

## **Stratégie de la recherche sur les arboviroses humaines et animales - Arbo-France -**

### **A) La recherche française en arbovirologie**

La pandémie de SARS-CoV-2 a montré la grande réactivité et flexibilité de la recherche française. Cette pandémie a cependant, encore une fois, souligné le manque d'anticipation et de préparation face aux émergences infectieuses, malgré des améliorations notables ces dernières années.

Les épidémies d'arboviroses représentent une menace pour la moitié de la population mondiale ainsi qu'un grave problème de santé publique humaine et animale, mais également un fardeau économique et sociétal notamment dans les pays de la ceinture intertropicale. La France est concernée en premier lieu par l'exposition de ses territoires ultramarins, mais également en France métropolitaine et en Corse par la circulation endémique d'arbovirus, et par l'importation et la diffusion sporadique d'arbovirus tropicaux du fait de l'expansion territoriale d'*Aedes albopictus* depuis son implantation en 2004.

La recherche française en arbovirologie, en santé humaine et animale, est une recherche de qualité, bénéficiant d'une situation épidémiologique privilégiée et d'institutions de recherche présentes dans de nombreuses régions d'outremer.

Cependant, on a noté au cours de la dernière décennie un manque de structuration et de coordination entre les équipes et les régions, une absence de stratégie scientifique au niveau national, un manque de financements et une impréparation aux émergences en partie liés au manque d'intérêt des institutions de recherche en dehors des crises sanitaires.

La pandémie de SARS-CoV-2 a cependant rebattu les cartes de la recherche en France avec notamment la création en janvier 2021 de l'agence de coordination et de financement ANRS- Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE) et l'intégration du réseau Arbo-France sous l'égide de cette agence.

## **B) le réseau Arbo-France**

Face à l'augmentation du nombre et de la sévérité des épidémies d'arbovirus dans le monde et notamment dans les territoires français ultramarins, à l'extension de ces virus à de nouvelles zones géographiques, aux introductions d'épisodes de transmission en métropole et au risque d'émergence d'autres arbovirus, la France a décidé de s'organiser pour améliorer la préparation et la réponse en terme de recherche aux épidémies et épizooties d'arbovirus humains et animaux en métropole et dans les territoires ultra-marins.

C'est dans cette perspective que le réseau Arbo-France a été créé en février 2019, sous l'égide du consortium REACTing lequel a ensuite fusionné avec l'ANRS pour devenir l'ANRS-MIE en janvier 2021.

### **Objectifs**

Les objectifs d'Arbo-France sont de :

- (1) créer et animer sur la durée un système de veille et d'alerte auprès de l'ANRS-MIE et d'Aviesan (Alliance pour les sciences de la vie et de la santé) pour la préparation de la recherche aux émergences à venir dans ce champ et faciliter les interactions entre les équipes de surveillance et de recherche en métropole et dans les territoires ultramarins ;
- (2) aider par une animation scientifique organisée à l'élaboration et au montage de projets de recherche en favorisant une approche intégrée de type One Health (une seule santé) et en capacité de répondre aux émergences ;
- (3) contribuer à structurer des infrastructures de recherche et (4) fournir une expertise aux acteurs et décideurs publics notamment, en matière de préparation, anticipation et réponse.

### **Organisation du réseau Arbo-France**

Arbo-France est depuis juin 2021 organisé autour de 3 comités :

- Comité d'orientation stratégique (COS) : il définit les grandes lignes de la stratégie scientifique et de l'organisation du réseau, valide les décisions du Comité de pilotage (CP) et assure la liaison avec les principaux partenaires institutionnels et de santé publique en France et avec les instances de recherche au niveau européen et international.

- Comité de pilotage : il définit les priorités scientifiques, discute et met en œuvre les propositions du COS, gère la mise en place et le suivi des groupes de travail et assure la liaison avec le comité d'experts

- Comité d'experts : il représente une composante essentielle du réseau Arbo-France puisqu'il regroupe tous les experts identifiés en France métropolitaine et dans les territoires ultramarins en arbovirologie humaine et animale. Il se réunit sur un rythme mensuel et est animé à travers deux entités :

- le groupe « Surveillance épidémiologique » qui analyse et met en perspective, les données sur la circulation des arbovirus humains et animaux en France (métropole et territoires ultramarins) et dans le monde, avec la collaboration de Santé Publique France et de la plateforme ESA/Anses
- le groupe « Animation et veille scientifique » qui propose des exposés et discussions sur des sujets scientifiques d'actualité.

Arbo-France réunit les membres de ces trois comités une fois par an au cours d'un colloque scientifique. Ainsi, le 1<sup>er</sup> a eu lieu du 30 Septembre au 1<sup>er</sup> Octobre 2019, le 2<sup>ème</sup>, du fait de la crise sanitaire liée au Covid-19, a été organisé les 13 et 14 octobre 2022 à Paris.

**C) Stratégie scientifique d'Arbo-France : une stratégie structurée de développement de la recherche en arbovirologie intégrant activement les émergences par la veille épidémiologique d'amont**

La France a la chance de couvrir des territoires très différents, que ce soit au niveau des écosystèmes ou des populations, ce qui en fait une place privilégiée pour l'étude des arboviroses, humaines ou animales, transmises par des moustiques, des tiques ou des culicoïdes. La stratégie proposée par Arbo-France est de concourir aux objectifs suivants :

- 1) Assurer une fonction d'alerte auprès de l'ANRS-MIE** dans une perspective de préparation, d'engagement et de mobilisation de la recherche en arbovirologie en cas d'émergence, d'épidémie ou d'épizootie.
- 2) Contribuer à l'excellence scientifique** par l'élargissement des interactions entre les équipes de recherche et les disciplines nécessaires, et favoriser la réponse aux appels à projets nationaux, européens et internationaux
- 3) Renforcer l'intégration et la structuration des projets en arbovirologie**, notamment avec, dans et entre les territoires ultramarins (TUM) via des projets intégratifs et de soutien au renforcement des infrastructures.
- 4) Contribuer à la préparation d'un plan de réponse pour la recherche française** en arbovirologie, basé sur des scénarios d'émergence.
- 5) Intégrer activement les dimensions comportementales et sociales** dans les projets de recherche en particulier la recherche sur les nouvelles interventions de contrôle et de prévention.

## D) Arbo-France : les priorités pour les prochaines années

### D.1. Cohortes d'études des arboviroses

#### D.1.1. Éléments de contexte concernant les cohortes sur les arboviroses

Malgré la survenue de nombreuses épidémies d'arbovirose (dengue, virus Zika, chikungunya) qui sévissent régulièrement dans les TUM et le risque en France métropolitaine (épidémie en zone d'implantation d'*Aedes albopictus*, West-Nile virus, encéphalite à tiques, etc) il existe en France peu de cohortes longitudinales pour l'étude des arboviroses à la fois d'un point de vue clinique (cohorte nationale bioclinique de suivi de patients infectés par des arbovirus) et populationnel (cohorte populationnelle évaluant le risque et les déterminants de la survenue d'une infection au sein de la population). Nous proposons ci-dessous une stratégie à construire et développer pour ces deux types d'infrastructure de recherche

La cohorte CARBO mise en place en 2010 par le CHU de Martinique et le CIC-EC Antilles Guyane, représente la seule cohorte multicentrique clinique française pour l'étude des arboviroses. Il s'agit d'une cohorte prospective et multicentrique (Martinique, Réunion, Guyane, Guadeloupe, métropole) dont l'objectif principal est de déterminer les facteurs prédictifs ou associés aux formes graves des arboviroses chez les enfants et adultes hospitalisés et suspects d'arbovirose aiguë. Les patients sont en général suivis 18 mois, la période de suivi étant plus longue chez les patients infectés par le virus Chikungunya.

Initialement conçu pour inclure les cas de dengue, le plan de l'étude a permis d'inclure les tous premiers patients atteints de chikungunya et d'infection à virus Zika dès les premiers jours des émergences aux Antilles de 2014 (chikungunya) et 2016 (virus Zika).

La cohorte Carbo a contribué à la description du chikungunya aigu et chronique aux Antilles [1,2], à la compréhension de la physiopathologie de l'infection à virus Zika [3,4], à la modélisation de l'histoire naturelle de l'infection à virus Zika [5] et à la description des atteintes neurologiques au cours de l'infection à virus Zika [6-9].

Les inclusions réalisées au cours des épidémies de dengue de la Martinique en 2019 et 2020 et de la Réunion en 2018, 2019 et 2020 ont donné lieu à des travaux descriptifs et de physiopathologie en cours d'analyse. Plusieurs études ancillaires ont été nichées dans cette cohorte depuis sa mise en place, dont en 2021, une étude cas/témoins sur les formes graves de dengue en Martinique et l'impact d'une infection antérieure par le virus Zika.

1. Cabié A, Ledrans M, Abel S. Chikungunya Virus Infections. *N Engl J Med* 2015;373(1):93-5.
2. Bertolotti A, Thioune M, Abel S, Belrose G, Calmont I, Césaire R, et al. Prevalence of chronic chikungunya and associated risks factors in the French West Indies (La Martinique): A prospective cohort study. *PLOS Negl Trop Dis* 2020;14(3):e0007327.
3. Matusali G, Houzet L, Satie A-P, Mahé D, Aubry F, Couderc T, et al. Zika virus infects human testicular tissue and germ cells. *J Clin Invest* 2018;128(10):1-14.
4. Lazarini F, Lannuzel A, Cabié A, Michel V, Madec Y, Chaumont H, et al. Olfactory outcomes in Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol* 2022;29(9):2823-31.
5. Cousien A, Abel S, Monthieux A, Andronico A, Calmont I, Cervantes M, et al. Assessing Zika Virus Transmission Within Households During an Outbreak in Martinique, 2015-2016. *Am J Epidemiol* 2019;188(7):1389-96.
6. Rozé B, Najjioullah F, Fergé J-L, Apetse K, Brouste Y, Césaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill* 2016;21(9):30154.
7. Rozé B, Najjioullah F, Signate A, Apetse K, Brouste Y, Gourgoudou S, et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro Surveill* 2016;21(16):30205.
8. Rozé B, Najjioullah F, Fergé J-L, Dorléans F, Apetse K, Barnay J-L, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated With Zika Virus Infection in Martinique in 2016: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 2017;65(9):1462-8.
9. Lannuzel A, Fergé J-L, Lobjois Q, Signate A, Rozé B, Tressières B, et al. Long-term outcome in neuroZika: When biological diagnosis matters. *Neurology* 2019;92(21):e2406-20.

Depuis 2010, plus de 1000 patients ont été inclus :

Arbovirose	Dengue	Chikungunya	Zika
Nombre d'inclusion	460	226	323

Cette cohorte bénéficie d'outils communs déjà en place (protocoles de recueil d'information, gestion de données, propriété intellectuelle) et a été largement utilisée en Martinique et à La Réunion.

### **D.1.2. Proposition de création d'un réseau CARBO-PLUS**

L'objectif de ce réseau de cohortes cliniques est de construire, à partir du modèle CARBO de cohorte prospective et multicentrique de patients atteints d'arboviroses, un réseau multicentrique de centres adhérents dans les différents TUM et la métropole. Une charte définissant la stratégie scientifique et éthique du réseau, les droits et les devoirs de chaque adhérent et les mécanismes de biobanking et de partage des données, sera établie et un comité de pilotage mis en place sous l'égide d'Arbo-France.

Ce réseau CARBO-PLUS permettra de :

- disposer de critères de définitions de cas et d'un protocole de base commun
- mettre en place des outils communs (CRF, data sharing, biobanking, génomique virale, etc) et une harmonisation des données
- définir des objectifs communs tout en laissant à chaque adhérent la possibilité de définir des objectifs spécifiques
- lever des financements sur des objectifs communs
- communiquer rapidement aux autorités de santé des alertes et/ou résultats d'importance en santé publique

La mise en place de ce réseau de cohortes cliniques permettra de disposer :

- d'une plateforme virtuelle de recueil, d'analyse et de partage des données et des échantillons biologiques pour les patients infectés par un arbovirus ;
- d'une gouvernance pour la constitution et l'utilisation des données et des échantillons (biobanques) ;
- d'une augmentation importante des capacités de séquençage viral dans ces territoires.

Une phase pilote de ce réseau est en cours de développement à travers la construction d'un projet sur les facteurs associés à la dengue grave dans les TUM proposé à l'AAP de l'ANRS-MIE 2022.

### **D.1.3. Proposition de création d'une fédération française de cohortes prospectives en population (TUM et métropole)**

Ces cohortes incluent des populations sans a priori sur leur statut d'infection par un arbovirus au moment de l'inclusion, et permettent de suivre dans le temps leur exposition au risque arboviral (ce qui est différent des cohortes CARBO-PLUS, qui incluent des patients sur la base de leur statut d'infection par un arbovirus au moment de l'inclusion). Sur la vingtaine de cohortes prospectives de ce type répertoriées dans le monde depuis le début des années 2000, très peu sont encore actives ; Nicaragua (enfants depuis 2004), Pérou (enfants et adultes depuis 2007) et Philippines (enfants depuis 2012).

Ces outils épidémiologiques sont pourtant essentiels pour le suivi et la compréhension de l'émergence, la dynamique et l'impact en santé publique des arboviroses humaines. C'est le cas de la cohorte pédiatrique au Nicaragua qui a notamment permis de démontrer qu'une primo-infection par un sérotype de dengue pouvait entraîner une maladie sévère en cas d'infection secondaire par un autre sérotype. Plus récemment cette cohorte a permis d'identifier le virus Zika comme un facteur aggravant d'une infection secondaire par le virus de la dengue de sérotype 2.

Les autres avantages de ces cohortes sont nombreux et incluent notamment :

- le rôle de sentinelle pour la détection d'autres pathogènes émergents. A titre d'exemple, la cohorte nicaraguayenne a capturé le premier cas de grippe pandémique H1N1 en 2009 dans ce pays ;

- l'évaluation de l'incidence et de ses déterminants, le suivi de la réponse immunitaire et l'évaluation de tests de diagnostic ;
- la facilitation de la mise en place d'essais thérapeutiques et vaccinaux
- la possibilité d'associer une activité de caractérisation génomique virale de qualité

La création d'une fédération de cohortes longitudinales, prospectives établies sur le long-terme obéirait aux mêmes règles que celles définies dans le réseau CARBO. Différentes cohortes communes (enfants, donneurs de sang, cohorte en population générale...) ou spécifiques (drépanocytose, diabète, etc..) pourraient ainsi être envisagées.

## D.2. Études de séroprévalence des arbovirus.

### D.2.1. Éléments de contexte concernant les études de séroprévalence des arbovirus

Les enquêtes séro-épidémiologiques constituent un outil crucial et insuffisamment utilisé qui permet à la fois de connaître les zones de circulation des pathogènes, les facteurs de risque associés à l'infection et le niveau d'immunité (et donc de vulnérabilité) des populations. Elles représentent un élément primordial de l'analyse du risque d'émergence des pathogènes.

Les outils mobilisables sont de plusieurs types:

- Les études chez les donneurs de sang

Elles permettent d'accéder à un grand nombre d'échantillons rapidement dans les zones de collecte de l'Établissement Français du Sang. Les coûts sont très bas et les quantités de sang recueillies compatibles avec des études multi-pathogènes. Leur principale limitation pour l'étude des arboviroses est l'impossibilité d'obtenir des données chez les individus de moins de 18 ans, les femmes enceintes et des populations particulières.

- Les études *ad hoc* dans des populations particulières.

Il est possible de mettre en place des études en population *ad hoc* dans des contextes spécifiques, au prix d'un coût et d'une énergie élevés, ainsi que d'une absence de durabilité de l'outil mobilisé. Ces études peuvent apporter des résultats adaptés à une demande spécifique et permettent de recueillir des quantités de sang compatibles avec des études multi-pathogènes.

Cette modalité d'enquête peut être très utile en cas d'émergence et transmission d'un nouvel arbovirus dans une population donnée et jusque-là réputée comme indemne.

- L'inclusion d'un module sérologique dans une cohorte préexistantes.

En France, un bon exemple est constitué par la cohorte épidémiologique de l'étude SAPRIS, qui réunit pour l'étude de la séroprévalence de SARS-CoV-2 différentes cohortes préexistantes. Le coût est moins important (mais reste élevé) et la mobilisation peut être plus rapide que pour les études sus-citées mais ce type d'étude ne permet également de recueillir que du sang par auto-prélèvement sur buvard, avec les mêmes limitations que ci-dessus.

- L'étude de populations représentatives de la population générale.

En France, un bon exemple est constitué par la grande cohorte épidémiologiques de l'étude EpiCov (enquête nationale auprès d'un échantillon représentatif, sélectionné aléatoirement par l'INSEE). Il s'agit d'un outil exceptionnel mobilisé pour l'étude de la séroprévalence de SARS-CoV-2. Ce type de cohorte de grande dimension représente une ressource potentielle de grande qualité pour l'étude des arboviroses, avec en particulier un large accès à des métadonnées de qualité. Toutefois, le coût est extrêmement élevé et la capacité de mobilisation dans le cadre d'évènements épidémiques de faible durée est limitée. De plus, ce type d'étude ne permet de recueillir que du sang par auto-prélèvement sur buvard, ce qui est une limitation majeure pour les études multi-pathogènes telles que les études arbovirales.

### D.2.2. Avantages d'une plateforme pour les études de séroprévalence

Dans la perspective de la préparation de la recherche pour faire face à des émergences et des épidémies, l'intérêt de la création d'une plateforme de séroprévalence permettrait de :

- documenter la circulation des arbovirus en France métropolitaine et les TUM ;
- évaluer l'importance de la circulation virale en cas d'émergence ;
- cartographier des foyers endémiques ;
- utiliser des outils et bonnes pratiques communs dans les différentes études
- émettre des recommandations en matière de surveillance transfusionnelle, de décision sur les mesures sanitaires à mettre en place, de conseils aux voyageurs, et d'évaluation pré et post-vaccinale;
- évaluer le pourcentage de formes asymptomatiques.

### D.2.3. Proposition de structuration d'une plateforme pour les études de séroprévalence

L'outil le plus accessible à ce jour est la mobilisation des infrastructures de don du sang qui constituent une base solide permettant d'obtenir une information épidémiologique de bonne valeur pour les études de première intention. Plusieurs études ont confirmé la capacité et l'intérêt des enquêtes menées chez les donneurs de sang à estimer la séroprévalence des arbovirus, notamment en France métropolitaine et les territoires d'outre-mer. En France l'Établissement français du sang (EFS) gère les dons de sang sur toute la métropole (et la Corse) ainsi que de manière habituelle en Martinique, Guadeloupe et à La Réunion. L'accès aux dons en Nouvelle-Calédonie et Polynésie française est possible par des collaborations et celui de la Guyane et Mayotte fait l'objet de discussions avec l'EFS.

L'infrastructure de l'EFS permet un accès rapide aux échantillons dans la classe d'âge 18-70 ans à un faible coût, pour des volumes importants (ex: étude TBEV en cours, 50,000 donneurs) mais avec un accès limité à des métadonnées complémentaires.

À terme, une telle plateforme pourrait évoluer vers une **cohorte de donneurs de sang réguliers**, intégrant l'ensemble des virus émergents et se positionnant au sein de la fédération de cohortes longitudinales citée plus haut.

Elle pourrait être combinée à des cohortes en population préexistantes (*e.g.* dans une organisation similaire à SAPRIS), et des études *ad hoc* pour couvrir des populations spécifiques d'intérêt et les classes d'âge les plus jeunes.

## D.3. Amélioration du diagnostic biologique des arboviroses humaines et animales

La grande majorité des infections arbovirales humaines et animales sont soit asymptomatiques soit se manifestent par une symptomatologie clinique généralement peu spécifique. Il en résulte une mauvaise caractérisation globale de la circulation des agents en cause. Pourtant, toute amélioration de la prise en charge des patients et la mise en place de mesures préventives de santé publique nécessitent une connaissance précise des pathogènes incriminés et de leur épidémiologie.

En l'absence de signes cliniques évocateurs, le diagnostic étiologique repose en règle sur le diagnostic biologique, que ce soit le diagnostic virologique direct (génomique viral, antigène viral, culture cellulaire,) ou indirect (sérologique) dont la place ne doit pas être sous-estimée.

Cependant le manque de qualité des tests actuels (moléculaire et sérologique) rend le diagnostic biologique souvent très difficile, sans parler de la difficulté du diagnostic différentiel.

Dans le cas des arbovirus virus connus, il est tout à fait possible de lister et de prioriser les pathogènes dont le risque de réémergence est significatif et de se préparer à cette éventualité.

À l'opposé, il n'y a par nature que peu de moyens d'anticiper la mise en place de tests diagnostiques pour des arbovirus émergents. Cependant les épisodes récents d'émergence virale (SARS,

SARS-CoV2) ont montré que la communauté scientifique mondiale pouvait apporter une réponse rapide au problème du diagnostic par la caractérisation génomique du pathogène et la mise en place de tests moléculaires.

### **Objectif : Une plateforme dédiée à l'amélioration du diagnostic des infections arbovirales humaines et arboviroses animales.**

Une telle plateforme (en réseau) permettrait de renforcer les capacités de diagnostic selon plusieurs axes :

(a) se préparer au risque de réémergence par (i) le développement et la qualification de tests diagnostiques standardisés (moléculaire et sérologique) pour chacun des pathogènes listés ; (ii) la préparation de matériels de référence et de contrôle de qualité pré-qualifiés pour les utilisateurs de ces tests ; (iii) le pré-déploiement en fonction des zones à risque et de leur évolution et la mise à disposition de mini-plateformes mobiles, préqualifiées et déployables en fonction des besoins ; (iv) la mise en place et la formation d'un réseau d'utilisateurs potentiels et l'utilisation de contrôles de qualité externes (par exemple en relation avec le réseau EVD-Labnet)<sup>2</sup>.

Pour les virus émergents, les points (iii) et (iv) cités plus haut permettrait d'accélérer la mise à disposition de tests moléculaires.

Cette plateforme permettrait également de faciliter la préparation et la distribution de tests à grande échelle en cas de besoin.

(b) renforcer la recherche sur l'innovation à plusieurs niveaux :

- **Les tests** (notamment sérologiques type ELISA) **visant à détecter la présence d'anticorps spécifiques d'arbovirus** dans des effectifs significatifs d'espèces animales sauvages nécessitent l'utilisation de conjugués anti-espèces cibles. Ces réactifs ne sont que rarement disponibles ce qui limite ou rend impossible la mise en œuvre de telles études. Il est donc indispensable de développer des méthodes de détection d'arbovirus dans des échantillons biologiques d'animaux (sauvages le plus souvent) qui permettent de s'exonérer de l'utilisation de réactifs anti-espèces. Il existe pour cela des possibilités qui vont de l'automatisation et la diversification des techniques de séroneutralisation et pseudoneutralisation au développement de techniques physiques de détection, mesure d'affinité et caractérisation du ligand dans les interactions antigène-anticorps.

- Il reste un champ d'investigation important pour la mise au point de **tests antigéniques et/ou sérologiques rapides** en arbovirologie. Il existe des expertises nationales convaincantes qui permettraient de pousser vers une évaluation clinique de ce type de dispositifs diagnostiques.

- Les présentations cliniques peu spécifiques des arboviroses plaident pour le développement de **tests multi-cibles** permettant de détecter simultanément plusieurs pathogènes d'intérêt.

- Il demeure enfin des défis opérationnels concrets pour augmenter la part de la **métagénomique et de la génomique** dans la palette diagnostique autour des infections arbovirales.

## **D.4. Entomologie et santé animale**

### **D.4.1. Entomologie**

La France métropolitaine a été confrontée aux premiers cas d'arboviroses humaines : chikungunya en 2005, dengue en 2010 et virus Zika en 2016. Alors que la dengue est souvent endémique dans les TUM, le chikungunya a émergé à La Réunion en 2005 et à Saint-Martin en 2013. L'infection à virus Zika a émergé dans le Pacifique en Polynésie française puis en Nouvelle-Calédonie en 2013 avant de diffuser à travers le monde. La diffusion régionale puis internationale de ces virus a ensuite été très rapide. Cet

---

<sup>2</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/evd-labnet>



état des lieux illustre bien l'importance des connexions entre la France métropolitaine et les TUM et entre les différents TUM dans leur région géographique respective.

Dans chaque TUM, les services en charge du suivi des populations de moustiques et de lutte antivectorielle (LAV) sont généralement découplés de ceux impliqués dans des travaux de recherche. De ce fait, les observations de terrain peuvent difficilement être matérialisées en questions de recherche et les sujets de recherche se retrouvent déconnectés de la réalité du terrain. Ceci appelle à améliorer la connectivité entre les opérateurs de LAV, les cliniciens et les chercheurs. Sur ce premier point, Arbo-France doit jouer le rôle de facilitateur et d'animateur scientifique pour améliorer les connexions entre les différents acteurs.

Un second point concerne le développement d'infrastructures (insectarium en particulier) pour réaliser les identifications et les élevages par un personnel ayant reçu une formation appropriée. Les TUM comme la France métropolitaine ne sont pas à l'abri de l'introduction de nouvelles espèces qui pour la plupart sont anthropophiles et potentiellement vectrices de pathogènes humains. Arbo-France pourrait au travers de son panel d'experts jouer le rôle de conseiller aux infrastructures et formations dédiées aux vecteurs.

Le troisième point s'adresse à la lutte antivectorielle dont on connaît les limites en raison de résistances développées par les populations de moustiques vis-à-vis des insecticides chimiques. Une réflexion sur les méthodes alternatives de lutte antivectorielle doit être ouverte. De par leur géographie, les TUM sont des lieux adaptés aux essais de méthodes alternatives de lutte antivectorielle en grandeur nature : La Réunion avec la technique de l'insecte stérile (*Aedes albopictus*), la Nouvelle-Calédonie avec la bactérie *Wolbachia* chez *Aedes aegypti*, et la Polynésie avec *Wolbachia* chez *Aedes polynesiensis*. D'autres territoires dont la Martinique développent des méthodes plus conventionnelles qui par piégeages massifs visent à diminuer les populations de moustiques.

Arbo-France pourrait animer une réflexion approfondie sur ces nouvelles méthodes en mobilisant les disciplines et expertises présentes dans le réseau et ainsi construire un programme de recherche multicentrique d'expérimentation et d'évaluation de ces nouvelles méthodes en y intégrant la dimension sociale (dimension comportementale et collective, acceptabilité...) et *in fine* mieux éclairer les politiques publiques.

#### D.4.2 Santé animale

- **Maladies strictement animales (non zoonotiques) :** ces dernières décennies, des arboviroses animales ont émergé en Europe (fièvre catarrhale ovine –FCO-, Schmallenberg, peste porcine africaine –PPA-) ou constituent de réelles menaces (peste équine, maladie hémorragique des cervidés, ...). Les récentes épizooties de FCO ou de PPA ont illustré que les conséquences médicales et économiques de ces infections peuvent être considérables : des milliers de foyers de FCO en Europe de 2006 à 2010, des milliards d'euros de pertes liées aux coûts directs ou indirects (prophylaxie sanitaire ou médicale, entraves aux échanges, ...). Alors que l'Europe était indemne de FCO jusqu'en 1998, onze sérotypes (sur les 36 aujourd'hui identifiés du virus de la FCO) ont émergé en Europe depuis. Sachant qu'il n'y a pas (ou peu) de protection croisée entre les sérotypes, l'outil vaccinal (avec les vaccins inactivés disponibles pour les seuls sérotypes 1, 2, 4 et 9) est de faible utilité. Pour ce qui concerne la PPA, aucun vaccin n'est actuellement disponible.

Dans les territoires ultramarins, les problématiques similaires se posent.

Les facteurs d'émergence de ces maladies, la nature des réservoirs et des vecteurs (moustiques, phélobotomes, culicoïdes, tiques, ...) ainsi que leurs degrés de compétence et capacité vectorielles, la biologie de ces vecteurs, leurs préférences trophiques, ... sont quelques des nombreuses questions auxquelles il est nécessaire de répondre afin d'ajuster les mesures de lutte et de prévention.

- **Arboviroses zoonotiques :** les liens entre santé animale et santé humaine ne sont souvent activés qu'en cas de crise ou de foyers et encore pas de façon systématique (exemple de l'encéphalite à tique en 2021 en France continentale). Dans les territoires ultramarins, quelques exemples illustrent cette

forte nécessité de rapprocher santé animale, santé humaine et approche environnementale. Ainsi l'épidémie de fièvre de la vallée du Rift (FVR) à Mayotte entre 2018 et 2019 a mis en évidence la nécessité de collaboration entre les acteurs des domaines de la santé humaine, de la santé animale et de l'environnement. Pour la FVR, les flambées animales précèdent les épidémies humaines, il est donc essentiel de développer des systèmes de surveillance actifs et passifs en santé animale et environnementale. Ce type d'approche se décline vis-à-vis d'autres arboviroses zoonotiques (citons West Nile, Usutu, la fièvre jaune en Guyane, l'encéphalite japonaise potentielle menace dans la zone Pacifique, ...). A titre d'exemple, les italiens ont un système de surveillance active de WN et Usutu permettant de tester plus de 12 000 oiseaux/an alors qu'en France seule une surveillance passive est en place.

#### **La recherche et la surveillance sur les arboviroses animales souffrent de différentes insuffisances :**

- pour les arboviroses strictement animales, il n'y a pas de surveillance systématique et organisée des vecteurs de ces infections en France continentale. Cette surveillance n'est mise en place que dans les situations de crise (exemple de l'épizootie de Fièvre Catarrhale Ovine de 2006 à 2010). Ainsi, Arbo-France pourrait participer à créer du lien entre vétérinaires de terrain, entomologistes, épidémiologistes et spécialistes des agents pathogènes concernés de façon à disposer de données en quasi-temps réel de la dynamique de distribution des espèces vectrices ;

- pour les arboviroses zoonotiques ou non, des projets interdisciplinaires devraient être financés sur une base régulière à l'exemple des projets européens qui imposent la constitution de consortia englobant différentes expertises et compétences ; Arbo-France constitue l'outil idéal pour identifier et créer ces liens interdisciplinaires.

Au final, Arbo-France a un positionnement privilégié pour initier la création d'une structure opérationnelle qui animerait un réseau pluridisciplinaire associant entomologistes et spécialistes de la santé animale.

Plus précisément (et comme le conseil scientifique Covid-19 dans son rapport du 8 février 2022, sur « One health, leçons de la crise" le conseille), pourrait être mises en œuvre les actions suivantes avec l'aide d'Arbo-France :

- établir une surveillance conjointe de la santé animale et de la santé humaine pour les zoonoses (en renforçant l'implication du Ministère en charge de la santé et de Santé Publique France dans les plateformes d'épidémio-surveillance multi-acteurs mises en place par le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation) ;

- renforcer le développement d'actions One Health et leur évaluation entre les ministères en charge de la Santé, de l'Agriculture et de l'Environnement, leurs agences (en particulier Santé publique France et l'Anses) et les autorités régionales (ARS, DDPP, ...) en favorisant les interactions opérationnelles avec les secteurs de la santé animale et de l'environnement, pour inclure le One Health dans une vision renouvelée de la Santé publique.

- développer des structures expérimentales pour l'étude des mécanismes physiopathologiques des infections arbovirales zoonotiques ou à potentiel zoonotique

#### **D.5. Sciences sociales**

Les sciences humaines et sociales jouent un rôle croissant dans la compréhension des épidémies via des disciplines telles que la sociologie, l'anthropologie, la démographie, les sciences comportementales, les sciences politiques, les sciences économiques, les sciences de l'éducation... Leur mobilisation permet d'apporter de nouvelles connaissances sur, et d'éclairer, les enjeux et impacts sanitaires, sociaux, sociétaux et politiques qui se nouent en situation épidémique. Elles enrichissent et permettent d'approfondir cette compréhension en intégrant les contextes de survenue, notamment sociaux (dimension politique, organisationnelle, culturelle, inégalités sociales, publics vulnérables...) et territoriaux. Elles jouent un rôle important en matière de recherche interventionnelle en santé des populations, notamment pour la définition, la construction, la mise en œuvre et l'évaluation d'interventions innovantes et pouvoir ainsi agir au niveau collectif sur une base probante,

multidisciplinaire avec l'implication des communautés touchées pour une meilleure adhésion des populations et par ailleurs influencer à bon escient sur les décisions politiques.

La dynamique et l'impact en santé publique des arboviroses résultent d'une interaction complexe entre des virus multiples, des hôtes humains et animaux, des vecteurs, les écosystèmes, les conditions environnementales, sociales et territoriales. Face à la diffusion et l'accélération sur l'ensemble des continents et des territoires Français de ces infections à fort potentiel épidémique, l'apport de la recherche en sciences humaines et sociales est essentiel. Cela concerne de nombreuses dimensions incluant la représentation par les personnes et les populations dans leur diversité des processus de transmission, du rôle des vecteurs, de la maladie, des processus culturels et sociaux influant sur cette représentation, de la compréhension et de l'adhésion aux mesures de prévention et de contrôle, la communication en amont et lors des épidémies (patients, population générale, autorités de santé, politiques, élus locaux, acteurs de la recherche...), le rôle des réseaux sociaux et des nouveaux médias. La mobilisation de la recherche en sciences humaines et sociales est d'autant plus d'actualité avec le développement de nouvelles stratégies de lutte anti-vectorielle, de programme de vaccination et bientôt de traitement.

Ces enjeux sont maintenant bien identifiés pour les arboviroses et plusieurs programmes de recherche au niveau international et national (programme TIS à la Réunion...) mobilisent les SHS dans cette perspective. Cependant la communauté en sciences sociales, impliquée dans le domaine spécifique de l'arbovirologie, et plus largement des maladies infectieuses émergentes reste modeste. La pandémie de Covid-19 mais aussi la réponse à l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest a permis une implication notable des acteurs en sciences sociales avec notamment l'implication de chercheur.es issu.es du VIH. Face à ces enjeux bien identifiés, Arbo-France, en lien étroit avec l'ANRS-MIE, souhaite contribuer activement à la mobilisation des SHS dans la recherche sur l'arbovirologie.

## E. La recherche : un élément clé pour améliorer les connaissances sur les arboviroses et la réponse aux épidémies et épizooties

L'émergence d'une épidémie ou d'une épizootie d'arbovirose est liée à la convergence d'un ensemble de facteurs physiques et environnementaux, génétiques et biologiques, écologiques, sociaux, politiques et économiques, favorisant chacun l'adaptation du virus au vecteur et à l'hôte et le démarrage d'un processus épidémique.

Ces épidémies ou épizooties, qu'elles soient dues à l'émergence d'un nouveau virus (virus de Shmallenberg en 2011), d'un virus peu connu (Zika en 2013) ou à la ré-émergence d'un virus connu mais circulant dans un contexte épidémiologique différent (virus de West Nile aux Etats-Unis en 1999, virus de la Peste Porcine Africaine en Asie depuis 2018), se propagent rapidement du fait notamment de l'absence ou du faible niveau d'immunité naturelle (ou vaccinale) dans la population.

La recherche en arbovirologie de par sa nature souvent zoonotique nécessite la collaboration entre les acteurs de la santé humaine, de la santé animale et de l'environnement (One Health). Elle doit se construire, comme pour tout pathogène émergent, en dehors des épidémies pour anticiper et répondre rapidement au phénomène d'émergence.

La recherche française sur les arboviroses (et plus globalement sur l'émergence) souffre d'un certain nombre de lacunes. On peut citer :

- la faiblesse des guichets de financement national (ANR, ANRS-MIE notamment) pour les arboviroses animales non-zoonotiques, ce qui n'est pas le cas dans certains pays européens (Italie, Allemagne, Angleterre par exemple). En France, ces guichets ne sont mobilisables en règle que pour les pathologies zoonotiques ou strictement humaines ;

- la nécessité de soutenir dans la durée des thématiques de fond comme le franchissement de la barrière d'espèces, les déterminants de la capacité vectorielle, les bases et conséquences de l'immunité croisée etc ;

- une communauté scientifique en sciences comportementales et sociales assez réduite et encore peu structurée, malgré l'importance de l'implication des acteurs de ce domaine au cours de chaque épidémie ; le groupe de travail Sciences sociales mis en place très récemment via le réseau Arbo-France est une première étape de structuration de cette petite communauté dont l'un des objectifs est de proposer de nouvelles approches dans l'étude des arboviroses humaines ;

- l'insuffisance et la difficulté d'interaction des spécialistes de la santé humaine et de la santé animale avec les acteurs scientifiques spécialistes de l'environnement, du climat et des écosystèmes (peu de connaissance des acteurs des autres domaines, langage et niveau d'échelle très différents, etc) ; Sur ce point, le réseau Arbo-France pourrait jouer un rôle de « chef d'orchestre » pour initier la réflexion sur les liens entre émergence et biodiversité.

De nouvelles opportunités pour améliorer cette situation pourront être offertes en particulier au travers des financements des PEPR MIE et PREZODE. Il convient toutefois de bien identifier ces lacunes afin de proposer une trajectoire d'évolution qui en tienne compte.

Les priorités de recherche pour les prochaines années en arbovirologie identifiées par Arbo-France portent sur la compréhension du mécanisme de l'émergence avec 3 volets essentiels :

- **Caractérisation du phénomène initial de l'émergence** qui doit être considéré dans sa globalité, son écosystème et sa dimension sociale. Les approches intégrées (OneHealth) seront privilégiées : étude des facteurs responsables du passage de la barrière d'espèce, du changement de vecteur, étude du rôle des phénomènes climatiques, de la biodiversité, etc.

- **Diffusion épidémique** qui fera appel à des recherches multidisciplinaires sur les nouveaux outils de diagnostic et de surveillance, la génomique, l'évaluation du risque, la dynamique de transmission et ses déterminants, la pathogénèse et les sciences humaines et sociales (sciences comportementales, politiques, économiques, socio-anthropologiques, communication).

- **Prise en charge de l'épidémie** qui recouvre le soin aux patients, la prévention et les stratégies innovantes de lutte et de réponse contre ces infections (thérapeutiques, vaccinales,

antivectorielle) en y intégrant la dimension socio-anthropologique et les inégalités sociales et territoriales.

Il convient également de favoriser la recherche dans les régions à risque d'émergence, notamment les régions où le contact entre l'homme et/ou l'animal domestique et la faune sauvage existe pour améliorer :

- L'étude de l'infection des moustiques sauvages notamment des moustiques zoophiles et anthro-po-zoophiles et l'étude du microbiote dans ces populations
- L'établissement d'un inventaire faunistique
- Le rôle des variations environnementales (forêt, zone rurale, environnement urbain) sur les populations de moustique : compétence vectorielle, cinétique virale, mécanismes de tolérance de l'infection, effets de la température, etc....
- La caractérisation génomique des virus circulant (dans le temps et au sein des différents compartiments de circulation: homme, animaux, vecteurs...)
- L'impact des nouvelles méthodes de lutte antivectorielle sur la transmission des arbovirus, leur efficacité la durée de celle-ci ainsi que l'acceptabilité et l'adhésion des communautés à ces nouvelles méthodes
- L'étude et l'évaluation d'autres méthodes de lutte : vaccin anti-salive, etc..

De par ses implications actives, son rôle dans l'animation de la communauté en arbovirologie et sa réflexion prospective, exprimée notamment dans ce document, le réseau Arbo-France représente une infrastructure d'expérience, d'expertise et de production de connaissance pour :

- apporter un soutien aux équipes de recherche dans la réponse aux appels d'offres, notamment dans le cadre des appels d'offres de l'ANRS-MIE [<sup>1</sup>] et du programme PREZODE [<sup>2</sup>]. Ce soutien passe notamment par un appui à la structuration des projets, l'organisation de consortia et la recherche de complémentarités avec d'autres projets ; à terme, la structuration de consortia nationaux doit faciliter l'implication active dans des programmes Européens.
- participer à la préparation, l'anticipation et la réponse aux émergences et aux épidémies/épizooties, et notamment la préparation de plans nationaux de réponse aux émergences et épidémies/épizooties, pour la recherche française en arbovirologie. Cette action est basée sur des scénarios d'émergence qui ont également pour objectif de faire un état des lieux des manques et des besoins en termes de logistique (diagnostic, soins, insecticides, etc.) et ont une implication directe dans la réponse des pouvoirs publics.

<sup>1</sup>Dans le cadre quatrième Programme d'investissements d'avenir, 10 programmes et équipements prioritaires de recherche ont été lancés en 2021 dont le PEPR (programmes et équipements prioritaires de recherche) portant sur les Maladies infectieuses (ré)émergentes et Menaces NRBC, porté par l'ANRS-MIE. Une liste de pathogènes prioritaires a été établie en Juillet 2022 afin de déterminer les pathogènes sur lesquels concentrer les efforts de préparation de la France à de futures crises sanitaires. Cette liste qui sera réévaluée chaque année, inclut les Bunyavirus, les Flavivirus et les Togavirus.

<sup>2</sup>L'initiative PREZODE (Preventing ZOonotic Disease Emergence ; [https://prezode.org/prezode\\_fre/](https://prezode.org/prezode_fre/)) qui vise à tenter de prévenir l'émergence de maladies zoonotiques offre une nouvelle opportunité pour la recherche en arbovirologie. En effet, les arboviroses sont des infections qui nécessitent la prise en compte simultanée des différents volets « santé publique humaine, animale et environnementale » conformément aux objectifs stratégiques de cette initiative mondiale. Les projets de recherche que la compréhension de leurs dynamiques épidémiologiques nécessite sont en totale adéquation avec PREZODE. En ce sens, le soutien à de telles recherches permettra à la France de démontrer sa réelle implication dans la compréhension et la prédiction de l'émergence ou de la ré-émergence de telles menaces sur la santé.

## F. Positionnement international d'Arbo-France

- **Activité de représentation:**

Arbo-France est membre de l'ANRS-MIE et peut utilement représenter l'agence (si elle le souhaite) auprès des acteurs internationaux de recherche dans le domaine de l'arbovirologie. Son large panel d'experts lui permet de répondre à des sollicitations variées et d'exposer la situation épidémiologique et les activités de recherche en arbovirologie organisées en France, en particulier celles menées sous l'égide de l'ANRS-MIE, en lien avec Santé Publique France et l'Anses.

- **Activité de preparedness & response et de recherche:**

La dimension internationale est essentielle du fait de la nature globale des arboviroses et de la position géographique de la France. La recherche en arbovirologie en France se doit donc de s'intégrer activement dans les stratégies européennes et internationales à la fois dans une perspective de recherche et de préparation et de réponse.

Arbo-France propose de susciter des actions de recherche internationales dans les cadres suivants:

a) Les programmes de recherche nationaux élaborés avec le soutien d'Arbo-France ont vocation à servir de base à la participation à des programmes Européens, qui permettent d'accéder à des financements importants et à des consortia réellement interdisciplinaires. Par le passé, les membres d'Arbo-France ont animé le grand consortium international ZIKAlliance (financé par la Commission Européenne) qui reste un modèle d'animation interdisciplinaire en réponse à une émergence épidémique (recherche clinique, pré-clinique, fondamentale, environnementale et en sciences humaine et sociales) avec 56 partenaires et une implantation dans plus de 20 pays sur les cinq continents. Il faut noter que plusieurs scientifiques des instances d'Arbo-France sont membres fondateurs de la Société Européenne d'Arbovirologie (ARES) qui a vocation à servir de courroie de transmission entre projets nationaux et consortia Européens en arbovirologie.

b) Arbo-France a la possibilité de mettre en place des programmes de collaboration multidisciplinaires au Sud qui peuvent s'appuyer (i) sur le réseau des sites de l'ANRS-MIE au Sud ; (ii) sur les réseaux de recherche des instituts français partenaires (Pasteur Network, réseaux de l'IRD, du Cirad etc..) ; sur des collaborations directes initiées au Sud par des chercheurs ou des institutions de recherches partenaires.

c) Arbo-France doit pouvoir s'appuyer sur son réseau de partenariat de recherche international pour être partie prenante dans les actions de préparation à l'émergence, mais aussi avoir accès autant que faire se peut aux sites d'émergence des arboviroses afin de contribuer à leur étude et contribuer à certains éléments de réponse (en particulier diagnostic et orientation du contrôle vectoriel).

## G. Conclusion & Résultats attendus

Arbo-France a identifié des priorités structurelles et scientifiques :

le développement et la mise en réseau de cohortes sur les arboviroses,

- La mise en place d'une plateforme de séroprévalence
- La création d'une plateforme de diagnostic
- Le renforcement du soutien à la recherche en entomologie et notamment à l'expérimentation et l'évaluation de nouvelles méthodes de lutte antivectorielle
- La mobilisation de la recherche en sciences humaines et sociales
- L'amélioration des systèmes de surveillance en santé animale et environnementale
- Le soutien à la recherche sur les arboviroses non-zoonotiques

Plusieurs éléments peuvent contribuer à l'amélioration des connaissances sur les arboviroses et à la réponse à leurs émergences :

- Des infrastructures de recherche de haut niveau travaillant aussi bien en période épidémique (capables de générer des données/tests/résultats rapidement : biobanque, plateforme de diagnostic, recherche épidémiologique et clinique, lutte antivectorielle etc.) qu'inter-épidémique (recherche fondamentale, environnementale, translationnelle etc.);

- L'expertise des membres du réseau Arbo-France pour la programmation de la recherche et la mise en place de projets de recherche en cas d'émergence arbovirale. Le réseau regroupe plus de 150 chercheurs (<https://arbo-france.fr/qui-sommes-nous/comite-dexpert/>) et dispose d'une expertise dans tous les domaines de la recherche en arbovirologie ;

- Un financement récurrent de la recherche mais également flexible et rapide en cas d'émergence ;

- Une coordination avec les agences de santé publique nationale, les autorités et les grands acteurs de la recherche au niveau national et international.

### Résultats attendus :

- Être une force de proposition pour l'élaboration de projets de recherche nationaux (avec une incitation spécifique au travail collaboratif avec les TUM), Européens et en collaboration avec des partenaires du Sud ;

- Renforcer l'intégration des disciplines et des équipes scientifiques dans la conduite des projets de recherche et les collaborations entre la métropole et les TUM ;

- Devenir un réseau de référence dynamique, adaptatif et sur la durée pour les acteurs de la recherche en arbovirologie et soutenir l'expertise auprès des pouvoirs publics ;

- Mettre en place un processus d'évaluation qui porte :

+ sur les activités scientifiques en assurant notamment un suivi et une analyse de la production scientifique française sur les arboviroses qui n'existe pas à ce jour faute de moyens humains et financiers. Cette évaluation, en cohérence avec les systèmes développés par l'ANRS-MIE, permettra de déterminer les forces et les faiblesses, (en termes d'équipes, de thématiques, de collaborations métropole/TUM, etc., de renforcer les domaines d'étude et les disciplines sous représentés et d'identifier des indicateurs d'activité et de succès ;

+ sur les actions propres d'Arbo-France : nous proposons de faire réaliser un bilan des activités d'Arbo-France tous les deux ans avec une évaluation effectuée par un binôme français-étranger. Première évaluation prévue à l'automne 2024.

**Liste des auteurs**  
*Par ordre alphabétique*

**André Cabié**, CHU Martinique

**Xavier de Lamballerie**, Unité des virus émergents

**Jean Claude Desenclos**, Santé Publique France

**Anna Bella Failloux**, Institut Pasteur Paris

**Bernadette Murgue**, Unité des virus émergents

**Stephan Zientara**, Anses