



Encéphalite équine vénézuélienne, encéphalites est-américaine et ouest-américaine

Agent pathogène: Western-Equine-Encephalitis-Virus (WEEV), Eastern -Equine-Encephalitis-Virus (EEEV) et Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus (VEEV)

L'encéphalite équine vénézuélienne et les encéphalites équines est-américaine et ouest-américaine sont causées par des virus neurotropes (qui causent des infections neurologiques) du genre alphavirus. Ces virus sont exclusivement transmis par des moustiques et sont classés dans le groupe des arbovirus (ARthropod BORne VIRUS = virus transmis par des arthropodes"). Les alphavirus, de même que les rubivirus tel le virus de la rubéole qui ne sont pas transmis par des insectes, font partie de la famille des togavirus pathogènes pour l'homme. Les alphavirus englobent plusieurs types de virus, parmi lesquels le virus de l'encéphalite équine occidentale (Western-Equine-Encephalitis-Virus; WEEV), le virus de l'encéphalite équine orientale (Eastern-Equine-Encephalitis-Virus; EEEV) et le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus; VEEV) qui se manifestent uniquement sur le continent américain. Ceux-ci sont classés comme suit:

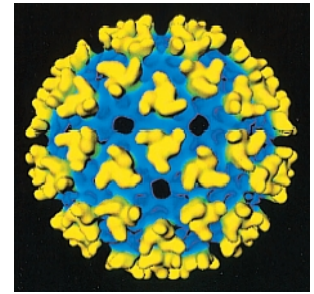


Fig.: Virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV)
Source: Baylor College of Medicine, Houston, Texas

- Concernant le VEEV, 6 sous-types avec 5 variantes (AB, C-F) ont été identifiés jusqu'ici, parmi lesquels le sous-type 1 surtout est pathogène pour l'homme. Peu de cas humains ont été documentés pour les sous-types 2 à 6.
- Le complexe EEEV se subdivise en deux groupes d'antigènes pathogènes pour l'homme, "Amérique du Nord" et "Amérique du Sud".
- Le complexe WEEV comprend 6 sous-types (WEEV, Highlands J Virus, Fort Morgan Virus, Sinbis Virus, Aura Virus, Y62-33 Virus).

Les togavirus (du latin "toga" = manteau), d'un diamètre de 40 à 80 nm, se composent d'une enveloppe membraneuse qui entoure une nucléocapside (enveloppe protéinique hélicoïdale). Le génome contenu dans la nucléocapside est constitué d'un simple brin d'ARN positif (environ 11'000 bases).

Occurrence

Les représentants du genre alphavirus sont nommés d'après leur origine. Ils sont récapitulés dans le tableau ci-dessous en fonction de leur répartition géographique et du nom correspondant de la maladie.

Région	Virus	Infection
USA occidentaux, Argentine	Virus WEE	Encéphalite équine occidentale
USA orientaux, Caraïbes	Virus EEE	Encéphalite équine orientale
Amérique centrale et Amérique du Sud	Virus VEE	Encéphalite équine vénézuélienne
Forêts d'Amérique du Sud	Virus Mayaro	Fièvre de Mayaro
Australie, Tasmanie, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Indonésie, îles du Pacifique Sud	Virus de la Ross-River	Fièvre de la Ross-River
Australie	Virus de la forêt de Barmah	Maladie de la forêt de Barmah

Afrique, Europe, Australie	Virus Sindbis	Maladie du virus Sindbis
Région subsaharienne	Virus Chikungunya et virus O'Nyong-Nyong	Maladie du virus Chikungunya, maladie du virus O'Nyong-Nyong

Un cas d'infection humaine due à WEEV a été décrit pour la première fois en 1938. En 1940, le virus a été également identifié chez des moustiques (*Culex tarsalis*) et chez certaines espèces d'oiseaux. La plus forte épidémie en date s'est produite en 1941 au Canada et dans les Etats de l'Ouest des Etats-Unis. Plus de 300'000 chevaux sont tombés malades et 3'336 personnes sont mortes. Le WEEV sévit surtout à l'ouest du Mississippi. Il hiberne dans les œufs et les larves de moustiques du genre *Aedes* et réapparaît en avril.

L'EEEV a été décrit pour la première fois au Massachusetts en 1831, puis isolé au Maryland et en Virginie en 1934. Il est aujourd'hui largement répandu à l'est du Mississippi. Etant donné que la plupart des moustiques vecteurs périssent durant la saison froide, l'EEE est une maladie estivale. De 1955 à 1997, les Etats-Unis ont déclaré 256 cas d'infection humaine, avec un taux de mortalité de 50 à 70%. Une variante de l'EEEV circule au Mexique, aux Caraïbes et dans la partie septentrionale de l'Amérique du Sud.

Le VEEV a été isolé pour la première fois en 1930 et se manifeste actuellement tout au long de l'année en Amérique latine, au Mexique et en Floride. Entre 1969 et 1971, une souche VEEV très virulente a sévi au Guatemala, au Mexique et au Texas. 17'000 personnes tombèrent malades et 10'000 chevaux furent infectés, dont plus de 20'000 périrent au Mexique et au Texas. Lors de trois autres épidémies, survenues au Venezuela et en Colombie durant les années 1962, 1967 et 1995, plus de 300'000 personnes décédèrent, dont 2'000 des suites d'atteintes neurologiques.

Transmission

Le WEEV, l'EEEV et le VEEV sont transmis par divers moustiques, mais principalement par ceux du genre *Culex*, *Aedes* et *Psorophora*. Aux Etats-Unis, l'EEEV a pu être identifié jusqu'ici chez 27 types de moustiques. Les alphavirus se multiplient généralement sans provoquer de symptômes chez leurs hôtes (et réservoirs) qui sont principalement des oiseaux chanteurs et des rongeurs.

Lors de piqûre de moustique, les virus de l'encéphalite équine causent une virémie (concentration de virus dans le sang pouvant atteindre 1 milliard par ml), suffisamment forte pour pouvoir être propagés par d'autres moustiques à leurs hôtes habituels (cycle enzootique). Une transmission à l'homme, au cheval ou à d'autres mammifères (cycle épizootique), peut avoir lieu par l'intermédiaire de moustiques non spécifiques à des hôtes déterminés. Les chevaux et l'homme ne sont que des hôtes accidentels, à partir desquels les virus ne peuvent pas continuer d'être transmis à d'autres moustiques, faute d'une virémie suffisante. Il existe cependant une exception, celle du sous-type VEEV, qui provoque chez l'homme et d'autres mammifères une virémie assez importante pour infecter des moustiques hématophages. La possibilité de transmission du VEEV par aérosols a pu être prouvée en laboratoire.

Pathogénèse (symptomatologie)

Les alphavirus parviennent directement dans la circulation sanguine par les piqûres d'insectes et se fixent sur les récepteurs des cellules du système lymphatique et des vaisseaux sanguins au moyen des protéines membranaires. Ils sont ensuite transportés par le sang, où ils se reproduisent rapidement, jusqu'aux autres organes cibles. L'endothélium endommagé laisse passer les virus dans le système nerveux central où ils se multiplient dans les neurones causant des symptômes neurologiques. Parmi les 28 virus faisant partie des alphavirus, les VEE, EEE et VEEV sont ceux qui sont le plus fréquemment associés à des encéphalites.

Encéphalite équine vénézuélienne (Venezuelan Equine Encephalitis)

Après une période d'incubation de 2 à 6 jours (plus rarement de 28 h), on distingue trois formes d'évolution:

1. Forme bénigne: apparition de symptômes grippaux classiques, avec fièvre (moins de 40°C), nausées, légers maux de tête et légères douleurs musculaires dans les jambes et dans la région lombaire.
2. Forme classique: apparition de symptômes supplémentaires, tels que frissons, vomissements, diarrhées et photophobie (hypersensibilité à la lumière).

3. Forme sévère: la fièvre atteint 40°C, les céphalées et douleurs musculaires (dos et jambes) deviennent insupportables.

Les symptômes disparaissent au bout de 1 à 3 jours et les malades se rétablissent après une à deux semaines d'indisposition et de fatigue.

Des symptômes neurologiques se manifestent dans 3 à 5% des cas chez les jeunes de moins de 15 ans et dans 0,5 à 2% des cas chez les adultes. Dans les formes bénignes, on observe de la léthargie (sommolence) et un léger état confusionnel. Les formes sévères provoquent des atteintes neurologiques accompagnées de paralysies, d'ataxie (troubles de la coordination des mouvements) et finalement, la perte de connaissance. Les survivants présentent fréquemment des atteintes irréversibles.

L'homme est très sensible au VEEV. Aucune forme de résistance génétique n'est connue à ce jour. On estime que 90 à 100% des personnes exposées au VEEV tombent malades et on suppose que la dose infectieuse est de l'ordre de 10 à 100 virus. Le taux de mortalité général se situe à 1%. Mais en présence de symptômes neurologiques, il est de 35% chez les jeunes de moins de 15 ans et peut atteindre jusqu'à 50% chez les adultes. Avoir fait une infection confère probablement une immunité à vie contre le sous-type responsable. La réactivité croisée avec d'autres sous-types est extrêmement faible, voire inexistante.

Encéphalite équine orientale (Eastern Equine Encephalitis)

Après une période d'incubation de 5 à 15 jours, les personnes qui ont été piquées par un moustique vecteur de l'EEEV souffrent de fièvre (pendant 5 à 10 jours), de céphalées, de maux de ventre et de diarrhées. Les EEEV pénètrent beaucoup plus rapidement que les autres alphavirus (dès le 11^e jour de maladie) dans le système nerveux central et entraînent le décès dans 33 à 70% des cas (en fonction de la souche EEEV). Chez les chevaux, le taux de mortalité est de 70 à 90%. Les atteintes cérébrales sont dues au fait que les phagocytes (macrophages et neutrophiles) pénètrent dans le tissu cérébral et y détruisent les cellules nerveuses attaquées par les virus. On observe de graves séquelles neurologiques chez 30% des survivants et seuls 10% des patients se rétablissent complètement. Pour des raisons jusqu'ici inexplicables, ce sont principalement les jeunes de moins de 15 ans et les personnes de plus de 55 ans qui développent des symptômes neurologiques. De 12 à 17 cas par an d'EEEV sont déclarés aux Etats-Unis où le taux d'infection est estimé à 33%.

Encéphalite équine occidentale (Western Equine Encephalitis)

Les symptômes grippaux décrits plus haut se manifestent après une période d'incubation de 5 à 10 jours. Ils sont suivis de complications neurologiques dans 30% des cas chez les jeunes et dans seulement 1% des cas chez les adultes. Comme pour l'EEEV, les affections neurologiques sont plus fréquentes chez les jeunes et chez les personnes âgées. Le taux de létalité est de 3 à 4%.

Diagnostic

Le diagnostic précoce est essentiel pour appliquer un traitement efficace. Les symptômes cliniques et l'anamnèse du patient, en particulier si celui-ci a effectué des séjours en Amérique du Nord ou en Amérique du Sud, constituent de bons indices pour la détection d'une encéphalite équine. Le diagnostic se fait surtout par analyse sérologique. Les anticorps IgM ou IgG spécifiques sont identifiés dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le sérum au moyen du test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). La concentration d'anticorps augmente à mesure que la virémie diminue. Les autres possibilités diagnostiques sont le test d'inhibition de l'hémagglutination ou le test de fixation du complément. Les trois types d'encéphalite équine peuvent être isolés dans des prélèvements sériques ou nasopharyngés durant les trois premiers jours de maladie.

Durant les premiers jours de maladie, on observe fréquemment une leucopénie précoce (diminution du nombre des globules blancs ou "leucocytes") suivi d'une leucocytose (augmentation du nombre des globules blancs). En cas de symptômes neurologiques, on note une nette augmentation des leucocytes dans le liquide cérébro-spinal.

Il est également possible de diagnostiquer facilement les VEEV, EEEV et WEEV au moyen de techniques biomoléculaires qui permettent d'identifier un segment génétique spécifique de l'agent pathogène par le biais de la réaction polymérase en chaîne (en temps réel) par transcription inverse (RT-PCR).

Traitement

Le traitement des infections à VEEV, WEEV et EEEV est purement symptomatique, car il n'existe pas de médicament spécifique contre le virus. On avait d'abord misé sur la ribavirine, un virostatique qui inhibe la multiplication des virus. Cette substance pharmaceutique est incorporée durant la multiplication des virus en tant que nucléoside (élément constitutif des gènes) défectueux dans le génome viral et bloque la réplication. Malgré de bons résultats en laboratoire, son efficacité n'a pas pu être confirmée dans des études cliniques. De plus, dans les infections à WEEV, on observe de fortes poussées de fièvre (plus de 40°C) qui doivent être traitées par des médicaments.

Des expérimentations chez la souris ont montré que l'administration de mélatonine empêche une infection à VEEV de se développer et réduit le taux de mortalité. L'effet protecteur est probablement dû à la production induite de l'interleukine-1beta (IL-1beta) immunostimulante. L'utilisation thérapeutique de la IL-1beta est actuellement à l'étude.

Prophylaxie

Les souches vaccinales suivantes contre VEEV, EEEV et WEEV sont admises aux Etats-Unis en tant que nouveaux médicaments de recherche ou "IND" (investigational new drug) et sont testées dans le cadre de diverses études en vue d'une vaccination de routine: il s'agit du vaccin vivant TC-83 et du vaccin tué TC-84 contre le VEEV et des vaccins tués PE-6 et CM-4884 (ou B-11) contre l'EEEV et le WEEV. Le problème des vaccins vivants est qu'il peut y avoir réaction croisée avec des anticorps qui avaient été produits par d'autres infections à alphavirus ou vaccins à base d'alphavirus. On a pu ainsi démontrer que le vaccin vivant TC-83 suscitait en effet une réaction immunitaire plus faible. Divers problèmes de ce genre ont incité à rechercher de meilleures souches virales. A titre d'exemple, la DynPort Vaccine Company (USA) étudie l'efficacité du vaccin vivant V3526 qui a donné jusqu'ici des résultats très prometteurs. Un vaccin de ce type conférerait probablement une protection à vie contre le sérotype utilisé.

Les alphavirus en tant qu'armes biologiques de combat

Le VEEV, le WEEV et l'EEEV sont considérés, en particulier aux Etats-Unis, comme des armes biologiques potentielles. Bien que le VEEV soit moins nocif que les deux autres alphavirus, il est néanmoins jugé un candidat sérieux, du fait qu'il a déjà causé de nombreuses infections en laboratoire et que sa dose infectieuse est très basse (10 à 100 virus). En cas d'attaque terroriste, le VEEV mettrait hors de combat pendant plusieurs semaines pratiquement toutes les personnes exposées, dont certaines pourraient présenter des symptômes graves. La maladie étant difficile à différencier d'une grippe classique, l'attentat terroriste serait sans doute découvert trop tard. Même si une attaque au VEEV ferait relativement peu de morts, elle n'en causerait pas moins des dommages permanents au système nerveux des victimes, en fonction de la souche virale utilisée. Une stratégie d'agression efficace consisterait à disséminer des VEEV par aérosol, en particulier pendant une période de grosse chaleur lorsque la plupart des moustiques sont actifs.

Principalement avant et après la Seconde Guerre mondiale, les Etats-Unis ont produit le VEEV sous forme de poudre ou de liquide en vue de s'en servir comme arme biologique. Selon des calculs prospectifs, il serait possible de disperser le VEEV par avion et de contaminer ainsi une superficie de 10'000 kilomètres carrés. Etant donné qu'il existe diverses souches de VEEV faciles à modifier génétiquement, l'usage éventuel du virus en tant qu'arme biologique doit être pris au sérieux.

Littérature

WANG E. et al.: A novel, rapid assay for detection and differentiation of serotype-specific antibodies to Venezuelan equine encephalitis complex alphaviruses. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Jun; 72(6):805-10.

RAO V.: Toxicity assessment of Venezuelan Equine Encephalitis virus vaccine candidate strain V3526. *Vaccine.* 2005 Aug; 24:(Epub ahead of print).

WEAVER S.C.: Venezuelan equine encephalitis. *Annu Rev Entomol.* 2004;49:141-74.