

Le virus du Nil occidental à la conquête de l'Amérique

par Michel Couillard

Août 1999 : New York est sous le joug d'un été particulièrement chaud. Les New-Yorkais ne se doutent pas encore qu'une épidémie vient de débiter. Grâce à la vigilance d'un médecin qui rapporte deux cas présumés d'encéphalite virale aux autorités de santé publique de la ville, on découvre qu'un nombre anormalement élevé de cas d'encéphalite sont survenus dans le nord du quartier de Queens au cours des derniers jours¹. L'alerte est donnée. Bientôt, le maire Giuliani demandera la pulvérisation d'insecticides sur la ville. Maladie infectieuse ? Bioterrorisme² ?

Un virus exotique provoque l'encéphalite

On incriminera d'abord le virus de l'encéphalite de Saint-Louis (ESL). Mais quelques semaines après la découverte des premiers cas, les spécialistes des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) établissent l'identité du coupable : le virus du Nil occidental (VNO), ou *West Nile virus*, un virus qui n'avait jamais été isolé auparavant en Amérique³. Cette année-là, 62 personnes ont été hospitalisées en raison d'une atteinte neurologique et, parmi celles-ci, sept sont décédées, dont un Canadien qui visitait New York. La majorité de ces cas ont été repérés à New York ou dans les environs. En 2000, on a signalé 21 cas dans trois états, dont deux décès, et, en 2001, 65 cas dans 10 états, dont neuf décès.

Le virus du Nil occidental a été repéré pour la première fois en 1937, dans une province de l'Ouganda située dans le bassin du Haut Nil, d'où il tire son nom. Il appartient à une famille de virus, les *Flaviviridae*, dont font partie notamment les virus de l'encéphalite de Saint-Louis et de l'encéphalite japonaise⁴. On les regroupe aussi sous l'appellation d'arbovirus (*arthropod borne virus*) parce qu'ils sont transmis par l'intermédiaire d'un insecte vecteur. Dans le cas du VNO, le cycle de transmission implique un réservoir animal, en l'occurrence les oiseaux (*encadré 1*), et un moustique vecteur (*figure 1* et *encadré 2*). L'être humain et le cheval sont considérés comme des hôtes acci-

M. Michel Couillard, Ph.D., est microbiologiste et coordonnateur du secteur Sérodiagnostic et virologie au Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec.

ENCADRÉ 1

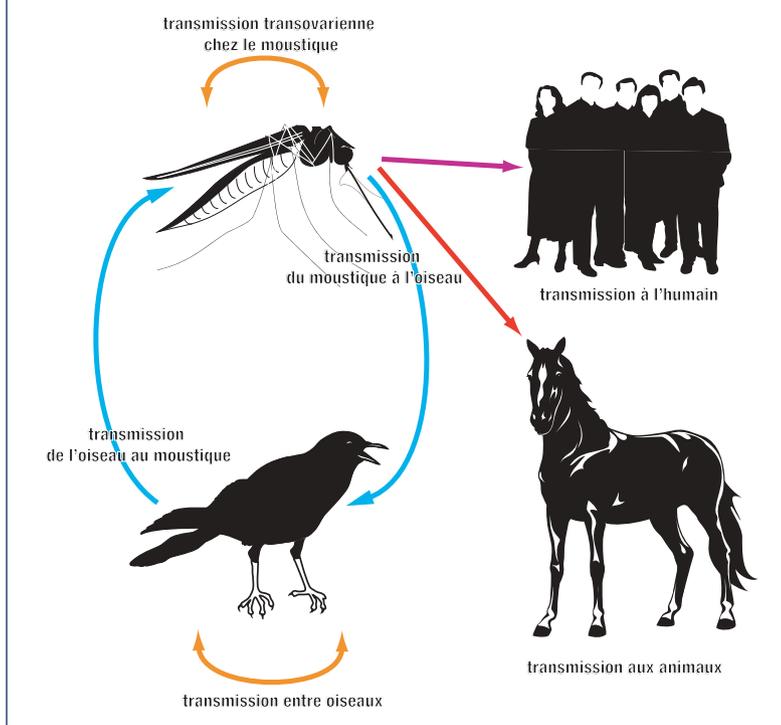
Le réservoir aviaire

La surveillance du VNO est facilitée par le fait qu'il s'agit d'un virus nouveau, dans un réservoir qui n'est pas immunocompétent. Depuis 1999, on a retrouvé le virus chez près d'une centaine d'espèces aviaires, qu'il s'agisse d'oiseaux sauvages, domestiques ou exotiques, comme ceux du zoo du Bronx. Fait encore plus remarquable, une famille d'oiseaux sauvages, celle des *Corvidæ*, dont font partie les corneilles (*Corvus brachyrhynchos*) et les geais bleus (*Cyanocitta cristata*), est particulièrement sensible à l'infection. La morbidité et la mortalité chez les corneilles est si importante que cette espèce est considérée comme une sentinelle pouvant alerter les autorités de l'arrivée du virus dans un territoire donné. Ce rôle est habituellement dévolu aux poulets pour d'autres infections à arbovirus, mais cette espèce s'est avérée moins « sensible » à l'infection que les corneilles. L'expérience des dernières années a montré que la détection de corneilles infectées par le virus précède la détection de cas chez les humains. À New York, on a même élaboré un indice basé sur le nombre de corneilles retrouvées mortes ou moribondes par mille carré. Ainsi, plus cet indice est élevé, plus grande est la probabilité de découvrir un cas humain à proximité. Depuis deux ans, on incite les Québécois à signaler les oiseaux morts en composant le numéro de téléphone de SOS Braconnage (1 800 463-2191). Les carcasses de corneilles récupérées sont nécropsées, et des échantillons de tissus sont soumis à la recherche de virus. Jusqu'à présent, aucun animal infecté par le VNO n'a été décelé au Québec.

dentels, car la réplication du virus y est beaucoup moins importante que chez les oiseaux⁷.

FIGURE 1

Cycle de transmission du virus du Nil occidental



Une infection généralement bénigne, mais parfois mortelle

La plupart des personnes infectées par le VNO ne présentent aucun symptôme^{8,9}. S'ils sont présents, les symptômes apparaissent après une période d'incubation qui dure approximativement six jours (de 3 à 15 jours) après piqûre par un moustique. L'infection est généralement légère et se manifeste par des céphalées et de la fièvre (> 38 °C), parfois accompagnées de fatigue et d'arthralgies qui disparaissent après quelques jours. Plus rarement, la maladie peut être grave (environ 1 cas sur 140)⁸. Les patients présentent alors un tableau de méningo-encéphalite. L'examen du liquide céphalorachidien révèle une pléiocytose de faible à modérée, une prédominance lymphocytaire ainsi qu'une protéinorachie élevée^{10,11}.

L'étude du dossier de 59 patients hospitalisés en 1999¹¹ révèle que les symptômes signalés le plus souvent sont la fièvre (90 %), la faiblesse musculaire (56 %), les nausées (53 %), les vomissements (51 %), les maux de tête (47 %), la confusion (46 %), la diarrhée (27 %), les éruptions cutanées (19 %), la toux (19 %), les raideurs à la nuque (19 %), les myalgies (17 %), les arthralgies (15 %), la photophobie (14 %) et les tremblements (12 %). Les manifestations cliniques notées se sont traduites par une encéphalite avec fortes douleurs musculaires (34 %, âge médian de 75 ans), une encéphalite sans faiblesse musculaire (29 %), une méningite aseptique (29 %) et un malaise moins important, caractérisé par de la fièvre et des maux de tête (8 %). Le taux de mortalité était de 12 %, avec un risque relatif (RR) de décès élevé (RR = 8,5) chez les personnes de 75 ans et plus. Des observations cliniques analogues ont été faites en Israël lors d'une épidémie survenue en 2000 ; on y a dénombré 417 cas confirmés¹², dont 35 décès (âge moyen de 79 ans¹³).

Une grande faiblesse musculaire diffuse chez une proportion non négligeable des patients hospitalisés est une caractéristique importante de l'infection. Ce symptôme n'avait pas été noté avant l'épidémie de New York. Dans les formes les plus graves, on peut aussi rencontrer des manifestations rappelant celles du syndrome de Guillain-Barré, soit la paralysie flasque dictant une ventilation de soutien et des signes de neuropathie axonale, constatés par examen électromyographique. Par contre, les examens de la tête, réalisés par tomographie axiale et imagerie par résonance magnétique, ne se sont pas révélés très utiles pour l'établissement d'un diagnostic¹¹.

Lors du diagnostic différentiel, on doit considérer les entérovirus circulant en période estivale. Ils touchent principalement les patients âgés de 16 ans et moins, qui présentent un tableau d'encéphalite ou de méningite aseptique. Il faudrait également effectuer un examen du liquide

Le cas échéant, les symptômes apparaissent après une période d'incubation qui dure approximativement six jours (de 3 à 15 jours) après piqûre par un moustique infecté.

REPÈRE

Les moustiques vecteurs

Les moustiques, connus aussi sous le nom de maringouins ou cousins, appartiennent à la famille des *Culicidæ*, de l'ordre des diptères. Cet ordre comporte trois autres familles d'insectes, dont les membres sont bien connus des pêcheurs et des amateurs de plein air : les *Ceratopogonidæ* (brûlots), les *Tabanidæ* (mouches à chevreuil, taon et « frappe-d'abord ») et les *Simulidæ* (mouches noires). Seuls les moustiques sont de vrais insectes piqueurs ; les autres mordent et déchirent la peau⁵ et ne sont pas impliqués dans la transmission du VNO. Au Québec, il existe une cinquantaine d'espèces différentes de moustiques. Les espèces *Culex pipiens* et *Culex restuans*, principaux vecteurs du VNO aux États-Unis, sont également présentes chez nous, mais d'autres espèces se nourrissant sur l'oiseau et l'humain peuvent aussi jouer un rôle dans la transmission. Ce sont les femelles qui piquent les animaux à l'aide d'une trompe buccale rigide perçant la peau. Le repas de sang permet la maturation des œufs. La reproduction a lieu dans les milieux aquatiques et les sols humides. La transmission du VNO s'établit lorsqu'un moustique non infecté prend son repas de sang sur un oiseau virémique avant de piquer à nouveau un autre oiseau non infecté. La répétition de cette situation dans une région donnée contribue à l'amplification du réservoir et augmente ainsi le risque qu'un moustique ayant au préalable piqué un oiseau infecté vienne achever son repas de sang chez un humain, un cheval ou un autre mammifère. Un moustique femelle peut transmettre le virus à sa descendance. De plus, des femelles adultes infectées de certaines espèces peuvent survivre pendant l'hiver et poursuivre le cycle de transmission la saison suivante⁶.

céphalorachidien (LCR) par culture virale ou par amplification génique (*polymerase chain reaction* [PCR], ou réaction d'amplification en chaîne). Par ailleurs, les cas d'encéphalite s'accompagnant de signes de comportement anormal, de difficultés d'élocution, d'hallucinations olfactives, d'épilepsie focale ou d'atteinte des lobes temporaux révélées par l'électro-encéphalogramme évoquent une infection par le virus *Herpes simplex*. Ici, également, l'examen du LCR par culture virale ou par PCR permettrait de confirmer le diagnostic. Enfin, chez les patients qui présentent une encéphalite avec des éruptions vésiculaires, il ne faut pas écarter le virus de la varicelle.

Il n'y a pas de traitement antiviral efficace contre le VNO, bien que la ribavirine ait suscité un certain intérêt lors des essais *in vitro*¹⁴. Les personnes ayant des manifestations neurologiques importantes doivent être hospitalisées dans des unités de soins intensifs et recevoir les traitements de soutien adaptés à leur état. L'équipe de soins chargée de traiter les cas graves doit également se préoccuper de la détérioration de la capacité respiratoire et prévenir les infections bactériennes secondaires.

Une équipe israélienne a signalé qu'après administration d'immunoglobulines, l'état neurologique d'une patiente atteinte de leucémie lymphoïde qui présentait des symptômes d'encéphalite au VNO s'est nettement amélioré¹⁵. Cette approche suscite un certain intérêt dans ce pays, puisqu'il s'agit d'une zone d'endémicité pour le VNO. C'est aussi ce qui explique la présence d'anticorps anti-VNO dans la préparation d'immunoglobulines commercialisée en Israël, alors que cet anticorps n'est pas contenu dans les pré-

parations américaines, du moins pour le moment.

La perspective de disposer d'un vaccin efficace, pouvant prévenir l'infection, semble réaliste. Actuellement, un laboratoire biotechnologique (Acambis-Oravax) est en train de mettre au point un vaccin atténué, tiré de la souche vaccinale du virus de la fièvre jaune ; dans ce vaccin, les protéines de l'enveloppe de ce virus ont été remplacées par celles du VNO. Une autre équipe veut proposer un vaccin d'ADN recombinant, portant la séquence des gènes des protéines de surface du VNO¹⁶. La question qui se pose dans le cas d'un vaccin est de savoir s'il existe un marché pour une infection généralement bénigne, dont l'incidence peut varier selon les années en fonction de facteurs environnementaux aléatoires.

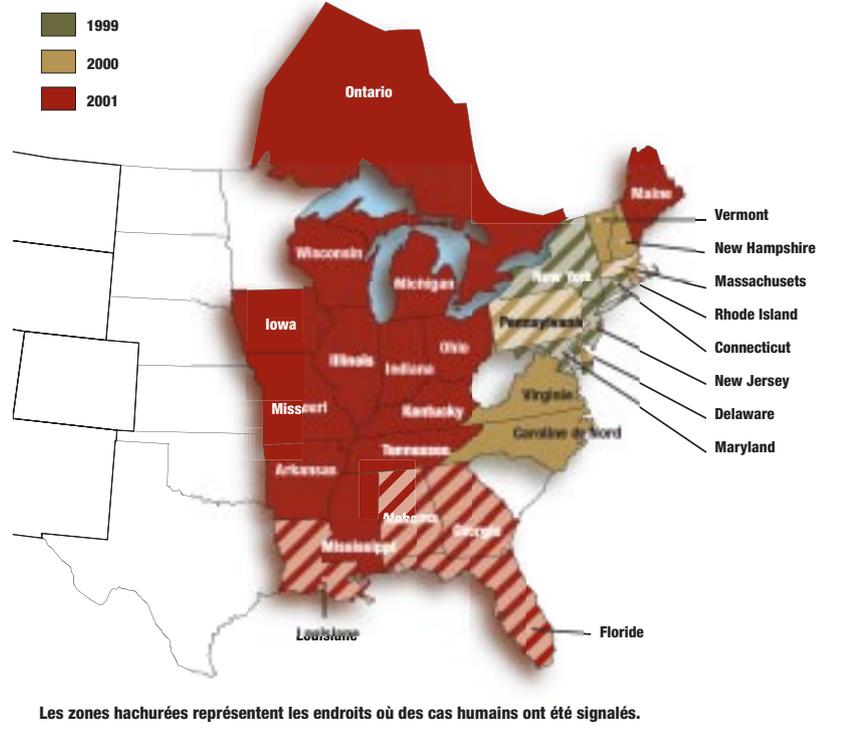
Personnes âgées, gare aux moustiques !

À la suite des épidémies de 1999 et 2000, on a mené des études séroépidémiologiques pour circonscrire l'épidémiologie de l'infection. Une étude sérologique, réalisée en octobre 1999 dans le quartier de Queens, qui a connu la plus forte incidence de cas d'encéphalite, a montré la présence d'anticorps chez 2,6 % des sujets âgés de cinq ans et plus. L'enquête a révélé que chez la majorité de ces personnes, l'infection avait été asymptomatique ou avait pris la forme d'une grippe. On a estimé que 21 % des sujets séropositifs ont souffert d'une maladie fébrile attribuable au VNO⁸. Moins de 10 % des personnes infectées ont eu des symptômes graves dictant l'hospitalisation.

Lors de l'épidémie de New York en 1999, la plupart des cas ont été signalés parmi les personnes de 50 ans et plus

FIGURE 2

Distribution du VNO en Amérique du Nord



(âge médian de 68 ans) ; seulement trois personnes étaient âgées de moins de 16 ans. La probabilité d'être infecté par le VNO est évidemment liée au fait de résider dans une région où le virus est présent. Bien que le risque d'avoir une encéphalite à la suite d'une piqûre par un moustique infecté soit faible, il reste néanmoins plus élevé chez les personnes âgées. Jusqu'à ce jour, on n'a pas pu documenter des cas de transmission de personne à personne.

Des éclosions d'infection au VNO surviennent sporadiquement en Afrique, au Moyen-Orient, en Asie et en Europe¹⁰. Les taux de séroprévalence dans les régions endémiques se situent entre 10 et 50 %. Avant 1999, le VNO n'avait jamais été décelé en Amérique. L'origine de l'épidémie est incertaine. Cependant, il a été démontré par des analyses de séquences d'ARN que le virus isolé à New York était presque identique à un virus isolé en 1998 chez une

oise, en Israël¹⁷. Pour expliquer l'origine de l'épidémie nord-américaine, on a avancé comme hypothèse l'introduction accidentelle sur le continent américain d'un oiseau infecté apporté par un voyageur, d'un oiseau migrateur qui aurait traversé l'Atlantique ou bien de moustiques infectés, passagers clandestins à bord d'avions transcontinentaux⁶.

Le Québec, zone à risque ?

Plusieurs espèces de moustiques infectés trouvées aux États-Unis sont également présentes au Québec. On y trouve aussi de nombreuses espèces d'oiseaux pouvant devenir des réservoirs du virus, comme les corneilles et les geais bleus. De nombreuses espèces d'oiseaux suivent des couloirs de migration qui passent au-dessus de régions où le virus a été découvert, sans compter que les oiseaux d'une même espèce, provenant de différentes régions, peuvent se retrouver dans une même zone d'hivernage. On ne connaît pas les facteurs précis favorisant la transmission, mais on sait cependant que la chaleur et l'humidité favorisent le développement des populations de moustiques. Le refroidissement du climat et les hivers froids expliquent l'incidence relativement faible de l'encéphalite virale au Québec, comparativement aux régions qui se trouvent plus au sud. Le problème que pose le virus du Nil, c'est qu'on ne connaît pas encore les conséquences de sa présence sur le réservoir aviaire, ni les conditions climatiques et les facteurs environnementaux qui pourraient en influencer la transmission. Dans les faits, toutefois, nous savons que le virus est à nos portes. En effet, en 2000, on a trouvé des carcasses d'oiseaux infectés dans des comtés de l'État de New York voisins de la Montérégie. Par ailleurs, l'alerte au virus *West Nile* a été donnée l'été dernier dans les régions de Windsor et de Toronto. Entre-temps, aux États-Unis,

Le risque d'avoir une encéphalite à la suite d'une piqûre par un moustique infecté est faible ; il reste néanmoins plus élevé chez les personnes âgées.

R E P È R E

le virus ne cesse de poursuivre son expansion (figure 2). Certains spécialistes prédisent qu'il atteindra la côte ouest cette année et qu'il pourra même atteindre le sud du continent.

Le Québec s'est rapidement doté d'outils pour surveiller l'entrée du VNO sur son territoire. Au printemps de 2000, on a formé un comité intersectoriel regroupant plusieurs ministères, des agences gouvernementales, des représentants d'universités et des experts en entomologie. Ce comité a été chargé d'élaborer un plan d'intervention visant à surveiller, à prévenir et à juguler l'infection due au VNO. Le plan, qui sera de nouveau mis en œuvre cette année, prévoit une surveillance étroite du virus chez les oiseaux et les humains. À ce propos, les médecins peuvent jouer un rôle important. En effet, les cliniciens qui voient des patients pouvant présenter des symptômes évoquant ceux de l'encéphalite virale devraient les suivre de près. On les encourage vivement à prélever un échantillon de sérum pendant la phase aiguë et un autre pendant la convalescence pour les soumettre à une recherche des anticorps dirigés contre le VNO. (Le Laboratoire de santé publique du Québec propose une épreuve sérologique à cette fin.) Si cette épreuve est positive, il faudrait effectuer d'autres tests par la suite pour confirmer la maladie, notamment la détection du virus dans le LCR prélevé au début de l'infection et qu'on aurait conservé au congélateur pour référence ultérieure.

En outre, la *Loi modifiant la Loi sur la protection de la santé publique*, adoptée en juin 2001, permet au gouvernement d'adopter le Plan d'intervention pour protéger la population en cas de risque réel de transmission du VNO. Cependant, la pulvérisation de produits pouvant tuer les larves et les moustiques adultes en vue de réduire ces populations suscite la controverse, en particulier au sein d'une

partie de la population et des groupes écologistes. Entre le laisser-faire et les pulvérisations aériennes comme celles qu'a connues la ville de New York, il faut envisager des approches préventives visant à sensibiliser le public, comme la pose de moustiquaires, la réduction des foyers de reproduction des moustiques autour des maisons (en supprimant ou en asséchant les bassins d'eau stagnante comme les réservoirs d'eau de pluie, les abreuvoirs d'oiseaux, les piscines non entretenues, les pneus et les jouets d'enfants), le port de vêtements clairs et l'usage de répulsifs en cas de risque d'infection.

On peut aussi considérer l'application ciblée de larvicides biologiques à base de Bti (*Bacillus thuringiensis subsp. israelensis*) si on sait que le virus est présent dans une région. L'utilisation d'insecticides chimiques ne saurait être envisagée qu'en dernier recours, « dans le cas où les autres mesures seraient jugées insuffisantes », en vertu de l'article 24.1 de la loi citée précédemment, s'il y avait risque d'épidémie.

LE VNO EST EN ÉMERGENCE en Amérique du Nord. Il est possible que son entrée au Québec passe inaperçue, malgré tous les efforts de surveillance. Cependant, la découverte du virus suscitera un intérêt médiatique important si on se fie à ce qui s'est passé aux États-Unis et en Ontario. Il est probable que le public s'en inquiétera, comme chaque fois qu'il fait face à un agent pathogène inconnu. Les médecins devront sans doute répondre à de nombreuses questions. Dans la pratique, cependant, même si dans la majorité des cas humains, s'il y en a, l'infection sera asymptomatique ou sans complications, chez les patients présentant une encéphalite ou une méningo-encéphalite, le médecin de famille devra envisager la possibilité qu'il puisse s'agir du VNO. De plus, même si le virus n'a pas encore été

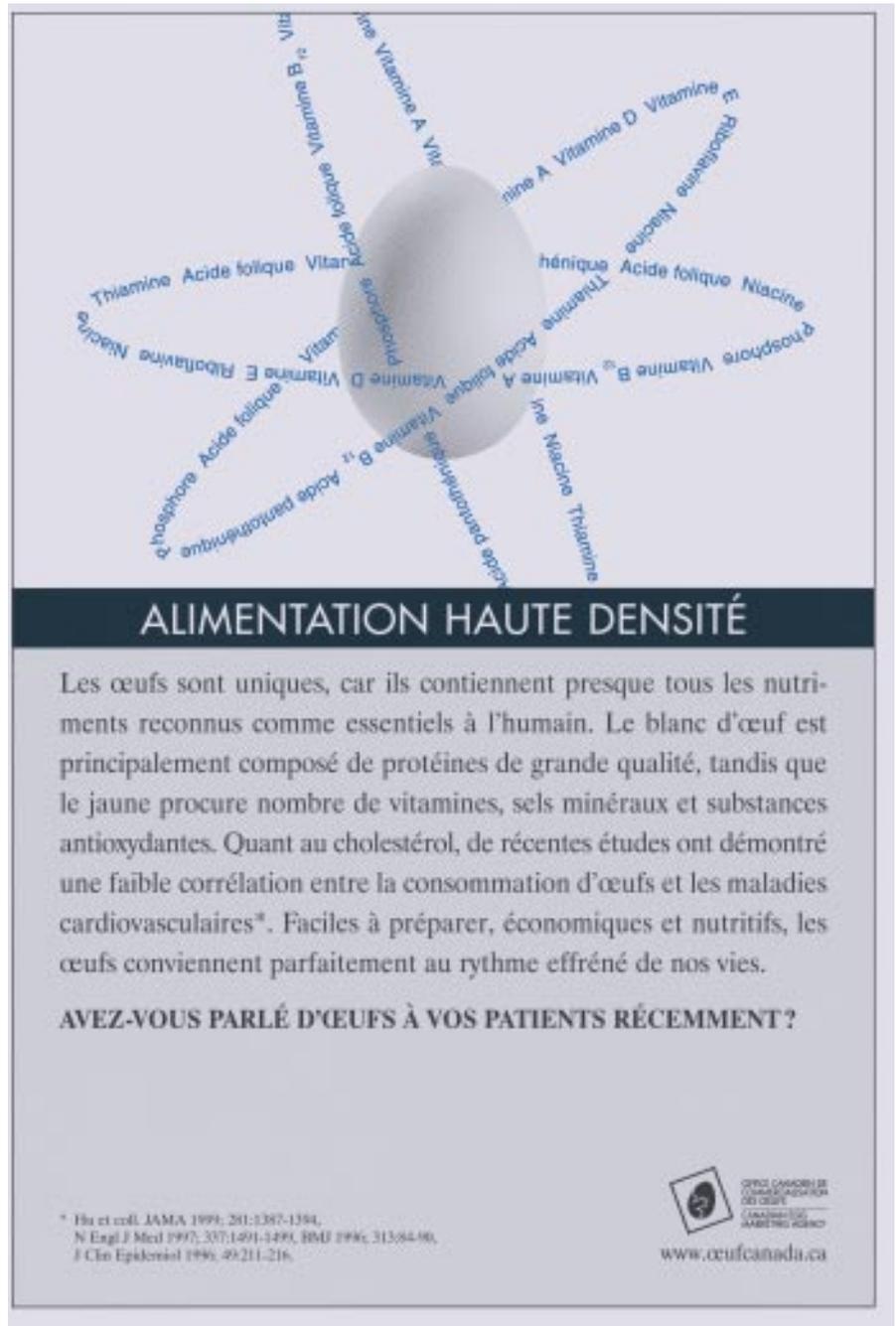
Les cliniciens qui voient des patients pouvant présenter des symptômes évoquant ceux de l'encéphalite virale devraient les suivre de près. On les encourage vivement à prélever un échantillon de sérum pendant la phase aiguë et un autre pendant la convalescence pour les soumettre à une recherche des anticorps dirigés contre le VNO. (Le Laboratoire de santé publique du Québec propose une épreuve sérologique à cette fin.)

Il faut envisager des approches préventives visant à sensibiliser le public, comme la pose de moustiquaires, la réduction des foyers de reproduction des moustiques autour des maisons, le port de vêtements clairs et l'usage de répulsifs en cas de risque d'infection.

retrouvé au Québec, il ne faut pas écarter la possibilité que cette infection ait pu être acquise lors d'un voyage dans une région touchée (régions de villégiature de nombreux Québécois). Si la nature des complications évoque une infection par le VNO, le prélèvement d'un échantillon de sérum pendant la phase aiguë, et d'un autre pendant la convalescence, pourrait permettre de préciser le diagnostic clinique tout en fournissant des données pertinentes en matière de santé publique. ☞

Bibliographie

1. Schoch-Spana M. A West Nile virus post-mortem. *Biodefense Quarterly* [série en direct] décembre 1999; 1 (3) : [16 écrans]; site URL : http://www.hopkins-biodefense.org/pages/news/quarter1_3.html
2. *Expect the unexpected: the West Nile virus wake up call*. Report of the Minority Staff, Senate Governmental Affairs Committee, 24 juillet 2000 : 36 pages (site : URL : http://www.senate.gov/~gov_affairs/wnvfinalreport.pdf)
3. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of West Nile-like viral encephalitis – New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48 : 845-9.
4. Petersen L, Roehrig JT. West Nile virus: a re-emerging global pathogen. *Emerg Infect Dis* 2001; 7 : 611-4.
5. Bourassa JP. *Le moustique : par solidarité écologique*. Montréal : Boréal, 2000.
6. Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2000; 6 : 319-28.
7. Burke DS, Monath TP. Flaviviruses. Dans : Knipe DM, Howley PM, réd. *Fields' Virology*. 4^e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins, 2001; 1 : 1043-125.
8. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001; 358 : 261-4.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Serosurveys for West Nile virus infection - New York and Connecticut counties, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50 : 37-9.
10. Hubalek Z, Halouzka J. West Nile fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999; 5 : 643-50.
11. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001; 344 : 1807-14.
12. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Bubinshtein



ALIMENTATION HAUTE DENSITÉ

Les œufs sont uniques, car ils contiennent presque tous les nutriments reconnus comme essentiels à l'humain. Le blanc d'œuf est principalement composé de protéines de grande qualité, tandis que le jaune procure nombre de vitamines, sels minéraux et substances antioxydantes. Quant au cholestérol, de récentes études ont démontré une faible corrélation entre la consommation d'œufs et les maladies cardiovasculaires*. Faciles à préparer, économiques et nutritifs, les œufs conviennent parfaitement au rythme effréné de nos vies.

AVEZ-VOUS PARLÉ D'ŒUFS À VOS PATIENTS RÉCEMMENT ?

* *The et coll. JAMA* 1999; 281:1387-1394, *N Engl J Med* 1997; 337:1491-1499, *BMJ* 1996; 313:644-60, *J Clin Epidemiol* 1996; 49:211-216.

www.œufcanada.ca

- E, et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7 : 675-78.
13. Weinberger M, Pitlik SD, Gandacu D, Lang R, Nassar F, Ben David D, et al. West Nile fever outbreak, Israel, 2000: epidemiologic aspects. *Emerg Infect Dis* 2001; 7 : 686-91.
14. Jordan I, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis* 2000; 182 : 1214-7.
15. Shimoni Z, Niven MJ, Pitlick S, Bulvik S. Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg Infect Dis* 2001; 7 : 759.
16. Davis BS, Chang GJ, Cropp B, Roehrig JT, Martin DA, Mitchell CJ, et al. West Nile virus recombinant DNA vaccine protects mouse and horse from virus challenge and expresses in vitro a noninfectious recombinant antigen that can be used in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Virol* 2001; 75 : 4040-7.
17. Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 1999; 286 : 2333-7.