des liaisons de l'acide sialique (Van Reeth, 2007).

L'étude de virus aviaires zoonotiques récemment apparus (H5N1, H7N9, H5N8), a par ailleurs permis de caractériser certains facteurs viraux qui semblent intervenir, chez ces virus tout au moins, dans la capacité à franchir la barrière d'espèce vers les mammifères :

- le gène de l'HA présente une affinité accrue pour les récepteurs des cellules de mammifères en cas de perte d'un site de N-glycosylation en position 158 associée à des mutations dans le RBS (Receptor binding site)
- la polymérase PB2 présente une mutation (Lys 627) qui confère un potentiel de réplication accrue chez les mammifères.

Au-delà du rôle de ces mécanismes dans la transgression de la barrière d'espèces des oiseaux vers les mammifères, leur implication éventuelle dans le changement d'affinité des VI du porc vers l'Homme n'a pas (encore) été établie. En outre, rien ne permet d'affirmer si de telles modifications sont susceptibles d'intervenir dans la capacité éventuelle de ces virus, une fois transmis à l'Homme, à se transmettre d'Homme à Homme.

La transmission inter-espèces d'un virus est insuffisante pour générer un virus pandémique car le virus transmis doit ensuite **s'adapter à son nouvel hôte** afin de se répliquer efficacement et de s'établir dans cette population (il doit en effet être capable de se transmettre efficacement entre les hôtes de la nouvelle espèce). Or, un grand nombre d'adaptations génétiques (mutations et/ou réassortiments) sont nécessaires pour permettre cette adaptation et la plupart des modifications génétiques qui ont lieu sont délétères pour

le virus. De plus, cette accumulation de modifications génétiques peut nécessiter plusieurs années pour se mettre en place. Des études récentes ont donc montré que le réassortiment génétique seul n'est pas suffisant pour générer un virus pandémique et que des modifications génétiques supplémentaires sont nécessaires (Van Reeth, 2007 ; EFSA, 2011).

2. Épidémiologie descriptive de l'infection de l'Homme par des VI transmis par le porc

16 sous-types d'HA sont retrouvés dans les populations aviaires. Cependant, seuls certains ont pour l'instant été isolés chez l'Homme (H1, H2, H3, H5, H7, H9 et H10) dont les trois premiers seulement sont facilement transmis d'Homme à Homme. De la même façon, parmi les **9 sous-types de NA** retrouvées chez les oiseaux, seules certaines ont été isolées chez l'Homme (N1, N2, N3 et N7), dont les deux premières seulement ont été impliquées dans des épidémies de grippe saisonnière ou des pandémies (EFSA, 2011 ; Freidl *et al.*, 2014).

On distingue **deux catégories de virus transmis du porc à l'Homme** :

- les **virus porcins** qui sont, comme nous l'avons vu précédemment, des virus adaptés au porc et circulant de façon stable dans la population porcine, sans préjuger de leur origine.

Exemples :

- le virus H1N1 porcin « classique » nord-américain (issu du virus H1N1 de la grippe « espagnole » de 1918)
- le virus H1N1 porcin eurasien « avian-like » (issu d'un virus H1N1 aviaire).

- des **virus « hybrides » ou réassortants** qui sont issus de la genèse au sein d'une cellule porcine d'un nouveau virus qui comporte des segments d'ARN provenant de différents virus. Par exemple, les deux derniers virus pandémiques du 20^{ème} siècle, A/Singapour/57 (H2N2) (grippe asiatique) et A/Hong-Kong/68 (H3N2) (grippe de Hong Kong) sont issus chacun d'un réassortiment qui aurait eu lieu chez le porc entre le précédent virus humain pandémique et un virus aviaire (*cf. infra*) (Haddad *et al.*, 2013).

a. Transmission zoonotique à l'Homme de virus porcins

Trois-cent-quatre-vingt-seize infections humaines zoonotiques naturelles par des VI porcins ont été constatées au cours des 50 dernières années (de 1958 à octobre 2013) (voir tableau 11). La majorité des cas (n=340) correspond à une infection naturelle par le virus H3N2v. Les 56 autres infections qui ont été confirmées par un diagnostic virologique sont dues à différents VI porcins réassortants ou circulant chez le porc à l'époque. Quarante-sept personnes ont ainsi été infectées par un VI porcin H1N1, sept par un VI porcin H3N2 et deux par un VI porcin H1N2 (voir tableau 11). La majorité des cas ont été rapportés aux USA. Le nombre élevé de cas qui sont rapportés dans ce pays depuis 2005, en particulier en ce qui concerne le virus H3N2v qui sévit depuis 2011, pourrait résulter d'une amélioration de la surveillance (Freidl *et al.*, 2014).

Tableau 11 : Bilan des cas humains d'infection zoonotique naturelle par des VI porcins survenus entre 1959 et octobre 2013 dans le monde (Freidl *et al.*, 2014).

Sous-type	H1N1	H1N2	H3N2	H3N2v *	Total
Nb de cas	47	2	7	340	396

* situation au 18 octobre 2013

Le **virus H3N2v** est un nouveau virus zoonotique d'origine porcine qui a été identifié aux USA pour la première fois en 2011, et isolé depuis dans plusieurs états américains. Ce virus a été appelé H3N2v car il résulte de l'acquisition par un virus réassortant porcin H3N2 du segment d'ARN du virus H1N1p 2009 codant la protéine M. Cela confirme que la rétro-transmission au porc du virus H1N1p 2009 peut potentiellement avoir comme conséquence l'émergence de nouveaux virus zoonotiques, voire pandémiques. La plupart des personnes infectées par ce virus ont rapporté une exposition directe ou indirecte à des porcs avant le développement de la maladie (voir tableau 12). Cependant, certains cas récents suggèrent également l'intervention d'une transmission interhumaine qui demeure pour l'instant limitée. Ce virus ne peut donc être qualifié pour l'instant de virus « humain ». S'il n'a encore provoqué que peu de cas humains, des études ont révélé une capacité de ce virus à diffuser chez les mammifères *in vivo* et *in vitro* très supérieure à celle des virus humains saisonniers. Dans ce contexte, le fait que le Vietnam, pays où le virus H5N1 HP sévit de façon enzootique et endémique, ait signalé en 2012 son premier cas porcin (sans pour l'instant de cas humain) de H3N2v, incite aussi à beaucoup de vigilance, même si peu de cas sont actuellement rapportés à part aux USA et si le virus semble évoluer à bas bruit (Torremorell *et al.*, 2012 ; Haddad *et al.*, 2013).

Des cas sporadiques symptomatiques de grippe provoquée par des virus porcins sont signalés chez l'Homme, mais l'incidence réelle de ces infections zoonotiques demeure inconnue. En effet, il y a probablement une large sous-estimation des cas de transmission à l'Homme car les virus porcins et humains provoquent chez l'Homme des infections cliniquement semblables (Myers *et al.*, 2007). La plupart des cas rapportés ont été bénins et sans transmission interhumaine secondaire, et la majorité des personnes rapportaient des contacts récents et étroits avec des porcs (voir tableau 13 et *infra*). Tous les patients n'avaient cependant pas eu des contacts directs avec des porcs avant de tomber malades (Ma *et al.*, 2009 ; Angelovski et Dovenski, 2013).

En 1976, à **Fort-Dix** aux USA, treize cas de grippe dont un mortel et 500 cas d'infection inapparente dus au virus A/New-Jersey/76 analogue à un virus porcin sont survenus (Haddad *et al.*, 2013). Le virus H1N1 à l'origine des cas était donc identique à celui isolé chez des porcs, mais il n'a jamais été prouvé que les porcs aient été de fait la source du virus. Il s'en est suivi une campagne de vaccination massive, mais celle-ci a rapidement été arrêtée à cause des effets secondaires graves du vaccin (un syndrome de Guillain-Barré s'est développé chez de nombreuses personnes suite à la vaccination). De plus, cette vaccination n'était ni utile ni justifiée car la souche virale ne provoquait que très rarement des symptômes (Van Reeth, 2007).

Diverses observations confirment bien la possibilité de transmission des virus porcins à l'Homme : mise en évidence chez l'Homme, essentiellement chez les porchers, d'anticorps réagissant avec des virus porcins ; cas de transmission expérimentale à des volontaires humains (mais nécessité de doses importantes, et infection souvent inapparente) ; quelques

cas de grippe sur des porchers ou d'autres personnes travaillant dans la filière porcine et un cas fin 2008 chez une espagnole travaillant dans une porcherie, avec confirmation par le séquençage du virus qu'il s'agissait d'un virus H1N1 porcin (Haddad *et al.*, 2013).

Tableau 12 : Statut concernant l'exposition à des porcs avant de tomber malade chez les 396 personnes ayant contracté naturellement l'influenza porcine (d'après Freidl *et al.*, 2014).

Statut	Exposition à des porcs rapportée	Aucune exposition rapportée	Statut inconnu	Exposition probable à des porcs (cas de H3N2v)	Total
Nb de personnes	45	20	3	328	396

Tableau 13 : Cas déclarés de transmission zoonotique de VI porcins à l'Homme survenus entre 1958 et 2006 chez des civils pour lesquels des précisions sont disponibles (d'après Myers *et al.*, 2007).

Patient	Contacts directs avec des porcs avant de tomber malade	Nature des contacts	Age	Année	Sous-type	Pays	Issue
1	Oui	Travaillait dans un laboratoire	40	1958	H1N1	Tchécoslovaquie	Guéri
2	Non	-	11	1958	H1N1	Tchécoslovaquie	Guéri
3	Non	-	3	1958	H1N1	Tchécoslovaquie	Guéri
4	Non	-	7	1958	H1N1	Tchécoslovaquie	Guéri
5	Non	-	72	1958	H1N1	Tchécoslovaquie	Guéri
6	Non	-	44	1958	H1N1	Tchécoslovaquie	Guéri
7	Oui	Habitait dans une ferme porcine	16	1974	H1N1	USA	Décédé
8	Oui	Habitait dans une ferme porcine	8	1975	H1N1	USA	Guéri
9	Oui	Avait nourri des porcs	40	1975	H1N1	USA	Guéri
10	Non	-	55	1975	H1N1	USA	Guéri
11	Oui	Avait emballé de la viande de porc	17	1975	H1N1	USA	Guéri
12	Non	-	32	1976	H1N1	USA	Guéri
13	Oui	Travaillait dans une porcherie	22	1976	H1N1	USA	Guéri
14	Oui	Habitait dans une ferme porcine	13	1976	H1N1	USA	Guéri
15	Oui	Exposition professionnelle	NA	1976	H1N1	USA	NA
16	Oui	Travaillait dans la porcherie d'une exposition de bétail	20	1979	H1N1	USA	Guéri
17	Oui	Avait visité une exposition de bétail	6	1980	H1N1	USA	Guéri
18	Non	-	4	1982	H1N1	USA	Décédé
19	Oui	Exposition professionnelle	65	1983	H1N1	Russie	Décédé
20	Non	-	10	1983	H1N1	Russie	Guéri
21	Non	-	27	1983	H1N1	Russie	Guéri
22	Oui	Exposition professionnelle	50	1986	H1N1	Suisse	Guéri
23	Non	-	3	1986	H1N1	Suisse	Guéri
24	Oui	Exposition professionnelle	29	1986	H1N1	Pays-Bas	Guéri
25	Oui	Avait visité une foire agricole	32	1988	H1N1	USA	Décédé
26	Oui	Animalier, exposition à des porcs	27	1991	H1N1	USA	Décédé
27	Non	-	1	1992	H3N2	Pays-Bas	Guéri
28	Non	-	2	1993	H3N2	Pays-Bas	Guéri
29	Oui	Habitait dans une ferme porcine	5	1993	H1N1	Pays-Bas	Guéri
30	Oui	Travaillait dans un laboratoire	39	1994	H1N1	USA	Guéri
31	Oui	Travaillait dans un laboratoire	31	1994	H1N1	USA	Guéri
32	Oui	Exposition professionnelle	37	1995	H1N1	USA	Décédé
33	NA	-	NA	1998	H1N1	USA	NA
34	Non	-	10 mois	1999	H3N2	Hong Kong	Guéri
35	Oui	Porcher	50	2002	H1N1	Suisse	Guéri
36	Oui	Porcher	50	2006	H1N1	USA	Guéri
37	Oui	Porcher	NA	2006	H3N2	USA	Guéri

NA : donnée non disponible

Durant la pandémie **H1N1 de 1918**, on ne sait pas si la transmission du virus s'est effectuée du porc à l'Homme ou inversement car des cas similaires ont été décrits de manière concomitante dans les deux populations. Le virus a ensuite évolué de façon indépendante dans les populations humaine et porcine. Il s'agit de la plus grande pandémie d'influenza connue. Elle s'est en effet propagée à l'échelle mondiale, notamment *via* le mouvement des troupes de soldats, et aurait causé plus de 50 millions de morts (Brockwell-Staats *et al.*, 2009).

b. Virus humains réassortants issus d'un réassortiment qui a eu lieu chez le porc

Le virus H2N2 A/Singapour/57 : Il est issu d'un réassortiment entre un virus humain et un virus aviaire. L'HA, la NA et la protéine PB1 proviennent d'un virus aviaire et le reste des segments du génome proviennent d'un virus humain H1N1 qui circulait à l'époque. Il a émergé en 1957 en Chine du Sud, et aurait provoqué 1,5 millions de décès à travers le monde.

Le virus H3N2 A/Hong-Kong/68 : Il est issu d'un réassortiment entre un virus humain et un virus aviaire. L'HA et la protéine PB1 proviennent d'un virus aviaire et le reste des segments du génome proviennent d'un virus humain H2N2 qui circulait à l'époque. Il a émergé à Hong Kong en 1968 et aurait causé près d'un million de décès.

Les virus de 1957 et 1968 sont des virus réassortants humains-aviaires dont le réassortiment aurait eu lieu chez le porc, et ce dernier aurait ensuite servi d'intermédiaire pour la transmission des virus nouvellement formés à l'Homme. Ces virus possédaient une HA d'origine aviaire, non reconnue immunologiquement par les populations humaines (H2 en 1957 et H3 en 1968) (Brockwell-Staats *et al.*, 2009 ; Schnitzler et Schnitzler, 2009).

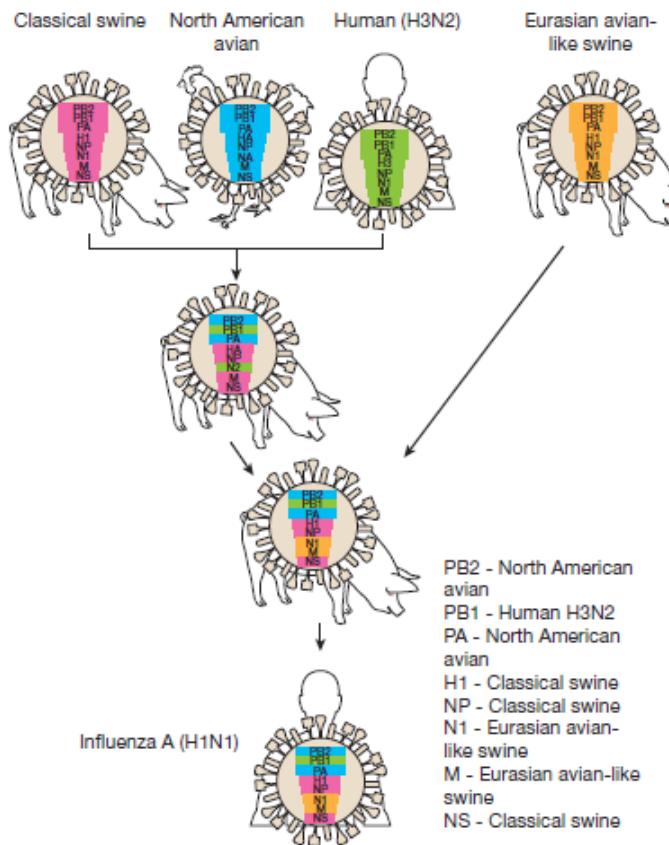
Le virus H1N1p 2009 : Ce virus est un réassortant tout à fait inhabituel qui s'est constitué au sein de l'espèce porcine par plusieurs étapes successives (voir figure 33) :

- **1^{ère} étape** : obtention en 1998 aux USA d'un réassortant porcin H3N2 à partir d'un virus humain (H3N2 1993), d'un virus aviaire et du virus porcin H1N1 « classique » d'Amérique du Nord ;

- **2^{ème} étape** : obtention d'un réassortant porcin H1N1 à partir du virus porcin H3N2, et de deux autres virus porcins : H1N2 américain et H1N1 eurasien.

Il est possible de suivre les chemins complexes de différents segments de gènes à travers plusieurs événements de réassortiments. Par exemple, le segment PB1 du virus H1N1p 2009 est passé d'une source aviaire en 1968 à un virus H3N2 humain pandémique, puis à un virus porcin triple réassortant *via* le H3N2 porcin avant de retourner à l'Homme *via* le virus H1N1p 2009 (EFSA, 2011).

Figure 33 : Etapes de la genèse du virus H1N1p 2009 d'origine porcine (ce schéma ne prend pas en compte l'évènement de réassortiment avec un VI porcin H1N2 américain) (Neumann *et al.*, 2009).



Ce virus a évolué ensuite jusqu'à devenir le virus H1N1 qui a émergé en avril 2009 au Mexique et aux USA comme un virus humain à potentiel pandémique et à transmission exclusivement interhumaine. Sa transmission n'est donc pas zoonotique à l'heure actuelle et il s'agit d'un virus humain avec une origine porcine. Cependant, le qualificatif de zoonose, dans ce cas « réversible », n'est pas réfutable puisque la transmission naturelle de ce virus d'humains infectés à des porcs a été décrite à plusieurs reprises, le premier cas étant survenu au Canada en avril 2009 (*cf. infra*). Des cas de transmission à d'autres espèces (chats, chiens, furets, dindes) ont également été signalés. Du point de vue de sa capacité de transmission interhumaine, sa contagiosité étant très élevée, il a rapidement diffusé sur les six continents (voir figure 34). Au 1^{er} août 2010, le bilan mondial de la maladie recensait ainsi plus de 214 pays et territoires d'outre-mer touchés et plus de 18 449 décès. En revanche, le taux de létalité a été jugé très faible durant la 1^{ère} vague pandémique (<1%). Mais, la moyenne d'âge des personnes qui décédaient était de 37 ans, ce qui est très inhabituel. D'autre part, une étude récente de modélisation vient de conclure que le nombre de décès aurait été 15 fois plus élevé que cela avait été supposé initialement, du fait notamment d'un défaut de déclaration dans les pays en développement qui ont été atteints (Haddad *et al.*, 2013).

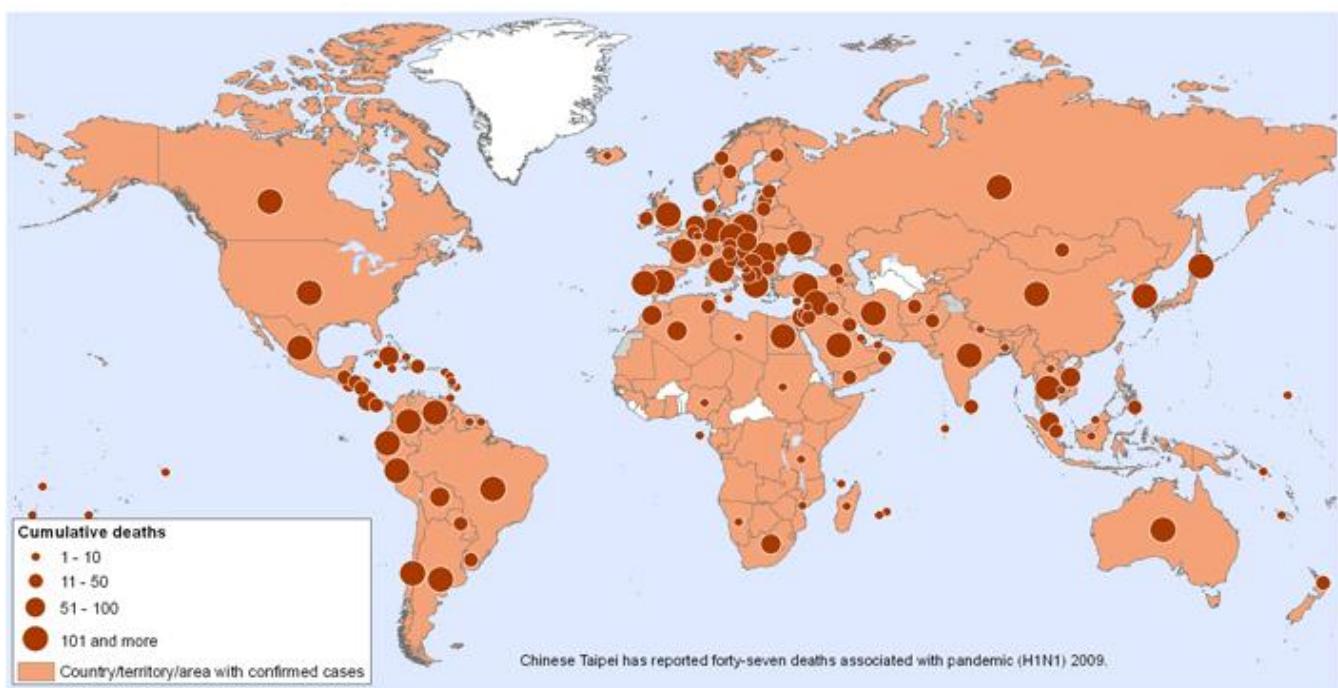
Le virus H1N1p 2009 a une origine porcine. Même s'il n'a pas été isolé chez le porc avant son émergence chez l'Homme et si les précurseurs directs de ce virus n'ont jamais été isolés chez le porc, ses ancêtres les plus proches ont été détectés chez cet animal. Cela

suggère que ce virus a évolué longtemps de façon inaperçue au sein de la population porcine avant d'être transmis à un moment donné à l'Homme quelque part dans le monde. Il s'est ensuite adapté à l'Homme et a probablement continué d'évoluer chez celui-ci sans être détecté avant d'être à l'origine de la pandémie de 2009. Ce virus aurait donc circulé parmi les porcs puis l'Homme sans être détecté pendant près d'une décennie avant d'être identifié et isolé pour la première fois en 2009. Même si le Mexique était officiellement le premier pays touché par la maladie, nous ne savons pas à l'heure actuelle où ce virus a réellement émergé, mais le sud de la Chine focalise beaucoup d'attention car à la fois les lignages de VI porcins nord-américains et eurasiens y sont retrouvés chez le porc (Torremorell *et al.*, 2012).

Le déclenchement de l'épidémie a entraîné d'importantes pertes économiques dans l'industrie porcine suite à une baisse de la demande et donc de la vente. Les populations étaient informées de manière erronée : cette grippe a en effet été appelée à tort « grippe porcine », et l'impact médiatique sur l'opinion publique a entraîné une diminution non justifiée de la consommation de viande de porc dans de nombreux pays (Olsen *et al.*, 2006).

La pandémie a été déclarée comme terminée en août 2010 par l'OMS. Le virus H1N1p 2009 a depuis remplacé les autres virus humains H1N1 à l'origine de la grippe saisonnière. Il est donc avec les virus humains H3N2 et les VI de type B, à l'origine des épidémies saisonnières de grippe depuis 2009 (Freidl *et al.*, 2014).

Figure 34 : Nombre cumulé de cas mortels de grippe provoqués par la souche H1N1p 2009 d'origine porcine, entre son émergence en avril 2009 et le 15 août 2010, fin de la pandémie (OMS, 2010).



c. Transmission zoonotique à l'Homme de virus aviaires

Jusqu'en 1997, la communauté scientifique était convaincue que le porc était la seule espèce réellement capable de transmettre directement des virus grippaux d'origine animale à l'Homme et qu'il servait d'intermédiaire dans la transmission des virus aviaires à l'Homme

(Van Reeth, 2007). Mais, en 1997, à **Hong-Kong**, 6 cas mortels de grippe humaine ont pu être directement imputés à un VI aviaire HP de sous-type H5N1. Depuis, d'autres virus aviaires se sont avérés être directement transmissibles à l'Homme, notamment les virus H7N9 et H5N8 récemment apparus. Ces virus ne seront pas étudiés ici, le porc ne prenant pas de part à leur transmission. Il convient juste de mentionner que le porc, à tort ou à raison, prend une grande part dans la crainte que ces virus ne soient à l'origine de nouvelles pandémies, *via* le réassortiment chez le porc de ces virus très pathogènes pour l'Homme avec d'autres virus leur conférant une plus grande capacité de transmission interhumaine. Cette crainte a été alimentée par la mise en évidence de cas de transmission des virus H5N1 et H7N9 aviaires au porc en Asie (cf. *infra*) (Haddad *et al.*, 2013 ; Freidl *et al.*, 2014).

d. Bilan

La figure 35 reprend les différents cas de transmission zoonotique de VI porcins à l'Homme et la figure 36 les principales introductions de VI aviaires, porcins et réassortants dans la population humaine qui sont survenus depuis 1918.

Figure 35 : Chronologie de l'émergence des lignages de VI porcins circulant dans le monde, et cas de transmission zoonotique naturelle à l'Homme de ces virus porcins (Freidl *et al.*, 2014).

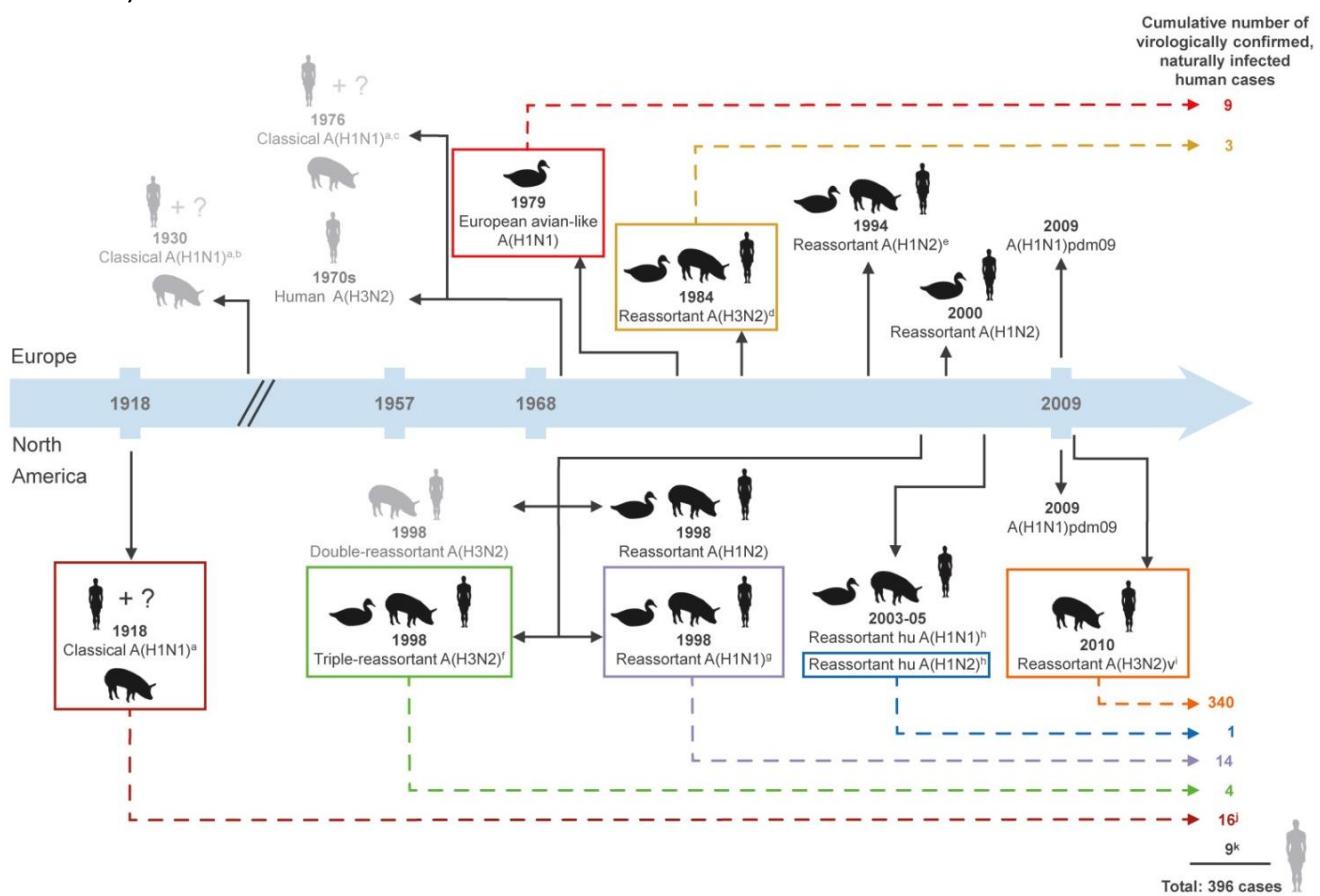
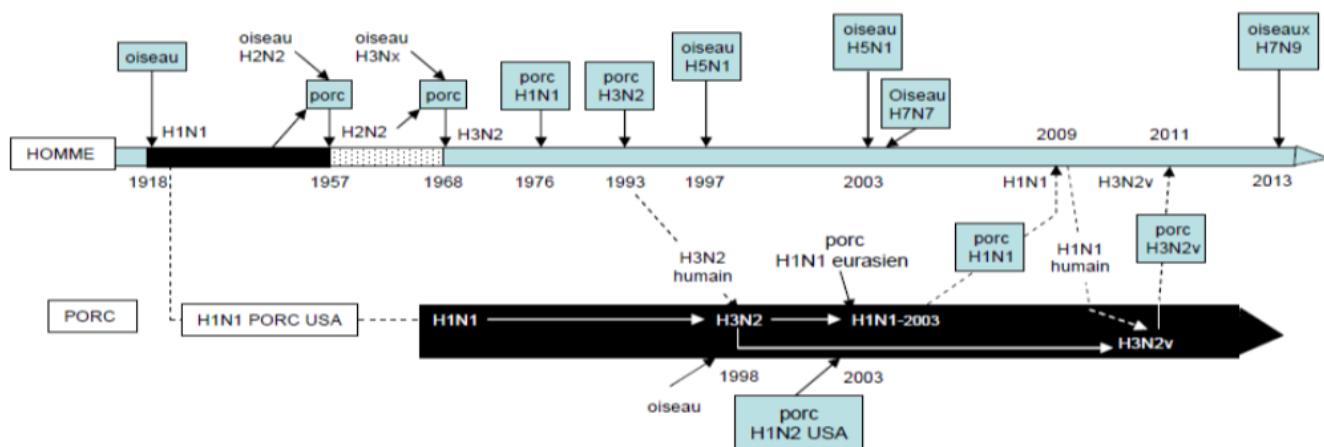


Figure 36 : Schéma récapitulatif montrant les principales introductions connues de VI aviaires, porcins et réassortants dans la population humaine au cours des 20^{ème} et 21^{ème} siècles (Haddad *et al.*, 2013).



3. Épidémiologie descriptive de l'infection chez le porc

Il y a une augmentation de l'intérêt scientifique pour l'infection porcine depuis la pandémie de 2009 (Cardoen *et al.*, 2010).

a. Diversité et importance des VI porcins

Les VI porcins de sous-types H1N1, H3N2 et H1N2 sont enzootiques au sein des populations porcines à travers le monde, mais il y a une **distinction génétique nette** entre les lignages de VI porcins d'Amérique du Nord et d'Eurasie (EFSA, 2011).

Amérique du Nord : Le virus H1N1 « classique » (issu du lignage de 1918) a circulé de façon dominante au sein de la population porcine Nord-Américaine jusqu'en 1998. À la fin des années 1998, deux virus H3N2 (un double réassortant et un triple réassortant) distincts ont été isolés chez le porc aux USA. Après l'émergence de ces deux virus H3N2, le double réassortant a rapidement cessé de circuler, mais le triple réassortant s'est établi dans la population porcine et continue d'évoluer et de circuler à l'heure actuelle. Ce virus comprend des gènes codant l'HA, la NA et la polymérase PB1 originaires d'un VI humain, des gènes codant les protéines NP, M et NS originaires d'un VI porcin « classique » H1N1, et des gènes codant la protéine PB2 et la polymérase originaires d'un VI aviaire d'Amérique du Nord. Au début des années 2000, plus de 20% des porcs testés aux USA étaient séropositifs pour ce virus H3N2 triple réassortant. Des variants de ce triple réassortant H3N2 original continuent actuellement de co-circuler au sein de la population porcine nord-américaine (Olsen *et al.*, 2006 ; Brockwell-Staats *et al.*, 2009 ; EFSA, 2011).

Europe : L'infection porcine n'a pas été rapportée en Europe avant 1976, année où le virus H1N1 porcin « classique » a été détecté pour la première fois chez des porcs en Italie. À la même époque, un virus H3N2 entièrement humain a été introduit dans la population porcine européenne. En 1979 un VI dit « avian-like » entièrement aviaire a été introduit chez les porcs depuis les canards sauvages et ce virus a rapidement remplacé le virus H1N1 porcin « classique » comme lignage dominant (Brockwell-Staats *et al.*, 2009). Ce virus H1N1 « avian-

like » a donc établi un lignage stable chez le porc et co-circule actuellement avec les VI porcins H3N2 et H1N2. Les virus porcins européens H3N2 possèdent des gènes d'HA et NA proches de ceux du VI humain H3N2 A/Hong-Kong/68, alors que les gènes codant les protéines internes sont issus du virus H1N1 porcin « avian-like ». Les virus H1N2 les plus répandus sont des triples réassortants entre un virus humain H1N1 des années 1980, duquel ils ont obtenu leur protéine HA, le virus H3N2 porcin, duquel ils ont obtenu leur NA et le virus H1N1 porcin « avian-like », duquel ils ont hérité des gènes codant pour les protéines internes (EFSA, 2011).

Les VI porcins sont très répandus dans la population porcine européenne. Une étude menée en Flandre en Belgique entre 2001 et 2003 a notamment montré qu'une grande partie des truies présentaient une combinaison d'anticorps contre deux sous-types (48%) ou même trois sous-types (31%) de VI porcins, ce qui indique une infection consécutive ou simultanée par plusieurs sous-types durant leur vie. De tels résultats ont également été retrouvés dans d'autres pays européens (Van Reeth, 2007).

Asie : En Asie, il y a co-circulation chez le porc du VI H1N1 « classique » nord-américain et du VI porcin H1N1 « avian-like » eurasien. Plusieurs VI H3N2 et H1N2 réassortants y circulent également.

- En 2004, un virus H1N2 a été isolé à Hong Kong et comportait 5 des gènes internes du triple réassortant H3N2 nord-américain avec l'HA et les protéines M provenant du lignage eurasien « avian-like ».

- En Thaïlande, plusieurs virus réassortants ont été isolés chez le porc, y compris un virus H1N1 comportant l'HA et les protéines NS du lignage H1N1 porcin « classique » et le reste des protéines d'un lignage porcin « avian-like » eurasien.

- Un virus H1N2 réassortant avec l'HA d'un virus porcin H1N1 « classique » et le reste des gènes d'un virus porcin « avian-like » eurasien a également été isolé en Thaïlande (Torremorell *et al.*, 2012).

La prévalence de l'infection par les VI porcins H1N1 a augmenté en Chine au cours des dix dernières années, alors que la séroprévalence de H3N2 a diminué, mais en Thaïlande, H3N2 demeure le sous-type prédominant (Trevennec *et al.*, 2011). De nombreux autres pays asiatiques ont rapporté la présence d'anticorps contre les VI chez le porc (voir tableau 15). Les porcs possèdent cependant souvent des anticorps contre une combinaison de deux ou trois sous-types, ce qui indique des infections simultanées ou consécutives par des virus de différents sous-types au cours de leur vie (Cardoen *et al.*, 2010).

Une étude **chinoise** a été réalisée dans deux très grandes exploitations industrielles de la province de Hubei (Chine Centrale) entre juin 2008 et juin 2009 pour évaluer la prévalence de l'infection par des VI chez les porcs. Un total de 960 échantillons a été prélevé (480 écouvillons nasaux et 480 échantillons de sérum) chez des porcs apparemment en bonne santé. Des tests ELISA (IDEXX) et un test de RT-PCR ont été utilisés. Les résultats des tests sérologiques ont indiqué que la séroprévalence de l'infection par le VI porcin H1N1 dans la population porcine étudiée était élevée avec 42,5% de porcs séropositifs (204/480), alors que les anticorps contre le VI porcin H3N2 étaient beaucoup moins fréquents avec seulement 7,9% d'animaux séropositifs (38/480). Seul un échantillon a été trouvé positif par RT-PCR. Les analyses phylogénétiques du virus H1N1 isolé ont montré qu'il était proche du virus H1N1 « avian-like » eurasien. En conclusion, les VI porcins H1N1 semblent dominants dans la population porcine de Chine Centrale par rapport aux VI porcins H3N2, mais deux

exploitations seulement ont été incluses dans l'étude et elles ne sont pas forcément représentatives de la population porcine chinoise. Actuellement, les infections des porcs en Chine seraient majoritairement dues à des VI porcins H1N1 « classiques », alors que l'infection par des VI porcins H1N1 « human-like » ou « avian-like » serait plus rare (Wu *et al.*, 2011 ; Torremorell *et al.*, 2012).

Une étude de Lung *et al.* (2007), menée en **Corée du Sud** où 14 échantillons ont été prélevés chez des porcs à l'engraissement au stade de finition dans chacune des 53 fermes incluses dans l'étude, a trouvé que 83% des fermes testées étaient positives pour le VI porcin H1N1 et 69,8% pour le VI porcin H3N2. La séroprévalence de l'infection par H1N1, H3N2 et par les deux virus était respectivement de 51,2%, 43,7% et 25,3% (ces résultats sont assez semblables à ceux obtenus dans des études menées aux USA) (Suriya *et al.*, 2008).

Des études en **Inde** ont également détecté des anticorps dirigés à la fois contre des virus H1N1 et H3N2 dans les populations porcines (Torremorell *et al.*, 2012).

Une étude récente a recherché la séroprévalence de l'infection par les VI porcins H1N1 et H3N2 chez le porc en **Malaisie**, à l'aide des tests kits ELISA HerdCheck (IDEXX), de sensibilité et spécificité supérieures à 90% par rapport aux tests d'inhibition de l'hémagglutination. Par ailleurs, la recherche du virus dans les écouvillons nasaux prélevés chez des porcs séropositifs a été effectuée par RT-PCR et isolement viral. Les fermes avaient été sélectionnées aléatoirement dans 6 des 11 Etats de la péninsule malaise. Un total de 727 sérum et écouvillons nasaux a ainsi été collecté chez des porcs âgés de 4 à 6 mois entre mai et août 2005. Les résultats des tests ELISA ont montré une séroprévalence de l'infection porcine H1N1 et H3N2 de 12,2% et 12,1% respectivement. Une séroprévalence vis-à-vis des sous-types a été détectée chez 4% des porcs et dans 22% des fermes testées (voir tableau 14). Cependant, aucun virus ou acide nucléique viral n'a été détecté dans les écouvillons nasaux prélevés (sachant que l'isolement du virus et son identification n'ont pas été réalisés pour les 727 écouvillons nasaux récupérés, par manque de moyens et de ressources, mais seulement pour environ un écouvillon prélevé chez un porc dont les résultats étaient revenus positifs au test ELISA dans chacune des fermes séropositives). Plusieurs élevages familiaux ont été inclus dans l'étude. Durant la visite des fermes, aucun des animaux de présentait de signes respiratoires. Aucune ferme étudiée ne vaccinait contre la grippe porcine. Vingt-deux fermiers (53,7%) élevaient également des volailles ou des canards dans leur exploitation et seulement 12,2% d'entre eux avaient connaissance de la grippe porcine. Aucun vaccin commercial ou autologue contre cette maladie n'est disponible en Malaisie. Les animaux achetés ne sont pas testés pour la présence des VI porcins avant leur introduction (ni ELISA ni recherche du virus). D'après les résultats des tests ELISA, environ 40% des fermes et 12% des porcs testés étaient séropositifs vis-à-vis des VI porcins H1N1 et/ou H3N2 (Suriya *et al.*, 2008).

Tableau 14 : Infection des exploitations porcines et des porcs par les virus H1N1 et H3N2 en Malaisie : résultats obtenus en fonction des Etats malais inclus dans l'étude (Suriya *et al.*, 2008).

		Nombre de fermes positives				Nombre d'animaux positifs		
Etat	Nombre de fermes testées	H1N1	H3N2	H1N1 et H3N2	Nombre total de cochons échantillonnés	H1N1	H3N2	H1N1 et H3N2
Johor	3	2	0	0	120	31	0	0
Kelantan	3	0	0	0	30	0	0	0
Melaka	5	4	5	3	85	8	36	3
Pulau Pinang	14	3	5	1	113	4	10	1
Perak	9	3	3	2	260	33	26	17
Selangor	7	5	4	3	119	13	16	8
Total	41	17	17	9	727	89	88	29

La recherche du virus dans des échantillons (écouvillons nasaux) a donc également été effectuée dans plusieurs pays. Les résultats obtenus dans ces études ne sont pas comparables directement à ceux des études sérologiques, car les chances de détection du virus chez le porc sont très faibles à cause de la durée très courte d'excrétion virale, comparée à la période de plusieurs semaines durant laquelle des anticorps antiviraux peuvent rester détectables (*cf. infra*) (Torremorell *et al.*, 2012).

Tableau 15 : Séroprévalence de l'infection par les VI porcins H1N1 et H3N2 chez le porc selon différentes études asiatiques (d'après Suriya *et al.*, 2008 ; Wu *et al.*, 2011 ; Torremorell *et al.*, 2012).

Pays et référence de l'étude	Séroprévalence de l'infection par le H1N1 porcin chez les porcs	Séroprévalence de l'infection par le H3N2 porcin chez les porcs
Chine	42,5% (204/480)	7,9% (38/480)
Corée du Sud	51,2%	43,7%
Malaisie	12,2% (89/727)	12,1% (88/727)

Les populations de porcs sauvages ont également des preuves sérologiques d'infection par les VI. Ces virus circulent donc parmi les populations de cochons sauvages mais avec un taux d'infection plus faible (Torremorell *et al.*, 2012).

b. Transmission au porc de VI aviaires

De nombreux cas d'**infection naturelle de porcs par des VI aviaires** ont été rapportés à travers le monde, données confortées par le fait que les porcs peuvent être **infectés expérimentalement** par de nombreux VI aviaires.

Un virus H1N1 aviaire a été détecté pour la première fois chez des porcs en Europe en 1979, suite à son passage des canards sauvages au porc. Ce VI porcin dit « avian-like » s'est depuis bien établi dans la population porcine et continue de circuler. Il s'agit donc actuellement d'un virus porcin avec une origine aviaire (Ma *et al.*, 2009). En Chine, le VI porcin H1N1 « avian-like » a été isolé pour la première fois chez des porcs à Hong Kong en 1993 (Wu *et al.*, 2011).

Un autre virus H1N1 aviaire a également été transmis au porc en Chine en 1996, et des virus aviaires H4N6, H1N1 et H3N3 ont été isolés chez le porc au Canada. Dans une étude récente menée en Corée du Sud, un VI H7N2 a été isolé dans les poumons d'un porc à l'abattoir. Ce virus serait issu d'un réassortiment entre des VI H7N2 et H5N3 aviaires. Un VI aviaire H6N6 a également récemment été isolé chez un porc malade dans le sud de la Chine, et des anticorps contre ce virus ont été retrouvés chez des porcs dans plusieurs exploitations de la région. Les virus aviaires H6N6 seraient donc à l'origine d'infections sporadiques chez le porc en Chine. Aucun de ces virus ne s'est cependant propagé au-delà du troupeau ou du cochon initialement infecté et ils ne circulent donc actuellement pas dans la population porcine, selon les études réalisées (Ma *et al.*, 2009 ; Kwon *et al.*, 2011).

L'Asie de l'Est et l'Asie du Sud-Est sont d'importantes régions productrices de porcs et de volailles, où la production porcine est caractérisée par une très grande variété des systèmes de production. On y retrouve de nombreuses fermes familiales et des exploitations semi-industrielles présentant souvent un niveau de biosécurité très bas. De plus de nombreuses fermes pratiquent un élevage mixte, avec cohabitation de plusieurs espèces animales (voir figures 37 et 38) (Trevennec *et al.*, 2011).

Figure 37 : Photographie d'un élevage familial de poules, canards et cochons à Ta-Phin, au Vietnam (Pénin, 2014).



Figure 38 : Photographies de deux fermes vietnamiennes familiales, l'une située près de Hanoï (haut) et l'autre à Sadec, dans le Delta du Mékong (bas) et élevant à la fois des porcs, des volailles et des canards (Di Francesco-Isart, 2014).



L'infection de porcs par des virus aviaires H5N1 et H9N2 a été rapportée en Asie. Le sous-type H9N2 aviaire a en effet été isolé chez le porc en Chine et à Hong Kong à plusieurs

reprises. La prévalence de l'infection par le sous-type H4 a été mesurée dans une seule étude chinoise et elle semble être assez élevée avec près de 15% des porcs séropositifs. La prévalence de l'infection par le sous-type H9 a été évaluée uniquement en Chine et était inférieure à 3% chez les animaux testés. Les très faibles taux de séroprévalence mis en évidence chez le porc vis-à-vis des sous-types H5 et H9 montrent que malgré leur proximité avec les volailles, les porcs demeurent peu infectés par ces sous-types (apparaissant donc comme peu réceptifs à ces virus) (Trevennec *et al.*, 2011). De plus, même si les virus aviaires H9N2 et H5N1 HP ont été isolés chez le porc en Asie, ils ne se sont pas établis dans la population porcine. Des anticorps contre le virus H5N1 HP ont ainsi été retrouvés chez 0,25% des 3175 porcs testés en 2004 au Vietnam, où le virus H5N1 sévit de manière enzootique chez les oiseaux, et des cas sporadiques d'infection par le virus H5N1 HP ont également été décrits chez les porcs en Chine et plus récemment en Indonésie. Les porcs infectés présentaient peu ou pas de symptômes. Le virus H5N1 HP ne semble donc pas très pathogène pour le porc. Il n'y a eu aucune transmission du virus entre les porcs inoculés expérimentalement et les cochons en contact avec eux. Les infections par le virus H5N1 HP semblent donc généralement abortives, ne permettant pas ensuite une transmission du virus au sein des populations de porcs (Van Reeth, 2007 ; Ma *et al.*, 2009).

Enfin, des porcs ont été expérimentalement infectés avec succès par des virus aviaires H1 à H13 et pourraient éventuellement également être sensibles aux virus H14 à H16. Ces résultats soutiennent donc bien le fait que les porcs peuvent servir d'hôte relais pour la transmission des VI aviaires à l'Homme, mais jusqu'à preuve du contraire, le risque associé au passage chez le porc des virus aviaires zoonotiques est lié aux possibilités de réassortiment bien plus qu'à la transmissibilité de ces virus de porc à porc et/ou du porc à l'Homme. En effet, seul le virus aviaire H1N1 qui a été transmis au porc en Europe en 1979 a établi un lignage stable dans la population porcine. De plus, des réassortiments génétiques et/ou des mutations sont nécessaires pour que les virus aviaires puissent s'adapter aux porcs (Olsen *et al.*, 2006 ; Ma *et al.*, 2009 ; Crisci *et al.*, 2013).

c. Transmission au porc de VI humains

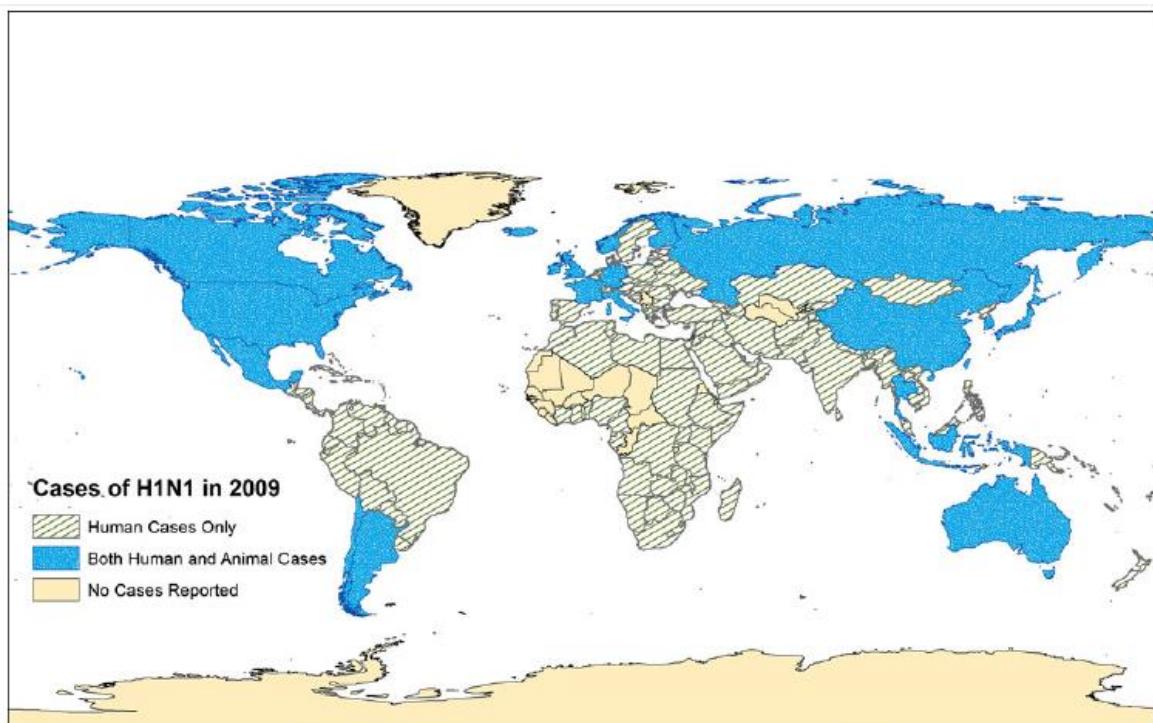
L'infection des porcs par des virus humains a également été décrite. Le premier VI humain isolé chez le porc était un virus H3N2 à Taïwan. Depuis, des virus H3N2 humains ont régulièrement été isolés chez le porc et des études sérologiques ont détecté chez cette espèce de nombreuses infections subcliniques liées à ce virus à travers le monde. Des virus H3N2 humains récents ont également été isolés chez des porcs dans le sud de la Chine. Plusieurs virus humains H1N1 ont été isolés chez le porc et la transmission inter-porcine d'un virus humain H1N1 a été démontrée expérimentalement (Ma *et al.*, 2009).

Le virus H1N1p 2009 a infecté des porcs au Canada, en Argentine, en Australie, à Singapour (les porcs provenaient d'Indonésie), en Norvège, en Irlande et en Islande (voir figure 39). Au moins 49 cas de transmission du virus H1N1p 2009 de l'Homme au porc ont ainsi été décrits entre 2009 et 2011. Ce virus semble provoquer chez le porc les mêmes symptômes que les VI porcins et entraîne donc le plus souvent une atteinte respiratoire bénigne. La prévalence de l'infection par le virus H1N1p 2009 dans la population porcine mondiale n'est pas connue car aucune surveillance épidémiologique n'a été mise en place chez le porc. La transmission inter-porcine du virus a été décrite à plusieurs reprises mais est

restée limitée. Des cas de transmission à d'autres espèces (chats, chiens, furets, dindes) ont également été signalés, mais l'importance de l'infection par ce virus chez les différentes espèces de mammifères demeure pour l'instant mal connue (EFSA, 2011 ; Freidl *et al.*, 2014).

L'infection des porcs par le virus H1N1p 2009 pourrait augmenter le risque de réassortiment de ce virus avec d'autres souches de VI. La crainte majeure est notamment que ce virus subisse un réassortiment avec le virus aviaire H5N1 HP (*cf. infra*) (Brockwell-Staats *et al.*, 2009).

Figure 39 : Carte des pays ayant rapporté des cas d'infection par le virus H1N1p 2009 chez l'Homme et chez les animaux durant la pandémie (Scotch *et al.*, 2011).



d. Bilan sur la diversité et l'importance des VI chez le porc en Asie

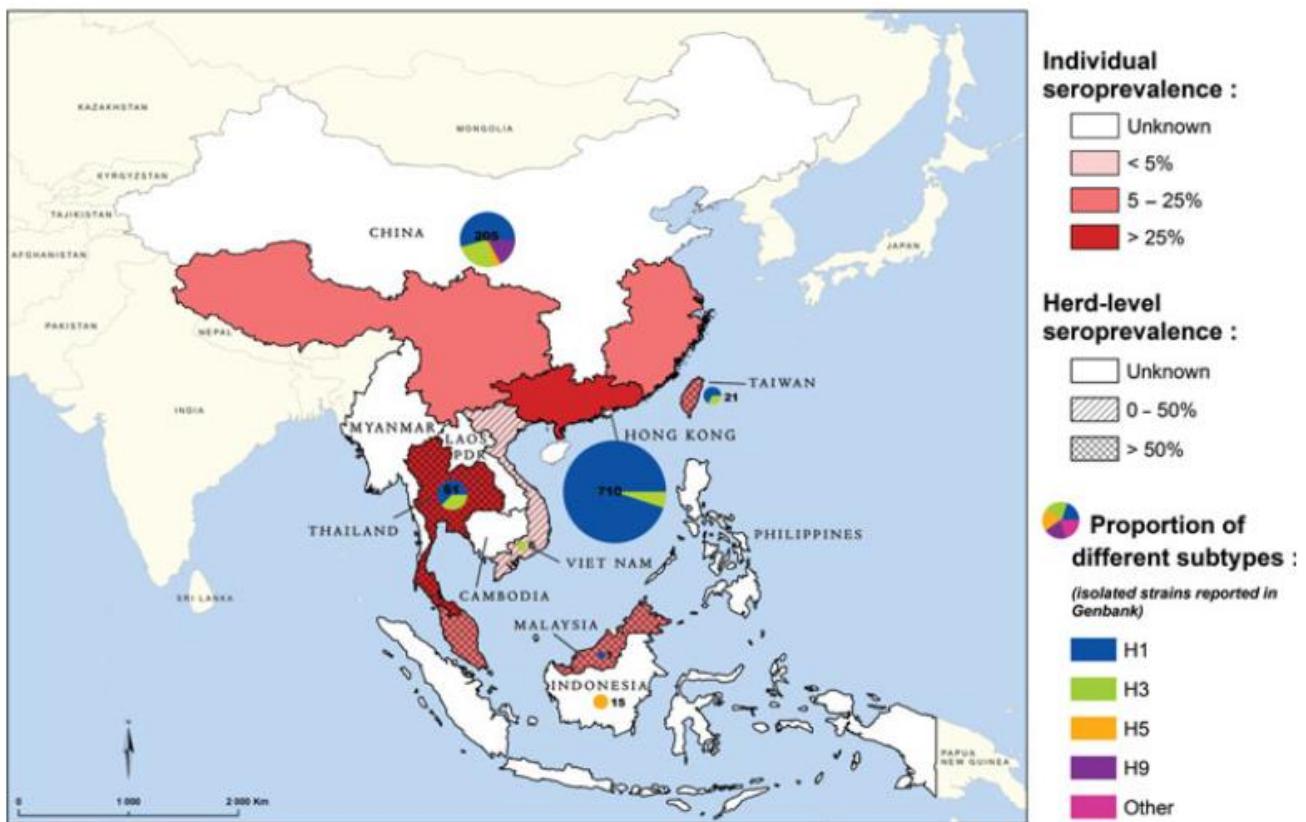
Le tableau 16 et la figure 40 synthétisent les résultats des différentes études réalisées chez le porc en Asie au cours des dix dernières années, et montrent ainsi la très grande diversité des VI isolés chez cet animal.

Tableau 16 : Bilan des études virologiques réalisées chez le porc en Asie de l'Est ou du Sud-Est durant la dernière décennie (Trevennec *et al.*, 2011).

Type d'étude	Pays	Taux d'isolement des VI	Nb de virus isolés	Nb d'animaux testés	Sous-type isolé
Dépistage dans un abattoir	Chine	1,69%	84	4957	H9N2, H3N2
	Thaïlande	0,56%	2	359	H3N2
	Moyenne/total	1,62%	86	5316	
Dépistage dans des fermes	Thaïlande	0,56%	2	359	H1N1, H1N2, H3N2
	Chine	0,44%	9	2024	H1N1, H3N2, autre
	Chine	0,81%	16	1985	H1N1, H1N2, H3N2, H5N1, H9N2
	Chine	0,00%	5	500	H1N1, H3N2
	Chine	0,00%	2	881	H1N2, H3N1
	Chine	0,52%	10	1920	H1N1, H5N1, H3N8, H3N2
	Chine	1,67%	2	120	H1N2
	Chine	0,82%	29	3546	H1N1, H1N2, H3N2
	Thaïlande	1,89%	20	1061	H1N, H1N1p 2009, H3N2
Etudes réalisées durant une épidémie de grippe porcine	Moyenne/total	0,77%	95	12 396	
	Chine	1,92%	4	208	H9N2
	Chine	4,16%	15	361	H9N2
	Thaïlande	2,83%	3	106	H3N2
	Chine	0,46%	3	650	H1N1, H1N2
	Chine	100%	3	3	H1N1
	Thaïlande	5,83%	7	120	H3N2
	Thaïlande	10%	2	20	H1N1p 2009
Etudes réalisées durant une épidémie de grippe aviaire	Vietnam	0,90%	NA	NA	H1N1, H3N2, H1N1p 2009
	Indonésie	7,41%	52	702	H5N1

NA = donnée non disponible

Figure 40 : Grippe porcine en Asie de l'Est et du Sud-Est : sous-types isolés (GenBank), séroprévalence de l'infection par les VI porcins à l'échelle individuelle ou des troupeaux, d'après les résultats publiés les plus récents en Chine, à Taïwan, en Malaisie, en Thaïlande et au Vietnam (Trevennec *et al.*, 2011).

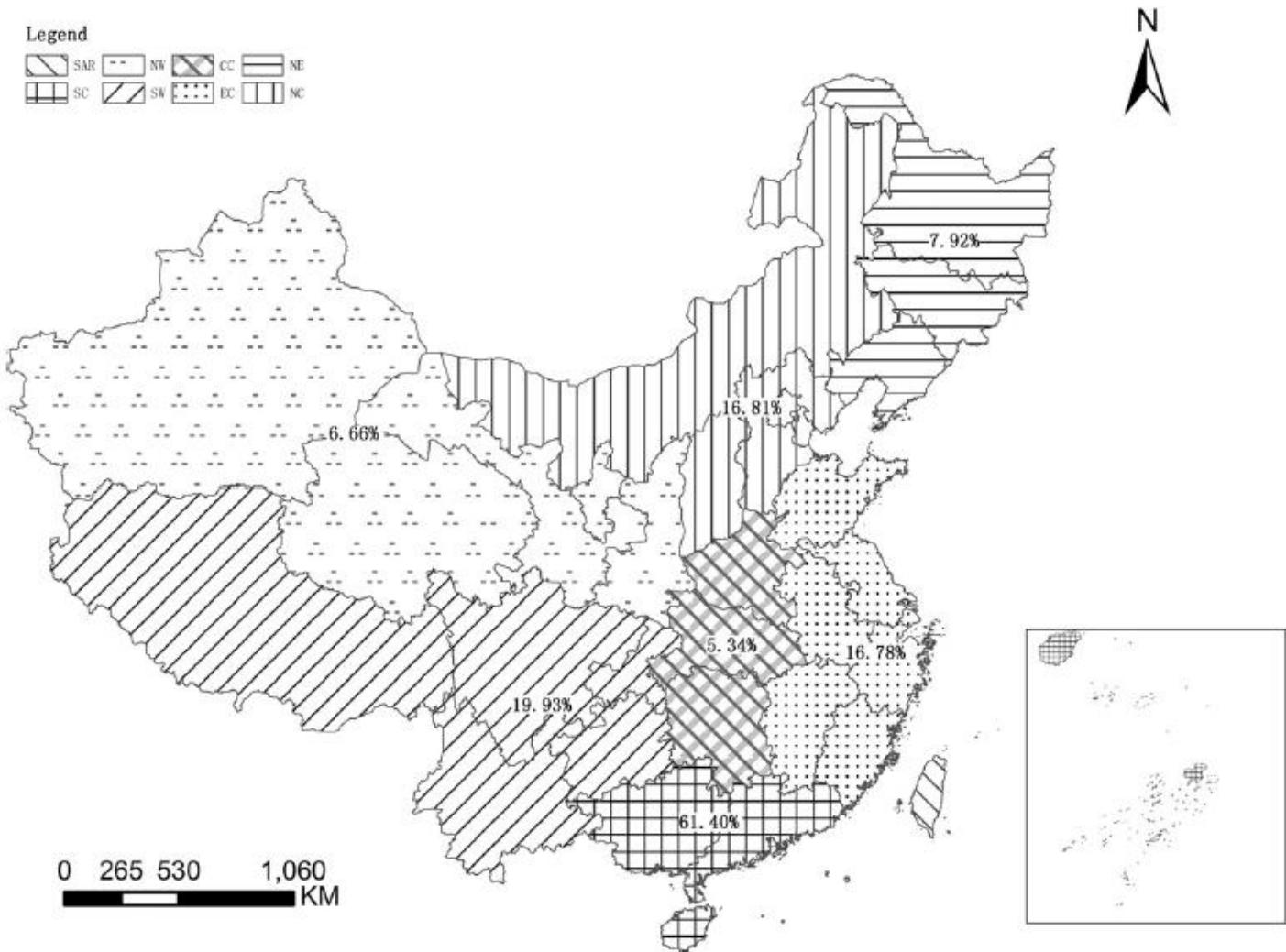


Cas particulier de la Chine : Une analyse a été réalisée à partir du regroupement des données issues de plusieurs études afin de déterminer la séroprévalence vis-à-vis de cinq sous-types de VI chez le porc en Chine pendant une période de dix ans (1999-2009) (avec uniquement inclusion des données issues d'études avec plus de dix échantillons testés par inhibition de l'hémagglutination) (voir figure 41). La fréquence moyenne de séropositivité vis-à-vis des sous-types H1, H3, H5, H7 et H9 était respectivement de 3478/11168 (31,1%), 2900/10139 (28,6%), 77/5945 (1,3%), 0/1440 (0%) et 86/3619 (2,4%). Une variation géographique de la séroprévalence vis-à-vis du sous-type H1 a été observée, avec les séroprévalences les plus élevées enregistrées dans le sud et à l'est du pays. Il a donc été conclu que le sous-type H1 est le plus fréquemment retrouvé suivi par H3 chez le porc en Chine. Certains autres sous-types comme H4N6 et H3N1 ont été identifiés de manière sporadique (Liu *et al.*, 2011).

En comparaison avec les sous-types H1 et H3, la séropositivité pour les sous-types H5 et H9 est considérablement plus faible (respectivement 1,3% et 2,4%). Aucun échantillon séropositif pour le sous-type H7 n'a été détecté dans cette étude. Les résultats sérologiques suggèrent que l'infection naturelle des porcs par les virus de sous-type H1 a augmenté au cours des dix années étudiées. Comme aucune vaccination contre la grippe porcine n'était pratiquée dans les populations porcines étudiées, les résultats reflètent probablement l'infection naturelle par les VI porcins. Cependant, les résultats peuvent ne pas refléter

précisément la situation réelle, car aucune étude épidémiologique systématique prospective n'a été réalisée ici (Liu *et al.*, 2011).

Figure 41 : Carte montrant la séroprévalence moyenne vis-à-vis des VI chez le porc dans les différentes régions chinoises. Cette carte a été réalisée à partir des résultats de séroprévalence récoltés et des données concernant la production porcine au niveau provincial (nombre total d'animaux élevés, densité porcine et nombre d'élevage industriels de grande échelle dans chaque province) (Liu *et al.*, 2011).



Légende : SAR (RAS (Régions administratives spéciales)) qui comprennent Taïwan, Hong Kong et Macao ; Nord-Ouest de la Chine (NW) ; Chine Centrale (CC) ; Nord-Est de la Chine (NE) ; Sud de la Chine (SC) ; Sud-Ouest de la Chine (SW) ; Chine de l'Est (EC) ; Nord de la Chine (NC).

e. Les porcs, des « creusets de mélange » (*mixing-vessel*) majeurs

Les porcs sont réceptifs à la fois aux virus humains et aviaires et peuvent jouer un rôle de « creuset de mélange » (*mixing vessel*), c'est-à-dire que des réassortiments entre des virus aviaires, porcins et humains peuvent avoir lieu chez cet animal et générer de nouveaux virus hybrides (Ma *et al.*, 2009 ; EFSA, 2011). L'exemple le plus récent de la contribution des porcs à la création et l'émergence de nouveaux VI est l'apparition du virus H1N1p 2009.

Même si son origine exacte et les étapes qui ont mené à son émergence chez l'Homme au printemps 2009 demeurent énigmatiques, il n'existe aucun doute quant au fait que plusieurs VI porcins circulant chez le porc dans différentes parties du monde sont les ancêtres les plus proches de ce virus (EFSA, 2011).

Il a longtemps été pensé que les porcs servaient d'intermédiaires dans la transmission des VI aviaires à l'Homme et qu'ils étaient les seuls capables de jouer le rôle de « creuset de mélange » (*mixing vessel*) car ils possèdent à la fois les récepteurs spécifiques des virus humains et les récepteurs spécifiques des virus aviaires au niveau de leur épithélium trachéal (Van Reeth, 2007 ; Freidl *et al.*, 2014). Cependant, des cas de transmission directe de VI aviaires des oiseaux à l'Homme sans intermédiaire porcin sont décrits depuis 1997 et des études récentes ont montré que la distribution des récepteurs dans le tractus respiratoire porcin serait en réalité semblable à celle retrouvée chez l'Homme. Ce dernier constituerait donc également un « creuset de mélange » (*mixing vessel*) majeur pour les différents VI, et des réassortiments seraient susceptibles de se produire également chez l'Homme (Freidl *et al.*, 2014).

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, les cailles Japonaises possèderaient aussi les deux types de récepteurs, ce qui suggère qu'elles pourraient également jouer le rôle de « creuset de mélange » (*mixing vessel*) (Ma *et al.*, 2009).

4. Rôle des autres animaux dans le cycle de transmission des grippes humaines

Plusieurs espèces animales peuvent, à la suite de la contamination par des souches humaines, développer une infection subclinique ou inapparente et s'intégrer ainsi dans les cycles de transmission de la grippe humaine : elles représentent un maillon, sans doute accidentel et assez secondaire, susceptible de servir de relais multiplicateur du virus humain au cours des épidémies. Il apparaît que les grippes humaines et animales sont d'authentiques zoonoses puisque des virus d'origine animale sont transmis dans la nature à l'Homme et que des virus humains ont pu infecter des animaux. Le rôle des animaux dans la diffusion de la grippe humaine ne peut donc pas être tenu pour négligeable (Haddad *et al.*, 2013).

C. Épidémiologie analytique

1. Réservoir des VI

Les oiseaux aquatiques sauvages constituent le réservoir initial des VI. En effet, c'est chez eux qu'a été observée la plus grande diversité des VI de type A, avec différentes associations de 16 HA et de 9 NA et 82 sous-types isolés parmi les 144 possibles théoriquement (Haddad *et al.*, 2013).

Chez les oiseaux, le virus se réplique d'abord au niveau des entérocytes et de grandes quantités de virus sont excrétées dans les fèces pendant 3 à 4 semaines, mais également dans l'épithélium respiratoire. Les fèces peuvent ensuite contaminer l'eau des lacs. Les VI infectant les oiseaux aquatiques sauvages sont fortement adaptés à leurs hôtes, et provoquent très rarement des infections symptomatiques chez ces animaux. De plus ces virus évoluent peu et sont transmis entre les oiseaux par ingestion de matières fécales

contaminées. Ces oiseaux représentent donc un réservoir mondial, global et omniprésent de VI (Olsen *et al.*, 2006).

Les porcs quant à eux constituent le **réservoir des VI porcins**.

2. Transmission du virus entre les porcs

Les VI sont majoritairement transmis par **contact direct** entre les porcs et par les **aérosols**, même si des **voies de transmission indirectes** semblent également exister.

Ils sont le plus communément introduits dans les troupeaux avec le mouvement d'animaux. La transmission du virus entre les porcs s'effectue majoritairement de façon directe par voie respiratoire, notamment *via* les gouttelettes générées par la toux et les éternuements, lors de contacts avec des animaux infectés. En effet, le virus est excrété dans les sécrétions nasales avec un taux de particules virales supérieur à 10^7 particules infectieuses/mL au pic d'excrétion. La transmission se fait à partir des porcs qui présentent des signes respiratoires, pendant les 6 jours en moyenne où ils présentent des symptômes, mais également à partir des individus asymptomatiques. Une fois que le virus a été introduit dans un troupeau, il continue de circuler dans l'élevage tant qu'il reste des animaux réceptifs et sensibles. Lorsque le virus est virulent pour le porc, de nombreux animaux de tous les âges sont le plus souvent touchés et en même temps. Dans les élevages avec un système de production tout plein-tout vide, le virus disparaît lors du NDVS (nettoyage, désinfection, *vide sanitaire*), mais il peut être réintroduit avec l'arrivée des nouveaux animaux, mimant alors une fausse persistance du virus (Olsen *et al.*, 2006).

Les VI peuvent également être transmis par voie aérienne d'une exploitation à une autre. Le risque de diffusion du virus entre exploitations est donc réel. Des VI ont en effet été détectés dans l'air de salles hébergeant des cochons infectés expérimentalement, dans l'air de rejet de fermes infectées et jusqu'à 1,6 km d'une ferme infectée. Plusieurs fermes voisines sont donc fréquemment touchées et il est difficilement envisageable de prévenir les infections par les VI uniquement par des mesures sanitaires. La forte densité de la population porcine favorise certainement la dissémination du virus entre les exploitations. Il y aurait aussi une possibilité de transmission indirecte du virus, *via* les véhicules, le transport de matériel infecté, ou par le biais de personnes comme les vétérinaires (Van Reeth, 2007 ; Cardoen *et al.*, 2010 ; Torremorell *et al.*, 2012).

En conclusion, la **transmission entre porcs** peut se faire de manière **directe** (transmission *via* les sécrétions respiratoires, les gouttelettes ou les aérosols) ou de manière **indirecte** (transmission à distance, soit *via* des supports contaminés tels que les mains des éleveurs ou des vétérinaires, les véhicules, le matériel... soit *via* l'air contaminé) (Cardoen *et al.*, 2010).

En Chine, la co-circulation de virus appartenant à des lignages eurasiens et nord-américains suggère que les échanges internationaux ont peut-être facilité l'introduction de ces virus (Torremorell *et al.*, 2012).

Les **facteurs de risque** d'infection par les VI chez le porc les plus communément identifiés dans plusieurs études américaines, européennes et asiatiques incluent une densité élevée des porcs et/ou des exploitations, un taux de renouvellement rapide des animaux et l'achat d'animaux. L'accès non contrôlé aux fermes a également été associé à l'infection

(Torremorell *et al.*, 2012). Une étude menée en Malaisie a identifié la taille de l'exploitation, l'achat d'animaux, la présence d'autres animaux domestiques ou d'espèces aviaires dans les fermes et la distance séparant l'exploitation de la ferme voisine la plus proche comme des facteurs de risque majeurs de la grippe porcine (Trevennec *et al.*, 2011). Le développement récent de systèmes de production comportant plusieurs bâtiments situés dans les lieux éloignés qui entraînent un mouvement accru des animaux, une augmentation de la taille des infrastructures et une augmentation de la densité porcine régionale pourrait favoriser la dissémination de certains agents pathogènes dont les VI (Torremorell *et al.*, 2012).

De l'eau contaminée par des fèces d'oiseaux infectés a été impliquée comme étant la source de VI durant plusieurs épizooties porcines impliquant des virus d'origine aviaire. Les voies de transmission des VI aux porcs sauvages ne sont pas bien connues mais l'exposition au virus est probablement liée à des contacts avec les déjections d'oiseaux ou de l'eau contaminée (Torremorell *et al.*, 2012).

3. Transmission des VI à l'Homme

Chez l'**Homme**, le virus se transmet par **voie respiratoire**, à partir de personnes ou d'animaux infectés (Van Reeth, 2007).

Les VI ne sont retrouvés qu'au niveau de l'appareil respiratoire chez l'Homme et chez le porc. Ils ne disséminent pas dans les muscles ou les autres organes. La maladie ne se transmet donc pas par la viande ou les produits à base de viande de porc. Le virus n'est de plus pas excrété dans les matières fécales et il n'y a donc pas de risque de contamination croisée de la viande à partir des matières fécales. La consommation de viande porcine ne présente donc aucun risque, d'autant plus que les VI sont sensibles au pH acide de l'estomac et qu'une cuisson adéquate de la viande (à une température interne de 70°C) inactive le virus. En ce qui concerne la manipulation et la préparation de la viande de porc et des produits à base de viande de porc, il n'est pas nécessaire de prendre d'autres précautions que les recommandations habituelles en matière d'hygiène alimentaire. Le risque représenté par l'ingestion de viande de volailles infectées est similaire, car le virus est inactivé dans les carcasses (Cardoen *et al.*, 2010).

4. Facteurs de risques de transmission de VI porcins à l'Homme

Même s'il existe des cas d'infection par des virus porcins sans contact direct avec des porcs, il a été montré que les personnes travaillant avec les porcs ont un risque plus élevé de contracter une infection par un VI porcin. En effet, plusieurs études ont montré que les porchers, les vétérinaires porcins et les techniciens d'abattoirs porcins possèdent plus fréquemment des anticorps et ont des titres en anticorps significativement plus élevés vis-à-vis des virus H1N1 et H1N2 porcins que les sujets témoins (Ma *et al.*, 2009). Ainsi, dans une étude récente, jusqu'à 23% des personnes travaillant dans le milieu porcin présentaient des anticorps contre les VI porcins (Van Reeth, 2007).

Une étude a de plus montré récemment que la séropositivité vis-à-vis des VI porcins était statistiquement associée au fait d'être le propriétaire d'une ferme porcine, de faire partie de la famille d'un porcher et au fait de vivre dans une exploitation porcine ou d'entrer dans une ferme porcine plus de 4 jours par semaine. Même s'il a été mis en évidence que

l'exposition professionnelle aux porcs augmente le risque d'infection par les VI porcins, plus de facteurs sont impliqués dans les événements de transmission que de simples contacts avec les cochons infectés. Certains comportements peuvent en effet augmenter le risque de transmission comme le fait de fumer ou de ne pas porter d'équipements protecteurs, ainsi que l'absence d'une immunité préexistante (Torremorell *et al.*, 2012). Néanmoins, il existe également des cas d'infection zoonotique sans aucun historique de contacts avec des porcs. Même si ces cas suggèrent la possibilité de l'existence d'une transmission interhumaine après une transmission porc-homme initiale, il n'existe pour l'instant aucune preuve de l'existence d'une transmission interhumaine des VI porcins non adaptés à l'Homme (Olsen *et al.*, 2006).

Étude sérologique thaïlandaise : La transmission inter-espèces des VI dans deux exploitations porcines Thaïlandaises a été étudiée entre 2008 et 2009. Des prélèvements de sérum ont été effectués chez les 78 personnes travaillant dans l'une ou l'autre des porcheries, ainsi que chez 60 témoins en bonne santé, non exposés aux porcs et appariés selon l'âge. 85 porcs ont également été échantillonnés de manière aléatoire au sein des différentes classes d'âge (39 dans la ferme B et 46 dans la A). Les deux fermes étaient constituées de bâtiments ouverts et des tests d'inhibition de l'hémagglutination ont été utilisés pour détecter la présence d'anticorps contre les virus (Kitikoon *et al.*, 2011).

Les personnes exposées aux porcs présentaient une prévalence en anticorps contre les VI porcins significativement plus élevée que les témoins non exposés (OR 42,63 ; IC 95% = [14,65-124] et $p<0,001$ pour les VI porcins H1N1 ; OR 58 ; IC 95% = [13,12-256,3] et $p<0,001$ pour les VI porcins H1N2). Aucun anticorps contre les virus H1N1 humain n'a été mis en évidence chez le porc, et il n'y a donc eu aucune preuve d'une transmission de VI humains des hommes aux porcs dans cette étude (Kitikoon *et al.*, 2011).

Respectivement 50% et 92% des personnes travaillant au contact des porcs dans les fermes A et B ont développé des anticorps contre les isolats de VI porcins circulant au sein de la ferme correspondante. Les personnes séropositives incluaient : les deux propriétaires des fermes (2/2 ; 100%), 46 personnes manipulant les porcs (46/52 ; 88,5%), 4 vétérinaires (4/8 ; 50%), 5 personnes chargées du nettoyage (5/8 ; 62,5%) et 2 personnes travaillant dans les bureaux (2/8 ; 25%) (Kitikoon *et al.*, 2011).

Les VI porcins thaïlandais comportent respectivement les antigènes de surface HA1 et NA1 du virus porcin « classique nord-américain » et du lignage porcin européen « avian-like ». Il est important de noter que cette particularité est retrouvée chez le virus H1N1p 2009 (voir *supra*). La taille des exploitations en Thaïlande est très variable, allant des grandes porcheries industrialisées abritant plus de 1000 animaux aux fermes familiales comprenant moins de 50 animaux. On peut également retrouver plusieurs types de bâtiments selon les élevages : certains sont fermés avec des systèmes d'évaporation et de renouvellement d'air et d'autres sont ouverts et ventilés par le flux d'air naturel. Habituellement, les travailleurs vivent avec leur famille au sein des fermes. Les enfants sont donc souvent libres d'aller et venir parmi les porcs. Un tel environnement fournit une interface animal-Homme idéale pour la transmission inter-espèces des agents pathogènes (Kitikoon *et al.*, 2011).

Le personnel des exploitations porcines se situe donc en première ligne pour contracter la grippe porcine, en particulier en Thaïlande, pays où la vaccination des porcs contre la grippe est rarement pratiquée dans les fermes. Les signes cliniques sont difficiles à identifier chez les porcs dans les exploitations l'infection par les VI est enzootique, ce qui

rend la mise en place de mesures de protection assez difficile. Par conséquent, une meilleure surveillance des VI porcins et des recherches supplémentaires permettant d'identifier les facteurs de risque d'infection dans cette population spécifique sont nécessaires afin de mettre en place les futurs programmes de prévention et de contrôle de la grippe porcine et de la transmission des VI porcins à l'Homme (Kitikoon *et al.*, 2011).

Les cas sporadiques de grippe porcine chez l'Homme ainsi que les études séro-épidémiologiques montrant que les personnes travaillant avec les porcs sont plus à risque soulignent le rôle crucial que cette population pourrait jouer dans le développement de nouvelles souches de VI « humanisées ». Ces personnes seraient en effet probablement les premières à être infectées lors de l'émergence d'un nouveau virus épizootique dans le cheptel porcin, et pourraient servir d'intermédiaires pour la transmission du virus au reste de la communauté humaine. La vaccination annuelle de ces personnes particulièrement à risque contre le virus grippal humain permettrait de diminuer le risque de survenue de réassortiments viraux (*cf. infra*).

Les **personnes travaillant dans la filière porcine** ont un **risque plus élevé** de contracter une infection par un VI porcin. Ces personnes devraient donc être davantage suivies et pourraient **servir de sentinelles dans la surveillance** de la transmission des VI du porc à l'Homme (Myers *et al.*, 2007).

III. Aspects cliniques

A. Chez l'Homme

Les symptômes typiques de la grippe chez l'Homme sont une hyperthermie, des maux de tête, des frissons, des maux de gorge, des myalgies, des malaises et une anorexie. Les symptômes vont d'une infection subclinique à une atteinte sévère des voies respiratoires supérieures et inférieures. La grippe non compliquée provoque en effet généralement une trachéo-bronchite transitoire. La complication principale de la maladie est la propagation de l'infection virale aux alvéoles, qui est souvent associée à des infections bactériennes secondaires pouvant parfois provoquer des pneumonies sévères. Les personnes âgées ou présentant une pathologie respiratoire chronique sont plus à risque de développer une forme grave. Les virus de différents sous-types (H1N1, H1N2, H3N2, ...) provoquent généralement des manifestations cliniques semblables et la plupart des maladies causées par les VI porcins chez l'Homme ne sont pas cliniquement différenciables de celles causées par des virus humains. L'excrétion du virus, qui se fait uniquement par voie respiratoire, débute généralement 24 heures avant le début des symptômes (Van Reeth, 2007 ; Schnitzler et Schnitzler, 2009).

B. Chez le porc

1. Symptômes

L'ensemble des sous-types provoquent une **maladie respiratoire typique et de symptomatologie semblable**. Les VI entraînent la plupart du temps une grippe bénigne et transitoire, voire une infection subclinique, mais peuvent parfois être à l'origine d'infections graves et de pneumonies fatales, en particulier lors de surinfections bactériennes (Olsen *et*

al., 2006). La plupart des porcs sont infectés durant leur vie par un ou plusieurs sous-types de VI sans jamais montrer de signes cliniques (Van Reeth, 2007).

La grippe porcine est une **maladie cosmopolite**. Des études ont montré que les VI porcins circulent toute l'année, y compris dans les pays d'Amérique du Nord et d'Europe où les pics ont lieu plus fréquemment à la fin de l'automne et durant l'hiver. Comme l'élevage porcin est de plus en plus conduit dans un confinement total, le modèle saisonnier de l'infection est en effet devenu moins marqué (Olsen *et al.*, 2006).

Le début de la maladie est soudain, après une incubation d'1 à 3 jours. Les signes cliniques apparaissent typiquement soudainement et en même temps chez de nombreux porcs de tous les âges. Les premiers signes cliniques incluent une hyperthermie (qui peut atteindre 41 à 41,5°C), une anorexie, une prostration, une inaktivité, et des réticences à se lever. Des rhinites, des conjonctivites, des éternuements, de la toux par quintes, un jetage et une perte de poids peuvent également être observés. La maladie peut parfois s'aggraver et entraîner une dyspnée, une discordance et/ou une respiration bouche ouverte, surtout quand les animaux sont forcés à se déplacer. Les signes cliniques peuvent persister dans l'élevage pendant plusieurs semaines car le virus se transmet progressivement entre les individus. La grippe entraîne donc des conséquences économiques importantes pour l'industrie porcine puisqu'elle ralentit la croissance et le gain de poids des animaux et augmente ainsi le temps avant l'abattage. Certains des virus H3N2 triplement réassortis auraient également provoqué des avortements spontanés chez des truies (liés directement à l'action du virus ou à l'hyperthermie provoquée par celui-ci) et la mort de porcs adultes. Ces issues fatales sont rares avec les VI porcins H1N1 (Olsen *et al.*, 2006).

La **morbidité** est très élevée (proche de 100%) mais la **letalité** est en général très basse (souvent inférieure à 1%) à moins qu'il n'y ait des infections concomitantes ou une atteinte des animaux très jeunes. De manière générale, les porcs commencent à récupérer 3 à 7 jours après le début de la maladie, et la guérison est aussi rapide que l'apparition des symptômes. La maladie touche généralement uniquement les animaux sensibles, séronégatifs, et les porcelets non protégés par des anticorps maternels (Olsen *et al.*, 2006).

La guérison et la sévérité de la grippe chez le porc peuvent être influencées par d'éventuelles infections concomitantes, et dépendent de l'âge de l'animal, de son état de santé, de son statut immunitaire, des conditions d'élevage, du climat et de la souche virale impliquée. Les VI font partie des agents du complexe respiratoire porcin (entité clinique caractérisée par des troubles respiratoires, un retard de croissance, une augmentation de l'indice de consommation et une augmentation de la mortalité des porcs en post-sevrage et/ou en engrangement), et peuvent agir en synergie avec d'autres agents pathogènes comme *Mycoplasma hypopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, le circovirus porcin de type 2, *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* type 2 et le virus du SDRP (Ma *et al.*, 2009 ; Olsen *et al.*, 2006).

2. Lésions

La majorité des lésions retrouvées lors d'une grippe non surinfectée sont des lésions de pneumonie virale, le plus souvent limitées aux lobes craniaux et moyens du poumon. Le plus souvent, on peut observer une ligne séparant les lobes affectés, qui apparaissent violettes et fermes à la palpation, et le tissu pulmonaire normal. Parfois de l'œdème interstitiel peut être retrouvé, et les voies respiratoires peuvent être remplies d'un exsudat fibrineux et tinté

de sang. Les nœuds lymphatiques trachéobronchiques et médiastinaux sont souvent de taille augmentée (Olsen *et al.*, 2006).

Cependant, dans les cas de grippe surinfectée, ces lésions peuvent être masquées par celles qui sont dues aux infections concomitantes. Microscopiquement, on peut alors observer une nécrose des cellules épithéliales respiratoires, et une desquamation des cellules épithéliales bronchiques. Dans les liquides de lavement pulmonaire, les neutrophiles peuvent représenter jusqu'à 50% des cellules, alors que les macrophages sont les cellules dominantes chez les animaux sains. Les polynucléaires neutrophiles contribuent probablement aux dégâts pulmonaires *via* les enzymes qu'ils libèrent. Au bout de quelques jours, on peut observer une infiltration lymphocytaire périvasculaire et péribronchique. Cependant, comme les signes cliniques, les lésions pulmonaires peuvent parfois être bénignes voire même absentes (Olsen *et al.*, 2006 ; Ma *et al.*, 2009).

C. Pathogénie de l'infection

L'infection par les VI porcins se limite chez le porc au tractus respiratoire. La réplication virale a été mise en évidence dans les cellules épithéliales de la trachée, des poumons, des amygdales, des muqueuses nasales et au niveau des nœuds lymphatiques trachéobronchiques. Aucune étude n'a permis de montrer l'existence d'une réplication virale en dehors du tractus respiratoire. La grippe porcine est une maladie aiguë et la clairance virale est extrêmement rapide. La grippe diminue la résistance aux autres agents pathogènes et favorise donc le développement d'infections bactériennes secondaires (Olsen *et al.*, 2006).

Dans la plupart des études expérimentales, l'excrétion nasale du virus débute un jour après l'inoculation et cesse en maximum 7 jours. De plus le virus n'a pas pu être isolé dans les poumons ou le tractus respiratoire au-delà de 7 jours post-infection (Olsen *et al.*, 2006).

Les poumons sont l'un des organes cibles majeurs. Des études d'immunofluorescence et d'immunohistochimie montrent le tropisme très spécifique du virus pour l'épithélium bronchique. Jusqu'à 100% des cellules épithéliales au niveau des bronches et des bronchioles ainsi qu'un grand nombre des cellules épithéliales alvéolaires peuvent en effet apparaître fluorescentes lors du test. Les bronches et les bronchioles contiennent souvent un exsudat comprenant de nombreux polynucléaires neutrophiles et cellules mucipares détachés et dégénérés. Dès le 2^{ème} ou 3^{ème} jour post-inoculation, les titres viraux et le nombre de cellules positives au test d'immunofluorescence commencent à chuter (Olsen *et al.*, 2006).

Les dégâts cellulaires directs provoqués par les VI ont été attribués à l'apoptose provoquée par la NA et/ou les protéines PB1-F2. Cependant, les cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1, IFN α et IL-6) produites pendant le stade aigu de l'infection jouent probablement un rôle important dans le développement des symptômes. En effet à la suite d'une inoculation intratrachéale d'un VI porcin, des taux élevés de ces 4 cytokines ont été retrouvés dans le liquide de lavage pulmonaire 18 à 24 heures post-infection, période correspondant aux pics des titres viraux et de l'infiltration neutrophile au niveau des poumons ainsi qu'au pic des signes cliniques. À l'inverse, les inoculations intranasales ont induit un titre viral pulmonaire et des taux de cytokines nettement inférieurs. Les symptômes étaient de plus beaucoup moins sévères avec le plus souvent des infections subcliniques. Ainsi, la quantité de virus qui atteint les voies respiratoires profondes et la production de particules virales infectieuses qui en résulte déterminent probablement le

taux de production des cytokines dans les poumons et la gravité des signes cliniques. Dans certaines études, il a ainsi été montré que les taux d'IL-6 et d'IFN α dans les sécrétions respiratoires et d'IL-6 dans le sang semblaient corrélés à la sévérité des symptômes et à l'intensité de la réplication virale. De nombreuses cytokines ont cependant un effet antiviral et immunostimulant, et peuvent également contribuer à la clairance des VI (Olsen *et al.*, 2006 ; Van Reeth, 2007).

La réponse immunitaire à médiation humorale est caractérisée par l'apparition d'anticorps dirigés contre l'HA, la NA et les protéines M et NP. Cependant, seuls les anticorps dirigés contre la tête globulaire de l'HA sont neutralisants et peuvent bloquer l'attachement du virus aux récepteurs cellulaires. La réponse immunitaire contre les VI porcins est remarquablement rapide et efficace et permet généralement une élimination totale du virus en une semaine maximum. Après une infection par un VI porcin, les porcs présentent une protection solide contre une réinfection par le même virus ou un virus d'une souche proche. Des études ont montré qu'il existe une protection croisée très limitée vis-à-vis des VI porcins H1N1, H3N2 et H1N1 et des expériences récentes ont montré que les anticorps maternels n'offrent pas de protection croisée contre d'autres sous-types viraux. Les anticorps sont détectables dans le sérum 3 à 7 jours après l'infection, avec un pic observé au bout de 2 semaines. Ils peuvent persister jusqu'à 18 mois après l'infection (Olsen *et al.*, 2006).

La pathogénie de l'infection est semblable chez l'Homme et chez le porc, et les mêmes cytokines semblent associées au développement des symptômes (Van Reeth, 2007).

IV. Diagnostic

Il n'existe pas de signes cliniques pathognomoniques de la grippe chez le porc, et celle-ci doit être distinguée d'une grande variété d'affections respiratoires. Le diagnostic de certitude peut être posé tout comme chez l'Homme soit en détectant une réponse immunitaire humorale spécifique, soit en détectant directement le virus ou son matériel génétique par des méthodes moléculaires (RT-PCR ou PCR) ou l'isolement viral. Les prélèvements effectués sont majoritairement des écouvillons des voies nasales. En effet, le virus a plus de chances d'être retrouvé dans les sécrétions nasales et pharyngiennes durant la période fébrile de la maladie. Les prélèvements doivent être effectués avec des écouvillons en polyester. Le virus peut également être isolé dans les tissus trachéaux et pulmonaires d'animaux morts durant la phase aiguë de la maladie (Olsen *et al.*, 2006 ; Torremorell *et al.*, 2012).

Les **méthodes virologiques**, qui incluent l'isolement viral et les méthodes moléculaires (PCR et séquençage) fournissent des preuves plus sûres d'une infection, alors que les méthodes sérologiques peuvent aider à poser un diagnostic après que le virus ait été éliminé de l'organisme. L'isolement viral est par exemple la méthode de choix pour diagnostiquer les infections par des VI aviaires chez l'Homme. Même si les méthodes actuelles de diagnostic reposent beaucoup sur la détection des cas par les tests PCR, les cas humains où l'infection n'a été mise en évidence que par PCR doivent être interprétés avec précaution. En effet, la détection d'ARN viral sans preuves sérologiques d'infection n'implique pas nécessairement la présence d'une infection. Les résultats sérologiques peuvent également être trompeurs, car il existe des réactions sérologiques croisées, et ils fournissent par conséquent des preuves moins solides que la détection directe du virus infectant et son identification (Freidl *et al.*, 2014).

V. Moyens de lutte

A. Traitements de l'infection chez l'Homme

Il existe actuellement deux groupes principaux de molécules antivirales : les inhibiteurs des canaux ioniques et les inhibiteurs de la NA.

- Les **adamantanes** (hydrochloride d'amantadine et rimantadine) bloquent le canal ionique formé par la protéine virale M2. Cette dernière a un rôle crucial car elle permet la libération des complexes RNP nouvellement formés dans le cytoplasme cellulaire. La résistance aux adamantanes survient rapidement et fréquemment. La plupart des virus humains H1N1 et H3N2 circulant actuellement, certains virus H5N1, et la plupart des virus porcins européens H1N1, H1N2 et H3N2 sont en effet résistants aux adamantanes, de même que le virus H1N1p (Neumann *et al.*, 2009).

- Deux inhibiteurs de la NA sont actuellement autorisés : l'**oseltamivir** et le **zanamivir**, mais la découverte récente de certains virus H5N1 résistants à l'oseltamivir est inquiétante. Les virus H1N1p 2009 sont sensibles aux inhibiteurs de la NA lors de tests enzymatiques *in vitro* (Neumann *et al.*, 2009).

D'autres molécules thérapeutiques sont actuellement en cours de développement, comme des anticorps monoclonaux dirigés contre l'HA ou d'autres molécules antivirales capables de bloquer l'entrée des VI dans les cellules (Neumann *et al.*, 2009). En raison de son importance et de sa forte conservation au sein des VI, la protéine NP s'est avérée être une cible de choix pour mettre au point de nouvelles molécules antivirales. Dans le cadre du projet FLUNUCLEOVIR (Agence Nationale de la Recherche, 2010), des chercheurs ont découvert que l'association de la nucléoprotéine à l'ARN peut être bloquée par le **naproxen**, un anti-inflammatoire non stéroïdien, se fixant dans le sillon de liaison de l'ARN. Le naproxen exerce une activité antivirale contre les VI A en induisant une réduction du titre viral des cellules infectées par les souches H1N1 et H3N2, et représente à l'heure actuelle une molécule clé pour le développement de composés antiviraux (Le Rouzic, 2013).

B. Prophylaxie médicale : vaccins utilisés ou en cours de développement

Plusieurs vaccins ont été développés chez **le porc** mais ils ne sont pas largement utilisés. Des vaccins à virus inactivés et adjuvés contre les VI porcins sont commercialisés en Europe et aux USA (Olsen *et al.*, 2006). La vaccination des porcs à l'aide de vaccins autologues est également courante. Ces vaccins permettent de diminuer la gravité des lésions et des signes cliniques ainsi que l'excrétion du virus. Ils peuvent également diminuer la transmission mais ne peuvent pas empêcher complètement cette dernière. La vaccination des truies avant la mise-bas est le protocole le plus fréquemment utilisé même si la vaccination des cochons peut être bénéfique dans des élevages où la grippe représente un problème chez les porcs à l'engraissement (Torremorell *et al.*, 2012).

Des vaccins à virus inactivés ont été utilisés pendant plusieurs décennies contre la grippe saisonnière chez **l'Homme**. Les recherches se concentrent actuellement sur le développement d'un vaccin contre le virus H5N1 HP. Des recherches concernant la création d'un vaccin « universel » qui portégerait contre l'intégralité des sous-types de VI, et qui serait basé sur l'ecto-domaine conservé de la protéine M2 sont également en cours (Neumann *et al.*, 2009).

C. Prophylaxie sanitaire et mesures de contrôle et de surveillance de la maladie

L'infection des porcs par les VI pose deux questions majeures en santé publique : **l'importance des infections zoonotiques par les VI porcins chez l'Homme et le potentiel qu'ont les porcs de servir d'hôtes pour la genèse de nouveaux virus hybrides susceptibles d'être dotés d'un potentiel pandémique via des réassortiments génétiques (Olsen *et al.*, 2006).**

1. Prophylaxie sanitaire

Les **mesures de biosécurité** et la **vaccination** demeurent les moyens principaux pour prévenir et minimiser la transmission des VI entre les porcs et du porc aux autres espèces. Avant leur introduction dans une exploitation, les animaux devraient être placés dans des installations de quarantaine et testés pour différentes maladies avant d'être intégrés dans les lots d'animaux. La création de bâtiments conçus pour empêcher l'entrée d'oiseaux et maintenir ces derniers et leurs déjections loin des porcs devrait être encouragée. Comme les humains peuvent infecter les porcs et *vice versa*, les mesures de biosécurité doivent inclure des mesures visant à minimiser les contacts entre les porcs et l'Homme. D'après le CDC, ces mesures de prévention devraient donc comprendre :

- une restriction de l'accès aux exploitations porcines (limiter et contrôler l'entrée des visiteurs) ;
- la mise en place de bonnes pratiques comme : se doucher avant de rentrer et avant de sortir d'une exploitation porcine, porter des habits protecteurs et se laver les mains et les avant-bras avec de l'eau et du savon avant de pénétrer dans les bâtiments, ... ;
- l'interdiction d'entrée aux personnes présentant des symptômes grippaux (ce qui implique le renforcement d'une politique stricte en faveur des congés maladie) ;
- la vaccination du personnel de la ferme contre la grippe saisonnière ;
- l'utilisation de matériel de protection comprenant des masques (ou préféablement des respirateurs), des lunettes de protection et des gants (Torremorell *et al.*, 2012).

Suite à ces préconisations du CDC émises lors de la pandémie de grippe A H1N1, une note de service du Ministère français de l'Agriculture a été diffusée.

De nombreux cas de grippe porcine chez l'Homme, notamment chez les enfants, sont survenus suite à la visite de foires agricoles ou de fermes pédagogiques. Les individus doivent donc, dans de tels contextes, être sensibilisés aux risques encourus, porter un matériel de protection adapté et limiter les contacts avec les animaux. Le danger est que ces personnes risquent ensuite de servir d'intermédiaire pour la transmission des VI porcins au reste de la communauté humaine en cas de transmission interhumaine (Freidl *et al.*, 2014).

La mondialisation des échanges, la consommation grandissante de viande de volaille et de porc et l'augmentation de la taille des exploitations influencent probablement l'évolution et l'épidémiologie de l'infection par les VI aviaires et porcins. De plus, il existe en Asie une très grande proximité entre les volailles, les porcs, l'Homme et parfois même les oiseaux sauvages. Des mesures de prophylaxie sanitaire sont par conséquent très difficiles à mettre en œuvre dans ce contexte, d'autant qu'elles interfèrent avec des pratiques culturelles souvent ancestrales. Ainsi, les marchés d'animaux vivants, très répandus sur ce continent, rassemblent dans un même lieu et dans des conditions de grande proximité

plusieurs espèces animales. De même, les fermes rurales élevant ensemble plusieurs espèces animales sont encore très nombreuses. Cette proximité entre l'Homme, les porcs et les oiseaux joue un rôle majeur dans la dynamique de transmission des VI ainsi que dans leur évolution, et facilite la survenue de réassortiments entre les souches virales (les oiseaux réalimentent en permanence le « creuset de mélange » (*mixing vessel*) porcin) et les interactions entre les différents hôtes sensibles (EFSA, 2011).

La grippe est une **maladie cosmopolite** à la fois chez **l'Homme** et chez **le porc**. Les **mesures de biosécurité** et la **vaccination** demeurent les moyens principaux pour prévenir et minimiser la transmission des VI entre les porcs et du porc aux autres espèces.

La **très grande proximité** entre les volailles, les porcs et l'Homme en Asie rend les mesures de **prophylaxie sanitaire très difficiles** à mettre en œuvre. Par ailleurs, elle joue un **rôle majeur** dans la **dynamique de transmission des VI** et dans leur **évolution**.

2. Surveillance des VI

Depuis l'émergence des virus H5N1 HP et H1N1p 2009, l'intérêt scientifique pour les VI a augmenté ainsi que leur surveillance et les moyens attribués à la recherche (Ma *et al.*, 2009).

La création d'un système de surveillance intégré nécessite l'implication de plusieurs acteurs à différents niveaux, de l'échelle communautaire aux agences de santé mondiale (OMS, OIE, Organisation des Nations Unies Pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO)). Ces acteurs doivent être impliqués aux différents niveaux du processus de surveillance depuis l'identification des problèmes de santé à la réponse mise en place et au retour d'information sur les problèmes rencontrés. La surveillance des maladies zoonotiques dont l'influenza nécessite donc d'intégrer de manière étroite les agences de santé animale et humaine au niveau local, régional et national mais également les secteurs agricole, de santé publique et de santé des animaux sauvage. Elle implique également un investissement plus grand des gouvernements (Scotch *et al.*, 2011).

Il est de plus nécessaire de se préparer à l'éventualité d'une pandémie. Les modélisations et les simulations sont importantes pour soutenir les prises de décision et pour formuler des stratégies de contrôle afin de faire face à une crise de santé publique. Aucun pays ne possède assez de vaccins et de médicaments pour faire face à une pandémie majeure. La meilleure solution demeure donc la prévention et l'identification rapide des nouveaux virus grâce à un système de surveillance adapté, afin d'arrêter leur propagation avant que la situation ne devienne catastrophique (Schnitzler et Schnitzler, 2009).

a. Importance de la mise en place d'une surveillance des VI et obstacles rencontrés

Le virus H1N1p 2009 a émergé au sein d'un réservoir animal et renfermait une combinaison unique de gènes provenant de virus issus trois catégories différentes d'hôtes (Homme, porc, oiseaux) et deux hémisphères. Dans un environnement mondialisé, dresser la carte des mouvements de gènes entre différentes espèces hôtes et entre différentes frontières nationales et identifier les mutations et les combinaisons de gènes au potentiel pandémique ou les éventuels déterminants de virulence représentent des étapes

nécessaires pour étudier le *pool* de gènes des VI comme une entité unique en constante évolution (EFSA, 2011).

L'émergence en 2009 d'un VI pandémique d'origine zoonotique, qui comprenait des segments de gènes issus de VI humains, aviaires et porcins, a donc mis en avant l'importance d'une meilleure connaissance des VI, et en particulier des facteurs qui contribuent à leur émergence. Cependant, de nombreuses lacunes persistent dans notre compréhension de l'évolution dynamique de ces virus au sein de leurs espèces réservoirs initiales (les oiseaux aquatiques), des réservoirs représentés des espèces telles que le porc et l'Homme et de leur large gamme d'espèces hôtes potentielles (mammifères et/ou aviaires). De plus, l'identification des origines et du potentiel pandémique des VI nécessite une connaissance précise du *pool* de gènes retrouvés chez les porcs et les oiseaux, ainsi que chez les autres espèces animales. Or, nous avons actuellement une connaissance très incomplète des VI qui circulent parmi les différentes espèces animales au niveau mondial. Il est donc nécessaire de développer un réseau de surveillance, notamment chez les porcs et les oiseaux qui sont les acteurs majeurs, afin de promouvoir une meilleure compréhension de l'évolution des VI à l'échelle mondiale et d'identifier rapidement l'émergence de nouveaux virus réassortants. En pratique, l'obtention optimale de telles données passe obligatoirement par la mise en place d'une approche intégrée impliquant à la fois les réseaux médicaux et vétérinaires, ainsi que par le développement d'outils de recherche appropriés, par l'échange des données concernant les souches virales et leurs séquences génétiques, et par la coordination et le partage des découvertes effectuées (EFSA, 2011).

Il est de plus nécessaire d'identifier les facteurs importants à surveiller chez les animaux qui permettraient de suggérer un risque d'émergence d'une nouvelle souche pandémique de VI. Il est en particulier important d'étudier les oiseaux et les porcs, mais les autres mammifères (chevaux, chiens, chats, mammifères marins) ne doivent pas être négligés car ils peuvent contribuer au processus global d'évolution des souches de VI. La surveillance chez les oiseaux devrait inclure les virus qui expriment les sous-types de NA et HA observés couramment chez l'Homme, donc particulièrement H1, H2 et H3 au lieu de se concentrer uniquement sur les VI aviaires H5N1 HP et H7N9 (EFSA, 2011).

La surveillance des VI devrait donc notamment **se concentrer sur** :

- la détection et l'évaluation des changements antigéniques et moléculaires qui surviennent chez les souches circulant actuellement et qui pourraient augmenter de façon importante leur tropisme pour l'Homme et/ou leur virulence ;
- l'évaluation des événements de réassortiment ;
- l'évaluation du potentiel d'apparition de nouveaux sous-types dans les populations réservoirs du virus (EFSA, 2011).

Ainsi que cela a été précisé plus haut, la virulence et la transmissibilité ne sont pas déterminées par les propriétés d'un seul gène ou d'une seule protéine, mais de façon polygénique, et sont donc plus difficiles à étudier. En effet, la plupart des protéines des VI impliquées dans la réplication et la transcription du génome viral peuvent jouer un rôle dans le nombre d'espèces pouvant être infectées, le niveau de réplication virale et le taux d'excrétion du virus. Par conséquent, aucun marqueur génétique et aucune combinaison de gènes ne peuvent être associés de façon fiable, pour l'instant au moins, à une augmentation de la virulence ou de la transmissibilité des souches de VI chez les mammifères, et ne

peuvent donc être utilisés pour surveiller l'émergence de nouvelles souches au potentiel pandémique (EFSA, 2011).

Il devient de plus en plus important de génotyper les virus afin de comprendre leur épidémiologie et leur évolution. Le génotypage consiste à déterminer la séquence génétique de chaque segment d'ARN et à analyser et comparer les séquences nucléotidiques à des fins phylogénétiques. Ces analyses permettent d'identifier le lignage d'origine de chaque gène. Cette méthode est devenue très importante car elle est nécessaire pour comprendre l'origine des différents VI porcins réassortants isolés en Europe, Asie et Amérique du Nord (Olsen *et al.*, 2006).

Actuellement, la surveillance mondiale de la grippe chez l'Homme se concentre essentiellement sur l'HA, mais celle-ci ne suffira pas pour identifier rapidement l'émergence d'un nouveau virus. Le séquençage complet du génome viral est donc à privilégier car il fournit d'importantes informations supplémentaires, en particulier en ce qui concerne les événements de réassortiments. De plus, les données devraient être déposées et partagées dans une plateforme publique accessible à tous. Cela permettrait de les analyser et de les interpréter en accord avec les informations épidémiologiques (EFSA, 2011).

Déetecter de façon précoce l'émergence de nouvelles souches virales chez le porc ou des changements dans la distribution géographique des souches existantes représente un défi majeur. En effet, les nouvelles souches de VI porcins sont souvent détectées longtemps après leur réelle émergence, surtout si elles ne provoquent pas de problèmes cliniques importants chez les porcs. De plus, idéalement, une telle mise en place nécessiterait de développer un système de contrôle flexible adapté aux différents types d'élevages porcins retrouvés à travers le monde (EFSA, 2011).

Comme chez l'Homme et le porc, l'identification de nouvelles souches de VI chez les oiseaux requiert un programme de surveillance adéquat susceptible de donner une vue d'ensemble des différentes souches circulant au sein des différentes populations. Certaines formes de grippe aviaire font l'objet d'une déclaration obligatoire et de mesures de police sanitaire en tant que danger de catégorie 1 et maladies soumises à plan national d'intervention sanitaire d'urgence (souches H5 ou H7 HP) ou en tant que danger de catégorie 1 (infections par des souches faiblement pathogènes H5 ou H7) (arrêté du 29 juillet 2013). Cependant, la contribution des gènes aviaires des virus H1, H3 et N2 aux souches pandémiques indique bien que restreindre la surveillance aux sous-types H5 et H7 ne permettra pas d'identifier l'émergence de certains réassortants représentant un danger potentiel pour la santé publique. L'inclusion des sous-types H1, H2 et H3 aux systèmes de surveillance permettrait donc d'obtenir des nouvelles données antigéniques, moléculaires et épidémiologiques qui contribueraient à l'amélioration de notre compréhension concernant la dynamique du *pool* de gènes des VI chez les oiseaux sauvages et domestiques. La surveillance et l'échantillonnage des oiseaux sauvages restent cependant compliquées et difficiles à mettre en œuvre (EFSA, 2011).

De nouvelles souches de VI émergent *via* des réassortiments naturels et l'adaptation à leur nouvel hôte. Cependant, l'espèce chez qui les événements de réassortiments ont lieu n'est pas toujours clairement identifiée. La surveillance de tels événements devrait donc inclure plusieurs espèces cibles clés. Les lois qui régissent les réassortiments sont de plus à l'heure actuelle largement mal comprises (EFSA, 2011).

b. Programmes de surveillance existant actuellement

La plupart des programmes de surveillance mis en place sont passifs et reposent sur la soumission d'échantillons à des laboratoires de diagnostic. Plusieurs programmes de surveillance actifs existent cependant en Amérique du Nord et en Asie avec le prélèvement actif d'échantillons dans des fermes représentatives ou lors de l'abattage des animaux (Torremorell *et al.*, 2012).

La surveillance des VI chez l'Homme est actuellement réalisée à l'échelle mondiale par le **réseau mondial de surveillance de la grippe** (RMSG ou GISN pour Global Influenza Surveillance Network) coordonné par l'OMS. Les objectifs de ce RMSG sont de suivre la circulation des VI et les épidémies ainsi que de fournir des recommandations pour faire face aux épidémies, notamment en ce qui concerne l'utilisation des vaccins et des molécules antivirales. Enfin, ce réseau contribue à l'évaluation continue et permanente du risque associé aux VI et sert de mécanisme d'alerte mondial en cas d'émergence d'un nouveau VI avec un potentiel pandémique (EFSA, 2011).

Différentes mesures concrètes ont également été mises en place en Europe à travers plusieurs projets de recherche consécutifs, ESNIP (Réseau européen de surveillance de la grippe porcine) 1 et ESNIP 2 qui ont été développés afin d'établir des réseaux de surveillance de la grippe porcine. L'actuel **projet ESNIP 3** qui regroupe 25 partenaires issus de 15 pays, dont la France, a pour but de maintenir et d'étendre le réseau de surveillance mis en place au cours des projets précédents. Une coopération supplémentaire avec des partenaires en Chine et en Amérique du Nord devrait être instaurée. Même si ce réseau est basé principalement sur la soumission volontaire d'échantillons diagnostiques, il pourrait fournir une plus grande compréhension de l'épidémiologie l'infection par des VI porcins à l'échelle mondiale et un système d'alerte pour l'émergence de nouveaux virus réassortants. Cependant, ce projet existe grâce au financement de la recherche et ne représente par conséquent qu'une solution temporaire (EFSA, 2011).

c. Systèmes de surveillance à privilégier en Asie

Depuis la pandémie provoquée par le virus H1N1p 2009, il existe de plus en plus de données concernant la grippe porcine en Asie de l'Est et du Sud-Est. Cette augmentation peut être attribuée à un meilleur investissement des pays, à une meilleure prise en compte du danger représenté par la grippe, notamment porcine, à l'amélioration des systèmes de surveillance de la circulation des VI chez les animaux domestiques et au plus grand intérêt scientifique pour les porcs. Il existe cependant très peu de données concernant certains pays comme le Cambodge, le Laos et la Birmanie. Des différences dans le niveau de développement économique des pays peuvent expliquer au moins en partie ce manque d'informations puisque ce facteur est lié à la capacité de mise en place des systèmes de surveillance (Trevennec *et al.*, 2011).

Le manque de laboratoires de référence ayant des compétences en matière de grippe porcine est de plus bien reconnu en Asie de l'Est et du Sud-Est, et les méthodes d'étude virologique comme la RT-PCR, l'isolement viral et le séquençage des génomes ou de segments de gènes ne sont pas disponibles dans tous les pays et dans toutes les régions. Face à ces problèmes, les programmes de surveillance clinique et virologique de la grippe porcine et des VI émergents chez le porc en Asie doivent inclure une composante de renforcement des capacités, et notamment des capacités de diagnostic, ainsi que le

développement de partenariats entre les laboratoires afin qu'ils partagent leur expertise et leurs compétences (Trevennec *et al.*, 2011).

Dans les pays en développement, où les capacités techniques et les ressources financières sont souvent limitées, trois points critiques à améliorer ont donc été identifiés : la sous-déclaration des cas, le manque de laboratoires et de capacités de diagnostic, et les difficultés à gérer et traiter un grand nombre d'échantillons (ce qui inclut notamment leur prélèvement, leur stockage et leur analyse). La surveillance des maladies dans ces régions devrait donc être basée sur des méthodes simples et peu coûteuses adaptées au contexte et aux capacités de chaque pays. La surveillance sérologique est souvent considérée comme ayant une valeur moindre par rapport à la surveillance virologique car la grippe porcine est enzootique. De plus, l'interprétation des résultats peut être difficile à cause des réactions sérologiques croisées. Cependant, étant donné que très peu d'animaux sont vaccinés en Asie, l'outil sérologique peut être exploité car il offre l'opportunité de réaliser un grand nombre de tests facilement, rapidement et à un coût relativement bas. Des études sont nécessaires pour identifier les fluctuations annuelles et saisonnières de séroprévalence et la proportion relative des différents sous-types qui circulent. Les informations obtenues permettront ensuite d'identifier les sous-types émergents et de planifier la surveillance sérologique d'animaux sentinelles. Il est donc préférable de favoriser le développement d'une surveillance sérologique dans ces pays car ils disposent de très peu d'infrastructures et de laboratoires de diagnostic (Trevennec *et al.*, 2011).

Plusieurs **programmes de surveillance** des VI ont été développés à l'échelle mondiale et régionale.

Depuis la pandémie provoquée par le virus H1N1p 2009, la **surveillance de la grippe** s'est **nettement améliorée** dans de nombreux pays d'Asie. Cependant, un certain nombre d'entre eux n'ont pas encore la capacité de mettre en place des systèmes de surveillance (manque d'infrastructures et ressources financières limitées) et devraient privilégier une surveillance sérologique.

3. Nouvelles approches

Une approche récente consiste à identifier des races de porcs qui seraient résistantes aux VI. La protéine antivirale la plus connue est codée par la famille de gènes *Mx* inducibles par l'IFN. La protéine murine *Mx1* neutralisera l'infection par les VI en bloquant la synthèse de l'ARNm viral dans le noyau, probablement en interagissant avec la sous-unité PB2 de la polymérase virale. Chez la souris, la résistance est transmise de manière autosomale dominante. Chez le porc les gènes *Mx1* et *Mx2* ont été clonés. Trois polymorphismes du gène *Mx1* porcin, dont une mutation silencieuse et une mutation par délétion, ont été identifiés dans certaines races de porcs. Il serait intéressant d'étudier si les polymorphismes des protéines *Mx1* et *Mx2* sont liés à des différences de sensibilité aux VI (Olsen *et al.*, 2006).

D. Inquiétudes majeures pour l'avenir

Les phénomènes de **réassortiment génétique** peuvent générer de nouvelles souches virales à l'origine de pandémies si le réassortiment implique une nouvelle HA contre laquelle la majorité de la population est immunologiquement naïve. L'établissement de nouveaux virus réassortants reste cependant rare car ils ne sont souvent pas viables. Les chances

d'apparition d'un virus pandémique sont donc très faibles mais cependant non négligeables (Cardoen *et al.*, 2010 ; Freidl *et al.*, 2014).

Il a longtemps été supposé que le scénario le plus défavorable concernant les VI pandémiques serait l'émergence d'un virus issu d'une infection mixte d'un porc par une souche responsable de grippe humaine saisonnière et un sous-type aviaire hautement pathogène, vis-à-vis duquel la population humaine aurait peu ou pas d'immunité préexistante, par exemple, une infection mixte chez un porc qui produirait un virus réassortant possédant la virulence du H5N1 HP et la facilité de transmission du H3N2. Cependant, le virus H1N1p 2009 a montré que les pandémies de grippe peuvent potentiellement provenir d'autres sources, par exemple dans ce cas du réassortiment entre deux souches porcines de VI (EFSA, 2011).

Différents virus réassortants issus du virus H1N1p 2009 ont été découverts, dont des nouveaux virus H1N2 en Italie et en Argentine, et H1N1 en Allemagne, en Thaïlande, dans le sud de la Chine et en Argentine (Torremorell *et al.*, 2012). L'une des craintes majeures à l'heure actuelle est qu'un réassortiment se produise entre le virus H1N1p 2009 et un virus H5N1 HP, et conduise à un hybride ayant acquis la très forte virulence de ces virus HP tout en conservant une capacité de transmission interhumaine efficace (Brockwell-Staats *et al.*, 2009).

Une étude a été réalisée afin de créer un modèle permettant de prédire quelles zones, dénommées « hotspots », sont les plus à risque de réassortiment entre un virus H3N2 humain et un virus H5N1 HP aviaire. Des expériences menées chez la souris ont montré qu'environ 8% des virus réassortants formés entre le sous-type humain H3N2 et le sous-type aviaire H5N1 HP présentaient une virulence augmentée et induisaient un taux de létalité de 100%. Cette découverte suggère que des réassortiments entre ces deux virus pourraient donner naissance à un nouveau virus qui se propagerait rapidement et entraînerait de nombreux décès. Les régions où ces deux virus sévissent de manière importante et qui présentent des fortes densités d'animaux réceptifs et/ou sensibles comme les porcs et les cailles, devraient donc faire l'objet d'une surveillance accrue. Des modélisations ont permis de prédire qu'un réassortiment génétique entre un VI humain H3N2 et un VI aviaire HP H5N1 aurait le plus de risques de se produire dans les provinces côtières ou centrales de la Chine ou dans la région du delta du Nil en Egypte. Cependant, pour l'instant, aucun virus issu d'un réassortiment entre un H3N2 humain et un H5N1 aviaire HP n'a été détecté chez l'Homme (Fuller *et al.*, 2013).

Le **contrôle inadapté** d'une pandémie grippale représente également une inquiétude majeure. La vaccination de masse mise en place au début de la pandémie de 2009 était en effet liée à l'incertitude vis-à-vis du danger que représentait réellement ce virus. Les réactions sont donc parfois disproportionnées et le climat de peur peut entraîner des prises de décision inappropriées. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les informations erronées fournies par les médias, qui qualifiaient cette grippe de « grippe porcine », ont largement contribué à alimenter ce climat de peur. Il est donc important que les différents pays se préparent à faire face à l'éventualité d'une pandémie, afin de réagir plus efficacement et de mettre en place des mesures de lutte et de contrôle adaptées.

La crainte majeure est donc **l'émergence d'un virus pandémique via des réassortiments génétiques**.

QUATRIÈME PARTIE

LA MALADIE DUE AU VIRUS NIPAH

I. Structure du virus en cause, les protéines synthétisées et leur fonction, classification et modalités de la réPLICATION virale

Le virus Nipah (NiV) est un paramyxovirus de la famille des *Paramyxoviridae*. Il appartient avec le virus Hendra (HeV), dont il est très proche notamment antigéniquement, au nouveau genre des *Henipavirus* dans la sous-famille des *Paramyxovirinae*. Leur appartenance à un nouveau genre reflète leurs différences morphologiques et génétiques par rapport aux autres paramyxovirus (Kirkland et Stephano, 2006 ; Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010). Le NiV a été isolé pour la première fois le 18 mars 1999 par le Dr Kaw Bing au département de microbiologie médicale de l'hôpital universitaire de Kuala Lumpur à partir du LCR d'un malade (Rozette, 2001).

Le NiV est **enveloppé** et son génome est constitué d'un segment d'**ARN** simple brin de polarité négative. Les particules virales sont pléomorphes, de taille très variable (de 150 à 1900 nm) et en moyenne (500 nm) plus grandes que les autres paramyxovirus (150-400 nm) (Ksiazek *et al.*, 2011). La longue nucléocapside de forme hélicoïdale a un diamètre d'environ 21 nm et une longueur d'approximativement 1,67 µm. Le NiV se réplique facilement dans certaines lignées cellulaires continues, comme les lignées Vero et BHK-21 et produit un effet cytopathique en 3 à 4 jours. Dans les 5 jours qui suivent l'inoculation aux cultures cellulaires de cellules Vero, la réplication du virus induit la formation de grands syncytiums, dans lesquels les noyaux se retrouvent en périphérie des cellules (Kirkland et Stephano, 2006). Ce virus est **peu résistant** dans l'environnement et est facilement inactivé par des détergents usuels (Rozette, 2001).

Le génome du NiV n'est pas segmenté et sa taille varie selon la souche. Il comporte six unités de transcription codant **six protéines** majeures (N, P, M, F, G et L) (voir figure 42). Les unités de transcription sont flanquées chacune d'une amorce de début en 3' (55 nucléotides) et d'une amorce de fin en 5' (33 nucléotides) qui jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la transcription et de la réplication virale (Lo et Rota, 2008). Les différents gènes sont séparés par des courtes séquences non codantes intergéniques (Ksiazek *et al.*, 2011). La longueur totale du génome du NiV est de 18 286 nucléotides pour la souche malaise et 18 252 nucléotides pour les souches bangladaises, soit quelques nucléotides de plus que le HeV (18 234 nucléotides). Il s'agit des génomes les plus longs parmi les paramyxovirus (Attali, 2003 ; Lo et Rota, 2008). Ils possèdent en effet approximativement 2000 nucléotides de plus que les autres *Paramyxovirus* même s'ils ont les mêmes gènes (Wild, 2009). Cela est dû à la présence d'un long cadre ouvert de lecture au niveau du gène P et à des séquences 3' non-codantes plus longues au niveau de tous les gènes sauf celui codant pour la polymérase (gène L, *cf. infra*) (Lo et Rota, 2008).

Les six gènes codent dans l'ordre (de l'extrémité 3' à l'extrémité 5') pour la nucléocapside (N), une phosphoprotéine (P), une protéine de matrice (M), une protéine de fusion glycosylée (F), une glycoprotéine d'attachement (G) et une grande ARN-polymérase aussi appelée protéine « large » (L) (Ksiazek *et al.*, 2011). Ils sont pour la majorité d'entre eux monocistroniques, c'est-à-dire que l'ARNm d'un gène donné ne code que pour une seule protéine. Seule l'unité de transcription P code pour plusieurs protéines : P, V, C et W (voir figure 43). Cela s'explique par la présence de différents sites d'initiation, par la possibilité du déplacement du cadre de lecture ainsi que par des modalités de transcription complexes (*cf.*

infra). L'HA et la NA, présentes chez les autres paramyxovirus sont absentes chez les *Henipavirus* (Attali, 2003).

Figure 42 : Structure des *Henipavirus* (Pallister *et al.*, 2011).

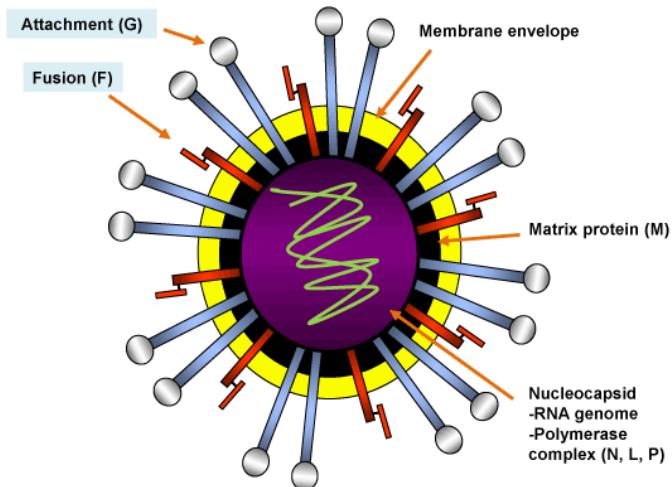
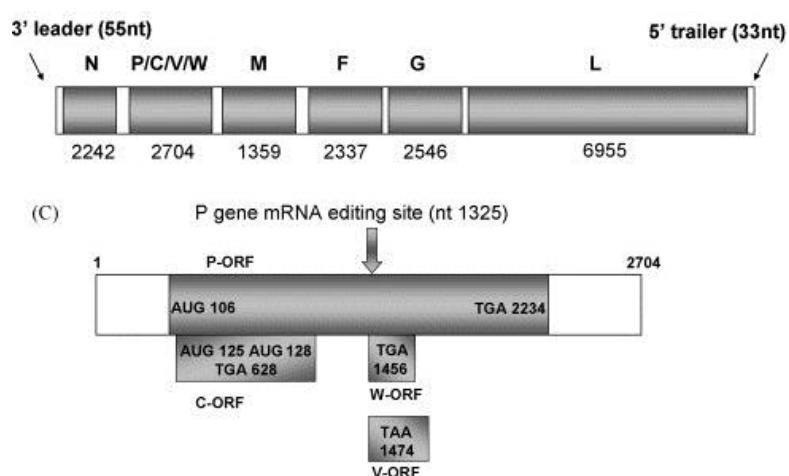


Figure 43 : Schéma du génome du NiV (Lo et Rota, 2008).



Les **protéines F et G** du NiV induisent la formation d'anticorps neutralisants, et sont toutes les deux nécessaires à l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte (Ksiazek *et al.*, 2011).

Les **protéines F** forment des trimères. Elles permettent la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire durant l'infection. Elles sont synthétisées sous la forme de précurseurs inactifs F0, qui sont ensuite clivés par une protéase intracellulaire retrouvée dans les endosomes, la cathepsine L, en deux sous-unités biologiquement actives F1 et F2 reliées par des ponts disulfures. La sous-unité F1 contient une séquence amino-terminale hydrophobe, qui correspond au peptide de fusion et qui peut interagir avec la membrane cellulaire de l'hôte. Elle comporte également deux régions riches en hélices α (HR1 et HR2) qui sont impliquées dans le processus de fusion (Wild, 2009 ; Ksiazek *et al.*, 2011).

Les protéines **G** forment des tétramères et se lient aux récepteurs cellulaires Ephrin B2, ainsi qu'aux récepteurs Ephrin B3 mais avec une affinité moindre. Elles sont constituées d'une zone en forme de tige surmontée d'une grande tête globuleuse C-terminale. Cette dernière comporte la région d'attachement au récepteur cellulaire, qui est organisée en 6 feuillets plissés β . Un site activé par la liaison au récepteur, situé au niveau de la région en forme de tige déclencherait la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique cellulaire (Wild, 2009 ; Ksiazek *et al.*, 2011).

Les deux glycoprotéines G et F sont étroitement associées au niveau de l'enveloppe des NiV. À la suite de la liaison de la protéine G au récepteur Ephrin, les modifications induites par cette interaction entraînent la dissociation des deux glycoprotéines et l'exposition du peptide de fusion. Ce dernier peut alors s'insérer dans la membrane juxtaposée de la cellule de l'hôte. Un lien physique est ainsi formé entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale et permet leur fusion (Wild, 2009 ; Pallister *et al.*, 2011).

La protéine **M**, ou protéine de matrice, permet de maintenir la structure de l'enveloppe virale grâce à ses interactions avec la queue cytoplasmique de la protéine F, le complexe ribonucléoprotéique et la surface interne de l'enveloppe virale. Elle est basique et n'est pas intramembranaire (Attali, 2003 ; Ksiazek *et al.*, 2011).

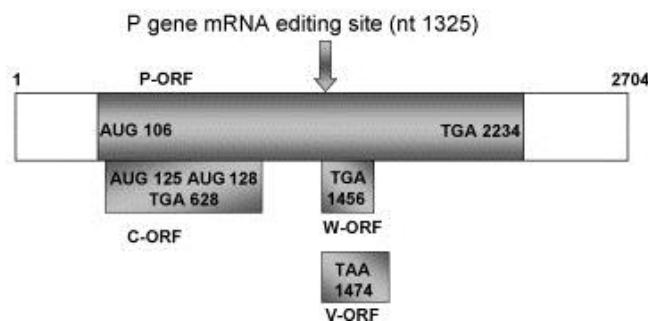
La protéine **L** (ARN-polymérase) possède toutes les activités enzymatiques lui permettant de synthétiser l'ARN viral. C'est la plus grande et la moins abondante des protéines virales dans les cellules infectées. Sa grande taille reflète ses nombreuses fonctions enzymatiques qui incluent donc l'initiation, l'elongation et la terminaison à la fois lors de la transcription de l'ARNm et de la réPLICATION du génome viral (Wild, 2009 ; Ksiazek *et al.*, 2011).

Les protéines **N** forment la capsidé virale qui encapsule le génome. Celles de la sous-famille des *Paramyxovirinae* couvrent exactement 6 nucléotides et le génome viral comporte par conséquent un nombre de nucléotides multiple de 6 (il s'agit de la « règle des six »). L'expression de la protéine N du NiV en l'absence des autres protéines virales aboutit à la formation de structures ressemblant à la nucléocapsidé. Le NiV aurait donc une capacité intrinsèque à s'assembler lui-même (Wild, 2009 ; Ksiazek *et al.*, 2011).

La protéine **P** est la seule protéine codée par le gène P nécessaire à la réPLICATION du génome viral. Une caractéristique commune des virus de la sous-famille des *Paramyxovirinae* est leur capacité à produire de multiples protéines distinctes de la protéine P à partir du gène P. Ces protéines additionnelles ne sont habituellement pas nécessaires à la réPLICATION du virus *in vitro*, mais elles sont souvent des facteurs de virulence *in vivo*. Le gène P des *Henipavirus* code ainsi au moins trois protéines non structurales : **C**, **V** et **W** (Wild, 2009 ; Ksiazek *et al.*, 2011). Comme les autres membres de la sous-famille des *Paramyxovirinae*, le NiV édite de manière co-transcriptionnelle les ARNm du gène P en insérant un ou plusieurs résidus guanine au niveau de sites d'édition spécifiques, ce qui entraîne la traduction de multiples protéines à partir de ce gène qui ont ainsi la même séquence N-terminale mais des séquences C-terminales différentes (Lo et Rota, 2008 ; Wild, 2009). Cela permet notamment la synthèse des protéines W et V. La protéine C, elle, est traduite à partir d'un deuxième codon initiateur (voir figure 44). Les protéines formées à partir du gène P seraient impliquées dans l'inhibition du système immunitaire de l'hôte

(Wild, 2009). Il a en effet été montré que les protéines C et V peuvent limiter l'induction des IFN de type I et bloquer la transduction du signal de l'IFN. Les protéines V bloquerait la transduction du signal de l'IFN en séquestrant STAT1 et STAT2 dans des complexes cytoplasmiques de haut poids moléculaire et en inhibant la phosphorylation de STAT1 (Ksiazek *et al.*, 2011).

Figure 44 : Schéma montrant l'édition co-transcriptionnelle de l'ARNm du gène P (Lo et Rota, 2008).



Remarques : Les zones grisées correspondent aux régions codantes et les zones blanches aux régions non codantes du génome. Les numéros en dessous de chaque région codante indiquent la longueur de chaque gène. L'insertion de $3n+1$ résidus guanine (G) au niveau du site d'édition entraîne la formation d'un ORF V, alors que l'insertion de $3n+2$ résidus G entraîne la formation d'un ORF W. La traduction à partir d'un autre codon initiateur situé plus en aval entraîne la production de la protéine C (Lo et Rota, 2008).

La fusion des membranes virale et cellulaire a lieu suite à l'attachement du virus et permet la libération du complexe génome et protéines dans le cytoplasme cellulaire. La réplication virale a lieu dans le cytoplasme des cellules infectées. Le brin d'ARN négatif est d'abord traduit en ARN positif (+) juste après l'entrée du virus dans la cellule. Le brin d'ARN + sert alors de matrice pour la réplication et conduit à la synthèse de simples brins d'ARN négatif (-). Cet ARNm + sert également de matrice pour la transcription. La traduction se fait grâce au matériel de la cellule hôte. L'assemblage de la nucléocapside a lieu dans le cytoplasme et les particules virales sont ensuite enveloppées par la membrane cellulaire au niveau de laquelle se sont logées les protéines membranaires virales (Attali, 2003).

Le NiV est un virus enveloppé à ARN, isolé pour la première fois en 1999.

II. Épidémiologie de l'infection et de la maladie

A. Épidémiologie descriptive

1. Description de l'épidémie malaise

L'épidémie de Nipah a débuté en Malaisie en septembre 1998 dans le district de Kinta à Ipoh, dans l'état du Perak. À cette période, le nombre de patients présentant une forte fièvre et une encéphalite a brutalement augmenté. Tous les patients étaient des porchers ou des individus travaillant dans la filière porcine. Parallèlement, les porcs exprimaient aussi une maladie caractérisée par une atteinte respiratoire et nerveuse, mais

avec des taux de morbidité et mortalité peu importants, ce qui explique que celle-ci n'ait pas tout de suite retenu l'attention. Une étude rétrospective a montré que dès 1997, une encéphalite virale avait été signalée chez plusieurs porchers dans le district de Kinta et qu'une personne en était morte. Dans cette région, l'EJ est endémique et malgré quelques indicateurs non caractéristiques (atteinte de plusieurs personnes vaccinées contre l'EJ, ...), les cas avaient alors été attribués à cette maladie (Rozette, 2001 ; Tee *et al.*, 2009).

À la mi-décembre 1998, suite à un transfert de porcs infectés présumés sains provenant d'Ipoh, l'épidémie a atteint Sikamat (Negeri Sembilan), à environ 60 km de Kuala Lumpur. En mars 1999, l'épizootie a ensuite gagné l'importante région d'élevage porcin de Bukit Pelandok dans l'état du Negeri Sembilan et a par la suite atteint Sungai Nipah et Kampung Saah (Negeri Sembilan), et dans l'état de Selangor, Sepang et Buloh (voir carte) (Rozette, 2001).

Entre le 13 et le 19 mars 1999, à Singapour, 11 ouvriers travaillant dans le même abattoir ont développé une encéphalite fébrile ou une maladie respiratoire due au NiV. Aucun cas n'a été enregistré après l'arrêt des importations de porcs en provenance de Malaisie et la fermeture des abattoirs. Pour le gouvernement malais, il s'agissait encore d'une épidémie d'EJ et des mesures de destruction des moustiques et de vaccinations ont alors été entreprises. Cependant, il a également été demandé à la police et à l'armée de préparer l'abattage des porcs pour contenir ce que l'on commençait à appréhender comme l'effet d'un nouveau virus mortel. De plus, certains fermiers commençaient à abandonner leurs porcs pour fuir avec leur famille (Rozette, 2001).

Le 18 mars 1999, le département de microbiologie de l'Université de Malaya est parvenu à isoler un virus inconnu à partir du LCR d'un patient présentant une encéphalite. Ce virus a été expédié au centre de recherche sur les arbovirus du CDC de Fort Collins (Colorado), où ses caractéristiques ont été étudiées par des chercheurs américains et malais. Quelques temps après, le CDC annonçait que l'isolat appartenait à un genre étroitement lié au HeV, un paramyxovirus isolé pour la première fois à Brisbane, en Australie, en 1994. Le 10 avril 1999, l'isolat a été officiellement dénommé NiV, du nom du village de Sungai Nipah, dans l'état du Negeri Sembilan, où était décédé l'ouvrier à partir duquel le virus a été isolé. La maladie a donc été confondue pendant plusieurs mois avec l'EJ (Rozette, 2001 ; Tee *et al.*, 2009).

Fin mai 1999, le bilan de l'épidémie de Nipah s'élevait à 265 cas cliniques dont 105 étaient décédés (taux de létalité d'environ 40%). L'état de Negeri Sembilan comptait 231 (87%) des 265 patients et la plupart des malades (224 d'entre eux) venaient du district de Port Dickson où la communauté chinoise, impliquée dans l'élevage de porcs, est majoritaire. La plupart des élevages touchés étaient des porcheries familiales. Depuis mai 1999, aucun cas de NiV n'a été signalé chez l'Homme ou chez le porc en Malaisie (Rozette, 2001).

Durant cette épidémie, la transmission du virus a principalement eu lieu *via* des contacts étroits avec des cochons infectés (*cf. infra*). En effet, la majorité des malades appartenait à la communauté chinoise et était impliquée dans les activités de la filière porcine (95% des personnes atteintes en Malaisie travaillaient dans les élevages porcins et 100% des malades à Singapour travaillaient dans les abattoirs porcins) (Gurley *et al.*, 2007 ; Tee *et al.*, 2009).

RECAPITULATIF DES DATES IMPORTANTES (Rozette, 2001):

- **1997** : Premiers cas d'encéphalite chez des porchers (Kinta, **Perak**)
- **Septembre 1998** : Début de l'épidémie (Ampang, Ula Pia et Tambun, **Perak**).
- **Mi-décembre 1998** : L'épidémie atteint les états de **Selangor** et **Negeri Sembilan** au Sud.
- **13/03/98** : l'épidémie touche **Singapour**.
- **28/02/99-26/04/99** : abattage en masse de plus d'1 million de porcs par les autorités malaises pour tenter de contenir l'épidémie.
- **18/03/99** : isolement d'un virus inconnu et fin mars, caractérisation du virus.
- **06/05/99** : l'OMS déclare cette épidémie terminée.

L'épidémie de Nipah a donc commencé dans l'état du Perak, au nord du pays et s'est propagée quelques mois plus tard vers l'état Negeri Sembilan puis a atteint l'état de Selangor (voir figure 45) par le transport d'animaux infectés avant de toucher Singapour (Wild, 2009).

Figure 45 : Carte de Malaisie montrant les différents états touchés par l'épidémie de Nipah (http://www.chine-informations.com/guide/carte-de-malaisie_3564.html)



2. Cas humains au Bangladesh et en Inde

Depuis l'épidémie malaise, le NiV provoque régulièrement des cas d'encéphalite au Bangladesh et en Inde, particulièrement entre janvier et avril. Au Bangladesh, la maladie a été identifiée pour la première fois en 2001, et depuis, des épidémies y sévissent presque chaque année. En Inde, les épidémies sont moins fréquentes et la première d'entre elles a été décrite en 2001. De plus, seules les zones situées près de la frontière avec le Bangladesh sont touchées (voir figure 46). Ces épidémies affectent en général peu de personnes, mais sont accompagnées d'un taux de létalité plus élevé, atteignant parfois 100% (voir tableau 17) (Haddad *et al.*, 2013).

Figure 46 : Lieux de survenue des épidémies de Nipah entre 2001 et 2012. Les états colorés en bleu sont ceux où des cas de Nipah ont été rapportés (OMS).

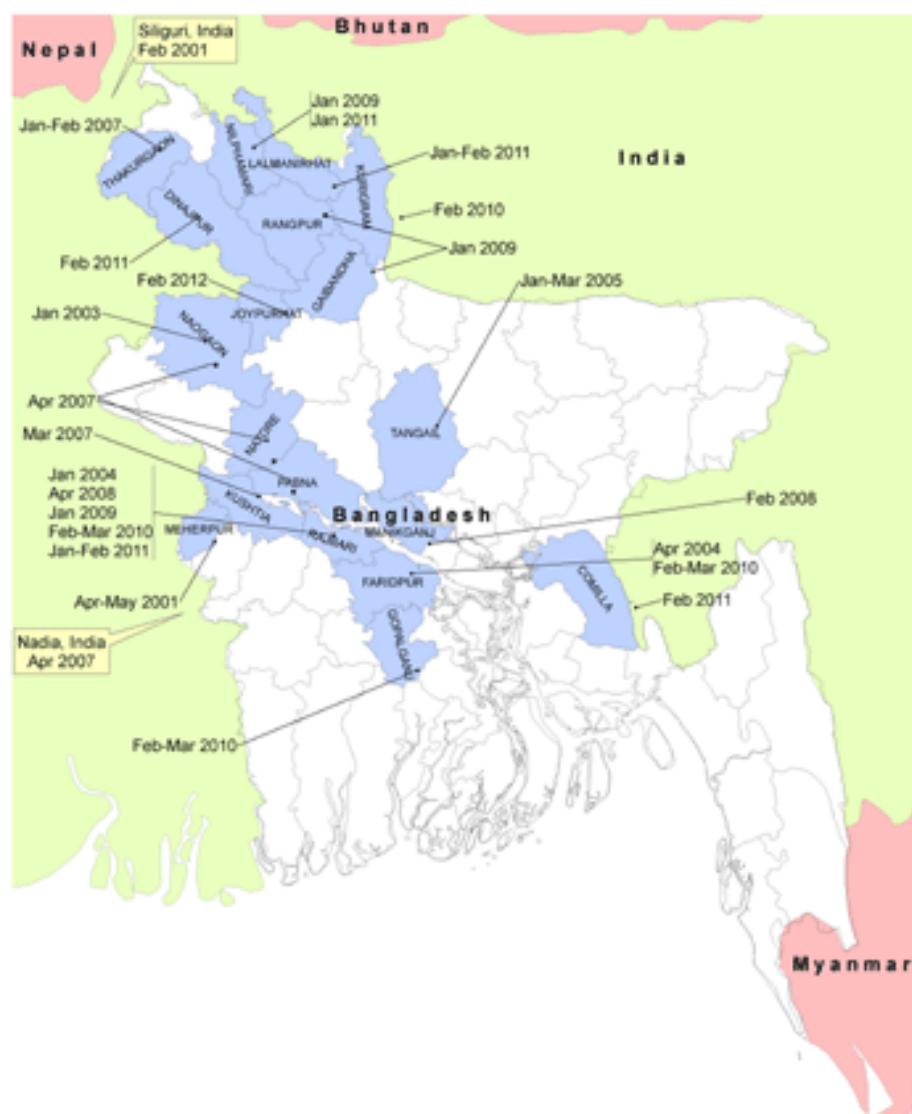


Tableau 17 : Chronologie de survenue des cas de Nipah dans le monde (OMS et Institute of Epidemiology, Disease Control and Research (IEDCR))

Année	Pays	Etats ou districts touchés	Cas	Décès	Taux de létalité
Sept 1998- Mai 1999	Malaisie	Perak, Selangor, et Negeri Sembila	265	105	40%
1999	Singapour	Singapour	11	1	9%
Jan-Fev 2001	Inde	Siliguri (Bengale occidental)	66	45	68%
Avril-Mai 2001	Bangladesh	Meherpur	13	9	69%
Jan 2003	Bangladesh	Naogaon	12	8	67%
Jan 2004	Bangladesh	Rajbari	31	23	74%
Avril 2004	Bangladesh	Faridpur	36	27	75%
Jan-Mars 2005	Bangladesh	Tangail	12	11	92%
Jan-Fev 2007	Bangladesh	Thakrgaon	7	3	43%
Mars 2007	Bangladesh	Kushtia, Pabna, Natore	8	5	63%
Avril 2007	Bangladesh	Nogaon	3	1	33%
Avril 2007	Inde	Nadia (Bengale occidental)	5	5	100%
Fev 2008	Bangladesh	Manikgonj	4	4	100%
Avril 2008	Bangladesh	Rajbari et Faridpur	7	5	71%
Jan 2009	Bangladesh	Gaibandha, Rangpur et Nilphamari	3	0	0%
Jan 2009	Bangladesh	Rajbari	1	1	100%
Fev-Mars 2010	Bangladesh	Faridpur, Rajbari, Gopalganj, Madaripur	16	14	87,5%
Jan-Fev 2011	Bangladesh	Lalmohirhat, Dinajpur, Comilla, Nilphamari et Rangpur	44	40	91%
Fev 2012	Bangladesh	Joypurhat, Rajshahi, Natore, Rajbari and Gopalganj	12	10	83%
Jan-Mai 2013	Bangladesh	Gaibandha, Jhinaidaha, Kurigram, Kushtia, Magura, Manikganj, Mymensingh, Naogaon, Natore, Nilphamari, Pabna, Rajbari et Rajshahi	24	21	87,5%
2014 (point au 11 février 2014)	Bangladesh	Magura, Manikganj, Faridpur, Rangpur, Shaariatpur, Kushtia, Rajshahi, Natore, Dinajpur, Naogaon et Chapai Nawabganj	18	9	50%

Remarque : L'épidémie de Nipah en Malaisie a eu lieu de septembre 1998 à mai 1999, alors qu'en réalité les premiers cas sont apparus au début de l'année 1997.

3. Cas de Nipah chez les animaux

Il a été montré que seulement 5,6% des fermes porcines localisées dans la zone touchée par le NiV en Malaisie ont été infectées, mais pratiquement tous les **porcs** de ces fermes étaient séropositifs (Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010).

Durant l'épidémie malaise, dans un club hippique près d'Ipoh, 2 des 47 **chevaux** testés présentaient des anticorps dirigés contre le NiV et ont donc été euthanasiés. Tous les chevaux malais ont ensuite été soumis à des épreuves sérologiques et aucun autre cheval séropositif n'a été détecté. De plus, plus de 50% des **chiens** capturés dans l'une des zones touchées possédaient des anticorps dirigés contre le virus. Sur les 23 **chats** étudiés, un seul avait des anticorps spécifiques du NiV. Des études ont cependant montré que les chiens, les chats et les chevaux ne contaminent pas les autres animaux de la même espèce (*cf. infra*). Des études sérologiques menées chez des rongeurs et d'autres animaux sauvages dans les fermes infectées n'ont montré aucune trace d'infection par ce virus (Rozette, 2001).

Des études sérologiques ont enfin mis en évidence la présence d'anticorps neutralisants chez plusieurs espèces de **chauves-souris** (*cf. infra*) (Rozette, 2001).

Depuis l'épidémie malaise, aucune trace d'exposition au NiV n'a été retrouvée chez les porcs ou les autres animaux domestiques testés sérologiquement au cours des différentes études réalisées (en Indonésie, au Bangladesh, ...) (Hsu *et al.*, 2004 ; Sendow *et al.*, 2010).

B. Épidémiologie analytique : acteurs et facteurs de risque de la transmission

1. Réservoir du virus

Les ressemblances notamment phylogénétiques entre le NiV et le HeV ainsi que la connaissance du réservoir du HeV ont permis d'identifier rapidement les chauves-souris comme étant le réservoir sauvage du NiV (Haddad *et al.*, 2013).

En Malaisie, il existe au moins 13 espèces de chauves-souris frugivores et 60 espèces insectivores. Elles jouent un rôle majeur dans le maintien de la biodiversité des écosystèmes. Elles interviennent en effet dans la pollinisation et la dispersion des graines et sont les prédateurs de nombreux insectes (Wild, 2009). Ce sont des animaux nocturnes qui restent la journée perchés en groupe dans les arbres (Field, 2009).

Les **chauves-souris du genre *Pteropus* spp.** sont le réservoir naturel principal du NiV. Ces chauves-souris frugivores, encore appelées roussettes, appartiennent à l'ordre des Chiroptères, au sous-ordre *Megachiroptera* et à la famille des *Pteropidae*. Le genre *Pteropus* comporte plus de 60 espèces dont l'habitat s'étend des îles de l'ouest de l'Océan Indien (Mauritius, Madagascar et Comoro) à la région himalayenne de l'Inde, du Pakistan et du Népal et à toute l'Asie du Sud-Est, y compris les îles de l'ouest de l'Océan Pacifique, et le nord de l'Australie. Les principales espèces en cause en Malaisie, ***Pteropus vampyrus*** (*P. vampyrus*) et ***P. hypomelanus***, sont migratrices et peuvent se déplacer sur des distances de plusieurs centaines de kilomètres. Elles seraient par conséquent susceptibles de disséminer le virus dans de nouvelles régions (Field, 2009 ; Wild, 2009 ; Ksiazek *et al.*, 2011). Mais d'autres espèces comme *P. lylei* au Cambodge et en Thaïlande, *P. giganteus* au Bangladesh, au Sri-Lanka, en Inde et au Pakistan et *P. rufus* à Madagascar sont également infectées par le NiV comme le montrent les résultats sérologiques et virologiques (Ksiazek *et al.*, 2011). Les

Henipavirus sont par conséquent présents à travers l'ensemble du territoire de distribution des chauves-souris du genre *Pteropus* (voir figure 47) (Wild, 2009).

Une première étude de surveillance a été réalisée en Malaisie à la fin de l'épidémie entre le 1^{er} avril et le 7 mai 1999. 237 chauves-souris ont été échantillonnées dans 11 endroits différents répartis à travers la Péninsule dans les états du Perak, de Selangor, de Negeri Sembilan et de Johore. Les lieux choisis ne correspondaient pas forcément à des endroits où la maladie avait été rapportée chez le porc. Des anticorps neutralisants contre le NiV ont été mis en évidence chez 21 chauves-souris appartenant à 5 espèces différentes (*P. hypomelanus*, *P. vampyrus*, *Eonycteris spelaea*, *Cynopterus brachyotis* et *Scotophilus kuhli* ; la prévalence des anticorps parmi ces espèces était respectivement de 31%, 17%, 5%, 4% et 3%) (voir tableau 18). Le virus n'a pas été isolé lors de cette enquête. Ces résultats suggèrent que l'infection par le NiV est largement répandue dans les différentes populations de chauves-souris de la Péninsule malaise (Yob *et al.*, 2001).

Tous les sangliers sauvages testés (n=18) à travers la Malaisie étaient séronégatifs. L'absence d'anticorps contre le NiV chez ces derniers montre que l'infection n'est pas établie chez le sanglier dans les régions étudiées, et qu'ils ne sont par conséquent pas un réservoir du NiV (Yob *et al.*, 2001).

Tableau 18 : Résultats des tests sérologiques effectués chez 237 chauves-souris sauvages capturées à travers la Malaisie entre le 1^{er} avril et le 7 mai 1999 (Yob *et al.*, 2001).

Espèce	Nombre de chauves-souris testées	Nombre de chauves-souris séropositives (%) (recherche de la présence d'anticorps neutralisants contre le NiV)
Chauves souris frugivores		
<i>Cynopterus brachyotis</i>	56	2 (4%)
<i>Eonycteris spelaea</i>	38	2 (5%)
<i>Pteropus hypomelanus</i>	35	11 (31%)
<i>Pteropus vampyrus</i>	29	5 (17%)
<i>Cynopterus horfieldi</i>	24	0
<i>Ballionycteris maculata</i>	4	0
<i>Macroglossus sobrinus</i>	4	0
<i>Megaerops ecaudatus</i>	1	0
Chauves-souris insectivores		
<i>Scotophilus kuhlii</i>	33	1 (3%)
<i>Rhinolophus affinis</i>	6	0
<i>Taphozous melanopogon</i>	4	0
<i>Taphozous saccolaimus</i>	1	0
<i>Hipposideros bicolor</i>	1	0
<i>Rhinolophus refulgens</i>	1	0
Total	237	21

Depuis ces premiers résultats, des anticorps contre les *Henipavirus* ont été détectés dans différents pays à plusieurs reprises chez d'autres espèces du genre *Pteropus* (comme *P.*

lylei et *P. gigantus*) mais également chez des chauves-souris n'appartenant pas au genre *Pteropus* (*Hipposideros larvatus*, *Scotophilus kuhlii*, ...) (Lo et Rota, 2008).

En 2003, peu de temps après une épidémie de Nipah, des anticorps contre le NiV ont par exemple été mis en évidence chez des chauves-souris *P. giganteus* au **Bangladesh**. Le dépistage des chauves-souris d'une colonie de *P. giganteus* dans le nord de l'**Inde** à la suite de l'épidémie de 2001 a montré la présence d'anticorps neutralisants contre le NiV chez plus de 50% des chauves-souris testées (Clayton *et al.*, 2013).

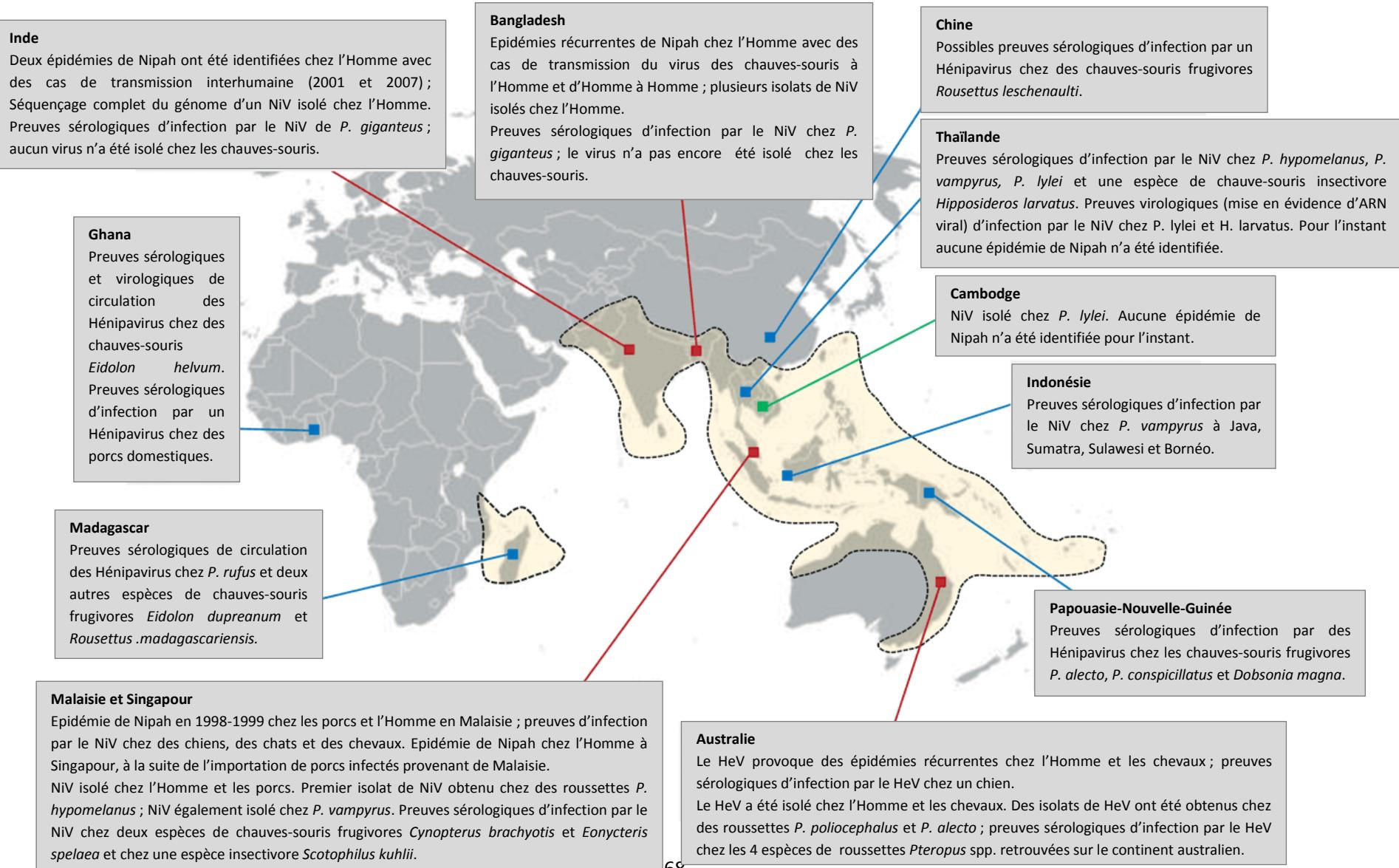
En 2002, le NiV a été isolé pour la première fois dans l'urine de chauves-souris *P. hypomelanus* et dans des morceaux de fruits partiellement mangés sur l'île de Tioman très proche de la péninsule malaise. La caractérisation moléculaire de cet isolat a révélé une séquence presque identique à celle des NiV isolés chez des malades durant l'épidémie malaise. Cependant, la mise en évidence plus récente d'un isolat de NiV dans l'urine d'une chauve-souris sauvage *P. vampyrus* en Malaisie et sa caractérisation génétique ont montré que cet isolat semble diverger phylogénétiquement des autres virus observés en Malaisie (Clayton *et al.*, 2013).

Des preuves d'infection par le NiV ont également été retrouvées chez des chauves-souris dans des pays où aucune épidémie connue de Nipah n'a eu lieu. Ainsi, au **Cambodge**, des études sérologiques ont apporté des preuves d'infection chez des chauves-souris *P. lylei* (taux de séropositivité de 12%), et un isolat de NiV, présentant une séquence très semblable à celle de la souche malaise (NiV-MY), a été isolé chez ces chauves-souris. Des anticorps neutralisants contre le NiV ont également été mis en évidence en **Thaïlande** chez *P. hypomelanus*, *P. vampyrus*, *P. lylei* (taux de séropositivité respectifs de 15,4%, 2,6% et 9,3%) et une espèce de chauves-souris n'appartenant pas au genre *Pteropus* (taux de séropositivité de 1,3%). Enfin, des preuves sérologiques d'infection des chauves-souris *P. vampyrus* ont été retrouvées chez plusieurs individus échantillonnés à travers une grande partie de l'**Indonésie** (taux de séropositivité de 19%). Cependant, aucun virus n'a pour l'instant été isolé chez les chauves-souris en Thaïlande et en Indonésie. À **Madagascar**, trois espèces de chauves-souris frugivores *P. rufus*, *Eidolon dupreanum* et *Rousettus madagascariensis* ont révélé des preuves sérologiques d'infection par un *Henipavirus*. Il existe par conséquent de plus en plus d'éléments en faveur du fait que la circulation des *Henipavirus* ne se limiterait pas aux individus du genre *Pteropus* et que ces virus pourraient donc également infecter d'autres espèces de chauves-souris (Clayton *et al.*, 2013).

Le NiV ne provoque pas de signes cliniques chez les chauves-souris infectées naturellement. L'infection expérimentale de chauves-souris *P. poliocephalus* a montré que les individus développent une infection subclinique caractérisée par une séroconversion (présence d'anticorps neutralisants contre le NiV dans le sérum), une phase virémique de courte durée et une présence limitée d'antigènes viraux au niveau des tissus. De plus, l'excrétion du virus dans l'urine est faible et intermittente et a lieu durant une très courte fenêtre de temps après l'infection (Lo et Rota, 2008 ; Wild, 2009 ; Clayton *et al.*, 2013). Ces différents facteurs expliquent pourquoi le virus est très rarement isolé dans l'urine des chauves-souris sauvages (l'excrétion virale a en effet lieu de façon intermittente et donc chez très peu d'animaux en même temps à un moment donné) (Wild, 2009). Le virus serait également excrété dans la salive (l'ARN du NiV a par exemple été mis en évidence dans la salive de chauves-souris *P. lylei* en Thaïlande) (Wacharapluesadee *et al.*, 2005). L'utilisation de l'urine pour le toilettage mutuel et l'épouillage pourrait faciliter la transmission du virus

entre les individus et les chauves-souris peuvent donc contaminer la surface des fruits et le jus de palme par leur salive et leurs urines (Lo et Rota, 2008).

Figure 47 : Distribution actuelle des *Henipavirus* et des chauves-souris du genre *Pteropus* (l'aire de répartition des *Henipavirus* se superpose à celle des chauves-souris réservoirs et les pays où des cas de Nipah ont été rapportés présentent une flèche rouge) (Clayton *et al.*, 2013).



2. Transmission du virus au porc et entre porcs

Les chauves-souris nichent dans les arbres, parfois situés au-dessus des enclos à porcs. En temps normal, elles ne gagnent pas le sol et n'entrent donc pas en contact avec les animaux. Durant l'épidémie malaise, des chauves-souris se seraient nourries dans des arbres fruitiers dont les branches se trouvaient au-dessus des enclos des porcs. La transmission du NiV des chauves-souris aux porcs a le plus probablement eu lieu *via la consommation de fruits contaminés par les déjections et/ou la salive des chauves-souris* qui sont tombés dans les enclos et éventuellement *via la contamination des porcheries non couvertes par les fèces ou l'urine de chauves-souris les survolant* (hypothèse peu probable). Les porcs auraient ensuite amplifié le virus et permis sa transmission à l'Homme. (Lo et Rota, 2008 ; Haddad *et al.*, 2013).

La **contagiosité** du virus étant **extrêmement élevée**, l'infection s'est rapidement propagée parmi les porcs dans les fermes infectées. La transmission du virus se serait surtout faite par voie respiratoire et par contact direct avec l'urine, la salive et les sécrétions pharyngées des cochons malades (Lo et Rota, 2008 ; Ksiazek *et al.*, 2011). La multiplication du virus au niveau des amygdales et de l'épithélium respiratoire ainsi que la mise en évidence par immunohistochimie d'antigènes viraux au niveau des poumons et des voies respiratoires inférieures et supérieures de cochons infectés naturellement laisse en effet penser que le NiV peut être excrété dans les sécrétions pharyngées et bronchiques (Haddad *et al.*, 2013). La mise en évidence d'antigènes du NiV par immunohistochimie dans les tubules rénaux montre une transmission possible *via l'urine*. La transmission du virus aurait été facilitée par la prévalence des signes respiratoires (forte toux notamment) chez les porcs malades et par la forte densité des animaux dans les systèmes d'élevage intensif (Clayton *et al.*, 2013). Enfin, elle pourrait également avoir lieu *via l'utilisation répétée d'aiguilles ou d'autre matériel sans stérilisation préalable entre les animaux* (notamment le matériel d'insémination artificielle) (Ksiazek *et al.*, 2011).

Une excréption virale a été observée chez des cochons infectés expérimentalement, à la fois chez les individus malades et asymptomatiques. Ceci prouve que les cochons infectés de manière asymptomatique ont pu transmettre le virus aux personnes et aux animaux en contact avec eux. Cette particularité aurait permis au virus de se propager de manière silencieuse dans la population porcine. En effet, l'épidémie de NiV chez les cochons en Malaisie a été caractérisée par un très haut taux de séroconversion et une prévalence élevée d'infections asymptomatiques (Clayton *et al.*, 2013).

La propagation du virus entre les fermes se serait majoritairement faite par l'introduction d'un porc infecté dans les élevages indemnes et éventuellement *via* le mouvement de chiens et de chats infectés (Ksiazek *et al.*, 2011). La propagation du virus à travers la Malaisie et jusqu'à Singapour s'explique par le mouvement de cochons infectés. La comparaison des séquences des différents virus isolés chez les porcs, l'Homme et les chauves-souris durant l'épidémie a permis de conclure que l'épidémie a probablement commencé à un point source. Cela implique que le virus est passé de son réservoir sauvage aux cochons domestiques à une occasion unique et s'est ensuite propagé entre les porcs (Kirkland et Stephano, 2006 ; Clayton *et al.*, 2013).

Les chauves-souris du genre *Pteropus spp.* représentent le principal réservoir naturel du NiV. La transmission du NiV des chauves-souris aux porcs a probablement eu lieu en Malaisie *via la consommation de fruits contaminés par les déjections et/ou la salive des chauves-souris* qui sont tombés dans les enclos.

3. Transmission du virus à d'autres espèces animales

D'autres animaux domestiques sont sensibles à l'infection et semblent avoir été contaminés par **contact avec des cochons infectés** ou par la **consommation de porcs malades**. De nombreux chiens sont ainsi morts dans les fermes infectées, et des chiens malades ont été observés pendant les enquêtes. La contamination des chats a également été rapportée par les fermiers. Expérimentalement, des chercheurs ont montré que les chats sont sensibles au NiV et qu'ils excrètent le virus dans leur urine. Comme le virus a également été isolé dans les reins de chiens malades en Malaisie, l'excrétion urinaire du NiV chez les carnivores domestiques semble être une voie possible de propagation de l'infection. Cependant, ce virus ne se transmet pas entre chiens ni entre chats. Des chevaux ont également été infectés durant l'épidémie malaise, mais le mode de transmission demeure inconnu. Une vache malade et des chèvres auraient également été atteintes, mais aucune preuve n'a pu être mise en évidence et le mode de contamination demeure inconnu (Kirkland et Stephano, 2006).

4. Transmission du virus à l'Homme

Les épidémies de maladie à virus Nipah ne touchent qu'une très petite région du monde (des cas ont été décrits uniquement en Malaisie, à Singapour, au Bangladesh et en Inde), mais sont à l'origine d'une importante mortalité humaine (Haddad *et al.*, 2013). Les caractéristiques épidémiologiques des épidémies bangladaises et indiennes diffèrent de celles observées en Malaisie. En effet, en Malaisie, l'infection humaine était presque exclusivement liée à une **transmission directe du virus des cochons infectés à l'Homme**, alors qu'en Inde et au Bangladesh, la contamination humaine initiale n'est jamais passée par le porc ou un autre hôte relais (l'élevage de porc est de plus très peu développé au Bangladesh), mais résulterait plutôt d'une **transmission indirecte à partir des chauves-souris frugivores**, par l'intermédiaire de **fruits ou de jus de fruits contaminés** (notamment le jus de palme cru). Dans ces pays, Les investigations épidémiologiques ont également montré que des cas de **transmission interhumaine** sont très probablement intervenus à plusieurs occasions à la suite de contacts étroits avec des personnes malades (cela a notamment concerné des membres du personnel soignant en Inde) (Lo et Rota, 2008 ; Clayton *et al.*, 2013 ; Haddad *et al.*, 2013). À l'heure actuelle, des cas sont toujours régulièrement signalés dans le sous-continent indien, particulièrement entre janvier et avril. Cette période coïncide avec la saison de récolte du jus de palme et avec à la période de gestation et de lactation des chauves-souris, qui correspondrait au moment d'excrétion maximale du NiV (Haddad *et al.*, 2013).

La transmission du NiV en **Malaisie** s'est effectuée des chauves-souris au porc, puis entre les porcs qui ont donc amplifié le virus, et enfin du porc à l'Homme. La maladie a majoritairement touché des personnes qui travaillaient dans les élevages porcins ou dans la

filière de production porcine et qui avaient eu des interactions rapprochées avec des cochons infectés. Nourrir, soigner et manipuler des cochons malades, ainsi qu'aider lors des mises-bas, et manipuler des cochons morts étaient par exemple souvent à l'origine d'une transmission du virus aux personnes travaillant dans les fermes (Kirkland et Stephano, 2006 ; Lo et Rota, 2008). L'excrétion du virus chez le porc se fait majoritairement par voie respiratoire, et le modèle de la transmission à l'Homme suggère une transmission par voie aérienne plutôt *via* les grosses gouttelettes issues des expectorations que *via* des aérosols fins. La toux rapportée chez de nombreux cochons malades favorise ce modèle de transmission (Kirkland et Stephano, 2006 ; Lo et Rota, 2008). Les cochons infectés de manière asymptomatique ont également pu transmettre le virus à l'Homme. Dans une étude épidémiologique réalisée en 1999, il n'y avait en effet pas d'association significative entre la présence de signes cliniques chez les porcs et la transmission du virus à l'Homme. Enfin, aucune transmission du NiV des chauves-souris à l'Homme n'a été mise en évidence en Malaisie. Les études épidémiologiques réalisées durant l'épidémie auprès de 300 anatopathologues et membres du personnel de soignant ayant été en contact avec des individus infectés n'ont montré aucune trace clinique ou sérologique d'une infection, ce qui suggère que la souche de NiV malaise n'est pas ou très peu transmissible entre les humains (Clayton *et al.*, 2013). Le virus a cependant été isolé dans l'urine, la salive et les sécrétions respiratoires de personnes infectées (Lo et Rota, 2008).

La transmission du NiV au **Bangladesh et en Inde** a lieu des chauves-souris à l'Homme et de manière interhumaine. L'analyse des séquences génomiques des isolats de NiV isolés lors des différentes épidémies bangladaises indique qu'elles seraient liées à de multiples introductions dans la population humaine des NiV circulant au sein des différentes colonies de chauves-souris. Il a en effet été estimé qu'environ une vingtaine d'événements de transmission du NiV des chauves-souris à l'Homme majoritairement *via* la consommation d'aliments contaminés auraient eu lieu au Bangladesh depuis 2001 (Clayton *et al.*, 2013).

Au Bangladesh, des études rétrospectives de deux épidémies, l'une à **Meherpur en 2001** et l'autre à **Naogaon en 2003** ont identifié comme facteurs de risque d'infection le fait d'habiter ou de se s'occuper de personnes malades, et le fait d'avoir eu des contacts avec une personne infectée et notamment avec ses sécrétions (urine, salive, ...). Durant l'épisode qui a eu lieu à **Meherpur en 2001** (13 cas, taux de létalité de 69%), des contacts étroits avec des vaches malades auraient également été associés à la maladie, mais aucun échantillon n'a pu être prélevé chez ces dernières, et l'éventuelle transmission du virus des vaches à l'Homme n'a donc pas pu être prouvée (Lo et Rota, 2008).

Une transmission interhumaine a également été observée à **Siliguri en Inde**. Durant l'épidémie de **2001** (66 cas, taux de létalité de 74%), la transmission nosocomiale était très fréquente et a été à l'origine de la contamination de nombreuses personnes du personnel de santé (infirmières, personnel médical et paramédical, ...). Ces dernières représentaient en effet près de 75% des personnes infectées et quatre hôpitaux ont rapporté des cas (Gurley *et al.*, 2007 ; Clayton *et al.*, 2013).

Des preuves d'une transmission interhumaine ont également été mises en évidence à **Faridpur durant l'épidémie de 2004** (36 cas, 27 décès, taux de létalité 75%). 92% des personnes infectées durant cette épidémie ont eu des contacts avec au moins une personne suspectée ou confirmée d'atteinte de maladie causée par le NiV avant de tomber malade, et l'exposition à des malades était significativement associée à la transmission du virus. L'ARN

du NiV a pu être mis en évidence dans les sécrétions respiratoires et la salive de patients infectés. Durant cette épidémie, une atteinte respiratoire sévère avec d'importantes difficultés respiratoires était fréquemment rapportée. De l'ARN viral a également été détecté par RT-PCR au niveau de surfaces hospitalières, ce qui démontre bien que les malades excrètent le virus dans le milieu extérieur. Cependant, nous ne savons pas combien de temps le virus demeure infectieux dans l'environnement, et aucune preuve n'a été apportée d'une telle transmission indirecte durant l'épidémie. À Faridpur, le passage initial du virus à l'Homme à partir d'une source inconnue semble donc avoir été suivi d'une transmission interhumaine. Trois des malades n'ont eu aucun contact avec une personne atteinte de maladie à virus Nipah. Ils se sont probablement contaminés *via* une exposition à de la salive ou de l'urine de chauves-souris infectées, ou *via* des contacts avec un hôte relais non identifié (Gurley *et al.*, 2007 ; Clayton *et al.*, 2013).

Les souches de NiV présentes en Inde et au Bangladesh semblent causer davantage de troubles respiratoires. L'étude des épidémies qui ont eu lieu entre 2001 et 2007 a permis de conclure que les personnes infectées qui présentaient des signes respiratoires avaient plus de risques de transmettre l'infection à d'autres personnes que celles qui n'en présentaient pas. Ces données confirment bien que la transmission interhumaine du NiV a le plus probablement lieu par voie aérienne *via* les différentes sécrétions (Clayton *et al.*, 2013).

Même si la transmission interhumaine a permis la propagation du NiV durant plusieurs épidémies, seul un petit nombre malades aurait transmis le virus à d'autres personnes. Par exemple, à Siliguri, seulement 5,9% des malades auraient transmis le virus à d'autres individus. Il existe peu de données concernant l'excrétion du virus chez l'Homme, mais le virus a été isolé dans la salive, les sécrétions respiratoires et l'urine d'un bon nombre de personnes infectées lors des différentes épidémies (Clayton *et al.*, 2013). Aucune transmission nosocomiale n'a été mise en évidence au Bangladesh. Ces données sont plutôt surprenantes sachant que le personnel médical n'utilisait également pas ou peu de mesures préventives (Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010).

L'étude épidémiologique réalisée durant l'épidémie de Nipah à **Tangail**, au Bangladesh entre **décembre 2004 et janvier 2005** (12 cas, taux de létalité de 92%) a révélé que la seule exposition significativement associée à la maladie était la consommation de jus de palme cru (64% des malades avaient en effet consommé du jus de palme cru contre seulement 18% des 33 témoins appariés ; OR=7,9 IC95%=[1,6-38] et p=0,01 (Luby *et al.*, 2006)) et la consommation de jus de palme cru récolté était un facteur de risque de la maladie. Le jus de palme est un mets traditionnel national. La sève est récoltée après avoir été collectée dans des jarres durant la nuit. Le jus est typiquement vendu à proximité du lieu de récolte sur le bord des routes ou au porte à porte dans les villages, et plus rarement dans les marchés locaux. Certains consommateurs cuisent le jus ou l'utilisent en cuisine mais la plupart le consomment cru. Des chercheurs ont observé que des chauves-souris *P. giganteus* visitaient fréquemment les arbres utilisés pour la collecte du jus de palme durant la nuit et étaient régulièrement vues en train de boire directement dans les pots servant à la récolte de la sève (voir figure 48). Comme l'étude était rétrospective, l'isolement du NiV à partir de jus de palme n'a pas été effectué mais une persistance de NiV infectieux pendant presque trois jours dans du jus de palme conservé à température ambiante a été démontrée expérimentalement. L'ingestion de jus de palme contaminé par de la salive ou de l'urine de chauves-souris aurait par conséquent été la voie la plus probable de contamination humaine

durant cette épidémie. La consommation de jus de palme cru a depuis été mise en cause à plusieurs reprises dans les épidémies de maladie à virus Nipah au Bangladesh (notamment en 2011 et 2012) (Luby *et al.*, 2006 ; Clayton *et al.*, 2013).

Figure 48 : Photographie prise lors d'une observation la nuit par infrarouge montrant une chauve-souris frugivore en train de lécher la sève d'un arbre durant l'hiver 2010 (Khan *et al.*, 2012).



Le NiV peut être transmis à l'Homme de trois façons différentes : **directement par des animaux infectés** (principalement *via* des interactions avec des porcs infectés en Malaisie et à Singapour), par **voie alimentaire** (consommation de jus de palme cru contaminé par de la salive et/ou de l'urine de chauves-souris) et secondairement **de manière interhumaine** (via des contacts rapprochés avec des individus) (InVS, 2007c).

Le porc joue donc le rôle de **relais entre les chauves-souris et l'Homme** dans la transmission du NiV, et permet une **amplification** majeure du Virus.

La capacité de **transmission interhumaine** augmente le risque de propagation du NiV à plus grande échelle. Dans un pays pauvre et densément peuplé comme le Bangladesh, un virus létal pourrait se répandre rapidement avant que des mesures efficaces n'aient pu être mises en place. Cela souligne l'importance du développement d'une surveillance efficace et de méthodes de diagnostic simples et rapides (*cf. infra*) (Gurley *et al.*, 2007).

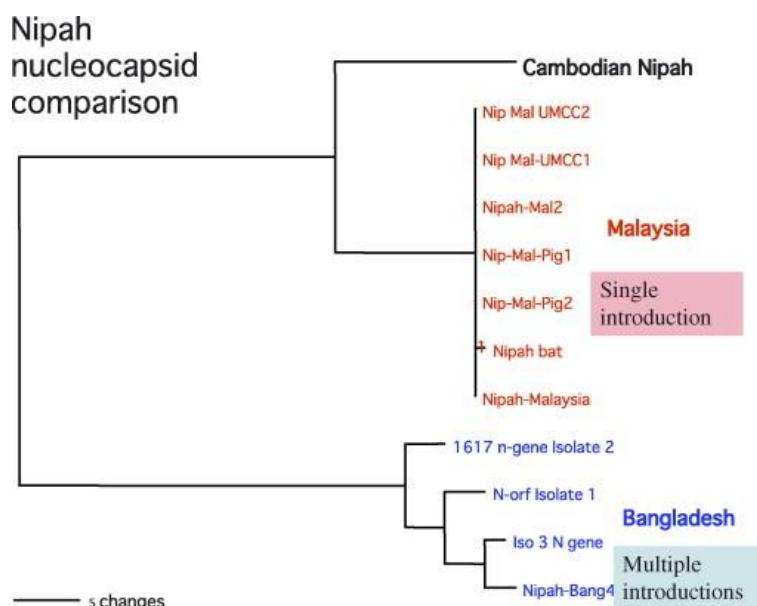
L'augmentation apparente de la transmissibilité zoonotique des souches de NiV bangladaises (NiV-BD) des chauves-souris à l'Homme en comparaison avec la souche NiV-MY pourrait être due à des facteurs environnementaux ou à d'éventuelles différences génétiques (*cf. infra*) qui permettraient aux souches NiV-BD d'avoir un pouvoir infectieux plus élevé dans les populations de chauves-souris ou d'être excrétées pendant plus longtemps et en plus grande quantité (ce qui faciliterait le passage du virus à l'Homme). Le plus haut taux de létalité observé pourrait être lié à la charge virale élevée dans le jus de palme (Clayton *et al.*, 2013). Cette augmentation du taux de létalité pourrait également être due à des différences de virulence entre les souches de NiV, à des facteurs de sensibilité des hôtes ou à des différences dans les pratiques de soins apportés aux malades hospitalisés (soins éventuellement de moins bonne qualité, ...) (Gurley *et al.*, 2007 ; Lo et Rota, 2008).

C. Diversité génétique des souches de NiV

L'éloignement phylogénétique des virus Hendra et Nipah par rapport aux autres paramyxovirus suggère qu'il s'agirait en réalité de virus anciens qui auraient longtemps évolué au sein de leurs populations de chauves-souris réservoirs. La diversité génétique des *Henipavirus* reflèterait de plus la nature nomade des chauves-souris et l'organisation des populations en de multiples colonies composées de centaines de milliers à plusieurs millions d'individus (Wild, 2009).

Les souches virales isolées au Bangladesh sont proches mais distinctes de celle isolée en Malaisie (voir figure 49). Les analyses moléculaires effectuées indiquent en effet que les virus qui circulent en Malaisie, en Inde et au Bangladesh ont chacun leur propre signature génétique (Lo et Rota, 2008 ; Clayton *et al.*, 2013). La comparaison des séquences génomiques complètes de ces souches a ainsi montré que le NiV-MY et une souche NiV-BD présentaient 91,8% d'homologie au niveau de leurs séquences nucléotidiques et le séquençage de l'ARN viral d'un NiV isolé chez un patient en Inde a montré que la souche indienne était plus proche de celles du Bangladesh que de celle isolée en Malaisie (Clayton *et al.*, 2013). La diversité retrouvée au niveau des séquences génétiques des NiV isolés pendant les différentes épidémies au Bangladesh suggère qu'elles sont liées à de multiples introductions du virus dans la population humaine alors qu'une seule souche du NiV aurait été à l'origine de l'épidémie observée en Malaisie. Cependant, cette hypothèse est basée uniquement sur l'analyse des virus isolés chez l'Homme et devrait donc être confirmée par l'analyse des virus retrouvés chez les chauves-souris (Lo et Rota, 2008 ; Wild, 2009). Les NiV isolés chez des chauves-souris frugivores au Cambodge font partie d'un autre lignage, entre ceux isolés en Malaisie et au Bangladesh. Toutes ces données suggèrent que les souches de NiV circulant dans les différentes régions auraient co-évolué de manière indépendante au sein de leurs réservoirs naturels locaux (Lo et Rota, 2008 ; Wild, 2009 ; Clayton *et al.*, 2013).

Figure 49 : Arbre phylogénétique construit à partir de l'analyse génétique des différents NiV isolés en Asie (Wild, 2009).



III. Aspects cliniques

A. Chez l'Homme

1. Symptômes

Le NiV provoque une **vascularite généralisée** et touche donc de nombreux organes, mais chez l'Homme, il entraîne le plus souvent une **encéphalite** et **différents degrés d'atteinte respiratoire**. Les signes cliniques observés sont de gravité variable (Haddad *et al.*, 2013). L'infection inapparente est possible et 8 à 15% des personnes présentant une séroconversion ne développeraient pas de symptômes (Attali, 2003).

En **Malaisie**, les premiers signes cliniques étaient souvent non spécifiques et comprenaient des maux de tête, de la fièvre, des myalgies, des céphalées, des vomissements, des nausées et des vertiges. Au bout d'une semaine, les signes neurologiques prédominaient avec cependant la présence de signes respiratoires chez 14 à 27% des malades. Des vertiges, une somnolence, une désorientation, une confusion mentale et une perte partielle ou totale de conscience apparaissaient au bout quelques jours et les symptômes neurologiques les plus courants étaient une hyporéflexie ou aréflexie, des myoclonies segmentaires, une faiblesse des membres et une paralysie du regard. D'autres signes cliniques comme de l'hypertension et une tachycardie ont également été rapportés. La dégradation de l'état général était souvent rapide et les symptômes pouvaient s'aggraver jusqu'au coma en 24-48 heures. Le coma nécessitait souvent une ventilation artificielle et précédait en général la mort. La mortalité était plus fréquente chez les personnes qui développaient rapidement des signes neurologiques graves et la plupart des personnes tombées dans le coma mouraient (Lo et Rota, 2008 ; Ksiazek *et al.*, 2011). Une élévation du taux de protéines ($\geq 0,45 \text{ g/L}$) et du nombre de leucocytes ($\geq 6 \text{ leucocytes}/\mu\text{L}$) était observée dans le LCR chez plus de 75% des patients traités lors de l'épidémie (Attali, 2003). La diversité et la multifocalité des manifestations nerveuses étaient particulièrement frappantes. Dans les formes sévères, le cerveau, le tronc cérébral, le cervelet et les méninges étaient en effet touchés (Rozette, 2001). Des degrés variables d'atteinte respiratoire ont été observés selon les épidémies (Clayton *et al.*, 2013).

Au **Bangladesh** et en **Inde**, les symptômes étaient semblables à ceux observés en Malaisie, mais une plus grande proportion des malades présentaient des troubles respiratoires allant d'une toux non productive à une dyspnée prononcée. En effet, seulement 14% des patients en Malaisie et 27% des patients à Singapour ont présenté des symptômes respiratoires contre près de 70% des patients en Inde et au Bangladesh. Les vomissements étaient également plus fréquents au Bangladesh (58% des malades) qu'en Malaisie (27% des malades) de même que l'issue fatale (Lo et Rota, 2008).

La durée d'incubation durant l'épidémie malaise était de 4 jours à 2 mois, mais elle était le plus souvent inférieure à 2 semaines. Durant les épisodes de maladie à virus Nipah au Bangladesh et en Inde, la durée d'incubation était de 6 à 11 jours donc visiblement plus courte que celle observée en Malaisie (Lo et Rota, 2008).

Au Bangladesh, une comparaison entre les patients qui ont survécu et ceux qui sont décédés a montré une plus grande probabilité de décès chez ceux ayant un état mental altéré (défini comme un manque d'orientation d'une personne dans le temps et l'espace et

face aux personnes qui l'entourent). Une analyse a également permis de conclure que la tachycardie (≥ 120 battements/minute), l'hyperthermie ($\geq 40^{\circ}\text{C}$), et l'hypertension (systolique ≥ 160 mmHg ; diastolique ≥ 100 mmHg) augmentaient les risques de décès (Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010) et que la diminution du niveau de conscience, la présence de difficultés respiratoires et de réflexes plantaires anormaux étaient associés à un pronostic plus réservé (Lo et Rota, 2008).

Durant l'épidémie malaise, environ un cinquième des survivants a conservé des séquelles neurologiques comme de l'épilepsie et des modifications du comportement ou de la personnalité. De plus, 7,5% des personnes qui ont survécu à l'infection ont rechuté quelques mois à quelques années après l'apparition de la maladie et ont développé de nouveau une encéphalite. 3,7% des personnes qui ont eu une infection asymptomatique ou n'ont pas présenté d'encéphalite au moment de l'épidémie ont développé une encéphalite à retardement. Les patients qui ont présenté une rechute ou qui ont développé une encéphalite à retardement ont eu un taux de létalité (18%), inférieur à celui observé lors de l'épidémie (40%), mais ont conservé de manière plus fréquente des séquelles neurologiques graves et permanentes. Celles-ci incluaient notamment une ataxie, des dysphagies, des déficits cognitifs, une tétraparésie, un nystagmus et de l'épilepsie. Ces rechutes feraient suite à une nouvelle réPLICATION virale et n'ont pas été observées au Bangladesh ni en Inde (Lo et Rota, 2008 ; Ksiazek *et al.*, 2011).

2. Lésions

Le cerveau est l'organe le plus sévèrement touché, mais le cœur, les reins et les poumons peuvent aussi être affectés. L'atteinte endothéliale systémique est la caractéristique histopathologique la plus importante avec une vascularite au niveau des artéries, capillaires et veinules. La vascularite est caractérisée par une nécrose des parois des vaisseaux, des thromboses multiples, et une infiltration de cellules inflammatoires neutrophiles et mononucléés. Il y a formation de cellules syncytiales dans l'endothélium des vaisseaux affectés et des micro-infarctus et une ischémie peuvent être observés au niveau des vaisseaux enflammés. Des corps d'inclusion ont été notés dans le cytoplasme et le noyau des neurones près des vaisseaux sanguins atteints. Dans la plupart des cas, les lésions sont localisées au niveau de la substance blanche. Des micro-infarctus peuvent aussi être observés dans d'autres organes (reins, ...) à cause de la thrombose vasculaire. Au niveau des poumons, un grand nombre de cellules inflammatoires est parfois observé au niveau interstitiel. Une vascularite au niveau du myocarde peut enfin être retrouvée chez environ un tiers des patients autopsiés (Rozette, 2001 ; Ksiazek *et al.*, 2001). Des antigènes viraux peuvent être retrouvés dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, dans les cellules parenchymateuses du SNC et dans les neurones (Ksiazek *et al.*, 2001).

B. Chez le porc

1. Symptômes

Chez le porc, la durée de l'incubation de la maladie varie de 7 à 14 jours. Le taux de morbidité est élevé et atteint souvent 100%, mais le taux de létalité est faible (en général entre 1 et 5%, en l'absence d'infections secondaires) (Attali, 2003). L'infection se propage rapidement parmi les porcs et le virus est hautement contagieux. Les signes cliniques varient selon l'âge des animaux et peuvent être assez discrets. Une grande proportion des porcs peut donc être infectée de manière asymptomatique (Rozette, 2001).

- Chez les **porcelets**, l'infection se manifeste souvent par une respiration bouche ouverte, une faiblesse des membres postérieurs, des convulsions, des trémulations musculaires et divers autres signes neurologiques. Le taux de létalité est élevé et peut atteindre 40%, mais il est difficile de savoir si la mortalité observée est liée à l'atteinte des porcelets ou à l'incapacité des truies à allaiter (Attali, 2003 ; Kirkland et Stephano, 2006).

- Chez les **porcelets sevrés et les porcs à l'engrassement âgés de moins de 6 mois**, l'infection peut être asymptomatique à suraiguë. Dans les cas symptomatiques, les signes cliniques incluent de la fièvre (température $\geq 40^{\circ}\text{C}$) accompagnée de troubles respiratoires comme une dyspnée, une tachypnée, une toux sèche non productive et sévère (dont le bruit est assez typique) qui entraînent parfois de l'hémoptysie et une respiration bouche ouverte en particulier si les animaux sont forcés à se déplacer. Des signes neurologiques et moteurs comme une ataxie, une parésie, des tremblements musculaires, des spasmes, des paralysies flasques ou spastiques et des myoclonies peuvent également être observés. Le taux de morbidité avoisine souvent les 100%, mais l'infection est fréquemment asymptomatique et le taux de létalité (le plus souvent compris entre 1 et 5%) est faible dans cette classe d'âge (Attali, 2003 ; Kirkland et Stephano, 2006).

- Chez les **truies et les verrats**, l'examen clinique révèle souvent une hyperthermie et des troubles respiratoires modérés à sévères avec une dyspnée et du jetage muco-purulent. Ceux-ci sont éventuellement accompagnés de signes neurologiques se traduisant par de l'agitation, un pousser au mur, un nystagmus, des mâchonnements, une paralysie pharyngée apparente avec une incapacité à avaler, une salivation mousseuse, des spasmes tétaniques, des tremblements et des convulsions pouvant parfois conduire à la mort. Une épistaxis est fréquemment observée après la mort. Des avortements précoces ainsi que des formes suraiguës à l'origine d'une mort subite ont également été décrits (Attali, 2003 ; Kirkland et Stephano, 2006).

Des signes neurologiques surviennent donc dans de nombreux cas, indépendamment de l'âge de l'animal. Aucun des symptômes cités n'est pathognomonique de la maladie, même si la toux forte est considérée comme étant caractéristique, et que les morts subites chez les truies et les verrats sont assez inhabituelles (Kirkland et Stephano, 2006).

2. Lésions

Les lésions macroscopiques observées lors de l'autopsie de porcs malades sont une pneumonie interstitielle, et parfois une fibrose pulmonaire (Attali, 2003). Les poumons présentent une induration plus ou moins marquée en particulier au niveau des lobes caudaux, des cloisons interlobulaires épaissies, et un exsudat parfois hémorragique peut être

observé au niveau des bronches et de la trachée. Les reins sont parfois congestionnés et l'encéphale est le plus souvent normal. Les lésions d'encéphalite sont rares et l'atteinte du SNC est surtout visible sous la forme d'une méningite non suppurée (Rozette, 2001 ; Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010).

À la différence de l'Homme, les lésions de vascularite sont rares. À l'examen histologique, on peut observer des lésions de pneumonie à tous les niveaux de l'appareil respiratoire, des alvéoles à l'épithélium trachéal (Wild, 2009). Les lésions microscopiques sont une hyperplasie des épithéliums trachéal, bronchique et bronchiolique, une infiltration lymphocytaire péri-bronchique et péri-bronchiolique, une nécrose des cellules épithéliales et une infiltration de débris cellulaires dans la lumière des bronches. De plus, au niveau de la lumière des alvéoles, il y a une affluence de macrophages alvéolaires et de neutrophiles. Des cellules syncytiales sont retrouvées au niveau de l'endothélium des vaisseaux sanguins et de l'épithélium respiratoire. Ces cellules géantes renferment des corps d'inclusion éosinophiliques. Chez les porcs atteints de méningo-encéphalite, les lésions sont caractérisées par un œdème fibrineux au niveau du cerveau, avec infiltration lymphocytaire, neutrophilique et macrophagique. La localisation préférentielle du virus est la membrane arachnoïde (Attali, 2003 ; Wild, 2009). Les antigènes viraux sont facilement détectables par les méthodes d'immunohistochimie. Ils peuvent être retrouvés dans les cellules syncytiales, dans l'endothélium des vaisseaux, dans l'épithélium à tous les niveaux de l'appareil respiratoire et dans les exsudats des voies respiratoires (Rozette, 2001 ; Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010).

C. Autres espèces animales

Les chats et les chiens sont sensibles à l'infection par le NiV. Durant l'épidémie malaise, 46 à 55% des chiens domestiques vivant dans les régions touchées étaient séropositifs, alors que ceux vivant dans les régions indemnes étaient tous séronégatifs (Wild, 2009). Chez le **chien**, les signes cliniques ressemblaient souvent à ceux de la maladie de Carré. On pouvait ainsi observer des symptômes respiratoires (dyspnée, détresse respiratoire, jetage muco-purulent, ...) et oculaires (conjonctivite, écoulements et kératite muco-purulente). À l'autopsie, une inflammation des reins et un durcissement des poumons pouvaient être notés. Histologiquement, on pouvait observer de l'œdème pulmonaire, une pneumonie interstitielle avec de nombreux macrophages au niveau des alvéoles et une méningite non suppurée (Attali, 2003 ; Wild, 2009).

Même si les **chats** peuvent être infectés expérimentalement, il n'y a eu qu'un seul cas confirmé d'infection naturelle par le NiV. Ce chat présentait une vascularite généralisée et les organes affectés étaient les poumons, les reins, le cerveau et le foie. Chez deux chats infectés expérimentalement, une fièvre et des symptômes respiratoires ont pu être observés (Wild, 2009).

Chez l'Homme, le NiV entraîne le plus souvent une **encéphalite et différents degrés d'atteinte respiratoire**. Chez le **porc**, de **nombreuses infections sont asymptomatiques**. Les formes symptomatiques **varient selon l'âge** mais sont le plus souvent caractérisées par des **signes neurologiques et/ou respiratoires**.

D. Pathogénie de l'infection

1. Récepteur cellulaire du NiV

Deux protéines, les **récepteurs cellulaires Ephrin B2 et Ephrin B3**, ont été identifiées comme étant des récepteurs du NiV (Lo et Rota, 2008). Le NiV possède une plus grande affinité pour le récepteur Ephrin B2 que pour le récepteur Ephrin B3, ce qui semblerait lié à des différences au niveau de la vitesse de dissociation (Wild, 2009).

Les récepteurs Ephrin B2 et B3 sont des glycoprotéines transmembranaires et font partie de la grande famille des récepteurs tyrosine kinase. Ils sont exprimés dans la plupart des tissus humains, mais plus particulièrement au niveau des neurones, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. On les retrouve également au niveau des épithéliums bronchique et intestinal (Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010 ; Pallister *et al.*, 2011).

Les molécules Ephrin et leurs récepteurs sont hautement conservés chez les vertébrés et sont apparues très tôt au cours de l'évolution. Le séquençage des gènes codant pour les récepteurs Ephrin B2 et B3 humains, porcins, canins, équins, félin et des chauves-souris a en effet montré 95% d'homologie au niveau de la séquence d'acides aminés (Pallister *et al.*, 2011).

La liaison des molécules Ephrin à leurs récepteurs facilite la communication entre les cellules, et permet de réguler le mouvement et l'adhésion des cellules, ainsi que leur positionnement. Les molécules Ephrin jouent également un rôle important au niveau de nombreux organes chez l'adulte en régulant la migration des cellules et l'assemblage des tissus (Pallister *et al.*, 2011). La protéine Ephrin B2 est de plus impliquée dans le développement embryonnaire et aurait notamment un rôle dans la genèse des vaisseaux et le guidage axonal en permettant la migration des cellules endothéliales et des dendrites neuronales (Wild, 2009).

Les récepteurs Ephrin ont été retrouvés chez toutes les espèces de mammifères examinées. Cependant, l'expression seule de ces molécules n'est pas suffisante pour conférer une sensibilité aux *Henipavirus*. En effet, les souris sont réfractaires à l'infection par les *Henipavirus* et ne sont pas permissives à la réplication virale, alors qu'elles expriment les récepteurs Ephrin B2 et B3 (Pallister *et al.*, 2011 ; Ksiazek *et al.*, 2011). Ces molécules étant très semblables entre les différentes espèces, la résistance à l'infection des cellules murines semblerait plutôt due à un blocage de la réplication virale une fois que le virus a pénétré dans la cellule qu'à une différence au niveau des récepteurs Ephrin. Cela suggère également que d'autres facteurs comme la capacité des cellules hôtes à permettre la réplication du virus ou la présence d'éventuels corécepteurs entreraient en jeu (Wild, 2009 ; Pallister *et al.*, 2011).

2. Tropisme du NiV

Le tropisme du NiV est étroitement lié à la distribution de ses récepteurs cellulaires et correspond donc surtout aux endothéliums vasculaires et au parenchyme nerveux mais également aux épithéliums trachéo-bronchique et alvéolaire. Le tropisme du virus pour les tissus endothéliaux est responsable des liaisons de vascularite généralisées observées chez

les humains, les cochons, les cochons d'inde, les chats, les furets, les hamsters et les singes infectés par le NiV (Pallister *et al.*, 2011).

3. Voie d'entrée, dissémination et pathogénie du virus

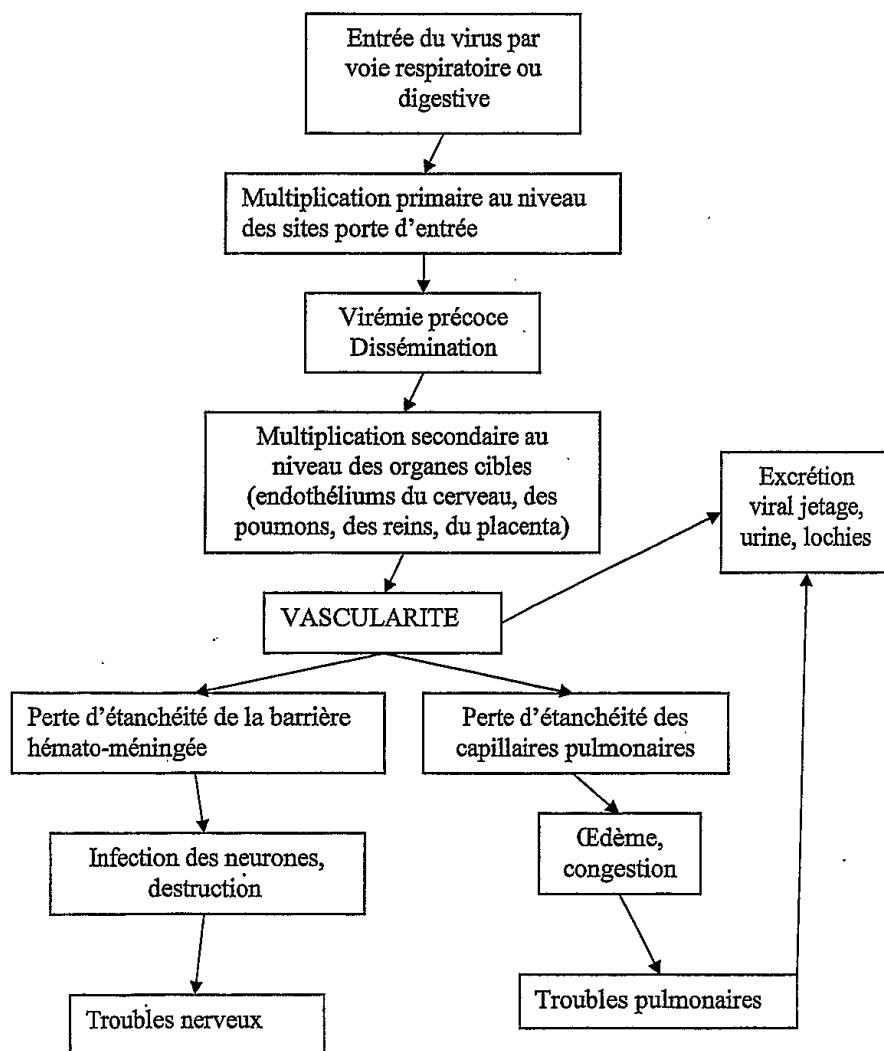
La voie d'entrée du NiV est le tractus digestif ou l'appareil respiratoire. Une première réPLICATION virale aurait lieu au niveau de ces organes. L'autopsie de patients infectés et l'isolement du NiV dans les sécrétions naso-pharyngées suggèrent en effet que les tissus respiratoire et lymphoïde sont probablement le site de réPLICATION primaire du virus (Pallister *et al.*, 2011). Le NiV passerait ensuite rapidement dans le sang et disséminerait à travers l'ensemble du corps comme en témoigne la multitude des lésions de vascularite observées à l'autopsie. Les endothéliums semblent être le site de réPLICATION secondaire. L'entrée du virus dans le SNC s'explique par la perte d'étanchéité de la barrière hémato-méningée à la suite de la vascularite. Des antigènes viraux sont en effet retrouvés au niveau de l'encéphale près des zones d'inflammation des vaisseaux sanguins. Le virus pénètre enfin dans les neurones (Attali, 2003).

Le virus provoque la formation de syncytiums au niveau des endothéliums. Durant la phase virémique, des antigènes viraux sont retrouvés dans les cellules endothéliales des petits vaisseaux sanguins et dans les cellules musculaires lisses des artéries. Lorsque les cellules ne peuvent plus fusionner, le virus sort des vaisseaux sanguins et envahit les cellules du SNC. Le NiV présente donc une double action (voir figure 50). Au niveau des vaisseaux sanguins endommagés, la coagulation est déclenchée pour juguler les hémorragies. Cette coagulation bouche les vaisseaux et le virus étant très invasif, il y a rapidement des caillots à de nombreux endroits. Les cellules ne sont plus irriguées et meurent par manque de dioxygène. De plus, l'infection par le NiV des cellules endothéliales induit une augmentation significative de la sécrétion de chémokines inflammatoires. Au niveau des cellules nerveuses, le virus prend le contrôle et perturbe le fonctionnement métabolique. Le système d'échange s'effondre et l'inflammation s'installe. Des dommages viraux ont été trouvés dans tous les organes des patients autopsiés mais les lésions au niveau du cerveau sont dévastatrices et elles conduisent au coma et à la mort (Rozette, 2001 ; Ksiazek *et al.*, 2011 ; Pallister *et al.*, 2011).

Une persistance de l'infection serait responsable des rechutes et des encéphalites à retardement observées chez certains malades en Malaisie. Une recrudescence rapide de la réPLICATION virale à la suite d'une persistance du virus après l'infection initiale serait en effet à l'origine de ces deux phénomènes, même si le NiV n'a pas été isolé dans les tissus nerveux de ces patients (Pallister *et al.*, 2011).

Chez les porcs, la séroconversion a lieu 10 à 14 jours après le début de l'infection. Les études immuno-histochimiques menées chez des cochons infectés naturellement ont montré la présence de grandes quantités d'antigènes du NiV dans l'épithélium respiratoire à tous les étages du poumon, de la trachée, des bronches et des bronchioles, mais le virus n'a pas été mis en évidence dans le SNC sauf au niveau des méninges (Kirkland et Stephano, 2006).

Figure 50 : Schéma bilan de la pathogénie du NiV (Attali, 2003).



IV. Diagnostic de la maladie

Il existe des réactions sérologiques croisées entre le NiV et le HeV, ce qui a permis d'utiliser avec succès les tests diagnostiques du HeV au début de l'épidémie de Nipah. Les antigènes viraux du HeV utilisés dans les tests ELISA détectent en effet les anticorps contre le NiV, et les anticorps contre le HeV détectent les antigènes viraux du NiV dans les tests immunohistochimiques.

La maladie à virus Nipah est une maladie à déclaration immédiate auprès de l'OIE. Lorsqu'un animal est suspecté d'infection, une quarantaine de la ferme doit être mise en place et si le cas est confirmé, le troupeau doit être entièrement abattu. Plusieurs techniques sont maintenant disponibles pour diagnostiquer la maladie. Le séquençage des souches isolées au Bangladesh et en Malaisie a permis de développer des techniques de PCR et de RT-PCR pour détecter l'ARN du virus. Il est également possible d'**isoler le virus** dans différents tissus ou prélèvements et d'utiliser des **tests ELISA** comme épreuves sérologiques (Lo et Rota, 2008 ; Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010).

Au stade où les patients présentent des signes neurologiques, le NiV peut être facilement détecté dans l'urine et les sécrétions respiratoires par RT-PCR et isolement viral. La RT-PCR offre une meilleure sensibilité et est plus simple et rapide à réaliser que la PCR conventionnelle (Ksiazek *et al.*, 2011). Le NiV est un agent pathogène qui cause des maladies sévères chez l'Homme et les animaux. Son isolement ne devrait par conséquent être entrepris que dans des laboratoires ayant un niveau de biosécurité 4. Des précautions extrêmes doivent être prises lors de sa manipulation et des mesures de protection (port de gants, masques...) sont fortement recommandées lors de la réalisation des prélèvements (Kirkland et Stephano, 2006).

Le diagnostic clinique chez le porc est difficile car il n'y a pas de signe clinique pathognomonique de la maladie, les symptômes varient selon l'âge des animaux et les maladies incluses dans le diagnostic différentiel sont très nombreuses (Kirkland et Stephano, 2006).

La présence d'antigènes viraux a été mise en évidence par immunohistochimie dans différents tissus fixés dans du formol et prélevés lors de l'autopsie de porcs malades (poumons, voies respiratoires supérieures, méninges, rate et reins) et peut donc être utilisée comme un moyen de diagnostic chez cet animal. Elle a également été mise en évidence dans les débris cellulaires retrouvés au niveau de la lumière de l'appareil respiratoire supérieur et dans les cellules endothéliales. Le NiV a pu être isolé dans les poumons, la rate, les reins, les amygdales, les méninges et les nœuds lymphatiques prélevés lors de l'autopsie de porcs malades et dans l'urine, la salive, les sécrétions respiratoires et le LCR prélevés chez des animaux vivants. Les chercheurs préfèrent utiliser les cellules Vero pour l'isolement. Les effets cytopathogènes du virus peuvent être observés au bout de 2-3 jours, mais plusieurs passages et au moins 5 jours sont habituellement nécessaires avant de déclarer la tentative d'isolement comme infructueuse. L'effet cytopathique est caractérisé par la formation de grands syncytiums. La PCR est maintenant largement utilisée comme outil diagnostique et l'excrétion virale nasale et oro-pharyngée peut être détectée très tôt par RT-PCR (Kirkland et Stephano, 2006 ; Lo et Rota, 2008).

En ce qui concerne la détection des anticorps, la méthode ELISA est la meilleure pour les contrôles de routine à cause de la disponibilité en réactifs et de la possibilité de tester rapidement et facilement un grand nombre d'échantillons. Tester sérologiquement un nombre suffisant de porcs par ELISA est une méthode rapide d'exclusion de la maladie lorsque ce virus figure parmi les agents pathogènes concernés par le diagnostic différentiel. Ce test peut également être utilisé comme test de dépistage dans les programmes de surveillance pour confirmer que des populations porcines sont indemnes du NiV. Malheureusement, il peut y avoir des faux positifs. Les sérum prélevés doivent être chauffés et traités avec un détergent avant d'être testés afin d'inactiver tout virus infectieux éventuellement présent (cela n'interfère pas avec le test ELISA, et peut être effectué dans les laboratoires vétérinaires équipés pour les dangers biologiques de niveau 2). Lors d'un résultat positif au test ELISA, le diagnostic doit être confirmé par un test de séro-neutralisation dans un laboratoire ayant un niveau de biosécurité 4. Les tissus fixés dans du formol sont par contre sans danger et les tests d'immunohistochimie permettant de mettre en évidence la présence d'antigènes viraux dans les tissus prélevés peuvent donc être réalisés dans la plupart des laboratoires vétérinaires (Kirkland et Stephano, 2006).

V. Moyens de lutte

A. Traitements de l'infection chez l'Homme

Les moyens thérapeutiques sont limités. Il n'existe actuellement **aucun traitement spécifique** et les patients hospitalisés reçoivent donc un traitement de support incluant des antipyrétiques, des antibiotiques, des fluides, la mise en place d'une ventilation artificielle chez les personnes dans un coma profond... (Ksiazek *et al.*, 2011) La ribavirine, un analogue de nucléotide a été utilisée lors de l'épidémie malaise en plus du traitement symptomatique. Cette molécule a été choisie à cause de son large spectre d'activité aussi bien contre les virus à ADN que contre les virus à ARN mais a montré des résultats incertains. Au moment de l'épidémie, une étude a été menée. Sur les 194 patients suivis pour une encéphalite due au NiV, 140 ont été traités avec de la ribavirine (128 par voie orale et 12 par voie intraveineuse). Les 54 personnes qui ont refusé le traitement ou qui n'en ont pas bénéficié ont servi de témoins. 32% des personnes traitées sont décédées contre 54% dans le lot témoin. Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative. De même, aucune différence significative n'a pu être constatée en ce qui concerne la gravité des symptômes entre les deux groupes. En revanche, les séquelles des survivants semblaient moins graves chez les patients ayant reçu de la ribavirine. Cette étude doit être complétée par des recherches plus poussées, et l'on doit tenir compte des effets secondaires néfastes de cette molécule (anémie, ictere et tératogénicité) (Attali, 2003). En effet, du fait de sa toxicité, son usage devrait être réservé aux cas dont le pronostic vital est engagé (Haddad *et al.*, 2013).

La recherche de thérapies antivirales efficaces contre le NiV se concentre actuellement sur le développement d'inhibiteurs de la fusion ou de la liaison du virus à son récepteur cellulaire (Lo et Rota, 2008). Les hamsters dorés et les cochons d'inde sont de bons modèles pour l'étude de molécules antivirales. En effet, les lésions macroscopiques et histologiques observées chez ces animaux (vascularite, formation de syncytiums dans les cellules endothéliales particulièrement au niveau des poumons et du SNC) sont semblables à celles observées chez l'Homme et le porc (Ksiazek *et al.*, 2011). Des études ont montré que des peptides synthétiques correspondant à la région HR2 de la protéine F (une des régions de la sous-unité F1 riche en hélices α) du NiV peuvent bloquer le processus de fusion. Un peptide synthétique représentant la région HR2 du virus Parainfluenza 3 humain inhibe par exemple très efficacement la fusion du NiV avec les cellules. Ces composés ont donc montré des résultats prometteurs *in vitro*, mais doivent encore être testés *in vivo* chez des animaux (Lo et Rota, 2008 ; Wild, 2009). Des formes solubles du récepteur Ephrin B2 seraient capables de bloquer l'infection par le NiV et pourraient donc potentiellement être utilisées comme molécules thérapeutiques (Wild, 2009).

B. Prophylaxie médicale

Des **vaccins** contre le NiV sont actuellement **en cours de développement**. Ils utilisent la protéine F et/ou la protéine G exprimées dans des virus vivants recombinants ou sous la forme de sous-unités recombinantes immunogènes. Une bonne protection a été observée dans la plupart des études (Wild, 2009 ; Pallister *et al.*, 2011).

Des hamsters vaccinés avec des virus recombinants codant les protéines F et G du NiV ont par exemple été protégés contre l'effet létal habituellement induit par le NiV, mais la réplication virale avait toujours lieu. De la même façon, des cochons vaccinés avec des canarypox virus codant soit la protéine G soit la protéine F du NiV ont été protégés contre l'infection létale, mais même si le virus n'a pas été isolé dans les tissus, des faibles quantités d'ARN viral ont été détectées dans plusieurs échantillons (Pallister *et al.*, 2011).

Le fait que les *Henipavirus* soient des **agents BSL-4** (Biosafety Level 4) impose des contraintes importantes aux recherches, et ralentit donc de façon significative les études. Les essais cliniques des vaccins contre des agents pathogènes BSL-4 sont par exemple interdits. À la place, la FDA (Food and Drug Administration ou Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) requiert que les vaccins candidats soient testés chez au moins deux modèles animaux différents. Des modèles animaux pertinents et une connaissance précise de la pathogénie de l'infection virale chez ces derniers sont donc essentiels. Le développement d'un modèle animal primate (le singe vert Africain, *Cercopithecus aethiops*) a été un pas important dans l'avancée des recherches. D'autres modèles animaux comme le hamster doré, le furet et le chat sont également beaucoup utilisés. Enfin, des tests très rigoureux seront nécessaires avant qu'un vaccin à usage humain obtienne une autorisation de mise en vente. La vaccination de masse n'est de toute façon pas envisageable et la vaccination humaine, si elle doit être mise en place, devrait être sélective et concerner uniquement les personnes les plus à risque, comme les ouvriers agricoles. De même, une campagne de vaccination des porcs aurait un coût beaucoup trop élevé surtout quand on considère le taux rapide de renouvellement de la population porcine (Pallister *et al.*, 2011).

Une **immunothérapie passive** basée sur l'administration post-exposition d'anticorps monoclonaux humains contre la protéine G des *Henipavirus* a récemment protégé des furets contre l'infection (Ksiazek *et al.*, 2011). Un certain nombre d'anticorps monoclonaux, à la fois murins et humains ont été développés, et leur utilisation semble donner des résultats prometteurs. Ils pourraient être utilisés dans le futur comme traitement post-exposition chez les personnes ayant été exposées à des animaux infectés. Cette approche serait plus facilement réalisable que la mise en place de campagnes de vaccination (Wild, 2009 ; Ksiazek *et al.*, 2011).

Il n'existe à l'heure actuelle **aucun vaccin** contre le NiV.

C. Prophylaxie sanitaire et mesures de contrôle et de surveillance de la maladie

En 1998 le cheptel porcin malais s'élevait à 3,3 millions de têtes. Les neuf mois d'épidémie ont placé l'industrie porcine dans une situation financière très difficile et ont entraîné la perte de 36 000 emplois. Fin juillet 1999, le nombre de fermes était passé de 1885 à 829 et la production de viande de porc avait chuté de près de 70%.

L'annonce de la découverte d'un nouveau virus en avril 1999 a augmenté la confusion et a rapidement provoqué la panique chez les habitants des zones affectées. Afin d'éviter la propagation du NiV, il a été donné comme instruction aux éleveurs et à leur famille de quitter leur village et de s'installer temporairement dans des écoles ou des foyers municipaux situés en dehors des communes atteintes. Les autorités ont interdit le

mouvement des porcs et ordonné leur abattage en masse afin d'éradiquer le plus rapidement possible le virus et de limiter sa propagation : dans un rayon de 5 km autour des foyers connus, tous les animaux étaient abattus sur place. Simultanément, un programme de dépistage national supervisé par Ministère de la Santé et de l'Agriculture malais et le département des services vétérinaires a été mis en place du 21 avril au 20 juillet 1999 grâce au test ELISA développé (test ELISA indirect détectant les IgG contre le NiV avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 95%). Si trois porcs ou plus présentaient des anticorps, l'exploitation était considérée comme infectée, et donc aussitôt dépeuplée (abattage total), tandis que toutes les fermes dans un rayon de 500 mètres étaient déclarées à haut risque et testées en priorité. *In fine*, 5,6% de toutes les fermes examinées dans la péninsule malaise ont été reconnues infectées. Depuis mai 1999, aucun nouveau cas de Nipah n'a été signalé que ce soit chez l'Homme ou chez le porc. L'ensemble du territoire reste cependant soumis à un plan de surveillance qui repose sur une première détection par ELISA et sur une confirmation des résultats positifs par séroneutralisation (Ong *et al.*, 2000 ; Rozette, 2001).

Dans les pays où les chauves-souris frugivores réservoirs du NiV sont retrouvées, les exploitations devraient être construites de façon à empêcher les contacts des animaux avec les chauves-souris. Il ne devrait donc **pas y avoir d'arbres fruitiers ou de végétation susceptibles d'attirer les chauves-souris à proximité des bâtiments d'élevage ou des enclos** dans les élevages familiaux, et **les fermes porcines ne devraient pas se trouver à proximité des vergers**. Les chauves-souris frugivores peuvent uriner et déféquer durant leur vol, au-dessus et autour des installations. Toutes les **zones d'élevage exposées** (enclos à l'extérieur, ...) devraient par conséquent être **couvertes**. Des mesures strictes de biosécurité devraient être mises en place dans les élevages (quarantaine à l'introduction, ...) et le contrôle des mouvements d'animaux devrait être renforcé dans les régions touchées (Kirkland et Stephano, 2006). La mise en place de mesures correctives en Malaisie (restrictions réglementant la plantation des arbres fruitiers près des porcheries, création d'un système de traçabilité des porcs abattus dans les abattoirs inspectés par les autorités gouvernementales, ...) a démontré qu'il est possible de maintenir indemne la population porcine puisqu'il n'y a pas eu de récurrence de la maladie depuis plus de dix ans (Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010).

Les signes cliniques plus graves et le taux de létalité plus élevé observés lors des épidémies au Bangladesh et en Inde sont inquiétants et soulignent la nécessité de renforcer et d'améliorer les mesures préventives contre le NiV.

Au Bangladesh, la plupart des épidémies coïncident avec la saison de récolte de la sève de palmier et sont donc liées à la consommation de jus de palme cru contaminé par de l'urine et/ou de la salive de chauves-souris infectées. Le gouvernement a donc mis en place des campagnes de prévention mettant en garde la population contre la consommation de jus de palme cru et conseillant de ne consommer que du jus pasteurisé (le virus est en effet détruit à plus de 70°C) et de bien laver ses fruits (Haddad *et al.*, 2013). Cependant, même si des campagnes de prévention ont actuellement lieu chaque année avant la saison de récolte de la sève et si des recommandations sont diffusées à travers le pays, les messages du gouvernement ont encore du mal à passer auprès des populations locales car la

consommation du jus de palme cru est une tradition pratiquée depuis des décennies en particulier dans les régions rurales (ICDDR,B, 2011).

Il est donc nécessaire de trouver des moyens culturellement acceptables permettant de récolter de la sève ne présentant pas de risque pour la consommation humaine. Des chercheurs ont donc travaillé en étroite collaboration avec les producteurs locaux afin de développer des dispositifs pratiques et peu coûteux pour empêcher les chauves-souris d'accéder aux pots de récolte (Rahman *et al.*, 2012). L'efficacité de plusieurs dispositifs a donc été étudiée. Les plus prometteurs peuvent être apparentés à des jupes et sont fabriqués avec des matériaux variés (tous semblent avoir une efficacité identique) comme le bambou, le *dhoinchā* (matériaux issus d'une plante locale *Sesbania aculeata*), des tiges de jute (*Corchorus spp.*) ou le polyéthylène (voir figure 51). Ils recouvrent sur l'arbre l'intégralité des surfaces productrices de sève et créent une barrière physique pour empêcher l'accès au jus de palme durant sa récolte. Ces systèmes de protection ne semblent pas avoir d'influence sur la quantité et la qualité du jus de palme récolté. Le gouvernement devrait par conséquent promouvoir leur utilisation, et encourager les récolteurs de sève à les mettre en place. Ce n'est cependant pas forcément facile de convaincre les récolteurs de les mettre en œuvre même s'il s'agit d'une technologie simple et facilement réalisable (Khan *et al.*, 2012). De plus, des dispositifs de différentes tailles devraient être développés pour qu'ils puissent recouvrir l'intégralité de la surface rabotée de l'arbre, la sève et les pots de récolte quel que soit le diamètre du tronc. Il est essentiel que les consommateurs prennent conscience du risque encouru lors la consommation de jus de palme cru potentiellement contaminé par le NiV. En effet, si les consommateurs commencent à n'acheter que du jus de palme qui a été protégé pendant sa récolte, cela incitera les producteurs à mettre en place les dispositifs, mais cela risque également d'entraîner une augmentation du prix du jus. Ces systèmes permettraient cependant de réduire de manière significative les risques de transmission du NiV à l'Homme en bloquant physiquement l'accès des chauves-souris au jus de palme et semblent représenter un moyen de prévention adapté, facile à mettre en œuvre et au coût abordable (Khan *et al.*, 2012).

Figure 51 : Photographies de différents dispositifs recouvrant et protégeant les zones de production et de récolte de la sève sur les palmiers-dattiers et visant à limiter l'accès des chauves-souris à la sève récoltée : **1.** Dispositif en bambou ; **2.** Dispositif en *dhoinchā* ; **3.** Dispositif en tiges de jute et **4.** Dispositif en polyéthylène (Khan *et al.*, 2012).



Suite à la mise en évidence d'une transmission interhumaine du virus, des messages pour la prévention de la maladie ont également été disséminés *via* les journaux et la télévision à travers le pays par le gouvernement : il était ainsi conseillé de bien se laver les mains avec du savon avant de manger et après avoir été en contact avec des malades, de ne pas manger les restes alimentaires des patients malades, de ne pas dormir dans le même lit qu'une personne infectée, et de maintenir une distance supérieure à la taille d'une main par rapport à la tête du patient lors des soins (ICDDR,B, 2011). Ces campagnes sont d'autant plus importantes qu'au Bangladesh, certains patients ne sont pas hospitalisés car la tradition veut que la famille s'occupe des malades (le nombre de cas de maladie à virus Nipah est d'ailleurs probablement largement sous-estimé dans ce pays) et les personnes effectuant alors les

soins ont peu conscience des risques encourus et ne prennent pas ou peu de mesures de prévention de l'infection (Ksiazek *et al.*, 2011).

En 2011, durant l'épidémie de maladie à virus Nipah au Bangladesh, plusieurs hôpitaux et membres du personnel de santé étaient très réticents à prendre en charge les patients atteints d'encéphalite. De telles réticences avaient déjà été rapportées par le passé durant d'autres épidémies de maladie à virus Nipah. Or, s'occuper des malades fait partie de leurs obligations professionnelles et éthiques. Le personnel des hôpitaux devrait donc suivre une formation adéquate lui permettant de faire face à ces épidémies et devrait avoir accès à des mesures de protection efficaces (équipement protecteur adapté, savon désinfectant, ...) qui garantissent sa sécurité, et lui permettre de s'occuper convenablement des malades (ICDDR,B, 2011).

Il faudrait enfin former le personnel de santé et les vétérinaires aux procédures de contrôle de l'infection et développer la surveillance du NiV ainsi que la capacité des laboratoires à diagnostiquer rapidement la maladie et dépister rapidement l'infection dans les zones à risque. De plus il est essentiel de développer nos connaissances concernant les facteurs épidémiologiques, environnementaux et biologiques qui favorisent la transmission du NiV de son réservoir sauvage à l'Homme et de clarifier les modes de transmission du virus afin de mettre en place des mesures de prévention et de contrôle adaptées et efficaces (Hsu *et al.*, 2004 ; Ksiazek *et al.*, 2011). En effet, le NiV représente une importante menace à cause de sa diversité d'hôtes réceptifs et sensibles, de sa distribution géographique étendue, du taux élevé de létalité qu'il entraîne, de son potentiel à être transmis de façon interhumaine et du manque de thérapies efficaces (Pulliam *et al.*, 2012).

Des **campagnes de prévention** ont actuellement lieu chaque année au Bangladesh avant la saison de récolte de la sève. Des **dispositifs** simples et peu coûteux recouvrant les arbres et **empêchant les chauves-souris d'accéder aux pots de récolte** de la sève ont été développés afin de lutter contre la maladie.

VI. Origine de l'émergence du NiV

A. Premières hypothèses et implication des modifications d'origine anthropogénique dans l'émergence du NiV

La rencontre du réservoir naturel du virus, les chauves-souris frugivores, et d'un hôte amplificateur, le porc, a été le facteur déterminant de la survenue de l'épidémie de Nipah en Malaisie.

La déforestation anthropogénique par les feux de forêts a lieu à très grande échelle en Asie du Sud pour la production de bois à pâte et le développement des plantations industrielles (notamment pour la production d'huile de palme). Elle affecte donc de façon importante l'habitat naturel de nombreuses espèces sauvages, notamment celui des roussettes, et modifie les comportements de recherche de nourriture et la dynamique des populations. De plus, cela augmente la dépendance des chauves-souris envers les fruits provenant des cultures horticoles et leur densité à proximité des populations humaines et des animaux domestiques. En août, septembre et octobre 1997, des feux à Kalimantan et Sumatra ont détruit approximativement 5 millions d'hectares de forêt. Avec les vents dominants vers le Sud-Ouest, cela a provoqué la plus forte brume atmosphérique que l'Asie

du Sud-Est ait jamais connue. Celle-ci a été particulièrement sévère en Malaisie et notamment dans le sud du pays durant les mois qui ont précédé l'épidémie de maladie à virus Nipah (selon les premières hypothèses, celle-ci aurait en effet commencé en septembre 1997 et non en 1998 comme cela a été montré ultérieurement). La qualité de l'air a donc été très mauvaise durant ces mois, avec une forte concentration des particules en suspension dans l'air. Cette brume aurait également entraîné une diminution de la production de fleurs et de fruits (Field, 2009 ; Chua *et al.*, 2002). À cette époque, le phénomène ENSO (El niño Southern Oscillation, courant côtier saisonnier chaud qui entraîne des températures anormalement élevées de l'eau dans l'océan Pacifique Sud) a provoqué une sécheresse importante en Indonésie et en Malaisie durant l'été et l'hiver. Cette diminution des précipitations a prolongé la durée de résidence atmosphérique des particules en suspension dans l'air (Zell *et al.*, 2008 ; Tee *et al.*, 2009). La sécheresse liée au phénomène ENSO aurait exacerbé les effets de la déforestation massive en Indonésie en aggravant la brume atmosphérique et la diminution de la production de fruits. Tous ces événements auraient affecté l'environnement naturel des chauves-souris et diminué la disponibilité en arbres fruitiers dans leurs habitats naturels, les forçant en 1997-1998 à migrer et à se nourrir de façon importante dans les vergers. L'augmentation de la taille et de la densité de la population porcine malaise depuis le début des années 1990 aurait multiplié la probabilité de contacts entre le porc et les chauves-souris frugivores. Cette probabilité a été encore accrue par la pratique courante de planter des vergers immédiatement adjacents aux porcheries (Field, 2009). Ces événements anthropogéniques ainsi que la présence de porcheries à proximité des vergers aurait donc permis la transmission du NiV des chauves-souris aux porcs qui ont ensuite amplifié le virus et permis sa transmission à l'Homme (Field, 2009 ; Chua *et al.*, 2002).

Des études plus récentes réfutent l'effet du phénomène ENSO et montrent que le NiV était déjà très répandu dans la population de chauves-souris malaise à l'époque, qu'il aurait en réalité été transmis au porc de façon aléatoire et que l'amorçage de la persistance du virus dans la population porcine serait à l'origine de son émergence (*cf. infra*) (Pulliam *et al.*, 2012). La transmission du virus au porc serait de plus liée à l'empiètement progressif de l'Homme sur l'environnement naturel des chauves-souris, et à la dynamique spatiale et temporelle du virus et de ses hôtes (Zell *et al.*, 2008 ; Tee *et al.*, 2009). Enfin, le développement d'une production porcine intensive expliquerait au moins en partie pourquoi l'émergence du NiV a eu lieu à cette époque car le maintien du virus est potentiellement plus probable dans ce type de système de production même s'ils minimisent les contacts entre les porcs et l'Homme (Vaillancourt et Brugère-Picoux, 2010).

Au Bangladesh et en Inde, les épidémies surviennent principalement entre janvier et mai, période qui coïncide avec la récolte du jus de palme et durant laquelle de nombreux arbres fruitiers portent leurs fruits. La survenue d'épidémies de maladie à virus Nipah y est au moins en partie liée aux modifications d'origine anthropogénique (déforestation...). La raréfaction de l'habitat naturel et la modification des niches écologiques des chauves-souris frugivores augmente en effet leurs contacts avec l'Homme, notamment dans les zones densément peuplées de la frontière entre Bangladesh et l'Inde. Des chauves-souris frugivores sont de plus traditionnellement consommées par les populations locales, particulièrement au Cambodge, en Indonésie et à Madagascar. Elles font donc dans ces pays l'objet d'un trafic important afin d'alimenter les restaurants et centres urbains. En raison de

l'étendue de la distribution géographique des chauves-souris frugivores, une extension de l'aire de survenue de maladie à virus Nipah vers les îles du Pacifique et de l'Océan indien, ou d'autres pays asiatiques ne peut être exclue (InVS, 2007c ; Wild, 2009).

B. Émergence du NiV en Malaisie

Les analyses suggèrent que des introductions répétées du NiV depuis son/ses réservoir(s) sauvage(s) ont changé la dynamique de l'infection chez les porcs. Une première introduction du virus aurait entraîné une épidémie importante qui se serait conduite elle-même à l'extinction mais aurait préparé la population porcine à une persistance enzootique du virus s'il y était réintroduit. La persistance résultante du virus lors de sa réintroduction dans la ferme index aurait entraîné une propagation régionale de l'infection et une augmentation du nombre de cas humains. L'introduction d'un agent pathogène dans une population partiellement immunisée (où certains individus ont été précédemment infectés) peut en effet entraîner une épidémie plus longue et potentiellement plus sévère que s'il était introduit dans une population naïve. La présence d'une population partiellement immunisée aurait donc permis la persistance du virus (Pulliam *et al.*, 2012).

La présence d'arbres fruitiers dont les branches se trouvaient au-dessus des enclos des porcs explique l'opportunité de contact direct entre les déjections de chauves-souris et les porcs. Les activités humaines, comme la déforestation, ont contribué à accentuer les contacts entre les chauves-souris et les animaux domestiques et l'Homme en modifiant leur habitat naturel.

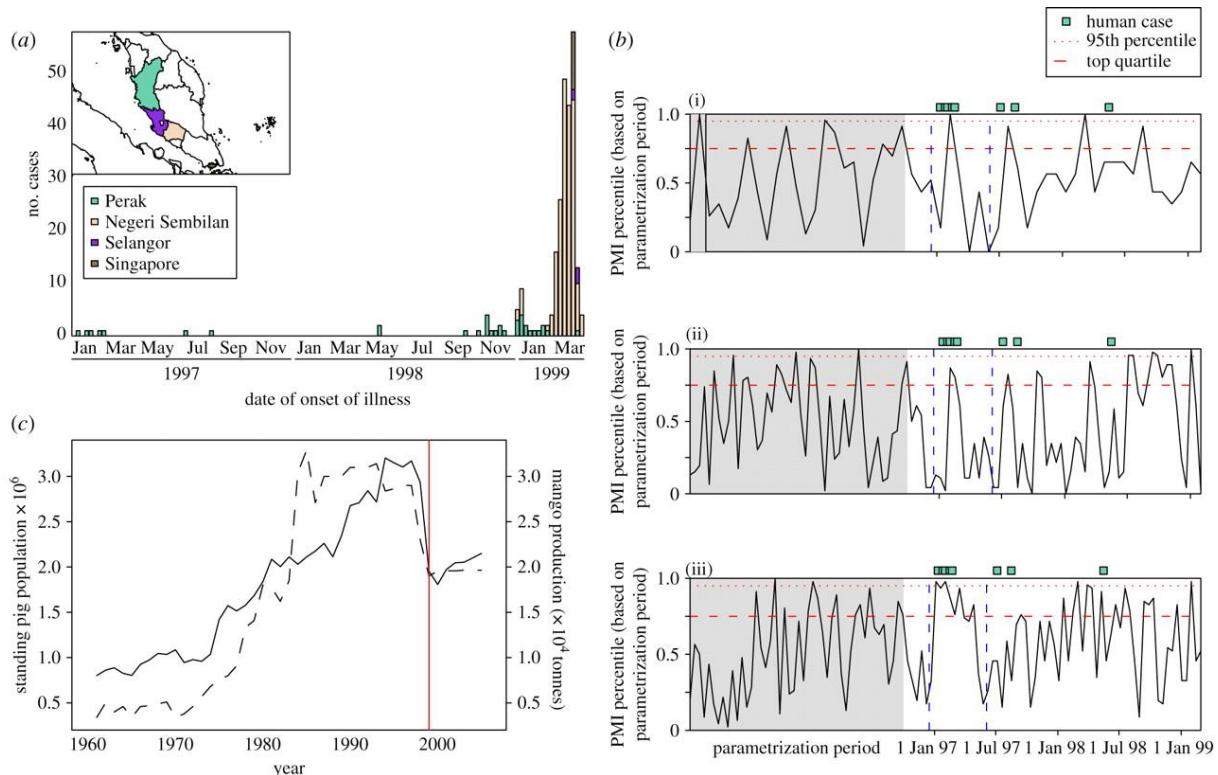
Les premiers cas humains de Nipah ont eu lieu dans le village de Tambun (district de Kinta, Ipoh, état du Perak), et d'autres villages voisins. Des études rétrospectives effectuées durant l'épidémie de 1998 ont montré que neuf cas d'encéphalite due au NiV ont eu lieu dans la région de Tambun entre janvier 1997 et mai 1998, dont cinq étaient associés à la ferme index à l'origine de l'épidémie de 1998-1999. Six des neuf cas ont été confirmés par des tests sérologiques réalisés en 1999 et les trois autres restent des cas probables. Le diagnostic rétrospectif de cas humains de Nipah dans la ferme index au début de l'année 1997 (figure 52 (a)) réfute les premières hypothèses mentionnées auparavant et indique bien que la transmission du NiV aux porcs n'a pas résulté des modifications environnementales. En effet, sept cas ont eu lieu avant la période de sécheresse et l'apparition de la brume atmosphérique en septembre 1997 (Pulliam *et al.*, 2012).

Les productions de mangues et de porcs ont triplé en Malaisie entre le début des années 1970 et la fin des années 1990 (figure 52 (c)). La diminution marquée à la fois de la production annuelle de mangues et de la production porcine entre 1998 et 1999 refléterait l'utilisation mixte fréquente des terres agricoles à la fois pour produire des mangues et élever des porcs et serait donc liée à l'abandon de nombreuses fermes porcines à la suite de la découverte du NiV (Pulliam *et al.*, 2012).

Des cochons ont été introduits pour la première fois dans la ferme index en 1970. En 1980, la ferme comptait environ 30 000 porcs (approximativement autant qu'en 1999, lors de l'abattage total). Des mangues, des jackfruits (*Artocarpus heterophyllus*) et des durians (*Durian* sp.) étaient produits dans la ferme index, alors que les autres fermes de la région de Tambun cultivaient principalement des pomelos (*Citrus maxima*), qui ne sont pas

consommés par les chauves-souris frugivores. Plusieurs grands manguiers y étaient plantés de façon directement adjacente aux enclos des cochons. Environ 400 manguiers ont été plantés en 1983, et les arbres ont commencé à produire des fruits en 1987 (Pulliam *et al.*, 2012).

Figure 52 : (a) Cas humains symptomatiques de Nipah en Malaisie et à Singapour entre Janvier 1997 et Avril 1999 (Les données proviennent du rapport *Morbidity and Mortality Weekly Reports* du CDC et des rapports du Département des Services Vétérinaires et du Ministère de la Santé de Malaisie). (b) Détection d'une mortalité des porcelets sous-la-mère induite par le NiV dans les trois maternités de l'élevage index (i) Maternité principale (Breeding Nucleus) ; (ii) Maternité 1 (Breeding Section 1) ; (iii) Maternité 2 (Breeding section 2). (c) Production commerciale de mangues et de porcs en Malaisie entre 1961 et 2005 (Pulliam *et al.*, 2012).



Remarques : (b) Pour déterminer la date des pics de mortalité induits par le NiV, les auteurs ont défini un index de mortalité des porcelets (PMI), qui compare la mortalité observée dans chaque portée à la mortalité attendue (basée sur le nombre de porcelets nés et la durée entre la naissance et le sevrage). Ici, la moyenne des valeurs du PMI au cours du temps est présentée sous forme de quantile des valeurs observées durant la durée de paramétrage. La présence de NiV est suggérée lorsque la mortalité des porcelets sous-la-mère est significativement plus élevée que la valeur attendue, et la présence de NiV est déduite lorsqu'une augmentation significative de la mortalité est observée dans de multiples portées en même temps ou durant une période coïncidant avec des cas humains. Les valeurs de PMI montrent que des pics de mortalité significative ont eu lieu dans la maternité principale et la maternité 2 durant le premier groupe de cas humains au début de l'année 1997 ; certaines portées de la maternité 1 ont également présenté une mortalité élevée durant cette période. Le virus semble donc s'être propagé dans les trois maternités entre décembre 1996 et février 1997, avec des fortes preuves d'infection (mortalité anormalement élevée des porcelets) dans

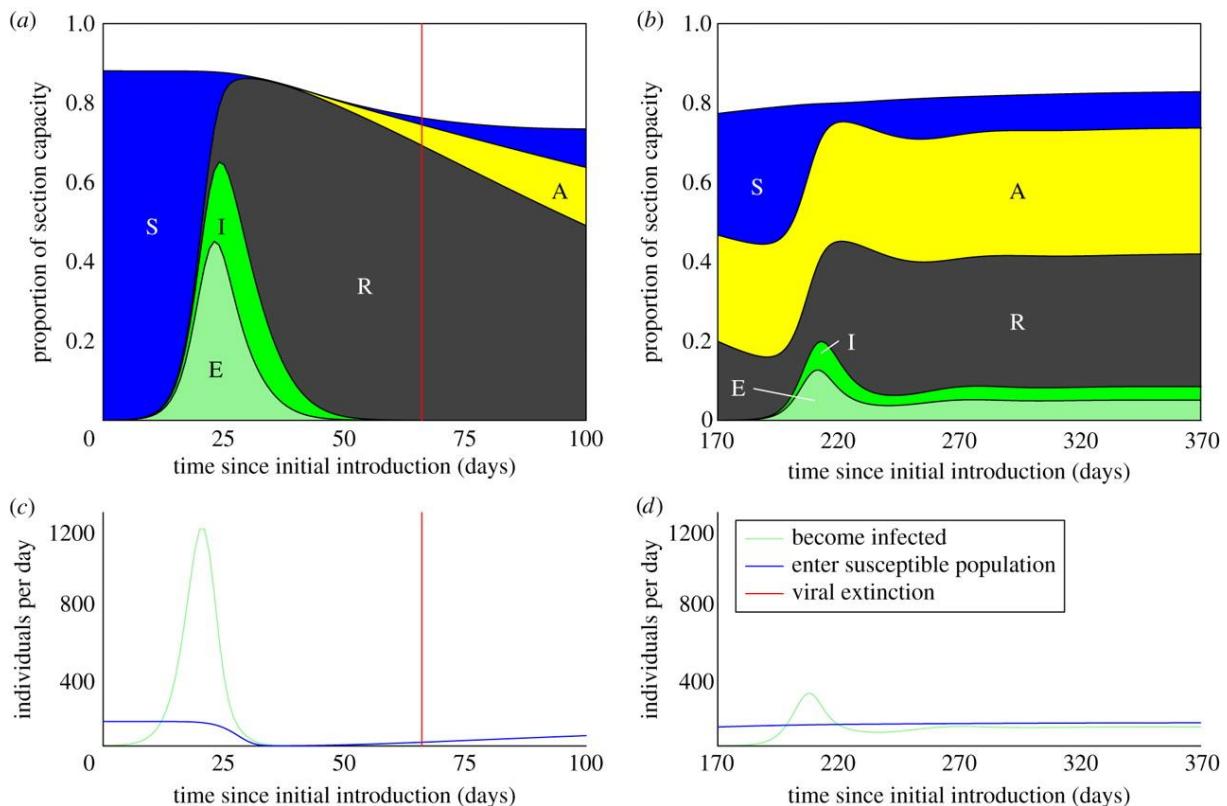
deux des maternités en janvier 1997. La mortalité des porcelets est ensuite redescendue à des valeurs normales jusqu'en juillet 1997, où d'autres cas humains de maladie à virus Nipah ont eu lieu, probablement lorsque le virus a été réintroduit à partir de son réservoir sauvage.

(c) La chute de production observée à la fois dans la production de mangues (ligne pointillée) et dans la production de porcs (ligne continue) en 1998 et 1999 est due à la dépopulation et à la fermeture de fermes porcines dans les régions infectées par le NiV. Les mangues de ces fermes n'ont pas été récoltées et de nombreux vergers ont été abandonnés ou convertis pour d'autres activités agricoles à cette époque (les données proviennent de la base de données de la FAO) (Pulliam *et al.*, 2012).

Les auteurs de l'étude ont développé un modèle montrant les dynamiques de l'infection en fonction de l'âge des porcs dans la ferme index. La survenue d'événements multiples de transmission du virus des chauves-souris aux porcs expliquerait les cas humains et la mortalité des porcelets observés. Quand le virus a initialement été introduit dans la population porcine, les porcs qui entraient à l'engraissement étaient immunologiquement naïfs. Au fur et à mesure que le virus s'est propagé dans la ferme, la proportion d'animaux qui entraient à l'engraissement avec une immunité active a augmenté jusqu'au point où il restait trop peu d'individus sensibles pour que la chaîne de transmission puisse continuer. Le virus n'a donc pas pu se maintenir dans la population porcine de la ferme index lors de sa première introduction (voir figure 53). La première épidémie de Nipah aurait donc été de courte durée chez le porc et à l'origine de plusieurs cas humains hautement localisés qui ont été diagnostiqués à tort comme étant des cas d'EJ. Le virus a très probablement disparu à la suite de son introduction initiale. Il aurait ensuite été réintroduit dans la ferme index, et y aurait circulé de manière enzootique jusqu'à l'abattage total des porcs en 1999. Cette découverte est cohérente avec la chronologie des cas humains et la forte prévalence des anticorps anti-NiV mise en évidence chez les truies et les porcelets de la maternité 2 lors de l'abattage total des animaux de la ferme index (Pulliam *et al.*, 2012).

Les différences observées dans la dynamique du virus entre son introduction initiale et sa réintroduction résultent de la présence d'une immunité acquise chez les truies, qui est transférée passivement aux porcelets. La diversité d'âge des animaux à l'engraissement, ainsi que le renouvellement rapide et la densité importante des porcelets présents dans cette unité a permis au virus de circuler de manière enzootique. Lors de sa réintroduction, les porcelets à l'engraissement présentaient en effet un profil immunologique différent de celui observé lors de la première introduction du NiV. De nombreux jeunes porcelets passant du post-sevrage à l'engraissement possédaient alors des anticorps maternels leur conférant une immunité passive plutôt qu'une immunité active obtenue par l'exposition au virus. Les anticorps maternels disparaissant vers l'âge de 14 semaines, les porcelets devenaient sensibles à l'infection environ 4 semaines après leur entrée à l'engraissement (où ils restaient ensuite encore 6 semaines de plus). Cette dynamique aurait fourni un afflux régulier d'individus sensibles, suffisant pour maintenir le virus durant une période de deux ans ou plus, égale à celle observée entre le cas index de NiV en 1997 et l'épidémie de 1998 (Pulliam *et al.*, 2012).

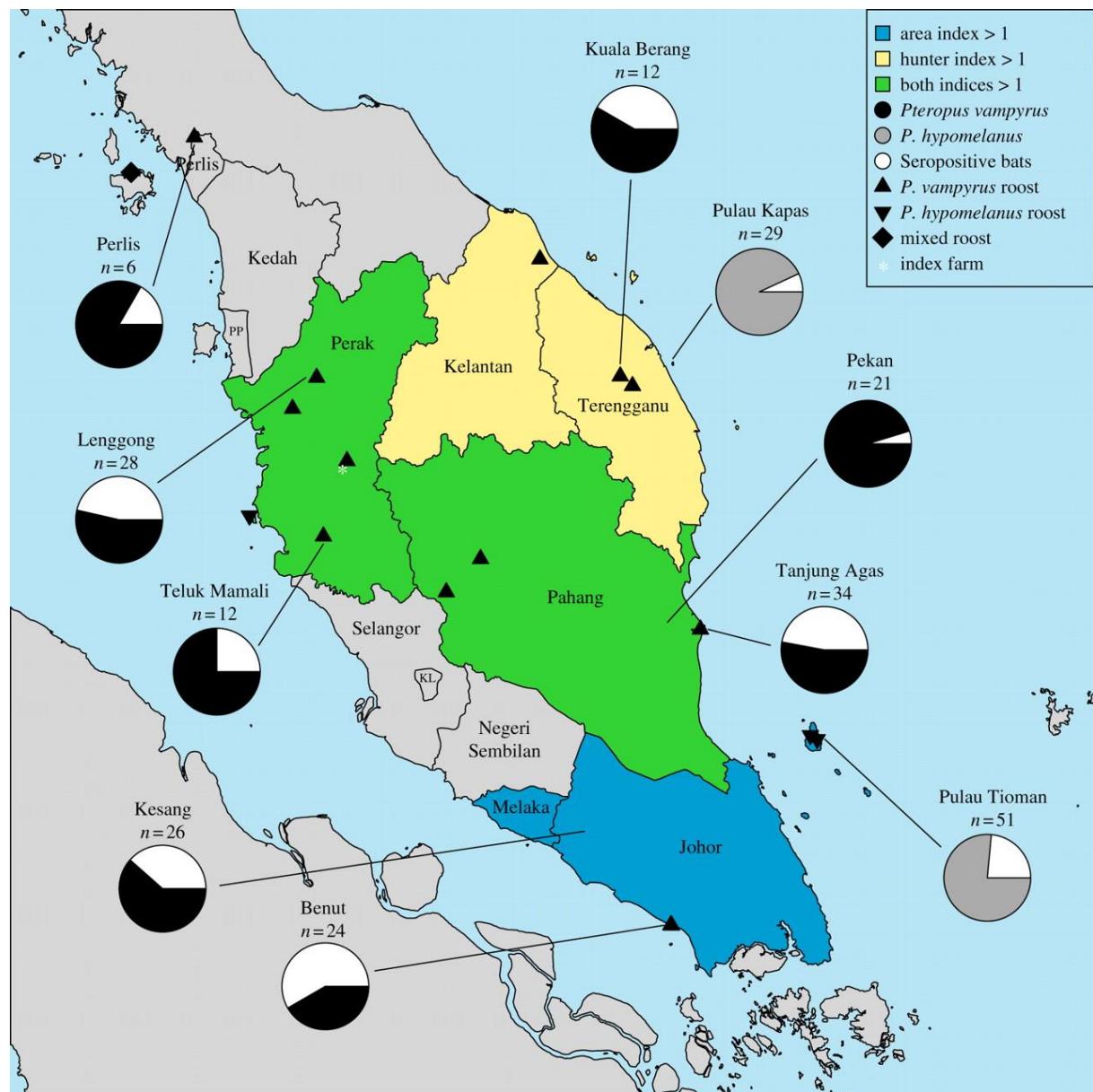
Figure 53 : Modèle illustrant la dynamique du NiV chez les porcelets à l'engraissement dans la ferme index. Les individus ont été classés selon 5 états : sensibles à l'infection (**S**), immuns-présentant des anticorps maternels (**A**), immuns remis de l'infection (**C**), exposés (**E**), et infectieux (**I**) (Pulliam *et al.*, 2012).



Remarques : Les deux graphiques du haut illustrent le profil des porcelets à l'engraissement après **(a)** l'introduction initiale du virus et **(b)** sa réintroduction. Les différences qualitatives dans la dynamique de l'infection résultent essentiellement de la prévalence des anticorps maternels chez les jeunes porcelets. **(c,d)** Après l'introduction initiale du virus **(c)**, le taux de renouvellement de la population sensible chez les porcs à l'engraissement a diminué (ligne bleue) car de nombreux individus étaient immunisés, ayant été infectés avant le sevrage. Le rythme auquel les individus étaient infectés (ligne verte) a donc baissé en conséquence. Quand le virus a été réintroduit **(d)**, de nombreux porcelets sevrés possédaient des anticorps maternels. La disparition de ces anticorps a alors fourni une source d'individus sensibles indépendamment de la présence de l'infection (ligne bleue) et permis au virus de persister (Pulliam *et al.*, 2012).

Les chauves-souris frugivores sont présentes dans l'état du Perak et notamment à proximité de la ferme index mais n'ont pas été retrouvées dans les régions d'élevage porcin plus intensif dans les états de Selangor et de Negeri Sembilan (voir figure 54). De plus, des chauves-souris séropositives ont été mises en évidence dans une colonie vivant à proximité de la ferme index (Pulliam *et al.*, 2012).

Figure 54 : Prévalence des anticorps contre le NiV chez les chauves-souris frugivores dans la péninsule Malaise (Pulliam *et al.*, 2012).



L'émergence du NiV en Malaisie s'est donc produite en deux phases (voir tableau 19 et figure 55). Durant la première phase, les cas humains étaient directement liés à la transmission du virus des chauves-souris aux porcs. En effet, tous les cas identifiés à cette période ont eu lieu dans le voisinage immédiat de la ferme index où la transmission du virus des chauves-souris aux cochons a rapidement été suivie d'une importante transmission inter-porcine. Durant la deuxième phase de l'émergence, la survenue de cas humains en dehors de la zone de transmission du virus des chauves-souris frugivores aux porcs nécessitait donc l'existence d'une transmission à l'Homme non liée au réservoir sauvage du NiV. Les preuves amassées indiquent que la réintroduction du virus dans la ferme index et l'amorçage d'une persistance du virus dans la population porcine ont créé une nouvelle source d'infection indépendante du réservoir sauvage (Pulliam *et al.*, 2012).

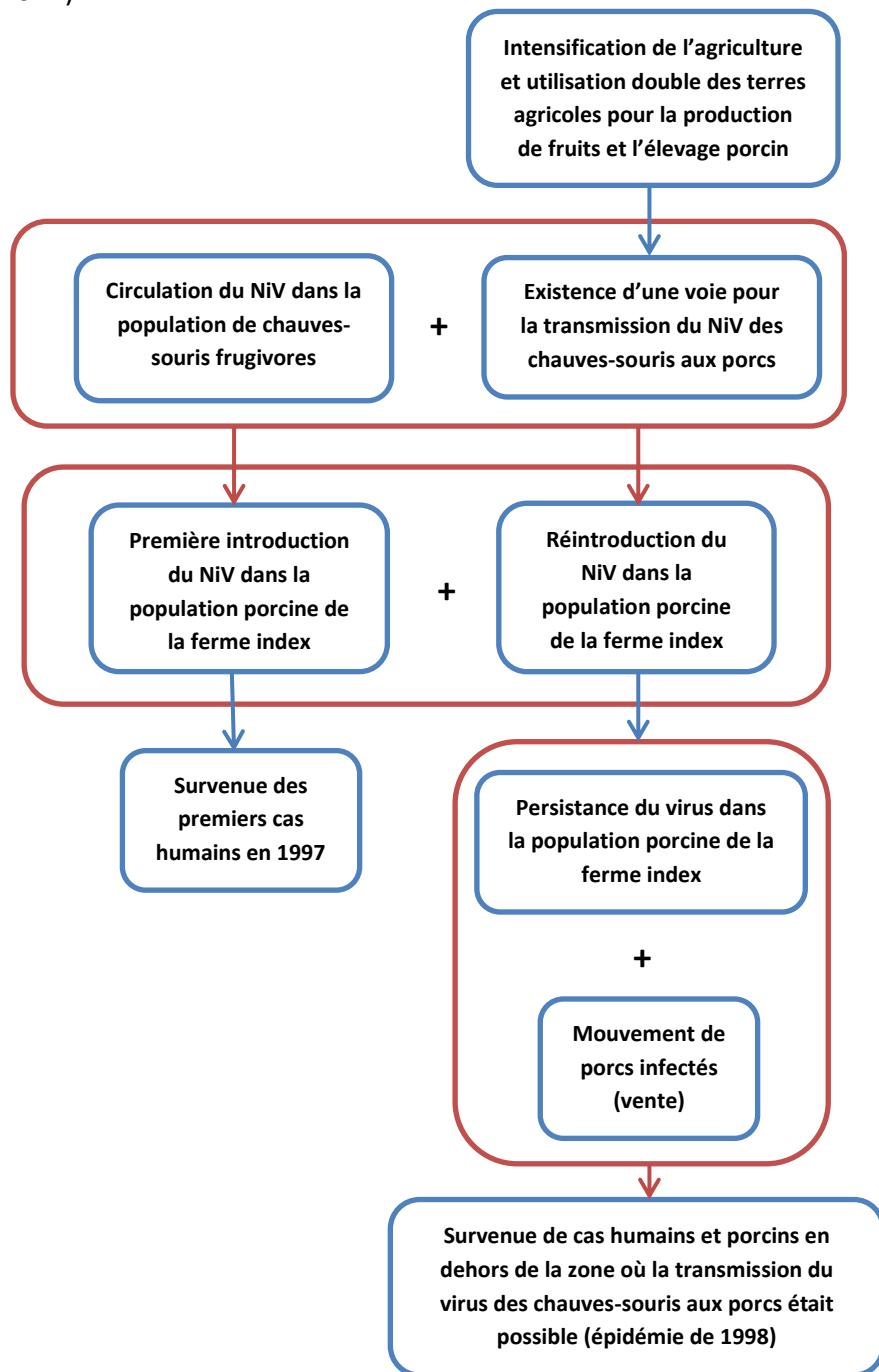
- Première phase : La maturation des manguiers adjacents aux enclos des porcs dans la ferme index en 1987 a créé une opportunité pour que la transmission du NiV des chauves-souris frugivores aux porcs ait lieu. Le virus n'aurait pas émergé durant les premières années qui ont suivi la maturation des manguiers seulement de façon aléatoire, mais nous ne pouvons pas exclure la possibilité que des conditions locales particulières entre fin 1996 et mi-1997 aient entraîné une augmentation de l'excrétion du NiV par les chauves-souris frugivores vivant à proximité de la ferme index et par conséquent le risque de transmission inter-espèces du virus. Connaissant la forte mobilité des chauves-souris frugivores et les fluctuations saisonnières de la taille de leurs colonies, le NiV est probablement régulièrement transmis entre les colonies et à travers l'ensemble du pays. De telles dynamiques expliquent l'ubiquité des anticorps contre le NiV (voir figure 55) (Pulliam *et al.*, 2012).

- Deuxième phase : Les analyses montrent que l'introduction initiale du virus dans la ferme index n'était pas suffisante pour permettre une circulation persistante du virus. La première épidémie n'aurait pas été suffisamment longue pour permettre le transport de porcs infectés vers d'autres fermes et la propagation de l'infection. Cependant, la réintroduction du virus dans la ferme index aurait permis au virus de circuler de manière enzootique jusqu'à l'abattage total des animaux en 1999 et fourni une fenêtre de temps considérablement plus grande pour l'opportunité d'une propagation de l'infection. Durant cette période, l'infection s'est donc propagée à d'autres fermes de la région de Tambun, probablement par la vente de cochons infectés et le mouvement de cochons infectés a permis au virus de se propager à travers l'état du Perak et finalement au sud de la Malaisie dans les états de Negeri Sembilan et Selangor. Comme aucune transmission interhumaine n'a eu lieu lors de l'épidémie, le schéma de l'infection humaine a suivi celui de la propagation du virus dans la population porcine, ce qui explique pourquoi les cas humains étaient beaucoup plus nombreux en 1998-1999 qu'en 1997. De plus, la forte densité des élevages porcins dans de nombreuses régions du sud de la Malaisie aurait éventuellement permis au virus de se propager par voie aérienne entre des fermes adjacentes sans mouvement physique de cochons infectés. Ce modèle de transmission aurait contribué à la propagation rapide de l'infection et au grand nombre de cas humains observé dans le sud du pays. Les régions du sud étaient quant à elles protégées de la première phase de l'émergence par l'absence de chauves-souris frugivores, et possiblement par un nombre moins élevé d'exploitations pratiquant à la fois la production de fruits et de porcs (Pulliam *et al.*, 2012).

Tableau 19 : Facteurs à l'origine de l'émergence du NiV en Malaisie (Pulliam *et al.*, 2012).

Facteur d'émergence	Explication	Evaluation
Intensification de l'agriculture (augmentation de la production, et utilisation mixte des terres agricoles)	<p>La proximité entre les arbres fruitiers et les porcs a permis la transmission du NiV des chauves-souris aux cochons</p> <p>Il n'y a pas eu de nouveau cas humain de NiV en Malaisie depuis que des règles strictes ont été instaurées, réglementant la distance minimum entre les arbres fruitiers et les porcheries</p> <p>La situation est similaire au Bangladesh où la production de jus de palme a permis au NiV d'être transmis des chauves-souris à l'Homme</p> <p>Il n'existe pas de preuves d'une transmission des chauves-souris aux porcs dans les zones où la multiculture (la production de fruits et de porcs sur les mêmes terres agricoles) n'est pas pratiquée</p>	Facteur intervenant dans la première phase de l'émergence
Amorçage de la persistance du virus (création de conditions permettant la persistance du virus dans la population des porcs domestiques)	<p>Des introductions répétées du virus semblent avoir été nécessaires et suffisantes pour permettre une circulation enzootique et donc une persistance du virus dans la ferme index. La vente de cochons provenant de cette ferme à d'autres élevages environnants aurait ensuite propagé l'infection et le transport de porcs infectés dans le sud de la Malaisie serait à l'origine de la deuxième phase de l'émergence.</p>	Facteur intervenant dans la deuxième phase de l'émergence
Phénomène ENSO et brume atmosphérique	<p>Des conditions climatiques anormales peuvent influencer la migration des chauves-souris et créer des conditions de stress pouvant augmenter l'excrétion virale</p> <p>La survenue de cas humains avant la période de sécheresse et de brume atmosphérique rendent cette hypothèse incohérente</p>	N'a <i>a priori</i> pas joué un rôle dans l'émergence du NiV

Figure 55 : Schéma bilan montrant l'origine de l'émergence du NiV en Malaisie (d'après Pulliam *et al.*, 2012).



La transmission inter-espèces du NiV a probablement résulté d'une interface plus étendue entre les animaux sauvages réservoirs et les populations d'animaux domestiques et les populations humaines, même s'il est possible que des changements écologiques à court-terme aient également joué un rôle. Tout d'abord, même si la mise en place de restrictions réglementant la plantation des arbres fruitiers près des porcheries semble avoir empêché de nouvelles introductions du NiV dans la population porcine malaise depuis 1999, la réintroduction du virus à la fois en Malaisie et dans d'autres pays situés dans le territoire de distribution des chauves-souris frugivores reste possible. La surveillance régulière des

cochons vendus dans les abattoirs et les marchés dans les zones à risque (où la distribution des chauves-souris frugivores et des exploitations porcines se chevauchent), ainsi que la surveillance des cas d'encéphalite dans les hôpitaux, pourraient permettre d'identifier les introductions initiales du NiV et donc de mettre en place des mesures de prévention précoces afin de limiter la propagation de l'infection. L'émergence du NiV en deux phases montre que l'opportunité d'une reconnaissance précoce de l'agent infectieux et donc d'une intervention moins tardive a été manquée. Les agents pathogènes zoonotiques passent en effet très souvent inaperçus durant les premiers stades de leur apparition (ils causent souvent des introductions répétées à l'origine d'un petit nombre de cas) car ils ne sont pas encore facilement transmissibles à l'Homme, ou alors initialement à l'origine d'une infection asymptomatique, ou alors d'une maladie cliniquement similaire à d'autres maladies autochtones (ainsi, les premiers cas de maladie à virus Nipah en Malaisie ont été pris pour des cas d'EJ) et/ou ont lieu dans des pays avec des systèmes de surveillance et des moyens de diagnostic très pauvres et limités (NiV au Bangladesh et en Inde) (Pulliam *et al.*, 2012).

CINQUIÈME PARTIE

STREPTOCOCCIE À *STREPTOCOCCUS SUIS*

I. La bactérie en cause : *Streptococcus suis*

Streptococcus suis (*S. suis*) est une espèce bactérienne **coque gram positive**, α -hémolytique anaérobie facultative et encapsulée appartenant au genre *Streptococcus* et à la famille des *Streptococcaceae*. *S. suis* résiste à la classification très complexe des Streptocoques. En effet, environ 80% des souches possèdent l'antigène du groupe D de Lancefield (qui correspond à l'acide lipoteichoïque), même si elles ne sont génétiquement pas apparentées aux membres de ce groupe et les autres souches sont non groupables ou appartiennent aux groupes R, S, R/S, T, voire B (Gottschalk *et al.*, 2010 ; Haddad *et al.*, 2013).

Trente-cinq sérovars (sérovars 1 à 34 et sérovar 1/2) ont pu être identifiés sur la base des antigènes de la capsule polysaccharidique (CPS), mais leur nombre est certainement plus élevé car de nombreuses souches ne sont pas typables. La diversité génétique parmi les membres de l'espèce *S. suis* et entre les souches au sein d'un même sérotype est donc importante (Haddad *et al.*, 2013).

S. suis est une bactérie relativement **résistante dans l'environnement**, particulièrement à de faibles températures. Il peut survivre dans les fèces durant 104 jours à 0°C, jusqu'à 10 jours à 9°C et jusqu'à 8 jours à 22-25°C. Cette bactérie peut également survivre dans la poussière jusqu'à 54 jours à 0°C et jusqu'à 25 jours à 9°C, mais elle n'a pas pu être isolée dans de la poussière stockée durant 24h dans une pièce à température ambiante. De plus, *S. suis* peut survivre dans l'eau pendant 10 minutes à 60°C et 2 heures à 50°C, mais il est rapidement détruit par les désinfectants et les produits de nettoyage usuels, utilisés couramment dans les élevages et les laboratoires (Gottschalk *et al.*, 2010). Enfin, cette bactérie peut survivre jusqu'à 6 semaines dans des carcasses conservées à 10°C (Lun *et al.*, 2007).

S. suis est une bactérie **gram positive** relativement **résistante dans l'environnement**. **Trente-cinq sérovars** ont pour l'instant été identifiés.

II. Épidémiologie de l'infection et de la maladie

A. Épidémiologie descriptive

Le sérotype causant le plus de cas dans la **population humaine** est le **sérotype 2**. C'est également le sérotype le plus fréquemment isolé chez les **porcs malades** à travers le monde. Cependant, de nombreux cas où le sérotypage n'a pas été réalisé ont été attribués par défaut au sérotype 2, que ce soit chez l'Homme ou chez le porc. **Il est donc difficile d'évaluer précisément la prévalence et l'importance clinique des différents sérotypes** (Wertheim *et al.*, 2012).

1. Prévalence des différents sérotypes de *S. suis* chez les porcs

Les premières infections à *S. suis* chez le porc ont été décrites par Jansen et Van Dorssen aux Pays-Bas en 1951 et par Field *et al* en 1954 en Angleterre. Depuis, des infections à *S. suis* ont été rapportées dans tous les pays où l'industrie porcine est développée et sont

régulièrement observées à la fois dans les élevages traditionnels et les élevages intensifs modernes (Higgins et Gottschalk, 2006). En Chine, les premiers cas porcins d'infection à *S. suis* ont été observés au début des années 1990 (Gottschalk *et al.*, 2010).

Même si le sérototype 2 de *S. suis* est reconnu comme le plus fréquent et le plus pathogène chez le porc et qu'il prédomine dans la plupart des pays, il peut y avoir des différences selon la localisation géographique. En effet, la prévalence des souches appartenant au sérototype 2 isolées chez des animaux malades au Canada et aux États-Unis est relativement basse (inférieure à 20%) alors qu'en Europe et en Asie, le sérototype 2 est de loin le plus fréquemment isolé chez les porcs malades (Gottschalk *et al.*, 2010). À titre d'exemple, entre un tiers et la moitié des infections symptomatiques chez le porc seraient dues à des isolats de sérototype 2 en Thaïlande (Nutravong *et al.*, 2010) et en Chine (voir tableau) (Wei *et al.*, 2009 ; Papatsiros *et al.*, 2011).

Seul un nombre limité de sérotypes (sérotypes 1 à 9 et 14) serait responsable des infections chez les porcs. Les souches de sérototype 2 sont considérées comme étant les plus pathogènes et les plus fréquemment retrouvées chez les porcs malades (voir tableau 20), suivies des sérotypes 3 et 1/2 (Zhang *et al.*, 2011). Certaines souches appartenant à des sérotypes moins communs, comme les sérotypes 9, 14, 7 et 5 ont également été associées à des infections sévères chez les porcs et sont prévalentes dans certains pays asiatiques et européens (Gottschalk *et al.*, 2010). Le sérototype 9 a par exemple été fréquemment isolé en Belgique, aux Pays-Bas et en Allemagne où il a été associé à des épisodes de septicémie, de méningite et de pneumonie chez des porcelets sevrés. Au Royaume Uni, le sérototype 14 est fréquemment isolé chez des porcelets présentant des symptômes et des lésions semblables à ceux provoqués par le sérototype 2 (Higgins et Gottschalk, 2006).

Tableau 20 : Prévalence des sérotypes des souches de *S. suis* isolées chez des porcs malades en Chine entre 2003 et 2007 (Wei *et al.*, 2009 ; Papatsiros *et al.*, 2011).

Description de l'étude	Résultats
<p>Isolement de 407 souches de <i>S. suis</i> chez des porcs malades en Chine entre 2003 et 2007 dans 16 provinces chinoises. Caractérisation grâce à un test de coagglutination permettant de différencier les sérotypes 1 à 28.</p>	<p>Sérototype 2 (43,2%) : le plus fréquemment retrouvé chez les porcs présentant une infection systémique (méningite, arthrite, endocardite ou septicémie)</p> <p>Sérototype 3 (14,7%) : significativement associé aux pneumonies</p> <p>Sérototype 4 (6,4%)</p> <p>Sérototype 8 (4,7%)</p> <p>Sérototype 5 (3,9%)</p> <p>Sérototype 7 (3,7%)</p> <p>Sérototype 1/2 (3,2%)</p> <p>Sérototype 16 (2,9%)</p> <p>Sérototype 17 (2,5%)</p> <p>Sérotypes 9, 11, 13, 1, 12, 19, 21, 23, 25, 28, 6, 10, 14, 15, 20 et 22 : très rarement isolés (0,2-1,2%)</p> <p>Sérotypes 18, 24, 26 et 27 : non isolés</p>

Le sérotype 2 est parfois isolé chez des **porcelets cliniquement sains**, mais sa prévalence serait basse chez les animaux sans aucun historique de signes cliniques de cette maladie (Higgins et Gottschalk, 2006).

Dans une étude réalisée au Vietnam, 41% (252/542) des porcs en bonne santé échantillonnés étaient porteurs d'un ou plusieurs sérotypes de *S. suis* et 8% (45/542) étaient porteurs du sérotype 2 (voir tableau 21). Le sérotype 2 était donc le sérotype le plus fréquemment retrouvé (45/317, 14,2%) (Hoa *et al.*, 2011). À l'inverse, une étude menée dans un abattoir en Corée du Sud n'a détecté aucune souche de *S. suis* sérotype 2 chez les porcs en bonne santé, mais surtout des souches de sérotype 9. Une étude menée dans 10 provinces chinoises sur 1043 truies en bonne santé a montré des résultats semblables en ce qui concerne le taux de portage sain de la bactérie (40,4%) mais une moins grande prévalence des souches de sérotype 2 (3,0%) (Hoa *et al.*, 2011).

Tableau 21 : Prévalence des différents sérotypes parmi les souches de *S. suis* isolées dans les amygdales de porcs en bonne santé au Vietnam (Hoa *et al.*, 2011) et dans des écouvillons de narines de porcs en bonne santé dans le Nord-Est de la Chine (provinces de Jilin, Heilongjiang et Liaoning) (Wang *et al.*, 2012).

Description de l'étude	Résultats
<p>Étude réalisée afin de déterminer la prévalence et la diversité du portage de <i>S. suis</i> parmi des cochons en bonne santé abattus à l'abattoir au Vietnam. Les amygdales pharyngiennes ont été prélevées chez 542 porcs échantillonnés dans différents abattoirs desservant six provinces du Sud du Vietnam et la région de Ho Chi Minh entre septembre 2006 et novembre 2007.</p> <p>304 d'entre eux (56%) provenaient d'élevages industriels de grande échelle (troupeau de plus de 500 têtes), 142 (26%) provenaient d'élevages semi-industriels (troupeau de 200 à 500 têtes) et 96 d'entre eux (18%) provenaient d'élevages familiaux (moins de 200 têtes). La plupart des porcs étaient âgés de 3,5 à 6 mois (94,6%) et le reste étaient des truies (5,4%).</p> <p>Les échantillons ont été testés par culture bactérienne.</p>	<p><i>S. suis</i> a été isolé dans 222 (41%) des 542 échantillons. Ces 222 échantillons positifs ont donné un total de 317 souches de <i>S. suis</i>.</p> <p>Sérotype 2 (45/317, 14,2%) Sérotype 3 (27/317, 8,5%) Sérotype 21 (20/317, 6,3%) Sérotype 7 (17/317, 5,4%) Sérotype 16 (12/317, 3,8%) Sérotype 4 (10/317, 3,2%) Souches non typables (45/317, 14,2%) Aucune souche de sérotype 14 n'a été isolée</p>
<p>Écouvillons de narines prélevés chez 2204 porcs en bonne santé dans le Nord-Est de la Chine (provinces de Jilin, Heilongjiang et Liaoning) entre mars et novembre 2007. Les échantillons ont été testés par culture bactérienne et le sérotype a été déterminé par PCR.</p>	<p>Un total de 155 souches de <i>S. suis</i> ont été isolées.</p> <p>Sérotype 2 (39/155, 25%) Sérotype 9 (11/155, 7%) Sérotype 1 (7/155, 4%) Sérotype 7 (4/155, 3%) Autres sérotypes (94/155, 61%)</p>

2. Prévalence des différents sérotypes de *S. suis* chez l'Homme

Malheureusement, très peu de données concernant la prévalence des sérotypes autres que le 2 sont disponibles. Le sérotype 2 est le plus fréquemment isolé lors des infections humaines et les sérotypes 1, 3, 7, 9, 14 et 1/2 seraient également prévalents chez l'Homme (Zhang *et al.*, 2011).

Une enquête réalisée à l'Hôpital des Maladies Tropicales dans le sud du Vietnam entre mai 2006 et juin 2009 sur 101 cas de *S. suis* a par exemple montré que l'infection serait présente chez l'Homme de manière sporadique tout au long de l'année dans le Sud du Vietnam. 97 malades (96%) étaient infectés par *S. suis* sérotype 2 et seulement 4 d'entre eux (4%) étaient infectés par un autre sérotype, dont 3 par le sérotype 14 et un par une souche non typable (Ho *et al.*, 2011). Cependant, il est important de noter que la plupart des cas d'infection humaine à *S. suis* ont été attribués au sérotype 2 généralement sur la base des analyses biochimiques obtenues à l'aide des kits commerciaux disponibles. Or, même si la plupart de ces kits prétendent différencier les sérotypes 1 et 2 sur la base des fermentations glucidiques, il n'existe aucune preuve d'une corrélation entre un sérotype spécifique et ses propriétés biochimiques. Ainsi, une part importante des rapports attribuent les cas humains à *S. suis* sérotype 2, sans qu'il n'y ait eu de confirmation par sérotypage (Ho *et al.*, 2011).

Les infections dues à des souches de sérotype 14 sont actuellement de plus en plus rapportées chez l'Homme (Zhang *et al.*, 2011). Ce sérotype est par exemple fréquemment retrouvé lors d'infections humaines dans le Sud du Vietnam, en Thaïlande et en Amérique du Nord (Ho *et al.*, 2011). Récemment, 12 souches appartenant au sérotype 14 ont été isolées chez des patients infectés par *S. suis* en Thaïlande, ce qui indique que ce sérotype serait également un agent zoonotique majeur dans ce pays. Enfin, des cas sporadiques dus à d'autres sérotypes comme les sérotypes 4, 11 et 16 ont également été rapportés (Gottschalk *et al.*, 2010).

La plupart des études montrent que les souches isolées chez l'Homme sont phénotypiquement et génétiquement très proches des souches isolées chez le porc dans une même région géographique. Très récemment, deux souches humaines et une souche porcine isolées dans une même région ont été intégralement séquencées et comparées. La quasi-totalité du génome était commune aux trois souches. Les seules exceptions concernaient trois régions d'approximativement 90 kb présentes uniquement chez les deux isolats humains et composées de transposons et d'éléments génétiques mobiles. Dans ces régions se trouvaient des séquences codantes associées à la résistance aux antibiotiques et à d'autres médicaments. De plus, d'autres études montrent que les profils MRP (Muraminidase-released protein)/EF (Extracellular factor) (*cf. infra*) des isolats humains sont généralement identiques aux profils correspondants chez les souches porcines isolées au sein des mêmes pays (Gottschalk *et al.*, 2010).

3. Nombre de cas décrits chez l'Homme et description des épisodes concomitants chez le porc

S. suis a souvent été mal identifié par le passé et confondu avec d'autres espèces de streptocoques. Cette maladie a donc été longtemps sous-diagnostiquée et continue

probablement de l'être mais dans une moindre mesure (notamment grâce à l'amélioration des méthodes de diagnostic, cf. *infra*) (Wertheim *et al.*, 2012).

Il s'agit donc d'une **zoonose ubiquitaire** présente là où l'élevage porcin est développé. Le premier cas d'infection humaine à *S. suis* a été décrit au Danemark en **1968**. Depuis, cette bactérie circule chez l'Homme de manière **enzootique** dans les pays producteurs de viande porcine, et provoque régulièrement des **cas sporadiques** mais aussi des **épidémies** importantes, particulièrement en **Asie** (InVS, 2007b).

- **Entre 1968 et 1998**, environ 175 cas sporadiques ont été décrits à travers le monde

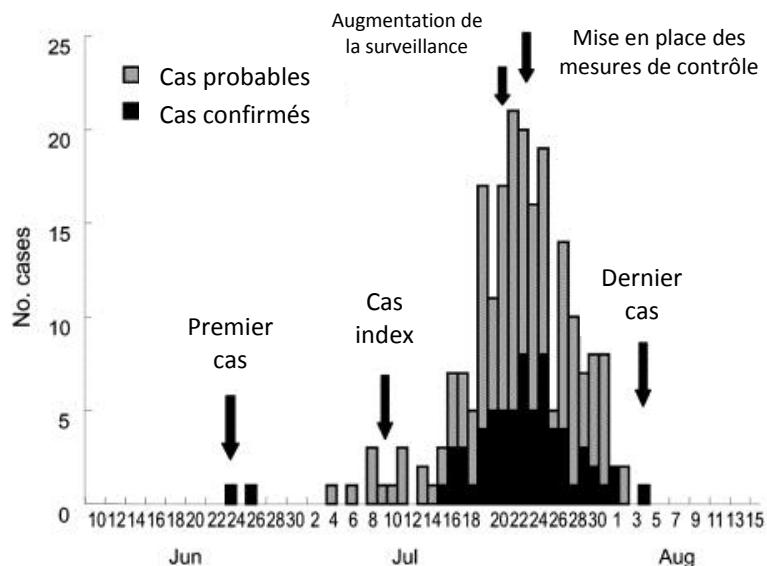
- En **1998** : une épidémie a eu lieu en Chine dans la Province de Jiangsu en juillet-août. Il y a eu 25 cas humains dont 14 décès, et plus de 80 000 porcs seraient morts de manière concomitante. Les cas humains étaient sporadiques et dispersés géographiquement (Normile, 2005 ; Tang *et al.*, 2006).

- En **2005** : entre début juillet et fin août, d'après le rapport officiel de l'Institut National du Contrôle et de la Prévention des Maladies basé à Pékin, un total de 215 cas dont 66 confirmés par un diagnostic de laboratoire et 149 cas probables ont eu lieu dans la province du Sichuan en Chine (certaines études rapportent 204 cas dont 38 décès où 198 agriculteurs, cinq bouchers, et un vétérinaire auraient été touchés (InVS, 2007b)) (voir figure 56). Les malades provenaient de 203 villages répartis dans 12 préfectures du Sichuan. Un seul cas a été identifié dans 194 des villages. Même si le taux de létalité était de 18% durant l'épidémie, celui-ci a atteint 63% chez les personnes qui ont développé un syndrome de choc toxique (SCT) (cf. *infra*) (Yu *et al.*, 2006 ; Gottschalk *et al.*, 2010).

La province du Sichuan est une des régions chinoise ayant la plus importante production porcine. Mi-juin 2005, une épidémie de *S. suis* aurait tué 647 cochons dans cette même région. Le pic de mortalité chez les porcs a eu lieu vers le 20 juin, avec environ 4 cochons morts par village affecté. *S. suis* aurait donc été à l'origine de 98% des décès observés chez les porcs durant cette période. Tous les cochons malades provenaient d'élevages familiaux et il y avait environ un porc malade par troupeau (Yu *et al.*, 2006 ; Gottschalk *et al.*, 2010).

Quatre cas (dont un décès) dans la province de Guangdong et treize cas (dont deux décès) à Hong Kong auraient également été rapportés cette année-là (InVS, 2007b).

Figure 56 : Diagramme montrant la chronologie d'apparition des 215 cas (confirmés ou probables) de streptococcie à *S. suis* dans le Sichuan en Chine lors de l'épidémie de 2005 (Yu *et al.*, 2006).



En Amérique du Nord, le premier cas humain de streptococcie à *S. suis* a été rapporté en 2006 (Angjelovski et Dovenski, 2013).

Au Vietnam, le nombre de cas humains ne cesse d'augmenter d'année en année. Cette bactérie serait responsable de 40% des cas de méningites bactériennes aiguës chez l'adulte à Hanoï et Ho Chi Minh ville et serait donc la cause la plus fréquente de méningite bactérienne aiguë chez l'adulte au Vietnam (Ho *et al.*, 2011).

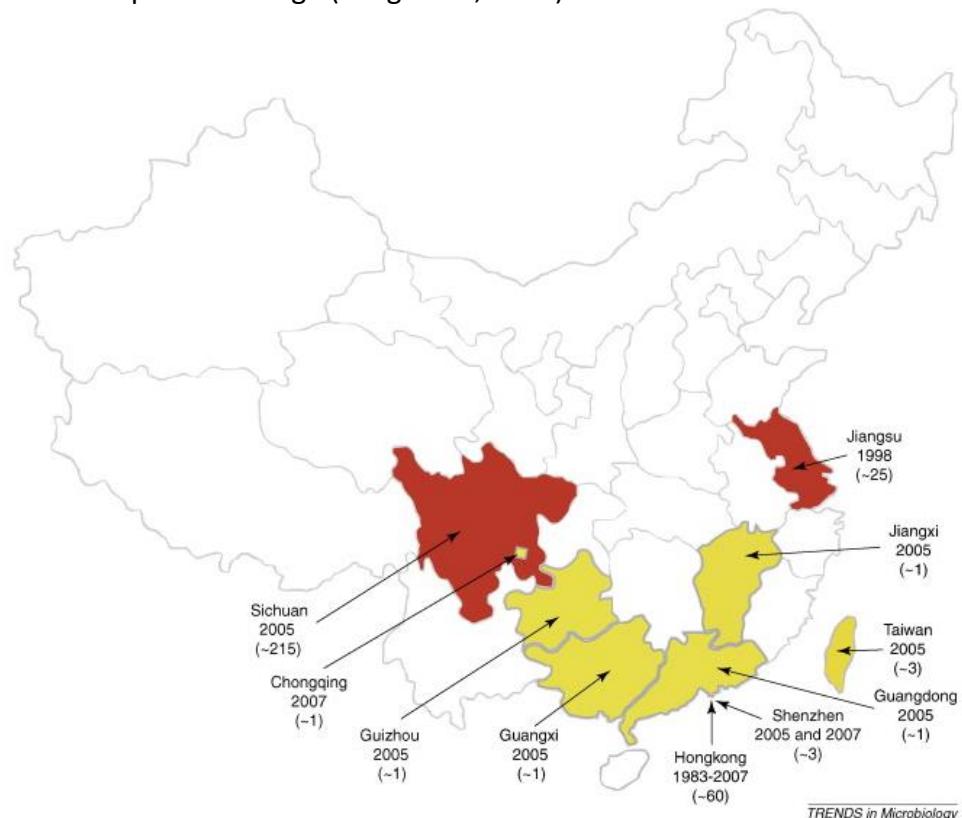
En Thaïlande, au moins 300 cas dus à *S. suis* ont été rapportés chez l'Homme au cours des dix dernières années. Même si une épidémie² à *S. suis* a été confirmée en mai 2007 dans la Province de Phayao (liée à la consommation de sang de porc cru), la plupart des cas surviennent de manière sporadique et la maladie touche surtout le nord du pays. Une incidence relativement basse de cas dus au sérotype 14 a également été rapportée dans cette région. Une étude rétrospective portant sur 165 cas de *S. suis* sérotype 2 survenus chez l'Homme entre janvier 2006 et août 2008 a été réalisée. Des 165 souches, 136 ont été isolées dans le nord de la Thaïlande (82,4%), 19 dans le centre (11,5%), 7 (4,2%) dans le nord-est et 3 (1,8%) dans l'est du pays. Aucune souche n'a donc été isolée dans le sud. 15 des patients sont décédés (taux de létalité de 9,5%) (Kerdsin *et al.*, 2011). *S. suis* est donc une cause fréquente de méningite et de septicémie en Thaïlande (InVS, 2007b).

À Hong-Kong, le premier cas humain a été décrit en 1983 et depuis, plus de 60 cas y ont été confirmés. Il y rarement des liens épidémiologiques entre les différents cas et la maladie y sévit donc plutôt de manière sporadique (Feng *et al.*, 2010) (voir figure 57). Cette bactérie serait l'une des principales causes de méningite à Hong Kong (InVS, 2007b).

Entre 2000 et 2011, 8 cas de *S. suis* ont été identifiés à Taïwan (Tsai *et al.*, 2012).

² Le terme est employé ici pour rendre compte de la forme évolutive de l'épisode infectieux. Il ne s'agit en revanche pas d'une épidémie vraie, dans la mesure où il n'y a pas de transmission interhumaine mais anadémique (cf. *infra*).

Figure 57 : Distribution des cas de *S. suis* en Chine entre 1983 et 2007, les deux épidémies majeures sont indiquées en rouge (Feng *et al.*, 2010).



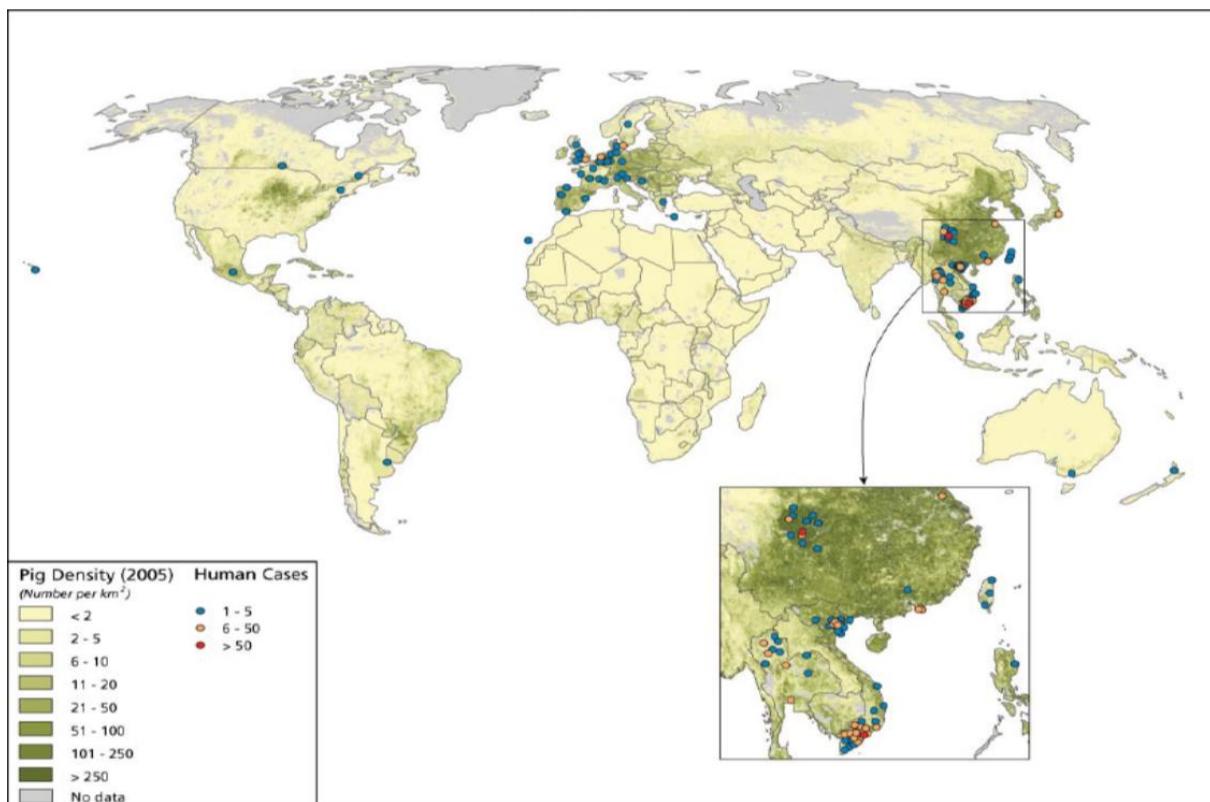
Aucune donnée épidémiologique n'a pu être trouvée concernant les autres pays asiatiques étudiés.

Le nombre de cas d'infections à *S. suis* a **considérablement augmenté** depuis le début des années soixante-dix et **surtout au cours des dix dernières années** (Wertheim *et al.*, 2012). En effet, en 2007, le nombre total de cas rapportés à travers le monde s'élevait à 409, alors qu'en 2009, ce nombre était passé à plus de 700 (voir tableau 22 et figure 58). De plus, **la plupart des cas récents ont eu lieu en Chine et en Asie du Sud-Est** (Angjelovski et Dovenski, 2013).

Tableau 22 : Nombre de cas de streptococcie à *S. suis* chez l'Homme à travers le monde avant 2006, jusqu'en 2008 et entre 2006 et 2008 (Angjelovski et Dovenski, 2013).

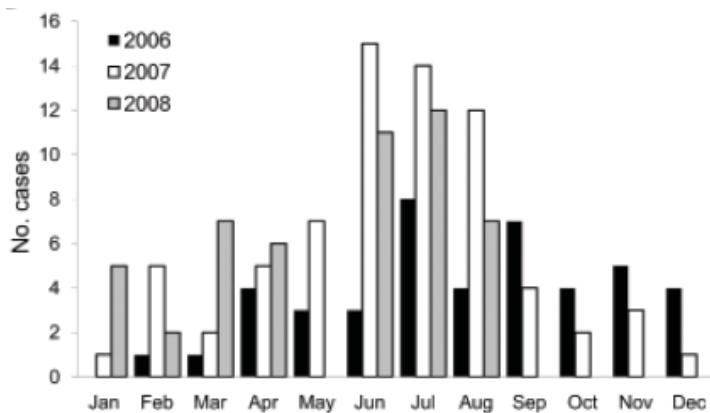
Pays	Nombre de cas avant 2006	Nombre de cas jusqu'en 2008	Cas rapportés entre 2006 et 2008
Chine	283	332	49
Vietnam	0	293	293
Thaïlande	47	118	71
Pays Bas	34	41	7
Royaume Uni	6	15	9
Allemagne	6	7	1
Espagne	6	6	0
France	5	7	2
Croatie	4	2	0
Danemark	3	12	9
Belgique	2	2	0
Japon	2	2	0
Italie	2	2	0
Etats Unis	1	1	0
Argentine	1	1	0
Autriche	1	1	0
Canada	1	1	0
Hongrie	1	1	0
Grèce	1	2	1
Nouvelle Zélande	1	1	0
Singapour	1	1	0
Suède	1	1	0
Total	407	849	442

Figure 58 : Nombre de cas humains à *S. suis* rapportés dans la littérature médicale jusqu'en 2010 (dernière mise à jour le 21/09/2010) et densité de la population porcine dans le monde en 2005 (Wertheim *et al.*, 2012).



Les infections humaines ont généralement lieu de manière sporadique, sans variation saisonnière. Cependant, il a été suggéré dans certains rapports que les infections à *S. suis* auraient tendance à se produire plus fréquemment durant la saison des pluies et les mois les plus chauds (Gottschalk *et al.*, 2010). En zone tropicale (Cambodge, Birmanie, Laos, Thaïlande, Vietnam, et Chine), un pic de transmission aurait ainsi lieu durant la saison des pluies entre mai et septembre et en zone équatoriale (Indonésie, Malaisie et Singapour), un pic de transmission serait observé entre octobre et avril (InVS, 2007b). Par exemple, la plupart des cas en Chine auraient lieu dans le sud du pays, durant l'été et l'automne, périodes caractérisées par un taux d'humidité élevé et une forte chaleur (Feng *et al.*, 2010). Une étude rétrospective réalisée en Thaïlande sur 165 cas de *S. suis* survenus chez l'Homme entre janvier 2006 et août 2008 a montré un pic d'incidence de la maladie pendant la saison des pluies, entre juin et août (voir figure 59). Un climat chaud et humide faciliterait la multiplication de *S. suis* dans les produits crus à base de viande porcine vendus dans les marchés et souvent conservés à température ambiante, ce qui augmenterait le risque d'infection chez l'Homme (Kerdsin *et al.*, 2011)

Figure 59 : Mois d'isolement de 165 souches de *S. suis* sérotype 2 isolées chez l'Homme en Thaïlande entre janvier 2006 et août 2008 (Kerdsin *et al.*, 2011).



B. Épidémiologie analytique

Il est essentiel de comprendre les modes de transmission d'une maladie et les facteurs de risque de l'infection, afin de développer des stratégies efficaces et adaptées pour en prévenir la propagation et la transmission.

1. Acteurs et modalités de la transmission

a. Réservoir de la bactérie

Le **porc et les suidés sauvages** sont le principal réservoir de *S. suis*. La grande majorité des animaux de ces espèces seraient porteurs asymptomatiques d'au moins un sérovar de *S. suis* au niveau des voies respiratoires supérieures ou des amygdales, et plus rarement des poumons, du tractus digestif ou du vagin (Haddad *et al.*, 2013). Les sangliers sauvages sont donc également une source majeure d'infection. La prévalence de *S. suis* sérotype 2 chez les sangliers en Allemagne (11%) est par exemple proche de celle observée chez les porcs (14%) (Gottschalk *et al.*, 2010).

b. Modes de transmission chez le porc

L'épidémiologie de l'infection par *S. suis* chez le porc est complexe. Cette bactérie fait partie de la flore normale mais peut parfois provoquer des infections pouvant être létales en particulier chez les porcelets sevrés. L'habitat naturel de *S. suis* chez le porc est l'appareil respiratoire supérieur, et plus particulièrement les amygdales et les cavités nasales, mais il peut également être retrouvé au niveau des poumons et des tractus génital et digestif.

Dans un élevage infecté, les porcelets seraient contaminés **très tôt** au cours de leur vie par leur mère (Gottschalk et Segura, 2000). *S. suis* serait en effet transféré des sécrétions vaginales de la truie à la cavité buccale ou dans les voies respiratoires des porcelets durant la mise-bas (Gottschalk et Segura, 2000), et coloniserait ensuite les amygdales et/ou l'appareil respiratoire supérieur peu de temps après la naissance (Higgins et Gottschalk, 2006 ; Papatsiros *et al.*, 2011). Les truies seraient fortement colonisées par *S. suis* au niveau vaginal, mais la bactérie serait également excrétée dans la salive, les sécrétions nasales et les

matières fécales. Les porcelets sont donc généralement contaminés durant la mise-bas, mais peuvent également s'infecter lors des contacts rapprochés avec les truies, leurs fèces et les structures environnantes (murs de l'enclos, sol...) (Haddad *et al.*, 2013).

Même si la plupart des porcelets sevrés sont porteurs de souches de *S. suis*, seul un petit nombre héberge des souches capables de provoquer l'infection après le sevrage (Higgins et Gottschalk, 2006 ; Papatsiros *et al.*, 2011). La majeure partie resteront des porteurs sains et ne développeront donc jamais la maladie (Gottschalk et Segura, 2000). Plusieurs sérotypes peuvent être retrouvés chez un même individu (Papatsiros *et al.*, 2011). Le regroupement et le mélange des porcelets lors du sevrage faciliteraient la transmission de l'infection entre les porcs (Ma *et al.*, 2009).

Il existe donc de **nombreux porteurs asymptomatiques** qui peuvent transmettre la bactérie à leurs congénères. La transmission entre les élevages a ainsi habituellement lieu par le mouvement d'un animal porteur sain et l'introduction d'un tel animal dans un troupeau non infecté peut entraîner l'apparition de la maladie chez les porcelets en post-sevrage et/ou en engrangement. La transmission de la bactérie se fait majoritairement par voie respiratoire chez le porc lors de l'introduction d'animaux porteurs sains (Papatsiros *et al.*, 2011).

Le porc et les suidés sauvages sont le principal réservoir de *S. suis*, et beaucoup d'entre eux sont des porteurs asymptomatiques de la bactérie.

c. Modes de transmission à l'Homme

La transmission à l'Homme peut s'effectuer de différentes façons. Elle peut se faire par le biais de **plaies** ou d'**abrasions** et **coupures** au niveau de la **peau** lors de contacts non protégés avec des porcs malades ou de la viande contaminée. De fait, la bactérie se transmet beaucoup par l'exposition percutanée aux liquides biologiques *via* des contacts directs lors de la manipulation de porcs ou de viande infectés. Dans certains pays asiatiques, la maladie touche par exemple un nombre significatif de femmes au foyer qui se contaminent probablement *via* des contacts directs avec de la viande de porc crue (Gottschalk *et al.*, 2010).

Elle peut également avoir lieu par la **consommation de viande contaminée crue ou insuffisamment cuite**. La voie orale serait donc la voie d'entrée la plus probable de la bactérie chez les personnes infectées qui n'ont eu aucun contact avec l'industrie porcine dans les pays asiatiques, comme Hong Kong, le Vietnam et la Thaïlande, où la consommation de viande de porc crue ou peu cuite est courante (Gottschalk *et al.*, 2010).

La transmission interhumaine n'a jamais été rapportée, mais certains cas cliniques ont été décrits chez l'Homme sans qu'un contact avec des porcs ou de la viande ait pu être objectivé. Les voies de transmission de la bactérie n'ont donc pas encore toutes été identifiées (Wertheim *et al.*, 2012). Il existerait également d'autres voies de contamination comme la voie respiratoire. En effet, la transmission de la bactérie à l'Homme *via* les aérosols issus des carcasses ne peut être exclue (Sriskandan et Slater, 2006). Des objets inanimés et les mouches (qui peuvent transporter le germe durant 2 à 5 jours et le transmettre d'un élevage à un autre) pourraient également être incriminés dans la transmission de la bactérie (Haddad *et al.*, 2013). De plus, il existe de nombreux marchés dans les pays asiatiques où l'on peut acheter de la viande de porc crue et des produits à base

de viande porcine, et l'on ne peut donc pas exclure une éventuelle contamination par exposition indirecte (Gottschalk *et al.*, 2010).

En conclusion, la **transmission de la bactérie à l'Homme** se fait majoritairement par **contact direct avec de la viande crue ou des porcs malades**, notamment *via* les **abrasions de la peau** et par la **consommation** de viande ou d'abats et de sang crus ou insuffisamment cuits.

d. Prévalence de *S. suis* dans la viande

Il a été montré par culture directe que plus de 6% des échantillons de viande de porc prélevés dans six marchés de Hong Kong étaient positifs pour la présence de *S. suis*. Le portage de la bactérie ne se limiterait donc pas aux amygdales, et la bactérie serait également présente chez le porc au niveau de la tête, du cou, de la langue, des intestins, des os et de la queue qui sont fréquemment vendus dans les marchés asiatiques et utilisés en cuisine (voir figure 60). Même s'il a été suggéré que l'essentiel de la viande (muscle) issue de cochons sains serait exempte de la bactérie, *S. suis* a été isolé dans de la viande de porc d'une chambre froide de la province de Jiangxi durant l'épidémie de 2005 en Chine. L'utilisation d'une technique plus sensible (PCR) a récemment permis de montrer que la prévalence de la bactérie dans les produits à base de viande porcine, y compris la viande, serait probablement beaucoup plus élevée qu'on ne le pense. Cependant, aucune personne n'a pour l'instant contracté la maladie en consommant de la viande de porc correctement cuite (Gottschalk *et al.*, 2010).

Figure 60 : Photographies montrant les morceaux de porc vendus dans des marchés au Vietnam dans la région de Sapa (on peut voir que l'intégralité du porc y est vendue et conservée à température ambiante) (Hurez et Minster, 2013 (haut) ; Pénin, 2014 (bas)).





e. Rôle éventuel des autres espèces animales

De nombreuses espèces animales peuvent également être infectées mais leur rôle dans la transmission à l'Homme est incertain (Wertheim *et al.*, 2012).

f. Particularités des deux épidémies chinoises

Durant **l'épidémie de 1998**, certains cas de contamination alimentaire par la consommation de viande de porc crue ont été rapportés et des foyers ont été concomitamment observés chez les porcs (Sriskandan et Slater, 2006 ; Normile, 2005 ; Tang *et al.*, 2006).

Dans la province du Sichuan, région touchée par le plus grand nombre de foyers à S. suis décrits jusqu'ici, il existe toujours de très nombreux élevages familiaux comportant seulement quelques animaux. La plupart des fermiers y abattent les animaux pour leur consommation personnelle. Durant **l'épidémie de 2005**, la plupart des personnes touchées étaient des fermiers d'élevages familiaux qui ont été exposés directement à l'infection pendant les étapes d'abattage de porcs malades ou de traitement des carcasses de porcs morts de causes inconnues ou abattus pour la consommation car ils étaient malades. La majorité des personnes infectées étaient donc des hommes adultes en bonne santé qui ont

été exposés à des cochons malades ou des porcs morts d'une cause non identifiée. Il est important de noter que l'épidémie humaine a fait suite à une importante mortalité porcine (Normile, 2005 ; Tang *et al.*, 2006 ; Yu *et al.*, 2006).

48% des victimes qui ont participé à l'abattage de porcs présentaient des blessures sur les mains ou les pieds au moment de l'abattage des animaux et/ou du traitement des carcasses. Le mode de transmission majeur de la maladie durant cette épidémie aurait donc consisté en une transmission transcutanée *via* les contacts des tissus et excréptions infectés avec les coupures et les plaies cutanées. Cette hypothèse est renforcée par le fait que, lors des processus d'abattage et de découpe des carcasses dans les élevages familiaux, les personnes portent rarement de gants ou d'autres équipements protecteurs (voir figure 61) (Normile, 2005 ; Tang *et al.*, 2006 ; Yu *et al.*, 2006).

Ce sont probablement des porcelets vendus aux élevages familiaux (1 à 3 par famille) et porteurs de *S. suis* qui ont été à l'origine de l'épidémie. Une souche pathogène se serait donc répandue via l'introduction de porcelets infectés dans les différents élevages avant de se propager au reste des animaux. Le fait qu'une unique souche ait été identifiée est grandement en faveur de cette hypothèse (Normile, 2005 ; Tang *et al.*, 2006 ; Yu *et al.*, 2006).

Les deux premiers malades en juin 2005, auraient été infectés après avoir dépecé une chèvre morte d'une cause inconnue. Aucune confirmation microbiologique n'a cependant été effectuée et pour l'instant aucun cas humain de *S. suis* n'a été rapporté à la suite d'une exposition à une chèvre malade, même si la bactérie a été isolée chez cette espèce. Dans les élevages familiaux, différents animaux sont souvent élevés ensemble, ce qui aurait permis une éventuelle transmission de l'infection entre les porcs et les chèvres. Le rôle des autres animaux domestiques dans le portage de la bactérie et leur potentiel à la transmettre à l'Homme doivent encore être établis (Normile, 2005 ; Tang *et al.*, 2006).

Aucune contamination *via* la consommation de viande issue des porcs abattus n'a été rapportée durant cette épidémie (Yu *et al.*, 2006).

La survenue d'épidémies en Chine serait donc liée à la **densité des populations humaine et porcine** et aux **conditions d'hygiène de l'élevage et de l'abattage des porcs** (InVS, 2007b).

Même si des épidémies ont été observées de manière concomitante chez le porc lors des deux épidémies chinoises, la manifestation clinique de l'infection chez le porc ne serait pas un prérequis au développement de l'infection chez les personnes en contact avec eux. En effet, les animaux porteurs sains peuvent également être une source majeure de l'infection (Gottschalk *et al.*, 2010).

Figure 61 : Photographie montrant l'abattage d'un porc sans aucun équipement protecteur dans un élevage familial au Vietnam dans la région de Sapa (Hurez et Minster, 2013).



2. Facteurs de risque de la maladie

a. Personnes les plus touchées

La transmission de la bactérie s'effectue majoritairement entre les porcs, avec cependant des transmissions occasionnelles à l'Homme. Chez l'Homme, il s'agit donc d'une **zoonose rare**, mais grave, **essentiellement professionnelle**.

Elle concerne surtout les personnes travaillant au contact de porcs malades ou de leur viande (éleveurs, vétérinaires, fermiers, personnel des élevages, personnes chargées du transport des porcs, bouchers, inspecteurs des viandes, personnel d'abattoir...) ainsi que les chasseurs de sangliers. Ces individus constituent donc une population à risque. Les individus immunodéprimés (par exemple ceux atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)) ou splénectomisés sembleraient également plus à risque de contracter la maladie (Wertheim *et al.*, 2012 ; Haddad *et al.*, 2013). Il est important de noter que les infections à *S. suis* sont très rares chez les enfants et que cette maladie toucherait donc majoritairement les adultes.

Il a été montré en Hollande que la probabilité de présenter une méningite à *S. suis* est 1500 fois plus élevée chez les éleveurs de porcs ou les employés d'abattoir (incidence annuelle d'infection d'environ 3/100 000) que chez les personnes ne travaillant pas dans la filière porcine (incidence annuelle d'infection d'environ 0,002/100 000). Il est intéressant de noter que ces chiffres sont différents en Asie, où l'incidence annuelle à Hong Kong chez les personnes exposées professionnellement est de 32/100 000, soit 350 fois plus élevée que celle de la population générale (0,09/100 000) et 30 fois plus élevée que celle du groupe homologue en Hollande. Cette différence moins importante pourrait être liée au fait que la population générale dans les pays asiatiques a plus de contacts avec de la viande de porc crue, et présente donc un risque d'infection plus élevé que le même groupe dans les pays européens et nord-américains (Gottschalk *et al.*, 2010).

Plusieurs études ont mis en évidence la présence de *S. suis* au niveau des amygdales de techniciens d'abattoirs en bonne santé. L'Homme pourrait donc également être un porteur sain de la bactérie et de nombreuses infections seraient en réalité asymptomatiques. Les infections humaines seraient donc probablement plus courantes qu'on ne le pense et une forte exposition à *S. suis* pourrait conduire à une colonisation des voies respiratoires supérieures par la bactérie sans pour autant entraîner de conséquences cliniques. La maladie se développerait alors seulement dans certains cas et plutôt lors de circonstances inhabituelles (baisse d'immunité, ...) (Gottschalk *et al.*, 2010).

b. Facteurs de risques de la maladie, particuliers à l'Asie

La grande majorité des cas cliniques récents à *S. suis* ont eu lieu en Asie (voir *supra*). Cela serait lié aux contacts plus rapprochés et fréquents des hommes avec les porcs (Gottschalk *et al.*, 2010) ainsi qu'à la très forte densité porcine, à l'absence de mesures de prévention de la contamination durant les étapes d'abattage (notamment dans les élevages familiaux où les cochons sont fréquemment abattus dans les jardins) et à la consommation et/ou la manipulation sans protection de viande insuffisamment cuite ou crue. De plus, il est pratique courante d'abattre et de consommer des animaux malades dans les pays d'Asie du Sud-Est (Tang *et al.*, 2006). Enfin, dans les campagnes et certains marchés de nombreux pays, les aliments sont souvent conservés à des températures ambiantes plutôt élevées qui favorisent la multiplication bactérienne et aboutissent à des taux de bactéries importants dans la viande (voir figure 62) (Hoa *et al.*, 2011). Des températures élevées et un climat humide favoriseraient en effet la multiplication de *S. suis* (Ma *et al.*, 2009). Les pratiques d'élevage et les traditions alimentaires joueraient donc un rôle important dans la transmission de cet agent pathogène à un niveau élevé en Asie (Angjelovski et Dovenski, 2013).

Figure 62 : Photographie montrant une femme vendant de la viande de porc crue dans une rue de Hanoï au Vietnam (Di Francesco-Isart, avril 2014) (haut) et photographie d'une boucherie à Manille aux Philippines, où la viande est conservée sur des étalages non réfrigérés (Mouton, 2014) (bas).



Durant l'épidémie de 2005, Les facteurs de risques majeurs de la maladie étaient l'abattage d'un porc malade ou la manipulation d'une carcasse de porc mort d'une cause inconnue (Papatsiros *et al.*, 2011).

Une enquête cas-témoins a été réalisée à l'Hôpital des Maladies Tropicales dans le sud du Vietnam entre mai 2006 et juin 2009. Dans cette étude, trois témoins appropriés mais non appariés choisis parmi les patients hospitalisés dans le même hôpital pour une autre cause que *S. suis* et trois témoins choisis parmi les personnes résidant dans la même commune et appariés selon plusieurs critères comme l'âge, le sexe, le lieu de résidence ..., ont été attribués à chaque malade (les patients étaient inclus dans l'étude lorsque l'infection par *S. suis* était confirmée) (voir tableau 23). 101 cas de méningite à *S. suis*, 303 témoins hospitalisés et 300 témoins communautaires ont ainsi été recrutés (Ho *et al*, 2011).

Tableau 23 : Critères d'inclusion et d'exclusion des cas et des témoins dans l'enquête (Ho *et al*, 2011).

Groupe	Critères d'inclusion
Cas	âgés d'au moins 15 ans, méningite ou sepsis à <i>S. suis</i> confirmé par culture sanguine, culture de LCR ou RT-PCR sur LCR et admis à l'Hôpital des Maladies Tropicales dans l'unité des maladies du SNC.
Témoins hospitalisés	âgés d'au moins 15 ans, personnes présentant une méningite bactérienne (autre que <i>S. suis</i>), éosinophilique, cryptococcique, virale, la malaria ou une encéphalite virale confirmées (résultats positifs de PCR ou sérologie sur LCR pour les encéphalites et méningites virales) et admises à l'Hôpital des Maladies Tropicales dans l'unité des maladies du SNC.
Témoins communautaires	a vécu dans la même commune que le cas pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion du cas dans l'étude, et apparié selon l'âge avec tranches d'âge de 10 ans.
Critères d'exclusion	positivité pour le VIH, transféré dans un autre hôpital moins de 7 jours après l'admission, absence de consentement, historique récent de méningite bactérienne (moins de 1 an avant l'admission) et niveau de conscience normal non retrouvé au bout de 14 jours post-admission.

Les facteurs de risque potentiels ont été déterminés grâce à des questionnaires standardisés (voir tableau 24) (Ho *et al*, 2011).

Tableau 24 : Définition des différents facteurs de risque étudiés (Ho et al, 2011).

Facteur de risque	Définition
Exposition professionnelle aux porcs	au moins l'une des professions suivantes exercée : boucher, éleveur/porcher, abatteur, transporteur de viande, vétérinaire, transformation des viandes, cuisinier
Contacts avec des cochons ou de la viande de porc	au moins l'un des contacts suivants : lavage des porcs, nourrissage, nettoyage des porcheries, abattage des porcs, visite d'une porcherie au cours des deux dernières semaines et préparation ou manipulation de sang ou d'organes de porcs
Consommation de plats à « haut risque »	l'enquête s'est concentrée sur les potentiels plats à « haut risque » fréquemment consommés au Vietnam qui incluent le sang de porc, les amygdales, la langue, l'estomac, les intestins et l'utérus et qui sont traditionnellement consommés peu cuits ou crus ainsi que les plats comportant de la viande de porc crue ou insuffisamment cuite
Lésions cutanées	des infirmières ont recherché la présence de lésions cutanées définies comme des lésions avec rupture de l'intégrité de la peau sur les avant-bras, les mains et les pieds
Présence de maladies sous-jacentes	alcoolisme, diabète sucré ou splénectomie
Alcoolisme	personne consommant plus de 1500 mL de bière ou 250 mL de vin par jour au moins 5 jours/semaine
Exposition aux porcs à la maison	élevage de cochons à la maison, dans les arrière-cours quel que soit leur nombre

Les patients étaient surtout des hommes (82%) vivant en zone rurale. 21% des malades exerçaient un métier impliquant des contacts avec des porcs, 46% rapportaient une exposition autre que professionnelle à des porcs et 48% rapportaient avoir consommé un plat à « haut risque » dans les deux semaines précédent l'infection. Des lésions cutanées étaient décrites chez 33% (33/101) des malades infectés par *S. suis*, 6% (18/303) des témoins hospitalisés et 4% (11/300) des témoins communautaires. Elles étaient le plus souvent rapportées chez les cuisiniers, les travailleurs d'abattoirs et les femmes au foyer impliqués dans la transformation et la manipulation de viande crue. Cependant, la présence de lésions cutanées est difficile à évaluer, car très subjective, les lésions pouvant être très petites ou au contraire importantes, profondes ou superficielles, ... (Ho et al, 2011).

À l'issue de l'analyse statistique multivariée (voir tableau 25), les **facteurs de risque** de l'infection identifiés comprenaient **l'exposition à des porcs ou de la viande de porc en présence de lésions cutanées dans les deux semaines précédent la maladie** ($OR_1 = 7,48$; 95%CI = [1,97-28,44] et $OR_2 = 15,96$; 95%CI = [2,97-85,72]), **l'exercice d'une profession liée aux porcs** ($OR_1 = 3,84$; 95%CI = [1,15-4,28] et $OR_2 = 5,52$; 95%CI = [1,49-20,39]) et **la consommation de plats à « haut risque » dans les deux semaines précédent la maladie** ($OR_1 = 2,22$; 95%CI = [1,32-11,28] et $OR_2 = 4,44$; 95%CI = [2,15-9,15]) (Ho et al, 2011).

Tableau 25 : Résultats de l'analyse statistique multivariée des facteurs de risque d'infection par *S. suis* (Ho *et al*, 2011).

Exposition	Cas <i>versus</i> témoins hospitalisés		Cas <i>versus</i> témoins communautaires	
	OR (Intervalle de confiance 95%)	p	OR (Intervalle de confiance 95%)	p
Exposition professionnelle à des porcs	3,84 (1,32-11,11)	0,013	5,52 (1,49-20,39)	0,010
Diabète sucré	1,10 (0,17-7,31)	0,918	4,11 (0,78-21,68)	0,095
Alcoolisme	1,02 (0,38-2,73)	0,969	0,72 (0,24-2,14)	0,553
Elevage de porcs à la maison	1,02 (0,39-2,69)	0,965	0,83 (0,34-2,03)	0,681
Exposition à des porcs ou à du porc au cours des 2 semaines précédant la maladie en présence de lésions cutanées	7,48 (1,97-28,44)	0,003	15,96 (2,97-85,72)	0,001
Exposition à des porcs ou à du porc au cours des 2 semaines précédant la maladie en l'absence de lésions cutanées	2,15 (0,88-5,24)	0,092	1,14 (0,49-2,69)	0,757
Consommation d'un plat « à haut risque » au cours des deux semaines précédant la maladie	2,22 (1,15-4,28)	0,017	4,44 (2,15-9,15)	<0,001

Cette étude est la plus grande étude épidémiologique réalisée sur *S. suis* jusqu'à maintenant et a permis d'identifier certains facteurs de risque importants associés aux méningites bactériennes à *S. suis* (Ho *et al*, 2011).

Dans les études réalisées antérieurement à partir d'échantillons plus petits, les facteurs de risque de la maladie identifiés comprenaient majoritairement l'exposition professionnelle aux porcs, avec notamment l'exercice d'une des professions suivantes : travailleur d'abattoir porcin, boucher, personnes travaillant dans une porcherie ou impliquées dans le transport des porcs et personnes travaillant dans les usines de transformation des viandes. Une étude antérieure a ainsi montré que 59/226 (26%) des personnes atteintes d'une méningite autre que *S. suis* contre 46/78 (59%) des personnes présentant une méningite à *S. suis* rapportaient une exposition à des porcs ($p = 0,14 \times 10^{-6}$; OR=2,27). Au Vietnam, en Europe et dans de nombreux autres pays d'Asie, les personnes exerçant un métier lié aux porcs sont donc particulièrement vulnérables. On a en outre démontré lors d'une épidémie de *S. suis* en Thaïlande associée à la consommation de sang de porc frais que les habitudes alimentaires constituent également un facteur de risque majeur de la maladie (Ho *et al*, 2011).

III. Aspects cliniques de la maladie

A. Différentes formes de la maladie et symptômes observés

1. Chez le porc

L'infection est le plus **souvent asymptomatique** chez le porc. Les porteurs sains hébergent pour la plupart la bactérie au niveau de leur appareil respiratoire supérieur et/ou de leurs amygdales. Le développement de symptômes dépendrait de plusieurs facteurs comme le sérotype (le sérotype 2 étant le plus souvent incriminé), la virulence de la souche, l'âge des porcs, le stress, les changements brusques de température, une ventilation défectueuse, des mauvaises conditions d'élevage (manque d'hygiène notamment), ou encore le regroupement d'animaux de différentes sources. Les signes cliniques peuvent de plus varier en fonction de l'élevage. La présence d'infections concomitantes, notamment par le SDRP, augmenterait significativement le taux de morbidité et de mortalité chez les porcelets (Gottschalk *et al.*, 2001 ; Papatsiros *et al.*, 2011 ; Wertheim *et al.*, 2012).

Les infections symptomatiques concernent surtout les **jeunes porcelets** de 6 à 10 semaines et dans une moindre mesure les porcelets en engrangement (Wertheim *et al.*, 2012).

La manifestation clinique la plus fréquente est la **méningite** et celle-ci permet d'orienter le diagnostic, mais d'autres manifestations comme des septicémies, des endocardites, des pneumonies, des arthrites, des avortements et des abcès ont également été décrites. Le premier symptôme observé est souvent une hyperthermie qui peut apparaître initialement seule, sans aucun autre signe. Une hyperthermie oscillante, une inappétence, une forte fatigue et des boiteries changeantes peuvent ensuite être observées. Des signes nerveux plus ou moins marqués peuvent apparaître dans les cas de méningite comme une incoordination, des tremblements, des positions inhabituelles, une instabilité, un opisthotonus, un nystagmus, des convulsions, des paralysies et parfois même une cécité (Gottschalk *et al.*, 2001 ; Papatsiros *et al.*, 2011).

L'endocardite est également une manifestation clinique fréquente, surtout chez les porcelets en engrangement et s'accompagne de morts subites et de différents degrés de dyspnée, cyanose et dépérissement (Gottschalk *et al.*, 2001 ; Papatsiros *et al.*, 2011).

Les septicémies, arthrites (surtout observées chez les jeunes porcelets) et pneumonies ou bronchopneumonies sont des formes moins fréquentes. Enfin, des rhinites, des vaginites et des avortements ont également été décrits (Gottschalk *et al.*, 2001 ; Papatsiros *et al.*, 2011).

La mortalité peut atteindre 20% des animaux touchés en l'absence de traitement et il existe des formes suraiguës avec une mort subite sans signes cliniques prémonitoires (Gottschalk *et al.*, 2010). Les infections symptomatiques sont donc plus rarement observées chez les porcelets sous la mère, mais des cas sporadiques de polyarthrite et de méningite subaiguë sont parfois décrits dans cette classe d'âge (Papatsiros *et al.*, 2011 ; Haddad *et al.*, 2013).

Pour des raisons qui demeurent encore inconnues, les adultes ne sont pas touchés par cette maladie, mais peuvent être porteurs asymptomatiques de la bactérie. Ainsi, la

prévalence de l'infection ne peut être établie par la seule présence de signes cliniques dans un élevage (Sriskandan et Slater, 2006).

La clinique ne permet pas d'incriminer un sérotype plutôt qu'un autre, même si des associations préférentielles ont pu être mises en évidence dans certains cas et il est par ailleurs possible d'isoler de multiples sérotypes différents chez les animaux malades d'un même troupeau (Gottschalk et Segura, 2000).

L'infection est le plus **souvent asymptomatique** chez le porc. Les infections symptomatiques concernent surtout les **jeunes porcelets**. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont alors les **méningites**, les **septicémies** et les **endocardites**.

2. Chez les autres espèces animales

S. suis est de plus en plus fréquemment isolé chez d'autres espèces animales (notamment mammifères et oiseaux) qui sont le plus souvent infectées de façon asymptomatique. Des cas symptomatiques ont cependant été décrits chez plusieurs espèces. Par exemple, un chien qui avait mangé de la viande de porc crue est mort subitement sans avoir développé de signes cliniques, et *S. suis* a été isolé au niveau de son foie et de son cerveau. *S. suis* a également été isolé lors de l'avortement d'une vache qui avait été transportée dans un camion non désinfecté servant habituellement à transporter des porcs. Des cas de méningite, d'arthrite, de pleurésie, de broncho-pneumonie, de pneumonie, d'abcès pulmonaires, de péritonite et de septicémie auraient aussi été décrits chez les bovins. *S. suis* aurait été isolé dans deux cas de septicémie chez des oiseaux. Chez les chevaux, diverses manifestations ont été rapportées lors d'infections à *S. suis*, comme des méningites, des infections des poches gutturales, des arthrites, des ostéomyélites, des pneumonies et des pleurésies. Des contacts directs ou indirects avec des porcs ne sont pas toujours requis. Par exemple, *S. suis* a été isolé chez un chat malade décédé qui n'avait eu aucun contact avec des porcs ou de la viande. Des cas de pneumonie et de dermite dus à *S. suis* auraient également été rapportés chez le chat. Enfin, *S. suis* ferait partie de la flore intestinale normale de certains ruminants (Gottschalk *et al.*, 2010 ; Haddad *et al.*, 2013).

De nombreuses espèces pourraient ainsi être sources de l'infection, et l'épidémiologie de la maladie serait en réalité beaucoup plus complexe qu'on ne le pense (Gottschalk *et al.*, 2010 ; Haddad *et al.*, 2013).

3. Chez l'Homme

La plupart des cas d'infection humaine seraient asymptomatiques, comme chez les animaux. Ainsi, les personnes contaminées pourraient héberger la bactérie au niveau de leurs amygdales. Une étude effectuée en Nouvelle Zélande a montré que 9 % des éleveurs de bovins, 10 % des vétérinaires inspecteurs et 21 % des éleveurs de porcs testés étaient séropositifs. Le portage asymptomatique concernerait donc 10-20% des professionnels de la filière (Haddad *et al.*, 2013).

Cependant, surtout avec certains sérotypes et notamment le sérotype 2, des formes graves peuvent apparaître. Le plus souvent, elles se manifestent par **des méningites et/ou des septicémies**. Les septicémies peuvent parfois être accompagnées d'une évolution fatale en quelques heures (Haddad *et al.*, 2013). Des endocardites, péritonites, rhabdomyolyses,

arthrites, spondylodiscites, gastro-entérites, pneumonies et uvéites ont également été rapportées, mais plus rarement et des **SCT** sont décrits depuis l'épidémie chinoise de 1998 (Gottschalk *et al.*, 2010).

La durée d'incubation varie de quelques heures à 2-3 jours (Gottschalk *et al.*, 2010). Les signes cliniques les plus couramment observés sont une hyperthermie et des symptômes de méningite (maux de tête, vomissements, raideur au niveau du cou, intolérance à la lumière et diminution du niveau de conscience) (Wertheim *et al.*, 2012).

Il a été suggéré dans plusieurs études que l'alcoolisme et la splénectomie seraient d'importants facteurs prédisposant au développement d'une forme grave lors d'une infection à *S. suis*. En effet, le taux de létalité chez les personnes splénectomisées est de 80%. De nombreux rapports indiquent cependant que la majorité des malades sont des personnes en bonne santé sans aucun facteur prédisposant pouvant entraîner une immunodépression (Gottschalk *et al.*, 2010).

Une des séquelles typiques de cette infection est l'atteinte du huitième nerf crânien, qui se produit très tôt dans le cours de la maladie et qui se traduit par une surdité et/ou des dysfonctionnements vestibulaires caractérisés notamment par des pertes d'équilibre et une incoordination des mouvements volontaires (ataxie) (Gottschalk *et al.*, 2001). Les surdités séquellaires sont donc une des caractéristiques les plus frappantes de l'infection à *S. suis*. En effet, leur incidence est plus élevée que celle enregistrée à la suite des méningites causées par d'autres bactéries, comme *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* et peut atteindre 50% en Europe et près de 73% en Asie. La raison de cette observation demeure inconnue. La surdité (unilatérale ou bilatérale) touche surtout la partie haute du spectre audible et est fréquemment associée à des vertiges. Son évolution varie selon les cas : l'audition s'améliore au cours du temps chez certains patients, mais pas chez d'autres. Cependant, celle-ci est généralement permanente. Aucune surdité n'a été rapportée chez les personnes ne développant pas de méningite (Gottschalk *et al.*, 2010).

Le taux de létalité varie selon les formes cliniques et la gravité des symptômes. À titre d'exemple, durant l'épidémie de 1998, 13 des 16 patients qui avaient développé des signes de **SCT** sont décédés contre seulement 1 des 9 patients ayant présenté une méningite (Normile 2005 ; Tang *et al.*, 2006).

Durant l'épidémie de 2005, il y a eu trois catégories différentes de manifestations cliniques de la maladie : 24% des malades ont présenté une septicémie caractérisée par une hyperthermie élevée, des frissons, des maux de tête, des vertiges, des malaises, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Certains patients atteints de formes très graves sont tombés dans le coma. 48% des malades ont présenté une méningite caractérisée par des maux de tête, une raideur au niveau du cou, et d'autres signes de méningite aiguë. Certains patients ayant développé une méningite ont également présenté un coma et une coagulation intravasculaire disséminée. Enfin, 28% des patients ont présenté un **SCT**. Le taux de létalité était de 62% (38/61) chez les personnes ayant développé un **SCT** alors qu'il n'était que de 0,6% (1/154) chez les patients atteints des autres formes de la maladie (Yu *et al.*, 2006).

Peut-on réellement parler de syndrome de choc toxique streptococcique (SCTS) dans le cas des SCT causés par *S. suis* ?

Le SCTS est un syndrome bien défini habituellement associé à des streptocoques du groupe A, et notamment à *Streptococcus pyogenes*. Les SCT et les SCTS sont habituellement médiés par des toxines et la plupart du temps associés à des superantigènes. Les interactions entre le fibrinogène et la protéine M (un des constituants de la paroi bactérienne de *S. pyogenes*) ainsi que l'activation du système de coagulation interviendreraient également dans certains cas de SCTS (Gottschalk *et al.*, 2010).

Cependant, dans le cas de *S. suis*, comme aucun superantigène n'est produit par la bactérie, le terme de syndrome similaire au SCTS, faisant référence à une situation clinique présentant de nombreuses caractéristiques communes avec le SCTS, serait plus adapté. De plus, le choc septique, qui est un syndrome particulièrement létal de choc cardiovasculaire avec une atteinte progressive du foie, des reins et des poumons, peut également présenter des caractéristiques cliniques semblables à celles observées lors des SCT qui seraient en réalité une forme particulière de choc septique (Tang *et al.*, 2006 ; Gottschalk *et al.*, 2010).

Caractéristiques cliniques du SCT :

Le diagnostic de SCT est posé si les patients présentent une forte fièvre d'apparition aiguë, une hypotension et deux ou plus des manifestations suivantes : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire aiguë, CIVD et nécrose considérable des tissus (voir tableau 26). Les patients qui développent un SCT ont plus de risques de présenter des manifestations comme un érythème pâlissant au niveau des parties distales des membres, des pétéchies et des hémorragies sous-cutanées, une cyanose périphérique, une thrombocytopénie et des profils de coagulation anormaux caractéristiques d'un purpura fulminans (voir figure 63) (Ye *et al.*, 2009).

Durant l'épidémie de 2005, les patients avec un SCT ont présenté une durée d'incubation plus courte et une plus grande fréquence de troubles gastro-intestinaux, de comas, de pétéchies et d'ecchymoses que les autres malades. L'autopsie de 4 patients morts de SCT a révélé une CIVD et une atteinte multisystémique (reins, glandes surrénales, poumons, foie, pancréas et cœur) (Yu *et al.*, 2006).

Tableau 26 : Symptômes observés chez 81 malades ayant présenté un SCT (Lun *et al.*, 2007)

Symptôme	Nombre de cas (%)
Hyperthermie	81 (100%)
Coagulation intravasculaire disséminée	75 (93%)
Hémorragies sous-cutanées	75 (93%)
Insuffisance rénale aigue	66 (82%)
Frissons	64 (79%)
Vomissements	54 (67%)
Insuffisance hépatique	51 (63%)
Diarrhée	42 (52%)
Maux de tête	40 (49%)

Figure 63 : Purpura étendu au niveau de la jambe d'une personne présentant un SCT (Yu et al., 2006).



La plupart des infections humaines seraient **asymptomatiques**. Les formes symptomatiques se manifestent le plus souvent par **des méningites et/ou des septicémies**, et plus rarement par des **SCT** qui sont décrits depuis l'épidémie chinoise de 1998.

B. Pathogénie de l'infection

Toutes les études sur les facteurs de virulence, la pathogénie et les mécanismes de protection vis-à-vis de l'infection ont été réalisées avec des souches appartenant au sérotype 2. L'extrapolation de ces études aux autres sérotypes doit donc être faite avec prudence.

1. Facteurs de virulence potentiels

Des études ont montré que la **CPS** est indispensable à la virulence des souches, mais la plupart des souches avirulentes sont également encapsulées. Cela montre bien que d'autres facteurs de virulence interviennent. Des composants de la membrane bactérienne seraient exposés à la surface de la bactérie, même en présence de la CPS, et joueraient un rôle important dans la libération par l'hôte de cytokines proinflammatoires (Gottschalk et al., 2010). Différentes protéines extracellulaires ou associées à la membrane cellulaire pourraient également être des facteurs de virulence potentiels mais leur rôle précis dans la pathogénie ou la virulence de *S. suis* n'a pas encore été établi (Papatsiros et al., 2011).

De nombreuses protéines avec un motif LPXTG (Leu-Pro-any-Thr-Gly) pourraient être des facteurs de virulence potentiels, comme la protéine MRP, les sortases, la protéine SAO (surface protein 1) et la protéine OFS (opacity-factor). Cependant, les mécanismes par lesquels ces protéines influencerait la virulence d'une souche spécifique demeurent inconnus. Différentes enzymes pourraient également jouer un rôle dans la virulence de la bactérie, comme l'arginine déiminase, une ADNase, une hyaluronidase et une glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase. Parmi les molécules sécrétées par la bactérie qui interviendraient dans la pathogénie de l'infection, la plus importante est la suilsine. C'est une hémolysine qui entraîne la formation de pores transmembranaires. Cette molécule est en effet toxique pour de nombreux types cellulaires et interfère avec la phagocytose et la

mort cellulaire médiées par le complément. Il est important de préciser que la plupart des facteurs de virulence potentiels mentionnés ci-dessus soit ne sont pas essentiels individuellement pour la virulence, soit sont retrouvés à la fois chez des souches virulentes et avirulentes, soit n'ont pas pu être correctement étudiés car des mutants *knock-out* n'étaient pas disponibles (Gottschalk *et al.*, 2010).

Même s'il a été montré que des mutants isogéniques ne produisant pas soit les protéines MRP et EF soit la suilysine sont aussi virulents chez les porcs que leurs souches parentales respectives, il existe une association positive entre la présence de ces protéines et la virulence des souches bactériennes dans certains pays européens et asiatiques. De plus, aucune souche avirulente synthétisant à la fois les protéines MRP et EF ainsi que la suilysine n'a pour l'instant été identifiée. Cependant l'absence d'une ou plusieurs de ces protéines n'est pas nécessairement associée à une absence de virulence. En effet, certaines souches asiatiques et européennes, ainsi que la plupart des souches nord-américaines ne synthétisent pas ces facteurs. La majorité des souches porcines isolées en Amérique du Nord, et toutes les souches de sérotype 2 isolées chez l'Homme au Canada sont négatives pour la synthèse de l'EF, de la MRP et de la suilysine (Gottschalk *et al.*, 2010).

Au bilan, aucun des facteurs de virulence proposés n'a pour l'instant été directement impliqué dans la virulence de *S. suis* (Papatsiros *et al.*, 2011).

2. Voie d'entrée de la bactérie, dissémination dans l'organisme et survie dans le courant sanguin

La bactérie est capable de diffuser dans l'organisme à partir du nasopharynx. Les amygdales sont en effet des portes d'entrée probables de la bactérie qui disséminerait ensuite par les courants sanguins et lymphatiques. Les mécanismes de passage de la barrière muqueuse demeurent encore mal compris. Les souches synthétisant la suilysine (Hem+) sont cytotoxiques pour les cellules épithéliales. Les souches de *S. suis* Hem+ peuvent donc utiliser l'invasion et la lyse cellulaire pour passer l'épithélium muqueux. Les souches ne synthétisant pas la suilysine (Hem-) ne sont pas toxiques pour les cellules épithéliales. La prise en charge des bactéries par les macrophages aurait lieu directement au niveau des amygdales ou une fois que les bactéries sont passées dans la circulation sanguine (Gottschalk et Segura, 2000).

Même si un certain niveau de phagocytose est observé (le nombre de monocytes renfermant des bactéries serait d'environ 2%), la plupart des bactéries demeurent extracellulaires. La survie de *S. suis* dans le courant sanguin serait facilitée par la CPS qui entrave efficacement la phagocytose et les bactéries extracellulaires pourraient donc voyager de manière libre dans le sang. L'acide sialique localisé en position terminale serait responsable, au moins en partie, des propriétés anti-phagocytaires de la CPS. Enfin, un taux relativement élevé de bactéries adhérentes à la surface des cellules phagocytaires mais non phagocytées a récemment été mis en évidence. Un grand nombre de bactéries pourraient donc être transportées en étant attachées à la surface des macrophages et seraient ainsi responsables de la bactériémie persistante et de la dissémination de l'infection (Gottschalk et Segura, 2000).

3. Passage de la BHE, invasion du SNC et pathogénie au niveau du SNC

Il a été suggéré par le passé que les bactéries seraient prises en charge par les monocytes, survivraient à l'intérieur de ces cellules et envahiraient ensuite le SNC *via* le mécanisme du « cheval de Troie ». Mais, des études récentes montrent que les bactéries sont en réalité extracellulaires, soit sous forme libre, soit adhérentes à la surface des monocytes. En effet, les cellules phagocytaires sont incapables de phagocytter efficacement les bactéries encapsulées en l'absence d'anticorps opsonisants. De plus, la suilsine interviendrait également dans la protection des bactéries contre la phagocytose médiée par le complément. *S. suis* peut donc être considéré comme un pathogène systémique extracellulaire (Gottschalk *et al.*, 2010).

Lorsque *S. suis* n'entraîne pas de septicémie aiguë fatale, les bactéries sont capables d'atteindre le SNC *via* des mécanismes qui n'ont été pour l'instant que partiellement élucidés. Ceux-ci incluent l'adhérence, avec ou sans toxicité, et l'invasion des cellules de l'endothélium vasculaire de la microcirculation du cerveau. Les cellules endothéliales de la microcirculation du cerveau et les cellules épithéliales du plexus choroïde (CEPC) constituent la base de la BHE. *S. suis* affecte la fonction et l'intégrité des CEPC chez le porc. Même si l'apoptose est impliquée dans le processus de mort des CEPC, la nécrose cellulaire semble être le mécanisme prédominant. *S. suis* entraîne également un réarrangement massif des protéines des jonctions serrées (ZO-1, occludine et claudine-1) et une perte de l'actine au pôle apical des cellules. Ces mécanismes, associés à d'autres mécanismes encore inconnus, faciliteraient l'invasion du SNC (Gottschalk *et al.*, 2010). Il a été montré que la suilsine endommage les cellules endothéliales de la microcirculation du cerveau, ce qui contribuerait à augmenter la perméabilité de la BHE (Gottschalk et Segura, 2000).

Des études récentes ont montré que *S. suis* induit la libération de plusieurs cytokines proinflammatoires et de chémokines, comme le TNF α , l'IL-6, l'IL-1, l'IL-8 et le MCP1. *S. suis* stimule en effet la production de taux significatifs de cytokines proinflammatoires par les cellules endothéliales de la microcirculation du cerveau, mais leur rôle éventuel dans l'augmentation de la perméabilité de la BHE ou dans l'entrée des bactéries dans le SNC n'a pas encore été établi (Gottschalk et Segura, 2000).

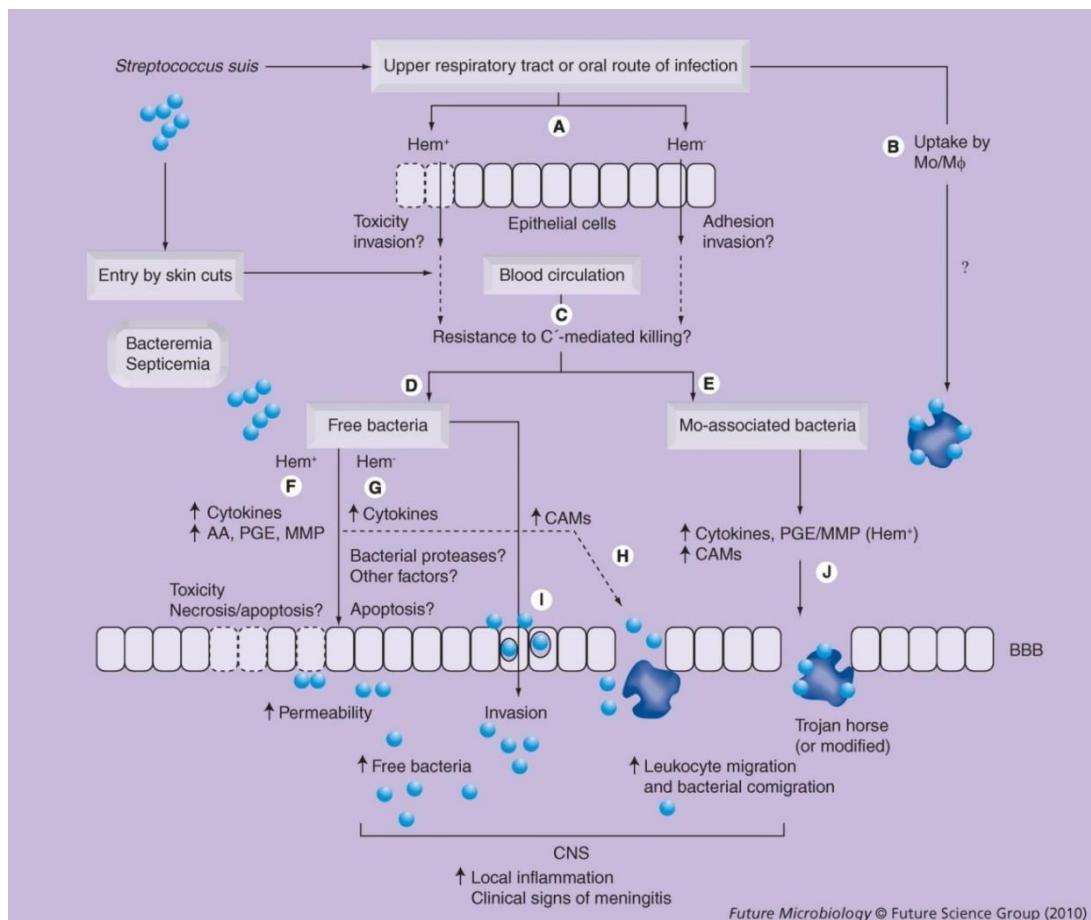
Les méningites bactériennes aiguës sont caractérisées par une migration massive de leucocytes dans l'espace sub-arachnoïdien. Le LCR contient habituellement 1-5 leucocytes/ μ L, mais plus de 10^5 leucocytes/ μ L peuvent y être retrouvés durant la phase aiguë des méningites. Le mécanisme exact de régulation de la migration des leucocytes à travers les cellules endothéliales reliées entre elles par des jonctions serrées n'est pas très bien connu. La production locale de cytokines proinflammatoires par les cellules endothéliales, les cellules microgliales et les leucocytes semble intervenir. Certaines cytokines et chémokines (surtout le TNF α , l'IL-1 et l'IL-8) régulent en effet positivement l'expression de molécules d'adhésion cellulaire (MAC) comme les sélectines et les intégrines, qui permettent la migration trans-endothéliale des leucocytes. Les bactéries libres dans la circulation sanguine peuvent directement ou indirectement, *via* la libération locale de cytokines stimuler l'expression de ces MAC et donc la migration de leucocytes non infectés à travers la BHE. Dans ce cas, les leucocytes ouvriront la voie pour que les bactéries puissent à leur tour traverser la BHE. L'invasion du SNC met donc en jeu une synergie entre les bactéries libres et les bactéries associées aux cellules (Gottschalk et Segura, 2000).

La manifestation clinique de l'infection varie d'une simple bactériémie asymptomatique à une atteinte systémique fulminante, avec parfois un choc septique ressemblant à celui provoqué par les bactéries à Gram négatif. Cela suggère donc l'intervention d'un processus inflammatoire majeur. Les signes cliniques de méningite chez les porcs sont associés à l'inflammation du SNC, et l'administration d'anti-inflammatoires améliorerait la guérison des animaux atteints. Il a été montré récemment que la dexaméthasone préviendrait en effet significativement les altérations de la morphologie des jonctions serrées et des protéines induites par *S. suis*. Cela améliorerait la fonction de la BHE en empêchant la réorganisation et la dégradation des protéines des jonctions serrées. Même si l'utilisation de dexaméthasone dans le traitement de la méningite à *S. suis* chez l'Homme est toujours controversée, un nombre important d'études suggère clairement que l'inflammation joue un rôle clé dans la pathogénie de la maladie (Gottschalk *et al.*, 2010).

La plupart des études concernant la pathogénie ont été réalisées avec des modèles murins et porcins. Les facteurs de virulence de *S. suis* sérotype 2 sont présents à la fois chez les souches humaines et porcines et même si la voie d'entrée des bactéries dans l'organisme pourrait être différente chez l'Homme et le porc, la pathogénie de l'infection est probablement semblable chez les deux espèces (Gottschalk *et al.*, 2010).

4. Schéma bilan de la pathogénie de l'infection (voir figure 64)

Figure 64 : Schéma bilan récapitulant les différentes étapes de la pathogénie de la méningite provoquée par *S. suis* sérotype 2 (Gottschalk *et al.*, 2010).



Future Microbiology © Future Science Group (2010)

Légende : AA : Acide arachidonique ; BBB : Barrière hémato-encéphalique (Blood-brain barrier) ; C' : Complément ; CAM : Molécule d'adhérence cellulaire (Cell adhesion molecule) ; Hem- : Souches ne synthétisant pas la suilysine ; Hem+ : Souches synthétisant la suilysine ; Mo : Monocyte ; MΦ : Macrophage ; MMP : Gélatinase B (Matrix metalloproteinase) ; PGE : Prostaglandine E.

(A&C) montrent les interactions de *S. suis* avec les cellules épithéliales de l'appareil respiratoire supérieur et le passage de la bactérie dans le sang (entrée de la bactérie par voie orale ou au niveau de l'appareil respiratoire supérieur). Les souches Hem+ mettent à profit leur pouvoir cytotoxique et leur pouvoir d'invasion des cellules pour atteindre le courant sanguin. Les mécanismes utilisés par les souches Hem- demeurent incertains (A). Il a été suggéré que *S. suis* pourrait être directement pris en charge et internalisé par des monocytes et des macrophages et entrer dans le courant sanguin en étant transporté à l'intérieur de ces cellules (B). Cependant, cette étape demeure peu probable car *S. suis* est hautement résistant à la phagocytose. Les autres modes d'entrée possibles incluent les abrasions de la peau et la contamination orale suivie d'une translocation à travers le tractus intestinal. (C) Une fois dans le courant sanguin, les bactéries encapsulées sont capables de résister à la phagocytose et à la mort cellulaire médiée par le complément. *S. suis* est donc majoritairement sous forme libre dans le courant sanguin (D), mais aussi sous forme extracellulaire associé à des monocytes (E). Les bactéries présentes dans le sang aboutissent à une bactériémie ou une septicémie, qui peut parfois entraîner un choc toxique. (F à J) Décrivent les mécanismes éventuellement utilisés par la bactérie pour traverser la BHE. (F) Les souches Hem+ libres pénètrent dans le SNC après avoir augmenté la perméabilité de la BHE, via une toxicité cellulaire directe permise par la synthèse de suilysine. Même si l'apoptose est également impliquée, la nécrose des cellules formant la BHE est probablement le principal mécanisme d'entrée utilisé par ces souches. De plus, les souches Hem+ induisent la synthèse de cytokines, d'acide arachidonique (AA), de prostaglandine E (PGE) et d'une gélatinase B (MMP) par les cellules de la BHE. Cette réponse inflammatoire contribuerait à augmenter la perméabilité de la BHE, permettant ainsi aux bactéries libres de pénétrer dans le SNC. (G) Les bactéries libres Hem- induisent surtout l'apoptose des cellules, possiblement par la libération des protéases bactériennes ou d'autres facteurs pour l'instant inconnus. La synthèse de cytokines induite par les bactéries Hem- contribuerait également à augmenter la perméabilité de la BHE. La synthèse d'AA, PGE et MMP par ces bactéries n'a pour l'instant pas été mise en évidence. Ainsi le rôle de différents composants bactériens dans l'induction de la synthèse de ces médiateurs doit encore être étudié. Cependant, la réponse inflammatoire induite à la fois par les souches Hem+ et Hem- libres augmenterait l'expression de molécules d'adhérence cellulaire (CAM) et la migration des leucocytes, qui à leur tour « ouvriraient la voie » pour que les bactéries libres puissent traverser la BHE (H). (I) Récemment, l'invasion directe et la translocation de bactéries libres, à la fois Hem+ et Hem- à travers les cellules de la BHE a été rapportée comme étant un autre moyen de passage de la BHE par *S. suis*. Enfin, les bactéries associées aux monocytes pénétreraient dans le SNC via le mécanisme du « cheval de Troie » (bactéries à l'intérieur des cellules, peu probable) ou du « cheval de Troie modifié » (bactéries adhérentes à la surface des cellules, beaucoup plus probable) favorisé par les cytokines, la PGE et la MMP libérées par les phagocytes (J) (Gottschalk *et al.*, 2010).

5. Mécanismes à l'origine de la surdité séquellaire

Des études ont montré que l'accumulation de cellules inflammatoires autour du nerf crânien VIII (vestibulo-cochléaire) lors des infections à *S. suis* n'est pas suffisante pour entraver la conduction neuronale normale. Un sepsis cochléaire provoqué par le passage de la bactérie de l'espace subarachnoidien à la périlymphe via l'aqueduc de la cochlée serait responsable de la surdité compliquant les méningites bactériennes (Gottschalk *et al.*, 2010).

6. Infections liées à d'autres sérotypes que le 2

Presque toutes les études ont été menées sur les souches de sérotype 2. La caractérisation et l'étude des particularités génétiques des autres sérotypes sont donc nécessaires pour mieux comprendre leur virulence potentielle et leurs relations phylogénétiques. Quatre souches chinoises de *S. suis* appartenant aux sérotypes 1, 7, 9 et 1/2 ont été séquencées et une étude comparative complète des séquences génomiques de ces 4 souches et de 9 autres séquencées précédemment a donc été réalisée. Les résultats montrent que les souches de sérotypes 1, 3, 7 et 9 sont phylogénétiquement distinctes de celles de sérotype 2, mais que toutes les souches de sérotype 2 ainsi que les souches de sérotypes 1/2 et 14 sont très proches. Il existe donc une très grande diversité génétique entre les différentes souches de *S. suis*, qui s'expliquerait par le gain ou la perte de gènes, avec un impact possible sur la virulence des souches. Le séquençage et l'étude d'un plus grand nombre de souches appartenant à différents sérotypes est nécessaire pour confirmer ces hypothèses et améliorer nos connaissances (Zhang *et al.*, 2011).

IV. Diagnostic et dépistage de la maladie

L'anamnèse, en particulier les contacts éventuels avec des porcs ou des produits de viande porcine, y compris la consommation de viande crue, est importante à recueillir dans les cas de méningite ou de choc septique chez l'Homme (Gottschalk *et al.*, 2010).

A. Diagnostic chez les humains et animaux malades

1. Diagnostic direct

a. Méthodes bactériologiques classiques

Le diagnostic de certitude repose le plus souvent sur l'isolement de la bactérie dans le LCR, le sang ou le liquide synovial par culture bactérienne ou PCR et le sérotypage vient compléter l'identification de l'espèce (Wertheim *et al.*, 2012 ; Haddad *et al.*, 2013).

Les cultures du LCR sont les plus importantes à réaliser dans les cas de méningite. Cependant, de nombreux malades peuvent présenter une culture positive du LCR sans que la bactérie ne soit isolée dans le sang et inversement. Les patients atteints de septicémie ont généralement une culture sanguine positive, mais la majorité d'entre eux ne présente pas de signes de méningite et leur culture de LCR est négative (Gottschalk *et al.*, 2010).

Les colonies de *S. suis* sont caractérisées par une α -hémolyse typique sur les plaques de gélose au sang de mouton. Les colonies sont légèrement grisâtres ou semi-transparentes, d'aspect visqueux et entourées de plages d'hémolyse d'environ 2-3 μm de diamètre. Des coques à Gram positif sous forme de courtes chaînes peuvent être observées au microscope (Tang *et al.*, 2006). Même si les isolats de *S. suis* se développent sur les mêmes milieux de culture que les autres bactéries à l'origine de méningites, et que les laboratoires vétérinaires de diagnostic peuvent facilement identifier cet agent pathogène, de nombreux laboratoires travaillant sur les maladies humaines ne connaissent pas bien cette entité pathologique et n'identifient pas correctement la bactérie qui est souvent confondue avec *S. pneumoniae*, *S. anginosus*, *S. vestibularis* et même *Listeria*. Les méningites à *S. suis* ont donc probablement

été largement sous-diagnostiquées par le passé. De plus, de nombreux laboratoires utilisent des multi-tests comme le test API 20 Strep (bioMérieux, France), le test BBL Crystal Gram-positive ID kit (Becton-Dickinson, New Jersey, USA), le test Vitek GPI card (bioMérieux) et le test Phoenix System PID (Becton-Dickinson). Ces kits du commerce permettent d'identifier rapidement et de manière correcte les infections à *S. suis* dans la plupart des cas, mais certaines souches de *S. suis* peuvent cependant être mal identifiées (Gottschalk *et al.*, 2010). Les résultats provenant des tests fournis dans les kits commerciaux doivent par conséquent être interprétés avec précaution car *S. suis* est un agent pathogène assez récemment connu et certains de ces kits n'ont pas été minutieusement validés (Ma *et al.*, 2009).

Durant l'épidémie chinoise de 2005, des prélèvements de sang, de LCR et/ou de différents tissus *post-mortem* (foie, rate et cœur) ont été effectués chez 172 des 215 malades. Les isolats de 66 patients et de 3 porcs malades ont donné lieu à des petites colonies bactériennes α-hémolytiques en culture pure sur gélose au sang de mouton. Seuls 31% des cas ont donc été confirmés par un diagnostic de laboratoire. Le délai avant de se rendre à l'hôpital, l'automédication et la sous-utilisation des hémocultures dans les hôpitaux locaux peuvent expliquer le taux relativement bas de personnes dont la culture a été positive. De plus, de nombreux patients sont morts avant de s'être rendus chez le médecin ou à l'hôpital (Yu *et al.*, 2006).

Le diagnostic d'une infection à *S. suis* est tout d'abord établi chez le porc en tenant compte des signes cliniques, de l'âge des animaux concernés et des lésions macroscopiques observées. L'isolement de l'agent infectieux confirme ensuite le diagnostic clinique et lésionnel. Dans la mesure du possible, les bactéries doivent être isolées à partir de différents organes d'un même animal ou de plusieurs animaux du même troupeau. Ceci est important surtout lorsqu'un sérotype peu commun est isolé. Les méthodes utilisées pour détecter les animaux infectés dans de nombreuses études manquent souvent de sensibilité (notamment l'isolement traditionnel de la bactérie par culture à partir des amygdales), ce qui est à l'origine de la variabilité des résultats obtenus selon les auteurs (Gottschalk *et al.*, 2001).

Le sérotypage demeure une étape importante des procédures de diagnostic une fois que le diagnostic de l'infection à *S. suis* a été posé. L'identification du sérotype est en effet très utile pour les analyses épidémiologiques et les kits du commerce ne doivent pas être utilisés pour différencier le sérotype 1 du sérotype 2 (Gottschalk *et al.*, 2010). Plusieurs techniques ont été décrites, mais la coagglutination reste la plus utilisée. La plupart des laboratoires peuvent effectuer le sérotypage pour les sérotypes 1 à 8 et adresser les souches non-typables à un laboratoire de référence. Certaines réactions croisées sont parfois observées, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats (Gottschalk *et al.*, 2001).

b. Méthodes moléculaires récentes

Les méthodes de diagnostic de *S. suis* se sont récemment largement améliorées. Des tests PCR ont en effet été développés pour détecter directement l'ADN de *S. suis*. Ils présentent une sensibilité considérablement plus élevée que la culture directe, surtout avec les échantillons de LCR et en particulier si des antibiotiques ont été utilisés. Il s'agit d'une technique rapide également utilisée pour détecter des sérotypes spécifiques ou les souches

de *S. suis* chez les animaux porteurs sains et pour identifier les souches obtenues chez des porcs malades ou en bonne santé.

Cependant, la plupart des tests PCR utilisés chez l'Homme ne détectent que les souches appartenant au sérotype 2 et donc pas les infections dues aux autres sérotypes de *S. suis*. Il serait donc préférable d'utiliser à la fois les tests PCR spécifiques du sérotype 2 et d'autres tests PCR valides afin de détecter l'ensemble des sérotypes de *S. suis*. L'utilisation d'un test PCR permettant la détection moléculaire de l'ensemble des sérotypes devrait être privilégiée (Gottschalk *et al.*, 2010). Une technique de PCR récente basée sur l'amplification d'une séquence cible, dans ce cas la région d'ARN ribosomal 16S (ARNr), suivie par une hybridation avec une sonde spécifique de l'espèce *S. suis* peut être utilisée pour détecter les souches de *S. suis* appartenant aux sérotypes 1 à 31 (Lun *et al.*, 2007). Une PCR spécifique du sérotype 2 a également été développée pour détecter les infections humaines à *S. suis* sérotype 2 (Gottschalk *et al.*, 2010).

Entre 2000 et 2011, 8 cas de *S. suis* ont été identifiés à Taïwan. Six des isolats ont à l'origine été identifiés à tort comme étant *Streptococcus acidominimus* en utilisant les kits commerciaux, puis confirmés comme étant des cas de *S. suis* grâce à l'analyse des séquences du gène de l'ARNr 16S. L'identification exacte des cas de *S. suis* dans les laboratoires de microbiologie est donc parfois problématique. *S. suis* a par le passé souvent été mal identifié et confondu avec *S. pneumoniae*, *S. vestibularis*, *Enterococcus faecalis* ou *Aerococcus* avec les méthodes biochimiques conventionnelles et les kits commerciaux (Tsai *et al.*, 2012).

Les hôpitaux de différents pays comme par exemple l'hôpital national à Hanoï au Vietnam investissent progressivement dans de nouvelles méthodes de diagnostic de la maladie (notamment la PCR) (Wertheim *et al.*, 2009). Cependant, de nombreux pays, notamment en Asie du Sud-Est (Laos, Philippines, ...) manquent encore de moyens et d'infrastructures de diagnostic, ce qui explique le manque de données les concernant.

Par ailleurs, une technique MLST (multilocus sequence typing), technique de typage moléculaire, a été développée pour étudier la diversité génétique des souches de *S. suis* et identifier certains clones hypervirulents (*cf. infra*) (Lun *et al.*, 2007).

2. Diagnostic indirect

Les anticorps dirigés contre des composants capsulaires ne protègent que partiellement contre l'infection, et les animaux malades ne les produisent qu'à des niveaux très bas (Gottschalk et Segura, 2000). Plusieurs tests sérologiques ont été développés mais leur spécificité est réduite à cause de la présence de réactions croisées avec d'autres bactéries ou sérotypes de streptocoques, de l'absence des antigènes utilisés pour le test chez les souches recherchées et/ou de la faible production d'anticorps contre les antigènes utilisés. Les tests sérologiques utilisés jusqu'à présent se sont donc avérés décevants. Des nouveaux tests ELISA utilisant le matériel capsulaire hautement purifié ont été standardisés afin d'augmenter la spécificité, mais la réponse immunitaire induite contre la capsule est faible chez les animaux infectés (Gottschalk *et al.*, 2001). Il n'existe par conséquent actuellement aucun test sérologique permettant de détecter l'infection de manière fiable dans un troupeau (Gottschalk *et al.*, 2010).

B. Cas particulier du dépistage de l'infection chez le porc

Dans la mesure où le nombre d'animaux porteurs asymptomatiques est faible dans un élevage, le manque de sensibilité de la bactériologie traditionnelle peut conduire à des résultats faussement négatifs. Plusieurs approches sont utilisées pour détecter les animaux porteurs sains : l'isolement bactérien à partir des voies respiratoires supérieures, l'immunodétection à partir des amygdales et la détection des anticorps circulants (Gottschalk *et al.*, 2001).

Les prélèvements d'amygdales seraient à privilégier lorsque les animaux porteurs asymptomatiques sont recherchés. Certains auteurs ont utilisé la technique d'immunofluorescence pour effectuer le dépistage direct de l'infection causée par *S. suis* sérotype 2 à partir des amygdales et des écouvillons nasaux. Cependant, malgré la grande sensibilité de cette technique, elle ne permet pas différencier les amygdales colonisées par les différents sérotypes. Le problème est identique lorsque le dépistage est réalisé à partir des organes d'animaux malades. De plus, la présence d'antigènes communs entre les différents sérotypes de *S. suis* peut entraîner de nombreuses réactions croisées. L'identification de la bactérie au niveau des amygdales peut également être réalisée en utilisant la technique d'immunohistochimie mais des problèmes similaires à ceux décrits pour l'immunofluorescence sont rapportés. Le dépistage moléculaire est actuellement de plus en plus utilisé. Différents tests PCR ont été mis au point mais une grande partie d'entre eux détectent plus d'un sérotype. Même si de nouvelles techniques ont été développées, la détection en routine des animaux porteurs asymptomatiques de la bactérie reste difficile dans les pays en développement. De plus, le portage de la bactérie dans les pays asiatiques est probablement tellement important, qu'il est difficile de lui donner une signification en dehors d'une contexte avec une émergence de cas (Gottschalk *et al.*, 2001).

Le diagnostic d'une infection à *S. suis* se fait donc grâce à des **méthodes de bactériologie classiques** ou par **PCR**. Il n'existe aucun test sérologique fiable permettant de détecter l'infection chez le porc.

V. Méthodes et moyens de lutte

A. Traitement de l'infection chez l'Homme et le porc

Dans les cas de septicémie ou de méningite, la mise en place rapide d'un traitement antibiotique adapté est indispensable. L'infection répond le plus souvent chez l'Homme à des fortes doses de pénicilline administrée par voie intraveineuse (IV) (Papatsiros *et al.*, 2011). La ceftriaxone est aussi utilisée à travers le monde pour le traitement des méningites bactériennes y compris celles dues à *S. suis*. L'ampicilline et le chloramphénicol éventuellement combinés à un aminoside peuvent également être utilisés. Un traitement antibiotique de 14 jours est habituellement recommandé, mais peut être ajusté si nécessaire, selon l'individu et la gravité de l'atteinte clinique (Gottschalk *et al.*, 2010). Le dosage des antibiotiques varie également selon la sévérité des symptômes. Chez les personnes atteintes de formes peu sévères, l'administration IV de 4 millions d'UI de pénicilline G toutes les 6 heures ou de 2 g de ceftriaxone toutes les 12 heures pendant au

moins 10 jours est recommandée. Chez les personnes atteintes de formes plus sévères, l'administration IV de ceftriaxone toutes les 6 heures ou toutes les heures n'est pas toujours efficace, et une association de plusieurs antibiotiques doit donc souvent être administrée (Lun *et al.*, 2007).

Un diagnostic précoce et une antibiothérapie efficace sont les points clés qui permettent d'améliorer le taux de survie (Papatsiros *et al.*, 2011), mais une administration précoce d'antibiotiques ne semble pas avoir d'influence sur le développement ou non d'une surdité post-méningite. L'administration de dexaméthasone a été selon les études associée ou non à une diminution des surdités séquellaires. Cependant, dans une étude cas-témoins récente, il a clairement été montré qu'un traitement à la dexaméthasone durant les 4 premiers jours d'hospitalisation réduisait significativement le taux de surdités séquellaires dans les groupes traités. Cependant, il n'y avait aucune différence dans la clairance de l'ADN bactérien entre les patients traités à la dexaméthasone et ceux traités avec le placébo (Gottschalk *et al.*, 2010).

Les porcs atteints devraient être traités par des antibiotiques durant 3 à 5 jours. La pénicilline est l'antibiotique de choix même si l'amoxicilline, l'ampicilline, les céphalosporines, le sulfamide-triméthoprime et d'autres antibiotiques peuvent également être utilisés. Les tétracyclines et les aminosides ne doivent cependant pas être utilisés. En effet, un fort taux de résistance aux tétracyclines, à la clindamycine, à l'érythromycine, à la néomycine, à la kanamycine et à la streptomycine a été rapporté chez certaines souches (Papatsiros *et al.*, 2011).

L'administration d'un anti-inflammatoire en plus du traitement antibiotique est recommandée pour le traitement des méningites à *S. suis* chez le porc. Les animaux souffrant de septicémie, de méningite ou d'arthrite avancée ne répondent que rarement au traitement. Tous les animaux doivent donc être réexaminés et réévalués 3 jours après le début du traitement. Les animaux dans les mêmes lots que les individus malades doivent être traités par des antibiotiques administrés dans la nourriture ou l'eau de boisson. Il est préférable d'administrer les pénicillines dans l'eau de boisson plutôt que dans la nourriture car elles sont ainsi mieux absorbées. L'amoxicilline a des avantages sur les pénicillines lors des traitements de masse car sa clairance est plus basse et les concentrations sériques obtenues sont plus élevées (Papatsiros *et al.*, 2011).

La Pénicilline G est donc la plus communément utilisée pour traiter les infections à *S. suis*. Cependant, des souches résistantes à la pénicilline ont récemment été isolées dont au moins une souche a été décrite chez l'Homme et des souches hautement résistantes à d'autres antibiotiques couramment utilisés ont également été décrites (Lun *et al.*, 2007). De nombreuses souches multi-résistantes ont ainsi été isolées chez des porcelets malades. Même si la plupart sont sensibles aux β -lactamines, aux aminosides, à l'enrofloxacine, et à la spectinomycine, plus de 87% seraient résistantes aux tétracyclines, aux macrolides, aux sulfamides et à la clindamycine (Papatsiros *et al.*, 2011). Une résistance à la norfloxacine a été rapportée chez certaines souches humaines (Gottschalk *et al.*, 2010) et une augmentation notable de la résistance de certaines souches isolées chez l'Homme a été également récemment signalée vis-à-vis de l'érythromycine, de la clindamycine, et de la tétracycline (Haddad *et al.*, 2013).

On peut cependant noter que les souches de *S. suis* sont très rarement résistantes à la pénicilline, et nuancer plus généralement leur niveau de résistance qui demeure actuellement faible. Le risque de développement de nouvelles résistances ne devrait cependant pas être négligé dans le futur.

B. Prophylaxie médicale : vaccins utilisés

Actuellement, il n'existe pas de vaccin efficace chez l'Homme (Lun *et al.*, 2007).

En revanche, différents types de vaccins d'effet protecteur très variable ont été développés chez le porc. Un vaccin à base de capsule bactérienne purifiée n'a par exemple pas protégé efficacement les porcs contre une infection par *S. suis* sérotype 2. Le vaccin le plus communément utilisé chez le porc est un vaccin autogène constitué de bactéries (bactéries entières inactivées) fabriqué à partir des souches virulentes isolées chez les porcs malades de l'élevage, et qui présente donc une composition voisine de celle des autovaccins (Lun *et al.*, 2007). Cependant, ce genre de vaccins donne souvent des résultats très inconstants et leur impact sur le plan clinique et quant au taux de portage ne semble pas faire l'unanimité (Haddad *et al.*, 2013). Ceci peut être dû à la faible immunogénicité des capsules bactériennes et à la dégradation des antigènes protecteurs lors de la préparation d'un vaccin à bactéries tuées (Gottschalk *et al.*, 2001). D'autres inconvénients de ce vaccin sont le manque de recul et de données concernant son efficacité et son innocuité ainsi que son coût élevé. Même si l'utilisation d'autovaccins inactivés est très empirique, ce type de vaccin pourrait protéger les cochons en bonne santé contre l'infection par *S. suis* et limiter la propagation de la bactérie durant les épidémies (Lun *et al.*, 2007). Il a cependant été démontré que la vaccination avec un autovaccin n'est pas efficace chez des animaux de 3 semaines d'âge possédant des anticorps d'origine maternelle. En effet, seuls les animaux qui ne présentaient pas un niveau d'anticorps maternels élevé ont répondu à la vaccination (Gottschalk *et al.*, 2001).

L'injection de pénicilline longue-action aux porcelets nouveau-nés pourrait permettre de prévenir la maladie (Papatsiros *et al.*, 2011). De nouveaux vaccins sont actuellement à l'étude, tels que des vaccins sous-unitaires et des vaccins à bactéries vivantes atténuées (Gottschalk *et al.*, 2001).

Les personnes et les porcs atteints de formes symptomatiques sont traités par des **antibiotiques** (principalement de la **pénicilline**).

Il n'existe **aucun vaccin chez l'Homme** mais des **autovaccins** peuvent être utilisés **chez le porc**.

C. Prophylaxie sanitaire et mesures de contrôle et de surveillance de la maladie

1. Action au niveau de la source (émission) : limitation de l'infection des porcs

Dans les pays en développement, le contrôle de la maladie chez le porc est compromis à cause des pratiques d'élevage, caractérisées par de mauvaises conditions d'hygiène (porcheries sales, humides, insuffisamment ventilées et contamination de l'eau de boisson et des aliments). Ainsi, l'amélioration des conditions d'élevage permettrait de

diminuer l'incidence de la maladie chez le porc, et par conséquent chez l'Homme (Lun *et al.*, 2007).

En cas de foyer, l'abattage, le NDVS et la repopulation semblent être la méthode la plus sûre pour lutter contre l'infection (Papatsiros *et al.*, 2011). Les systèmes d'élevage tout-plein tout-vide limiteraient la propagation de l'infection.

2. Action au niveau de l'Homme : limitation du risque d'exposition

a. Mesures de prévention

La prophylaxie sanitaire est **difficile au niveau des porcs**, du fait du taux de portage élevé de la bactérie chez les suidés. La protection de l'Homme passe donc essentiellement par la **prévention des risques professionnels** chez les éleveurs, en abattoir, à l'équarrissage et dans les usines de transformation des viandes. Les **chasseurs de sangliers** devraient être également mieux avertis des risques qu'ils encourrent (Haddad *et al.*, 2013).

La mise en place de mesures de prévention efficaces et la surveillance des populations à risque est donc très importante pour diminuer le taux de transmission de *S. suis* à l'Homme. Les vétérinaires et les personnes travaillant dans la filière porcine devraient être sensibilisés à cette maladie et aux risques qu'elle représente. La manipulation appropriée des animaux et de la viande de porc permettrait de prévenir l'infection. Les personnes en contact avec des porcs, des carcasses ou de la viande devraient donc suivre des règles d'hygiène strictes, qui incluent le fait :

- d'éviter le développement d'abrasions ou autres lésions cutanées lors des contacts avec les porcs (port d'équipement protecteur) et durant les procédures d'abattage, et de traitement de la viande et des carcasses (protection des mains et port de gants pour manipuler de la viande de porc crue) ;
- de couvrir les plaies et abrasions avec des pansements résistants à l'eau ;
- de porter des gants lors de la manipulation de la viande de porc crue ou peu cuite si des lésions cutanées sont présentes sur les mains ;
- de bien se laver les mains, les bras et les autres parties du corps exposées avec du savon après chaque contact avec des porcs ou leur viande ;
- de porter des chaussures fermées dans les porcheries et lors des processus d'abattage des animaux ;
- de bien séparer la viande crue de la viande cuite et de bien nettoyer les ustensiles de cuisine utilisés. Il est très important de ne pas négliger la contamination croisée entre les aliments déjà cuits et les aliments encore crus que ce soit à la maison ou dans les marchés ;
- de bien cuire la viande de porc (selon les recommandations de l'OMS, il faut cuire la viande jusqu'à ce qu'elle atteigne une température interne de 70°C au centre ou jusqu'à ce que le jus de viande devienne transparent) ;
- de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition de fièvre après une exposition à des porcs ou de la viande de porc crue (Lun *et al.*, 2007 ; Papatsiros *et al.*, 2011 ; Wertheim *et al.*, 2012).

b. Importance de l'implication des pouvoirs publics et systèmes d'alerte

Durant l'épidémie de SRAS qui a touché la Chine entre 2002 et 2004, il y aurait eu un certain délai entre l'apparition de la maladie et la déclaration des cas, notamment à l'OMS. Cependant, depuis cet épisode du SRAS, les autorités chinoises sont beaucoup plus préparées à gérer une épidémie de cause « inconnue ». Ainsi, de nombreux laboratoires ont dirigé tous leurs efforts vers l'identification et la caractérisation de l'agent étiologique à l'origine de l'épidémie qui a touché la province du Sichuan en 2005, et les informations ont été directement communiquées au reste du monde. De plus la Chine a beaucoup coopéré avec l'OMS et des mesures de contrôle ont rapidement été mises en place et appliquées de manière très stricte durant l'épidémie. Les leçons apprises par la Chine lors de l'épidémie de SRAS ont amélioré les performances pour gérer de nouvelles épidémies (Gottschalk *et al.*, 2010).

Ainsi, **l'interdiction de l'abattage illégal a été renforcée**, et **l'interdiction de consommation, de vente et de transport d'animaux malades a été mise en place**. Ces mesures ont grandement contribué à mettre fin à l'épidémie. La diminution du nombre de cas coïncide en effet avec leur mise en place par le gouvernement (Gottschalk *et al.*, 2010).

Des subventions ont été données aux familles pour encourager la manipulation hygiénique des animaux malades ou morts et aux patients pour favoriser l'accès aux soins médicaux. Les chefs de village ont été tenus responsables en cas d'abattage illégal dans leur village. Ces mesures ont été complétées par une désinfection des élevages atteints. Des campagnes de sensibilisation des populations ont par la suite été mises en place dans la région afin d'améliorer la prévention et le contrôle des infections à *S. suis* (Yu *et al.*, 2006).

Durant les épidémies, le contrôle strict du mouvement des animaux et de l'abattage des animaux malades sont donc indispensables (Wertheim *et al.*, 2012 ; Haddad *et al.*, 2013).

Dans les régions endémiques, il y a une nécessité d'améliorer la vitesse de diagnostic et la prévention de la maladie. Les médecins et vétérinaires devraient être mieux formés et sensibilisés à cette maladie (Lun *et al.*, 2007).

La mise en place de programmes d'éducation sanitaire et de campagnes de sensibilisation se concentrant sur les problématiques de sécurité des aliments et la manipulation appropriée de la viande devrait être encouragée dans les régions touchées (Hoa *et al.*, 2011). En effet, cela permettrait d'alerter les populations et de leur faire prendre conscience des risques encourus (Lun *et al.*, 2007). Les consommateurs devraient limiter leur consommation de viande porc crue notamment celle provenant de sources inconnues et non contrôlées. Malheureusement, il est difficile de changer des traditions culinaires et culturelles ancrées depuis des siècles dans les populations, notamment rurales et de nombreuses personnes continuent de ne pas suivre les recommandations (Gottschalk *et al.*, 2010).

Des systèmes de surveillance efficaces devraient être développés afin d'identifier rapidement une nouvelle épidémie de *S. suis* chez les porcs et d'alerter au plus vite les fermiers et la population si une épidémie est reconnue chez ces animaux. Sur le long terme, la prévention de l'infection chez le porc devrait être intégrée dans les programmes de santé publique (Yu *et al.*, 2006).

Dans les pays les plus touchés (Chine, Vietnam, Thaïlande, ...), il est nécessaire d'améliorer les systèmes de surveillance de la maladie ainsi que les mesures de prévention.

VI. *S. suis* est-il réellement un agent pathogène émergent ou s'agit-il plutôt d'un ancien agent pathogène longtemps négligé?

L'épidémie de 2005 a fait suite à une épidémie locale chez les porcs qui a provoqué la mort d'un nombre élevé de cochons dans les élevages familiaux. La plupart des patients étaient des fermiers, même si cinq bouchers et un vétérinaire ont également été atteints. Il est difficile d'expliquer ce qui s'est réellement passé (Gottschalk *et al.*, 2010).

Une première hypothèse serait liée au mode de vie et aux nombreux petits élevages familiaux présents dans le sud de la Chine, où les fermiers entretiennent des contacts rapprochés avec leurs porcs. De plus, des cochons sont souvent abattus illégalement à la maison et il est courant d'abattre les porcs malades pour la consommation familiale et parfois pour la vente dans les marchés locaux. Même si ces facteurs peuvent expliquer le taux plus élevé de transmission porc-Homme observé durant l'épidémie, ces pratiques existent depuis des centaines d'années et sont semblables à celles existant dans d'autres pays asiatiques (Gottschalk *et al.*, 2010).

La plupart des personnes touchées lors de l'épidémie ne présentaient pas de facteurs prédisposants et la plus forte mortalité observée serait au moins en partie liée au délai avant l'accès au traitement (Gottschalk *et al.*, 2010).

Une autre théorie serait que des épidémies ont eu lieu par le passé en Chine à petite ou moyenne échelle et n'auraient pas attiré l'attention (Gottschalk *et al.*, 2010).

Enfin, une dernière hypothèse suggère qu'une nouvelle souche hyper-virulente serait à l'origine de l'épidémie de 2005 caractérisée proportionnellement par un nombre assez bas de méningites et une forte incidence des atteintes systémiques. La plupart des souches isolées chez l'Homme et les porcs durant l'épidémie étaient de plus clonales et identiques à la souche responsable de l'épidémie de 1998 dans la province de Jiangsu (Gottschalk *et al.*, 2010). Ceci suggère, que, comme dans le cas d'autres streptocoques très pathogènes pour l'Homme, notamment *Streptococcus pneumoniae* (le pneumocoque), l'émergence de clones hypervirulents de *S. suis* pourrait survenir, malgré la propension globale des streptocoques à évoluer par recombinaison avec les espèces voisines de streptocoques (Muzzi et Donati, 2011).

A. Origine et mécanismes éventuellement impliqués dans la virulence particulière des souches à l'origine des deux épidémies

Aucun superantigène n'a pu être identifié chez les isolats de *S. suis*, ce qui suggère que les mécanismes moléculaires à l'origine de manifestations cliniques semblables à celles observées lors de SCTS sont différents de ceux habituellement à l'œuvre dans ce syndrome (Tang *et al.*, 2006).

1. Caractérisation par typage moléculaire MLST des souches à l'origine des épidémies chinoises et des souches isolées à travers le monde

La technique de typage moléculaire MLST est basée sur le séquençage partiel de plusieurs gènes de ménage. La séquence est déterminée pour chaque segment de gène, et la combinaison des allèles des différents loci concernés définit le profil allélique, également appelé « sequence type » (ST), de la souche analysée. Tous les ST proches sont regroupés au sein d'un même complexe clonal. Cette technique est devenue une méthode de choix pour la phylogénie. 94 profils alléliques différents ont été identifiés pour *S. suis*. Les souches isolées chez l'Homme avant 2005 peuvent être regroupées au sein des complexes clonaux ST-1 (incluant des souches de profils alléliques ST-1, ST-6, ST-7 et ST-84) et ST-29 (incluant les souches ST-29 et ST-25). La technique MLST est très utile et est également largement utilisée pour les études épidémiologiques (Ye *et al.*, 2009).

Les souches de profil allélique ST-25 sont de virulence modérée et incluent surtout des souches nord-américaines, alors que les souches du complexe clonal ST-1 sont le plus souvent hautement virulentes et responsables de la plupart des cas de septicémie et de méningite chez l'Homme et le porc en Europe et en Asie. Toutes les souches isolées lors de l'épidémie de 2005 présentaient un profil allélique unique dénommé ST-7, qui fait partie du complexe clonal ST-1. La souche ST-7 épidémique aurait évolué récemment à partir d'une souche ST-1 hautement pathogène, qui serait issue quant à elle d'une souche de virulence intermédiaire ST-25, habituellement retrouvée en Amérique du Nord (Gottschalk *et al.*, 2010). Avant les épidémies chinoises, une souche de *S. suis* ST-7 a été isolée dans le sang d'un malade qui présentait un sepsis à Hong Kong en 1996. La souche ST-7 n'a pour l'instant été isolée qu'en Chine (Ye *et al.*, 2006). La majorité des souches de sérotype 2 isolées chez les porcs en bonne santé dans une étude réalisée chez 2204 porcs dans Nord-Est de la Chine (provinces de Jilin, Heilongjiang et Liaoning) entre mars et novembre 2007 présentaient le profil allélique ST-7 et possédaient l'ilot de pathogénicité 89K (*cf. infra*). Aucun cas de SCT n'a pour l'instant été rapporté chez l'Homme dans cette région mais il est donc important de renforcer la surveillance de la maladie dans le Nord de la Chine (Wang *et al.*, 2012).

Il existe actuellement une grande diversité de profils alléliques parmi les souches isolées chez l'Homme et les porcs dans les différentes régions du monde et leur prévalence évolue en permanence (voir tableau 27). Par exemple, la plupart des souches isolées au Japon sont ST-1. 64 souches de *S. suis* sérotype 2 isolées chez des porcs malades au Canada et aux États-Unis ont été étudiées. La plupart des souches étaient ST-28 ou ST-25, et seulement quelques-unes appartenaient à ST-1 (moins de 5%). La plupart des souches canadiennes étaient ST-25. La faible prévalence des infections humaines à *S. suis* en Amérique du Nord serait liée à la moindre virulence des souches qui y circulent au sein des populations porcines. Les mouvements humains et les échanges d'animaux vivants contribuent à disséminer les souches du complexe clonal ST-1 et le fait que ces souches semblent remplacer rapidement celles de plus faible virulence (notamment ST-25) dans certains pays comme la Thaïlande et le Vietnam souligne l'importance de la surveillance de cette maladie. Il y a en effet une évolution rapide des souches (Fittipaldi *et al.*, 2011). Une étude rétrospective de 165 cas de *S. suis* sérotype 2 survenus chez l'Homme entre janvier 2006 et août 2008 a été réalisée en Thaïlande. Les souches de 165 malades présentant une culture sanguine et/ou une culture du LCR positive pour *S. suis* sérotype 2 ont été isolées. Ces dernières appartenaient aux complexes clonaux ST-1, ST-27, ST-29 et ST-104. Les profils

alléliques les plus fréquents étaient ST-1 (62,4%) et ST-104 (25,5%), ce dernier étant uniquement retrouvé en Thaïlande. Une étude antérieure basée sur 20 isolats humains recueillis entre 1998 et 2002 en Thaïlande avait montré que les isolats de *S. suis* les plus fréquemment retrouvés appartenaient au profil allélique ST-25 (40%), suivi de ST-1 (15%) et ST-103 (15%). D'après les données issues de différentes études, les souches ST-1 et ST-104 semblent avoir remplacé progressivement les souches ST-25 au cours des dernières années dans ce pays (Kerdsin *et al.*, 2011).

Une étude vietnamienne a déterminé la prévalence et la diversité du portage de *S. suis* au niveau des amygdales pharyngiennes de 542 porcs en bonne santé abattus dans différents abattoirs desservant le sud du pays entre septembre 2006 et novembre 2007. Les échantillons ont ensuite été testés par culture bactérienne. 41% (252/542) des porcs échantillonnés étaient porteurs d'un ou plusieurs sérotypes de *S. suis* et 8% (45/542) étaient porteurs du sérotype 2. L'analyse MLST a montré que 36 des 45 (80%) isolats de sérotype 2 présentaient le profil allélique ST-1 et que les neuf souches restantes (20%) présentaient un profil allélique ST-28, appartenant au complexe clonal ST-27 (Hoa *et al.*, 2011).

Tableau 27 : Source, sérotype, profil allélique et facteurs de virulence potentiels de souches de *S. suis* (Ye *et al.*, 2008).

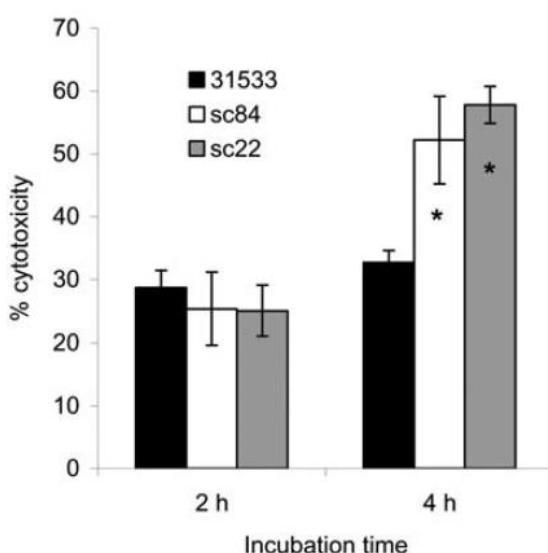
Nombre de souches	Source	Lieu d'isolement	Année d'isolement	Sérotype	Type de séquence	Gène codant MRP	Gène codant la suilsine	Gène codant EF
98 souches épidémiques ST-7 isolées lors des épidémies chinoises								
84	Patients humains	Sichuan, Chine	2005	2	ST-7	+(84)	+(84)	+(84)
8	Porcs malades	Sichuan, Chine	2005	2	ST-7	+(8)	+(8)	+(8)
4	Patients humains	Jiangsu, Chine	1998	2	ST-7	+(4)	+(4)	+(4)
2	Porcs malades	Jiangsu, Chine	1998	2	ST-7	+(2)	+(2)	+(2)
8 souches ST-7 isolées lors de cas sporadiques en Chine								
5	Patients humains	Plusieurs provinces chinoises	2005 (2) 2006 (3)	2	ST-7	+(5)	+(5)	+(5)
3	Porcs malades	Jiangxi, chine	2005	2	ST-7	+(3)	+(3)	+(3)
7 souches ST-1 et une souche non typable par MLST isolées lors de cas sporadiques en Chine								
5	Patients humains	Guizhou (1) et Guangxi (4)	2005	2 (4) 14 (1)	ST-1	+(5)	+(5)	+(5)
3	Patients humains	Plusieurs provinces chinoises	2006	2	ST-1 (2) une non typable	+(3)	+(3)	+(3)
12 souches de sérotype 2 isolées dans d'autres pays								
5	Patients humains	Pays Bas (2), France (3)	NA	2	ST-1	+(5)	+(5)	+(4)
3	Porcs malades	Pays Bas, France, Angleterre	NA	2	ST-1	+(3)	+(3)	+(2)
4	Patients humains (2), porc malade et porc sain	Canada (3), Angleterre	NA	2	ST-25	-	-	-
34 souches de référence								
1	Patient humain	Pays Bas	NA	14	ST-6	-	+	-
1	Porc malade	Danemark	NA	13	ST-71	-	+	-
25	Porcs malades	Canada (11), Danemark (5), Pays Bas (9)	NA	1/2, 2-12, 15, 16, 22-30, 32, 34	ST-1, ST-35, ST-53-55, ST-68, ST-69, ST-72, ST-73, ST-75, ST-77, ST-78, ST-80-82, ST-87, St-91, ST-92 et 7 souches non typables par MLST	+(2)	+(7)	+(1)
2	Veaux malades	Canada, USA	NA	20, 31	ST-70, une non typables par MLST	-	-	-
1	Agneau malade	Canada	NA	33	Non typable par MLST	-	-	-
4	Porcs sains	Canada	NA	17-19, 21	ST-76 (2), ST-79, une non typable par MLST	-	+(2)	-

NA= donnée non disponible

2. Pathogénie particulière du SCTS

Comme on peut le voir dans la figure 65, les suspensions de bactéries vivantes préparées avec les souches sc84 et sc22 (ST-7) de *S. suis* isolées chez des malades avec un SCT lors de l'épidémie du Sichuan présentaient une toxicité significativement plus élevée pour les cellules mononucléées du sang périphérique que la souche de référence 31533 (ST-1) lorsque les cellules étaient incubées plus de 2 heures dans des conditions semblables (Ye *et al.*, 2006). Cette plus grande toxicité des souches chinoises ST-7 serait liée à une libération plus importante de la suilysine (Gottschalk *et al.*, 2010).

Figure 65 : Cytotoxicité de différentes souches de *S. suis* pour les cellules mononucléées du sang périphérique (sc84 et sc22 présentent le profil allélique ST-7 et S1533 présente le profil allélique ST-1) (Ye *et al.*, 2006).

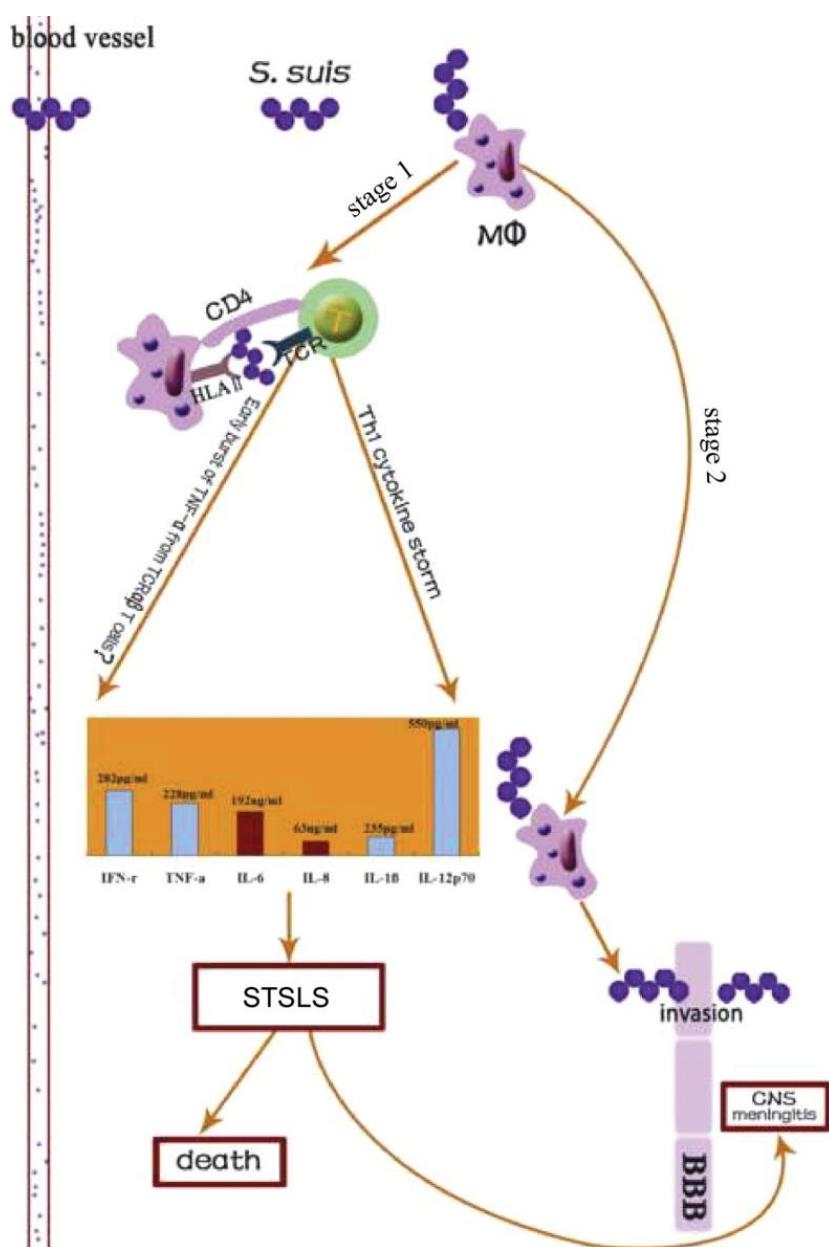


Des prélèvements sanguins ont pu être effectués à l'admission chez 15 personnes consentantes durant l'épidémie de 2005, dont 6 ont développé un SCT. Les taux sériques mesurés pour les 6 cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IFN γ et TNF α) étaient significativement plus élevés chez les personnes qui ont développé un SCT que chez ceux qui ont présenté une méningite. Cela suggère fortement l'intervention d'un mécanisme à l'origine du déclenchement d'une cascade de production de cytokines proinflammatoires, qui entraîne rapidement le développement d'une réponse inflammatoire systémique. Cela contribuerait au déclenchement du SCT et au fort taux de létalité observé chez les patients. Les îlots génomiques acquis par la souche épidémique ST-7 (*cf. infra*) seraient étroitement associés à la présentation clinique unique de la maladie, à l'épidémiologie de l'épidémie du Sichuan, aux taux sériques élevés de cytokines proinflammatoires chez les patients avec un SCT et les souris infectées expérimentalement et à la cytotoxicité accrue de la souche pour les cellules mononucléées du sang périphérique (Ye *et al.*, 2009).

La pathogénie du SCT aurait lieu en deux étapes (voir figure 66). Durant la première étape, les interactions entre la bactérie et le système immunitaire de l'hôte entraîneraient *via* des mécanismes encore inconnus une production massive de cytokines

proinflammatoires dont le TNF α et l'IL1 β , et donc une réaction immunitaire disproportionnée. Ces réponses inflammatoires peuvent entraîner un choc ou une mort subite dès 13 heures après le début de l'infection. La deuxième étape, qui se développe au bout de quelques jours, aurait lieu chez les patients qui ont survécu ou qui n'ont pas présenté la première étape. Elle serait caractérisée par une réponse immunitaire plus contrôlée et l'agent pathogène utiliserait les facteurs de virulence comme la suilsine pour provoquer une méningite. Les patients présentant des formes moins sévères de la maladie, une méningite ou des arthrites ne développeraient pas la première étape mentionnée ci-dessus. Ces hypothèses nécessitent des études supplémentaires pour être confirmées (Ma *et al.*, 2009 ; Ye *et al.*, 2009).

Figure 66 : Schéma montrant les deux étapes de la pathogénie du SCT provoqué par la souche ST7 de *S. suis* (Ye *et al.*, 2009).



Légende : stage 1 = étape 1 ; stage 2 = étape 2 ; Th1 cytokine storm = cascade de production de cytokines proinflammatoires ; MΦ : Macrophage ; STSLS = SCT ; death = mort ; BBB = BHE ; CNS = SNC ; meningitis = méningite.

3. Caractéristiques, facteurs de virulence potentiels et îlots de pathogénicité de la souche à l'origine des épidémies chinoises

La plupart des cas humains et porcins survenus dans le Sichuan en 2005 étaient dus à un unique clone de *S. suis*. Ce clone synthétisait la MRP, l'EF et la suilysine, caractéristique commune à la plupart des souches européennes et asiatiques (Gottschalk *et al.*, 2010).

Des études de génomique comparative ont montré que l'acquisition d'îlots génomiques particuliers est essentielle dans l'évolution des bactéries hautement pathogènes (Ye *et al.*, 2009). Les îlots de pathogénicité sont un type d'îlot génomique et jouent un rôle important dans l'adaptation rapide des pathogènes à de nouveaux environnements et dans l'augmentation de leur virulence. Ce sont des éléments génétiques mobiles qui peuvent être acquis par transfert horizontal de gènes (Zhang *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2011).

Le génome complet de deux souches virulentes 98HAH12 (isolée au début de l'épidémie de 1998) et 05ZYH33 (isolée durant l'épidémie de 2005) a été séquencé. Toutes les séquences codantes de la souche P1/7 (souche européenne de référence de profil allélique ST-1) avaient une région codante équivalente dans les séquences des deux souches chinoises et seuls cinq îlots génomiques seraient propres à la souche ST-7. Un îlot de pathogénicité putatif nommé 89K identifié pour la première fois chez les souches de *S. suis* à l'origine des deux épidémies chinoises a ainsi été mis en évidence (Ye *et al.*, 2009).

Une première analyse de ce segment 89K a permis de révéler qu'il coderait plusieurs protéines dont certaines sont des transporteurs transmembranaires de petites molécules et un système de transduction du signal à deux composants (STSDC), qui semble orthologue au système SalK/SalR de *S. salivarius*. Les STSDC, composés d'un senseur membranaire et d'un régulateur de réponse cytoplasmique sont fréquemment utilisés par les bactéries pour s'adapter et survivre dans les environnements changeants et jouent des rôles clés dans le métabolisme et la pathogénie de celles-ci (Li *et al.*, 2008).

L'étude d'un mutant *knock out* isogénique *salKR* (noté Δ *salKR*) a montré que la délétion de *salKR* entraîne la disparition du pouvoir létal de la bactérie et a révélé l'incapacité du mutant Δ *salKR* à coloniser les tissus sensibles à l'infection chez les porcelets. Cela indique donc que SalK/SalR joue probablement un rôle dans la pathogénicité de *S. suis*. De plus, cette diminution de virulence était presque entièrement restaurée chez des mutants Δ *salKR* infectés par des souches complémentées par des copies fonctionnelles de *salR* et *salK*. Le mécanisme de fonctionnement et de régulation de SalK/SalR ainsi que son rôle précis dans la pathogénicité particulière de la souche doivent cependant encore être élucidés (Li *et al.*, 2008).

La virulence bactérienne est également liée à la capacité de sécrétion par la bactérie de protéines capables d'interférer avec les fonctions physiologiques de l'organisme infecté. Pour ce faire, les bactéries pathogènes ont notamment su développer des systèmes de sécrétion. Les systèmes de sécrétion de type IV (SST4) sont utilisés pour deux raisons fondamentales : les échanges génétiques (conjugaison et exportation ou importation d'ADN)

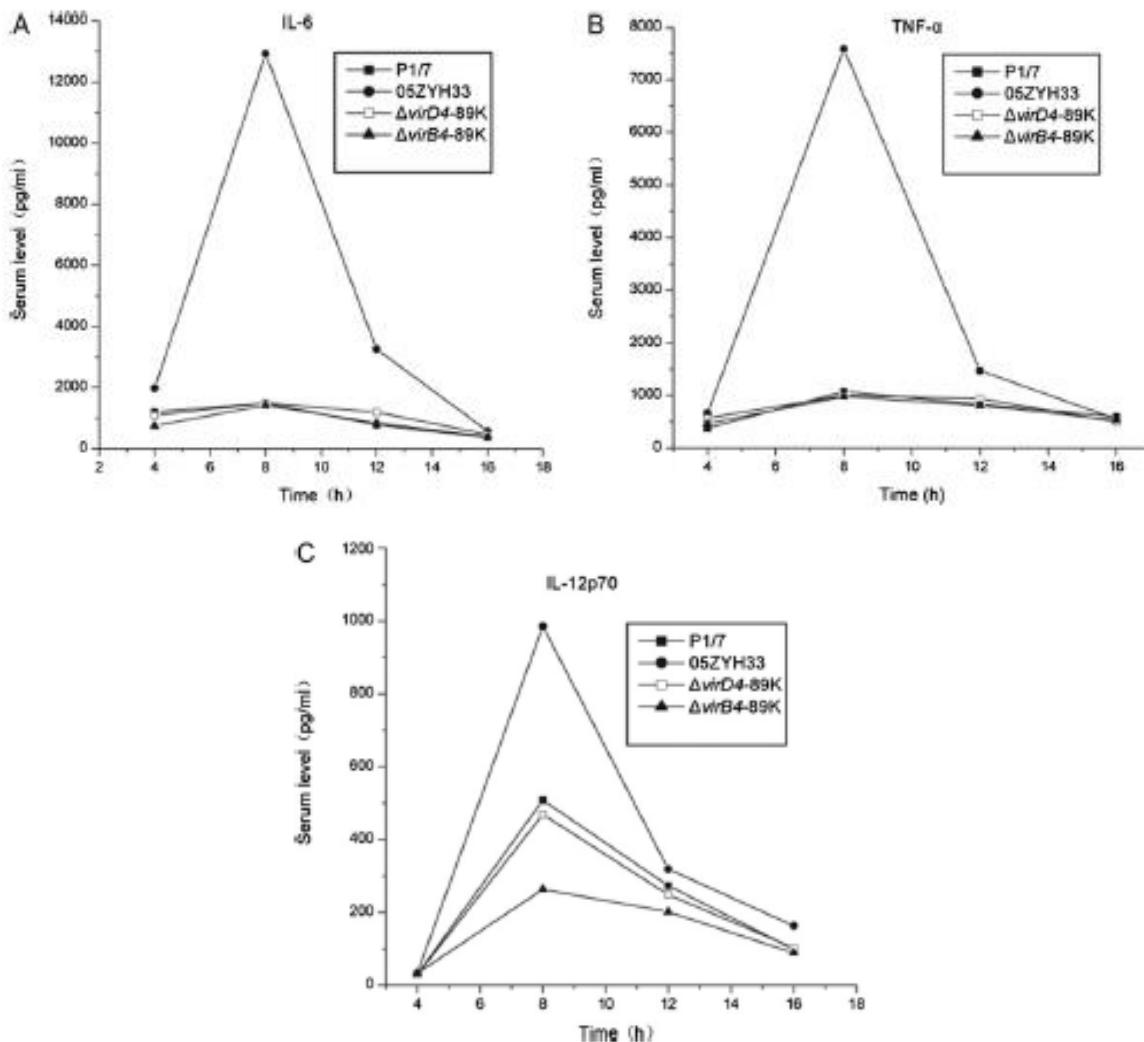
et la libération d'effecteurs (protéines seules, complexes macromoléculaires ou complexes ADN-protéines) dans les cellules cibles (Zhao *et al.*, 2011).

Des analyses supplémentaires de l'IP 89K ont montré qu'il code également pour un système semblable aux SST4. Or, ces systèmes de sécrétion contribuent à l'évolution des bactéries en participant au transfert horizontal de gènes et à la libération d'effecteurs pathogènes pour les cellules de l'hôte, et contribuent donc de façon majeure à la virulence des bactéries. De plus, il a été montré chez certaines bactéries à Gram négatif, qu'ils interviendraient dans la modulation de la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires. Or, les taux de cytokines pro-inflammatoires sont plus élevés dans le sang des patients avec un SCT que dans le sang de ceux avec une méningite. Cela suggère que ces souches de *S. suis* possèdent des mécanismes capables de déclencher une cascade de production de cytokines pro-inflammatoires qui serait à l'origine des réponses inflammatoires systémiques excessives observées chez les patients avec un SCT. Il y a donc un lien étroit entre la libération excessive de médiateurs endogènes de l'inflammation et le développement d'un SCT, et le SST4 codé par l'ilot 89K pourrait donc être impliqué dans la pathogénie du SCT (Zhao *et al.*, 2011).

Afin de déterminer le rôle éventuel de ce SST4 dans la pathogénie de la souche 05ZYH33, des mutants *knock out* pour les deux composants clés du système ont été construits (VirD4-89K and VirB4-89K) et nommés Δ virD4-89K et Δ virB4-89K. Ces mutations ont supprimé le pouvoir létal et la virulence élevée de la bactérie et diminué sa capacité à stimuler la réponse immunitaire chez des souris infectées expérimentalement. Les mutants ne présentaient pas de différences avec les souches sauvages concernant la croissance bactérienne, l'épaisseur de la capsid et l'activité hémolytique. Les souris infectées par les souches mutantes Δ virD4-89K ou Δ virB4-89K ont développé pas ou peu de signes cliniques. Les analyses de génomique comparative précédemment réalisées ont révélé que l'IP 89K est une différence majeure, mais pas l'unique différence entre les deux souches virulentes 05ZYH33 et P1/7. Ces deux souches diffèrent surtout dans leur pathogénie, la souche 05ZYH33 étant capable de provoquer des SCT alors que P1/7 n'aurait pour l'instant été à l'origine que de méningites et septicémies (Zhao *et al.*, 2011).

Les taux sériques de TNF α , d'IL-6 et d'IL-12p70 étaient significativement plus élevés chez les souris infectées par la souche 05ZYH33 que chez celles infectées par la souche P1/7 (respectivement $P = 0,011$, $P = 0,009$ et $P = 0,002$). La synthèse de TNF α , d'IL-6 et d'IL-12p70 chez les souris infectées par la souche 05ZYH33 était significativement plus élevée que chez celles infectées par la souche Δ virD4-89K (respectivement $p = 0,009$, $p = 0,017$ et $p = 0,023$) ou Δ virB4-89K (respectivement $p = 0,019$, $p = 0,013$ et $p = 0,001$) en particulier 8 heures après le début de l'infection (voir figure 67) (Zhao *et al.*, 2011).

Figure 67 : Production de différentes cytokines (IL-6 → A ; TNF α → B ; IL-12p70 → C) en fonction du temps chez des souris BALB/c infectées par des souches de *S. suis* (la souche hautement pathogène 05ZYH33, une souche mutante Δ virD4-89K ou Δ virB4-89K ou la souche de référence P1/7). Les données sont issues de 3 expériences indépendantes (Zhao *et al.*, 2011).



Il a donc été montré chez des souris infectées expérimentalement que la délétion de virD4-89K ou virB4-89K supprimait le pouvoir létal et la forte virulence de la souche. Il est bien connu que l'activation de la réponse inflammatoire induite par les bactéries joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée de l'hôte, et qu'une réponse inflammatoire optimale permet d'éliminer rapidement la bactérie. Cependant, si la réponse inflammatoire est exagérée et prolongée, comme c'est le cas lors de SCT, ce processus de défense primaire engendre à la place une destruction tissulaire, ce qui serait à l'origine de la défaillance de multiples organes observée (Zhao *et al.*, 2011).

L'îlot de pathogénicité 89K serait donc un composant essentiel de la virulence des souches chinoises épidémiques de sérotype 2, mais il est également retrouvé chez plusieurs autres souches de *S. suis* (Zhang *et al.*, 2011). Il a par exemple été retrouvé chez différentes souches durant une étude rétrospective réalisée en Thaïlande de 165 cas de *S. suis* sérotype

2 qui sont survenus chez l'Homme entre janvier 2006 et août 2008. La plupart des souches porteuses de l'îlot de pathogénicité 89K appartenaient au complexe clonal ST-1 (n=85, 83,3%) (dans cette étude, 15 des patients sont décédés (9,5%), environ 60% (n=93) des malades présentaient une méningite, 35% un sepsis (n=56) et aucun cas de SCT n'a été observé) (Kerdsin *et al.*, 2011). Certaines souches de *S. suis* posséderaient de plus des séquences semblables à l'IP 89K ou des portions de celui-ci (Zhang *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2011).

Une étude récente a permis de montrer que l'IP 89K est capable de s'exciser spontanément afin de former un élément génétique circulaire extra-chromosomique. Cet intermédiaire d'excision pourrait ensuite être transféré horizontalement à d'autres bactéries *via* des recombinaisons génétiques et le SST4 interviendrait dans ce transfert. L'îlot de pathogénicité 89K aurait donc été acquis par transfert horizontal de gènes et hébergerait de nombreux déterminants de virulence. Cependant, son organisation génétique suggère qu'il serait issu de multiples processus de recombinaison car il comporte plusieurs groupes de gènes non apparentés et retrouvés dans différentes espèces bactériennes, ce qui rend difficile d'identifier son origine précise. La compréhension précise des mécanismes de transfert horizontal des îlots génomiques est essentielle afin d'élucider la manière dont la plasticité du génome de *S. suis* est maintenue et comment cela contribuerait à l'évolution des maladies infectieuses (Zhang *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2011).

Des études de génomique comparative ont montré que certains sérotypes dont les souches de sérotypes 3, 7, 9, 1/2 et 14 auraient la capacité d'acquérir l'îlot de pathogénicité 89K par transfert horizontal de gènes (Zhang *et al.*, 2011).

De façon générale, la souche ST-7 semble être hyper-virulente. Mais il n'existe pour l'instant aucune preuve permettant de confirmer cette hypothèse. Des études supplémentaires sur les facteurs de virulence de la souche ST-7 et l'analyse du rôle des séquences propres aux souches chinoises sont nécessaires avant de définir cette souche comme un nouveau pathogène émergent (Gottschalk *et al.*, 2010).

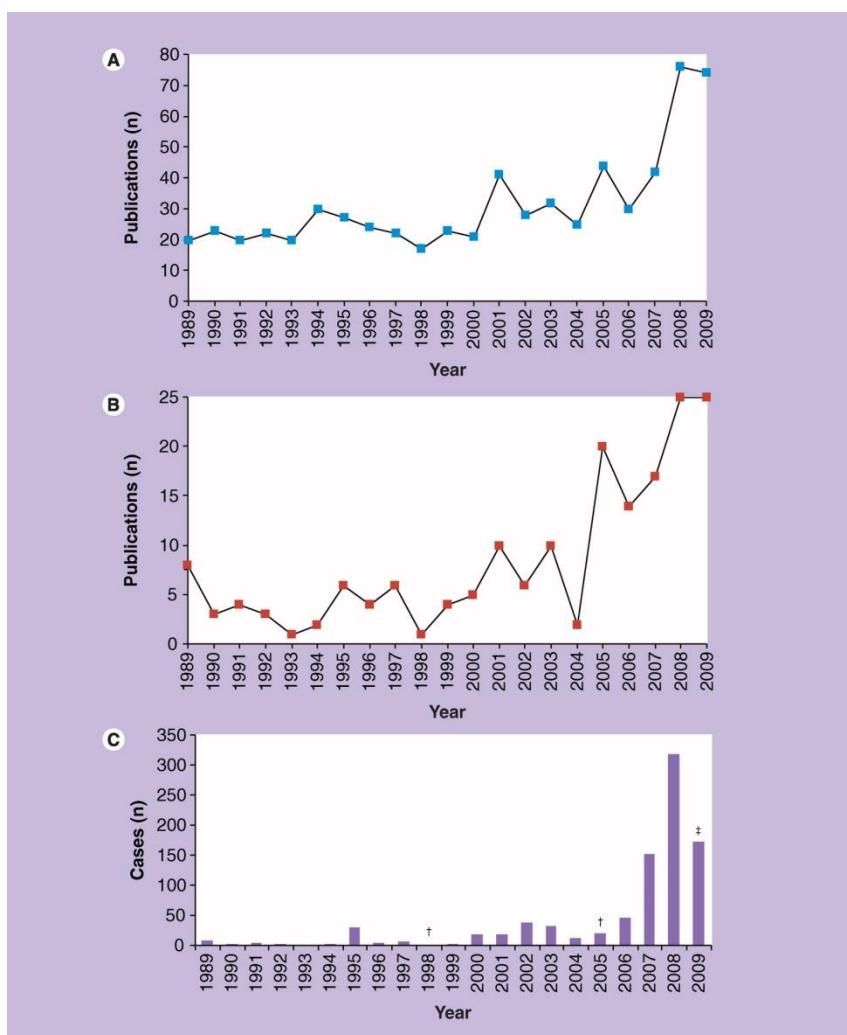
B. Augmentation significative du nombre de cas notamment depuis l'épidémie de 2005 : est-elle réelle ou liée à l'amélioration des méthodes de diagnostic et à l'augmentation de l'intérêt scientifique pour la bactérie ?

S. suis était considéré par le passé comme rarement responsable d'une maladie chez l'Homme. Cependant, il a récemment été rapporté comme étant la troisième cause la plus fréquente de méningites bactériennes confirmées par culture à Hong Kong après *S. pneumoniae* et *Mycobacterium tuberculosis*. Au Vietnam, *S. suis* est considéré comme la cause la plus fréquente de méningite bactérienne chez l'adulte. Cette maladie n'est donc pas vraiment nouvelle et il est difficile de démontrer si le nombre de cas humains a réellement augmenté de manière significative depuis l'épidémie chinoise de 2005 (Gottschalk *et al.*, 2010).

Une hypothèse serait que l'épidémie de 2005 a augmenté significativement non seulement l'intérêt du monde scientifique pour cet agent pathogène peu connu mais aussi la conscience de l'existence de cette maladie. Par conséquent, le nombre de publications sur *S. suis* a considérablement augmenté après 2005 (voir figure 68), ainsi que le nombre de cas déclarés par an. Ce dernier aspect reflète probablement également l'amélioration des

méthodes de diagnostic de *S. suis* et le fait qu'on recherche plus la bactérie (Gottschalk *et al.*, 2010).

Figure 68 : **(A)** Nombre total de publications sur *S. suis* (chez le porc, l'Homme et les autres espèces) ; **(B)** Nombre de publications concernant *S. suis* chez l'Homme (inclut les études épidémiologiques et les rapports sur l'aspect zoonotique de la maladie) ; **(C)** Nombre de cas annuels humains individuels confirmés et rapportés d'infection à *S. suis* (les 215 cas officiellement rapportés durant l'épidémie de 2005 dans la province du Sichuan et les 25 cas de l'épidémie de 1998 dans la province de Jiangsu, en Chine ont été exclus de l'analyse pour montrer l'évolution plus précise de la maladie chez l'Homme) (Gottschalk *et al.*, 2010).



Depuis 2006, en Thaïlande, le laboratoire de bactériologie de l'Institut National de la Santé a développé un service spécialisé dans l'identification de *S. suis* à partir des isolats cliniques provenant des laboratoires d'hôpitaux locaux. De nombreuses infections à *S. suis* n'auraient en fait pas été détectées par le passé dans ce pays car mal identifiées. Par coïncidence, un foyer de *S. suis* a été détecté dans la province de Phayao en 2007, avec 29 cas confirmés par diagnostic de laboratoire. Ce foyer n'aurait probablement pas été détecté si un programme de surveillance n'avait pas été mis en place. Avant 2005, seuls des cas rares

et sporadiques étaient rapportés en Thaïlande, alors qu'après 2006, plus de 300 cas ont été rapportés sur le site du Ministère de la Santé Publique (Gottschalk *et al.*, 2010).

La possibilité d'une absence d'augmentation du nombre de cas dus à *S. suis* durant ces dernières années est donc très controversée. Il est cependant certain que l'intérêt pour la maladie a lui considérablement augmenté. Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux cas de SCT ont été rapportés durant l'épidémie de 2005. Même si cette épidémie était la première épidémie conséquente due à *S. suis*, de nombreux rapports antérieurs décrivent des cas sévères d'infection à *S. suis* avec un choc septique (qu'il est très difficile de différencier des SCT), une défaillance multiorganique et une coagulation intravasculaire disséminée associée à un purpura fulminans qui ont entraîné la mort en quelques heures. Dix des 41 cas décrits en Thaïlande auraient présenté un syndrome septique sans atteinte organique primaire avec une manifestation clinique semblable à celle décrite durant l'épidémie chinoise. Un cas sévère de choc septique causé par une souche de sérotype 14 a de plus été décrit (Gottschalk *et al.*, 2010).

Il est donc fort probable que dans de nombreux pays, cette maladie était mal identifiée et qu'elle était en réalité déjà présente à une fréquence similaire. De plus, des cas d'infection avec un sepsis et choc avaient déjà été décrits avant 2005. Après l'expérience du SRAS, une intervention rapide des autorités chinoises et le fort intérêt médiatique durant l'épidémie de 2005 ont attiré l'attention de la communauté scientifique et ont donc considérablement augmenté l'intérêt pour cette maladie et ses méthodes de diagnostic. De plus, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire depuis 2005. Même si certaines données indiquent des différences entre la souche ST-7 responsable de l'épidémie chinoise et les souches européennes et asiatiques « normales », on recherche toujours des caractéristiques qui pourraient expliquer le taux de létalité plus élevé observé durant l'épidémie (Gottschalk *et al.*, 2010).

Ainsi, on ne devrait pas parler de maladie émergente mais plutôt d'agent pathogène zoonotique ancien et négligé. La détection plus fréquente de cas graves chez des éleveurs dans les pays asiatiques pourrait être favorisée par le renforcement des systèmes de surveillance dans un contexte de lutte contre la propagation du virus de la grippe aviaire, au Vietnam notamment. Cependant, le caractère récent de l'émergence d'une souche plus virulente de *S. suis* sérotype 2 en Asie n'est pas à exclure (Gottschalk *et al.*, 2010).

C. Bilan

Hypothèses expliquant la survenue de l'épidémie de 2005

Il n'existe pas d'explication claire à l'apparition soudaine d'un grand nombre de cas mortels de streptococcie à *S. suis* dans la région du Sichuan. Les fermiers de cette province chinoise ont des contacts rapprochés avec leurs porcs mais ce constat peut être étendu à d'autres pays d'Asie. Les animaux sont parfois abattus illégalement à la maison et il est fréquent que les animaux malades soient abattus pour la consommation familiale et parfois même commercialisés, mais ceci est également vrai dans d'autres régions d'Asie. Enfin, le délai d'accès aux soins est souvent long (réticences à aller se faire soigner, manque d'infrastructures de santé dans les campagnes et prévalence de l'automédication) (Gottschalk *et al.*, 2010).

La souche responsable de l'épidémie est différente des autres souches décrites jusqu'à présent. Cependant, aucune preuve claire et réelle ne nous permet de dire qu'il s'agit d'une nouvelle souche hypervirulente pour l'Homme (Gottschalk *et al.*, 2010).

L'épidémie a pu être mise en évidence rapidement grâce à la meilleure surveillance des maladies en Chine, la bonne coopération entre l'OMS et les chercheurs chinois et la bonne connaissance des streptococcies à *S. suis* par les laboratoires chinois de diagnostic, ce qui a permis un diagnostic rapide et sûr de la bactérie à l'origine de l'épidémie (Gottschalk *et al.*, 2010).

***S. suis* est-il un agent pathogène émergent ou un ancien agent pathogène négligé jusqu'à maintenant ?**

Des cas de choc septique, avec des manifestations cliniques similaires à celles décrites durant l'épidémie de 2005, ont été rapportés par le passé dans plusieurs pays. Même si la possibilité que la nouvelle souche isolée en Chine puisse être plus virulente pour l'Homme que les souches virulentes « normales » ne peut toujours pas être exclue, il est également plausible que *S. suis* a toujours été présent comme cause majeure de méningite et de choc septique chez les adultes notamment en Asie. Cependant, après 2005, l'intérêt de la communauté scientifique pour cet agent pathogène, la conscience de l'existence de cette maladie ont considérablement augmenté et les outils de diagnostic se sont largement améliorés. Cela aurait donc fortement contribué à augmenter le nombre de cas rapportés (Gottschalk *et al.*, 2010).

Le renforcement des capacités de diagnostic dans les laboratoires permettant de cultiver et d'identifier *S. suis* à partir des prélèvements de LCR et de sang devrait grandement contribuer à diagnostiquer correctement la maladie, et donc à déterminer son importance réelle. Cela devrait notamment permettre d'estimer plus précisément le nombre de cas dans les différents pays d'Asie du Sud-Est durant les années à venir (Wertheim *et al.*, 2009).

Des cas de SCT en Australie ?

En 2008, une personne infectée par *S. suis* aurait présenté un SCT en Australie, après avoir été exposée dans le cadre de sa profession à des carcasses de porc infectées. Elle aurait développé un SCT avec hypotension et coagulation intravasculaire disséminée. Quelques autres cas seraient survenus depuis à travers le pays, mais les données manquent (Tramontana *et al.*, 2008). Les auteurs qui ont décrit ce cas de SCT à *S. suis* ont conclu à une propagation de la souche hypervirulente asiatique en Australie. Or, ces données sont erronées car la souche australienne n'a été ni sérotypée ni classée par MSLT. Il faut donc être vigilant car certaines conclusions issues d'articles scientifiques peuvent parfois être erronées (Ma *et al.*, 2009 ; Gottschalk *et al.*, 2010).

VII. Domaines de recherche à privilégier dans le futur

La plupart des facteurs de virulence décrits jusqu'à présent demeurent hypothétiques et sont présents à la fois chez des souches virulentes et avirulentes. Il y a donc encore de nombreuses voies de recherche dans ce domaine. Des études supplémentaires devraient

également être réalisées sur la souche ST-7 afin de déterminer s'il s'agit réellement une nouvelle souche hypervirulente pour l'Homme. Pour l'instant, il n'existe pas de réelle définition d'une souche virulente. Les chercheurs travaillant sur *S. suis* devraient développer un modèle standardisé et se mettre d'accord au niveau international, ce qui permettrait de définir les facteurs de virulence de la bactérie (Gottschalk et Segura, 2000). De plus, la pathogénie de l'infection est très complexe et est loin d'être complètement élucidée même si l'inflammation semble en être un élément clé (Gottschalk *et al.*, 2010).

Il n'existe actuellement pas de vaccin réellement efficace chez le porc, et aucun vaccin n'a été développé chez l'Homme. Il reste donc beaucoup à faire dans ce domaine. Il serait par exemple intéressant de rechercher pourquoi la réponse immunitaire humorale chez les porcs et les souris est habituellement faible (Gottschalk *et al.*, 2010). De plus, l'identification des antigènes protecteurs permettrait de développer des vaccins sous-unitaires efficaces, qui seraient plus sûrs que les vaccins inactivés utilisés actuellement chez le porc (Feng *et al.*, 2010).

SIXIÈME PARTIE

BILAN SUR LES MALADIES ETUDIÉES ET ÉTUDE ANALYTIQUE SUR L'ÉMERGENCE DES ZOONOSES LIÉES AU PORC EN ASIE

I. Bilan sur les maladies étudiées

Le tableau 28 synthétise le rôle du porc dans l'épidémiologie de chacune des maladies étudiées ainsi que les caractéristiques qui permettent de qualifier ou non ces maladies d'émergentes.

Tableau 28 : Bilan reprenant le rôle du porc dans les cinq maladies étudiées et les caractéristiques qui font d'elles des maladies émergentes.

Maladie	Rôle du porc	Émergence
L'Encéphalite Japonaise	Hôte relais et amplificateur	Propagation géographique du VEJ, augmentation de l'aire de survenue de la maladie. Malgré une diminution de l'incidence globale, augmentation du nombre de cas dans certains pays
L'hépatite E	Hôte réservoir, transmission indirecte et directe du virus à l'Homme	Nous ne pouvons actuellement pas trancher entre une émergence réelle ou apparente des génotypes zoonotiques
La grippe	Intermédiaire dans la transmission de virus aviaires à l'Homme, source directe de virus porcins pour l'Homme et siège de réassortiments génétiques et donc de la genèse de nouveaux virus	Évolution très dynamique des VI, émergence de nouveaux virus en permanence
La maladie due au virus Nipah	Hôte relais et amplificateur	Maladie nouvelle, apparition d'un grand nombre de cas chez l'Homme au cours des dernières années
L'infection à <i>Streptococcus suis</i>	Hôte réservoir, transmission directe de la bactérie à l'Homme	Plus probablement un ancien agent pathogène négligé jusqu'à maintenant qu'un réel agent pathogène émergent, sans exclure l'émergence récente de clones plus virulents

II. Facteurs intervenant dans l'émergence des zoonoses liées au porc en Asie et favorisant leur transmission à l'Homme

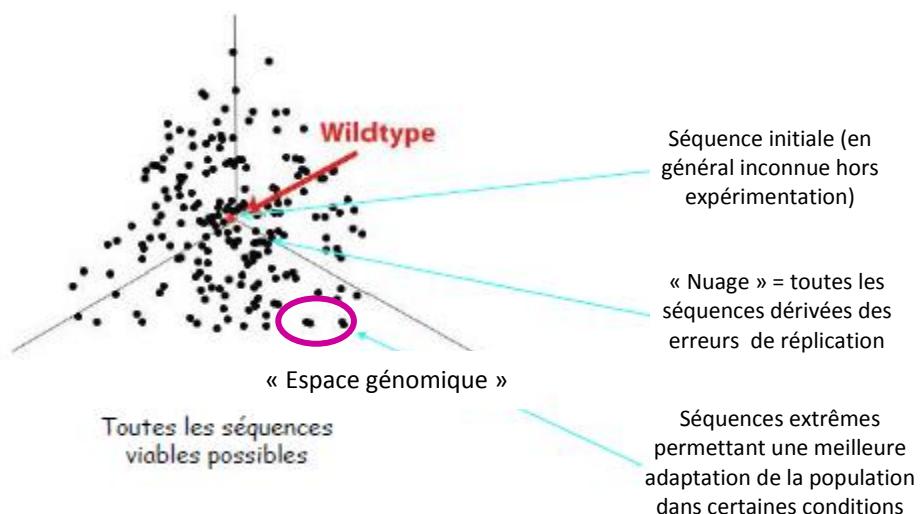
A. Particularités des agents pathogènes émergents

Même si l'émergence des agents pathogènes est intrinsèquement imprévisible, les agents pathogènes émergents ont tendance à partager certains traits et caractéristiques. La majorité des zoonoses émergentes sont ainsi des maladies virales dues à des **virus à ARN**. Ces virus présentent un **taux de mutations simples élevé** car l'ARN-polymérase n'a pas

d'activité de relecture correctrice lors de la réPLICATION du génome viral. Leur taux de mutations simples est de 10^{-4} à 10^{-5} contre 10^{-8} à 10^{-11} pour les virus à ADN et les bactéries.

À partir d'un unique virus à ARN qui se multiplie chez un hôte, on obtient une population de virions très hétérogène, la **quasi-espèce virale** (voir figure 69). Des virus sont ainsi produits chez le porc aléatoirement, dont certains peuvent présenter un mauvais fitness pour rester chez le porc et un fitness meilleur pour une autre espèce, notamment l'Homme. Cela fait qu'ils s'adapteront plus facilement à l'Homme si jamais ils sont transmis à ce dernier. Ceci permet une évolution et une adaptation rapides des virus à ARN à un nouvel environnement. Ils semblent ainsi avoir plus de facilités à franchir la barrière d'espèce car leur haut taux de mutations facilite à la fois l'infection d'un nouvel hôte et l'adaptation ultérieure à ce nouvel hôte (Woolhouse *et al.*, 2005 ; Haddad *et al.*, 2013).

Figure 69 : Schéma illustrant la notion de quasi-espèce virale (Haddad, 2013 d'après Pavio).



Le faible nombre d'arbovirus à ADN (on ne connaît à ce jour qu'un virus de cette catégorie, qui se trouve infecter les suidés, le virus de la peste porcine africaine, de la famille des *Asfivirusidae*, d'origine africaine et émergent en Europe de l'Est mais pas – encore – en Asie) suggère que la souplesse génétique des virus à ARN est particulièrement propice à des cycles épidémiologiques eux-mêmes évolutifs, impliquant divers hôtes vertébrés voire invertébrés, et notamment à la transgression des barrières d'espèce vers l'Homme, d'où l'émergence de virus zoonotiques (Weaver et Reisen, 2010).

B. Notion de barrière d'espèce

La transmission à l'Homme d'agents pathogènes d'origine animale est d'une efficacité très variable, celle-ci étant modulée et limitée par la **barrière d'espèce**. Cette barrière d'espèce résulte de l'adaptation des agents pathogènes aux différentes espèces avec plus ou moins de spécificité. Certains agents peuvent ainsi passer de l'animal à l'Homme en fonction de l'intensité et du mode de contact entre les deux espèces. À l'opposé, la spécificité d'hôte d'un agent limite (virus de la grippe aviaire H5N1 HP) voire empêche ce passage (virus de la fièvre catarrhale ovine (FCO) qui ne peut pas infecter

l'Homme). Trois aspects sont donc à considérer : la capacité de l'agent infectieux d'origine animale à être transmis à l'Homme, puis sa capacité à se transmettre d'Homme à Homme, et la pathogénie de l'infection par cet agent chez l'Homme. Certains agents capables d'infecter les animaux et l'Homme sont en effet pathogènes chez l'Homme sans l'être chez l'animal et inversement (Desenclos et De Valk, 2005).

L'efficacité de la barrière d'espèce n'est que **relative pour un agent donné**. Ainsi, l'augmentation des contacts entre l'Homme et l'animal peut compenser cette efficacité relative et contribuer à faire émerger l'agent infectieux chez l'Homme. Les agents pathogènes peuvent également évoluer et s'adapter à l'Homme progressivement, voire brutalement, du fait de mutations ou de réassortiments avec des agents plus adaptés et ainsi améliorer sensiblement leur efficacité de transmission interhumaine. Ce mécanisme est par exemple en cause dans l'émergence de certaines pandémies grippales (Desenclos et De Valk, 2005).

En conclusion, la notion de barrière d'espèce est bien relative et **ne vaut qu'à un moment donné de l'évolution**. Elle peut en effet être franchie du fait de phénomènes évolutifs génétiques mais aussi environnementaux et comportementaux. Certains virus produits avec un moins bon fitness pour l'espèce chez laquelle ils sont produits auront ainsi le potentiel de franchir plus facilement la barrière d'espèce. Toute apparition d'un agent nouveau chez l'Homme ne donne cependant pas nécessairement lieu à une diffusion, en particulier lorsque cet agent est peu adapté à l'Homme. C'est par exemple le cas actuellement pour le virus H5N1 HP en Asie (Desenclos et De Valk, 2005).

C. Facteurs anthropogéniques susceptibles de favoriser la transmission

1. Mondialisation des échanges et croissance démographique

Au cours des dernières décennies, la **mondialisation**, qui a entraîné une augmentation majeure des échanges internationaux et de la mobilité humaine, ainsi que la **croissance démographique** de la population humaine et des populations d'animaux domestiques, ont joué un rôle important dans l'augmentation de l'émergence de maladies infectieuses et dans celle du risque d'apparition de pandémies, en favorisant la transmission des agents pathogènes et la **propagation des maladies à grande échelle** (Jones *et al.*, 2013). Plus spécifiquement, pour ce qui concerne notre sujet, au cours des soixante dernières années, la population asiatique a connu une très forte croissance et a presque triplé entre 1950 et 2010. Elle est ainsi passée de 1,4 à 3,8 milliards d'habitants, et représente actuellement 55% de la population mondiale. Les flux de personnes, les échanges accrus d'animaux, de végétaux et de matériel industriel ainsi que l'augmentation du volume des marchandises transportées et la rapidité des échanges commerciaux internationaux affectent à la fois la répartition géographique des maladies et leur incidence. Un transport à longue distance d'arthropodes vecteurs et d'agents pathogènes peut ainsi survenir. À titre d'exemple, le VWN aurait été introduit initialement à New-York en 1999 soit *via* l'introduction de moustiques vecteurs par voie aérienne soit par l'intermédiaire du commerce des pneus usés qui constituent des gîtes larvaires très efficaces (Dumas, 2013 ; Haddad *et al.*, 2013).

2. Répercussions des actions de l'Homme sur les environnements naturels

L'Homme agit sur les environnements naturels de façon directe et indirecte :

- De façon **directe**, on peut évoquer notamment la **déforestation** avec comme effet le rapprochement entre l'Homme et/ou les animaux domestiques et les animaux sauvages éventuellement réservoirs d'agents pathogènes (ex : maladie à virus Nipah) et/ou des arthropodes vecteurs (ex : EJ) (Haddad *et al.*, 2013). Même si le taux de déforestation a récemment diminué, il demeure élevé, avec une perte annuelle d'environ 13 millions d'hectares de forêt et contribue largement à **fragmenter les habitats naturels**. Les causes prédominantes de déforestation sont la conversion et l'aménagement des forêts tropicales en terres agricoles, en pâturages, en routes... Les effets de cette déforestation sont difficilement quantifiables, mais jouent un rôle non négligeable dans l'émergence de certaines zoonoses (Wertheim *et al.*, 2012). À titre d'exemple, en raison de la raréfaction de leur habitat naturel, la présence de colonies de chauves-souris près des centres urbains augmente, multipliant ainsi les contacts avec l'Homme et les animaux domestiques (Barboza *et al.*, 2008).

- De façon **indirecte**, l'action de l'Homme sur le climat tend à entraîner une augmentation de la capacité de certains vecteurs et/ou de certains animaux réservoirs à coloniser de nouveaux territoires, et engendre par conséquent une extension géographique de certaines arboviroses (Dengue, Chikungunya, ...). La durée des saisons et les limites géographiques des climats ont en effet récemment été modifiées avec le **réchauffement climatique**. Les changements climatiques sont le résultat de la variabilité interne du système climatique mais aussi de facteurs externes, naturels et anthropogéniques (pollution, émission d'aérosols et de gaz à effet de serre). Le phénomène de réchauffement climatique pourrait ainsi s'accompagner d'une augmentation globale des précipitations, mais inégale selon les régions. La simultanéité de la progression récente de plusieurs arboviroses et des changements climatiques globaux invite à penser que les deux phénomènes sont liés. En effet, le climat joue sur la distribution spatio-temporelle des arthropodes, sur les caractéristiques de leur cycle de vie, sur les modes de dispersion des agents pathogènes, sur l'évolution des arbovirus et l'efficacité avec laquelle ils sont transmis d'un arthropode à un hôte vertébré. Le climat peut aussi avoir un effet indirect sur la répartition des troupeaux d'hôtes sensibles. Ceux-ci auront tendance à se regrouper dans des zones où l'abreuvement est facile et à fuir les régions de sécheresse. Or, le cycle de reproduction des moustiques nécessite la présence de zones humides. Ainsi, la concentration de vecteurs et d'hôtes potentiels favorise la transmission virale aux hôtes. De même, l'environnement et les changements climatiques peuvent modifier les trajets de migration des oiseaux et ainsi modifier l'aire de distribution de certains virus (Dumas, 2013 ; Haddad *et al.*, 2013). De nombreuses maladies ont cependant émergé totalement indépendamment des modifications climatiques comme l'influenza aviaire HP H5N1, la maladie à virus Nipah, le syndrome respiratoire aigu sévère et la maladie à virus Hendra (Zell *et al.*, 2008).

3. Révolution de l'agriculture et de l'élevage porcin

a. Influence du développement et de l'intensification de l'agriculture

L'**intensification de l'agriculture** a probablement joué un rôle dans l'émergence de certains agents pathogènes zoonotiques chez l'Homme. L'**expansion des terres agricoles** a en effet entraîné un empiètement considérable de l'Homme sur les habitats naturels de nombreuses espèces sauvages et par conséquent une **modification des écosystèmes**. Cela a notamment contribué à **augmenter la proximité** entre l'Homme et les espèces sauvages et vectorielles et permis à certains agents pathogènes d'établir de nouveaux cycles de transmission (Pulliam *et al.*, 2012 ; Jones *et al.*, 2013). Certaines pratiques agricoles peuvent également augmenter la fréquence de transmission des pathogènes entre les différentes espèces. L'utilisation des sols influence en effet la distribution des insectes vecteurs et de certains animaux sauvages réservoirs. Ainsi, le développement des rizières peut créer des sites pour la reproduction et le développement de certains insectes et oiseaux aquatiques. La construction de **barrages** et les projets d'irrigation qui ont permis le développement d'une agriculture plus performante ont également joué un rôle dans l'extension de certaines maladies. La pratique de la **monoculture** entraîne quant à elle une sélection de la faune qui peut contenir des hôtes amplificateurs ou réservoirs (Dumas, 2013 ; Haddad *et al.*, 2013).

Les **changements environnementaux** anthropogéniques, liés au développement de l'agriculture, incluent donc la fragmentation des habitats, la déforestation et le remplacement de la végétation naturelle par des espèces cultivées. Cela modifie la structure et les migrations éventuelles des populations d'animaux sauvages et diminue la biodiversité en créant des environnements qui favorisent certains hôtes, vecteurs et/ou agents pathogènes et ceci augmente la concentration des animaux domestiques, voire sauvages, autour des habitats humains (Jones *et al.*, 2013).

b. Importance de la production porcine asiatique

La viande de porc est la viande la plus consommée dans le monde et notamment en Asie (voir figure 70). La production porcine a augmenté de façon très importante au cours des dernières décennies (voir tableaux 29, 30 et 31) afin de faire face à la demande grandissante, liée à l'augmentation de la consommation de viande de porc avec l'amélioration du niveau de vie et à la croissance démographique. De plus, la production porcine va continuer de s'accroître dans les années à venir (Oh et Whitley, 2011).

Figure 70 : Répartition de la consommation de produits carnés à travers le monde (Source FranceAgriMer d'après FAO (estimation 2010)).

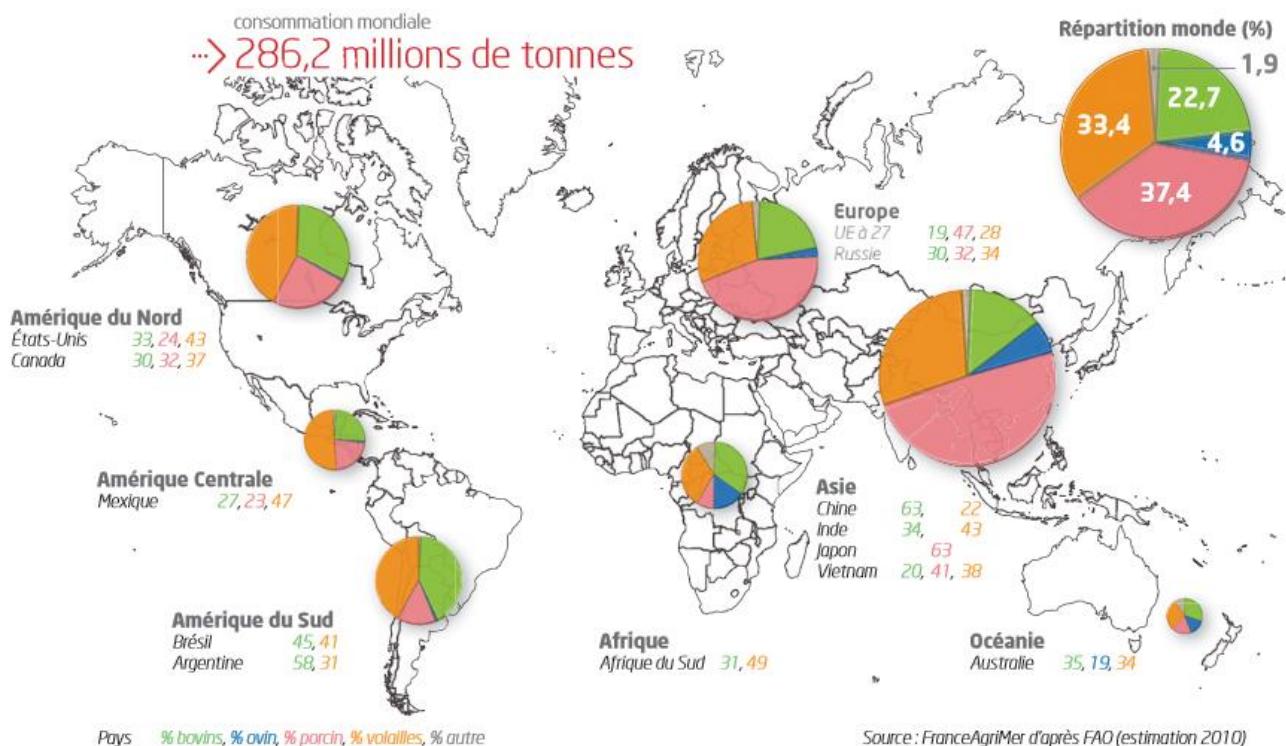


Tableau 29 : Les dix pays les plus producteurs de porc (Oh et Whitley, 2011).

Rang	Pays	Production porcine (en milliers de tonnes)
1	Chine	46 205
2	Union Européenne (27)	22 596
3	Etats-Unis	10 599
4	Brésil	3 015
5	Russie	2 060
6	Vietnam	1 850
7	Canada	1 786
8	Japon	1 246
9	Philippines	1 225
10	Mexique	1 161

Tableau 30 : Production de viande de porc (en tonnes) par pays en Asie en 2000 et 2011, d'après FAO STAT (site officiel des statistiques de la FAO).

Pays	Production porcine en tonnes Année 2000	Production porcine en tonnes Année 2011
Cambodge	105 000 Fc	97 500 Fc
Chine, Hong Kong RAS	161 000 *	116 700 F
Chine, Macao RAS	10 023	7 859
Chine continentale	35 694 000 *	50 530 000
Chine, Taïwan	920 603	864 792
Corée du Nord	140 000 Fc	110 000 Fc
Inde	465 850 Fc	329 000 Fc
Indonésie	412 500 Fc	721 050 Fc
Japon	1 255 800	1 267 328
Laos	27 650	64 000 F
Malaisie	159 818	231 256 Fc
Birmanie	123 000	619 081
Népal	14 646	17 923
Philippines	1 212 536	1 649 300 *
Corée du Sud	915 899	837 000 *
Singapour	21 000 F	19 000 F
Sri-Lanka	1 750	1 370 F
Thaïlande	692 950	867 300 F
Timor-Leste	6 400 Fc	9 880 Fc
Vietnam	1 409 015	3 098 900

Légende : [] = données officielles ; F = estimation de la FAO ; M = donnée non disponible ; Fc = donnée calculée ; * = chiffre non officiel

Tableau 31 : Population porcine par pays en Asie (en nombre de têtes) en 1990, 2000 et 2011 (d'après FAO STAT).

Pays	Population porcine en nombre de têtes 1990	Population porcine en nombre de têtes 2000	Population porcine en nombre de têtes 2011
Cambodge	1 515 000	1 933 930	2 000 000
Chine, Hong Kong RAS	303 800	225 000 F	175 000 F
Chine continentale	345 754 800 *	388 298 000 *	464 600 000 *
Chine, Taïwan	7 783 276	7 243 194	6 185 952
Corée du Nord	5 800 000 F	3 120 000	2 248 000 F
Inde	11 900 000 *	13 403 000	9 500 000 F
Indonésie	7 135 643	5 356 834	7 758 000
Japon	11 817 000	9 806 000	9 768 000
Laos	1 372 100	1 446 000	2 650 000
Malaisie	2 678 083	1 807 590	1 695 000 F
Birmanie	2 278 000	3 974 000	10 497 493
Népal	574 197	877 681	1 108 465
Philippines	7 989 990	10 712 900	12 303 100
Corée du Sud	4 528 008	8 214 369	8 170 979
Singapour	300 000 F	100 000 F	270 000 F
Sri-Lanka	85 000	70 800	82 030
Thaïlande	4 761 622	6 558 147	7 660 000 F
Timor-Leste	275 783	290 000 F	420 000 F
Vietnam	12 260 500	20 193 794	27 056 000

Légende : [] = données officielles ; F = estimation de la FAO ; M = donnée non disponible ; Fc = donnée calculée ; * = chiffre non officiel

c. Évolution des systèmes de production porcine dans les différents pays asiatiques

Il existe des grandes différences entre les pays étudiés, que ce soit au niveau de la croissance économique, des dynamiques de développement ou de l'évolution des systèmes de production porcine. On peut ainsi distinguer les pays industrialisés comme le Japon et la Corée du Sud, les pays en développement tels que les Philippines, le Cambodge et le Laos, et enfin, les pays intermédiaires comme la Chine et la Thaïlande.

Le **Japon** et la **Corée du Sud** sont de grands importateurs de porc, même si ce sont également d'importants producteurs (le Japon est classé au 8^{ème} rang mondial pour la production porcine avec près d'1,3 millions de tonnes produites par an). Les coûts de production sont en effet très élevés (coût de production des aliments, contraintes naturelles au Japon — reliefs, zone sismique — ...) et il est donc plus rentable économiquement pour eux d'avoir recours à l'importation. De plus, la Corée du Sud a dû faire face au cours de la dernière décennie à de graves épidémies de fièvre aphteuse (notamment en 2000, 2002 et 2010). Le nombre d'élevages porcins a considérablement diminué depuis les années 2000 dans ces deux pays (voir figure 71) et continue de chuter. Le nombre d'exploitations est ainsi

passé de 33 000 en 1996, à 23 800 en 2000 et à moins de 7 900 en 2009 (diminution de 33% par rapport à 2000) en Corée du Sud. Le nombre de porcs par élevage a cependant, lui, significativement augmenté (voir figure 72). Le nombre de petites exploitations a donc progressivement diminué au profit des grandes exploitations industrielles. Au Japon, le nombre de porcs par élevage est ainsi passé d'une moyenne de 800 têtes en 1999 à 1 600 têtes en 2011 (multiplié par deux en 10 ans), alors que les effectifs totaux de porcs sont restés à peu près stables au cours des dix dernières années (entre 9,6 et 9,9 millions de têtes) (Mc Orist *et al.*, 2011).

Figure 71 : Évolution du nombre d'élevages porcins en Corée du Sud entre 2000 et 2009 (Mc Orist *et al.*, 2011).

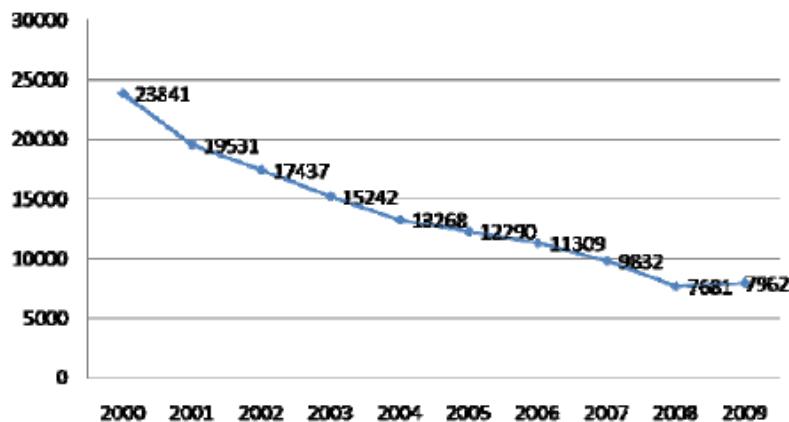
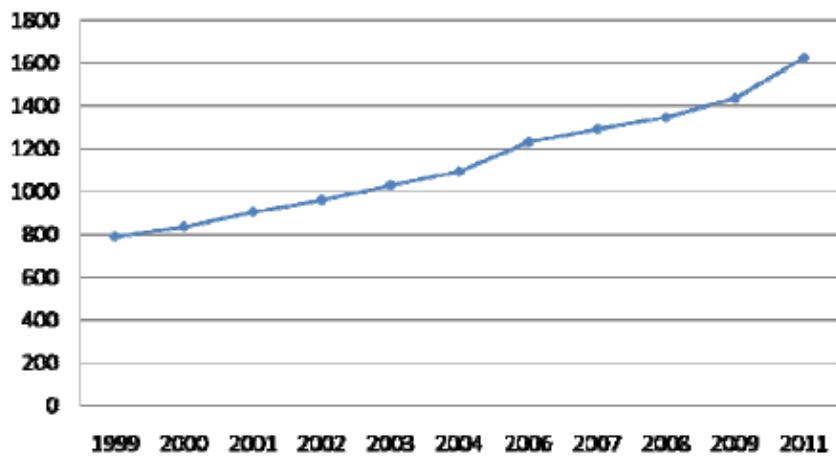


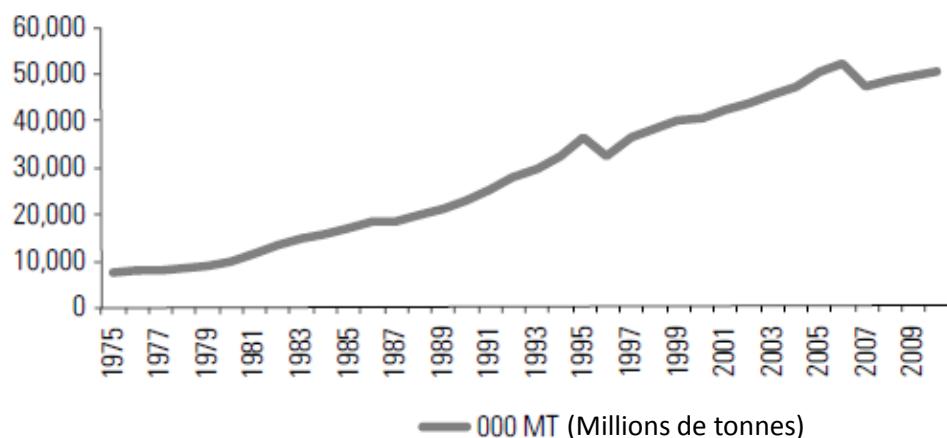
Figure 72 : Évolution du nombre moyen de porcs par exploitation au Japon entre 1999 et 2011 (Mc Orist *et al.*, 2011).



La **Chine** est le plus grand consommateur de viande porcine du monde. Même si la part que représente le porc dans la consommation de viande en Chine a diminué au cours des dix dernières années, la consommation annuelle de porc par personne a elle, augmenté. La viande de porc représente en effet près de 70% de la viande consommée, avec une consommation annuelle actuelle d'environ 38 kg par personne contre 29 kg en 1997. De plus, la Chine est le plus grand producteur de porc, représentant à elle seule 50% de la

production mondiale, avec une production estimée à 101,5 millions de tonnes par an. Pour l'année 2011, le nombre de porcs en Chine, selon les estimations de la FAO, s'élevait à 465 millions de têtes et la production de viande porcine en 2010 était d'environ 50 millions de tonnes alors qu'elle n'était que de 10 millions de tonnes en 1979 et de 36 millions de tonnes en 2000 (voir figure 73). Par contraste le nombre de porcs au Vietnam, aux Philippines et en Thaïlande était respectivement de 27 millions, 12 millions et 8 millions de têtes en 2010 (Mc Orist *et al.*, 2011 ; Oh et Whitley, 2011).

Figure 73 : Évolution de la production porcine chinoise (en milliers de tonnes) entre 1975 et 2010 (Mc Orist *et al.*, 2011).



Au cours des dernières décennies, en parallèle avec la croissance économique, la Chine a connu d'importants changements au niveau des systèmes de production, avec une large intensification de ces systèmes et une augmentation majeure du nombre de porcs élevés dans des élevages industriels. La Chine est actuellement autosuffisante en ce qui concerne la production porcine et les importations et exportations sont négligeables (Schneider, 2011).

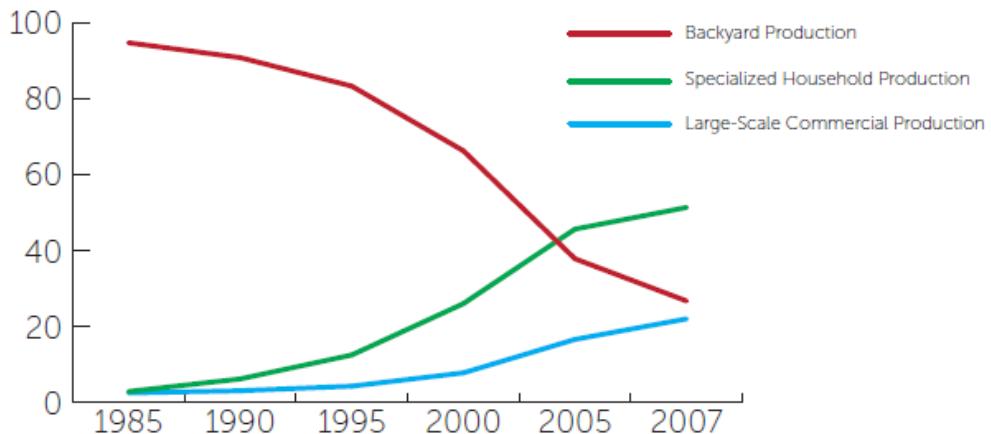
Historiquement, la production de porc en Chine dépendait intégralement d'exploitations de petite échelle. En effet, jusqu'en 1985, ces petites **fermes familiales** élevant moins de cinq cochons par an en plus d'autres animaux et conciliant la culture de céréales, de riz et d'autres produits agricoles, produisaient plus de 95% des porcs chinois. Les porcs dans ces petites exploitations avaient un rôle agro-écologique clé, en transformant les restes de cuisine et de récolte ainsi que les mauvaises herbes en lisier riche en substances nutritives, ensuite utilisé comme engrais pour fertiliser les terres agricoles. Les cochons fournissaient également une source de protéines dans les zones rurales où les gens les élevaient majoritairement pour leur consommation personnelle. Actuellement, beaucoup des fermes familiales sont tenues par des femmes ou des personnes âgées qui sont restées à la campagne, pendant que les hommes ont migré dans les villes pour chercher du travail. Les aliments pour les cochons sont autoproduits même si certains achètent des aliments commerciaux et des additifs à des moments clés du cycle de production. Ils produisent à la fois des cochons à viande et les animaux reproducteurs (troupeau de renouvellement), qu'ils vendent à des bouchers locaux ou dans des marchés traditionnels. Ces marchés traditionnels, où sont vendus la viande et/ou les animaux vivants, peuvent être des petits

stands de boucherie au bord des routes, des marchés de villages ou des marchés de viande fraîche dans les villes. Actuellement, les fermes familiales ne représentent plus que 27% de la production nationale de porc (voir figure 74), même si le pourcentage varie énormément selon les provinces chinoises. Au Sichuan, par exemple, les fermiers familiaux élèvent encore 70% des porcs de la province, alors que les fermes spécialisées et les exploitations de grande taille ne représentent respectivement que 25% et 5% de la production. À l'inverse, dans la province de Guangdong, les fermes familiales ne représentent que 20% de la production (Schneider, 2011 ; Oh et Whitley, 2011). D'après un article récent de Sam Brasch (2014), le nombre d'élevages porcins aurait diminué de 70% en Chine entre 1991 et 2009 tandis que le nombre moyen de porcs par exploitation serait passé de 945 à 8 389 têtes (Brasch, 2014).

Avant 1979, les **grandes fermes industrielles** (élevant entre 500 et 50 000 truies) qui élèvent plusieurs milliers de porcs dans des structures fermées n'existaient pas. En 1985, elles ne représentaient que 2,5% de la production porcine chinoise contre 22% en 2007. Par contraste, aux USA, ce type de ferme représentait 97% de la production porcine de 2010. Ces exploitations commerciales de grande taille ne cessent d'augmenter leur part du marché de viande porcine. Les réformes économiques des années 1980, et notamment la libéralisation des marchés, ont permis à des entrepreneurs de lancer des entreprises privées et aux investissements étrangers d'affluer en Chine. Les modes de production industrielle se sont alors rapidement propagés, et ont lancé la tendance au développement d'un nombre croissant d'élevages porcins commerciaux de grande échelle. Souvent, ces fermes industrielles élèvent, nourrissent, abattent, transforment et vendent les porcs et la viande *via* une variété de systèmes : certaines sont spécialisées dans une étape particulière de la production alors que d'autres sont intégrées verticalement dans plusieurs ou toutes les phases de production. Ce « porc industriel » est vendu uniquement dans les supermarchés urbains. Les fermes industrielles produisent actuellement entre 500 et 50 000 porcs par an, mais ce chiffre ne cesse d'augmenter. Il est en effet commun qu'une entreprise produise plus de 100 000 porcs par an, soit *via* des contrats avec plusieurs fermes soit *via* une unique exploitation (Schneider, 2011 ; Oh et Whitley, 2011).

Même si le nombre d'exploitations industrielles augmente, il y a également en Chine une production de moyenne échelle encouragée par les gouvernements centraux et locaux et largement soutenue par des subventions et des politiques incitatives. Celle-ci correspond aux **fermes spécialisées**. Ces fermes de taille moyenne produisent chaque année 10 à 500 têtes, et plus communément 50 à 200 têtes. Ces fermes représentaient 51% des porcs produits en 2009 et sont gérées par des familles individuelles ou plusieurs fermiers familiaux qui se sont associés et se sont concentrés exclusivement sur l'élevage de porc. Dans ces systèmes, les cochons ne sont plus produits pour la consommation personnelle mais pour la vente. Certaines de ces fermes produisent sous contrat pour des grandes exploitations industrielles, alors que d'autres vendent leurs porcelets et porcs engrangés à des marchands locaux qui revendent ensuite les animaux aux abattoirs, et aux entreprises de vente au détail ou de transformation des viandes. Ces fermes achètent pour la plupart des aliments industriels pour nourrir leurs cochons, mais certaines continuent d'utiliser des aliments autoproduits. Elles sont donc à mi-chemin entre l'élevage traditionnel et l'élevage industriel. À travers les subventions du gouvernement et les contrats de production avec les grandes entreprises, elles sont graduellement intégrées dans les grands systèmes de production industrielle qui sont actuellement en plein essor en Chine (Schneider, 2011).

Figure 74 : Évolution de la part de la production porcine chinoise (en %) par les différents systèmes de production entre 1985 et 2007 en Chine (Schneider, 2011)



Légende : Backyard Production = fermes familiales ; Specialized Household Production = fermes spécialisées ; Large-Scale Commercial Production = fermes industrielles.

En Thaïlande, 80% des porcs sont actuellement produits dans des élevages intensifs et 40% dans des exploitations de plus de 1 000 porcs (Huynh *et al.*, 2007).

Dans certains pays, une grande partie des porcs continue d'être élevée dans des petits élevages familiaux. Ainsi, au **Vietnam**, **Laos**, **Cambodge** et **Philippines** confondus, 70% des exploitations sont toujours familiales. L'urbanisation et l'intensification de la production porcine ont cependant également conduit au développement de grandes exploitations industrielles à proximité des villes comme Manille, Ho Chi Minh ville et Phnom Penh. Aux Philippines, par exemple, les exploitations de grande échelle sont responsables de la production de 14,7% des porcs, et on assiste actuellement à une augmentation du nombre d'élevages de moyenne échelle. Au Vietnam, toujours 80% de la production porcine est issue des élevages de petite taille (élevant moins de 20 cochons), mais il y a actuellement une augmentation rapide des élevages de moyenne et grande échelle. Le but du gouvernement vietnamien est en effet de diminuer de 60% la part représentée par les élevages familiaux dans les années à venir (Huynh *et al.*, 2007).

d. Effets de l'intensification des systèmes d'élevage

L'industrialisation et l'intensification de la production porcine ont engendré la création de races spécialisées, plus productives mais plus fragiles immunologiquement, une densification et une augmentation considérables de la taille des élevages, l'augmentation du stress, la diminution de la biodiversité avec une homogénéisation génétique des populations porcines, un abattage plus précoce des animaux (qui a actuellement lieu en moyenne vers l'âge de 6 mois) et donc un renouvellement plus rapide des populations... Tous ces éléments contribuent à l'augmentation de l'émission d'agents pathogènes, à l'apparition de nouveaux variants, notamment de souches antibiorésistantes (*cf. infra*), et à l'augmentation de la probabilité de contamination humaine, surtout lorsque ces élevages sont situés en zone périurbaine (Pappas, 2013 ; Dumas, 2013 ; Haddad *et al.*, 2013).

Même si l'intensification de l'élevage est un moyen d'améliorer la sécurité alimentaire, elle permet la **diffusion rapide des agents pathogènes à très grande échelle** à cause de l'augmentation des densités animales dans ces systèmes d'élevage industriels. Cela est également favorisé par les **mesures de biosécurité souvent insuffisantes et inadéquates** mises en place dans ces élevages (Jones *et al.*, 2013). Le développement de l'élevage intensif et industriel des volailles dans les pays à développement économique rapide comme la Thaïlande a par exemple certainement contribué à l'émergence de l'épidémie de grippe aviaire à virus H5N1 HP et à la diffusion secondaire de la maladie à travers l'Asie *via* les échanges d'animaux (Desenclos et De Valk, 2005).

Les élevages intensifs emploient **moins de personnel**, ce qui **diminue le nombre de personnes exposées aux zoonoses** en comparaison avec les systèmes extensifs. Cependant, plusieurs études montrent une séroprévalence plus élevée des anticorps contre le VHE et les virus de l'influenza aviaire HP H5 et H7 chez le personnel des fermes en comparaison avec la population générale (Jones *et al.*, 2013).

Une **quantité de lisier considérable** est produite par les élevages intensifs, et celui-ci contient une importante variété d'agents pathogènes dont certains peuvent survivre durant plusieurs mois dans l'environnement si les déchets ne sont pas traités. La majeure partie de ce lisier est épandue sur les terres, et peut contaminer les animaux sauvages et l'eau (exemples : VHE, souches de bactéries antibiorésistantes (*cf. infra*), ...) (Jones *et al.*, 2013).

Le **nombre de races** de porc élevées a **considérablement diminué** au cours des dernières décennies en Asie, et notamment en Chine. Le « cochon moderne industriel » qui convertit rapidement les aliments en viande maigre est maintenant largement utilisé. Actuellement trois grandes races (Duroc, Landrace et Yorshire) ont remplacé la centaine de races indigènes chinoises. Les fermes de toutes les échelles élèvent maintenant ces races soit pures soit hybrides, et les races indigènes ne représentent plus que 5% de la production chinoise. On assiste donc actuellement progressivement à une **extinction des races locales**, même si certaines sont maintenues grâce à des programmes de conservation. Cette **grande perte de diversité génétique** est à l'origine d'une **plus grande vulnérabilité des animaux** aux maladies (Schneider, 2011). De plus, l'importante sélection génétique des animaux associée aux densités animales élevées fournit aux agents pathogènes nouveaux l'opportunité de s'amplifier dans ces populations et aux anciens agents pathogènes d'évoluer vers de nouvelles formes plus pathogènes. Des expériences de modélisation ont montré que la faible diversité génétique serait associée à une plus grande probabilité d'épidémie de grande ampleur ou d'absence d'épidémie alors que les populations de plus grande diversité génétique auraient une plus grande probabilité d'être exposées à des épidémies d'ampleur moins importante (Jones *et al.*, 2013).

e. Proximité entre le porc et l'Homme et rôle des élevages traditionnels encore très nombreux en Asie

La densité de la population humaine, aviaire et animale (notamment porcine) conjuguée à la **proximité et l'intensité** des contacts entre ces populations que l'on retrouve

dans de nombreux pays d'Asie sont des facteurs favorisants de l'émergence des zoonoses (Desenclos et De Valk, 2005).

Le porc est très proche de l'Homme d'un point de vue anatomique, génétique, physiologique, biochimique, pharmacologique et pathologique. De plus, dans les pays peu développés d'Asie, il existe un contact continu et rapproché entre les animaux et l'Homme en particulier dans le milieu rural (voir figure 75). En effet, ainsi que cela a été détaillé ci-dessus, on y trouve encore de nombreux petits élevages familiaux où les animaux sont élevés en grande proximité avec l'Homme, ce qui crée des conditions favorables au passage des agents pathogènes des animaux à l'Homme, et inversement. De nombreuses études montrent ainsi que les infections zoonotiques augmentent proportionnellement avec le nombre d'animaux et l'intensité de leurs contacts avec l'Homme. Ceci est en particulier vrai dans les populations pauvres et rurales. Le puissant milieu social et culturel dans lequel l'Homme et les animaux cohabitent de façon rapprochée à travers l'Asie augmente donc d'autant plus la vulnérabilité de l'Homme aux zoonoses et la propagation des maladies zoonotiques dans cette région du monde (Bhatia et Narain, 2010).

De plus, les bâtiments dans de nombreux élevages familiaux et exploitations de moyenne échelle sont ouverts sur l'extérieur (voir figure 76) dans les pays d'Asie au climat tropical (Thaïlande, Vietnam...). Cela facilite la ventilation et la lutte contre la chaleur, mais favorise les contacts entre les animaux sauvages et les insectes vecteurs et le porc (Jones *et al.*, 2013).

Figure 75 : Photographie d'un élevage de porc situé à l'intérieur d'une maison à Sadec, dans le Delta du Mékong, au Vietnam (Pénin, 2014)



Figure 76 : Photographie d'un élevage porcin vietnamien de moyenne échelle avec des bâtiments ouverts sur l'extérieur, dans la région de Sapa (Hurez et Minster, 2013)



Enfin, l'élevage de **plusieurs espèces animales différentes** en grande proximité (en particulier les oiseaux et les porcs), très commun dans les élevages familiaux (voir figure 77), favorise les échanges d'agents pathogènes et notamment les réassortiments entre les VI (Jones *et al.*, 2013).

Figure 77 : Deux photographies d'élevages familiaux vietnamiens, dans la région de Sapa montrant l'élevage de différentes espèces animales en grande proximité (Hurez et Minster, 2013 (haut) ; Pénin, 2014 (bas)).





4. Restructuration du secteur de l'abattage et importance des marchés d'animaux vivants et des « wet markets »

Les marchés d'animaux vivants et les marchés de viande et autres produits frais, dénommés « *wet markets* », sont très populaires et répandus en Asie. On y retrouve un regroupement de diverses espèces et d'animaux de la même espèce issus d'élevages différents en grande proximité les uns avec les autres (voir figure 78). Cela favorise de manière importante le mélange et la transmission des agents pathogènes, notamment des VI. De plus, dans beaucoup de marchés, notamment ruraux, la viande est conservée à l'air libre et non sur des étalages réfrigérés (voir figure 79 et 80). Même si la plupart du temps les animaux viennent d'être abattus le matin même, cela favorise la multiplication des agents pathogènes, surtout que les températures ambiantes sont plutôt élevées (Hoa *et al.*, 2011 ; Haddad *et al.*, 2013). Enfin, la faible sécurité et salubrité des aliments, liées aux normes et aux contrôles souvent moins strictes dans les pays en développement, augmentent la transmission des zoonoses d'origine alimentaire (Jones *et al.*, 2013).

Figure 78 : Marché de porcelets vivants dans la banlieue de Hanoï, au Vietnam (Di Francesco-Isart, 2014).



Figure 79 : « *Wet market* » dans un village rural vietnamien (Hurez et Minster, 2013).

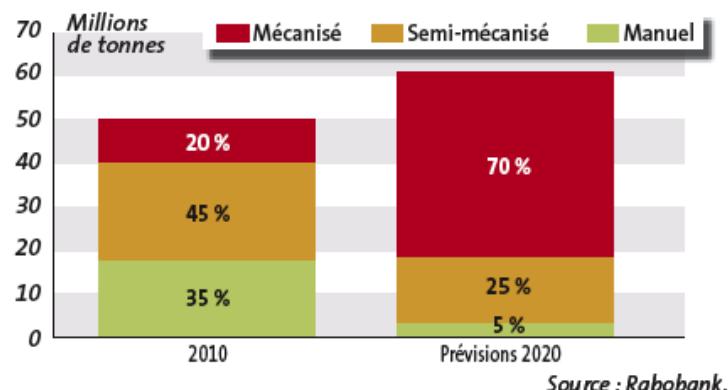


Figure 80 : Vente de viande et de poulets vivants dans un marché à Phnom Penh, au Cambodge (Di Francesco-Isart, 2014).



Le secteur de l'abattage connaît actuellement dans plusieurs pays d'Asie, et notamment en Chine, une restructuration progressive avec l'émergence de grands groupes et centres d'abattage (voir figure 81). Le nombre d'abattoirs est ainsi passé, en Chine, de 30 000 en 2006 à 12 000 en 2011, et selon les estimations, il devrait continuer de diminuer pour atteindre seulement 2 000 d'ici 2020. Cette restructuration s'accompagne du développement de l'intégration verticale, avec l'apparition de « méga fermes » et d'énormes complexes d'abattage et de transformation (Gérard, 2011).

Figure 81 : Graphique montrant la restructuration progressive du secteur de l'abattage en Chine avec une utilisation croissante de la mécanisation (Gérard, 2011, issu de Rabobank)



Cependant, dans la plupart des pays asiatiques, l'abattage traditionnel dans les élevages familiaux est toujours très courant. Il a souvent lieu dans l'arrière-cour des maisons, et les personnes manipulent les carcasses sans aucune protection (voir figure 82). Cela

favorise la transmission de nombreux agents pathogènes (*Streptococcus suis...*). De plus, le manque ou l'absence de systèmes de traçabilité des animaux abattus et de la viande consommée, ainsi que l'inexistence ou le peu d'organisation des services vétérinaires entravent largement la surveillance des maladies (cf. *infra*) (Haddad *et al.*, 2013).

Figure 82 : Abattage d'un porc dans un élevage familial vietnamien (Hurez et Minster, 2013).



5. Habitudes alimentaires, traditions culturelles et trafic d'animaux

La viande de porc est la viande la plus consommée en Asie (voir *supra*). Il est de plus très courant de consommer de la viande, des abats et du sang de porc **insuffisamment cuits ou crus**, ce qui favorise la transmission de certains agents pathogènes (*Streptococcus suis*, VHE...). De plus, les habitudes alimentaires sont très ancrées au sein des populations, notamment rurales, et difficiles à modifier ou à faire évoluer. Par exemple, au Bangladesh, la consommation de jus de palme cru, un met traditionnel très populaire dans les régions rurales, a été à l'origine de foyers de maladie à virus Nipah à plusieurs reprises. Le gouvernement a alors rencontré de grandes difficultés pour lutter contre la maladie, car de nombreuses personnes ne suivaient pas les recommandations qui encourageaient à ne plus consommer de jus de palme cru.

Les **animaux échangés de façon illégale ou non officielle** constituent un facteur de risque de propagation d'agents pathogènes car ils ne sont pas sujets aux contrôles vétérinaires. Outre les facteurs de risque reconnus que représentent la translocation et l'importation d'animaux dans de nouvelles régions géographiques pour la biodiversité et l'extinction de certaines espèces, les échanges d'animaux sauvages posent également des problèmes majeurs en matière d'émergence d'agents pathogènes animaux et humains. Le problème est d'autant plus important dans les zones où les échanges d'animaux sauvages sont associés à l'alimentation (consommation de chauves-souris et autres animaux) et à des

pratiques médicinales (médecine traditionnelle chinoise par exemple), ce qui est particulièrement le cas en Asie (Fèvre *et al.*, 2006). On assiste en effet actuellement à une **augmentation de la demande en viande de brousse** (viande d'animaux sauvages). Certains animaux sauvages comme les chauves-souris sont ainsi consommés par les populations locales, notamment au Cambodge et en Indonésie, et font l'objet d'un trafic important afin d'alimenter les restaurants des centres urbains. Une extension géographique de certaines maladies, comme la maladie due au virus Nipah, vers des zones indemnes ne peut donc être exclue (Barboza *et al.*, 2008).

Dans certains pays asiatiques, il est enfin traditionnel pour la famille de s'occuper des malades, et de nombreuses personnes sont **réticentes à aller chez le médecin ou à l'hôpital**. Cela augmente donc le délai précédent la détection des maladies, et contribue à faciliter leur propagation.

D. Facteurs anthropogéniques susceptibles de favoriser la sensibilité aux agents pathogènes

Le nombre de personnes immunodéprimées est en constante augmentation avec les progrès de la médecine. Les personnes infectées par le VIH ont en effet aujourd'hui une espérance de vie plus longue et le nombre d'individus sous chimiothérapie augmente. De plus, l'espérance de vie dans de nombreux pays ne cesse de s'allonger (voir tableau 32) avec l'amélioration du niveau de vie (voir tableau 33 et figure 83), en particulier dans les pays développés, et le nombre de personnes âgées, plus fragiles, se multiplie. Par conséquent, de nouvelles problématiques apparaissent (par exemple, les formes chroniques d'HE chez les individus immunodéprimés) et cette catégorie de personnes plus sensibles peut faciliter la diffusion des agents pathogènes à grande échelle.

Dans la région de l'Asie de l'Est et Pacifique, on estime à 2,3 millions le nombre d'adultes et d'enfants qui vivent avec le SIDA, sur les 42 millions de personnes touchées à travers le monde, et ce chiffre ne cesse d'augmenter. L'Organisation des Nations Unies (ONU) SIDA prédit ainsi plus de 11 millions de nouveaux cas dans cette région d'ici 2020. La vitesse de propagation de la maladie et son importance sont extrêmement variables d'un pays à l'autre. Au Cambodge, en Birmanie et en Thaïlande, le VIH s'est propagé rapidement et touche actuellement plus de 1 % de la population générale. Si ces pays ont été touchés précocement, d'autres comme le Vietnam et plusieurs provinces chinoises commencent tout juste à observer une prévalence croissante de la maladie. La prévalence de l'infection par le VIH demeure pour l'instant basse au Laos, dans les îles du Pacifique, aux Philippines et au Timor-Leste (voir figure 84) (Banque mondiale, 2007).

Tableau 32 : Espérance de vie à la naissance par pays (total hommes et femmes confondus) en 2000 et 2013 (en années) (d'après les données du site officiel de la Banque Mondiale).

Pays	Espérance de vie 2004 (années)	Espérance de vie 2011 (années)
Bangladesh	65	70
Birmanie	62	65
Cambodge	62	71
Chine, Hong Kong RAS	81	83
Chine, Macao RAS	78	80
Chine	72	75
Corée du Sud	76	81
Inde	62	66
Indonésie	67	71
Japon	81	83
Laos	62	68
Malaisie	73	75
Népal	62	68
Pakistan	64	66
Philippines	67	69
Singapour	78	82
Sri-Lanka	71	74
Thaïlande	71	74
Timor-Leste	59	67
Vietnam	74	76

Tableau 33 : Produit intérieur brut (PIB) par habitant et par pays en 2000 et 2013 (en dollars US courants (\$)) (d'après les données du site officiel de la Banque Mondiale).

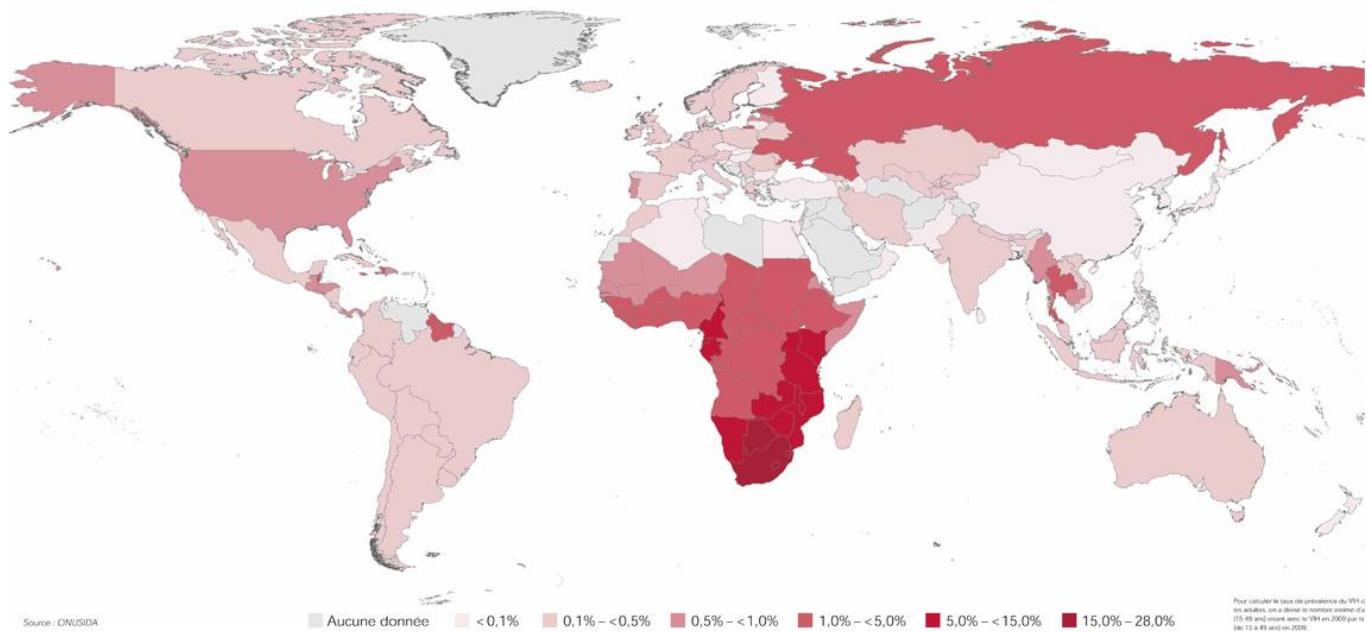
Pays	PIB par habitant 2000	PIB par habitant 2013
Bangladesh	356\$	829\$
Cambodge	299\$	1 008\$
Chine, Hong Kong RAS	25 757\$	38 124\$
Chine, Macao RAS	14 128\$	91 376\$
Chine	949\$	6 807\$
Corée du Sud	11 948\$	25 977\$
Inde	457\$	1 499\$
Indonésie	790\$	3 475\$
Japon	37 292\$	38 492\$
Laos	321\$	1 646\$
Malaisie	4 005\$	10 514\$
Népal	237\$	694\$
Pakistan	514\$	1 299\$
Philippines	1 043\$	2 765\$
Singapour	23 793\$	55 182\$
Sri-Lanka	855\$	3 280\$
Thaïlande	1 969\$	5 779\$
Timor-Leste	410\$	1 371\$
Vietnam	433\$	1 911\$

Figure 83 : Carte montrant l'Indice de développement humain (IDH)³ en Asie en 2007 (source Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD)).



³ Compris entre 0 et 1, il s'agit d'un indicateur du niveau de développement d'un pays tenant compte de l'espérance de vie à la naissance, du taux de scolarisation et d'alphabétisation et du PIB par habitant.

Figure 84 : Prévalence de l'infection par le VIH dans le monde en 2010 (ONUSIDA).



E. Cas particuliers

1. Rôle des sangliers sauvages

Les sangliers sauvages, présents en grand nombre dans de nombreux pays (Japon, Europe...) posent non seulement des problèmes d'ordre écologique mais également des problèmes au niveau du contrôle des maladies infectieuses. En effet, ils hébergent de nombreux agents pathogènes (VHE...) qui sont transmissibles aux porcs domestiques et à l'Homme. La déforestation, l'augmentation de l'utilisation des terres pour l'agriculture et la forte croissance de la population humaine ont augmenté les chances de contact des sangliers avec l'Homme et les animaux domestiques. De plus, dans certains pays, la consommation, la chasse et l'abattage de sangliers sauvages sont courants et représentent un facteur de risque majeur car ils favorisent la transmission d'agents pathogènes des sangliers à l'Homme. Enfin, les sangliers représentent le réservoir sauvage de certains agents pathogènes, comme notamment le VHE (Meng, 2011).

2. Arboviroses

Les phénomènes d'émergence ou de réémergence des arbovirus sont liés principalement :

- Au fait que ce sont des **virus à ARN** avec un taux élevé de mutations. Les passages successifs dans l'organisme des vecteurs hématophages et des hôtes vertébrés ainsi que certains facteurs d'environnement peuvent favoriser la sélection des sous-populations les plus efficaces en termes de transmissibilité (exemple : adaptation du virus à des vecteurs autochtones) et de virulence.

- Aux **modifications de l'environnement**, souvent dues à l'action de l'Homme, ce qui favorise la pullulation des vecteurs dans certaines zones, et/ou contribue à les introduire dans des zones où ils n'existaient pas (déforestation, reforestation, modification des pratiques agricoles, déplacements de populations, augmentation des mouvements humains et des transports d'animaux...). Parmi les modifications induites par l'Homme figurent les effets du changement climatique, qui favorisent notamment la multiplication de divers vecteurs et leur permettent de coloniser de nouveaux territoires. Certaines modifications environnementales peuvent contribuer à augmenter la **capacité vectorielle** des arthropodes vecteurs (aptitude d'une population de vecteurs à transmettre un agent pathogène dans un environnement et à une période donnée), voire à sélectionner des vecteurs dotés d'une plus grande **compétence vectorielle** (aptitude d'un arthropode à ingérer un agent pathogène, en assurer la multiplication et/ou le développement et à le transmettre à un hôte vertébré). En outre, l'activité humaine peut amener l'Homme au contact des vecteurs et des réservoirs sauvages. La construction de barrages ou le développement d'aménagements d'irrigation, en favorisant la création de gîtes pour la reproduction des insectes vecteurs, sont ainsi souvent à l'origine de l'émergence ou de la réémergence d'arboviroses (ex : EJ) (Haddad *et al.*, 2013).

La **propagation des maladies vectorielles** a donc lieu soit par la **translocation** des arthropodes vecteurs infectés, particulièrement les insectes (les moustiques sont par exemple amenés dans de nouveaux pays par les transports aériens ou maritimes, comme le cas du commerce de matériel industriel et de pneus, ou par le vent), soit *via* leur **dissémination** (Zell *et al.*, 2008).

L'Europe et les pays développés ne sont pas à l'abri des arboviroses, ainsi que l'a démontré l'arrivée massive à partir de 2006 et l'implantation en Europe du nord du virus BTV-8, un des 26 sérotypes reconnus du virus de la FCO, qui n'est pas un agent de zoonose. L'extension impressionnante de la maladie à VWN aux USA à partir de 1999 et en Europe depuis quelques années, est également le reflet de cette tendance à l'expansion des arboviroses au-delà de leurs territoires « traditionnels » (Haddad *et al.*, 2013).

Pour conclure, en général, les facteurs qui sont à l'origine de l'émergence ou de la réémergence des maladies infectieuses incluent la croissance démographique, l'urbanisation, les mouvements humains, le commerce international, la famine, la guerre, les mauvaises conditions socio-économiques, l'intensification de l'agriculture et de l'élevage, la perte de la biodiversité, la déforestation, la fragmentation des habitats naturels et les changements dans l'utilisation des terres. Directement ou indirectement, ces facteurs influencent l'exposition des hommes aux agents pathogènes, ou entraînent des difficultés à prévenir les maladies. Actuellement, nous subissons donc un important « **changement global** » qui inclut surtout les **changements démographiques, sociaux et économiques**. Ensemble, tous ces facteurs ont un impact sur la santé animale et humaine, même si leur contribution individuelle est difficile à quantifier (Zell *et al.*, 2008).

En ce qui concerne les **cinq maladies étudiées**, des facteurs nombreux et très variés ont contribué plus particulièrement à leur émergence.

Plusieurs facteurs interviennent dans la **propagation du VEJ** : **l'intensification de la riziculture, la croissance démographique et l'augmentation de la production porcine, le réchauffement climatique, les mouvements des oiseaux migrateurs et le transport des moustiques par le vent.**

L'augmentation du nombre de cas humains dus aux **génotypes zoonotiques du VHE** pourrait s'expliquer par les **traditions alimentaires** (consommation de viande de porc et de gibier crue ou insuffisamment cuite) et les **habitudes de vie** (contacts rapprochés avec des animaux infectés).

La **très grande proximité** entre les volailles, les porcs et l'Homme en Asie joue un **rôle majeur** dans la **dynamique de transmission des VI** et dans leur **évolution**.

L'émergence de la maladie à virus **Nipah** a probablement résulté d'une interface plus étendue entre les animaux sauvages réservoirs, les populations de porcs domestiques et les populations humaines. Celle-ci est elle-même liée à la **déforestation** et à la **fragmentation des habitats naturels**.

L'augmentation du nombre de cas d'infection humaine à ***S. suis*** en Asie et la survenue d'épidémies seraient liées à la **densité des populations humaine et porcine**, aux **conditions d'hygiène de l'élevage et de l'abattage des porcs** et aux **traditions alimentaires** (consommation de viande porc crue ou insuffisamment cuite).

III. Prévention, surveillance et lutte contre les zoonoses émergentes, et obstacles rencontrés

A. Identification tardive des zoonoses émergentes : l'Homme « sentinelle »

L'identification des agents pathogènes zoonotiques est **souvent très tardive et « réactive »**. Les agents zoonotiques passent en effet fréquemment inaperçus durant les premiers stades de leur émergence (ex : la maladie due au virus Nipah). Ils sont donc rarement identifiés chez l'animal, mais plutôt une fois qu'ils ont été transmis à l'Homme. De plus les agents pathogènes nouveaux sont souvent confondus avec d'autres agents pathogènes déjà connus durant les premiers stades de leur émergence, ce qui ralentit leur identification. Une surveillance renforcée des populations humaines les plus à risque, par exemple des personnes travaillant au contact des animaux domestiques de rente, pourrait permettre d'identifier les agents pathogènes zoonotiques plus rapidement et précocement (Flanagan *et al.*, 2012). Par exemple, les **personnes travaillant dans la filière porcine** pourraient ainsi **servir de sentinelles dans la surveillance** de la transmission des VI du porc à l'Homme (Myers *et al.*, 2007).

B. Problème de la sous-estimation des cas

L'importance d'une maladie est très difficile à déterminer avec précision, en particulier dans les pays en développement, à cause de la large sous-déclaration des cas du fait de systèmes de déclaration et de surveillance insuffisants, y compris vis-à-vis de maladies dont l'importance en santé publique est majeure, ce qui concerne un grand

nombre de pays d'Asie. L'estimation du nombre de cas d'une maladie doit en effet faire face à des obstacles d'ordre naturel, culturel, financier... Les infrastructures de soins, et notamment les hôpitaux, sont en effet limités dans les régions rurales, en particulier dans les pays en développement. De nombreuses personnes n'ont donc pas accès à des soins adaptés, et beaucoup ont recours à l'automédication. Il y a également un large manque de laboratoires et de moyens de diagnostic. De nombreuses maladies sont ainsi régulièrement mal identifiées ou non diagnostiquées, et cela est probablement le cas pour les cinq maladies étudiées (Jones *et al.*, 2013).

C. Facteurs, acteurs et difficultés du contrôle et de la surveillance des zoonoses

D'après l'OMS, les **facteurs clés du contrôle des zoonoses** sont :

- **un haut niveau d'engagement des politiques et des gouvernements** ;
- le développement et la mise en œuvre de stratégies et de plans d'actions nationaux ;
- **une forte coopération et collaboration multisectorielles** ;
- **l'intégration des zoonoses au cœur des priorités des services vétérinaires et de la santé publique nationale.**

Dans le contexte actuel d'émergence et de propagation de nombreuses maladies zoonotiques, l'identification précoce et la maîtrise des zoonoses au sein de leur réservoir animal nécessitent de renforcer et développer la **santé publique vétérinaire**, de promouvoir les actions des services vétérinaires au niveau national, et de mettre en place un partenariat fort et efficace entre les secteurs de santé humaine et animale à tous les niveaux (Bhatia et Narain, 2010).

Cependant, dans la plupart des pays d'Asie, les infrastructures et les moyens des services vétérinaires sont très pauvres, parfois même inexistants, ce qui limite grandement la capacité à contenir et maîtriser les zoonoses à leur source, c'est-à-dire les animaux. De plus, la collaboration entre les secteurs de santé publique humaine et animale est souvent très faible. Ces services fonctionnent en effet indépendamment, sans lien fort, systématique ou fonctionnel dans de nombreux pays d'Asie. De nombreux autres **facteurs limitants** contribuent également aux difficultés de la surveillance et du contrôle des zoonoses comme :

- le **manque d'implication des gouvernements** (les contrôle des zoonoses figure en effet rarement parmi les priorités des gouvernements) ;
- **l'absence de politiques spécifiques** et d'un **cadre juridique** pour la surveillance et le contrôle des zoonoses ;
- le **manque de sensibilisation** des populations vis-à-vis des risques encourus (par exemple par la consommation de viande insuffisamment cuite ou crue) ;
- des ressources inadéquates et insuffisantes limitant la mise en œuvre des politiques et des plans de contrôle des zoonoses ;
- une **coordination et une collaboration multidisciplinaires et multisectorielles insuffisantes** ;
- le **manque de centres et de moyens de diagnostic** (peu de laboratoires en particulier dans les régions rurales...) et de **systèmes de déclaration des maladies** ;

- le **manque de vétérinaires dans les campagnes** et leur **remplacement par des para-vétérinaires moins formés** (personne autorisée à pratiquer certains actes vétérinaires à la faveur d'une autorisation délivrée par un organe vétérinaire statutaire et sous l'autorité responsable d'un vétérinaire agréé ou diplômé) ;

- le **faible niveau de formation des éleveurs** et donc leur manque de connaissances en ce qui concerne les maladies, leur prévention et leur contrôle ;

- le manque de liaison et de collaboration avec les Organisations non gouvernementales (ONG), les institutions académiques (les instituts de recherches et les universités) et les municipalités locales ;

- la **faible priorité donnée à l'enseignement des zoonoses** dans les cursus de médecine humaine et vétérinaire.

Ces facteurs sont particulièrement marqués dans les pays en développement, où les systèmes de soins et de santé publique font souvent défaut. Ces pays sont de plus les plus touchés par les zoonoses émergentes, alors qu'ils disposent rarement des ressources nécessaires pour assurer la surveillance et la lutte contre ces maladies (Bhatia et Narain, 2010). Enfin, la lutte contre les zoonoses est très difficile et compliquée car elle doit faire face à de **nombreux obstacles**, qui constituent autant de facteurs de risque (comme évoqué précédemment) :

- d'ordre **naturel**, avec l'importante diversité des animaux réservoirs d'agents pathogènes sur lesquels on ne peut pas forcément intervenir ;

- d'ordre **culturel** avec les comportements humains qui augmentent l'intensité et la proximité des relations Homme-animal (comme le mode de vie dans le contexte des élevages familiaux traditionnels ou la déforestation et la construction de barrages qui contribuent à augmenter ces contacts) ;

- d'ordre **financier** dus à la diversité des réservoirs et des vecteurs impliqués. Ces obstacles sont d'autant plus marqués dans les pays en développement (Haddad, 2011).

Les **facteurs d'extension** des maladies comme le réchauffement climatique, l'augmentation des échanges mondiaux et la modification des activités humaines contribuent également à la difficulté et à la complexité de la lutte (Haddad, 2011).

Face à la situation socio-économique et aux pratiques culturelles actuelles, les zoonoses vont donc probablement continuer d'émerger et de se propager (Bhatia et Narain, 2010).

Qu'il s'agisse d'agents pathogènes nouvellement identifiés ou déjà connus, mais dont l'épidémiologie se modifie, les phénomènes d'émergence ont des conséquences qui dépassent le cadre local et doivent être **analysés dans une perspective internationale** avec la mondialisation. De plus, l'étude des maladies infectieuses émergentes nécessite une **approche intégrée et multidisciplinaire** (Barboza *et al.*, 2008). Ces études sont **très complexes** car de nombreux facteurs interviennent dans l'émergence des maladies (voir *supra*). Ces derniers sont difficilement quantifiables et diffèrent selon les régions et les maladies en cause. Des recherches interdisciplinaires, impliquant une coopération et une coordination entre les professionnels de santé, les vétérinaires, les entomologistes, les géographes, les économistes, les écologistes et les climatologues doivent donc être développées afin de mieux contrôler, comprendre, prévenir et surveiller les zoonoses et de trouver des solutions de lutte pertinentes localement (Jones *et al.*, 2013).

D. Stratégies mises en place

1. Est-il possible d'anticiper l'émergence des zoonoses ?

Les zoonoses émergentes menacent sans cesse la santé mondiale, et pourtant les processus qui mènent à leur émergence demeurent complexes et peu compris. Malheureusement, nos connaissances ne sont pas encore suffisantes pour prédire le saut d'espèces. En effet, il n'existe pas de moyens ou de méthodes permettant d'identifier les agents potentiellement zoonotiques avant qu'ils n'émergent chez l'Homme. Dans le futur, une surveillance plus fine et précise des animaux et des agents pathogènes pourrait permettre de détecter les modifications qui précèderaient le saut d'espèce et de diminuer ou prévenir ainsi l'infection humaine (Flanagan *et al.*, 2012).

2. Développement de stratégies à l'échelle régionale : APSED

La stratégie pour (contrôler) l'émergence des maladies dans la région Asie-Pacifique⁴ (**APSED** pour ***Asia-Pacific Strategy for Emerging Diseases***) a été développée en 2005 pour faire face aux défis que représentent les maladies émergentes, et notamment pour renforcer la capacité des systèmes de santé publique nationaux à détecter les maladies infectieuses émergentes et à y répondre de façon efficace. APSED sert de cadre commun et de feuille de route pour les pays de la région Asie-Pacifique afin d'améliorer l'état d'alerte face aux risques d'apparition d'une nouvelle pandémie, de mieux garantir le respect du Règlement sanitaire international (RSI) (*cf. infra*) et de renforcer les capacités régionales et nationales requises pour gérer, prévenir et contrôler les maladies émergentes, dont la majeure partie sont des zoonoses. Il comporte donc cinq objectifs principaux : réduction du risque représenté par les maladies émergentes, détection plus précoce de ces maladies, amélioration de la capacité d'intervention et de la lutte contre les maladies émergentes et élaboration de mécanismes de collaboration à long terme en matière de sécurité sanitaire dans la région Asie-Pacifique (Bhatia et Narain, 2010 ; OMS, 2010).

Depuis la mise en œuvre d'APSED, les systèmes de surveillance et de réponse se sont considérablement améliorés, de même que les capacités des laboratoires, la collaboration multisectorielle pour la lutte contre les zoonoses, le contrôle des maladies infectieuses et les systèmes de communication. APSED a également permis de renforcer les capacités des centres nationaux de référence sur les VI, et a contribué de manière significative aux réponses régionales et nationales lors de la pandémie d'H1N1p 2009 (OMS, 2010).

Une version plus récente et améliorée de la stratégie APSED, dénommée APSED 2010 est mise en œuvre depuis 2010. Son but est de développer des capacités et des partenariats régionaux et nationaux durables *via* la prévention, la mise en place rapide de réponses efficaces et la détection précoce des maladies émergentes ainsi que des autres problèmes majeurs de santé publique (OMS, 2010).

⁴ La **région Asie-Pacifique** comprend la **région OMS du Pacifique occidental** (Australie, Brunei Darussalam, Cambodge, Chine, Fidji, Iles Cook, Iles Marshall, Iles Salomon, Japon, Kiribati, Malaisie, Etats fédérés de Micronésie, Mongolie, Nauru, Nioué, Nouvelle-Zélande, Palaos, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Philippines, Corée du Sud, Laos, Samoa, Singapour, Tonga, Tuvalu, Vanuatu et Vietnam) et la **région OMS de l'Asie du Sud-Est** (Bangladesh, Bhoutan, Inde, Indonésie, Maldives, Myanmar, Népal, Corée du Nord, Sri Lanka, Thaïlande et Timor-Leste)

3. Développement de stratégies à l'échelle internationale et concept « One Health »

En réponse au développement exponentiel des voyages, du commerce international et de l'émergence de maladies et d'autres risques pour la santé, 194 pays à travers le monde ont convenu de mettre en œuvre le **RSI**. Cet instrument juridique de droit international a été développé en 2005 et est entré en vigueur le 15 juin 2007. L'objet et la portée du RSI (2005) consistent à « prévenir la propagation internationale des maladies, à s'en protéger, à la maîtriser et à y réagir par une action de santé publique proportionnée et limitée aux risques qu'elle présente pour la santé publique, en évitant de créer des entraves inutiles au trafic et au commerce internationaux » (Bhatia et Narain, 2010 ; OMS).

Il est donc nécessaire de développer les capacités des différents pays à mettre en œuvre le RSI. Cela inclut le contrôle des zoonoses et une coopération multisectorielle pour assurer la santé publique au niveau international. Ces capacités couvrent la surveillance, le soutien des laboratoires de diagnostic, le déclenchement d'une alerte en cas d'épidémie et la mise en place rapide de réponses adéquates. Cela nécessite donc la collaboration étroite, la coordination efficace et le partage rapide et pertinent des informations entre les secteurs concernés. Le **RSI 2005** fournit un cadre juridique pour réaliser cela au mieux (Bhatia et Narain, 2010).

Le danger d'une pandémie grippale (notamment avec l'émergence du virus H5N1 HP) a largement poussé les gouvernements à s'impliquer d'avantage. Un soutien considérable a été fourni à de nombreux pays pour renforcer leurs systèmes de santé, en particulier leurs systèmes de diagnostic, de surveillance et de capacités de réponse. Ces améliorations seront utiles non seulement pour faire face au défi d'une éventuelle pandémie, mais également pour répondre efficacement à toute autre maladie émergente (Bhatia et Narain, 2010).

Le concept « One Health » (une seule santé) : La crise sanitaire provoquée par la propagation à l'échelle mondiale de la grippe aviaire H5N1 HP a entraîné une prise de conscience mondiale sur l'importance de la gestion de ces crises à un niveau réellement global, géographiquement et conceptuellement. Suite à cela, la Société de conservation de la faune sauvage (WCS, Wildlife Conservation Society) a proposé, dès 2004, une approche cohérente, globale et préventive de protection de la santé humaine, initialement connue sous le nom « One World-One Health », visant à renforcer les liens entre santé humaine, santé animale et gestion de l'environnement (Direction générale de la mondialisation, du développement et des partenariats, 2011).

Six organisations internationales de premier plan – l'OMS, la FAO, l'OIE, l'UNICEF, le bureau du Coordonnateur du système des Nations unies sur la grippe (UNSIC) et la Banque mondiale – ont élaboré en 2008 un cadre de référence fondé sur ce concept. Le concept ne se limite pas aux zoonoses, mais englobe l'ensemble des pathologies ayant un impact sur la santé publique et la sécurité alimentaire. Les principaux points de cette approche intégrée de la santé, désormais renommée « One Health », concernent (Direction générale de la mondialisation, du développement et des partenariats, 2011) :

- le développement des capacités de surveillance et de réponse aux niveaux international, régional et national ;
- le renforcement des systèmes d'alerte rapide et de détection ;
- le renforcement des capacités des autorités sanitaires en matière de prévention, de préparation et d'intervention face aux foyers de maladies ;

- l'évaluation de l'impact social et économique des maladies ;
- la promotion de la collaboration intersectorielle et du partenariat entre le secteur privé et le secteur public pour la santé des animaux d'élevage, de la faune sauvage et des écosystèmes concernés ;
- les recherches sur les conditions d'émergence et la diffusion des maladies.

Les échanges d'animaux de rente, d'animaux sauvages et de produits d'origine animale sont énormes et complexes, et ont lieu à de nombreuses échelles différentes. Ils représentent un facteur de risque majeur pour la propagation des maladies. Une coopération au niveau international pour la maîtrise des maladies est donc nécessaire dans notre monde globalisé. Les pays membres de l'**Organisation Mondiale du Commerce** sont ainsi tenus par l'**Accord sur l'Application des Mesures Sanitaires et Phytosanitaires**, qui concerne la sécurité des aliments ainsi que la santé des animaux et des végétaux. Ils sont alors encouragés à baser leurs mesures sanitaires et phytosanitaires sur les standards internationaux existants. Les standards internationaux relatifs aux zoonoses et à la santé animale ont été développés par l'OIE et sont fixés dans les codes sanitaires pour les animaux terrestres et aquatiques. Le but de ces codes est d'assurer la sécurité sanitaire des échanges internationaux d'animaux et de leurs produits en détaillant les mesures de santé qui devraient être adoptées par les autorités vétérinaires. Le rôle majeur de la mise en place d'infrastructures vétérinaires adéquates et adaptées pour minimiser le risque de propagation des maladies y est notamment souligné. Le **contrôle strict et la mise en place de lois régulant les échanges d'animaux** ont permis de réduire le risque de propagation de certaines maladies à la fois au niveau national et international. Mais, malgré cela, des épidémies continuent de se propager régulièrement, notamment à cause des mouvements illégaux d'animaux (Fèvre *et al.*, 2006).

IV. Nouvelles problématiques associées à l'émergence de bactéries antibiorésistantes et leurs implications pour le futur

L'**augmentation des systèmes d'élevage intensif** est indispensable pour faire face à la demande grandissante en protéines en Asie. Cependant, à cause du niveau d'hygiène très bas dans les exploitations, des pratiques d'élevage inadéquates, et du manque d'implication, de gestion et de développement de stratégies d'amélioration par les gouvernements, de **nouveaux problèmes** apparaissent comme la **pollution environnementale** et l'apparition fréquente d'épidémies difficilement contrôlables chez les animaux de rente. Face à cette situation, les producteurs considèrent les **antibiotiques** comme la solution pour combattre les maladies, que ce soit de manière préventive ou curative (Kim *et al.*, 2013).

A. Émergence d'agents pathogènes antibiorésistants

1. Facteurs favorisant le développement des résistances

Actuellement, la résistance aux antibiotiques progresse plus rapidement que la découverte de nouvelles classes d'antibiotiques. Même si l'**évolution** joue clairement un rôle dans l'émergence de souches résistantes à des agents antimicrobiens, les facteurs

écologiques, en particulier les actions de l'Homme, et notamment la pression de sélection exercée par **l'utilisation déraisonnée, peu régulée et massive des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire** a largement favorisé et accéléré l'émergence de nombreuses résistances bactériennes chez l'Homme et chez les animaux. Ce phénomène est particulièrement marqué pour les bactéries commensales. En outre, la **transmission d'agents pathogènes résistants** à certains médicaments **des animaux à l'Homme** ajoute une autre dimension au problème de gestion des zoonoses (Daszak *et al.*, 2001 ; Desenclos et De Valk, 2005). En effet, l'utilisation des antibiotiques chez les animaux sélectionne des bactéries résistantes qui peuvent ensuite être transférées à l'Homme *via* la consommation d'aliments d'origine animale ou par des contacts directs avec les animaux (Byarugaba, 2004).

L'utilisation d'antibiotiques à grande échelle chez les animaux de rente, pour la **prévention et le traitement** des infections mais aussi comme **facteurs de croissance** augmente fortement les risques de développement et de transferts de résistances antimicrobiennes. Ce problème est particulièrement marqué dans les **pays en développement** à cause de l'importance des maladies infectieuses et du fardeau qu'elles représentent (Wertheim *et al.*, 2012). De plus, les **connaissances des éleveurs sont souvent très restreintes** et les besoins d'inspection, de surveillance et contrôle par l'Etat sont loin d'être satisfaits. L'utilisation des antibiotiques par les éleveurs est par conséquent fréquemment peu méthodique, et se fait parfois sans aucune prescription ou supervision par un vétérinaire. Le risque d'utilisation abusive et même illégale des antibiotiques dans les élevages est également très élevé. Ceci peut donc entraîner la **présence de résidus** dans les denrées alimentaires d'origine animale et contribuer à développer la résistance aux antibiotiques (Kim *et al.*, 2013). Enfin, l'alimentation des animaux de rente, et notamment des porcs dans les élevages industriels asiatiques, inclut couramment **l'administration constante d'une dose d'antibiotiques sous-thérapeutique** dans l'eau ou les aliments **pendant l'ensemble du cycle de production**. Ceci est réalisé de façon prophylactique pour prévenir les maladies et afin de promouvoir la croissance des animaux, en rendant la transformation de l'aliment en gain de poids plus efficace. L'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance est donc largement répandue à travers l'Asie. Or, cette exposition sur le long terme à de faibles doses d'antimicrobiens a une plus grande probabilité d'entraîner le développement de résistances (Schneider, 2011).

Des rapports récents ont indiqué que près de 50% des 210 000 tonnes d'antibiotiques produites en Chine seraient données aux animaux de rente, non pas pour traiter les animaux malades, mais à de faibles doses afin d'améliorer la croissance. En effet, des études ont montré que les porcs consommant des additifs alimentaires antimicrobiens ont besoin de 10 à 15% d'aliments en moins pour atteindre le poids souhaité, ce qui représente un profit considérable sachant que l'aliment représente près de 70% des coûts dans l'industrie porcine (Globalization 101, 2012 ; Wu, 2012).

De nombreux antibiotiques utilisés chez les animaux appartiennent aux mêmes classes ou sont identiques à ceux utilisés chez l'Homme, ce qui favorise l'émergence d'agents pathogènes humains résistants aux antibiotiques couramment utilisés. Leur utilisation dans le milieu agricole, et particulièrement leur utilisation comme facteurs de croissance, nécessite donc d'être contrôlée et régulée de façon stricte par les gouvernements car dans le cas contraire, le nombre de résistances antimicrobiennes risque d'augmenter de façon

majeure dans les années à venir. Il s'agit par conséquent d'un grand problème d'actualité en santé publique, malheureusement négligé à l'heure actuelle (Wertheim *et al.*, 2012).

Les agents pathogènes résistants provoquent des **infections** qui sont **plus difficiles et plus longues à traiter**, dont le taux de létalité est augmenté, et qui requièrent l'utilisation de molécules souvent moins disponibles, plus chères et plus toxiques. Les communautés rurales sont les plus en difficulté car les centres hospitaliers sont situés dans les villes, et l'accès aux soins dans les campagnes est donc limité. Ceci est particulièrement marqué dans les pays en développement. De plus, la prescription des antimicrobiens adéquats nécessite des infrastructures et des moyens permettant des approches diagnostiques appropriées, ainsi que l'établissement d'un diagnostic étiologique *via* des tests microbiologiques et sérologiques. Or, l'accès à des infrastructures et des moyens de diagnostic est également très restreint dans les campagnes (manque de laboratoires, accès limité à certains médicaments et tests diagnostiques, ...) (Byarugaba, 2004 ; Sirinavin et Dowell, 2004).

De plus, les centres hospitaliers sont souvent surpeuplés et une grande partie des **antimicrobiens** est **facilement accessible sans prescription** dans de nombreux pays, notamment en Asie. Par conséquent, le recours à **l'automédication**, en particulier dans les campagnes, est très fréquent. Or, la prise de médicaments est dans ce cas souvent inadéquate : les antibiotiques sont pris pour n'importe quelle infection, les traitements arrêtés prématurément dès la disparition des symptômes, parfois une dose normalement individuelle est partagée entre tous les membres d'une famille... Ces facteurs, particulièrement marqués dans les pays en développement, où la vente et l'utilisation des médicaments sont peu régulées et contrôlées par les gouvernements, accentuent le risque de développement de résistances (Byarugaba, 2004 ; Sirinavin et Dowell, 2004). Enfin, la plupart des antimicrobiens touchés par les résistances sont ceux les plus anciens, les moins chers, les plus largement utilisés et donc ceux qui sont les plus abordables et accessibles (Okeke *et al.*, 2005).

L'utilisation irraisonnée, peu régulée et massive des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire (notamment comme **facteurs de croissance**) favorise et accélère l'émergence de **nombreuses résistances bactériennes** chez l'Homme et chez les animaux.

2. Effets directs et indirects de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux sur la santé humaine

L'utilisation d'antibiotiques chez les animaux peut avoir des effets directs et indirects sur la santé humaine (voir figure 85). Les effets directs sont ceux qui peuvent être reliés causalement à la contamination par des bactéries antibiorésistantes issues des animaux de rente, et les effets indirects sont ceux qui résultent de la contamination par des organismes résistants qui se sont propagés dans les différents composants de l'écosystème (l'eau et la terre) comme conséquence de leur utilisation dans les élevages. Aucune étude n'a cependant pour l'instant réussi à quantifier de manière précise la relation entre l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de rente et les infections humaines (Landers *et al.*, 2012).

Parmi les exemples d'**effets directs** de l'utilisation d'antibiotiques en production animale sur la santé humaine :

- la promiscuité avec des animaux de rente traités avec des antibiotiques peut augmenter le risque de colonisation ou d'infection de l'Homme par des bactéries résistantes ;

- la consommation d'aliments d'origine animale et notamment de viande contenant des résidus d'antibiotiques peut induire le développement de résistances dans la flore commensale du tractus gastro-intestinal de l'Homme (Landers *et al.*, 2012).

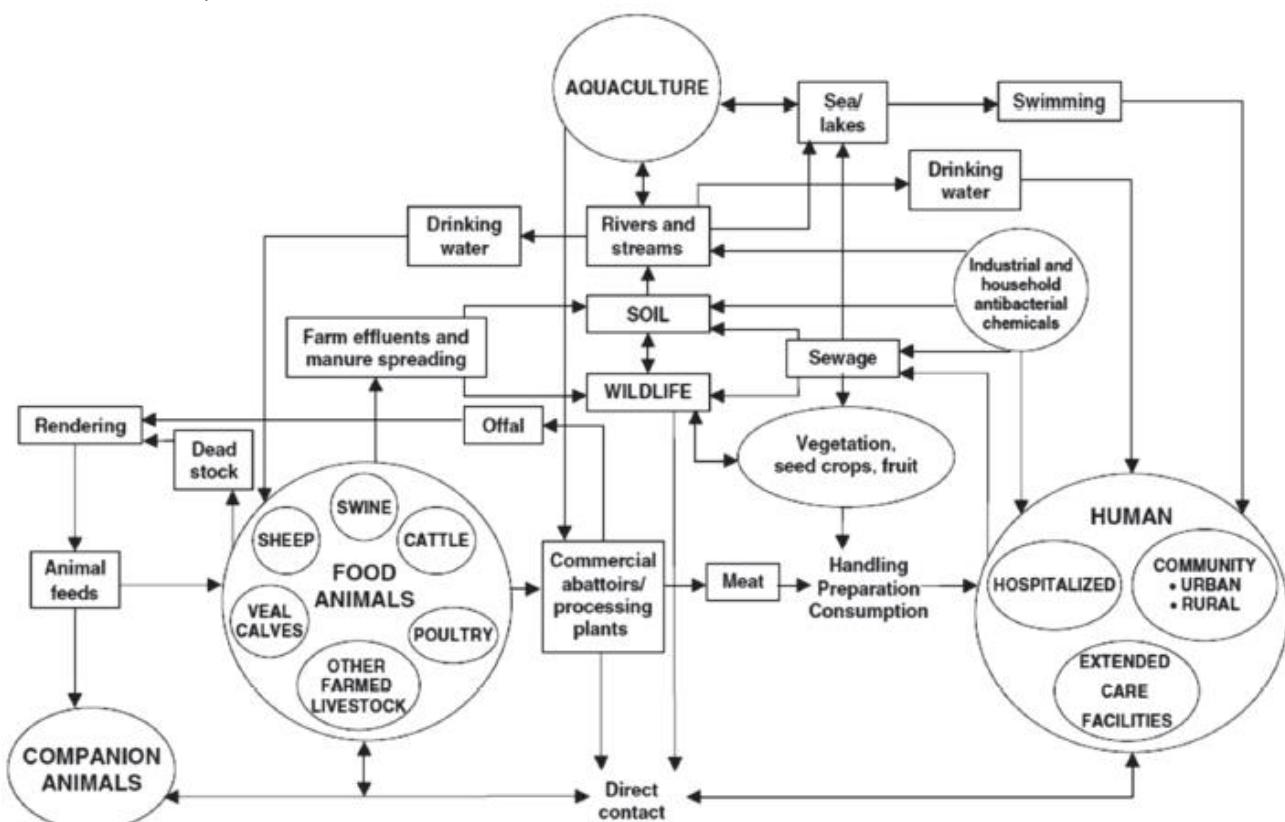
Parmi les exemples d'**effets indirects** de l'utilisation d'antibiotiques en production animale sur la santé humaine :

- le transport d'animaux peut entraîner la dissémination de bactéries résistantes ;

- les éléments génétiques mobiles provenant de bactéries multi-résistantes des animaux peuvent être incorporés par des agents pathogènes humains, le plus souvent *via* leur flore commensale digestive ;

- les bactéries résistantes présentes dans le lisier et le fumier utilisés comme engrais et épandus dans les champs peuvent contaminer les réserves d'eau et les eaux de surface, et par conséquent se propager dans l'environnement (*cf. infra*) (Landers *et al.*, 2012).

Figure 85 : Mécanismes possibles de transmission des résistances aux antibiotiques (Landers *et al.*, 2012)



Légende : Animal feeds = aliments pour animaux ; Cattle = bovins ; Commercial abattoirs/processing plants = abattoirs/entreprises de transformation ; Community urban and rural = communauté urbaine et rurale ; Companion animals = animaux de compagnie ; Dead stock = animaux morts ; Direct contact = contact direct ; Drinking water = eau potable ; Extended care facilities = infrastructures de santé ; Farm effluents and manure spreading = effluents des fermes et lisier/fumier épandus sur les terres ; Food animals = animaux de production ; Handling, preparation,

consumption = manipulation, préparation, consommation ; Hospitalized = hospitalisé ; Human = Homme ; Industrial and household antibacterial chemicals = produits chimiques antibactériens ménagers ou industriels ; Meat = viande ; Offal = abats ; Other farmed livestock = autres animaux de production ; Poultry = volailles ; Rendering = rendu ; Rivers and streams = rivières et cours d'eau ; Sea/lakes = mer/lacs ; Sewage = eaux usées ; Sheep = ovins ; Soil = le sol ; Swimming = baignade ; Swine = porcs ; Veal calves = veaux ; Vegetation, seed crops, fruit = Végétation, cultures de semences, fruits ; Wildlife = faune.

Les données concernant l'utilisation des antibiotiques dans le secteur de l'élevage sont très difficiles à obtenir et **l'importance des résistances est largement sous-étudiée**, notamment dans les pays en développement. La mise en place de politiques internationales et nationales soutenues par une volonté politique et sociale sont donc nécessaires afin d'évaluer plus précisément l'ampleur du problème et de mettre fin aux pratiques inadmissibles (Okeke *et al.*, 2005).

3. Étude de cas : utilisation des antibiotiques dans les élevages porcins au Vietnam

Les antibiotiques sont les médicaments les plus utilisés au Vietnam (70% des médicaments vétérinaires dont l'utilisation est enregistrée sont des antibiotiques et les antibiotiques correspondent à 70% des médicaments utilisés en médecine vétérinaire). Au cours des dernières années, il y a eu de nombreuses alertes dans ce pays concernant la présence de résidus, notamment d'antibiotiques, dans les denrées alimentaires d'origine animale. Ces alertes ont alarmé les consommateurs et les autorités. Par conséquent, ce problème a été évoqué et traité à plusieurs occasions lors des réunions de l'Assemblée Nationale Vietnamienne. Cependant, pour l'instant, il n'existe pas de système de surveillance systématique ni de réglementations ou de stratégies de contrôle en ce qui concerne l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de rente, et très peu d'informations sont disponibles concernant l'utilisation réelle de ces médicaments dans les élevages (Kim *et al.*, 2013).

Afin de contribuer à la stratégie du gouvernement vietnamien visant à renforcer la sécurité des aliments sur le long-terme, le recueil d'informations détaillées concernant l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de production est nécessaire. Une étude a donc été menée pour la première fois au Vietnam entre juillet 2009 et mars 2010, dans 270 fermes appartenant à trois systèmes de production différents (fermes familiales, semi-industrielles ou industrielles) et localisées dans trois provinces représentatives de la région du Delta du Fleuve Rouge (région agricole vietnamienne densément peuplée qui inclut la capitale Hanoï et 10 autres provinces environnantes), afin de déterminer l'utilisation des antibiotiques en production porcine et aviaire, et d'évaluer les connaissances des fermiers quant aux dangers de l'utilisation des antibiotiques. La production porcine dans cette région est la plus importante du Vietnam (environ 50% de la production vietnamienne avec près de 7 millions de porcs produits en 2008) (Kim *et al.*, 2013).

Déroulement et description de l'enquête : Dans chacune des trois provinces, en prenant comme base la liste fournie par l'office local de l'agriculture et celles fournies par les vétérinaires locaux, 50 fermes familiales (élevant à la fois des porcs et des volailles), 20

fermes semi-industrielles (dont 10 élevant des porcs et 10 des volailles) et 20 fermes industrielles (dont 10 élevant des porcs et 10 des volailles) ont été choisies de façon aléatoire. Les fermes familiales élevaient un faible nombre d'animaux, principalement pour la consommation personnelle ou pour la vente dans les marchés locaux. Les animaux étaient élevés dans les arrière-cours adjacentes aux maisons, et nourris avec les légumes disponibles, les produits et sous-produits agricoles ainsi que les restes de cuisine. Les élevages semi-industriels élevaient au moins 50 porcs ou 10 truies (Kim *et al.*, 2013).

Dans cette enquête, les trois provinces représentatives (Hanoï, Hai Duong et Thai Binh) ont été sélectionnées pour leur production porcine et aviaire, mais également pour leur densité de population et leur localisation géographique. Certaines informations ont été obtenues grâce à des questionnaires remplis lors d'interviews directes avec les éleveurs, les vétérinaires et les techniciens des élevages, et d'autres ont été recueillies en recherchant dans les fermes les emballages et flacons jetés ou laissés auprès des animaux et en interrogeant les pharmacies vétérinaires locales (Kim *et al.*, 2013).

Résultats de l'enquête : Voir tableaux 34, 35 et 36.

Tableau 34 : Utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, et pour la prévention et le traitement des maladies dans les trois systèmes de production porcine différents (fermes familiales, élevages semi-industriels et élevages industriels) (Kim *et al.*, 2013).

Animaux	Pourcentage de fermes utilisant des antibiotiques								
	Facteurs de croissance			Usage préventif			Usage thérapeutique		
	FF (n=150)	SI (n=30)	I (n=30)	FF (n=150)	SI (n=30)	I (n=30)	FF (n=150)	SI (n=30)	I (n=30)
Porcelets	38,7 ^a	43,3 ^b	63,3 ^c	13,3 ^I	10,0 ^{I,II}	30,0 ^{II}	54,7 ^a	43,3 ^a	66,7 ^a
Porcs à l'engraissement	31,3 ^a	40,0 ^b	66,7 ^c	4,7 ^I	13,3 ^{I,II}	26,7 ^{II}	54,7 ^a	43,3 ^a	66,7 ^a
Truies	16,2 ^a	20,0 ^b	43,3 ^c	7,6 ^I	3,3 ^I	16,7 ^I	14,3 ^a	10,0 ^a	30,0 ^a

Légende : FF = fermes familiales ; SI = élevages semi-industriels ; I = élevages industriels

^{a, b, c} : les pourcentages d'exploitations utilisant des antibiotiques comme facteurs de croissance avec des lettres différentes dans la même ligne diffèrent significativement ($p<0,05$).

^{I, II} : les pourcentages d'exploitations utilisant des antibiotiques de manière préventive avec des chiffres romains différents dans la même ligne diffèrent significativement ($p<0,05$).

^a : les pourcentages d'exploitations utilisant des antibiotiques de manière curative avec des symboles différents dans la même ligne diffèrent significativement ($p<0,05$).

Tableau 35 : Utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, et pour la prévention et le traitement des maladies dans les exploitations porcines au Vietnam, dans la région du Delta du Fleuve Rouge (exprimée en nombre de fermes qui ont utilisé l'antibiotique en question au moins une fois, sachant que le nombre total d'exploitations porcines incluses dans l'étude est de 210) (Kim *et al.*, 2013).

Antibiotique	Fréquence d'utilisation (exprimée en nombre de fermes qui ont utilisé l'antibiotique au moins une fois)		
	Facteur de croissance	Usage préventif	Usage thérapeutique
Néomycine	0	3	4
Gentamycine	0	3	78
Kanamycine	0	0	13
Spectinomycine	0	5	33
Streptomycine	0	3	17
Amoxicilline^(p)	6	7	19
Ampicilline	0	2	18
Céfotaxime	0	1	1
Pénicilline	0	1	14
Danofloxacine	0	0	2
Enrofloxacine^(f)	0	10	62
Fluméquine	0	0	2
Norfloxacine	0	17	16
Monensine^{(r) (p)}	5	0	0
Salinomycine^{(r) (p)}	13	0	0
Kitasamycine	0	1	0
Spiramycine^(r)	0	1	5
Tiamuline^(p)	1	0	12
Tylosine	7	8	94
Chloramphénicol^(f)	0	0	6
Florphénicol	0	5	17
Thiamphénicol	0	1	21
Sulfachlorpyrazine	0	2	1
Sulfadimidine	0	0	1
Sulfamethoxazole	0	1	2
Sulfaguanidine	0	1	2
Chlortétracycline	72	1	1
Doxycycline	0	1	12
Oxytétracycline	1	11	31
Tétracycline	1	5	4
Lincomycine	3	9	24
BMD	20	0	0
Colistine^(p)	78	12	56
Toltrazuril	0	0	2
Triméthoprime	0	4	6
Nb d'antibiotiques différents utilisés	11	25	33

Légende : BMD = Bacitracine Methylene-Disalicylate ; ^(f) = usage illégal et ^(r) = usage restreint⁵ en médecine vétérinaire (Ministère de l'agriculture et du développement rural (MARD pour *Ministry of Agriculture and Rural Development*), 2009) ; ^(p) = usage illégal en tant que facteur de croissance (MARD 2006, 2009).

Tableau 36 : Nombre d'antibiotiques utilisés dans chaque système de production (en pourcentage du nombre d'exploitations) (Kim *et al.*, 2013).

Animaux	Nombre d'antibiotiques utilisés	Pourcentage d'exploitations utilisant les antibiotiques		
		FF (n=150)	SI (n=30)	I (n=30)
Porcelets	Aucun	45,3	56,7	33,3
	1 ou 2	46,0	36,7	43,3
	3 à 6	8,7	6,7	23,4
Porcs à l'engraissement	Aucun	45,3	56,7	33,3
	1 ou 2	34,7	36,7	40,0
	3 à 6	20,0	6,7	26,7
Truies	Aucun	85,7	90,0	70,0
	1 ou 2	12,4	10,0	23,3
	3 à 6	1,9	0	6,7

Légende : FF = fermes familiales ; SI = élevages semi-industriels ; I = élevages industriels

L'utilisation d'antibiotiques comme **facteurs de croissance** en production porcine s'est avérée significativement différente ($p<0,05$) entre les trois systèmes de production, avec l'ordre suivant : systèmes industriels > systèmes semi-industriels > fermes familiales (voir tableau 31). D'une manière générale, les antibiotiques sont moins utilisés dans les élevages familiaux (Kim *et al.*, 2013).

Vingt-cinq antibiotiques différents ont été utilisés chez le porc de manière préventive et 33 de manière curative (voir tableau 32). Ces données montrent que les antibiotiques appartenant aux groupes des aminoglycosides, des tétracyclines, des phénicols, des β -lactamines et des fluoroquinolones sont les plus fréquemment utilisés dans les élevages porcins, en particulier pour le traitement des maladies et dans une moindre mesure de façon préventive (Kim *et al.*, 2013).

Les résultats de cette enquête montrent que l'abus et l'utilisation illégale des antibiotiques en production porcine sont très inquiétants dans cette région vietnamienne. Un très grand volume d'antibiotiques est en effet utilisé de façon arbitraire dans tous les systèmes de production que ce soit pour traiter les animaux malades, ou de façon préventive et comme facteurs de croissance. De plus, certains antibiotiques sont utilisés de façon illégale (par exemple le chloramphénicol) par les éleveurs et les vétérinaires. Six des onze antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance (amoxicilline, monensine, tiamuline, colistine, salinomycine et tétracycline) ne figurent pas dans la liste des molécules dont l'usage en tant que facteurs de croissance est autorisé par la législation vietnamienne.

⁵ Il n'a malheureusement pas été possible de savoir à quoi correspond cette dénomination d'usage restreint d'après les sources disponibles.

Ces données confirment que malgré les interdictions, certains antibiotiques continuent d'être couramment utilisés dans les élevages (Kim *et al.*, 2013).

Dans les systèmes de production industriels et semi-industriels, les activités vétérinaires et les soins thérapeutiques sont principalement assurés par les éleveurs (95% d'entre eux dans les élevages semi-industriels et 100% dans les élevages industriels), alors que dans les fermes familiales, environ 60% des éleveurs mettent eux-mêmes en œuvre les soins thérapeutiques de leurs animaux et 40% font appel à des techniciens vétérinaires, des **para-vétérinaires** et des travailleurs en santé animale (Kim *et al.*, 2013).

Les antibiotiques ont été majoritairement choisis sur la base de l'expérience des éleveurs ou suivant les conseils et recommandations des entreprises pharmaceutiques et des vendeurs locaux de médicaments (qui conseillent alors les antibiotiques en fonction des symptômes décrits par l'éleveur). Très peu de prélèvements ont été effectués sur les animaux malades et envoyés dans les laboratoires en vue d'un diagnostic étiologique précis et de tests de sensibilité aux antibiotiques qui auraient ensuite permis de mettre en place un traitement adapté. De plus, que ce soit dans un but thérapeutique ou prophylactique, une grande partie des éleveurs n'ont pas suivi les recommandations concernant le dosage, la durée du traitement et le temps d'attente indiqués sur la notice des produits. Les résultats de l'étude montrent notamment qu'en pratique environ 52% seulement des éleveurs interrogés ont respecté les temps d'attente. De plus, les animaux malades et sous traitement ont parfois été vendus rapidement afin de faire des économies, abattus pour la consommation humaine ou utilisés pour nourrir les autres animaux (Kim *et al.*, 2013).

Cela crée à la fois des difficultés pour la prophylaxie des maladies infectieuses et pour la sécurité des consommateurs. En particulier, ces pratiques peuvent entraîner des **hauts taux de résidus médicamenteux** dans les produits alimentaires d'origine animale (Kim *et al.*, 2013).

L'emploi des antibiotiques sans aucune supervision ou prescription vétérinaire est donc très courant dans la région du Delta du Fleuve Rouge, et cela est probablement également le cas dans le reste du Vietnam. En effet, le rôle et les actions des vétérinaires locaux sont limités. Dans chaque commune, il y a un comité de l'élevage avec un ou deux travailleurs en santé animale responsables (souvent des para-vétérinaires). La plupart des vétérinaires ne s'occupent que des activités commerciales ou sont dans le réseau marketing d'entreprises pharmaceutiques vétérinaires et d'industries fabriquant des aliments pour animaux (Kim *et al.*, 2013).

Le problème de l'**utilisation inappropriée des antibiotiques** est donc **inquiétant** en particulier dans les **pays en développement**, où leur **usage n'est pas strictement contrôlé** et où **très peu de données concernant leur utilisation réelle sont disponibles**. Cette étude vietnamienne a permis de montrer que certains antibiotiques comme le chloramphénicol dont l'usage vétérinaire est interdit sont utilisés illégalement à la fois par les éleveurs et les vétérinaires. Les éleveurs n'ont pas souvent conscience de l'importance de l'utilisation raisonnée et raisonnable des antibiotiques pour la sécurité des aliments et la santé publique (Kim *et al.*, 2013).

4. Comment limiter le développement des résistances, et premières stratégies mises en place

Le fait que les mêmes classes d'antimicrobiens soient employées à la fois chez l'Homme et chez l'animal et que le nombre de nouveaux antibiotiques à même de remplacer ceux rendus inefficaces par la pharmaco-résistance soit très limité, a amené à reconnaître que la mise en place de mesures de gestion pour prévenir et limiter la résistance aux antimicrobiens est indispensable. Ces mesures comprennent notamment un usage raisonnable et raisonnable des antimicrobiens, le suivi de l'utilisation de ces médicaments chez les animaux de production, la surveillance de l'émergence de la pharmaco-résistance chez l'Homme et chez les animaux, ainsi qu'une éducation et une formation appropriées des agriculteurs et des prescripteurs (INFOSAN, 2008). La **formation et de la sensibilisation des médecins et vétérinaires** quant à la nécessité de prescrire des antibiotiques de manière raisonnée, justifiée et réfléchie et quant à leur rôle majeur dans la prévention du développement des résistances est indispensable. La qualité des enseignements en médecine humaine et vétérinaire est donc également très importante (Sirinavin et Dowell, 2004). Le développement de stratégies pour améliorer l'utilisation des antibiotiques dans les élevages nécessite également de renforcer les réseaux vétérinaires, ainsi que les systèmes de surveillance et de prévention de la présence de résidus dans les denrées alimentaires et les animaux abattus pour la consommation (donc dans les abattoirs), mais aussi de sensibiliser et d'améliorer l'éthique des producteurs d'antibiotiques et des vétérinaires qui vendent les médicaments. Il est enfin également nécessaire d'améliorer la formation des éleveurs et des para-vétérinaires (Kim *et al.*, 2013).

Le développement de résistances aux antibiotiques représente actuellement un problème mondial et la lutte contre ce phénomène doit être considérée comme un combat prioritaire dans le domaine de la santé publique. Des mesures réglementaires, telles que des restrictions ou des interdictions portant sur l'utilisation des antimicrobiens (ou de certaines classes d'antimicrobiens) à certaines fins et/ou chez certaines espèces animales ont été mises en place (INFOSAN, 2008). On assiste en effet actuellement à une prise de conscience des gouvernements dans certains pays, vis-à-vis de l'importance d'une utilisation raisonnable et raisonnable des antibiotiques, avec la mise en place de lois contrôlant l'usage de certains médicaments et l'accès aux nouveaux antibiotiques (Thaïlande...). L'usage de plusieurs antibiotiques, comme le chloramphénicol, est par exemple interdit chez les animaux de production au Vietnam. Il existe cependant encore de nombreux pays sans aucune régulation (Sirinavin et Dowell, 2004).

Les **additifs alimentaires antimicrobiens** ont été utilisés en production animale dans le monde entier au cours des dernières décennies à cause de leurs effets économiques favorables. Cependant, il existe une inquiétude croissante quant à leur rôle dans le développement d'antibiorésistances et au danger de leur utilisation pour la santé publique. La commission européenne a ainsi décidé d'interdire totalement leur utilisation en production animale dans les pays européens depuis le 1^{er} janvier 2006 (Kim *et al.*, 2013). En 2011, l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance a été interdite en **Corée du Sud**, et le gouvernement renforce actuellement le contrôle des résidus d'antibiotiques dans les viandes (Globalization 101, 2012). La Chine devrait mettre en place des régulations semblables dans un futur proche. En revanche, les facteurs de croissance antimicrobiens

continuent d'être autorisés aux USA mais leur utilisation est régulée et contrôlée cas par cas par la FDA. De plus, dans de nombreux pays asiatiques, comme le Vietnam et le Japon, leur utilisation est également toujours permise et souvent peu régulée (Kim *et al.*, 2013 ; Maron *et al.*, 2013).

Pour conclure, les recommandations de l'OMS pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens liée à leur utilisation chez les animaux de rente sont les suivantes :

- Promouvoir et aider à mettre en pratique les recommandations et les directives de l'OIE et de l'OMS et identifier les obstacles à cette mise en œuvre ;
- Encourager la participation nationale au développement des recommandations internationales concernant l'utilisation des antibiotiques ;
- Promouvoir les systèmes de surveillance nationale en ce qui concerne l'utilisation des antibiotiques et l'émergence des bactéries antibiorésistantes ;
- Etablir des réseaux internationaux de partage des informations concernant l'utilisation des antibiotiques et l'émergence d'agents antibiorésistants ;
- Mettre en place une surveillance nationale des agents antibiorésistants chez l'Homme et les animaux, utiliser des systèmes de données intégrées afin d'identifier l'émergence d'agents antibiorésistants non liée à l'utilisation d'antibiotiques en santé humaine, mettre en place rapidement des mesures permettant de contrôler les agents antibiorésistants et d'empêcher leur propagation ;
- Financer le développement et la recherche de nouveaux agents antimicrobiens ;
- Contrôler au niveau national la vente et la distribution des antimicrobiens, empêcher leur fabrication et importation illégales, contrôler la vente des médicaments vétérinaires ;
- Encourager les bonnes pratiques d'élevage et notamment l'hygiène afin d'améliorer la santé animale sans avoir recours à des médicaments ;
- Requérir une prescription pour l'utilisation des antibiotiques, développer des directives nationales pour la prescription appropriée et adéquate des antibiotiques par les vétérinaires ;
- Encourager, soutenir, aider au financement de la surveillance concernant l'utilisation des antibiotiques dans les pays en développement ;
- Diminuer les bénéfices obtenus par les vétérinaires lors de la vente d'antibiotiques ;
- Aider les pays en développement à développer l'hygiène et les mesures de prévention des maladies (quarantaines, ...) dans les élevages afin de diminuer l'utilisation des médicaments ;
- Favoriser l'utilisation justifiée des antibiotiques, notamment les prélèvements et la réalisation d'antibiogrammes avant la mise en place de traitements ;
- Interdire l'utilisation de certains antibiotiques clés pour la santé humaine en médecine vétérinaire (notamment les antibiotiques de nouvelles générations) ;
- Améliorer la formation des vétérinaires, sensibiliser les étudiants vétérinaires et les éleveurs à suivre les recommandations et les directives concernant l'utilisation des médicaments vétérinaires ;
- Développer des facteurs de croissance non antimicrobiens ;
- Renforcer les réglementations nationales pour contrôler la vente et la distribution d'antimicrobiens ;
- Renforcer la recherche de résidus dans les abattoirs ;

- Promouvoir l'amélioration des méthodes de diagnostic (diminution du coût de celles-ci, accessibilité, facilité, rapidité, ...) (Landers *et al.*, 2012).

On assiste actuellement doucement à une **prise de conscience des gouvernements** dans certains pays, vis-à-vis de l'importance d'une utilisation raisonnée et raisonnable des antibiotiques. Des **lois** contrôlant l'usage de certains médicaments et l'accès aux nouveaux antibiotiques commencent ainsi à être mises en place.

B. Pollution environnementale par les élevages

Une grande proportion des antibiotiques utilisés chez les animaux de rente est excrétée dans l'urine ou les fèces et est donc retrouvée dans le lisier. Quand ce dernier est épandu sur les terres agricoles, ces antibiotiques peuvent se retrouver dans les eaux de surface et/ou souterraines (nappes phréatiques) et avoir potentiellement des **conséquences néfastes sur l'écosystème microbien de l'environnement**. De plus, les eaux de ruissellement issues des exploitations permettent également de diffuser les antibiotiques excrétés dans l'environnement. Ces antimicrobiens tuent alors les microorganismes sensibles dans l'eau et le sol, tout en permettant aux rares bactéries résistantes de prospérer, favorisant donc le développement de ces dernières. Des chercheurs ont ainsi récemment mis en évidence des bactéries résistantes à la tétracycline dans le sol à proximité d'ateliers d'engraissement près de Pékin, Tianjin et Jiaxing en Chine. Ce processus de sélection peut également avoir lieu au sein des organismes animaux et notamment dans leur tractus digestif. Les bactéries résistantes présentes alors dans le lisier peuvent transférer leurs gènes de résistance aux bactéries du sol. Tous ces facteurs contribueraient donc à augmenter la présence d'agents zoonotiques antibiorésistants dans la chaîne alimentaire. Aux USA, en Europe et en Asie (récemment en Chine), des bactéries antibiorésistantes, dont certaines étaient multirésistantes, ont ainsi été mises en évidence dans de la viande de porc (Schneider, 2011 ; Kim *et al.*, 2013).

Cette situation est de plus amplifiée et aggravée dans certains pays, comme le Vietnam, par les systèmes intégrés d'agriculture-aquaculture encouragés par les gouvernements, qui impliquent souvent un système d'aquaculture dépendant des déchets humains et animaux. Cela crée un environnement qui augmente grandement la facilité avec laquelle les gènes d'antibiorésistance peuvent se propager et être transférés à la fois aux agents pathogènes humains et animaux (Kim *et al.*, 2013).

L'industrialisation de l'élevage a entraîné le développement de grandes exploitations à la périphérie des villes, ce qui est à l'origine d'une importante **pollution** de l'air, des sols et de l'eau. En effet, comme le but des industries intensives est d'améliorer la marge bénéficiaire, les pratiques respectueuses de l'environnement font l'objet de très peu d'intérêt. Aux Philippines par exemple, 80% des exploitations, quelle que soit leur taille, déversent leurs effluents dans les rivières et ruisseaux locaux (Huynh *et al.*, 2007).

Les exploitations industrielles polluent donc considérablement l'environnement. Ces conséquences devraient être prises en compte dans l'élaboration des futurs plans qui devraient viser à développer une production agricole à la fois suffisante sur le long terme, mais moins nuisible. Les gouvernements devraient par conséquent donner d'avantage de priorité au développement durable et à la conservation de l'environnement, notamment *via*

le contrôle et la régulation de l'utilisation des antibiotiques et des hormones dans les élevages, afin de limiter leur élimination dans l'environnement (Schneider, 2011).

C. Menace d'apparition en Asie de nouvelles maladies provenant des pays de l'ouest par le commerce d'animaux : exemple des SARM

1. Description des SARM

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) est une espèce bactérienne coque gram positive commensale de l'Homme et des animaux, mais elle peut également être un agent pathogène opportuniste. Les souches de ***Staphylococcus aureus résistantes à la méthicilline*** (SARM) acquièrent une telle résistance par acquisition du gène *mecA*, qui est porté par un élément génétique mobile appelé cassette chromosomique. Ce gène confère une résistance à tous les antibiotiques du groupe des β-lactamines en codant pour une protéine PBP 2a (*penicillin-binding protein 2a*) liant la pénicilline (Asai *et al.*, 2012 ; Angjelovski et Dovenski, 2013).

Alors que les SARM ont longtemps été reconnus comme étant à l'origine d'infections nosocomiales, l'épidémiologie de l'infection par ces bactéries a changé au cours des dernières années avec l'émergence de SARM contractés en dehors du milieu hospitalier, à savoir des SARM associés aux animaux de production et des SARM acquis en collectivité (Larsen *et al.*, 2012 ; Angjelovski et Dovenski, 2013).

La présence de SARM chez le porc et le transfert de ces souches à l'Homme ont été rapportés pour la première fois en 2005 lorsqu'une nouvelle souche de SARM, appartenant au profil allélique ST398 et associée à des contacts avec des porcs a été identifiée aux Pays-Bas. Des tests moléculaires ont alors confirmé que les porcs étaient bien la source de ce SARM ST398. Des études ont ensuite montré une forte prévalence des SARM ST398 chez le porc et l'Homme en Europe et en Amérique du Nord. Cette découverte soulève de nombreuses inquiétudes quant au rôle possible du porc comme réservoir de SARM pour l'Homme. La transmission des SARM s'effectuerait de plus à la fois du porc à l'Homme et de l'Homme au porc. Une transmission interhumaine des SARM ST398 des fermiers aux membres de leur famille a également été décrite, mais la propagation au reste de la communauté semble rare et limitée. Enfin, les souches ST398 ne sont pas restreintes au porc, mais sont également répandues dans les élevages de veaux, de volailles et de chevaux (Angjelovski et Dovenski, 2013).

L'importance clinique des souches ST398 reste faible, car elles sont le plus souvent associées à des infections asymptomatiques, que ce soit chez l'Homme ou chez les animaux. En effet, elles ne possèdent pas certains facteurs de virulence, comme les entérotoxines et semblent donc moins virulentes. De plus, par rapport aux autres SARM, elles restent sensibles à de nombreux antibiotiques (Köck *et al.*, 2011 ; Angjelovski et Dovenski, 2013).

2. Importance des SARM associés aux animaux de production en Europe et en Amérique du Nord

Les SARM ST398 sont répandus dans les populations porcines européennes et américaines, et dans les populations humaines en contact fréquent et rapproché avec les

porcs (voir tableau 37). Les SARM ST398 ont en effet été trouvés 760 fois plus fréquemment isolés chez les éleveurs porcins que dans la population hollandaise générale dans une étude récente menée aux Pays-Bas. Les SARM ST398 sont donc associés chez l'Homme à des contacts avec des animaux de production infectés et plus particulièrement les porcs (Angjelovski et Dovenski, 2013).

Tableau 37 : Importance des infections par des SARM ST398 chez les porcs et les personnes en contact étroit avec eux dans plusieurs rapports publiés récemment (Angjelovski et Dovenski, 2013).

Pays	Pourcentage de personnes positives	Pourcentage de porcs ou d'exploitations positives	Année et auteurs de l'étude
Pays-Bas	>20%	39% des porcs	Wulf et Voss, 2008
Belgique	38%	44,2% (663/1500) des porcs	Denis <i>et al.</i> , 2009
Canada	25% (5/25)	45% (9/20) des exploitations porcines	Khanna T <i>et al.</i> , 2008
Allemagne	86% des porchers, et 5% des membres des familles des porchers	Étude chez l'Homme réalisée dans 47 fermes porcines positives	Cuny C <i>et al.</i> , 2009
USA	45% (9/20)	49% (147/299) des porcs	Smith <i>et al.</i> , 2009

3. Importance des SARM associés aux animaux de production en Asie

Pour l'instant il existe surtout des données concernant l'importance des SARM en Europe et en Amérique du Nord et les données manquent quant à la situation des SARM dans les pays asiatiques. Les échanges de porcs porteurs de SARM pourraient jouer un rôle important dans la propagation de ces bactéries à travers le globe (Wagenaar *et al.*, 2009).

Afin de déterminer la prévalence de l'infection par des SARM chez le porc en **Corée du Sud**, 657 écouvillons nasaux ont été prélevés chez des porcs dans 66 élevages répartis à travers l'ensemble du pays entre février 2008 et mai 2009. Le taux de porcs et de fermes positifs était respectivement de 3,2% (21/657) et 22,7% (15/66). 21 souches de SARM ont été isolées dont 17 associées aux animaux de production (ST398 ou ST541) et 4 appartenant à un profil allélique retrouvé chez l'Homme et acquis en milieu hospitalier (ST72). Le profil allélique le plus prévalent était ST398 (12/21, 57%), suivi de ST541 (5/21, 23,8%) et le reste des isolats étaient ST72 (Lim *et al.*, 2012).

Cette étude a montré pour la première fois chez le porc en Corée, la présence de SARM associés aux animaux de production, mais également l'existence de souches habituellement isolées chez l'Homme. Cela suggère que le porc pourrait jouer le rôle de réservoir de SARM pour l'Homme et vice-versa. Même si l'importance de cette découverte pour la santé publique doit encore être déterminée, il est très probable que les souches ST398 isolées puissent être transmises à l'Homme, même si cela n'a pas encore été prouvé (Lim *et al.*, 2012).

La prévalence de l'infection par des SARM chez le porc en Corée était basse par rapport aux pays d'Europe et d'Amérique du Nord (voir *supra*). Ces résultats suggèrent par conséquent que les SARM ne représentent pas encore un problème majeur chez le porc à l'heure actuelle en Corée, mais ce phénomène ne doit cependant pas être négligé. Des porcs

provenant des USA, du Canada et du Danemark sont fréquemment importés en Corée du Sud et cela pourrait être à l'origine de la prévalence des SARM ST398 observée (Lim *et al.*, 2012).

Des souches ST398 ont également récemment été mises en évidence chez le porc à Singapour (Asai *et al.*, 2012).

Nous ne savons pas encore si les souches ST398 sont nouvelles ou si elles étaient auparavant présentes chez les animaux de production sans être détectées. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'importance et l'étendue de la propagation de ces souches dans la population générale et d'identifier d'autres souches de SARM à potentiel zoonotique. Il existe actuellement des inquiétudes quant aux modifications possibles des souches de SARM, par exemple *via* une accumulation de gènes de résistance ou quant au remplacement du clone ST398 par d'autres clones plus virulents (Angjelovski et Dovenski, 2013).

Enfin, des données récentes ont mis en évidence en Chine la dissémination de souches de SARM associées aux animaux de production qui diffèrent de celles retrouvées en Europe et Amérique du Nord, à part en ce qui concerne l'absence de certains facteurs de virulence trouvés chez les souches affectant habituellement les humains. Les premières souches de SARM ont en effet récemment été isolées en Chine chez des porcs et des porchers, et la plupart appartenaient au profil allélique ST9. Cela témoigne donc d'une transmission inter-espèces de cette souche de SARM. De plus, aucune souche ST398 n'a alors été mise en évidence. Cela pourrait résulter du peu d'échanges de porcs avec les autres pays, car la production porcine chinoise est autosuffisante (Cui *et al.*, 2009).

La présence de **SARM** a été décrite chez le **porc** et d'autres animaux de rente et des cas de **transmission** de ces SARM à **l'Homme** ont été rapportés à plusieurs reprises. Cela soulève donc de nombreuses inquiétudes quant au rôle possible du porc et des autres animaux de rente comme réservoir de SARM pour l'Homme, même si pour l'instant leur **importance clinique** semble **faible** et si la **propagation** de ces bactéries demeure **limitée**.

Pour l'instant il existe surtout des données concernant l'importance des SARM en Europe et en Amérique du Nord, mais l'isolement de ces bactéries augmente actuellement chez le porc en Asie. Les **échanges de porcs** porteurs de SARM expliqueraient probablement au moins en partie la propagation de ces bactéries à travers le globe.

CONCLUSION

L'Asie a de tout temps été un continent où l'élevage du porc a occupé une grande place. Or, le porc est connu pour jouer un rôle crucial et varié dans l'épidémiologie de nombreuses zoonoses infectieuses et parasitaires. Cette étude met l'accent sur le fait qu'il est au cœur de la transmission de zoonoses considérées comme émergentes en Asie : il est ainsi un **hôte relais et amplificateur** pour le virus de l'Encéphalite Japonaise et le virus Nipah, un **intermédiaire** dans la transmission de virus Influenza (VI) aviaires à l'Homme, le siège de réassortiments génétiques et donc de la **genèse de nouveaux VI** et un **hôte réservoir** pour les VI porcins, *Streptococcus suis* (*S. suis*) et les virus de l'hépatite E (VHE) zoonotiques.

Les maladies étudiées amènent à s'interroger sur le bien-fondé de la qualification de certaines d'entre elles en tant que maladies émergentes. Plusieurs sont considérées comme étant réellement émergentes, notamment l'encéphalite japonaise (EJ) qui continue de s'étendre géographiquement, les grippes dont les agents ont une évolution par essence très dynamique, avec émergence en permanence de nouveaux virus, et la maladie à virus Nipah qui est une maladie nouvelle, mais dont le nombre de cas humains n'a pas augmenté spectaculairement depuis son émergence. D'autres sont cependant plus difficilement qualifiables, comme l'hépatite E (HE), pour laquelle nous ne pouvons à l'heure actuelle pas trancher entre une émergence réelle ou apparente des génotypes zoonotiques du VHE et la streptococcie à *S. suis* qui est plus probablement liée à un ancien agent pathogène négligé jusqu'à maintenant qu'à un réel agent pathogène émergent, mais qui implique peut-être en Asie des clones hyper-virulents.

La plupart sont des **maladies récemment décrites**, et beaucoup de connaissances restent donc à acquérir, afin, notamment, de les contrôler efficacement, même si des outils de lutte ont été développés pour certaines d'entre elles. En outre la mise en œuvre de la lutte peut se heurter à des problèmes de faisabilité, notamment dans les communautés rurales et pauvres, souvent les plus nécessiteuses, et représente toujours un grand défi dans de nombreux pays à cause des obstacles financiers et réglementaires.

De nombreux facteurs sont intervenus en Asie dans l'émergence des maladies étudiées, en amplifiant l'exposition des Hommes à leurs agents étiologiques, ou en rendant plus difficile leur prévention. Certains d'entre eux font apparaître des spécificités associées au continent asiatique ou à certains pays de ce continent. Ainsi, il existe traditionnellement un contact continu et rapproché entre les animaux et l'Homme en Asie, notamment en milieu rural, car les petits élevages familiaux, élevant pour la majorité d'entre eux au moins des porcs et des volailles, sont encore très nombreux. Mais il ressort également que certaines évolutions actuelles, qui font intervenir des facteurs plus globaux, sont de nature à majorer le risque d'émergence. Beaucoup de ces facteurs sont anthropogéniques et incluent notamment la croissance démographique de la population humaine et des populations d'animaux domestiques, la mondialisation, l'urbanisation, l'intensification de l'agriculture et de l'élevage, la perte de la biodiversité, la déforestation et la fragmentation des habitats naturels. Ces facteurs, particulièrement marqués en Asie, favorisent le rapprochement entre l'Homme, les animaux domestiques, notamment les porcs, et les animaux sauvages éventuellement réservoirs, et par conséquent la transmission des agents pathogènes des animaux à l'Homme.

Même si une grande partie des maladies émergentes sont zoonotiques, il existe également des **maladies émergentes non zoonotiques**, notamment chez le porc. La **diarrhée épidémique porcine** (DEP) due au virus de la DEP (VDEP) a ainsi récemment émergé fin avril 2013 en Amérique du Nord. Cette maladie représente à l'heure actuelle une menace très importante pour l'Europe, ainsi que pour l'Asie, où elle est enzootique, mais où de plus en plus d'épizooties locales surviennent, notamment au Japon. Les souches de VDEP isolées aux USA présentent plus de 99,5% d'identité avec une souche chinoise. L'hypothèse la plus probable est donc que ces souches auraient été introduites de la Chine vers les USA (ANSES, 2014 ; Rose et Le Potier, 2014).

De nombreux paramètres semblent donc réunis pour favoriser l'émergence d'agents pathogènes, zoonotiques ou non, à partir du porc, dont certains ont un réel potentiel d'expansion. Un tel constat justifie une surveillance et la mise en œuvre de mesures de lutte appropriées (lorsqu'elles existent) à une échelle nationale, régionale, voire internationale.

BIBLIOGRAPHIE

AGGARWAL R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives: Hepatitis E. *J. Gastroen. Hepatol.*, 2011, **26**, 72–82.

AGGARWAL R, NAIK S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J. Gastroen. Hepatol.*, 2009, **24**, 1484–1493.

ANGJELOVSKI B, DOVENSKI T. Non-Foodborne Swine Zoonotic Diseases. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2013, **6**, 92–101.

ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la « Demande d'évaluation du risque lié à la contamination des produits de charcuterie à base de foie cru par le virus de l'hépatite E (VHE) ». Avis de l'Anses Saisine n° 2012-SA-0012, 2012.

ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif au risque d'émergence de la diarrhée épidémique porcine (DEP) due à un nouveau variant du virus de la DEP en France. Avis de l'Anses Saisine n° 2014-SA-0087, 2014.

ASAI T, HIKI M, BABA K, USUI M, ISHIHARA K, TAMURA Y. Presence of *Staphylococcus aureus* ST398 and ST9 in swine in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2012, **65**, 551–552.

ATTALI J. Les *Paramyxovirus* émergents (Hendra, Nipah, Menangle, Tioman). Mise en place d'un réseau de surveillance du réservoir sauvage : les *Pteroptidae*. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2003, n°155.

Banque Mondiale. Asie de l'Est et Pacifique et VIH/SIDA : Fiche thématique. Publié en Novembre 2007.

[<http://web.worldbank.org>] (Consulté le 05/09/14)

BARBOZA P, TARANTOLA A, LASSEL L, MOLLET T, QUATRESOUS I, PAQUET C. Viroses émergentes en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique. *Méd. Mal. Infect.*, 2008, **38**, 513–523.

BEASLEY DW, LEWTHWAITE P, SOLOMON T. Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis. *Expert Opin. Biol. Th.*, 2008, **8**, 95–106.

BHATIA R, NARAIN JP. Review Paper: The Challenge of Emerging Zoonoses in Asia Pacific. *Asia Pac. J. Public Health*, 2010, **22**, 388–394.

BOURGEADE A, MARCHOU B. Fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise et virose West Nile, 4 arboviroses majeures. *Méd. Mal. Infect.*, 2003, **33**, 385–395.

BRASH S. How China became the world's largest pork producer. *Modern Farmer*. Publié le 11/03/14.
[<http://www.modernfarmer.com/2014/03/tail-curling-facts-chinese-pork/>] (Consulté le 13/08/14)

BROCKWELL-STAATS C, WEBSTER RG, WEBBY RJ. Diversity of influenza viruses in swine and the emergence of a novel human pandemic influenza A (H1N1). *Influenza Other Respir. Viruses*, 2009, **3**, 207–213.

BRUGERE-PICOUX B, VAILLANCOURT JP, MANUGUERRA JC. Les virus influenza animaux et les pandémies de grippe humaine. In : Brugère-Picoux J, Rey M. (éditeurs). *Les maladies infectieuses exotiques. Risques d'importation et d'implantation en Europe*. Lavoisier, Cachan, 2010, 133–150.

BYARUGABA D. Antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. *Int. J. Antimicrob. Ag.*, 2004, **24**, 105–110.

CAMPBELL GL, HILLS SL, FISCHER M, JACOBSON JA, HOKE CH, HOMBACH JM et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. *Bull. World Health Organ.*, 2011, **89**, 766–774.

CARDOEN S, THIRY E, CAIJ AB, DEWULF J, HOOYBERGHS J, SAEGERMAN C et al. Risque zoonotique, impact vétérinaire et surveillance des virus influenza A porcins dans le cadre de l'émergence du virus pandémique influenza A/H1N1. *Ann. Méd. Vét.*, 2010, **154**, 94–103.

CHAPUT J. Hépatite E : enfin un vaccin disponible, baptisé Hecolin. *Futura-sciences*. Publié le 31/10/12.
[<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-hepatite-e-enfin-vaccin-disponible-baptise-hecolin-42275/>] (Consulté le 14/07/14).

CHRISTOU L, KOSMIDOU M. Hepatitis E virus in the Western world—a pork-related zoonosis. *Clin. Microbiol. Infec.*, 2013, **19**, 600–604.

CHUA KB, CHUA BH, WANG CW. Anthropogenic deforestation, El Niiño and the emergence of Nipah virus in Malaysia. *Malaysian J. Pathol.*, 2002, **24**, 15–21.

CLAYTON BA, WANG LF, MARSH G. Henipaviruses: An Updated Review Focusing on the Pteropid Reservoir and Features of Transmission: Henipaviruses: The Pteropid Reservoir and Features of Transmission. *Zoonoses Public Hlth.*, 2013, **60**, 69–83.

CRISCI E, MUSSA T, FRAILE L, MONTOYA M. Review: Influenza virus in pigs. *Mol. Immunol.*, 2013, **55**, 200–211.

CUI S, LI J, HU C, JIN S, LI F, GUO Y et al. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from swine and workers in China. *J. Antimicrob. Chemoth.*, 2009, **64**, 680–683.

DALTON HR, BENDALL R, IJAZ S, BANKS M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet. Infect. Dis.*, 2008, **8**, 698–709.

DASZAK P, CUNNINGHAM AA, HYATT AD. Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife. *Acta tropica*, 2001, **78**, 103–116.

DESENCLOS JC, DE VALK H. Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. *Méd. Mal. Infect.*, 2005, **35**, 49–61.

Direction générale de la mondialisation, du développement et des partenariats. Position française sur le concept « One Health/Une seule santé ». Stratégie, 2011.
[www.diplomatie.gouv.fr/fr/IMG/pdf/Rapport_One_Health.pdf] (Consulté le 13/08/14)

DREXLER JF, SEELEN A, CORMAN VM, FUMIE TATENO A, COTTONTAIL V, MELIM ZERBINATI R *et al.* Bats Worldwide Carry Hepatitis E Virus-Related Viruses That Form a Putative Novel Genus within the Family Hepeviridae. *J. Virol.*, 2012, **86**, 9134–9147.

DUMAS I. Risque d'introduction des encéphalites équines « exotiques » (encéphalite japonaise, encéphalite vénézuélienne, encéphalites américaines de l'Est et de l'Ouest) en France. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2013, n°3.

EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on monitoring for the emergence of possible new pandemic strains of influenza in animals. *EFSA Journal*, 2011, **9**, n°3, 2109 [36 pages].

ERLANGER TE, WEISS S, KEISER J, UTZINGER J, WIEDENMAYER K. Past, Present, and Future of Japanese Encephalitis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2009, **15**, 1–7.

FENG Y, ZHANG H, MA Y, GAO GF. Uncovering newly emerging variants of *Streptococcus suis*, an important zoonotic agent. *Trends Microbiol.*, 2010, **18**, 124–131.

FEVRE EM, BRONSVORST BMC, HAMILTON KA, CLEAVELAND S. Animal movements and the spread of infectious diseases. *Trends Microbiol.*, 2006, **14**, 125–131.

FIELD HE. Bats and Emerging Zoonoses: Henipaviruses and SARS. *Zoonoses Public Hlth.*, 2009, **56**, 278–284.

FISCHER M, LINDSEY N, STAPLES JE, HILLS S. Japanese Encephalitis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2010, **59**, 1–26.

FITTIPALDI N, XU J, LACOUTURE S, THARAVICHITKUL P, OSAKI M, SEKIZAKI T *et al.* Lineage and Virulence of *Streptococcus suis* Serotype 2 Isolates from North America. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, **17**, 2239–2244.

FLANAGAN ML, PARRISH CR, COBEY S, GLASS GE, BUSH RM, LEIGHTON TJ. Anticipating the Species Jump: Surveillance for Emerging Viral Threats: Anticipating the Species Jump. *Zoonoses Public Hlth.*, 2012, **59**, 155–163.

FREIDL GS, MEIJER A, DE BRUIN E, DE NARDI M, MUÑOZ O, CAPUA I *et al.* Influenza at the animal–human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A(H5N1). *Eurosurveillance*, 2014, **19**, n°18, article 2.

FULLER TL, GILBERT M, MARTIN V, CAPPELLE J, HOSSEINI P, NJABO KY *et al.* Predicting Hotspots for Influenza Virus Reassortment. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, **19**, 581–588.

GERARD C. La Chine porcine se structure à pas de géant. *PleinChamp*. Publié le 30/11/11. [<http://www.pleinchamp.com/elevage/porcs/actualites/la-chine-porcine-se-structure-a-pas-de-geant>] (Consulté le 14/07/14).

GHOSH D, BASU A. Japanese encephalitis—a pathological and clinical perspective. *PLoS Neglect. Trop. D.*, 2009, **3**, e437.

GLOBALIZATION 101. Regulating Antibiotics in Animals. *Globalization 101*. Publié le 13/09/12. [<http://www.globalization101.org/regulating-antibiotics-in-animals/>] (Consulté le 14/07/14).

GOTTSCHALK M, SEGURA M. The pathogenesis of the meningitis caused by *Streptococcus suis* : the unresolved questions. *Vet. Microbiol.*, 2000, **76**, 259–272.

GOTTSCHALK M, XU J, CALZAS C, SEGURA M. *Streptococcus suis* : a new emerging or an old neglected zoonotic pathogen? *Future Microbiol.*, 2010, **5**, 371–391.

GURLEY ES, MONTGOMERY JM, HOSSAIN MJ, BELL M, AZAD AK, ISLAM MR *et al.* Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, **13**, 1031–1037.

HADDAD N. Cours Zoonoses n°4 : Prévention et Lutte. Troisième année, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2011, 23 diapos.

HADDAD N. Méthodes d'évaluation de la diversité des agents pathogènes. Application à l'étude de la circulation des agents pathogènes dans les populations animales (Homme inclus). Conférence de M2, Master 2 UVSQ, U.E. « Circulation des agents pathogènes et maladies infectieuses et parasitaires animales », novembre 2013.

HADDAD N *et al.* Les zoonoses infectieuses, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Mérial (Lyon), 2013, 200 p.

HENDRICKX G, VORSTERS A, VAN DAMME P. Advances in hepatitis immunization (A, B, E): public health policy and novel vaccine delivery. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2012, **25**, 578–583.

HIGGINS R, GOTTSCHALK M. Streptococcal Diseases. In : Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ. (editors). *Diseases of swine*. 9th ed., Blackwell Publishing, Oxford, 2006, 769–783.

HO DTN, LE TPT, WOLBERS M, CAO QT, NGUYEN VMH, TRAN VTN *et al.* Risk Factors of *Streptococcus suis* Infection in Vietnam. A Case-Control Study. *PLoS ONE*, 2011, **6**, e17604.

HOA NT, CHIEU TTB, NGA TTT, DUNG NV, CAMPBELL J, ANH PH *et al.* Slaughterhouse Pigs Are a Major Reservoir of *Streptococcus suis* Serotype 2 Capable of Causing Human Infection in Southern Vietnam. *PLoS ONE*, 2011, **6**, e17943.

HOOFNAGLE JH, NELSON KE, PURCELL RH. Hepatitis E. *N. Engl. J. Med.*, 2012, **367**, 1237–1244.

HSU VP, HOSSAIN MJ, PARASHAR UD, ALI MM, KSIAZEK TG, KUZMIN I *et al.* Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, **10**, 2082–2087.

HUANYU W, YIXING L, XIAOFENG L, GUODONG L. Japanese encephalitis in Mainland China. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2009, **62**, 331–336.

HUYNH TTT, AARNINK AJA, DRUCKER A, VERSTEGEN MWA. Pig production in Cambodia, Laos, Philippines, and Vietnam: a review. *Asian Journal of Agriculture and Development*, 2007, **4**, 69–90.

ICDDR,B (Centre international pour la recherche sur les maladies diarrhéiques, Bangladesh). Nipah Outbreak in Lalmonirhat district, 2011. *Health and Science Bulletin*, 2011, **9**, 13–17.

INFOSAN (Réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments). Résistance aux antimicrobiens provenant des animaux destinés à l'alimentation. Note d'information INFOSAN No. 2/2008 – Résistance aux antimicrobiens, 2008.

INNOVAX. Recombinant Hepatitis E Vaccine. *Innovax*.

[<http://www.innovax.cn/en/pro1.aspx?ProductsCatelID=52&CatelID=52&CurrCatelID=52>]
(Consulté le 14/07/14).

InVS (Institut de Veille Sanitaire). Encéphalite Japonaise. Asie du Sud. 16 août 2007. *InVS*, 2007a.

Disponible sur www.invs.sante.fr

InVS (Institut de Veille Sanitaire). Infections à *Streptococcus suis*. Chine, Vietnam. 1^{er} août 2007. *InVS*, 2007b.

Disponible sur www.invs.sante.fr

InVS (Institut de Veille Sanitaire). Virus Nipah. 16 octobre 2007. *InVS*, 2007c.

Disponible sur www.invs.sante.fr

JONES BA, GRACE D, KOCK R, ALONSO S, RUSHTON J, SAID MY *et al.* Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *P. Natl. A. Sci.*, 2013, **110**, 8399–8404.

KAMILI S. Toward the development of a hepatitis E vaccine. *Virus Res.*, 2011, **161**, 93–100.

KEISER J, MALTESE MF, ERLANGER TE, BOS R, TANNER M, SINGER BH *et al.* Effect of irrigated rice agriculture on Japanese encephalitis, including challenges and opportunities for integrated vector management. *Acta Tropica*, 2005, **95**, 40–57.

KERDSIN A, DEJSIRILERT S, PUANGPATRA P, SRIPAKDEE S, CHUMLA K, BOONKERD N *et al.* Genotypic Profile of *Streptococcus suis* Serotype 2 and Clinical Features of Infection in Humans, Thailand. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, **17**, 835–842.

KHAN SU, GURLEY ES, HOSSAIN MJ, NAHAR N, SHARKER MAY, LUBY SP. A Randomized Controlled Trial of Interventions to Impede Date Palm Sap Contamination by Bats to Prevent Nipah Virus Transmission in Bangladesh. *PLoS ONE*, 2012, **7**, e42689.

KHUROO MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.*, 2011, **161**, 3–14.

KIM DP, SAEGERMAN C, DOUNY C, DINH TV, XUAN BH, VU BD *et al.* First survey on the use of antibiotics in pig and poultry production in the Red River Delta Region of Vietnam. *Food and Public Health*, 2013, **3**, 247–256.

KING NJC, GETTS DR, GETTS MT, RANA S, SHRESTHA B, KESSON AM. Immunopathology of flavivirus infections. *Immunol. Cell Biol.*, 2007, **85**, 33–42.

KIRKLAND PD, STEPHANO A. Paramyxoviruses : Rubulavirus, Menangle and Nipah virus infections. In : Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ. (editors). *Diseases of swine*. 9th ed., Blackwell Publishing, Oxford, 2006, 455–467.

KITIKOON P, SRETA D, TUANUDOM R, AMONSIN A, SURADHAT S, ORAVEERAKUL K *et al.* Serological evidence of pig-to-human influenza virus transmission on Thai swine farms. *Vet. Microbiol.*, 2011, **148**, 413–418.

KÖCK R, SIAM K, AL-MALAT S, CHRISTMANN J, SCHAUMBURG F, BECKER K *et al.* Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 versus other MRSA clones. *J. Hosp. Infect.*, 2011, **79**, 292–296.

KRAWCZYNSKI K, MENG XJ, RYBCZYNSKA J. Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Res.*, 2011, **161**, 78–83.

KSIAZEK TG, ROTA PA, ROLLIN PE. A review of Nipah and Hendra viruses with an historical aside. *Virus Res.*, 2011, **162**, 173–183.

KWON TY, LEE SS, KIM CY, SHIN JY, SUNWOO SY, LYOO YS. Genetic characterization of H7N2 influenza virus isolated from pigs. *Vet. Microbiol.*, 2011, **153**, 393–397.

LAMBERT M. Le cochon, encore plus proche de l'Homme qu'on ne pensait. *Gentside découverte*. Publié le 15/11/12.

[http://www.maxisciences.com/cochon/le-cochon-encore-plus-proche-de-l-039-homme-qu-039-on-ne-pensait_art27532.html] (Consulté le 03/09/12)

LANDERS TF, COHEN B, WITTUM TE, LARSON EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep.*, 2012, **127**, 4–22.

LAROUSSE [en ligne]. Domestication.

[<http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/domestication/>] (Consulté le 03/09/2014)

LARSEN J, IMANISHI M, HINJOY S, THARAVICHITKUL P, DUANGSONG K, DAVIS MF *et al.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST9 in Pigs in Thailand. *PLoS ONE*, 2012, **7**, e31245.

LE ROUZIC J. Des composés antiviraux " sur mesure " pour vaincre la grippe A. *INRA Science & Impact*. Créé le 24/09/2013 et mis à jour le 15/07/2014.

[<https://www6.jouy.inra.fr/vim/Accueil/Actualites/Des-composes-antiviraux-sur-mesure-pour-vaincre-la-grippe-A>] (Consulté le 03/09/2014)

LI M, SHEN X, YAN J, HAN H, ZHENG B, LIU D *et al.* GI-type T4SS-mediated horizontal transfer of the 89K pathogenicity island in epidemic *Streptococcus suis* serotype 2. *Mol. Microbiol.*, 2011, **79**, 1670–1683.

LI M, WANG C, FENG Y, PAN X, CHENG G, WANG J *et al.* SalK/SalR, a Two-Component Signal Transduction System, Is Essential for Full Virulence of Highly Invasive *Streptococcus suis* Serotype 2. *PLoS ONE*, 2008, **3**, e2080.

LI W, GUAN D, SU J, TAKEDA N, WAKITA T, LI TC *et al.* High prevalence of rat hepatitis E virus in wild rats in China. *Vet. Microbiol.*, 2013, **165**, 275–280.

LIM SK, NAM HM, JANG GC, LEE HS, JUNG SC, KWAK HS. The first detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs in Korea. *Vet. Microbiol.*, 2012, **155**, 88–92.

LINDAHL JF, STÅHL K, CHIRICO J, BOQVIST S, THU HTV, MAGNUSSON U. Circulation of Japanese Encephalitis Virus in Pigs and Mosquito Vectors within Can Tho City, Vietnam. *PLoS Neglect. Trop. D.*, 2013, **7**, e2153.

LIU P, LI L, WANG L, BU Q, FU H, HAN J et al. Phylogenetic analysis of 626 hepatitis E virus (HEV) isolates from humans and animals in China (1986–2011) showing genotype diversity and zoonotic transmission. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, **12**, 428–434.

LIU W, WEI MT, TONG Y, TANG F, ZHANG L, FANG L et al. Seroprevalence and genetic characteristics of five subtypes of influenza A viruses in the Chinese pig population: A pooled data analysis. *Vet. J.*, 2011, **187**, 200–206.

LO MK, ROTA PA. The emergence of Nipah virus, a highly pathogenic paramyxovirus. *J. Clin. Virol.*, 2008, **43**, 396–400.

LUBY SP, RAHMAN M, HOSSAIN MJ, BLUM LS, HUSAIN MM, GURLEY E et al. Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, **12**, 1888–1894.

LUN ZR, WANG QP, CHEN XG, LI AX, ZHU XQ. *Streptococcus suis*: an emerging zoonotic pathogen. *Lancet. Infect. Dis.*, 2007, **7**, 201–209.

MA W, LAGER KM, VINCENT AL, JANKE BH, GRAMER MR, RICHT JA. The Role of Swine in the Generation of Novel Influenza Viruses. *Zoonoses Public Hlth.*, 2009, **56**, 326–337.

MA Y, FENG Y, LIU D, GAO GF. Avian influenza virus, *Streptococcus suis* serotype 2, severe acute respiratory syndrome-coronavirus and beyond: molecular epidemiology, ecology and the situation in China. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2009, **364**, 2725–2737.

MAC ORIST S, KHAMPEE K, GUO A. Modern pig farming in the People's Republic of China: growth and veterinary challenges. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2011, **30**, 961–968.

MARON DF, SMITH TJ, NACHMAN KE. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Global. Health.*, 2013, **9**, 48–58.

MENG XJ. From barnyard to food table: The omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res.*, 2011, **161**, 23–30.

MENG XJ. Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet. Microbiol.*, 2010, **140**, 256–265.

MENG XJ, WISEMAN B, ELVINGER F, GUENETTE DK, TOTH TE, ENGLE RE et al. Prevalence of Antibodies to Hepatitis E Virus in Veterinarians Working with Swine and in Normal Blood Donors in the United States and Other Countries. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, **40**, 117–122.

MISRA UK, KALITA J. Overview: Japanese encephalitis. *Prog. Neurobiol.*, 2010, **91**, 108–120.

MUZZI A, DONATI C. Population genetics and evolution of the pan-genome of *Streptococcus Pneumoniae*. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2011, **301**, 619–622.

MYERS KP, OLSEN CW, GRAY GC. Cases of Swine Influenza in Humans: A Review of the Literature. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, **44**, 1084–1088.

NEUMANN G, NODA T, KAWAOKA Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*, 2009, **459**, 931–939.

NICAND E, GRANDADAM M. Virus de l'hépatite E. *Virologie*, 2003, **7**, 87–96.

NITATPATTANA N, DUBOT-PERES A, AR GOUILH M, SOURIS M, BARBAZAN P, YOKSAN S *et al.* Change in Japanese Encephalitis virus distribution, Thailand. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, **14**, 1762–1765.

NORMILE D. Infectious diseases. WHO probes deadliness of China's pig-borne disease. *Science*, 2005, **309**, 1308–1309.

NUTRAVONG TC, ANGKITITRAKUL S, PANOMAI N, THARAVICHITKUL P, CHIMANEE P. Epidemiological study of serotyping and genotyping of *Streptococcus suis* in Thailand. *Journal of Science, Hue University*, 2010, n°61, 321–324.

OH SH, WHITLEY NC. Pork Production in China, Japan and South Korea. *Asian Australas. J. Anim. Sci.*, 2011, **24**, 1629–1636.

OIE (Office international des épizooties ou World Organisation for Animal Health). Technical disease card : Japanese Encephalitis. Mise à jour avril 2013.
[http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/JAPANESE_ENCEPHALITIS.pdf] (Consulté le 09/07/2014).

OKEKE IN, KLUGMAN KP, BHUTTA ZA, DUSE AG, JENKINS P, O'BRIEN TF *et al.* Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet. Infect. Dis.*, 2005, **5**, 568–580.

OLSEN CW, BROWN IH, EASTERDAY BC, VAN REETH K. Swine Influenza. In : Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ. (editors). *Diseases of swine*. 9th ed., Blackwell Publishing, Oxford, 2006, 469–482.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases and the international health regulations (2005). OMS, Bureau régional du Pacifique Occidental, 12 août 2010.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Hépatite E. OMS, 2014, Aide-mémoire n°280.

ONG BL, DANIELS PW, BUNNING M, JAMALUDDIN AA, WHITE J, MUNIANDY M. A surveillance programme for the detection of pig herds exposed to Nipah virus infections in peninsula Malaysia. Proceedings of the 9th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics, 2000.

Disponible à www.sciquest.org.nz.

PALLISTER J, MIDDLETON D, BRODER CC, WANG LF. Henipavirus Vaccine Development. *J. Bioterror. Biodef.*, 2011, Special Issue 1.

PAPATSIROS VG, VOURVIDIS D, TZITZIS AA, MEICHANETSIDIS PS, STOUGIOU D, MINTZA D *et al.* *Streptococcus suis*: an important zoonotic pathogen for human–prevention aspects. *Veterinary World*, 2011, **4**, 216–221.

PAPPAS G. Socio-economic, industrial and cultural parameters of pig-borne infections. *Clin. Microbiol. Infec.*, 2013, **19**, 605–610.

PARK SB. Hepatitis E vaccine debuts. *Nature*, 2012, **491**, 21–22.

PFEFFER M, DOBLER G. Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasite. Vector.*, 2010, **3**, 35–49.

PLATT KB, JOO HS. Japanese Encephalitis and West Nile viruses. In : Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ. (editors). *Diseases of swine*. 9th ed., Blackwell Publishing, Oxford, 2006, 359–366.

PULLIAM JRC, EPSTEIN JH, DUSHOFF J, RAHMAN SA, BUNNING M, JAMALUDDIN AA *et al.* Agricultural intensification, priming for persistence and the emergence of Nipah virus: a lethal bat-borne zoonosis. *J. R. Soc. Interface*, 2012, **9**, 89–101.

PURCELL RH, EMERSON SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol.*, 2008, **48**, 494–503.

PURDY MA, KHUDYAKOV YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res.*, 2011, **161**, 31–39.

RAHMAN MA, HOSSAIN MJ, SULTANA S, HOMAIRA N, KHAN SU, RAHMAN M *et al.* Date Palm Sap Linked to Nipah Virus Outbreak in Bangladesh, 2008. *Vector-Borne Zoonot.*, 2012, **12**, 65–72.

RENOU C, CADRANEL JF, BOURLIERE M, HALFON P, OUZAN D, RIFFLET H *et al.* Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, **13**, 1094–1096.

RITCHIE SA, ROCHESTER W. Wind-blown mosquitoes and introduction of Japanese encephalitis into Australia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, **7**, 900–903.

ROSE N, LE POTIER MF. Epizootie de diarrhée épidémique porcine aux USA : le point sur l'émergence d'une maladie aujourd'hui absente en Europe. *Plateforme ESA (Epidémiosurveillance Santé Animale)*. Mise à jour le 05/05/14.

Disponible sur www.plateforme-esa.fr (Consulté le 14/07/14)

ROZETTE L. La maladie due au virus Nipah. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2001, n°7.

SAXENA V, DHOLE TN. Preventive strategies for frequent outbreaks of Japanese encephalitis in Northern India. *J.Biosci.*, 2008, **33**, 505–514.

SCHNEIDER ML. Feeding China's pigs: implications for the environment, China's smallholder farmers and food security. Institute for Agriculture and Trade Policy, 2011.
[<http://faculty.washington.edu/stevehar/Pigs—Schneider.pdf>] (Consulté le 13/08/14)

SCHNITZLER SU, SCHNITZLER P. An update on swine-origin influenza virus A/H1N1: a review. *Virus Genes*, 2009, **39**, 279–292.

SCOTCH M, BROWNSTEIN JS, VEGSO S, GALUSHA D, RABINOWITZ P. Human vs. Animal Outbreaks of the 2009 Swine-Origin H1N1 Influenza A epidemic. *EcoHealth*, 2011, **8**, 376–380.

SENDOW I, FIELD HE, ADJID A, RATNAWATI A, BREED AC, DARMINTO *et al.* Screening for Nipah Virus Infection in West Kalimantan Province, Indonesia: Screening for Nipah Virus Infection. *Zoonoses Public Hlth.*, 2010, **57**, 499–503.

SIRINAVIN S, DOWELL SF. Antimicrobial resistance in countries with limited resources: unique challenges and limited alternatives. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, 2004, **15**, 94–98.

SMITH JL. A review of hepatitis E virus. *J. Food Protect.*, 2001, **64**, 572–586.

SRISKANDAN S, SLATER JD. Invasive disease and toxic shock due to zoonotic *Streptococcus suis*: an emerging infection in the East? *PLoS Med.*, 2006, **3**, e187.

SURIYA R, HASSAN L, OMAR AR, AINI I, TAN CG, LIM YS *et al.* Seroprevalence and Risk Factors for Influenza A Viruses in Pigs in Peninsular Malaysia. *Zoonoses Public Hlth.*, 2008, **55**, 342–351.

TANG J, WANG C, FENG Y, YANG W, SONG H, CHEN Z *et al.* Streptococcal Toxic Shock Syndrome Caused by *Streptococcus suis* Serotype 2. *PLoS Med.*, 2006, **3**, e151.

TEE KK, TAKEBE Y, KAMARULZAMAN A. Emerging and re-emerging viruses in Malaysia, 1997–2007. *Int. J. Infect. Dis.*, 2009, **13**, 307–318.

TOMA B, THIRY E. Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? *Epidemiol. Santé Anim.*, 2003, **44**, 1–11.

TORREMORSELL M, ALLERSON M, CORZO C, DIAZ A, GRAMER M. Transmission of Influenza A Virus in Pigs: Transmission of Influenza Virus in Pigs. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2012, **59**, 68–84.

TRAMONTANA AR, GRAHAM M, SINICKAS V, BAK N. An Australian case of *Streptococcus suis* toxic shock syndrome associated with occupational exposure to animal carcasses. *Med. J. Aust.*, 2008, **188**, 538–539.

TREVENNEC K, COWLING BJ, PEYRE M, BAUDON E, MARTINEAU GP, ROGER F. Swine influenza surveillance in East and Southeast Asia: a systematic review. *Anim. Health Res. Rev.*, 2011, **12**, 213–223.

TSAI HY, LIAO CH, LIU CY, HUANG YT, TENG LJ, HSUEH PR. *Streptococcus suis* infection in Taiwan, 2000–2011. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, **74**, 75–77.

UNNI SK, RUZEK D, CHHATBAR C, MISHRA R, JOHRI MK, SINGH SK. Japanese encephalitis virus: from genome to infectome. *Microb. Infect.*, 2011, **13**, 312–321.

VAILLANCOURT JP, BRUGERE-PICOUX B. Le virus Nipah, un exemple d'agent pathogène émergent. In : Brugère-Picoux J, Rey M. (éditeurs). *Les maladies infectieuses exotiques. Risques d'importation et d'implantation en Europe*. Lavoisier, Cachan, 2010, 71–87.

VAN DEN HURK AF, RITCHIE SA, MACKENZIE JS. Ecology and Geographical Expansion of Japanese Encephalitis Virus. *Annu. Rev. Entomol.*, 2009, **54**, 17–35.

VAN DEN HURK AF, RITCHIE SA, JOHANSEN CA, MACKENZIE JS, SMITH GA. Domestic Pigs and Japanese Encephalitis Virus Infection, Australia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, **14**, 1736–1738.

VAN REETH K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet. Res.*, 2007, **38**, 243–260.

WACHARAPLUESADEE S, LUMLERTDACHA B, BOONGIRD K, WANGHONGSA S, CHANHOME L, ROLIN P et al. Bat Nipah virus, Thailand. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, **11**, 1949–1951.

WAGENAAR JA, YUE H, PRITCHARD J, BROEKHUIZEN-STINS M, HUIJSDENS X, MEVIUS DJ et al. Unexpected sequence types in livestock associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): MRSA ST9 and a single locus variant of ST9 in pig farming in China. *Vet. Microbiol.*, 2009, **139**, 405–409.

WANG L, ZHANG W, DING F, SUN H, YU S, LI S et al. Deaths Associated With Japanese Encephalitis, China, 2005–2010. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, **56**, 752–752.

WANG S, LIU P, LI C, TAN Y, CAI X, ZHOU D et al. Isolation and Characterization of 89K Pathogenicity Island-Positive ST-7 Strains of *Streptococcus suis* Serotype 2 from Healthy Pigs, Northeast China. *Sci. World J.*, 2012, **2012**, 1–5.

WEAVER SC, REISEN WK. Present and future arboviral threats. *Antivir. Res.*, 2010, **85**, 328–345.

WEDEMEYER H, PISCHKE S, MANNS MP. Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology*, 2012, **142**, 1388–1397.

WEI Z, LI R, ZHANG A, HE H, HUA Y, XIA J *et al.* Characterization of *Streptococcus suis* isolates from the diseased pigs in China between 2003 and 2007. *Vet. Microbiol.*, 2009, **137**, 196–201.

WERTHEIM HF, HORBY P, WOODALL JP. *Atlas of human infectious diseases*. John Wiley & Sons, Chichester, 2012, 306 p.

WERTHEIM HF, NGUYEN HN, TAYLOR W, LIEN TTM, NGO HT, NGUYEN TQ *et al.* *Streptococcus suis*, an Important Cause of Adult Bacterial Meningitis in Northern Vietnam. *PLoS ONE*, 2009, **4**, e5973.

WILD TF. Henipaviruses: A new family of emerging Paramyxoviruses. *Pathol. Biol.*, 2009, **57**, 188–196.

WOOLHOUSE MEJ, HAYDON DT, ANTIA R. Emerging pathogens: the epidemiology and evolution of species jumps. *Trends Ecol. Evol.*, 2005, **20**, 238–244.

WU A. Livestock in China Given Too Many Antibiotics. *The Epoch Times English Edition*. Crée le 12/01/12 et mis à jour le 14/01/12.

[<http://www.theepochtimes.com/n2/china-news/livestock-in-china-given-too-many-antibiotics-173946.html>] (Consulté le 14/07/14).

WU R, LIU Z, LIANG W, YANG K, DENG J, DUAN Z *et al.* Serological and Virological Surveillance of Swine H1N1 and H3N2 Influenza Virus Infection in Two Farms Located in Hubei Province, Central China: Swine Influenza Surveillance in Hubei Province, Central China. *Zoonoses Public Hlth.*, 2011, **58**, 508–513.

YE C, BAI X, ZHANG J, JING H, ZHENG H, DU H *et al.* Spread of *Streptococcus suis* sequence type 7, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, **14**, 787–791.

YE C, ZHENG H, ZHANG J, JING H, WANG L, XIONG Y *et al.* Clinical, Experimental, and Genomic Differences between Intermediately Pathogenic, Highly Pathogenic, and Epidemic *Streptococcus suis*. *J. Infect. Dis.*, 2009, **199**, 97–107.

YE C, ZHU X, JING H, DU H, SEGURA M, ZHENG H *et al.* *Streptococcus suis* sequence type 7 outbreak, Sichuan, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, **12**, 1203–1208.

YOB JM, FIELD H, RASHDI AM, MORRISSY C, VAN DER HEIDE B, ROTA P *et al.* Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, **7**, 439–441.

YU H, JING H, CHEN Z, ZHENG H, ZHU X, WANG H *et al.* Human *Streptococcus suis* outbreak, Sichuan, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, **12**, 914–920.

ZELL R, KRUMBHOLZ A, WUTZLER P. Impact of global warming on viral diseases: what is the evidence? *Curr. Opin. Biotech.*, 2008, **19**, 652–660.

ZHANG A, YANG M, HU P, WU J, CHEN B, HUA Y *et al.* Comparative genomic analysis of *Streptococcus suis* reveals significant genomic diversity among different serotypes. *BMC Genomics*, 2011, **12**, 523–533.

ZHANG J, SHIH J, WU T, LI SW, XIA NS. Development of the Hepatitis E Vaccine: From Bench to Field. *Semin. Liver Dis.*, 2013, **33**, 79–88.

ZHAO Y, LIU G, LI S, WANG M, SONG J, WANG J *et al.* Role of a Type IV-Like Secretion System of *Streptococcus suis* 2 in the Development of Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *J. Infect. Dis.*, 2011, **204**, 274–281.

ZHU YM, DONG SJ, SI FS, YU RS, LI Z, YU XM *et al.* Swine and human hepatitis E virus (HEV) infection in China. *J. Clin. Virol.*, 2011, **52**, 155–157.

ANNEXE

Tableau 1 : Estimation de l'incidence annuelle et du nombre de cas d'EJ par groupe d'incidence et groupe d'âge (Campbell *et al.*, 2011).

Groupe d'incidence et description	Pays ou région concernée	0 à 14 ans			Age ≥15 ans			Tout âge			
		Population des zones endémiques (millions)	Incidence	Nombre de cas	Population des zones endémiques (millions)	Incidence	Nombre de cas	Population des zones endémiques (million)	Incidence	Nombre de cas	Pourcentage du total
A : Régions avec historiquement une forte incidence mais avec des programmes de vaccination de longue date et de grande qualité.	Japon, Corée du Sud et Taïwan (Chine)	28,5	0,003	1	170	0,003	5	198,5	0,003	6	<0,1
B : Régions avec une incidence extrêmement basse et de rares cas humains. Programmes de vaccination inexistant ou minimes.	Australie, Inde (Zones avec l'incidence la plus basse), Pakistan, Russie, Singapour	28	0,001	0	61,5	0,004	2	89,5	0,003	2	<0,1
C1 : Régions avec historiquement une forte incidence et des programmes de vaccination qui se développent	Chine (zones avec une incidence élevée)	200	12,7	25387	825,7	1	8462	1025,7	3,3	33849	49,9
C2 : Régions avec historiquement une incidence moyenne et des programmes de vaccination qui se développent.	Chine (zones avec une incidence basse)	53,9	0,04	21	222,7	0,003	7	276,6	0,01	28	<0,1
D : Régions avec une incidence élevée et des programmes de vaccination naissants ou inexistantes.	Cambodge, Indonésie (zones avec une incidence élevée), Laos, Malaisie (Bornéo sauf Sarawak), Birmanie, Philippines, Timor-Leste	65,4	10,6	6927	146,4	0,7	990	211,8	3,7	7917	11,7

E : Régions avec une incidence moyenne et aucun programme de vaccination.	Indonésie (zones avec une incidence faible), Malaisie (Péninsulaire), Papouasie-Nouvelle-Guinée	58,9	5,3	3122	154,6	0,34	523	213,5	1,7	3645	5,4
F : Régions avec historiquement une forte incidence et des programmes de vaccination qui se développent.	Népal (zones avec une incidence plus élevée), Inde (zones avec l'incidence la plus élevée)	135,7	5,1	6861	305,4	1,8	5489	441,1	2,8	12350	18,2
G : Régions avec une incidence basse et des programmes de vaccination minimes ou inexistantes.	Bangladesh, Bhutan, Brunei Darussalam, Népal (zones avec une incidence plus faible)	43	2,5	1086	92,8	0,3	272	135,8	1	1358	2
H : Régions avec historiquement une incidence moyenne à élevée et des programmes de vaccination qui se développent	Inde (zones avec une incidence moyenne), Malaisie (Sarawak), Sri-Lanka, Thaïlande, Viet Nam	151,1	4,7	7063	387	0,3	1009	538,1	1,5	8072	11,9
I : Régions avec historiquement une incidence moyenne à élevée et des programmes de vaccination qui se développent/s'étendent	Corée du Nord	4,6	12,6	586	15,7	0,5	84	20,3	3,3	670	1
Total (uniquement les régions endémiques d'EJ)		769,2	6,6	51054	2381,77	0,7	16843	3150,9	2,2	67897	100
Total (régions endémiques et non endémiques)		-	5,4	-	-	0,6	-	-	1,8	-	-

Tableau 2 : Les différents groupes d'incidence, les régions endémiques, la description des programmes de vaccination actuels (en 2009) et les données démographiques par pays (Campbell *et al.*, 2011).

Groupe d'incidence et description	Pays	Zones endémiques	Programme de vaccination	Population des zones endémiques				
				Année	Type de données démographiques	Total (millions)	Age	
				0 à 14 ans	≥15 ans			
A : Régions avec historiquement une forte incidence mais avec des programmes de vaccination de longue date et de grande qualité.	Chine (Taïwan)	Tout le pays	La vaccination de masse des enfants a débuté en 1968, et a été suivie d'une vaccination de routine	2010	Estimation par inter-recensement	23,1	3,6	19,5
	Japon	Tout le pays	Le vaccin a été introduit pour la première fois en 1954. Une vaccination de masse des enfants a été conduite de 1967 à 2004. Les recommandations pour la vaccination ont été retirées en 2005 et le nombre de personnes protégées par une couverture vaccinale a alors diminué. Elles ont été réinstaurées en 2009, mais la couverture vaccinale demeure basse.	2010	Recensement	128,1	17,2	110,9
	Corée du Sud	Tout le pays	Une vaccination de routine des enfants a commencé dans les années 1970.	2005	Recensement	47,3	7,8	39,5
B : Régions avec une incidence extrêmement basse et de rares cas humains. Programmes de vaccination inexistant ou minimaux.	Australie	Îles de Torres Strait, et la partie nord du Queensland	Une vaccination de masse a été conduite dans les îles de Torres Strait en 1995, suivie d'un programme de routine.	2009	Estimation par inter-recensement	0,25	0,05	0,2
	Inde	La zone avec l'incidence la plus basse (Nord-ouest-Haryana, Punjab)	Habituellement aucune, mais des vaccinations de masse ont été conduites dans une partie de l'état de Haryana en 200-2009	2008	Estimation par inter-recensement	53,1	16,2	36,8
	Pakistan	Province du Sindh	Aucune	1998	Recensement	30,4	10,88	19,7
	Russie	Primorsky Kraï	Aucune	2010	Recensement	2	0,3	1,7
	Singapour	Tout le pays	Aucune	2010	Recensement	3,8	0,7	3,1
C1 : Régions avec historiquement une forte incidence et des programmes de vaccination qui se développent/ s'étendent.	Chine	Zones avec une incidence élevée (Provinces de Anhui, Chongqing, Fujian, Gansu, Guangdong, Guangxi, Guizhou, Henan, Hubei, Hunan, Jiangsu, Jiangxi, Shaanxi, Shandong, Shanxi, Sichuan, Yunnan et Zhejiang)	De 1981 à 2007, la vaccination a largement été réalisée chez les enfants mais pas de façon homogène. A partir de 2008, mise en place des vaccinations dans le cadre d'un Programme Etendu d'Immunisation dans toutes les provinces endémiques.	2010	Recensement	1025,7	200	825,7
C2 : Régions avec historiquement une	Chine	Zones avec une incidence plus faible (Provinces de	De 1981 à 2007, la vaccination a largement été réalisée chez les enfants mais pas de façon	2007	Estimation par inter-recensement	276,6	53,9	222,7

incidence moyenne et des programmes de vaccination qui s'étendent/se développent.		Pékin, Hainan, Hebei, Heilongjiang, Jilin, Liaoning, Nei Mongol, Ningxia, Shanghai et Tianjin; Hong Kong et Macau)	homogène. A partir de 2008, mise en place des vaccinations dans le cadre d'un Programme Etendu d'Immunisation dans toutes les provinces endémiques excepté à Hong-Kong et Macau, où il n'y a aucune programme de vaccination.					
D : Zones avec une incidence élevée et des programmes de vaccinations naissants ou inexistantes.	Cambodge	Tout le pays	Le programme national de vaccination a commencé fin 2009 dans trois provinces.	2008	Recensement	13,4	4,3	9,1
	Indonésie	Zones avec une incidence élevée (Bali, Nusa Tenggara, toutes les provinces de Bornéo et Sulawesi, et Moluccas)	Aucun	2010	Recensement	50,4	13,6	36,8
	Laos	Tout le pays	Aucun	2009	Estimation par inter-recensement	6,1	2,1	4
	Malaisie	Sabah et Labuan (toute la région de Bornéo appartenant à la Malaisie sauf Sarawak)	Aucun	2000	Recensement	3,2	1	2,2
	Birmanie	Tout le pays	Aucun	2000	Estimation par inter-recensement	49	12,5	36,5
	Philippines	Tout le pays	Aucun	2007	Recensement	88,6	31,4	57,2
	Timor-Leste	Tout le pays	Aucun	2010	Recensement	1,1	0,5	0,6
E : Régions avec une incidence moyenne et aucun programme de vaccination.	Indonésie	Régions avec une incidence plus basse (toutes les Provinces de Sumatra, Java et Papua, ainsi que Kepulauan Bangka Belitung et Riau)	Aucun	2005	Estimation par inter-recensement	187,2	50,5	136,6
	Malaisie	Malaisie péninsulaire	Aucun	2000	Recensement	21,9	6,6	15,3
	Papouasie-Nouvelle-Guinée	Toutes les provinces de l'île principale	Aucun	2000	Recensement	4,4	1,7	2,7
F : Régions avec historiquement une forte incidence et des programmes de vaccination qui se développent/s'étendent.	Inde	Régions avec une incidence plus élevée (centre-nord et nord-est- Assam, Bangla (Bengal ouest), Bihar, Manipur, Uttar, Pradesh)	Le programme national a commencé en 2006. Avant, les vaccinations étaient très limitées et mises en place par état lors d'épidémies.	2008	Estimation par inter-recensement	428,6	131,2	297,5
	Népal	Régions avec une incidence plus élevée (24 districts du Terai et du Terai intérieur)	Vaccin introduit en 2006	2001	Recensement	12,5	4,5	8
G : Régions avec une incidence basse et des programmes de vaccination	Bangladesh	Tout le pays	Aucun	2001	Recensement	124,4	38,9	85,4
	Bhutan	Districts de Chhukha, Dagana, Monggar,	Aucun	2005	Recensement	0,4	0,1	0,3

minimaux ou inexistant.		Pemagatshel, Samdrupjongkhar, Samtse, Sarpang, Trashigang, Tsirang et Zhemgang						
	Brunei Darussalam	Tout le pays	Aucun	2010	Recensement	0,4	0,1	0,3
	Népal	Régions avec une incidence plus faible (51 districts des zones de montagnes et de collines)	Campagnes de vaccination conduites dans trois des districts en 2008-2009)	2001	Recensement	10,7	3,9	6,8
H : Régions avec historiquement une incidence moyenne à élevée et des programmes de vaccination qui se développent/s'étendent	Inde	Régions avec une incidence moyenne (sud- Andhra Pradesh, Goa, Kerala, Karnataka, Maharashtra, Pondicherry et Tamil Nadu)	Le programme national a commencé en 2006. Avant, les vaccinations étaient très limitées et mises en place par état lors d'épidémies.	2008	Estimation par inter-recensement	366,4	112,1	254,3
	Malaisie	Sarawak	Le vaccin a été introduit en 2001 dans tout le pays, mais est par la suite la vaccination s'est limitée à Sarawak.	2000	Recensement	2,4	0,7	1,7
	Sri Lanka	Tout le pays	Le vaccin a été introduit en 1988, et était utilisé initialement dans les régions à hauts risques.	2010	Estimation par inter-recensement	20,7	5,1	15,5
	Thaïlande	Tout le pays	La vaccination de routine des enfants a commencé en 1990, initialement dans les régions avec un risque élevé.	2006	Estimation par inter-recensement	62,8	12,9	49,9
	Viet Nam	Tout le pays	Le vaccin a été introduit en 1997 et utilisé initialement dans les zones à hauts risques.	2009	Recensement	85,8	20,3	65,6
I : Régions avec historiquement une incidence moyenne à élevée et des programmes de vaccination qui se développent/s'étendent	Corée du Nord	Toutes les provinces sauf Ryanggang et le Nord de Hamyong	Couverture vaccinale minimale de 1994 à 2008 ; en 2009, une campagne de vaccination massive a permis de vacciner près d'un demi-million d'enfants dans 5 provinces et à Pyongyang.	2008	Recensement	20,3	4,6	15,7
-	-	Sous-total (régions endémiques de EEJ seulement)	-	-	-	3150,9	769,2	2381,7

PORC ET ZOONOSES INFECTIEUSES EMERGENTES EN EXTREME ORIENT

DI FRANCESCO-ISART Juliette

Résumé :

L'Asie est un haut lieu d'émergence des zoonoses et le porc y représente une source majeure d'agents zoonotiques pour l'Homme. En effet, cet animal vit en grande proximité avec l'Homme dans de nombreux pays asiatiques, où, malgré l'intensification des systèmes d'élevage, les petites fermes familiales sont toujours très nombreuses. De plus, la viande de porc est la viande la plus consommée sur ce continent, et la production porcine y connaît à l'heure actuelle une croissance très importante.

Notre étude se concentre sur cinq maladies considérées comme émergentes : l'encéphalite japonaise, l'hépatite E due aux génotypes 3 et 4 du virus de l'hépatite E, la grippe zoonotique à virus Influenza transmis par le porc, la maladie due au virus Nipah et la streptococcie à *Streptococcus suis*. Les principales caractéristiques de ces maladies et des agents étiologiques sont décrites, notamment les facteurs qui en font des maladies émergentes ou leur vaut le qualificatif de maladies émergentes. Une partie plus générale se penche sur le rôle de l'Homme dans l'émergence, la propagation et l'évolution de ces maladies, mais également sur les facteurs à l'origine de l'émergence des zoonoses en Asie, et aux difficultés de la lutte, de la prévention et de la surveillance de ces maladies. Diverses problématiques nouvelles, qui prennent de plus en plus d'importance en Asie sont enfin abordées, notamment le développement de bactéries antibiorésistantes.

Mots clés : MALADIE EMERGENTE / ZOONOSE / TRANSMISSION DES AGENTS INFECTIEUX / LUTTE / ENCEPHALITE JAPONAISE / HEPATITE E / VIRUS NIPAH / INFLUENZAVIRUS PORCIN / *STREPTOCOCCUS SUIS* / HOMME / PORC / ASIE

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Mme HADDAD

Assesseur : Mr MILLEMANN

PIGS AND ZOONOTIC EMERGING DISEASES IN THE FAR EAST

DI FRANCESCO-ISART Juliette

Summary:

Asia is a high place of zoonosis emergence, and pigs represent there a major source of zoonotic agents for man. Indeed, these animals live in great proximity to man in many Asian countries, where, despite the intensification of farming systems, small backyard farms are still numerous. Moreover, pork is in Asia the most popular meat and pork production currently undergoes a major production increase.

Our study focuses on five diseases considered as emerging: Japanese Encephalitis, Hepatitis E due to genotypes 3 and 4 of the Hepatitis E virus, zoonotic flu due to Influenza virus transmitted by pigs, Nipah Virus disease, and *Streptococcus suis* infection. The main characteristics of these diseases and their etiological agents are described, in particular the factors that make them emerging diseases or are behind their being qualified as emerging. A more general chapter then focuses on the role of man in the emergence, spread and evolution of these diseases, but also on the factors behind the emergence of zoonotic diseases in Asia, and on the challenges of their control, prevention and surveillance. Various new problematics that currently gain more and more importance in Asia are finally tackled, in particular the development of antimicrobial resistance.

Keywords: EMERGING DISEASE / ZOONOSIS / TRANSMISSION OF INFECTIOUS AGENTS / DISEASE CONTROL / JAPANESE ENCEPHALITIS / HEPATITIS E / NIPAH VIRUS / SWINE INFLUENZAVIRUS / *STREPTOCOCCUS SUIS* / HUMANS / PIG / ASIA

Jury :

President : Pr.

Director : Mme HADDAD

Assessor : Mr MILLEMANN