



Fièvre du Nil occidental

Agent pathogène: virus du Nil occidental

La fièvre du Nil occidental (WNV) est causée par le virus du Nil occidental (WNV). Le WNV fait partie de la famille des flavivirus (Flaviviridae; lat. *flavus* = jaune) et plus largement du groupe des arbovirus (virus transmis par piqûre d'arthropode). Ce groupe comporte tous les virus qui se développent chez les arthropodes hématophages et qui peuvent être transmis aux vertébrés et à l'homme. Parmi les flavivirus, le WNV appartient, comme d'autres virus qui provoquent des méningites et des encéphalites, au même groupe que l'antigène viral de l'encéphalite japonaise.

Le WNV, d'un diamètre de 45 à 50 nm, est constitué d'une enveloppe lipidique qui entoure une nucléocapside (enveloppe protéinique hélicoïdale). Le génome contenu dans la nucléocapside se compose d'un brin unique d'ARN positif d'environ 11 kb (kilobases). Le WNV peut être subdivisé en deux lignes génétiques, les infections chez l'homme étant principalement causées par les virus de la ligne 1.

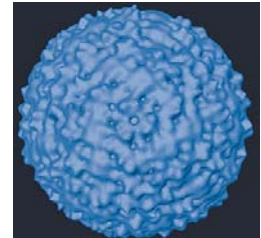


Fig.: virus du Nil occidental.
Perdue University, West Lafayette,
USA.

Occurrence

Le WNV a été isolé pour la première fois en 1937 en Ouganda, dans le district du Nil occidental. Il paraîtrait cependant qu'Alexandre le Grand déjà serait mort de la fièvre du Nil occidental, car selon un témoignage de Plutarque, des corbeaux seraient tombés du ciel juste avant sa mort. Le virus est également répandu dans de vastes régions de l'Europe sud-orientale et de la Russie occidentale, au Moyen-Orient, en Asie du Sud-Ouest et en Australie. Jusque dans les années 90, les cas d'épidémie de fièvre du Nil occidental chez l'homme sont restés rares. En 1957, une épidémie qui a causé pour la première fois des cas graves et des morts, a été signalée en Israël. Plus récemment, il s'est produit un nombre croissant d'épidémies qui ont touché de nombreuses personnes et causé de graves symptômes neurologiques. En 1996, une épidémie de grande ampleur a éclaté en Roumanie: 89% des personnes hospitalisées ont fait une infection du système nerveux central (SNC) et le taux de mortalité a atteint 4%. En 2000, une épidémie a été signalée en Israël: 58% des patients présentant des symptômes d'infection ont fait une encéphalite et 14% des personnes hospitalisées sont décédées. Le WNV a été isolé pour la première fois en Amérique du Nord en 1999 à la suite d'une épidémie de méningo-encéphalite survenue à New York. Plus de 40 personnes sont tombées malades et 4 patients hospitalisés sont décédés. Bien que l'on ait observé relativement peu d'infections humaines au cours des deux années suivantes, le virus s'est néanmoins répandu de façon foudroyante dans 25 états (voir figure). En 2002, les USA ont signalé la plus grave épidémie virale transmise par des arthropodes jusqu'ici connue. Plus de 4'000 personnes ont contracté la maladie et 284 en sont mortes. Un an plus tard, le bilan s'est élevé à 9'862 infections humaines et 264 décès dans 45 des Etats US.

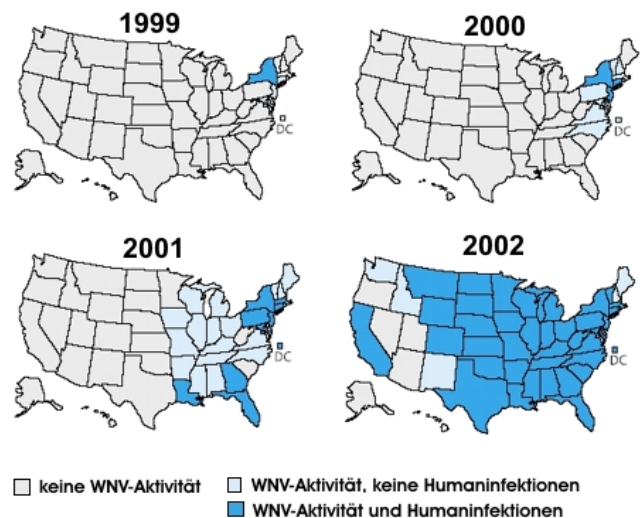


Fig.: Extension des infections WNV aux USA. Petersen et al. West-Virus du Nil. JAMA 2003; 290; 524-8.

Mode de transmission

Le WNV est le plus souvent transmis à l'homme par des moustiques du genre *Culex* qui piquent aussi bien les oiseaux que les êtres humains. Après 10 à 15 jours d'incubation dans le moustique, le WNV est transmis via la piqûre d'insecte. Plus de 150 espèces d'oiseaux, principalement les passereaux, tel que le moineau domestique, et les corvidés peuvent servir d'hôtes au virus, sans compter aussi divers mammifères (chevaux, chiens, chats, chèvres et écureuils). Il est donc possible d'isoler le virus de leurs excréments ou de leurs sécrétions orales. La transmission orale par le biais d'excréments contaminés de rongeurs n'a toutefois pas encore été démontrée.



Fig.: *Culex pipino*. Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italie.

La condition pour que les virus se propagent efficacement est une virémie (concentration élevée et durable de virus dans le sang) que l'on observe surtout chez les passereaux, une espèce d'oiseaux très répandue dans le monde. Le taux de mortalité élevé chez les oiseaux infectés qui a été relevé lors des dernières épidémies en Israël et aux USA, indique que le virus a opéré une mutation inhabituelle. En effet, l'homme et les autres mammifères ne sont pas des hôtes idéaux du fait que la virémie dure peu de temps et que la concentration du virus dans leur sang reste peu élevée. Les transfusions sanguines constituent une autre voie importante de transmission: en 2002, plus de 20 ont contracté le WNV par ce biais aux USA. Dans de rares cas, on a observé une transmission (transplacentaire) du virus au fœtus. Il y a eu également des cas de transmission par le lait maternel, lors de transplantations d'organes et à la suite d'accidents de laboratoire.

Pathogénèse (symptomatologie)

On suppose qu'après avoir été transmis par la salive du moustique, le virus se réplique d'abord dans la peau et dans les ganglions lymphatiques régionaux. Durant les deux virémies successives, divers organes, puis le système nerveux central (SNC) sont infectés.

Après les récentes épidémies en Israël et aux USA lors desquelles le pourcentage des patients atteints de graves symptômes neurologiques est monté en flèche, il n'est pas possible de tirer de conclusions générales sur la virulence (degré de pathogénicité). Près de 80% des infections humaines présentent comme auparavant une évolution subclinique ou asymptomatique, mais selon les évaluations statistiques américaines, les symptômes neurologiques augmentent considérablement avec l'âge du patient. Dans la tranche d'âge des 50 à 59 ans, les affections neurologiques graves sont 10 fois plus fréquentes et chez les plus de 80 ans, jusqu'à 43 fois plus fréquentes que chez les moins de 20 ans. Certains facteurs dépendant de l'âge, tels l'affaiblissement du système immunitaire et les altérations de la barrière hémato-encéphalique, favorisent les infections neurologiques. Le taux de mortalité varie de 3 à 7% en fonction du sous-type de WNV.

En dehors des pathologies asymptomatiques qui sont les plus fréquentes, on distingue deux formes d'infections cliniques:

1. Forme grippale (env. 20% des infections): cette forme est habituellement appelée "fièvre du Nil occidental" parce qu'elle est caractérisée par une fièvre supérieure à 38 °C. Mais vu que plus de 90% des patients présentant de graves symptômes neurologiques ont également de la fièvre, il est mieux d'éviter d'employer ce terme générique pour définir la forme plus bénigne de la maladie.

Après une période d'incubation de 2 à 14 jours, une fièvre accompagnée de symptômes grippaux généraux (troubles gastro-intestinaux, douleurs oculaires, céphalées et myalgies) se déclare le plus souvent à l'improviste. Dans de rares cas, on observe des écoulements nasaux, de la toux et des maux de gorge. Par le passé, les symptômes caractéristiques de la maladie étaient des taches et éruptions cutanées, le gonflement des ganglions lymphatiques et des altérations cutanées morbilliformes. Ces symptômes ont été toutefois rarement diagnostiqués au cours de ces dernières années.

2. Forme neurologique: quelques jours après l'éruption de la fièvre et des symptômes de type grippal, peuvent se manifester des pathologies neurologiques. Les manifestations les plus graves sont la méningite et l'encéphalite du Nil occidental. Les symptômes neurologiques sont surtout les suivants: état confusionnel, faiblesse musculaire, difficulté à déglutir, troubles de la coordination, vertiges, sueurs, diplopie ou paralysie du muscle oculaire, difficulté d'élocution, tremblements,

spasmes musculaires et, plus rarement, parkinsonisme. Les encéphalites du Nil occidental sont en outre caractérisées par des altérations du comportement et de la personnalité qui se manifestent par de l'irritabilité, de la confusion et une perte du sens de l'orientation. Les symptômes mentionnés peuvent durer plusieurs mois. Huit mois après le début de la maladie, la majorité des patients WNV-séropositifs présentant des symptômes neurologiques souffrent de fatigue chronique et de déficits cognitifs (troubles psychiques).

Dans de rares cas, la maladie évolue vers une forme neurologique dont l'issue peut être fatale. Par paralysie flasque aiguë (AFP, acute flacid paralysis) associée à l'infection par WNV on entend un relâchement musculaire et articulaire aigu qui entraîne la paralysie des parties touchées en l'espace de quelques jours. Les paralysies sont probablement attribuables à une infection des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière qui cause un syndrome similaire à la poliomyélite. L'état des patients qui survivent à l'infection ne s'améliore pratiquement pas par la suite, même au bout de plusieurs mois.

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 dans les régions d'endémie, constituent les premiers indices de détection d'une fièvre du Nil occidental. Le diagnostic se fait surtout par analyse sérologique. Les anticorps IgM spécifiques sont identifiés dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le sérum (la multiplication par quatre du titre des anticorps tient lieu de confirmation) au moyen du test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Etant donné que les flavivirus sont très apparentés entre eux, les anticorps peuvent produire des réactions croisées avec d'autres flavivirus et donner des résultats faussement positifs. Il est donc recommandé de procéder à un deuxième test afin de confirmer le résultat en cas d'échantillon IgM-positif. Deux à quatre semaines après un résultat IgM-positif, il convient de rechercher la présence d'anticorps IgG spécifiques dans le sérum des patients convalescents. Si le test IgM est négatif en dépit de symptômes typiques de la fièvre du Nil occidental, il est recommandé de procéder quelques jours plus tard, sur un second échantillon sérique, à un nouveau test de mise en évidence des anticorps IgM.

Il est également possible de diagnostiquer facilement les WNV au moyen de techniques biomoléculaires qui permettent d'identifier un segment déterminé de l'agent pathogène par le biais de la réaction polymérase en chaîne par transcription inverse (RT-PCR).

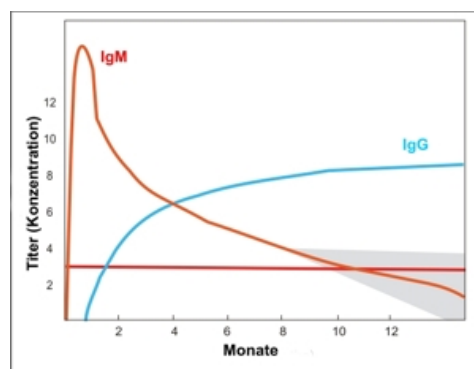


Fig.: Verlauf der immunologischen Reaktion mit der Bildung von IgM und IgG Antikörpern.

Traitement

Le traitement des infections dues au WNV est purement symptomatique du fait qu'il n'existe pas de médication spécifique contre le virus. On avait d'abord misé sur le virostatique ribavirine qui inhibe la multiplication des virus. Cette substance pharmaceutique est incorporée en tant que nucléoside (élément constitutif des gènes) défectueux à la place des nucléosides corrects durant la réplication de divers virus ADN et ARN. L'utilité clinique de ce virostatique est toutefois contestable, vu qu'un traitement efficace exige une dose intraveineuse de 4 g par jour qui peut causer de graves effets secondaires. L'administration de ribavirine à des personnes gravement malades lors d'une épidémie de fièvre du Nil occidental survenue en 2000 en Israël avait provoqué une augmentation des décès. Lorsque le virus pénètre dans la circulation sanguine, les leucocytes (globules blancs) produisent une hormone tissulaire appelée interféron alpha. Celle-ci active les cellules environnantes infectées et non infectées. Dans ces cellules sont alors constituées des protéines qui ont d'une part pour effet d'inhiber la synthèse protéique virale et d'autre part, de provoquer la décomposition de l'ARN viral et cellulaire. On a découvert, en 1990, que l'administration d'interféron alpha et bêta à des fœtus de souris peut empêcher qu'une infection par le virus du Nil occidental cause des lésions du tissu de la moelle épinière. La raison de cet effet thérapeutique a été trouvée en 2005 suite à des analyses biomoléculaires qui ont permis de prouver que dans les cellules de mammifères infectées par le WNV, la production d'interféron alpha est inhibée. Le traitement par l'interféron permet de réactiver

les cellules et, par conséquent, les défenses immunitaires. Diverses études cliniques sont en cours dans le but de mettre au point le plus vite possible un traitement efficace.

Prophylaxie

On ne dispose pour le moment ni de vaccins pour prévenir les infections WNV, ni de médicaments antiviraux appropriés. Des études cliniques ont été effectuées dans le but de tester l'efficacité des vaccins contre la fièvre jaune, l'encéphalite due au virus Kunjin et l'encéphalite japonaise contre les infections causées par le WNV.

Etant donné que ces virus sont très apparentés entre eux, on a pu mettre en évidence une protection modérée, qui n'est toutefois pas suffisante pour assurer un traitement efficace. On a découvert que des vaccins à base d'ADN stimulaient la réponse immunitaire chez les chevaux, les souris et certaines espèces d'oiseaux. Cette vaccination a été autorisée pour les chevaux au début 2005. Des études cliniques de vérification sont en cours. La vaccination ADN (immunisation par l'ADN) fonctionne de la façon suivante: l'ARN viral, qui code pour les protéines de surface d'un virus déterminé, est converti en ADN et injecté au patient (au moyen de plasmides). L'ADN étranger est transformé, avec l'ADN du corps, en structures protéiques générant des protéines virales qui peuvent être identifiées par le système immunitaire.

Une autre possibilité consiste à produire des virus chimères. Dans le cas du WNV, il s'agit d'une souche vaccinale modifiée de la fièvre jaune qui porte des protéines de WNV à sa surface sans pouvoir toutefois provoquer une infection WNV. Si ce virus chimère est injecté, le système immunitaire réagit en fabriquant les anticorps contre le WNV.

La prophylaxie générale consiste à se protéger contre les piqûres de moustiques. Les mesures préventives à cet effet sont les suivantes: grillages anti-moustiques, moustiquaires, dispositifs de climatisation, vêtements couvrants, réduction des séjours à l'extérieur dans la journée et dans la soirée (en particulier pour les enfants). Il faut en outre absolument appliquer un répulsif (substance qui tient éloignés les insectes) sur les surfaces de peau exposées.

Le virus du Nil occidental en tant qu'agent biologique de combat

Bien que le WNV ne soit pas directement transmissible d'homme à homme, il ne faut pas sous-estimer l'éventualité d'un usage en tant qu'arme biologique de combat. Il est possible de disséminer des moustiques infectés dans des zones tropicales, subtropicales et aussi continentales. Cette constatation vaut pour tous les virus (arbovirus) qui sont transmis à l'homme par les insectes.

Pour diverses institutions, la première épidémie de fièvre du Nil occidental sur territoire américain qui s'est produite en 1999, à New York, pourrait bien avoir été un attentat bioterroriste. Leurs soupçons sont fondés sur les considérations suivantes: plus de 40 personnes sont tombées malades en très peu de temps, parmi lesquelles 4 sont décédées. De plus, pour la première fois, les oiseaux infectés par le WNV sont également morts. Le même phénomène a été observé durant l'épidémie survenu simultanément en Israël. Ce pays est certes touché périodiquement par des épidémies de fièvre du Nil occidental depuis quelques années déjà, mais jamais auparavant des oiseaux n'étaient morts des suites de cette infection. Des analyses génétiques ont confirmé que les souches virales israéliennes et américaines sont à 99% identiques. Or, toutes les autres souches de WNV connues à ce jour présentent de nettes différences génétiques.

Littérature

HAYES E.B.: Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005 Aug; 11(8):1174-9.

GUO J.T. et al.: West Nile virus inhibits the signal transduction pathway of alpha interferon. *J Virol.* 2005 Feb; 79(3): 1343-50.