

# La fièvre de West Nile dans le Bassin méditerranéen

Annelise Tran (1) (annelise.tran@cirad.fr), Shlomit Paz (2), Jan Semenza (3), Bertrand Sudre (3), Véronique Chevalier (1)

(1) Cirad, UPR Animal et gestion intégrée des risques (AGIRs), Montpellier, France

(2) Department of Geography and Environmental Studies, University of Haifa, Mt. Carmel, Haifa, Israel

(3) European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Suède

## Résumé

La fièvre West Nile est une maladie virale transmise à l'Homme et au cheval par les moustiques. Les hôtes réservoirs sont des oiseaux sauvages, essentiellement des passereaux. En Europe, l'incidence des cas neurologiques humains et équins a brutalement augmenté dans les années 2000, en particulier à partir de 2010. L'étude présentée ici montre qu'une température excessive en juillet, une anomalie positive de l'indice d'eau à différence normalisée modifié en juin, la présence de zones humides, de couloirs migratoires aviaires, l'occurrence d'une épidémie l'année précédente et la densité de population humaine sont des facteurs de risque d'occurrence de la maladie. Une large part de la variabilité de l'intensité de transmission du virus West Nile en Europe dépend donc des conditions environnementales. Néanmoins, d'autres facteurs entrent en jeu, tels que la densité des oiseaux ou les préférences trophiques des moustiques vecteurs présents. Ces facteurs devront être pris en compte dans l'avenir pour améliorer les performances des modèles prédictifs et ainsi permettre la mise en place d'une surveillance ciblée dans le temps et l'espace, ou de mesures de prévention appropriées.

## Mots-clés

Virus West Nile, fièvre du Nil Occidental, déterminants environnementaux, épidémiologie, télédétection, carte de risque

## Abstract

### *West Nile fever in the Mediterranean Basin*

*West Nile fever is a viral disease transmitted to humans and horses by mosquitoes. The host reservoirs are wild birds, mostly passerines. In Europe, the incidence of neurological cases in humans and horses has dramatically increased since 2000, especially since 2010. This study shows that unusually high temperatures in July, a positive anomaly in the Modified Normalised Difference Water Index in June, the presence of wetlands and migration corridors, the occurrence of an epidemic the previous year and the density of the human population are all risk factors affecting the occurrence of the disease. A large part of the variability in the intensity of transmission of West Nile virus in Europe therefore depends on environmental conditions. Nevertheless, other factors also apply, such as the density of the bird population or the feeding preferences of the vector concerned. These factors need to be taken into account in the future to improve the performance of predictive models and thus enable the implementation of surveillance targeted in time and space, or appropriate prevention measures.*

## Keywords

*West Nile virus, Environmental determinants, Epidemiology, Remote sensing, Risk map*

Transmis par des moustiques du genre *Culex*, le virus West Nile (VWN), ou virus du Nil Occidental, est un flavivirus à l'origine d'une zoonose (Campbell *et al.*, 2002). Les hôtes réservoirs sont des oiseaux sauvages, essentiellement des passereaux. L'Homme et le Cheval peuvent être infectés mais sont considérés comme des « impasses épidémiologiques » (Bunning *et al.*, 2001; Dauphin *et al.*, 2004). La plupart des cas humains et équins sont asymptomatiques. Néanmoins, près de 30 % des personnes infectées présentent des symptômes allant d'un simple syndrome grippal à un syndrome encéphalitique avec un taux de létalité pouvant atteindre 17 % (Rossi *et al.*, 2010; Sambri *et al.*, 2013); 10 % des chevaux infectés présentent des signes neurologiques (Castillo-Olivares and Wood, 2004; Gardner *et al.*, 2007). De nos jours, le VWN est le flavivirus dont la répartition est la plus large, couvrant l'Afrique, l'Eurasie et les Amériques.

Introduit sur le continent américain en 1999, le VWN a envahi les États-Unis d'est en ouest en quelques années. Il y est maintenant endémique, et présent jusqu'au sud de l'Argentine. Entre 1999 et 2010, près de 1,8 million de personnes ont été infectées et plus de 12 000 cas d'encéphalites et/ou méningites ont été recensés, dont 1 308 ont été fatals (Kilpatrick, 2011).

En Europe, le virus est signalé dans le Bassin Méditerranéen depuis les années 1960, et ce, sans conséquences notables sur la santé humaine ou animale. En effet les cas humains ou équins étaient jusqu'alors causés par la souche de lignée 1a, et caractérisés par une pathogénicité modérée chez l'Homme et le cheval, et très limitée ou inexistante chez les oiseaux sauvages (Calistri *et al.*, 2010). Mais l'incidence des cas neurologiques humains et équins a brutalement augmenté dans les années 2000, en particulier à partir de 2010 (ECDC, 2013). Qui plus est, la lignée 2, jusqu'alors confinée au sud du Sahara, a été récemment détectée en Europe de l'Ouest et Centrale (Hongrie) (Bakoni *et al.*, 2005a), Autriche (Bakoni *et al.*, 2005b), Grèce (Papa *et al.*, 2012), Italie (Savini *et al.*, 2012). L'épidémie majeure qui a éclaté en Macédoine

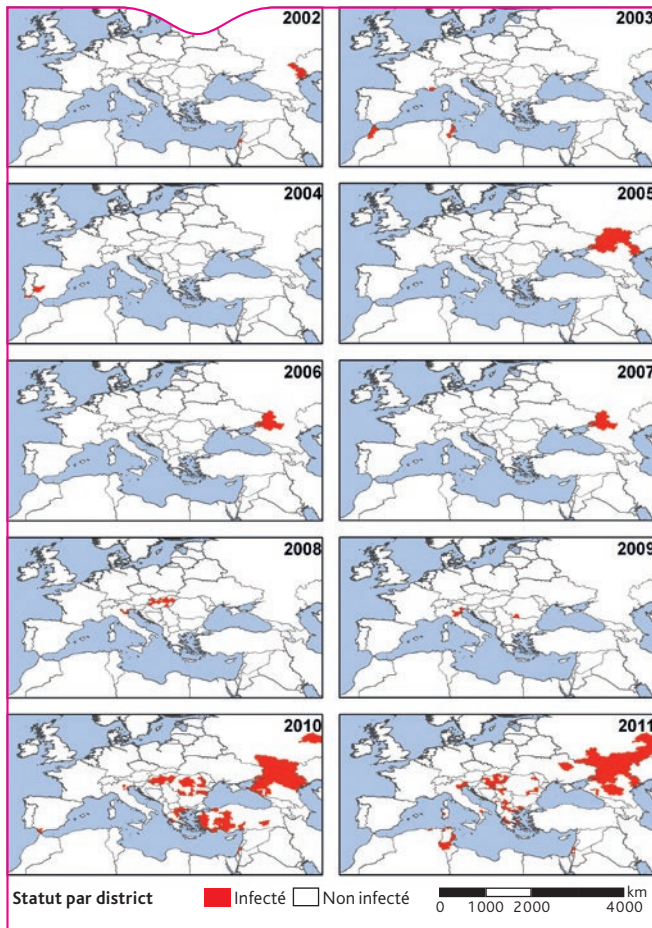
et en Grèce en 2010 était due à cette même lignée (Chaintoutis *et al.*, 2013; Papa *et al.*, 2011). Les épidémies des étés 2011 et 2012 ont éclaté dans les mêmes localisations qu'en 2010 – sauf en Espagne, et avec toutefois une extension à l'Ukraine, aux Balkans, à la Tunisie et à l'Algérie (Figure 1). Comme en 2010, la plupart des cas ont été détectés entre fin juillet et fin septembre. En 2013, l'Italie, l'Europe Centrale (Hongrie, Roumanie, République Tchèque et Serbie), la Russie et la Tunisie étaient de nouveau touchées (Di Sabatino *et al.*, 2014; Rudolf *et al.*, 2014).

La plupart des pays européens ont mis en place une surveillance, passive ou active. Néanmoins, les épidémies/épizooties demeurent imprévisibles, que ce soit dans le temps ou dans l'espace. Une précédente étude avait montré que des températures excessives favorisaient leur déclenchement (Paz S, 2013). L'objectif de l'étude brièvement présentée ici était de tester l'influence de certaines variables environnementales sur le risque de transmission de la maladie de West Nile en Europe.

## Méthode

L'effet des variables environnementales et climatiques susceptibles d'avoir une influence sur la circulation virale a été testé à l'échelle du district (n=1 113 unités spatiales) sur une étendue géographique incluant les districts des pays touchés en Europe centrale et de l'Est ainsi que des pays du pourtour méditerranéen (Figure 2). Pour chaque année, un district a été qualifié d'« infecté » si un cas humain avait été répertorié, de « non infecté » dans la situation inverse. Les données de 2002 à 2011 ont été utilisées pour construire le modèle et les données 2012 et 2013 pour le valider.

La probabilité pour un district d'être infecté a été estimée par un modèle logistique, avec le statut « infecté/non infecté » comme variable à expliquer et la densité de population humaine, la présence



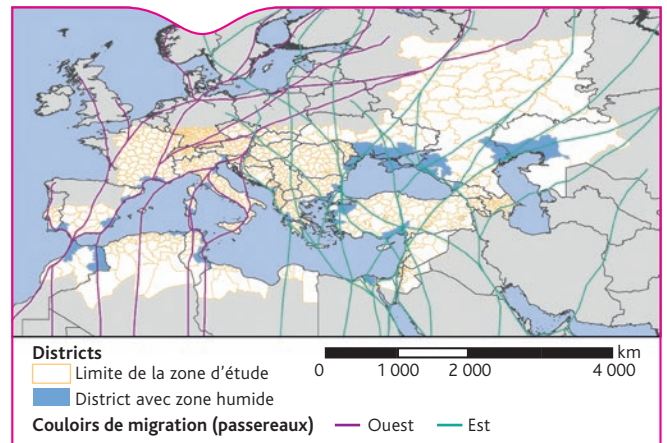
**Figure 1.** Localisation des épidémies humaines de fièvre West Nile en Europe et dans les pays voisins, entre 2002 et 2011

de zones humides, la présence de routes migratoires aviaires, les anomalies de température, ainsi que d'indices d'eau et de végétation calculés à partir d'images satellitaires, en variables explicatives. L'occurrence d'une épidémie l'année précédente a été également prise en compte (Monaco *et al.*, 2011). Les données de population humaine pour chaque district ont été extraites de bases de données européennes et mondiales [22, 23]. Les couloirs de migration des passereaux ont été digitalisés de manière à classer les districts (survolés ou non par des migrations d'oiseaux) (SEEN, 2013) (Figure 2). La présence ou l'absence de zones humides a été définies à partir du Service d'information des sites Ramsar (Convention sur les zones humides d'importance internationale) (RAMSAR, 2013) (Figure 2). Trois variables environnementales ont été testées: la température, l'indice NDVI (indice de végétation à différence normalisée) reflétant l'état de la végétation, et un indice relatif à l'état des surfaces en eau, le MNDWI (indice d'eau à différence normalisée modifié), ces deux indices étant calculés par imagerie satellitaire (MODIS) (Calistri *et al.*, 2013; DeGroot *et al.*, 2008). En effet, il a été montré que la température favorisait l'occurrence d'épidémies en Europe et aux États-Unis (Paz S, 2013). De même, le NDVI utilisé comme indicateur du couvert végétal qui lui-même favorise l'émergence des populations de moustiques a été identifié comme facteur de risque aux États-Unis (Chuang and Wimberly, 2012). Enfin, la présence de surfaces en eau favorise également la croissance de ces mêmes populations.

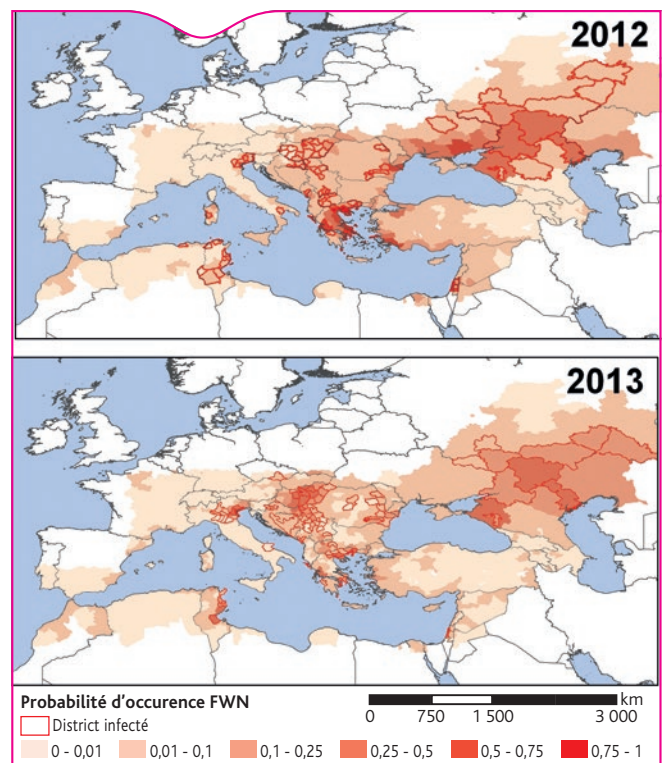
Pour chaque district, chaque année et chaque mois, l'anomalie de chacun de ces trois indicateurs par rapport à leurs valeurs moyennes sur le long terme a été calculée. Ce calcul permet de quantifier les différences interannuelles à une même période donnée.

## Analyses statistiques

L'effet de chaque variable explicative sur le statut des districts a d'abord été testé. Les variables dont l'effet était significatif ( $p < 0,05$ , seuil de significativité choisi petit en raison du grand nombre de



**Figure 2.** Zone d'étude: limites des districts inclus dans l'analyse, présence de zones humides, localisation des couloirs de migrations aviaires.



**Figure 3.** Probabilité prédite par le modèle du risque d'infection par le VNV par district, en 2012 et 2013

variables explicatives significatives identifiées par l'analyse univariée) ont été conservées pour l'analyse multivariée. Le meilleur modèle a été identifié grâce au critère d'information d'Akaike (AIC) (Burnham and Anderson, 2004). Une procédure « bootstrap » (1 000 répliqués) a ensuite été utilisée pour estimer l'intervalle de confiance à 95 % (95 % CI) des coefficients du modèle en sélectionnant au hasard dans le jeu de données initial (1 113 districts) et à chaque pas de temps, 90 % des districts infectés entre 2002 et 2011 ( $n=98$ ) et 90 % des non-infectés ( $n=903$ ).

Le modèle final a été validé en interne (sur les données qui ont servi à construire le modèle, c'est-à-dire les données de 2002 à 2011) et en externe (données 2012 et 2013) par une analyse de la courbe de ROC, puis utilisé pour construire des cartes de la probabilité d'occurrence de la FWN en Europe et dans les pays voisins.

## Résultats et discussion

Les facteurs identifiés comme à risque pour l'occurrence de cas de FWN dans un district sont les suivants: une température excessive en juillet, une anomalie positive de MNDWI début juin, la présence de zones humides, de couloirs migratoires, l'occurrence d'une épidémie



l'année précédente et densité de population humaine. Toutes ces variables sont corrélées positivement et significativement ( $p < 0,01$ ) à la présence de cas.

Le modèle statistique ainsi obtenu permet de prédire pour chaque district et chaque année la probabilité d'occurrence de cas, avec de très bonnes valeurs prédictives à la fois en validation interne (sur les données 2002-2011, ROC AUC = 0,85) et en validation externe (sur les données 2012, ROC AUC = 0,82 et 2013 : ROC AUC = 0,85). La **Figure 3** représente la probabilité prédite d'infection par le VWN par district en 2012 et 2013. Ces cartes mettent en évidence une forte hétérogénéité spatiale du risque de FWN en Europe.

Ainsi, notre étude confirme les résultats de Paz *et al.* (2013) sur l'importance des températures excessives en été dans l'occurrence d'épidémies de FWN en Europe, et permet d'identifier des facteurs de risque supplémentaires. Le fait que l'existence dans un district l'année  $n-1$  soit facteur de risque l'année  $n$  supporte l'hypothèse que le VWN est capable de survivre localement après une première introduction, probablement chez des moustiques infectés en dormance (moustiques adultes en diapause durant l'hiver, c'est le cas des espèces de moustiques du genre *Culex*), ou bien par transmission trans-ovarienne (pour les espèces du genre *Aedes*). Le rôle des zones humides (présence, et anomalies de l'indice d'eau MNDWI) dans la transmission du virus reflète également le rôle des moustiques dans la transmission, suggérant que la présence d'eau avec des surfaces plus élevées que la moyenne en début d'été, favorisant la prolifération des moustiques, est un facteur déclencheur d'une épidémie. Cependant, des données entomologiques de terrain sont nécessaires pour mieux comprendre ces relations entre les zones en eau, la dynamique des vecteurs et celle du VWN.

Comme pour la plupart des études épidémiologiques, les résultats dépendent de la qualité des jeux de données initiaux, qui dépend des performances des systèmes de surveillance dont ces données sont issues. Pour limiter les biais, nous avons utilisé les données en présence/absence plutôt que les taux d'incidence, ainsi que le « bootstrapping » pour construire les intervalles de confiance. L'harmonisation des systèmes de surveillance européens permettrait à l'avenir d'améliorer la qualité de ces données et donc la fiabilité des résultats des études épidémiologiques.

Enfin ces résultats montrent qu'une large part de la variabilité de l'intensité de transmission du VWN en Europe dépend des conditions environnementales. Néanmoins, d'autres facteurs entrent en jeu tels que l'abondance des réservoirs et des vecteurs. En effet, la transmission de la FWN et son intensité dépendent de la co-occurrence dans le temps et l'espace des hôtes –les oiseaux- et des vecteurs: la répartition et la densité des oiseaux potentiellement réservoirs, la saisonnalité et la géographie de leur migrations, la structuration du paysage, les préférences trophiques du vecteur présent, ainsi que de la capacité des hôtes à être réservoir de la maladie, devront être pris en compte pour affiner ces modèles et améliorer leur capacité prédictive (Chevalier *et al.*, 2009).

## Références bibliographiques

Bakoni, T., Hubalek, Z., Rudolf, I., Nowotny, N., 2005a. Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg Inf Dis* 11, 225-231.

Bakoni, T., Ivanics, E., Erdélyi, K., Ursu, K., Ferenczi, E., Weissenböck, H., Nowotny, N., 2005b. Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis* 12, 618-623.

Bunning, M.L., Bowen, R.A., Cropp, B., Sullivan, K., Davis, B., Komar, N., Godsey, M., Baker, D., Hettle, D., Holmes, D., Mitchell, C.J., 2001. Experimental infection of horses with West Nile virus and their potential to infect mosquitoes and serve as amplifying hosts. *Ann NY Acad Sci* 951, 338-339.

Burnham, K., Anderson, D., 2004. Multi model inference. *Understanding AIC and BIC in model selection. Soc. Meth. Res* 33, 261-304.

Calistri, P., Giovannini, A., Hubalek, Z., Ionescu, A., Monaco, F., Savini, G., Lelli, R., 2010. Epidemiology of West Nile in Europe and in the Mediterranean Basin. *The Open Virology journal* 4, 29-37.

Calistri, P., Ippoliti, C., Candeloro, L., Benjelloun, A., El Harrak, M., Bouchra, B., Danzetta, M., Di Sabatino, D., Conte, A., 2013. Analysis of climatic and environmental variables associated with the occurrence of West Nile virus in Morocco. *Prev Vet Med* 110, 549-553.

Campbell, G.L., Marfin, A.A., Lanciotti, R.S., Gubler, D.J., 2002. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2, 519-529.

Castillo-Olivares, J., Wood, J., 2004. West Nile virus infection of horses. *Vet Res*, 467-483.

Chaintoutis, S., Chaskopoulou, A., Chassalevris, T., Koehler, P., Papanastassopoulou, M., Dovas, C., 2013. West Nile virus lineage 2 strain in Greece, 2012. *Emerg Infect Dis* 19, 827-829.

Chevalier, V., Reynaud, P., Lefrançois, T., Durand, B., Baillon, F., Balança, G., Gaidet, N., Mondet, B., Lancelot, R., 2009. Predicting West Nile virus seroprevalence in wild birds in Senegal. *Vector Borne Zoonotic Dis* 9, 589-596.

Chuang, T., Wimberly, M., 2012. Remote sensing of climatic anomalies and West Nile virus incidence in the northern Great Plains of the United States. *PLoS One* 7, e46882.

Dauphin, G., Zientara, S., Zeller, H., Murgue, B., 2004. West Nile: worldwide current situation in animals and humans. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 27, 343-355.

DeGroot, J., Sugumaran, R., Brend, S., Tucker, B., Bartholomay, L., 2008. Landscape, demographic, entomological, and climatic associations with human disease incidence of West Nile virus in the state of Iowa, USA. *Int J Health Geogr* 7. doi: 10.1186/1476-072X-7-19.

Di Sabatino, D., Bruno, R., Sauro, F., Danzetta, M., Cito, F., Iannetti, S., Narcisi, V., De Massis, F., Calistri, P., 2014. Epidemiology of West Nile disease in Europe and in the Mediterranean Basin from 2009 to 2013. *Biomed Res Int*. 907852.

ECDC 2013. West Nile fever maps (European Center for Disease Prevention and Control).

Gardner, I., Wong, S., Ferraro, G., Balasuriya, U., Hullinger, P., Wilson, W., Shi, P., MacLachlan, N., 2007. Incidence and effects of West Nile virus infection in vaccinated and unvaccinated horses in California. *Vet Res* 38, 109-116.

Kilpatrick, A., 2011. Globalization, land use, and the invasion of West Nile virus. *Science* 21, 323-327.

Monaco, F., Savini, G., Calistri, P., Polci, A., Pinoni, C., Bruno, R., Lelli, R., 2011. West Nile disease epidemic in Italy: first evidence of overwintering in Western Europe? *Res Vet Sci* 91, 321-326.

Papa, A., Bakonyi, T., Xanthopoulou, K., Vázquez, A., Tenorio, A., Nowotny, N., 2011. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. *Emerg Infect Dis* 17, 920-922.

Papa, A., Politis, C., Tsoukala, A., Eglezou, A., Bakaloudi, V., Hatzitaki, M., Blazejová, H., Venclíková, K., Straková, P., Nowotny, N., Hubálek, Z., 2012. West Nile virus lineage 2 from blood donor, Greece. *Emerg Infect Dis* 18(4), 688-689.

Paz, S.M.D., Green MS, Tsioni G, Papa A, Danis K, Sirbu A, Ceianu C, Katalin K, Ferenczi E, Zeller H, Semenza JC., 2013. Permissive summer temperatures of the 2010 European West Nile fever upsurge. *Plos One* 8, e56398.

RAMSAR 2013. Ramsar information information service. [<http://www.ramsar.org>]

Rossi, S., Ross, T., Evans, J., 2010. West Nile virus. *Clin Lab Med*. 30, 47-65.

Rudolf, I., Bakonyi, T., Sebesta, O., Mendel, J., Peško, J., Betášová, L., Blažejová, H., Venclíková, K., Straková, P., Nowotny, N., Hubálek, Z., 2014. West Nile virus lineage 2 isolated from *Culex modestus* mosquitoes in the Czech Republic, 2013: expansion of the European WNV endemic area to the North? *Euro Surveill* 19, 2-5.

Sambri, V., Capobianchi, M., Charrel, R., Fyodorova, M., Gaibani, P., Gould, E., Niedrig, M., Papa, A., Pierro, A., Rossini, G., Varani, S., Vocale, C., Landini, M., 2013. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol and Inf* 19, 699-704.

Savini, G., Capelli, G., Monaco, F., Polci, A., Russo, F., Di Gennaro, A., Marini, V., Teodori, L., Montarsi, F., Pinoni, C., Piscicella, M., Terregino, C., Marangon, S., Capua, I., Lelli, R., 2012. Evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in Northern Italy. *Vet Microbiol* 158, 267-273.

SEEN 2013. Migration flyways of western palearctic passerines. South Eastern European bird migration Network. [www.seen-net.eu/](http://www.seen-net.eu/)