HAL
open science

PLAIDOYER POUR L'ENTOMOLOGIE MÉDICALE

Didier Fontenille

To cite this version:

Didier Fontenille. PLAIDOYER POUR L'ENTOMOLOGIE MÉDICALE. Bulletin de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur, 2015, 57 (225). hal-03055004

HAL Id: hal-03055004

https://hal.science/hal-03055004v1

Submitted on 11 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

115-119 plaidoyer.QXD 21/12/15 10:18 Page 115

PLAIDOYER POUR L'ENTOMOLOGIE MÉDICALE

Didier FONTENILLE[1]
Institut Pasteur du Cambodge

RÉSUMÉ

Des dizaines de maladies touchant l'homme sont dues à un agent pathogène transmis par un vecteur (insecte ou tique). La lutte contre ces maladies, en particulier grâce à la lutte antivectorielle, nécessite de comprendre les mécanismes écologiques, cellulaires et génétiques de la transmission. En cela l'entomologie médicale est une discipline incontournable de l'infectiologie. Ce plaidoyer présente le contexte, les enjeux et les recherches à conduire en entomologie médicale et vétérinaire.

MOTS-CLÉS : Vecteurs, Lutte antivectorielle, Entomologie

PLEA FOR MEDICAL ENTOMOLOGY

ABSTRACT

Dozens of diseases affecting humans are due to a pathogen transmitted by a vector (insect or tick). The control of these diseases, including by vector control, requires an understanding of the ecological, cellular and genetic mechanisms of the transmission. Medical entomology is an indispensable discipline to achieve these objectives. This article presents the context, the issues and the researches to develop in medical and veterinary entomology.

KEYWORDS: Vectors, Vector control, Entomology

1. LA CONSUBSTANTIALITÉ DE L'ENTOMOLOGIE MÉDICALE ET VÉTÉRINAIRE ET DES INSTITUTS PASTEUR

Lorsque j'ai soutenu ma thèse sur les vecteurs d'arbovirus, à la fin du siècle dernier, ma dernière diapositive représentait le dessin d'un entomologiste, censé me représenter, muni d'un filet à papillon et cherchant à capturer des moustiques autour d'un lémurien. L'entomologie était donc de la science, et la recherche en entomologie était nécessaire. Ce recul sur notre discipline et cette petite autodérision est toujours nécessaire lorsqu'il faut justifier l'intérêt, l'utilité, la «rentabilité» des entomologistes médicaux.

Quelques années plus tard, avec un peu plus d'expérience [2], je réponds par une liste à la Prévert : onchocercose, filariose de Bancroft, loase, paludisme, leishmanioses, maladie du sommeil, maladie de Chagas, typhus, peste, rickettsioses, borrélioses, piroplasmose, anaplasmose, maladie de la langue bleue, dengue, chikungunya, zika, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift, fièvre à virus West Nile, encéphalites à tiques, fièvres hémorragiques à tiques, etc. Cet inventaire, dont tout le monde connaît au moins 3 ou 4 maladies humaines ou animales, montre la place importante des maladies dites «à vecteurs» parmi les maladies infectieuses touchant l'Homme.

Cette liste doit être complétée par celle, plus mystérieuse pour un non initié, des vecteurs des agents pathogènes de ces maladies : puces (Pulicidae), poux (Pediculidae), tiques (Ixodidae), mouches noires (Simuliidae), taons (Tabanidae), mouches tsé-tsé (Glossinidae), punaises (Reduviidae), moucherons arabis (Ceratopogonidae), phlébotomes (Psychodidae), moustiques (Culicidae).

Si on ajoute à ces listes les noms de Pasteur, Yersin, Calmette, Laveran, Thiroux, Roux, Nicolle, Simond, Sergent, et de très nombreux autres, certains toujours en activité, on comprend que vecteurs et maladies vectorielles sont inséparables des Instituts Pasteur.

2. UN ENTOMOLOGISTE MÉDICAL, C'EST QUOI ?

Si les mots sont explicites (τα εντομα : les insectes, dénomination étendue à d'autres arthropodes), la définition de la discipline et des champs de compétences et d'activités sont moins intuitifs. Qu'est-ce qu'un entomologiste médical dans le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) ? Est-ce un doux rêveur avec un filet à insectes cherchant à mettre un nom sur toutes les «bêtes» récoltées, un biologiste des populations cherchant à comprendre comment vit, se reproduit et meurt chaque individu de chaque espèce et chaque population, un

[1] Directeur de recherche de l'IRD, Directeur de l'Institut Pasteur du Cambodge, 5 Blvd Monivong, BP 983, Phnom Penh, Royaume du Cambodge, dfontenille@pasteur-kh.org

115-119 plaidoyer.QXD 21/12/15 10:18 Page 116

généticien spécialiste de l'évolution, déchiffrant les mécanismes adaptatifs aux changements climatiques et environnementaux et les mécanismes d'invasion, un immunologiste développant des modèles de moustiques transgéniques réfractaires aux parasites, un spécialiste de santé publique mettant en route des programmes de lutte antivectorielle ?

Un entomologiste médical, c'est tout cela, et un peu plus. La perle rare maîtrisant l'ensemble de ces compétences depuis la recherche fondamentale jusqu'à l'implémentation, et disposant du temps pour aborder tous ces sujets, ne semble cependant pas encore exister.

C'est pour cette raison que seule la mise en réseau et la mutualisation des compétences et des moyens dans le RIIP, avec les partenaires du premier cercle (IRD[2], Cirad[3], universités et écoles, agences de santé publique, pour ce qui concerne la France), des partenaires nationaux dans les pays d'activités des Instituts Pasteur du RIIP et des partenaires internationaux (NIH[4], OMS ...) permettent de développer des recherches ambitieuses ayant des conséquences en santé publique.

3. GRANDEURS ET LIMITES DE L'ENTOMOLOGIE MÉDICALE ET VÉTÉRINAIRE

La renommée de l'entomologie médicale concerne surtout la lutte antivectorielle et à un moindre degré, les domaines de la systématique, de la biologie ou de la génétique. Même si le séquençage complet d'un des principaux vecteurs de paludisme, *Anopheles gambiae*, en 2002 [4], suivi de la publication des génomes de plus de 36 espèces de vecteurs (https://www.vectorbase.org/genomes), est une avancée scientifique majeure, les retombées en termes de vies sauvées restent difficiles à estimer.

L'histoire de la lutte antivectorielle est parsemée de succès et d'échecs, dont on doit tirer les leçons pour imaginer les méthodes de contrôle dans les années à venir. Un des principaux succès est sans aucun doute le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest [5]. Une parfaite connaissance des espèces de simulies vectrices et de leur biologie, une stratégie de rotation d'insecticide adaptée au débit des cours d'eau, soutenue par des efforts financiers et humains considérables pendant plus de 30 ans, ont permis de contrôler la transmission et de faire en sorte que l'onchocercose ne soit plus désormais un problème de santé publique. Inversement, la tentative d'éradication mondiale du paludisme conduite de 1955 à 1968, principalement par la lutte antivectorielle, s'est soldée par un échec qui a conduit l'OMS à réajuster sa stratégie vers des objectifs plus réalistes de contrôle de la maladie par différentes méthodes, intégrant la lutte antivectorielle. Les bons résultats obtenus en zones tempérées, en Europe en particulier, où le paludisme était répandu jusqu'au début du 20ème siècle, résultent de la combinaison d'actions coordonnées d'aménagement de l'environnement, d'amélioration du niveau de vie, de campagnes soutenues de lutte contre le parasite et contre les anophèles, dans un contexte de transmission généralement saisonnière. De même, le paludisme a pu être contrôlé, puis quasiment éradiqué d'Afrique du Nord, dans le prolongement des actions entreprises par les frères Sergent à l'Institut Pasteur d'Alger. Les succès actuels de la lutte contre le paludisme, par plusieurs méthodes complémentaires conduisant à une mortalité divisée par deux en 10 ans, sont en grande partie attribuables à la lutte antivectorielle [1].

De vastes campagnes de lutte contre les vecteurs d'autres agents pathogènes n'ont eu qu'un effet temporaire. *Aedes aegypti* avait, semble-t-il, été éradiqué de la plupart des pays d'Amérique du Sud, lors des campagnes conduites contre la fièvre jaune entre 1916 et les années 1970, par la fondation Rockefeller, puis par la Pan American Health Organisation (PAHO). L'arrêt des campagnes de lutte contre les vecteurs, suite à la généralisation du vaccin antiamaril, a inexorablement conduit à la recolonisation de tout le continent par *Aedes aegypti*, maintenant également vecteur de dengue et de zika.

Le contrôle des vecteurs s'est par ailleurs compliqué avec l'apparition et la diffusion des résistances aux insecticides. La première étude sur la résistance des insectes aux insecticides date de 1914. Actuellement, probablement plus de 1 000 espèces, dont plus de 200 d'intérêt médical, montrent une résistance à au moins une classe d'insecticides. Dans le même temps des considérations de coût, d'acceptabilité, de sécurité, et plus récemment de respect de l'environnement, ont conduit les industriels et l'OMS à de nouvelles approches. De nouvelles molécules ont été utilisées, telles que des insecticides d'origine biologique (*Bacillus thuringiensis*, *Bacillus sphaericus*), ou les pyréthrinoïdes, peu toxiques pour les homéothermes. De nouvelles formulations et méthodes d'utilisation de ces produits ont progressivement été intégrées dans les programmes de lutte. Pour certains insectes endophiles[5], les pulvérisations intradomiciliaires restent la règle (triatomes, puces), mais dans le cas du paludisme par exemple, des matériaux imprégnés à longue durée de vie (rideaux, moustiquaires) permettent d'être plus efficaces à un coût moindre, et de transférer la lutte au niveau communautaire. Des écrans attractifs imprégnés sont également utilisés pour lutter contre les glossines vecteurs du parasite de la maladie du sommeil. Enfin, des vêtements imprégnés de pyréthrinoïdes ou de répulsifs, et résistants à plusieurs lavages, sont maintenant disponibles. Ces différentes méthodes plus spécifiques, ainsi que des rotations ou mélanges d'insecticides, permettent de limiter la pression de sélection et donc le développement des résistances. La gestion des résistances passe cependant par leur caractérisation. Des progrès considérables ont été réalisés ces 20 dernières années concernant le diagnostic et la compréhension de leurs mécanismes génétiques : résistances dues à des mutations de cibles (type «*Knock down*

[2] IRD : Institut de Recherche pour le Développement.

[3] Cirad : Centre de coopération international en recherche agronomique pour le développement.

[4] NIH pour *National Institutes of Health* des Etats-Unis.

[5] Se dit des insectes adultes hématophages qui vivent essentiellement dans les habitations.

115-119 plaidoyer.QXD 21/12/15 10:18 Page 117

resistance» ou insensibilité à l'acéthylcholinestérase, résistances d'origine métabolique (type surexpression des monooxygénases, des estérases, des glutathione-S-transférases), et plus récemment résistances comportementales.

4. LES GRANDS ENJEUX DE L'ENTOMOLOGIE MÉDICALE ET VÉTÉRINAIRE

Dans l'avenir, les recherches visant à une meilleure maîtrise de maladies infectieuses transmises par vecteurs devront non seulement intégrer les progrès récents des techniques et concepts, mais surtout prendre en compte les évolutions de l'environnement planétaire, des modes de vie et des aspirations des sociétés. Les changements globaux récents, climatiques (réchauffement, saisonnalité, évènements extrêmes), environnementaux (déforestation, urbanisation, agriculture) et sociétaux (démographie, pauvreté, déplacements), modifient des systèmes vectoriels issus d'une lente coévolution. Des maladies émergent, d'autres voient leur aire de distribution se modifier, certaines maladies historiques, comme le paludisme, semblent enfin régresser.

5. LES AXES DE RECHERCHE

Les recherches futures sur les vecteurs devront s'articuler autour de quelques grands thèmes :

5.1. COMPRENDRE CE QU'EST UN VECTEUR

Au regard du nombre d'espèces d'arthropodes, les vecteurs d'agents pathogènes ne constituent qu'une infime minorité. Les études de systématique, utilisant les données morphologiques, morphométriques, biologiques, comportementales, protéomiques, génétiques, génomiques, devront se poursuivre. Au Cambodge, par exemple, la dernière liste des espèces de moustiques a été dressée avant 1975, date du début de la guerre civile. Une brève recherche de la littérature et l'étude de spécimens récemment collectés ou conservés dans les collections a fait passer le nombre d'espèces signalées de 174 à plus de 220 (Fig. I). Toutes ces informations doivent cependant être vérifiées, ce qui prendra des années. L'identification plus précise des espèces à l'intérieur des complexes, par des techniques moléculaires, permet de mieux cibler la période et le lieu de contrôle. Le développement de réseaux de collaborations internationales, la généralisation et la simplification des outils taxonomiques (logiciels génériques d'identification, kits d'identification) permettra de pallier partiellement la raréfaction des taxonomistes spécialistes des vecteurs.

La capacité et la compétence vectorielles (abondance, comportement reproductif, recherche des gîtes de pontes et de repos, durée de vie, contact avec l'homme, fréquence des repas de sang, développement des pathogènes, susceptibilité aux symbiontes et pathogènes d'insectes, etc..) d'un arthropode hématophage est dépendante de l'environnement dans lequel il vit. Il faut donc parfaitement caractériser, dans les populations naturelles et en laboratoire, les variables que l'on étudie, et comprendre les facteurs physiologiques, génétiques et épigénétiques qui font d'un arthropode un vecteur.

La spécificité vecteur-agent pathogène reste pour le moment une grande boîte noire. Un pathogène donné est en général rattaché à un genre, une famille, voire à quelques espèces de vecteurs seulement. Parmi plus de 3 500 espèces de moustiques décrites, moins de vingt transmettent naturellement les virus de la dengue à l'homme. La connaissance de la réponse des anophèles aux *Plasmodium,* et d'*Aedes aegypti* aux virus de la dengue, a considérablement progressé ces dernières années [7], mais sans pouvoir encore être utilisé pour limiter la transmission. Les interactions des autres pathogènes (leishmanies, trypanosomes, borrélies ...) avec leurs vecteurs sont en général mal connues et sont peu étudiées.

Figure I : Récolte de larves de moustiques forestiers, Cambodge *(crédit D. Fontenille)*

5.2. ÉVALUER ET PRÉDIRE LES RISQUES DE TRANSMISSION VECTORIELLE

Les importants changements globaux modifient ou vont modifier la distribution des vecteurs, la structure génétique de leurs populations, leurs capacités vectorielles et leurs contacts avec les parasites et les hôtes. Ces changements peuvent augmenter ou diminuer l'incidence d'une maladie à transmission vectorielle. Certains vecteurs sont ainsi en expansion dans le monde, tel *Aedes albopictus*, le moustique tigre vecteur des virus dengue, zika et chikungunya (Fig. II). Cette espèce d'origine asiatique est maintenant présente sur tous les continents, transportée passivement par route et par mer. D'autres vecteurs

115-119 plaidoyer.QXD 21/12/15 10:18 Page 118

pourraient voir leur aire de distribution se déplacer induisant une disparition de certaines maladies par endroit et une apparition ailleurs. Ce pourrait, par exemple, être le cas de la leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica*, transmise dans des foyers semi arides du pourtour méditerranéen par le phlébotome *Phlebotomus sergenti*. L'expansion du virus West Nile en Amérique du Nord, transmis par moustiques, a suscité une inquiétude justifiée en Europe, faisant craindre que le scénario nord-américain ne se reproduise.

Figure II : Aedes albopictus ***femelle*** *(crédit M. Dukhan)*

L'épidémiologie du paludisme pourrait changer : en Afrique, où les vecteurs sont essentiellement des moustiques de savane, les villes hébergent maintenant des anophèles adaptés aux bas-fonds inondés et aux zones de maraichages irriguées, y compris polluées. En Asie, en particulier au Laos, au Vietnam et au Cambodge, où les vecteurs sont essentiellement des moustiques forestiers, on assiste à la disparition du biotope d'origine suite à une forte déforestation. Le remplacement des forêts naturelles par des forêts cultivées (hévéa, teck ...) modifie le risque palustre. Sur ces deux continents, l'augmentation des résistances aux insecticides limite l'efficacité de la lutte antivectorielle.

Les changements climatiques et environnementaux exercent directement (température, pluviométrie, ..) ou indirectement (espèces commensales, prédatrices, concurrentes, proies, gîtes de développement, gîtes de repos, ..) des pressions de sélection sur les populations de vecteurs et de pathogènes. Ces pressions conduisent à des adaptations phénotypiques et génétiques, ayant des répercussions sur le risque vectoriel. Comme le suggérait déjà, en d'autres termes, Charles Nicolle en 1933 [6], ces évolutions doivent être comprises, interprétées et exploitées.

Face à un catastrophisme parfois peu rationnel, ou au contraire à une politique de l'autruche, les recherches en entomologie médicale, couplées à des modèles épidémiologiques et écologiques devront permettre d'appréhender les effets possibles de ces modifications et les moyens d'y faire face.

5.3. AMÉLIORER LES MÉTHODES ACTUELLES DE LUTTE ET DÉVELOPPER DE NOUVELLES APPROCHES

La lutte contre les vecteurs est confrontée à un double défi : mettre davantage à profit la somme considérable de connaissances accumulées depuis de nombreuses années pour améliorer l'existant et faire preuve d'innovation pour développer des stratégies de contrôle de la transmission, moins polluantes, plus ciblées, acceptables par les populations et durables [3].

5.3.1. Améliorer

L'approche immédiate, pragmatique, et déontologiquement prioritaire est de mieux utiliser et de perfectionner les outils dont on dispose et qui ont déjà fait leurs preuves. La lutte par biocides doit être plus spécifique, moins polluante, plus efficace, peu onéreuse. Pour ce faire, et en raison du peu de molécules nouvelles arrivant sur le marché, la stratégie actuelle peut passer par l'association d'insecticides déjà existants, soit en mélange, soit en mosaïque, soit encore en rotation dans le temps. Les insecticides spatiaux doivent mieux atteindre leurs cibles grâce à des méthodes de pulvérisation adaptées dans le temps et l'espace. Les moustiquaires imprégnées peuvent être encore plus efficaces, plus durables et moins chères. De nouveaux répulsifs doivent être développés.

Un des freins majeurs à l'efficacité de la lutte antivectorielle est l'acceptabilité sociale et financière des méthodes proposées. Des recherches associant entomologistes et spécialistes en sciences humaines devront s'intensifier afin de mieux répondre à la demande, aux besoins et aux possibilités financières des habitants et des états. L'éducation sanitaire doit être renforcée. La gestion de la résistance aux insecticides est une priorité. Ceci nécessite de poursuivre les recherches sur les mécanismes génétiques, en particulier concernant les résistances d'origine métabolique. La connaissance des structures génétiques des populations de vecteurs et des flux géniques devra permettre de prévoir, et limiter, la diffusion de ces résistances. Des kits de détection de la résistance, plus faciles d'utilisation et adaptés au terrain, devront être développés.

5.3.2. Innover

Un des objectifs de la recherche sur les vecteurs et la lutte antivectorielle est de développer des méthodes de contrôle non chimiques et ciblées. La première étape est de bien identifier les vecteurs. En ce sens la systématique, y compris avec ses outils modernes, garde toute sa place. Même si dans l'immense majorité des cas la lutte biologique contre les vecteurs s'est révélée décevante (le succès majeur venant de l'utilisation de toxines d'origine biologique issues de *Bacillus*), il est nécessaire de poursuivre des recherches dans ce domaine (autres bactéries, virus, champignons, parasites, prédateurs).

Les données de terrain de biologie des populations et les résultats issus des études de génomique devront être mis à profit pour imaginer et développer de nouvelles méthodes de contrôle. Les comportements trophiques particuliers (absorption de sucs végétaux par exemple) pourraient être utilisés pour faire ingérer aux insectes des substances antivirales ou antiparasitaires. Une meilleure connaissance du choix du partenaire sexuel, de l'hôte vertébré, du gîte de repos et du gîte larvaire, l'identification de gènes impliqués et la compréhension des mécanismes de leur expression pourraient permettre de développer des pièges olfactifs ou visuels. Les comportements de ponte fractionnée des femelles de certains moustiques comme

115-119 plaidoyer.QXD 21/12/15 10:18 Page 119

Aedes aegypti ou *Aedes albopictus*, sont déjà mis à profit pour faire disséminer par les moustiques eux-mêmes des substances biocides dans les gîtes de pontes.

Plusieurs approches de lutte dite «génétique» sont actuellement suivies :

1/ La technique de lâchers massifs de mâles stériles ou technique de l'insecte stérile. Cette méthode prometteuse utilisée avec succès sur la mouche myasigène *Cochliomyia hominivorax*, avec un succès localisé sur les glossines à Zanzibar (alors que les résultats étaient décevants sur le continent africain au Nigeria, en Tanzanie et au Burkina Faso), est en expérimentation dans plusieurs pays contre *Anopheles arabiensis*, *Aedes aegypti* et *Glossina* sp. La stratégie consiste à saturer des populations naturelles avec des mâles stérilisés, mais néanmoins capables de s'accoupler avec des femelles sauvages. Plusieurs méthodes de stérilisation et de séparation de mâles sont utilisables (irradiation, transgénèse, utilisation de bactéries symbiotiques, telles que *Wolbachia*, inhibition de la féminisation par ARN interférent …).

2/ Le développement de populations d'insectes génétiquement modifiés incapables de transmettre des virus ou des parasites à l'Homme. Les gènes introduits dans les populations naturelles pourraient concerner le comportement (la zoophilie) ou l'immunité (blocage des cycles des *Plasmodium*, des virus, des trypanosomes chez les vecteurs). Le développement de techniques de paratransgénèse, mettant à profit la présence de bactéries symbiotiques (par exemple de type *Wolbachia*) est également une voie prometteuse. L'utilisation de moustiques transgéniques nécessite évidement un nombre considérable de recherches en amont pour s'assurer de la faisabilité de l'approche (capacité reproductive des moustiques modifiés, réponse évolutive des agents pathogènes, innocuité, acceptabilité par les populations humaines, coût).

CONCLUSION

L'expérience prouve que le contrôle des maladies à vecteurs est très rarement obtenu par une approche unique, que ce soit la lutte contre les vecteurs, contre les agents pathogènes ou l'action sur les réservoirs, et que seule une approche intégrée est réaliste. Même si les ressources actuellement les plus souvent mobilisées dans la lutte antivectorielle le sont contre les anophèles vecteurs de plasmodies, les glossines vecteurs de trypanosomes et les aèdes vecteurs des virus dengue, il faut également poursuivre les recherches pour limiter la transmission par les autres vecteurs : triatomes, tiques, culicoïdes, phlébotomes, puces, etc. contre lesquels nous restons très démunis. Les nouvelles technologies, les efforts de formation (cours IP, cours IRD...), le travail en partenariat, offrent ces opportunités exceptionnelles de développer les connaissances et d'améliorer le contrôle des maladies vectorielles.

RÉFÉRENCES

1. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E *et al*. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*. 2015, **526**, 207–211.
2. Fontenille D. 2006. Vers une meilleure connaissance des vecteurs et de leur contrôle. Rapport sur la Science et la Technologie de l'Académie des Sciences de France: La maîtrise des maladies infectieuses RST n°24:299-314.
3. Fontenille D, Lagneau C, Lecollinet S, Lefait Robin R, Setbon M, Tirel B, Yebakima A. 2009. La lutte antivectorielle en France / Disease vector control in France. Book (Expertise Collégiale), IRD ed. 533 p.
4. Holt RA, Subramanian GM, Halpern A *et al*. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. Science. 2002, **298**, 129-49.
5. Hougard JM, Yaméogo L, Sékételi A *et al*. Twenty-two years of blackfly control in the onchocerciasis control programme in West Africa. *Parasitol Today*. 1997, **13**, 425-31.
6. Nicolle C. Destin des maladies infectieuses. Ed Felix Alcan, Paris, 1933.
7. Sim S, Jupatanakul N, Dimopoulos G. Mosquito immunity against Arboviruses. *Viruses* 2014, **6**, 4479-504.