

ANNEE: 2013

THESE N°:187

WEST NILE :  
EPIDEMIOLOGIE DIAGNOSTIC ET MESURES PREVENTIVES

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

*Mr. Imad Eddine SAHRI*

*Né le 23 juillet 1987*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES:** Poliomyélite like – Vec test – Encéphalite – Culex – West Nile.

JURY

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENTE &**

**RAPPORTEUR**

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Juge**

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا  
وقلبا خاشعا وشفاء من كل داء وسقم





17 JUIN 2013

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUSSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed AHALLAT  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

*PROFESSEURS :*

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie  
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

**Novembre 1983**

Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

### **Décembre 1984**

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil  
Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-physiologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

## **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

## **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

## **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSE KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. FERHATI Driss  
Pr. HASSOUNI Fadil  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
Pr. IBRAHIMY Wafaa  
Pr. MANSOURI Aziz  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. MOULINE Soumaya  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN AMAR Abdesselem  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. DERRAZ Said  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. NAZI M'barek\*  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAC Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENCHERIF My Zahid  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHAOUI Zineb  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. HAMMANI Lahcen  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufous  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. BENCHEKROUN Nabih  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL IDGHIRI Hassan

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUHOUCHE Rachida  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. CHELLAOUI Mounia  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. GOURINDA Hassan  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KARMANE Abdelouahed  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale

Pr. BENHARBIT Mohamed  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. KARIM Abdelouahed  
 Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. NIAMANE Radouane\*  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. AKJOUJ Said\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. ESSAMRI Wafaa  
 Pr. FELLAT Ibtiham  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina

Rhumatologie  
 Radiologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie

Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Anesthésier réanimation

Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid

Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique

Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-ptisiologie  
Microbiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Cardiologie  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. BELAIZI Mohamed\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie

Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Pédiatrique  
Cardiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### *PROFESSEURS*

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZA OUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biotechnologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*\*Enseignants Militaires*

***Mise à jour le 02/05/2013***



# *Dédicaces*





*A ALLAH*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*



*A*  
*FEU SA MAJESTE LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*  
*SA MAJESTE LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général  
des Forces Armées Royales.*

*Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.*

*A*  
*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE*  
*HERITIER*  
*MOULAYEL HASSAN*



*Que Dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de Médecine Interne.*

*Inspecteur en second du Service de Santé des F A R*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
AHMED MOUDEN :*

*Professeur de Traumatologie-Orthopédie*

*Médecin-chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction  
Mohammed V*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Général de Brigade  
ALI ABROUQ:*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées  
Royales.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
ABDELKRIM MAHMOUDI:*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HASSANE ISMAILI :*

*Professeur de Traumatologie-Orthopédie*

*Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HDA ABDELHAMID:*

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin-Lt-Colonel*

*ABDELAZIZ BOUSNANE :*

*Commandant le Groupement Formation et Instruction*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*



*A ceux qui me sont les plus chers*

*A ceux qui ont toujours cru en moi*

*A ceux qui m'ont toujours encouragé*

*✎ Je dédie cette thèse à ... ✎*

## *A Mon Père*

*Un grand homme, qui a toujours été un exemple  
pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me  
surpasser dans tout ce que je réalise, qui m'a transmis  
la rage  
de vaincre et la soif de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur  
de mes ambitions, celui qui m'a appris à devenir un  
homme, et à qui revient le mérite de tout ce  
que j'ai réussis dans ma vie.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie,  
pour tous les sacrifices et tout le mal que tu as  
supporté pour moi à chaque étape de ma vie,  
pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu  
que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le  
porterai fièrement et je te le dédie tout  
particulièrement.*

## *A Ma Mère*

### *الجنة تحت أقدام الأمهات*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez suffisante pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.*

*Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protéger. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.*



*A la mémoire de mes grands- parents*

*J'aurais bien voulu que vous soyez  
parmi nous en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous  
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

*Sans vous je ne suis rien.*

*Je vous dois tout.*

*A Mon frère :*

**ACHRAF**

*A travers ce travail je t'exprime tout  
mon amour et mon affection.*

*Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

*Je te remercie pour tout ce que tu es, et je te souhaite  
beaucoup de réussite dans tes études mais  
aussi dans tout le reste.*

*A Mon frère :*

**YOUSSEF**

*En témoignage de toute l'affection  
et des profonds sentiments fraternels  
que je te porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je te souhaite du bonheur et du succès  
dans toute votre vie.*

*A Mon petit Frère OMAR*

*L'artiste de la famille, et le frère idéal,  
je te remercie pour ta gentillesse et ta serviabilité, je te  
dédie ce travail avec mes vœux les plus sincères  
de succès et de réussite  
dans ta vie professionnelle et familiale  
Que dieu te réserve le meilleur avenir  
et beaucoup de bonheur.*



*Aux familles*

*SAHRI*

*HANBAL*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression  
de mon respect le plus profond et mon affection  
la plus sincère.*

*Avec tous mes vœux de bonheur et santé.*



*A mes chers amis*

*Mohammed Tyaro, Kasbi Oussama*

*Je vous dédie ce travail mes chers amis  
en témoignage de notre longue amitié  
et de tous les souvenirs que nous avons vécu ensemble.*

*Vous êtes l'exemple du vrai ami sur  
qui on peut compter.*

*Je vous souhaite une vie pleine de santé e  
t de bonheur.*



*A mes chers amis*

*Mohammed Tyaro, Kasbi Oussama*

*Je vous dédie ce travail mes chers amis  
en témoignage de notre longue amitié  
et de tous les souvenirs que nous avons vécu ensemble.*

*Vous êtes l'exemple du vrai ami sur  
qui on peut compter.*

*Je vous souhaite une vie pleine de santé  
et de bonheur.*

***A mon cher cousin : feu Essabahi Rachid***

*J'aurais bien voulu que vous soyez  
parmi nous en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous  
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

***A mon cousin : El Youbi Mohammed***

*Tu es à l'image du grand frère, Merci pour tout*

***A ma chère Hanae***

*Tu as été toujours présente pour moi,  
tu ma beaucoup aidé, tu ma soutenu,  
te connaître était et restera un grand cadeau, Merci*

*A mon professeur*  
*EL Hamzaoui Sakina*

*Nous vous remercions pour la gentillesse  
avec laquelle vous avez dirigé ce travail.*

*Vous nous avez accordé votre attention,  
et guidé de vos conseils pour réaliser ce travail, en nous  
consacrions avec beaucoup d'amabilité une partie  
de votre précieux temps.*

*Une personne extraordinaire, toujours présente,  
disponible et surtout sincère, préparer ce travail avec vous  
était un pur moment de joie, je ne vous remercierai jamais  
assez pour le temps que vous m'avez accordé .Merci*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma haute  
considération et de ma profonde reconnaissance.*

*A mes amis de Promotion :*

*Hakim Tawfiq, Belghiti Amine, Sehar Amine,  
Felix, Ayoub Chdddadi, Réda Ezzahrawi, Adil Elouardi,  
Mehdi Elgwatri, Zakaria Lahlafi, Mohammed EL  
Moumni, Ali Akjay, Mokhlis Anwar,  
Sahli Mohammed ;Tawfik Abdellaoui,  
Amine Maliki Alaoui, Abderrahim Kassou,  
Ihab Idrissi, Khalid Mezguidi,  
Chaibi zakaria, Tarik Bekkali, Yassine Erraachidi,  
Youssef Essaidi ,Saber Bassel , Hamza Chraibi,  
Mazdar Mohammed, Bourtal*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de santé et de bonheur*

*A mes amis (es)*

*Hanae Bouhdadi, Chreibi tarik, Chreibi oussama,  
Hicham eljiad,*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de santé et de bonheur*

*A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.*

*Que notre amitié demeure pour toujours.*

*A tous ceux qui m'ont aidé  
dans la réalisation de ce travail.*



# *Remerciements*





*A Notre Maître, Rapporteur et Président du Jury  
Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOUI  
Professeur agrégé en microbiologie  
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant  
de présider notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions très vivement  
de la bienveillance et de l'attention dont vous nous  
entourez.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression  
de notre profond respect et nos vifs remerciements.*

*A notre maître et Juge de Thèse  
Madame Le Professeur N. MESSAOUDI  
Professeur agrégé en Hématologie  
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec  
laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

*Nous sommes très honorés de votre présence parmi  
notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre  
vive gratitude et de nos respectueux sentiments.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse  
Madame le Professeur Saida TELAL  
Professeur agrégé en Biochimie  
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Nous sommes profondément reconnaissants de  
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce  
travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre  
gentillesse ainsi que votre compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre  
grande attention et notre profond respect.*

## PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>HISTORIQUE</b> .....	4
<b>ÉPIDEMIOLOGIE</b> .....	9
1. AGENT PATHOGENE.....	10
2.LIGNÉES DU WNV.....	14
3. CYCLE DE MULTIPLICATION.....	17
a. Transcription Et Réplication.....	17
b. Morphogenèse et libération des virions .....	18
c. Pouvoir pathogène .....	19
d. Pouvoir immunogène .....	21
4. RÉSERVOIR.....	24
a- Oiseaux .....	24
b-Autres espèces animales .....	28
5. LES VECTEURS .....	29
6. LES HOTES VERTEBRES DU VIRUS WEST NILE.....	42
7. CYCLE DE TRANSMISSION DU VIRUS WEST NILE .....	51
8. FACTEURS FAVORISANT L'ACTIVITÉ VIRALE.....	55
a- Période d'activité des vecteurs .....	55
b- Période non favorable aux vecteurs .....	57
9. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE .....	58

10. REPARTITION GEOGRAPHIQUE .....	59
a. Répartition spatiale et temporelle .....	59
b- Emergence en Europe .....	60
b- Emergence sur le continent nord-américain.....	62
c- Situation dans la zone néotropicale.....	62
d- Situation au Maroc .....	64
<b>PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>70</b>
<b>DIAGNOSTIC .....</b>	<b>74</b>
<b>A. EFFETS SUR LA SANTE HUMAINE.....</b>	<b>75</b>
1. Séroprévalence .....	75
2. Evolution de l'infection .....	75
3. Population à risque .....	78
4. Présentation clinique .....	81
4.1 Maladie aiguë .....	81
4.1.1 <i>Fièvre du Nil Occidental</i> .....	81
4.1.2 <i>Atteinte neurologique</i> .....	82
4.1.3 <i>Autres syndromes observés</i> .....	85
4.2 Séquelles et décès.....	88
<b>B. BIOLOGIE.....</b>	<b>89</b>
Biosécurité En Laboratoire .....	89
1. Isolement viral .....	89
2. Détection des anticorps .....	90

2- 1 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) .....	91
2-2 Test de neutralisation en plaque.....	91
2-3 Inhibition de l'hémagglutination (IH) .....	92
2-4 Immunofluorescence.....	92
3. Détection des antigènes.....	93
4. Techniques moléculaires.....	94
<b>TRAITEMENT</b> .....	96
<b>PREVENTION</b> .....	100
1. Mesures de prévention individuelle .....	101
1.1 Réduction des activités extérieures à l'aube et au crépuscule.....	102
1.2 Port de vêtements adéquats.....	103
1.3 Vêtements traités à la perméthrine .....	104
1.4 Application adéquate de chasse-moustiques .....	104
2. Mesures de prévention dans l'environnement.....	106
2.1 Étanchéité des portes, des fenêtres et des moustiquaires....	106
2.2 Espace péri-domestique : élimination des gîtes de développement larvaire .....	107
2.3 Insecticides domestiques.....	111
2.4 Mesures dans l'environnement : élimination des gîtes de reproduction larvaire par des aménagements physiques .....	112

2.5 Mesures dans l'environnement général : élimination des gîtes de reproduction larvaire par application de larvicides et d'adulticides.....	113
3. En résumé .....	115
<b>CONCLUSION</b> .....	116
<b>RESUMES</b> .....	119
<b>REFERENCES</b> .....	123

## LISTE DES FIGURES

**Figure1** : structure du Virus West Nile

**Figure2** : Organisation du génôme virale du virus West Nile

**Figure3** : l'arbre phylogénétique des 27 séquences nucléotidiques du VWN complets

**Figure4** : cycle de multiplication du WNV

**Figure 5** : Cinétique d'apparition des anticorps apres infection par le virus West Nile.

**Figure 6** : Trajets migratoires des oiseaux empruntant la voie Caraïbes d'après Rappole et al., 2000

**Figure7** : goéland argenté

**Figure 8** :Cycle gonotrophique d'un moustique femelle.

**Figure9** :Culex quinquefasciatus femelle

**Figure 10** : Culex nigripalpus

**Figure 11** : Aedes aegypti

**Figure 12** :Ochlerotatus taeniorhynchus

**Figure13** :Falco sparverius

**Figure 14**: Voies de migration des oiseaux entre Afrique, Europe et Asie

**Figure 15** : Arbre phylogénétique basé sur la séquence complète de différents virus West Nile. EQ= souches &quine, H=souche humaine, M=souche isolée sur moustique, B=souche isolée sur oiseau

**Fig. 16** : Cycle naturel du virus et de la transmission aux hôtes accidentels

**Figure 17** : représentation schématique de l'épidémiologie du virus West Nile

**Figure 18** : Carte mondiale avec les pays où le virus West Nile a été isolé colorés comme suivant

**Figure 19** : Principaux épisodes du VWN dans le monde. Légende : \* : cas équin, en gras : cas humains, en rouge : mortalité aviaire Autre : épidémies de fièvre ou mise en évidence sérologique.

**Figure 20** : Carte : Distribution du VWN en Europe Les points verts représentent les mises en évidence sérologiques ; les points orange : les cas équin et les points rouges : les cas humains.

**Figure 21** : Carte : Statut des pays d'Amérique du Nord, Centrale, d'Amérique du Sud et des Caraïbes (en 2004) En rouge : pays, états ou départements infectés. En gris : zones indemnes ou sans données de surveillance WN.

**Figure 22** : Localisation des différents foyers équin d'infection à virus West-Nile au Maroc

**Figure 23** : Évolution clinique, titrage de la virémie et cinétique des IgM dans le LCR lors d'une infection à WNV (adaptée de Solomon et al., 2003)

**Figure 24** : Répartition en pourcentage des cas de WNV selon les catégories cliniques et les groupes d'âge, États-Unis, 2002

**Figure 25** : Incidence des infections à WNV selon les catégories cliniques et les groupes d'âge, États-Unis, 2002

**Figure 26** : VecTest ®

**Figure 27** : Vaccin disponible pour les chevaux

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I** : Liste des espèces de moustiques trouvées infectées par le virus WN [96]

**Tableau II** : Espèces d'oiseaux sauvages chez lesquelles le virus West Nile a été mis en évidence en Europe [Angelini et al., 2012, Calistri et al., 2012, Hubalek, 2000, Monaco et al., 2012, Valiakos et al., 2011]

**Tabl. III**: Evolution du nombre de cas humains aux Etats-Unis depuis 1999

**Tableau IV** : Épisodes cliniques de l'infection à virus West-Nile au Maroc.

**Tableau V** : Pourcentage et causes d'immunodépression et de maladies concomitantes chez des personnes à risque pour le Virus du West Nile

**Tableau VI**: Fréquence en pourcentage des caractéristiques cliniques lors d'infections sévères dues au VWN entre 1996 et 2002, selon plusieurs auteurs

**Tableau VII** : Tests utilisés au Canada et aux États-Unis pour le diagnostic du WNV chez l'humain (modifié de Morshed, 2002)



# *Introduction*



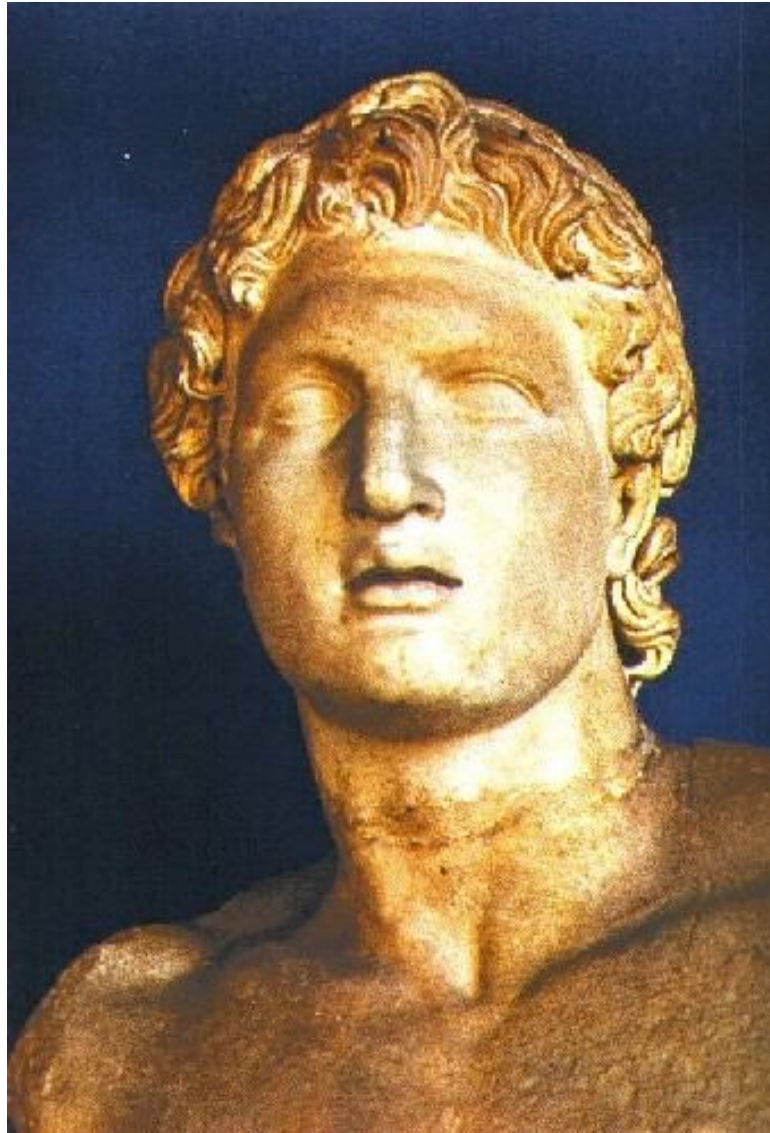
La fièvre du Nil Occidental ou West Nile (WN) est une maladie virale à réservoir aviaire transmise par des moustiques à de nombreuses espèces, en particulier aux équidés et à l'homme, chez qui elle provoque des troubles de gravité variable (absence de symptômes, syndrome grippal, encéphalites, méningo-encéphalites).

Décrite initialement en 1937, signalée de façon régulière en Afrique et en région méditerranéenne (Israël), la maladie a fait plusieurs victimes humaines en Roumanie en 1997 et a été diagnostiquée en 1998 au Maroc sur des chevaux. En 1999-2000, elle faisait une apparition dans l'Etat de New York et les régions avoisinantes.

En septembre 2000, cette maladie a été diagnostiquée sérologiquement et confirmée par PCR dans le département de l'Hérault en France sur deux chevaux euthanasiés en raison des troubles généraux et nerveux [1].

Jusqu'au jour d'aujourd'hui cette pathologie pose encore de nombreux problèmes :

- Diagnostique, du fait de l'absence de signes pathognomoniques
- Thérapeutique, vu l'absence de médicaments à visée curative
- Préventif, car le vaccin tarde à venir.
- L'objectif de notre travail est de déterminer l'épidémiologie de la fièvre du Nil occidental, maîtriser le diagnostic clinique et biologique et appliquer les mesures préventives adéquates



**Alexander le Grand**



# *Historique*



L'agent étiologique a été isolé pour la première fois chez une femme dans un état fébrile en Ouganda dans le district de West Nile en 1937 [2]. Longtemps cantonné aux régions chaudes de l'ancien monde, on le retrouve sur tous les continents : Afrique, Moyen-Orient, Europe, Asie, Océanie et depuis quelques années, dans le nouveau monde où il poursuit son extension [2]. Il a été observé sur le continent américain pour la première fois en 1999. Certains auteurs parlent de maladie émergente car le nombre et la fréquence des épisodes augmentent sensiblement depuis une vingtaine d'années. Transmise par des vecteurs, son apparition dépend des conditions climatiques ; elle est saisonnière sous les climats tempérés (été – automne) et peut survenir toute l'année sous les tropiques avec un risque accru pendant la saison des pluies, favorable au développement des moustiques.

Alexander le Grand est mort dans l'ancienne Mésopotamie, ville de Babylone, le 10 Juin, de l'année 323 avant J.-C. Sa mort survenue après une maladie fébrile de 2 semaines a fasciné les anciens savants et chercheurs contemporains médicaux, qui ont posé des diagnostics différents basés sur les rares informations cliniques enregistrées, quelques signes et symptômes. Ces retrodiagnostics ont inclus un empoisonnement, les maladies infectieuses ainsi que les maladies non infectieuses. A l'examen des comptes théoriques anciens et modernes, ils ont conclu que peut-être Alexander serait mort de l'encéphalite due au virus du Nil occidental.

➤ **Théorie du poison**

Seul quelques poisons peuvent provoquer de la fièvre, et seulement quelques-uns d'entre eux étaient disponibles dans le temps d'Alexander à l'exception des salicylates qui perturbent la régulation de la température, des alcaloïdes, qui interfèrent avec la transpiration et les mycotoxines de l'ergot de seigle qui produisent une sensation subjective de chaleur. Plutarque mentionne qu'Aristote a obtenu l'arsenic pour empoisonner Alexander. Mais les plantes, les mycotoxines et l'arsenic ne sont pas la cause de la mort d'Alexander puisque aucune d'entre elles ne peut causer l'état fébrile élevé et soutenu.

➤ **Théorie des infections**

La mort d'Alexandre a eu lieu en fin de printemps, sur son retour à Babylone du sous-continent indien. Les conditions environnementales étaient normales. Babylone, située sur l'Euphrate (90 km au sud de l'actuelle Bagdad), qui bordée à l'est par un marécage. Animaux, notamment les oiseaux, étaient abondants, et arthropodes étaient également susceptibles d'être présents. Les maladies endémiques dans la région de l'Irak actuel tel que la leishmaniose, la peste bubonique et les fièvres hémorragiques, n'étaient pas mentionnées par les chroniques de la mort d'Alexandre. Rajoutant qu'il n'a pas été rapporté de cas de maladies dans ses troupes, principalement les macédoniens et les recrues locales. Les descriptions de la maladie d'Alexander n'ont pas inclus des signes de maladies courantes par exemple : une éruption cutanée, un ictère, des vomissements, de la diarrhée ou la dysenterie, des hématuries, et des convulsions. Le paludisme, un diagnostic décrit par les auteurs précédents s'est produit en Mésopotamie, présent aujourd'hui dans le moyen orient. Quelques symptômes d'Alexander étaient compatibles avec le malaria. D'autres diagnostics ont été proposés à savoir : la fièvre typhoïde et ses complications ;

l'infection à *Schistosoma haematobium*. Lorsque les symptômes cliniques d'Alexandre ont été inscrits à GIDEON ((Global Infectious Diseases and Epidemiology Network (13), la grippe s'est classée à la 41,2% de probabilité sur la liste des diagnostics différentiels.

➤ **-Encéphalite et fièvre du Nil occidental**

La Fièvre du Nil occidental n'a pas été considérée par les auteurs précédents comme cause de la mort d'Alexandre, peut-être parce qu'elle n'est que récemment émergente dans le monde. Le Virus du Nil occidental (famille *Flaviviridae*, genre *Flavivirus*), est l'un des nombreux virus provoquant une encéphalite. L'infection se caractérise par de la fièvre, encéphalite ou méningo-encéphalite. Jusqu'au début des années 1990, le virus est en grande partie confiné à l'Afrique, l'Europe et l'Asie.

En 1941, une éclosion s'est produite à Tel-Aviv, sans décès signalé. Au cours des 60 prochaines années, sept foyers sont apparus en Israël et dans ses environs. En 1957, lors d'une épidémie dans un camp de l'armée, un seul cas d'encéphalite a été reconnu dans un groupe de 300 soldats. En 2000, le pays a connu une épidémie, avec un taux de létalité de 8,4%. En 1999, Le virus du Nil occidental a été introduit aux États-Unis, 4.156 cas d'infections humaines ont été confirmés au laboratoire (2000). L'âge moyen des cas mortels était de 72 ans, bien que l'atteinte neurologique peut survenir chez des personnes de tout âge. Aussi bien dans les formes fatales ou non fatales, la paralysie flasque apparaît chez les patients présentant une encéphalite.

L'infection au virus du Nil occidental chez les vertébrés s'est produite dans le Moyen-Orient depuis des siècles. Maintenant, le virus s'est étendu à de nouvelles régions du monde et à de nouvelles populations et l'infection causé de nouveaux signes et symptômes.

Lors de l'épidémie de l'an 2000 en Israël, l'encéphalite a eu lieu dans près de 59% des 417 cas humains. De 233 patients hospitalisés, plus 98% avaient de la fièvre soit un taux de létalité de 14 %, 46% des changements cognitifs, et 17% des douleurs abdominales ou des myalgies. Près de 18% sont devenus comateux. Des cas de paralysie aiguës ont été noté, comme aux États-Unis en 1999 et plus tard.

La cause exacte de la mort d'Alexandre le Grand a suscité beaucoup de spéculations pendant des siècles. Son décès par empoisonnement, assassinat ou des suites de maladies d'origines infectieuses ou non a été envisagé.

L'étude historique conclut que, probablement, le décès d'Alexandre le Grand est survenu suite à une encéphalite aggravée par des paralysies flasques, provoquée par le virus West Nile (ou virus du Nil occidental). Quelles sont les raisons qui ont conduit les auteurs vers cette conclusion ?

1. Les symptômes de la maladie d'Alexandre sont évocateurs de l'infection provoquée par le virus West Nile.

2. Un incident négligé par l'histoire est relaté par Plutarque. L'erratique comportement et la mort des nombreux corbeaux à Babylone (90 km plus au Sud de l'actuelle ville de Bagdad, en Irak) au printemps de l'année 323 av. JC, période à laquelle Alexandre revient à Babylone en provenance de l'Inde et est touché par la maladie qui provoque sa mort en 2 semaines, plus exactement le 10 juin 323 av. JC [3].



# *Épidémiologie*



## **1. AGENT PATHOGENE**

Le virus West Nile (VWN) appartient à la famille des Flaviviridae, genre flavivirus qui regroupe de nombreux virus classés en 8 complexes taxonomiques. Le VWN appartient au séro groupe du virus de l'encéphalite japonaise (EJ) [4]. Récemment, des virus proches ont été identifiés en Europe : le virus *Usutu* (USUV) ; rencontré jusque là en Afrique, a été isolé en Autriche, en Hongrie, en Allemagne, en Suisse, en Italie et en Espagne [5,6]. Un virus émergent, le virus *Bagaza* (BAGV), a été identifié en Espagne en 2010 [7]. Les flavivirus ont des propriétés antigéniques proches, en particulier ceux du complexe de l'EJ, ce qui cause des réactions sérologiques croisées fréquentes [4] entraînant des difficultés de diagnostic.

Le VWN est un virus à ARN à polarité positive, simple brin et enveloppé de 45 à 50 nm de diamètre (figure1). Le génome de VWN est petit (11 000 à 12 000 nucléotides) et comporte deux régions non codantes aux extrémités 3' et 5'. Il code pour 10 protéines dont 3 sont structurales (protéines C, M et E) et 7 sont non structurales «NS» [8]. L'enveloppe virale dérive de la membrane cellulaire de l'hôte et contient 2 glycoprotéines. Les protéines E associées aux protéines M permettent l'adhésion aux cellules, le tropisme tissulaire, la stimulation des cellules immunitaires et la réplication [9] (**figure 1**).

La nucléocapside est formée d'un génome à ARN monocaténaire de polarité positive d'environ 11 Kb qui est constitué de deux extrémités non codantes entourant une longue phase de lecture ouverte codant pour les protéines

structurales et non structurales du virus [10] les régions 5' et 3' non codantes sont constituées respectivement de 100 et 600 nucléotides. Elles sont riches en structures secondaires avec succession de boucles et de séquences bi-caténares importantes dans la réplication et la transcription virales. L'extrémité 5' possède une coiffe méthylée [11]; La région codante est formée par un seul cadre de lecture ouvert (ORF) codant pour une seule protéine qui grâce à des protéases cellulaires et une protéase virale, donne naissance à 3 protéines de structure (C, prM et E) localisées dans la partie N-terminale et 7 protéines non structurales(NS1, NS2, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) dans la partie C-terminale [12] (**figure 2**).

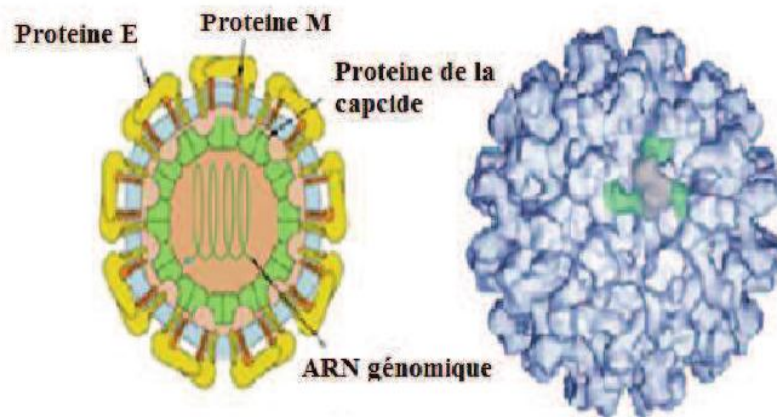


Figure 1. Structure du virus West Nile [Zhang et al., 2003]

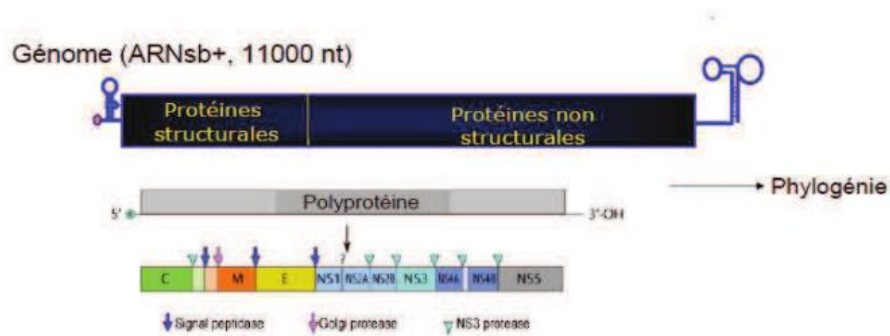


Figure 2. Organisation du génome viral du virus West Nile [Lecollinet, 2011].

Les protéines structurales comprennent une protéine de capsid (C) qui entoure l'ARN viral en le protégeant, une protéine pré-membranaire (prM) qui bloque la fusion virale prématurée, et une protéine d'enveloppe (E) qui sert d'intermédiaire à l'attachement viral, la fusion membranaire, et l'assemblage des virions [13].

La protéine C de la capsid est une protéine basique de 13kda riche en résidus arginine et lysine [14]. Elle joue un rôle important dans l'encapsulation de l'ARN viral et dans l'apoptose cellulaire. Elle possède deux domaines hydrophobes assurant son ancrage aux membranes cellulaires, l'un au niveau de son extrémité C-terminale et l'autre dans sa partie centrale [15].

La protéine prM est le précurseur de la protéine M ; elle existe sous forme glycosylée avec trois sites de N-glycosylation dans la partie N-terminale [10]. Elle est clivée au cours de la maturation, dans la vésicule de l'appareil de golgi, donnant naissance à une protéine M non glycosylée de 8 kda possédant six ponts disulfure [14]. Cette protéine est par la suite fixée à l'enveloppe virale par sa partie C-terminale hydrophobe.

La protéine d'enveloppe E est une protéine majeure de surface. Elle a une taille de 50 kda et elle existe toujours sous forme glycosylée. C'est la principale protéine à la surface du virion. Elle est impliquée dans la reconnaissance du récepteur au niveau de la cellule hôte et la fusion à la membrane plasmique et l'assemblage viral [16]. C'est une protéine hautement glycosylée et sa glycosylation est un facteur déterminant dans la neuroinvasion du VWN [17].

Les protéines non structurales assurent des fonctions enzymatiques indispensables à la réplication virale. La protéine NS1 est une glycoprotéine de 50 kda trouvée à la surface des cellules infectées [18]. Elle est synthétisée, au niveau du réticulum plasmique en même temps que la protéine E. la fonction de la forme extracellulaire de NS1 n'est pas connue. En revanche, elle est hautement immunigène [19]. Elle comporte des déterminants antigéniques entraînant la formation d'anticorps détectés par la réaction du complément [14].

La protéine NS2a et NS2b ont respectivement une taille d'environ 21 et 15 kda. La protéine NS2b joue un rôle important dans le clivage protéolytique [14]. La protéine NS2a est impliquée dans l'assemblage des particules virales [20]. Elle est localisée dans les sites de réplication et interagit avec NS3 et NS5, ainsi qu'avec la région 3' codante [21].

La protéine NS3 est une protéine multifonctionnelle conservée de 70 kda connue sous le nom de protéase virale. Toutefois, cette région ne serait une protéase active que sous la forme d'un complexe stable avec NS2b qui joue le rôle de cofacteur ; elle possède trois activités enzymatiques : protéase, ARN hélicase et NTPase ( nucléoside triphosphate phosphohydrolase) [22].

Les protéines NS4a et NS4b ont respectivement 15 et 29 et font partie intégrante de la membrane du réticulum endoplasmique [14]. La protéine NS4a a été localisée au sein des complexes de réplication, ce qui suppose un rôle dans la réplication de l'ARN [21].

La protéine NS5 est une protéine de 100 kDa pourvue d'une activité ARN polymérase ARN dépendante. Elle s'associe à la protéine NS3 pour former le complexe de la réplicase virale regroupant ainsi les activités enzymatiques de la NTPase (nucleoside-triphosphatase), de l'hélice et de la polymérase [11]; Récemment, le rôle de la NS5 dans la suppression de la réponse innée de l'hôte a été démontré pour une souche hautement virulente du VWN, la souche NY99 (New York 1999) [23].

## **2. LIGNÉES DU WNV**

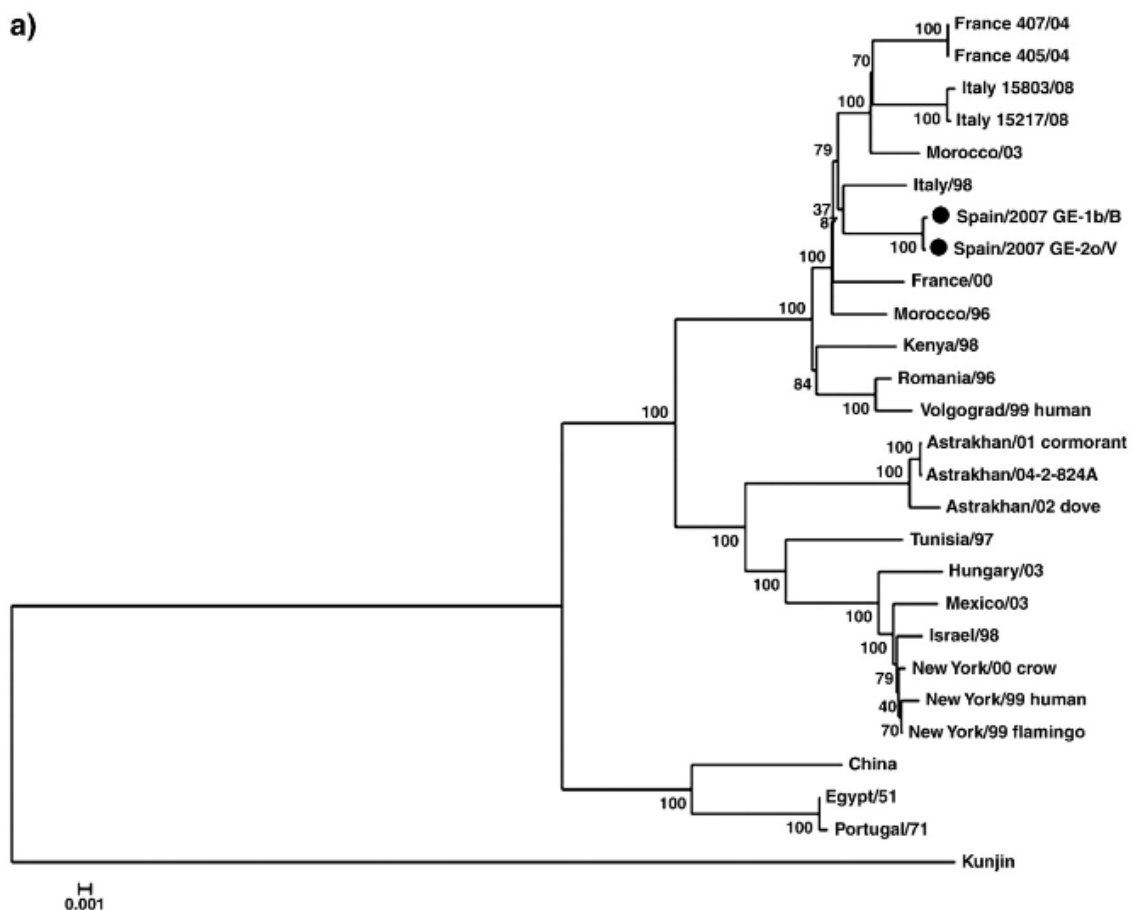
L'analyse phylogénétique des différentes souches de VWN à travers le monde a démontré l'existence de deux lignées différentes du virus (**figure 3**).

Les virus de la lignée I ont une distribution mondiale. Ils sont présents de l'ouest au centre-est de l'Afrique, en Europe de l'Est, en Asie, en Australie (virus Kunjin) et récemment en Amérique du Nord [11]. Les virus de la lignée I sont subdivisés en neuf sous-types : 1, 2a, 2b, 2c, 3, 4, 5, Kunv et India. Les virus des sous-types 1, 2a et 2b ont respectivement 78 %, 72 % et 96 % de parenté génétique entre eux.

La souche américaine (NY99) responsable de la maladie chez les humains, les oiseaux et les chevaux aux États-Unis depuis 1999 est très proche génétiquement de la souche (Israël 1998) isolée en Israël de 1997 à 2000. Elles

font toutes les deux partie du sous-type 2a [24]. Leur parenté génétique suggère que la souche NY99 a été importée aux États-Unis à partir du Moyen Orient. De plus, toutes les souches isolées aux États-Unis ont une très forte homogénéité génétique suggérant qu'une souche unique a été introduite en 1999 et qu'elle aurait subi peu de modifications par la suite [25].

La seconde lignée (II) semble s'être maintenue dans des foyers enzootiques en Afrique et aucun de ses représentants n'aurait encore été associé à des cas d'encéphalite chez l'humain [24].





### **3. CYCLE DE MULTIPLICATION**

Le cycle de multiplication viral débute par l'attachement de la particule virale à son récepteur spécifique grâce à la protéine E. Après sa fixation à la membrane cytoplasmique, le virus pénètre dans la cellule par endocytose. A l'intérieur de la vacuole d'endocytose, une baisse de pH entraîne une organisation en trimères de protéine E. Ce changement de conformation entraîne la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane de l'endosome libérant ainsi la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule hôte. Après dégradation de la capsid, le génome viral libéré est utilisé pour la réplication et la transcription.

#### **a. Transcription Et Réplication**

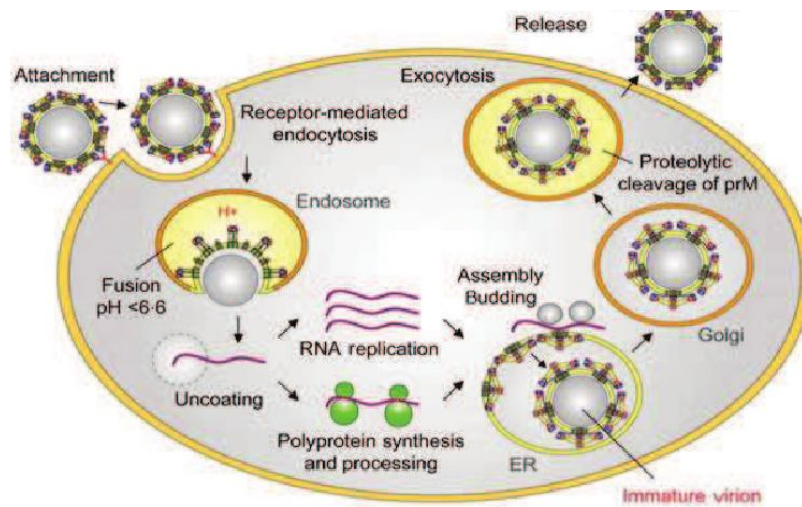
L'ARN génomique, de polarité positive, joue le rôle de l'ARN messager. Il est directement traduit en une polyprotéine unique clivée par la suite pour donner les différentes protéines virales. Les protéines M( protéine de membrane), E(enveloppe) et NS1(glycoprotéine) sont synthétisées dans les vésicules du réticulum endoplasmique par clivage de polyprotéine grâce au signal peptidase. Les protéines NS3 et NS5 sont produites dans le cytoplasme cellulaire. Enfin, le reste des protéines virales sont synthétisées au niveau transmembranaire.

Après transcription, le génome viral est utilisé. Pour la synthèse de brins complémentaires de polarité négative jouant le rôle de matrice pour la réplication virale. Les nouvelles molécules de l'ARN synthétisées s'accumulent dans la cellule infectée. Elles vont soit s'associer à des polyribosomes, soit servir de matrice pour la synthèse de nouvelles copies d'ARN négatif, elles même à l'origine de nouveaux complexes de réplication.

## **b. Morphogenèse et libération des virions**

Cette étape débute dans les citernes du réticulum endoplasmique et se termine au niveau des vésicules de l'appareil de Golgi (**figure 4**) où se fait l'accumulation dans nouveaux virions formés. Dans un premier temps, on assiste à la synthèse et à la maturation des protéines protéine M, protéine Net protéine NS1 ; ces protéines se retrouvent ancrées sur le côté interne de la membrane du réticulum endoplasmique par l'intermédiaire de leur extrémité C terminale. Ces protéines sont par la suite clivées par les protéases cellulaires ce qui leur permet d'acquérir leur conformation native avec formation de ponts disulfures et dimérisation de la protéine E. les sous unités protéiques C, nouvellement synthétisées, se réunissent entre elles pour constituer des capsides vides qui seront pénétrées chacune par une copie du génome viral donnant naissance aux nucléocapsides.

Chaque nucléocapside interagit avec les protéines prM et E, il en résulte par la suite une formation de particules virales immatures qui vont bourgeonner et s'accumuler dans la lumière du réticulum endoplasmique lui donnant un aspect gonflé. Ces particules immatures migrent par la suite dans les vésicules de l'appareil de Golgi où elles vont acquérir leur maturation par clivage de la protéine prM. Les nouveaux virions ainsi formés sont par la suite libérés par exocytose dans le milieu extracellulaire [27].



**Figure 4:** cycle de multiplication du WNV

### c. Pouvoir pathogène

Les mammifères contractent principalement la Fièvre du West Nile par l'intermédiaire des piqûres de moustiques. Les mammifères carnivores et les reptiles peuvent aussi être contaminés par la nourriture. La majorité des espèces non aviaires sont des hôtes finaux. Certaines espèces d'écureuils, de tamias, de chats, de lapins, d'alligators et de grenouilles peuvent développer des titres viraux plus élevés. Quelques-unes d'entre elles peuvent aussi évacuer le virus via leurs excréments, leurs sécrétions orales et leurs urines, et entraîner une propagation horizontale de la maladie.

En général, les souches virales appartenant au lignage 1 sont considérées comme plus virulentes que celles du lignage 2. Cependant, les expériences animales ont démontré que les phénotypes hautement ou faiblement neuro-invasifs existent dans les deux lignages [28], ces virus de lignage 2 ont été

associés à plusieurs dizaines de cas d'infections neuroinvasives chez le cheval ou l'Homme en Afrique du sud en 2007-2008 [30] et en Hongrie en 2008 [31].

Les mutations responsables de la virulence chez les virus de lignage 2 ont été déjà décrites chez les virus de lignage 1 tels que substitution qui touche la protéine NS3 au niveau de l'acide aminé de la position 249 par la proline [32-33]. Aussi la glycosylation au niveau de la protéine E constitue un facteur important dans la détermination de pathogénicité [34]. La majorité des souches du VWN responsables d'épidémies graves sont glycosylées en position 154-156. Le tropisme du VWN est relativement diversifié, ce qui lui permet de se répliquer dans plusieurs tissus humains et animaux et de provoquer l'apparition de divers signes cliniques [35]. Chez les chevaux, et contrairement aux oiseaux, le VWN a un tropisme exclusif pour le système nerveux central ; aucun antigène n'est détecté dans le système nerveux périphérique, ni dans d'autres tissus. Les antigènes viraux sont présents en faibles quantités dans le tissu cérébral alors que les lésions inflammatoires sont importantes. Un faible nombre de virions peut être suffisant pour stimuler une réponse immunitaire par un mécanisme immunopathologique. Enfin, les mécanismes de pénétration du virus dans le SNC et la physiopathologie de l'encéphalite restent peu connus. Il est probable qu'une réplication virale se produise au niveau de la peau et des nœuds lymphatiques régionaux, suite à la piqûre infectante. Durant la phase virémique, on suppose que le virus envahit le neuro-épithélium olfactif. Il infecte ensuite les neurones olfactifs par un transport axonal rétrograde. Une fois dans le SNC, il peut se disséminer rapidement dans tout le neuropile (zone de la substance grise occupée par des prolongements divers (dendrites, collatérales axonales, articulations synaptiques)) et se répliquer dans des zones particulières du SNC. Des analyses histopathologiques d'encéphales de chevaux malades ont montré

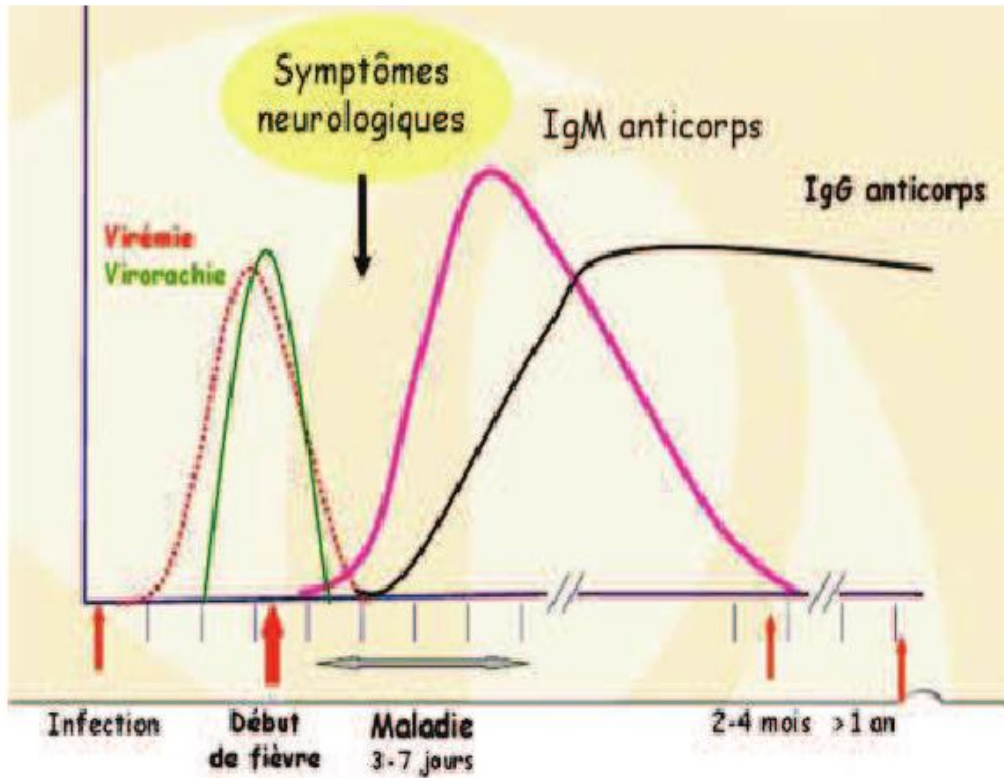
une dégénérescence des cellules infectées du SNC et une nécrose avec une inflammation diffuse [36].

La plupart des infections au VWN sont non mortelles et sont éliminées par le système immunitaire de l'hôte. Cependant, le virus peut persister chez certains hôtes vertébrés [37-38]. Cette propriété dépend de sa capacité à infecter les cellules cibles et à échapper à la reconnaissance du système immunitaire.

#### **d. Pouvoir immunogène**

L'immunité humorale est essentielle pour la protection contre le VWN. En effet. Les immunoglobulines M(IgM) limitent la dissémination virale chez l'hôte vertébré. Elles sont détectées 2 à 8 jours après l'apparition des signes cliniques, soit environ 2 semaines après l'infection. Leur concentration sérique diminue au bout de quelques semaines à quelques mois. Elles sont généralement détectables 2 à 4 mois après le début de l'infection mais peuvent persister plus longtemps [39].

Les immunoglobulines G (IgG) apparaissent quelques jours après les IgM, généralement 12 à 14 jours après l'infection. Leur ascension est lente, atteignant un maximum au 21<sup>ème</sup> jour et persistant durant toute la vie [40-41]. Ces anticorps induisent une immunité protectrice à long terme (figure5). En cas d'atteinte neurologique, les IgM et IgG sont détectables précocement au niveau du liquide céphalo-rachidien dès les premiers jours des signes neurologiques ; leur présence est secondaire à une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (l'intérieur des enveloppes constituant les méninges) ; cette synthèse est brève [41] (**figure 5**).



**Figure 5 :** Cinétique d'apparition des anticorps après infection par le virus West Nile.[42]

Une étude réalisée en 2006 précise les modalités de la réponse contre VWN chez des chevaux infectés naturellement, en mesurant la réponse en anticorps durant une infection naturelle et en précisant les épitopes contre lesquels est dirigée cette réponse [43]. Chez la souris un épitope majeur T332 localisé sur la surface latérale du domaine III de la protéine E du VWN qui joue un rôle majeur dans la réponse neutralisante [44-45]. Chez le cheval, cet épitope joue un rôle important dans la réponse immunitaire. Ainsi, la réponse en anticorps présente aussi bien sur le domaine DIII de la protéine E que sur d'autres protéines.

En ce qui concerne la réponse immunitaire à médiation humorale suite à l'infection par un virus à lignage 1 ou à lignage 2, il a été démontré, par des inoculations expérimentales, qu'il n'y a pas de différence entre une infection par un virus lignage 1 ou de lignage 2, puisque les sérums d'animaux infectés présentent une activité neutralisante comparable lors d'infection par l'un ou l'autre lignage [46].

Des réactions croisées entre les anticorps dirigés contre le VWN et d'autres flavivirus tel que le virus Usutu, le virus de l'encéphalite de St Louis ou le virus de l'encéphalite japonaise sont fréquentes, et peuvent être responsables de réactions sérologiques faussement positives attribuées au VWN [36]. L'interprétation des résultats sérologiques peut être délicate lors de l'utilisation d'une technique ELISA. Des tests de confirmation avec méthodes de références telles que la séroneutralisation des plages de lyse sont nécessaires, particulièrement en zone de circulation de plusieurs Flavivirus.

## **4. RÉSERVOIR**

Des expériences ont été menées pour déterminer la susceptibilité des différents hôtes potentiels au virus du Nil occidental. La pathogénie du virus chez l'hôte et le degré de la réponse virémique ont été étudiés pour déterminer sa capacité à infecter les vecteurs. De plus, les auteurs ont essayé de déterminer si l'animal infecté pouvait agir en tant que réservoir du virus ou demeurait un hôte accidentel.

### **a- Oiseaux**

Les oiseaux sauvages sont les réservoirs naturels du VWN, lequel aurait infecté plus de 150 espèces en Amérique du Nord [47]. La plupart des oiseaux infectés survivent à l'infection et développent une immunité permanente. Cependant, en Amérique du Nord, certaines espèces sont particulièrement sensibles aux effets du WNV, en particulier les oiseaux de la famille des *Corvidae* notamment les corneilles et les geais bleus [48-11].

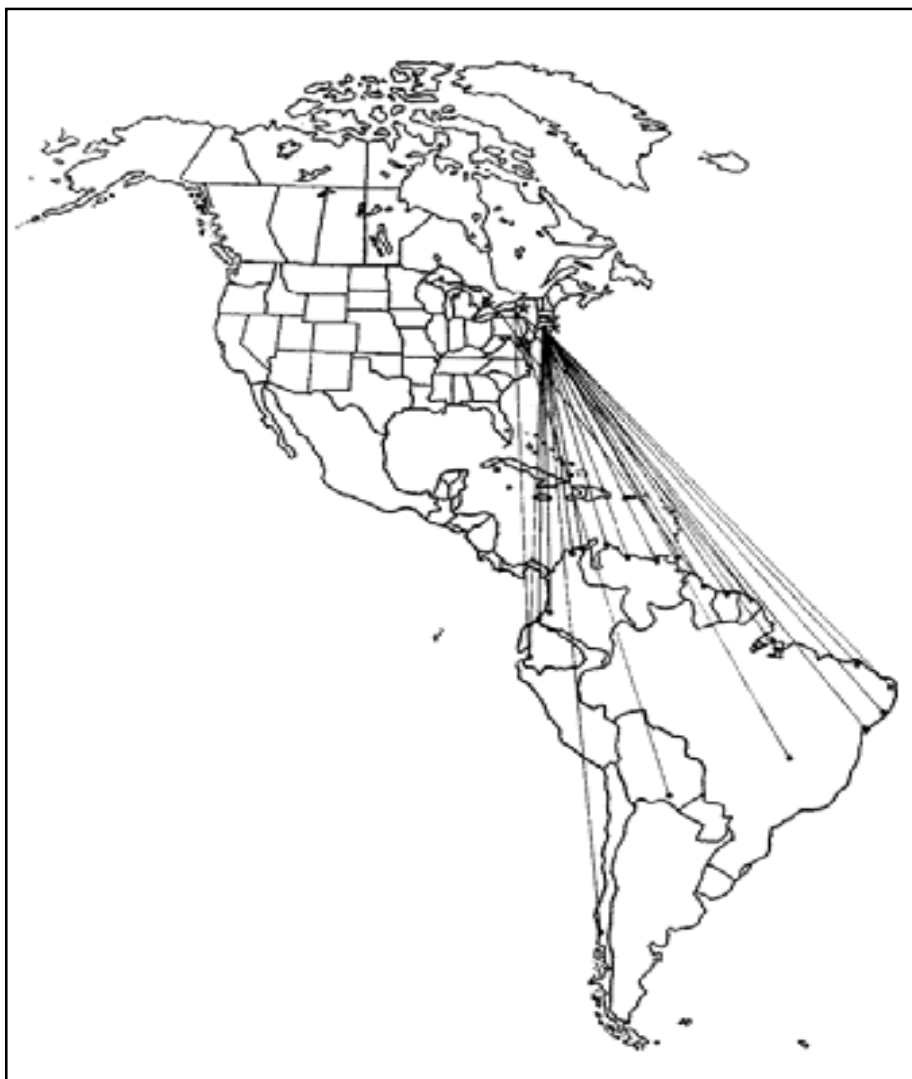
Aux États-Unis, la compétence en tant que réservoir a été évaluée chez 25 espèces d'oiseaux de 17 familles par le titrage de leur virémie [49]. Leurs observations permettent de dire que les oiseaux de l'ordre des passériformes sont généralement des réservoirs compétents pour la transmission non seulement du VWN mais aussi d'autres flavivirus tels que le virus de l'encéphalite de Saint-Louis (ESL) et le virus de l'encéphalite japonaise. Les poulets adultes et les pigeons sont incompétents pour la transmission du VWN. Ces auteurs affirment que les oiseaux des ordres des passériformes (corvidés, moineau domestique, roselin familier), des charadriiformes (pluvier kildir) et au moins

deux espèces de rapaces (crécerelle d'Amérique et grand duc d'Amérique) sont plus compétents que les autres ordres évalués que sont les ansériformes (bernache du Canada, canard colvert), les columbiformes (tourterelle triste), les galliformes (colin de virginie), les gruiformes (foulque d'Amérique), les piciformes (pic flamboyant) et les psittaciformes. Dans leur étude expérimentale, Komar *et al.* (2003) [49] ont observé que 17 espèces d'oiseaux sur les 25 testés, n'ont montré aucun signe clinique ni de cas de mortalité, ce qui peut suggérer que la mortalité chez ces oiseaux soit faible.

Une virémie de 1 à 4 jours a été documentée chez les oiseaux lors d'une infection expérimentale [49-50]. Les signes cliniques observés lors de ce type d'infection sont une léthargie générale, des plumes ébouriffées, une posture anormale, une incapacité à tenir la tête droite et de l'ataxie [49]. Dans les 24 heures suivant le début des signes cliniques, survient la mort de l'oiseau ou s'installe une immunité à vie [51].

Des prélèvements faits dans le cloaque et dans la cavité buccale ont permis d'isoler le virus dans les fèces chez 59 % des sujets (durée d'excrétion de 1 à 9 jours; pic du titre viral au 4 jour postinoculation) et dans la cavité buccale chez 69 % des oiseaux ou sujets (durée d'excrétion de 1 à 19 jours). Mais cette observation pose des questions quant aux possibilités de transmission du virus par contact direct ou indirect avec un oiseau [49].

Les oiseaux migrateurs parcourent des centaines voire des milliers de kilomètres en quelques jours. Leur rôle dans l'introduction et la dissémination du virus est couramment admis par la communauté scientifique [52] et récemment confirmé par les travaux de modélisation de Peterson et al., 2003 [53]. Les oiseaux suivent des axes précis : sur le continent américain par exemple, trois axes sont connus : l'axe Atlantique, l'axe circumgolfigue (ou la voie du Mississippi) et l'axe Caraïbes (figure 6) où, à l'automne, les oiseaux qui viennent du Nord - Est des USA et du Canada, font escale dans la région Caraïbes pour y nicher et rejoindre ensuite l'Amérique du Sud, avant de repartir au printemps suivant vers le Nord. Des espèces autochtones peuvent servir de relais pour l'amplification virale en l'absence des oiseaux migrateurs, mais l'identification des réservoirs est difficile. Plus de 150 espèces ont été trouvées infecté par le virus aux EtatsUnis depuis 1999 [54]. Un réservoir doit être capable de développer, après s'être infecté par un vecteur, une virémie suffisamment longue et forte pour permettre l'infection d'un autre vecteur.



**Figure 6 :** *Trajets migratoires des oiseaux empruntant la voie  
Caraïbes d'après Rappole et al., 2000*

## **b-Autres espèces animales**

Un nombre élevé d'espèces de mammifères sont susceptibles aux infections naturelles et expérimentales causées par le VWN, mais la maladie naturellement acquise a été démontrée chez l'humain et le cheval. De plus, des chats, des lapins, des mouffettes, des écureuils, des tamias rayés (suisses), des chauves-souris, des rennes, des chiens et un loup ont été trouvés naturellement infectés [11].

Les équidés semblent les plus affectés après les oiseaux. Les signes cliniques observés sont la fièvre, l'ataxie, la faiblesse, les tremblements musculaires, l'anorexie et dans les cas graves, une paralysie partielle, un décubitus suivi de convulsions et de la mort de l'animal [49]. Une étude expérimentale faite par Bunning *et al.* (2002) [10] a permis de mieux comprendre le rôle des chevaux dans la transmission du virus. Les auteurs ont infecté douze chevaux avec le WNV par la piqûre d'un moustique (*Aedes albopictus*). Les chevaux ont développé une virémie faible et de courte durée qui n'a pas permis d'infecter d'autres moustiques sains. Les auteurs ont conclu que les chevaux infectés ne pouvaient pas servir d'hôtes amplificateurs du WNV dans la nature.

Récemment, une infection mortelle chez un mouton a été décrite. L'ovine de deux ans présentait des tremblements musculaires et une incapacité à se tenir debout. Un test PCR sur un échantillon de cerveau a été positif, suggérant le fait que l'infection par le VWN soit responsable des manifestations cliniques observées. Un phoque de douze ans est mort de cette infection à l'aquarium du New Jersey le 22 septembre 2002. C'est le premier mammifère marin positif au VWN rapporté dans la littérature [55].

Kramer et Bernard (2001) [48] pensent que l'infection par le VWN chez les chiens et chez les autres mammifères est sous-diagnostiquée à cause du nombre insuffisant de tests effectués, de l'utilisation de tissus inappropriés pour les examens et d'une faible virémie.

Le VWN a été isolé chez des alligators en Géorgie mais ces animaux ne sont pas considérés comme des réservoirs [56].

Cette information tend à montrer que le nombre d'espèces animales susceptibles de développer des signes cliniques lors d'une infection par le VWN est plus important que ce que l'on croit.

## **5. LES VECTEURS**

Les moustiques sont les principaux vecteurs biologiques du VWN. La transmission expérimentale du VWN par les moustiques a été réalisée dès 1943 [57] et le rôle des moustiques comme principaux vecteurs de ce virus est accepté depuis les années 1950 [58]. Le VWN a été isolé chez plus de 50 espèces de moustiques, en particulier chez celles du genre *Culex* [59-50].

Les principales espèces impliquées dans la transmission du VWN appartiennent au genre *Culex*. Il s'agit de *Cx univittatus* en Israël [60], de *Cx univittatus* et *Cx theileri* Theobald en Afrique du sud [61], de *Cx modestus* et *Cx pipiens* en Europe et Russie [Savage et al., 1999] et de *Cx tritaeniorhynchus* et *Cx quinquefasciatus* en Inde et au Pakistan [62].

Le virus a été isolé à partir d'autres arthropodes hématophages comme les tiques qui pourraient avoir un rôle important notamment dans les mécanismes de persistance [63]. Dans certaines zones chaudes et sèches [59], le VWN a été

isolé de différentes espèces d'Argasidae (tiques molles) et d'Ixodidae (tiques dures) et autres nidicoles (Une espèce animale est dite nidicole lorsque ses petits naissent incapables de se nourrir et de se déplacer seuls. Généralement ils naissent nus et aveugles) [64] à travers l'Afrique et l'Eurasie.

Au cours de différentes expériences, les Ixodidae (tiques dures) ne se sont pas révélées capable de transmettre le VWN. Après inoculation, les tiques dures sont moins aptes que les moustiques à amplifier le VWN [65]. Le taux d'infection des larves, nymphes ou adultes, fixés sur des animaux virémiques, est faible de l'ordre de 10 à 40 %. Pour les individus infectés, le virus peut être maintenu par transmission trans-stadiale jusqu'à l'adulte, mais n'est pas transmis à la descendance [66]. Aussi, les tiques dures ne semblent-elles jouer aucun rôle dans la transmission. La situation est différente pour les Argasidae dont certaines espèces sont réfractaires à l'infection et se montrent incapable de transmettre le VWN à savoir, *Ornithodoros savignyi* (Audouin), *Argas persecus* (Oken) et *A. hermanni* [67]. Au contraire, d'autres s'infectent sur animaux virémiques à un taux inférieur à 50% et sont capable de transmettre le virus jusqu'à plusieurs centaines de jours après l'exposition, par exemple après 10 mois pour *Carios coniceps*, 45 jours pour *Ornithodors erraticus* [68], 57 à 224 jours pour *Ornithodors moubata* [69], 418 jours pour *Argas reflexus* [70], 20 jours pour *Argas arboreus* [67] et 35 jours pour *Carios capensis* [71]. La conversion du VWN dans les tiques molles est cependant imparfaite. En effet, le titre viral ou le nombre d'individus infectés décroît avec le temps [71]. Une transmission verticale n'est mise en évidence que chez *A. arboreus* [67]. La transmission est souvent mise en évidence par le biais d'une infection massive [72], sauf chez certaines espèces : *C. coniceps* et *A. reflexus* [70].

En revanche, la présence du virus dans les ectoparasites laisse supposer qu'il existe un risque de contamination des oiseaux par voie orale si les parasites infectés sont ingérés ; par exemple lorsque les oiseaux se lissent les plumes [66-49]. Il est donc possible que certaines espèces d'Argasidae puissent jouer le rôle de vecteurs du VWN dans des situations particulières de densités importantes d'oiseaux et de tiques. Un tel cycle oiseaux-tiques est proposé pour expliquer l'infection par le VWN des populations de goélands argentés (*Larus argentatus*)(figure7) infestés par *C. capensis* dans des îles de la mer Caspienne en l'absence de moustiques [73]



**Figure7** : goéland argenté

Un cycle oiseaux-tiques est aussi suspecté en Israël dans les colonies de hérons garde-bœufs (37,8% de séroprévalence), où le VWN a été mis en évidence par RT-PCR chez *A.arboreus* de taux d'infection minimale étant de 16/1000 [64]. Longue vie des tiques molles, 10 à 20 ans selon les espèces [74], pourrait permettre une persistance du VWN de façon localisée dans certains foyers.

La compétence vectorielle est l'aptitude d'un arthropode à être infecté par un agent pathogène, à assurer son développement et à le transmettre efficacement à un nouvel hôte sensible [75]. Elle est évaluée au laboratoire et elle dépend de facteurs intrinsèques (génétiques) qui déterminent les préférences trophiques des moustiques et les barrières physiologiques qui conditionnent la capacité des moustiques à s'infecter oralement, à multiplier le virus dans l'intestin et à devenir infectants.

Elle dépend aussi des facteurs extrinsèques qui influencent les contacts hôte-vecteur comme la densité et l'âge de la population, les conditions environnementales (qui agissent sur l'agressivité et la longévité des vecteurs et sur la population d'hôtes) et en fonction de la période de l'année [76]. De plus des barrières dose-et température-dépendantes réguleraient la sensibilité à l'infection orale et la capacité à transmettre le virus. De même, la quantité de virus dans la salive de moustiques [77] varie en fonction des populations [78].

La souche virale peut également influencer sur la compétence vectorielle. En effet en fonction de la souche virale, le seuil d'infectivité ou la cinétique virale peuvent être modifiés [79].

La compétence vectorielle peut dépendre d'organismes symbiontes des moustiques tels que les bactéries de genre *Wolbachia*. Les études réalisées par Glaser ont montré que des moustiques infectés par cette bactérie résistaient mieux à l'infection par les arbovirus. Les résultats suggèrent que la bactérie *Wolbachia* peut réduire la compétence vectorielle pour *Cx. Quinquefasciatus*, et potentiellement chez d'autres moustiques vecteurs infectés par *Wolbachia* [80].

C'est *Aedes albopictus* qui a permis de démontrer dès 1943 la compétence vectorielle des moustiques pour le VWN. Par la suite, la compétence vectorielle a été étudiée en détail pour les espèces supposées impliquées dans les cycles de transmission, à savoir des espèces du genre *Culex*. Ainsi, il a été montré que *Cx. Univittatus* possédait les caractéristiques d'un excellent vecteur du VWN : faible seuil d'infectivité et taux de transmission pouvant atteindre 100%.

D'autres espèces de *Culex* semblent être très compétentes, mais les données disponibles ne sont pas nombreuses.

La quasi-totalité des *Aedes* ont une compétence vectorielle faible voire très faible, sauf *Ae. Albopictus* qui envahit rapidement le bassin méditerranéen et progresse vers le Nord de l'Europe. *Aedes trivittatus* présente une compétence vectorielle équivalente à *Cx. Pipens*. Seuls *Ae. Atropapulus* et *Ae. Japonicus* sont considérés comme de meilleurs vecteurs expérimentaux que *Cx. Pipzns*, mais leur seuil d'infectivité n'a pas été déterminé. Les *Aedes* ont une bio-écologie très différente de celle des *Culex*. Les œufs sont pondus dans la boue et résistent pendant des mois ou des années à la dessiccation, en entrant en diapause. Lors de la remise en eau des gîtes de ponte (pluie, inondation) ; les œufs éclosent et les larves se développent en quelques jours. Des populations importantes de moustiques adultes peuvent alors piquer des hôtes éventuellement virémiques et amorcer un cycle qui amplifié ultérieurement par des *Culex*.

La possibilité pour que le virus WNV soit transmis directement d'un moustique à un autre, sans passage par la circulation sanguine de l'hôte, a été démontrée expérimentalement sur un modèle souris [81] et cela en évaluant l'effet de la distance et du temps de co-repas (co-feeding) entre deux moustiques (donneur infecté et receveur) sur la transmission non virémique (TNV). Pour qu'une TNV puisse se produire, il faut qu'un moustique receveur pique l'hôte à moins de 40 mm de la pique du moustique donneur infecté et cela pendant les 45 minutes qui suivent la pique. En outre, la TNV du VWN de *Cx quinquefasciatus* à *Ae. Albopictus* a été observée [81]. Ce mécanisme avait été décrit pour les tiques [69]. Chez les oiseaux, la TNV du VWN serait favorisée par le fait que les moustiques se concentrent pour piquer leur hôte sur les parties du corps dénuées de plumes (contour de l'œil, bas du bec, pattes).

Quand la densité de moustiques est importante, l'amplification du VWN pourrait donc être accélérée, grâce à une augmentation du nombre de vecteurs infectés, même si les hôtes présents sont de mauvais amplificateurs. Les oiseaux immunisés ou peu compétents et les différents hôtes considérés jusqu'à présent comme des culs de sac épidémiologiques pourraient donc en réalité permettre passivement l'amplification du VWN chez les vecteurs [82].

L'étude de la transmission du VWN doit tenir compte de la biologie, de la reproduction et de la nutrition des vecteurs ou cycle gonotrophique. Après l'accouplement des moustiques mâles et femelles, qui a lieu en général une seule fois après l'émergence de l'adulte, la femelle ténérale part à la recherche d'un hôte pour prendre un repas sanguin dont les protéines sont nécessaires à la maturation complète des œufs et à la ponte. Pendant la digestion du repas de

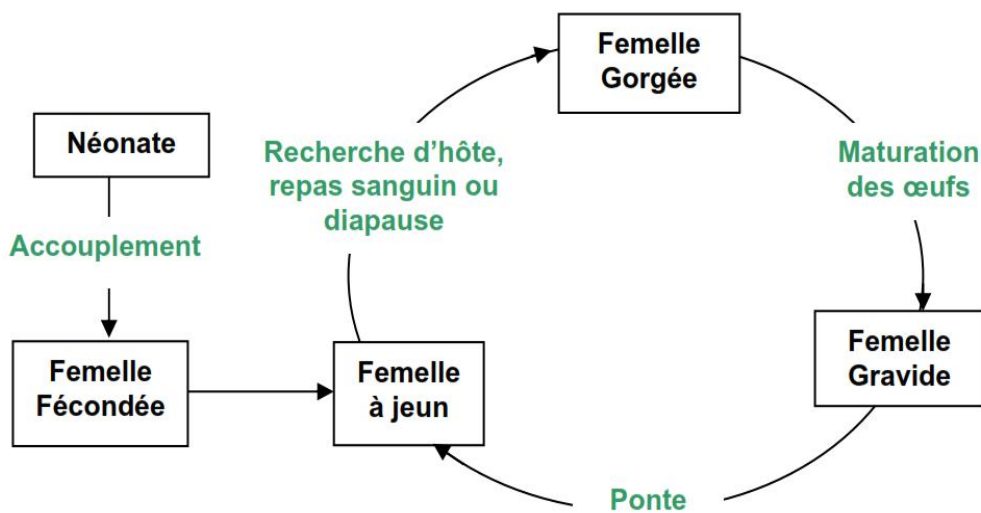
sang, la femelle gorgée passe par plusieurs stades gonotrophiques définis selon le volume de l'abdomen occupé par les œufs et le sang. Après la ponte, la femelle part à la recherche d'un nouvel hôte pour effectuer un nouveau cycle, et ainsi de suite. L'incubation extrinsèque du virus s'effectue pendant la digestion si le premier repas était infectant. Si ce cycle est plus rapide que le cycle gonotrophique, la femelle peut transmettre le virus lors du repas suivant. En fonction de l'espèce de moustique et des conditions de température, la période d'incubation extrinsèque et la durée du cycle gonotrophique sont variables. En effet plus la période d'incubation extrinsèque est courte, plus les chances de transmission du virus sont grandes.

Les espèces de moustique ont des spécificités d'hôtes plus ou moins strictes. On peut distinguer les espèces qui piquent préférentiellement une classe de vertébrés (oiseaux, mammifères et reptiles), de celles qui sont opportunistes [83]. Le choix de l'hôte est important pour la transmission vectorielle qui nécessite qu'un vecteur s'infecte sur un vertébré en phase de virémie et repique dans un repas ultérieur un vertébré naïf. Par définition, un vecteur doit montrer un comportement trophique lui permettant de piquer successivement ces deux hôtes. Les préférences trophiques sont les paramètres clés à étudier pour comprendre dans quelle mesure les moustiques ornithophiles peuvent transmettre le VWN aux mammifères. En effet les études réalisées sur les repas de sang de *Cx. Pipens* ont montré que cette espèce est soit ornithophile [84], soit opportuniste [85].

Les préférences trophiques pourraient être liées à un déterminisme génétique. En effet *Cx. Pipens* est une espèce réputée anautogène (il est nécessaire qu'elle prenne un repas sanguin pour effectuer chaque ponte), eurygame (besoin de beaucoup d'espèce pour l'accouplement) et ornitophil, alors que *Cx. Molestus* est une espèce autogène, sténogame (se reproduisant en vol) et anthropophile [86]. Les différences biologiques de ces deux moustiques seraient liées à une adaptation écologique rapide à des gîtes épigés pour *Cx. Pipens* et hypogés pour *Cx. Molestus* [87-88]. Aux Etats-Unis, des auteurs ont montré la présence d'hybrides entre ces deux espèces qui expliqueraient la transmission intense du VWN [89]. Les hybrides piqueraient de façon indifférenciée les oiseaux et les hommes, ce qui n'est toutefois pas toujours confirmé par les études de préférences trophiques [90].

Les préférences trophiques pourraient varier en fonction d'un déterminisme environnemental. Une variation des préférences trophiques (d'ornithophiles à mammophiles) au cours de la saison a été décrite pour *Cx. Pipens* au Colorado [91] ou pour *Cx. Nigripalpus* en Floride [92]. Il est possible que la température ait une influence sur le comportement trophique. En effet, les nuisances dues à *Cx. Pipens* sont constatées en milieu rural et plein jour pendant des périodes de fortes chaleurs dans le sud de la France [93]. Dans la même région, la teneur en matière organique des gîtes larvaires de *Cx. Pipens* est positivement corrélée à la mammophilie des adultes issus de ces gîtes [94].

Les moustiques peuvent également être des réservoirs du VWN car les femelles infectées peuvent transmettre le virus aux générations suivantes, par voie trans-ovarienne (figure 8). Plus généralement, la survie à l'hiver en zone tempérée ou à la saison sèche en région chaude de différentes formes infectées (œufs, larves ou adultes) peut être à l'origine d'un redémarrage du cycle à la saison suivante [78]. Par exemple, le taux d'infection par le VWN a été de 2,4 femelles infectées / 1000 femelles de *Culex* recueillies à Fort Totten, New York, en janvier et février [95]. Cela suggère que la transmission trans-générationnelles du VWN est un moyen important pour permettre à ce virus de persister pendant l'hiver dans les climats tempérés (les femelles de *Cx. Pipens* survivent à l'hiver sans prendre un repas de sang). (Schémas ci-dessous)



**Figure 8** : Cycle gonotrophique d'un moustique femelle.



**Figure 9** : *Culex quinquefasciatus*  
femelle



**Figure 10** : *Culex nigripalpus*

*Culex* : Extrémité de l'abdomen droit, présence de soies pré-spiraculaires et absence de soies post-spiraculaires

**Taille** : moyenne

**Proboscis et tarsi** : entièrement sombres

**Thorax** : présence d'écailles blanches sur le côté du thorax

**Tergites abdominaux** : sombres avec des bandes basales claires étroites, élargies en leur milieu donnant une forme de demilune qui, avec les taches latérales, donnent une forme de « M » élargi.

**Taille** : moyenne, moustique foncé

**Proboscis et tarsi** : entièrement sombres

**Thorax** : généralement dépourvu d'écailles.

**Tergites abdominaux** sombres avec occasionnellement des bandes basales étroites ou des écailles blanches formant des taches irrégulières.

Présence de taches latérales ayant une forme triangulaire.



**Figure 11** : *Aedes aegypti*

**Aedes** : palpes courts, extrémité de l'abdomen effilée, présence des soies pré et post spiraculaires.

**Taille** : variable, en général petit, noir et blanc.

**Mesonotum** : présence de deux lignes médianes claires et une ligne latérale courbe de chaque côté en forme de lyre.

**Pattes** : sombres avec des anneaux blancs à la base de chaque tarsomère.

**Abdomen** : bandes basales blanches et présence de taches latérales argentées.

**Proboscis** : entièrement sombre présence de taches latérales argentées.

**Proboscis** : entièrement sombre



**Figure 12** : *Ochlerotatus taeniorhynchus*

**Ochlerotatus** : palpes courts, extrémité de l'abdomen effilée, présence de soies pré et post spiraculaires.

**Taille** : petite à moyenne.

**Proboscis** : noir avec un large anneau blanc bien visible près du milieu.

**Palpes maxillaires** : courts, noirs avec des écailles blanches à l'extrémité.

**Mesonotum** : sans ornementation.

**Abdomen** : tergites abdominaux ornés d'étroites bandes basales blanches et de taches latérales claires.

**Pattes** : fémur et tibia sombres. Des écailles blanches forment d'étroites bandes blanches au niveau de chaque tarsomère, le dernier tarsomère n'est pas entièrement blanc.

**Tableau I** : Liste des espèces de moustiques trouvées infectées par le virus WN [96]

Total list - all years (1999-2004) . Mosquito Species producing WNV positives		
1		Aedes aegypti
2		Aedes albopictus
3		Aedes atlanticus/tormentor
4		Aedes atropalpus
5		Aedes canadensis
6		Aedes cantator
7		Aedes cinereus
8		Aedes condolecens*
9		Aedes dorsalis
10		Aedes dupreei
11		Aedes fitchii
12		Aedes fulvus pallens
13	<b>Aedes</b>	Aedes grossbecki
14		Aedes infirmatus
15		Aedes japonicus
16		Aedes melanimon
17		Aedes nigromaculis
18		Aedes provocans
19		Aedes sollicitans
20		Aedes squamiger
21		Aedes sticticus
22		Aedes stimulans
23		Aedes taeniorhynchus
24		Aedes triseriatus
25		Aedes trivittatus
26		Aedes vexans
27	<b>Anopheles</b>	Anopheles atropos
28		Anopheles barberi
29		Anopheles crucians/bradleyi
30		Anopheles franciscanus
31		Anopheles freeborni
32		Anopheles hermsi
33		Anopheles punctipennis
34		Anopheles quadrimaculatus
35		Anopheles walkeri

36	<b>Coquillettidia</b>	Coquillettidia perturbans
37	<b>Culex</b>	Culex coronator
38		Culex erraticus
39		Culex erythrothorax
40		Culex nigripalpus
41		Culex pipiens
42		Culex quinquefasciatus
43		Culex restuans
44		Culex salinarius
45		Culex stigmatosoma
46		Culex tarsalis
47		Culex territans
48	Culex thriambus	
49	<b>Culiseta</b>	Culiseta impatiens
50		Culiseta inornata
51		Culiseta melanura
52		Culiseta morsitans
53	<b>Deinocerites</b>	Deinocerites cancer
54	<b>Mansonia</b>	Mansonia tittilans
55	<b>Orthopodomyia</b>	Orthopodomyia signifera
56	<b>Psorophora</b>	Psorophora ciliata
57		Psorophora columbiae
58		Psorophora ferox
59		Psorophora howardii
60	<b>Uranotaenia</b>	Uranotaenia sapphirina

## **6. LES HOTES VERTEBRES DU VIRUS WEST NILE**

Les chevaux sont régulièrement touchés en France [97-98-99], au Maroc [100], en Italie [101] et aux Etats-Unis [102]. De nombreuses espèces peuvent être infectées et développer des signes cliniques comme les bovins [103], les ovins, les caprins, les chiens, les loups [104], les chats, les lémuriens [44], les chauvesouris, les tortues (*Clemmys Caspica*) [105], les alligators [106], les crocodiles (*Crocodylus Niloticus*) [107] et certains singes [108-109]. Les crocodiliens, pourraient selon certains auteurs jouer un rôle d'amplificateur dans le cycle du VWN [110].

Les oiseaux sauvages sont porteurs de nombreux parasites (virus, bactérie, champignons, macro parasites) dont certains sont des pathogènes transmissibles à l'Homme (zoonoses) ou aux animaux domestiques [111,112,113,114]. En effet, en quelques semaines des milliards d'oiseaux transitent d'un continent à l'autre pour rejoindre, selon la saison, leur site d'hivernage ou de nidification. Au cours de ces déplacements, ils véhiculent tout un panel d'agents pathogènes susceptibles de conduire à l'émergence de maladies dans des zones jusqu'ici indemnes [112, 115, 116, 117, 118].

Le VWN est bien adapté aux oiseaux, chez qui l'infection entraîne peu de troubles ou de mortalité. La virémie est plus longue et plus forte que chez les mammifères, mais son amplitude et sa durée varient avec les espèces dont quelques-unes seulement sont susceptibles de constituer des réservoirs [49]. En Egypte, dans les années 50, la présence d'anticorps contre le VWN a été détectés chez 40% des 420 espèces d'oiseaux examinés, principalement chez des corvidés ou chez des moineaux, et des manifestations neurologiques ont été constatées chez les pigeons[73,58].

En Europe Sud et Est, les études réalisées essentiellement dans les années 60 et 70, ont montré la présence d'anticorps chez différentes espèces d'oiseaux sauvages, migrateurs ou non. Des isollements réalisés à partir d'oiseaux sont rapportés chez la tourterelle des bois (*Streptopelia turtur*) ou chez la fauvette épervière (*Sylvia nisoria*), en Slovaquie, Chypre, ainsi qu'en Russie et en Ukraine. Il a été montré que ce sont surtout les passereaux qui participent à la propagation du virus, même si certaines variétés issues d'autres ordres peuvent aussi le transmettre via des piqûres de moustiques. C'est le cas des oiseaux aquatiques(Charadriiformes), des palombes, des aigles, des vautours, et d'autres esp-ces similaires (falconiformes) et des chouettes et des hiboux (strigiformes) [119].

Lors de l'épidémie du VWN de 1974 en Afrique du Sud, plus de 50% des 322 oiseaux étudiés étaient porteurs d'anticorps, principalement des tourterelles, grives, moineaux et cardinaux [50,59] En 1998, le virus a été isolé chez des cigognes mortes en Israël [120]. Aux Etats-Unis, en 1999 , l'introduction du virus a entraîné la mort de divers oiseaux (flamants, faisans, canards, cormorans, chouettes, aigles) des zoos de Bronx et du Queens à New-York ainsi que celle de plusieurs milliers d'oiseaux sauvages , essentiellement des corvidés, alors que les poulets, pigeons et moineaux sont apparus moins sensible [49]. Il est cependant difficile de préciser quelles sont les espèces d'oiseaux qui pourraient être incriminées dans la diffusion du virus. Des études d'inoculation expérimentales par le VWN lignage1 (souche NY99) chez des rapaces ont montré que les crécerelles d'Amérique (*Falco sparverius*) (figure 13), l'aigle royal (*A. chryaetos*), la buse a queue rousse (*Bubo virginianus*), la chouette effraie (*tyto alba*), et le grand-duc d'Amérique (*Bubo virginianus*) [49] sont sensibles à l'infection et excrètent efficacement le virus par les voies oro-pharyngée et fécale.



**Figure13 : Falco sparverius**

D'autres études ont été faites en incluant par voie sous-cutanée des virus des lignages 1 et 2, respectivement souches 99 NY (New York) et Austria, à des faucons gerfaut (*Falco rusticolus*) et des souches hybrides (*Falco rusticolus* avec *Falco cherrug* et *Falco rusticolus* avec *Falco peregrinus*) ont montré les effets dévastateurs de l'infection par le VWN chez les faucons, indépendamment du lignage et de la dose du virus utilisée. Les études ont montré aussi que, chez les faucons, la virémie est relativement longue et la charge virale est élevée. Les faucons peuvent être considérés comme compétents pour le VWN et de très bon hôtes amplificateurs. Ils pourraient jouer un rôle dans la propagation du virus car ils migrent sur de longues distances [121].

Le mode principal d'exposition des oiseaux est la piqûre par un moustique infecté. Cependant des cas de transmission directes par voie alimentaire, oro-fécale ou par contacts directs entre oiseaux ont été décrits expérimentalement [122]. Des travaux de modélisation ont montré que cette transmission directe pourrait être nécessaire pour expliquer les phases d'amplification virale.

Outre les oiseaux, d'autres espèces sont susceptibles d'être des réservoirs, comme les reptiles. En effet, des inoculations expérimentales ont confirmé que les alligators (*Alligator mississippiensis*) étaient sensibles à l'infection par le VWN, et pouvaient développer des niveaux de virémie très élevés susceptible d'infecter des moustiques (*Culex quinquefasciatus*), et développaient parfois des signes cliniques [123]. Par contre, l'effet du VWN chez les alligators sauvages est inconnu. Une enquête sérologique réalisée en Floride a montré des faibles séroprévalences. Cependant les alligators peuvent être considérés comme des hôtes amplificateurs pour le VWN [124].

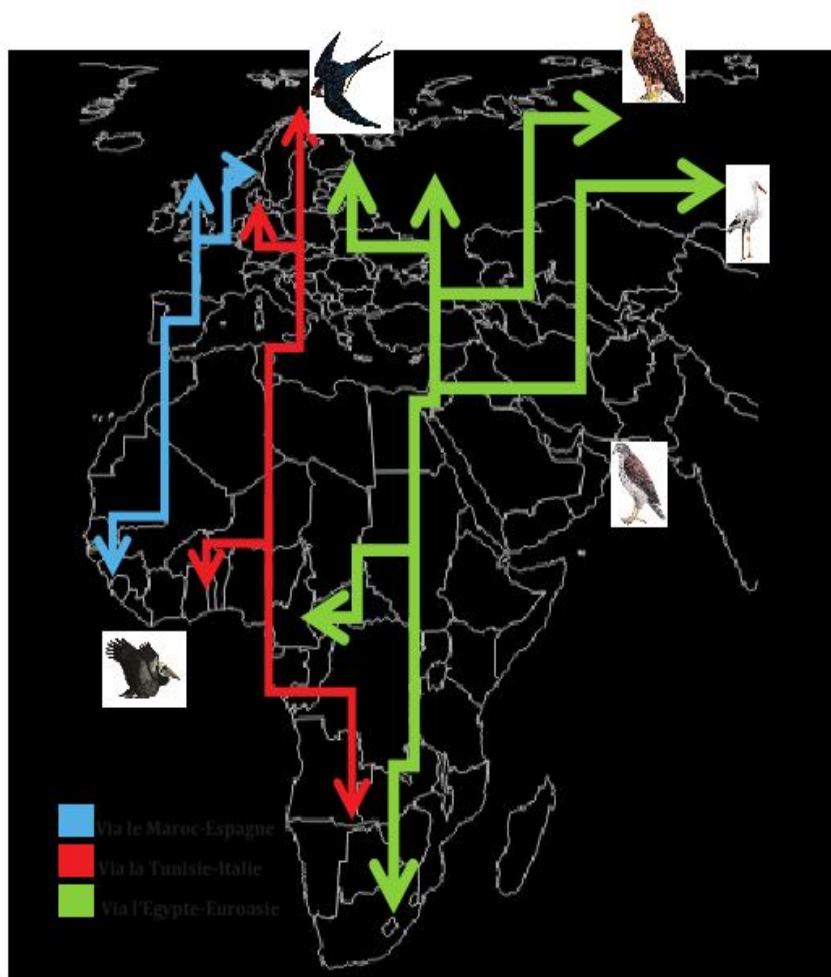
Des inoculations expérimentales par différentes voies chez la couleuvre rayée (*Thamnophis sirtalis*) ont été réalisées : 56% des serpents inoculés par voie sous-cutanée sont devenus virémiques. Les serpents inoculés par voie parentérale sont morts et le virus a été trouvé avec un titre élevé dans les organes. En revanche, les couleuvres inoculées par la voie digestive n'ont pas développé une virémie, mais l'ARN viral a été détecté dans des écouvillons cloacaux. Puisque l'infection orale par le VWN est possible chez les oiseaux prédateurs, l'ingestion de serpents infectés pourrait entraîner leur infection [125].

Le rôle des réservoirs amphibiens a été évoqué suite à des inoculations expérimentales chez la grenouille des lacs, *Rana catesbeiana* [123] et chez la grenouille rieuse *Rana ridibunda*. L'ARN viral a été détecté à des niveaux élevés dans le sang et dans les écouvillons cloacaux et oraux.

Plusieurs études ont montré que les chiens en Italie [126], en Turquie [Ozkulzt al., 2006], en Afrique du Sud [126], et aux Etats-Unis pouvaient être séropositifs pour le VWN. Dans le même temps, il a été observé que les chats aux Etats-Unis et en Turquie portaient des anticorps contre le VWN [127]. En plus des données sérologiques, l'infection par le VWN a été confirmée chez ces deux espèces par isolement du virus, par des examens histopathologiques et par l'inoculation expérimentales [127]. Des études ont été menées pour évaluer la possibilité d'utiliser ces animaux comme des sentinelles dans la surveillance du VWN. Aux USA, la séroconversion a ainsi été détectée six semaines avant l'apparition du premier cas humain.

Par analogie avec les vecteurs, la notion de compétence d'hôte a été suggérée. Elle correspond à la capacité d'une espèce hôte à être infecté et à présenter l'agent infectieux à des vecteurs [51]. Il a été ainsi considéré qu'une espèce d'oiseau présentant une virémie forte et durable associée à une faible mortalité possède une compétence d'hôte élevée. En revanche, une espèce présentant une forte virémie associée à une forte mortalité n'est peut être pas plus compétente qu'une espèce présentant une virémie modérée avec aucune mortalité. Par ailleurs la compétence d'hôte est difficile à extrapoler car elle peut varier entre individu d'une même espèce en fonction de divers facteurs [82].

Les migrations d'oiseau ont une importance considérable dans la dissémination du VWN. Un de ces deux flux englobe la Méditerranée, et par conséquent le Maroc. Lors de leurs déplacements de l'Europe vers l'Afrique et inversement, un grand nombre d'oiseaux migrateurs font escale dans certains points dans le pays. Pour une traversée rapide de la Méditerranée, ces oiseaux passent du Maroc vers l'Europe puisque moins de 15 km les séparent. (Figure 14)



**Figure 14:** Voies de migration des oiseaux entre Afrique, Europe et Asie

Une étude sérologique comparative entre les espèces migratrices (courte distance ou sub-saharienne) et résidente a été réalisée en 2004, près de Seville [128]. Elle a montré que des anticorps anti-VWN étaient présents chez 3 espèces d'oiseaux migrateurs qui parcourent de longues distances au-dessus du Sahara (*Turdus merula*). D'autre part, le génome du VWN a été détecté par RT-PCR chez des pies (*pica pica*), des corneilles (*crovus corone*) et du pigeon biset (*Colomba livia*).

Ces observations confirment l'importance des oiseaux migrateurs dans l'introduction de VWN, mais également le rôle des espèces résidentes dans la transmission locale du VWN. Les migrateurs entraînent des modifications physiologiques importantes chez les oiseaux. L'effort déployé par le migrateur pourrait induire un état d'immunodépression susceptible de favoriser une réplication du virus, avec comme conséquence une virémie à titre élevé et de durée allongée, permettant ainsi l'infection des vecteurs culicidiens.

L'infection des oiseaux devrait avoir lieu juste avant la migration, avec la phase d'incubation pendant le voyage et la phase infectieuse lors de l'arrivée.

**Tableau II** : Espèces d'oiseaux sauvages chez lesquelles le virus West Nile a été mis en évidence en Europe [Angelini et al., 2012, Calistri et al., 2012, Hubalek, 2000, Monaco et al., 2012, Valiakos et al., 2011]

Espèces		Pays
Crabier chevelu	<i>Ardeola ralloides</i>	Sud de l'Ukraine
Ibis falcinelle	<i>Plegadis falcinellus</i>	Sud de la Russie
Sarcelle d'été	<i>Anas querquedula</i>	Sud de l'Ukraine
Foulque macroule	<i>Fulica atra</i>	Sud de l'Ukraine
Chevalier culblanc	<i>Tringa ochropus</i>	Slovaquie
Vanneau huppé	<i>Vanellus vanellus</i>	Slovaquie, sud de l'Ukraine
Mouette rieuse	<i>Larus ridibundus</i>	Slovaquie, Italie
Tourterelle des bois	<i>Streptopelia turtur</i>	Slovaquie
Corneille noire	<i>Corvus corone</i>	Sud de la Russie, Italie
Corbeau freux	<i>Corvus frugilegus</i>	Sud de l'Ukraine
Etourneau sansonnet	<i>Sturnus vulgaris</i>	Sud de l'Ukraine, Italie
Pie bavarde	<i>Pica pica</i>	Italie, Grèce
Geai des chênes	<i>Garrulus glandarius</i>	Italie
Canard colvert	<i>Anas platyrhynchos</i>	Italie
Pigeon biset	<i>Columba livia</i>	Italie
Chouette chevêche	<i>Athene noctua</i>	Italie
Autour des palombes	<i>Accipiter spp.</i>	Hongrie, Autriche



## 7. CYCLE DE TRANSMISSION DU VIRUS WEST NILE

Le cycle de transmission du VWN est complexe car il fait intervenir de nombreux acteurs. L'amplification du virus (cycle enzootique) (figure : 15) s'effectue entre oiseaux et moustiques ornithophiles<sup>1</sup>, principalement du genre *Culex*. Un passage accidentel (épizootique) peut se produire entre des « moustiques passerelles » (bridge species), aux préférences trophiques opportunistes (à la fois ornithophiles et mammophiles) et des mammifères (Hommes et équidés) qui sont considérés comme des culs de sac épidémiologiques car leur virémie est courte et de faible amplitude et elle ne permet pas d'infecter les moustiques vecteurs potentiels.

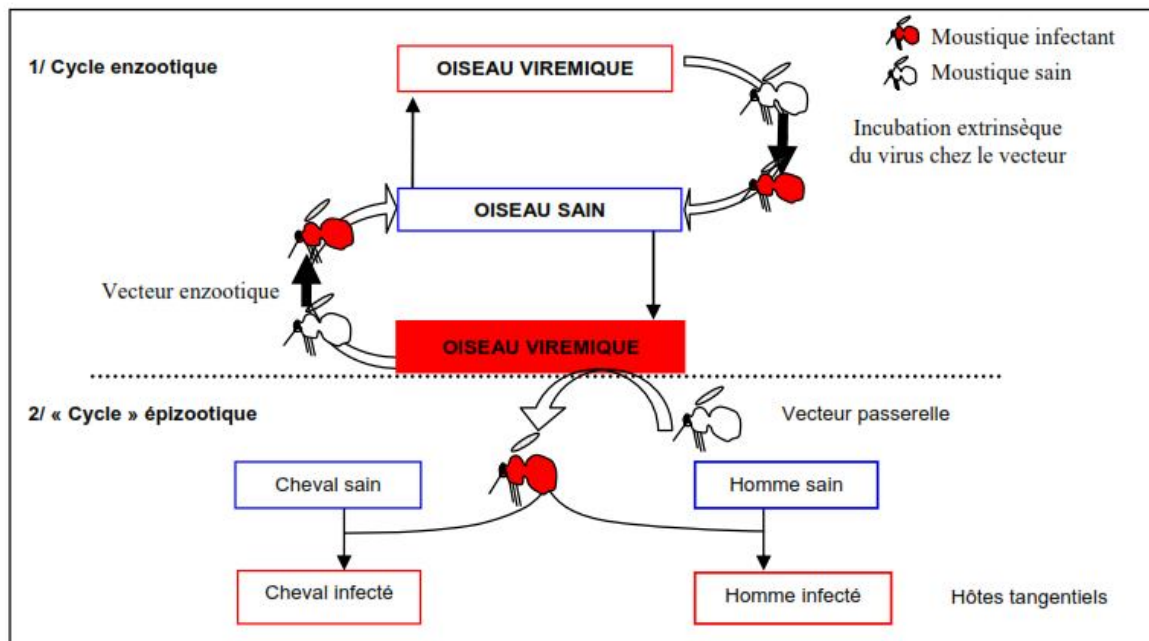


Fig. 16 : Cycle naturel du virus et de la transmission aux hôtes accidentels

L'homme et les équidés sont sensibles à l'infection mais la majorité d'entre eux reste asymptomatiques. La présence d'anticorps spécifiques chez des vertébrés très variés, incluant des mammifères, des amphibiens<sup>2</sup> et des reptiles, indique que ce virus a la faculté d'infecter de très nombreuses espèces [58]. En effet des infections expérimentales ont été menées chez différentes espèces de mammifères [129] La plupart développent des virémies de courte durée et de faible intensité exemple du macaque rhésus et le mouton [58]. Néanmoins, pour certains, la virémie semble suffisante pour l'infection de moustiques, par exemple le chat, chez qui la virémie dure 3 à 5 jours. Les lémuriens (*lemur fulvus*) présentent quant à eux des virémies pendant 5 à 6 jours qui permettent d'infecter à maintes reprises des femelles d'*Ae. Aegypti* [74].

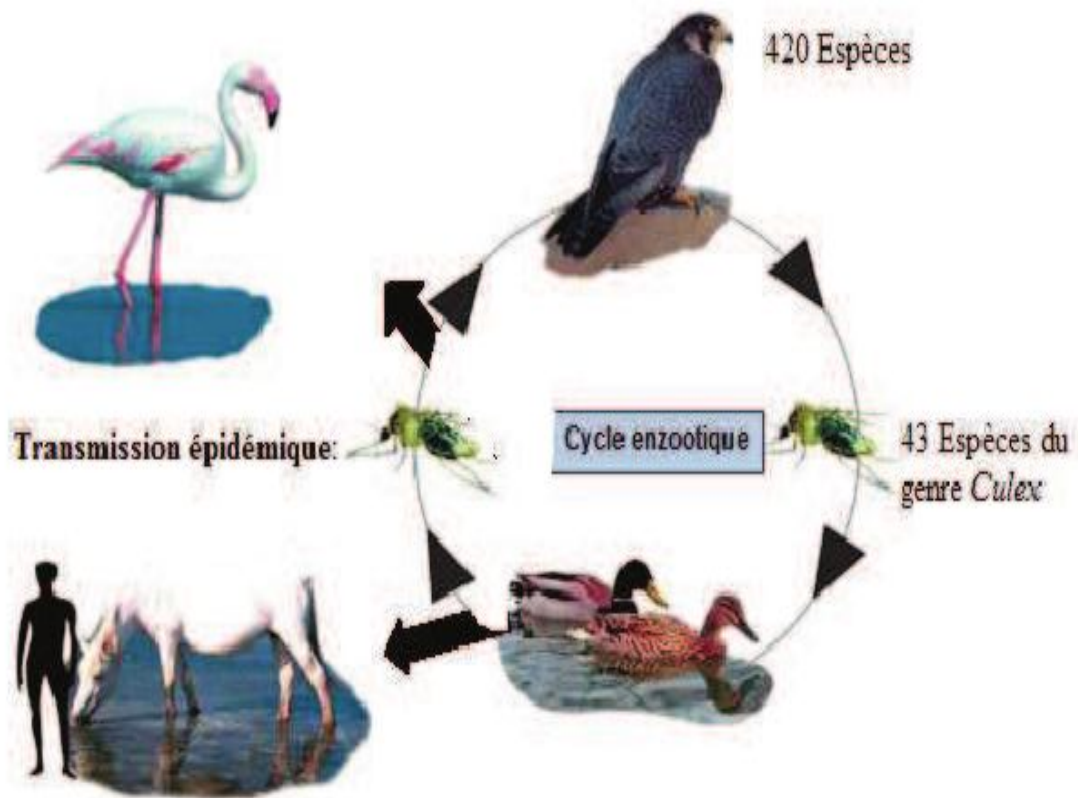
Pour les petits mammifères, la situation semble différente, puisque des cycles de transmission entre moustique et souris ou hamsters sont possibles en conditions de laboratoire [130] et que le lapin à queue blanche (*Sylvilagus floridanus*) présente une virémie suffisante pour infecter *Cx. Pippens*, *Cx salinarius*, *Ae. albopectus* et *Ae. aegypti*. Ainsi, le rôle de la plupart des mammifères en tant que source du virus West Nile pour les vecteurs est sans doute anecdotique. Mais cette règle admet des exceptions ; c'est pourquoi les mammifères ne devraient pas être exclus a priori de l'étude des cycles de transmission.

L'hypothèse que des amphibiens et des reptiles pourraient jouer le rôle de réservoirs du VWN a été émise aussi [59, 75]. En effet, au Tadjikistan, des cycles de transmission du VWN existeraient entre des grenouilles (grenouille rieuse, *Rana ridibunda*) et les moustiques. Ainsi, la question du rôle des amphibiens ou des reptiles comme hôte amplificateurs peut se poser, d'autant que la proportion de repas *Culex*, en particulier *Cx pipens*, sur amphibien ou reptile peut être importante [131].

Chez quasiment tous les amphibiens ou reptiles inoculés avec le VWN aux Etats-Unis, la virémie est faible ou indétectable [123]. Par contre les alligators juvéniles (*Alligator mississippiensis*) développent des virémies élevées (105,8 PFU/ml) et de longues durées (10 à 14 jours) [123]. Ils peuvent être considérés comme des hôtes amplificateurs, par exemple dans les fermes d'alligators (Floride).

L'épidémiologie du VWN (figure 17) peut donc se diviser en deux phases :

- Un cycle moustiques – oiseaux assurant la persistance virale dans l'environnement, les oiseaux permettant l'amplification de la circulation virale,
- Une seconde phase révélatrice de cette amplification, se produisant surtout lors d'événements environnementaux permettant la synchronisation des dynamiques des populations d'oiseaux et de moustique, par exemple de fortes pluies aboutissant à des proliférations de moustiques au moment du séjour de populations importantes d'oiseaux et/ou sédentaires. La forte amplification virale en résultant peut alors aboutir à la transmission du VWN à des hôtes (hommes, équidés) habituellement peu exposés aux piqûres de moustiques.



**Figure 17** : représentation schématique de l'épidémiologie du virus West Nile

## **8. FACTEURS FAVORISANT L'ACTIVITÉ VIRALE**

Les facteurs écologiques et environnementaux sont les plus importants à considérer. Plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue d'infections par le WNV dans une population immunologiquement naïve comme celle de l'Amérique du Nord [11] Leur impact variera selon que l'on se situe dans une période climatique favorable au développement des moustiques ou non. Le climat est la sommation de plusieurs éléments atmosphériques dont les radiations, la température, les précipitations, l'humidité et le vent. Le climat joue ainsi un rôle extrêmement important car il peut affecter la capacité du moustique à transmettre le WNV.

### **a- Période d'activité des vecteurs**

Une étude a vérifié l'effet de quatre niveaux de température (18, 20, 26 et 30 °C) sur la capacité vectorielle de *Culex pipiens* à transmettre le VWN [155]. La proportion de moustiques présentant une infection disséminée ou non disséminée était mesurée entre 4 et 32 jours après la prise d'un repas de sang infecté. Il y a dissémination de l'infection quand le virus est retrouvé au niveau des pattes du moustique. La piqûre d'un moustique porteur d'une infection disséminée est considérée comme infectante dans plus de 90 % des cas [156].

À 18° C, il fallait attendre 12 jours pour que la majorité des moustiques examinés deviennent positifs pour le VWN (infection non disséminée) alors que les moustiques devenaient positifs dès le quatrième jour aux températures plus élevées. À 18° C, moins de 30 % des moustiques examinés à 32 jours démontraient une infection disséminée. À une température de 30° C, on

dépassait 80 % d'infection disséminée dès le sixième jour. Lorsqu'on comparait les niveaux de température à 21 jours, la proportion d'infection disséminée était de 0 %, 45 %, 85 % et 100 % respectivement pour les moustiques maintenus à 18, 20, 26 et 30°C.

Le réchauffement de l'atmosphère entraînant des variations climatiques est important dans la flambée de certaines maladies à vecteur. Le climat influence la physiologie et la densité des vecteurs, et il modifie leur comportement. Lors d'élévation de température, les moustiques se développent plus rapidement et produisent plus d'œufs en un temps plus court. Ce phénomène entraîne une augmentation de la fréquence des repas sanguins et donc du nombre de piqûres par les moustiques [157]. De même, un hiver chaud suivi d'un été chaud et sec favorise la transmission cyclique des infections entre les oiseaux, les moustiques urbains et les humains, comme ce fut le cas en 1999 quand le VWN apparaissait pour la première fois en Amérique du Nord [157].

En effet, *Culex pipiens* se reproduit dans les égouts et les bassins de collecte des eaux usées. Pendant la sécheresse, ces mares d'eau stagnante deviennent plus riches en matière organique en décomposition dont les *Culex* ont besoin pour se développer. Davantage de pluies pourraient diluer ces matières organiques. La sécheresse peut aussi diminuer le nombre de prédateurs des moustiques tels que les grenouilles et les libellules et pourrait encourager les oiseaux à se concentrer vers les points d'eau facilitant la circulation du virus. La sécheresse pourrait aussi forcer les oiseaux à migrer vers d'autres régions favorisant l'extension de l'aire de distribution du VWN [157].

D'autres moyens de dispersion géographique pourraient être envisagés tels que « l'insecte touriste » qui voyagerait par les avions, les trains ou les camions et les migrations saisonnières des différentes espèces d'oiseaux [120].

### **b- Période non favorable aux vecteurs**

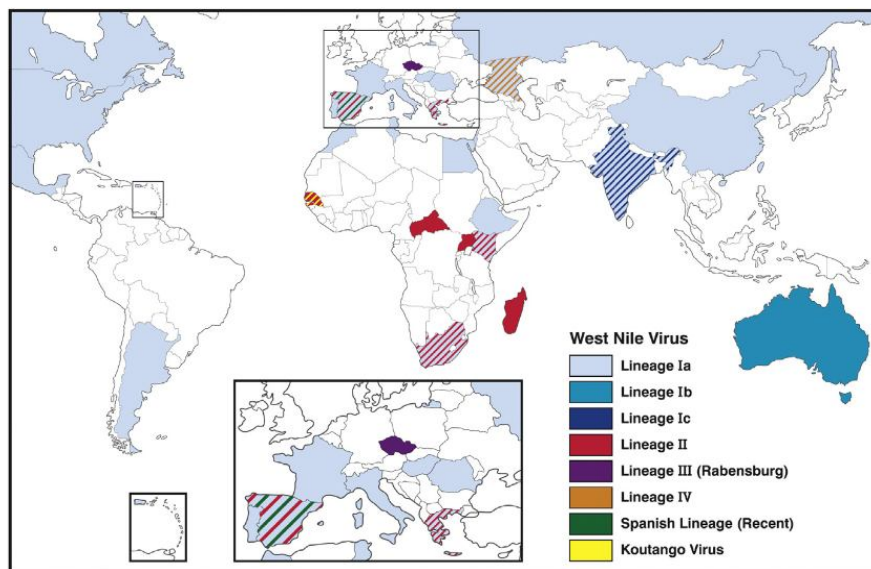
Des recherches ont été menées pour comprendre comment le virus survit pendant les périodes d'inactivité des vecteurs, particulièrement l'hiver [95]. Pour cela, la compréhension de la biologie des différentes espèces est primordiale comme par exemple, le fait de savoir que les *Aedes* survivent à l'hiver ou en période de grande sécheresse au stade d'œufs tandis que les *Culex* et les *Anopheles* survivent au stade adulte aux États-Unis.

La première alternative est la transmission verticale du VWN d'une femelle moustique à sa progéniture par la contamination intra-utérine des œufs qui vont éclore à la prochaine période favorable [156]. Cette transmission a été démontrée expérimentalement avec *Cu pipiens* par [155].

Le second mécanisme de survie du virus est son maintien possible dans le moustique adulte qui deviendrait une sorte de « réservoir » du virus. Nasci *et al.* (2001) [95] ont identifié trois groupes de moustiques adultes positifs sur 91 (comptant 2 383 *Culex sp*) collectés en janvier et février 2000 à New York. Plusieurs études ont indiqué que les moustiques qui prennent un repas sanguin à l'automne pour la production d'œufs ont moins de chance de survivre à l'hiver que ceux qui entrent directement en diapause. Pour échapper à ce risque, le moustique initie la dissociation gonotrophique (production de corps gras au lieu d'œufs après le repas sanguin). Cependant, certains moustiques piquent des oiseaux infectés et donc développent des corps gras tout en étant infectés. Ces moustiques vont survivre tout l'hiver et pourront transmettre le VNO au printemps ou à l'été de l'année suivante [155].

## 9. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

Des cas sporadiques et des épidémies du VWN chez l'homme et les équidés ont été rapportés après la découverte du VWN en 1937 en Ouganda. Dans les années 1990, une augmentation de l'activité du VWN a été observée, avec d'importantes épidémies en Europe : Roumanie (1996) et bassin méditerranéen (1994, 1997, 1998, 2000), avec des centaines de cas humains [98]. Le virus a également été introduit aux Etats-Unis en 1999 où il a causé une importante épidémie et épizootie, et s'est étendu progressivement vers le Canada, l'Argentine et le Brésil. A partir des années 2000, une circulation de plus en plus forte du VWN a été observée en Europe centrale et dans le bassin méditerranéen, avec des épidémies importantes en Albanie, en Hongrie, en Israël, en Italie, en Macédoine, dans le territoire palestinien, en Roumanie, en Fédération de Russie, en Serbie, en Espagne, en Ukraine, en Tunisie, en Grèce et au Maroc (2010-2012) [132].



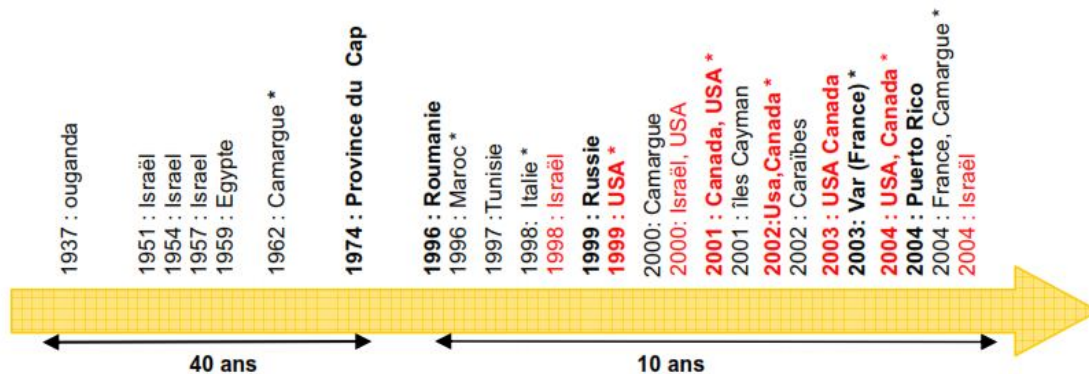
**Figure 18** : Carte mondiale avec les pays où le virus West Nile a été isolé colorés comme suivant [132]

## 10. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

### a. Répartition spatiale et temporelle

L'habitat naturel du virus, étroitement lié à celui de son principal vecteur, est très varié et fait du VWN le *flavivirus* le plus ubiquiste. Les épidémies peuvent survenir dans des zones rurales ou urbanisées, dans des zones humides comme les deltas des fleuves [133, 98], ou au contraire plus sèches : Sénégal [134], département du Var en France [135], Californie [79], plateaux secs sud-africains [136].

Depuis une quinzaine d'années, les épisodes nerveux du VWN chez l'homme se multiplient (fig.12). Les gravités des épisodes roumain, américain, russe et israélien sont sans précédent et les oiseaux sont de nouvelles victimes [137].



**Figure 19** : Principaux épisodes du VWN dans le monde. Légende : \* : cas équin, en gras : cas humains, en rouge : mortalité aviaire Autre : épidémies de fièvre ou mise en évidence sérologique.

## **b- Emergence en Europe**

Les foyers ou les traces de circulation du VWN en Europe depuis 1962 sont représentés sur la carte (figure 20) (carte issue de Murgue et al., 2001, actualisée ici à 2004). La circulation de WN en Europe est sporadique dans plusieurs pays. En France, la maladie est apparue en Camargue en 2000 alors qu'elle n'avait pas été observée depuis 1965. La surveillance mise en place en 2001 a permis de déceler une circulation régulière du virus à bas bruit [138, 139, 140] avec parfois l'apparition d'épizooties ou de cas humains sporadiques [Durand et al., 2005].



## **b- Emergence sur le continent nord-américain**

Observé pour la première fois en 1999 dans l'Est des Etats-Unis, le WN s'est étendu à l'ensemble des Etats-Unis (tabl.III) [141]. En 2004, deux états n'ont encore jamais connu de circulation virale : Hawaï et l'Alaska. Cela illustre la grande capacité d'adaptation du virus qui a trouvé localement vecteurs et hôtes amplificateurs pour l'entretien de son cycle. (Tabl : III)

**Tabl. III:** Evolution du nombre de cas humains aux Etats-Unis depuis 1999

ANNEE	NOMBRE D'ETAT ATTEINTS	NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE MORTS	Ref
1999	4	62	7	CDC <sub>3</sub>
2000	16	21	2	CDC <sub>3</sub>
2001	27	66	9	O'Leary et al., 2002
2002	44	4156	284	CDC <sub>3</sub>
2003	46	9862	215	CDC <sub>3</sub>
2004	40	2282	77	CDC <sub>3</sub>

Il s'est également propagé au Canada dès août 2001, à partir de l'Ontario [142]. La surveillance mise en place dans les provinces du Canada a permis de détecter le virus jusqu'en Alberta en 2005.

## **c- Situation dans la zone néotropicale.**

Comme le montre la carte 2, le VWN s'est étendu au-delà des frontières américaines vers le sud. On le retrouve dès 2001 en Amérique Centrale, au Mexique, sur des oiseaux sédentaires [143, 144, 145], les premières preuves d'infection équine sont apportées en 2002 dans les états de Coahuila et du Yucatan au Mexique [146], puis plus largement en 2003. Les premiers cas humains, peu nombreux et asymptomatiques, surviennent en octobre 2003 (Sonora et Chihuahua).

D'autres pays d'Amérique Centrale sont également concernés : au Salvador, des séropositifs équins et quelques cas cliniques sont mis en évidence en 2002 et 2003. Au Belize, aucune circulation n'a été mise en évidence lors des enquêtes sérologiques effectuées sur des oiseaux sauvages en 2002 et 2003 mais la première preuve de circulation dans le pays est un cas équin survenant fin octobre 2003 [OIE].

Dans les Caraïbes, la circulation de WN a été mise en évidence à partir de 2002 : au printemps, sur des oiseaux résidents de Jamaïque [147] ; en novembre sur des oiseaux sédentaires de République Dominicaine [47] et entre juin et novembre en Guadeloupe sur des équidés et des volailles. Une enquête sérologique réalisée à Puerto Rico en 2002 sur des oiseaux sauvages avait détecté un oiseau migrateur positif [147]. A Puerto Rico, le virus circule sur des oiseaux sédentaires, puis des chevaux sentinelles en 2004. Aucun cas humain n'a été confirmé dans la région, seule une suspicion a été faite en 2001 dans les îles Cayman.

La circulation du virus dans les zones néotropicales, où les conditions climatiques et la présence de vecteurs potentiels sont *a priori* favorables à une circulation régulière, représente une menace réelle pour l'Amérique du Sud, où le virus a déjà commencé à circuler, sur des chevaux en Colombie en 2004 [148]. Avant cela, des enquêtes sérologiques aviaires au Brésil n'avaient pas permis de détecter de circulation virale en 2004.

#### **d- Situation au Maroc**

Depuis quinze ans, le Maroc a connu trois épisodes d'infection dus au virus West-Nile. Le premier foyer est survenu en 1996, dans un élevage de chevaux dans la province de Benslimane (région Centre), puis l'épizootie s'est propagée à des provinces voisines (région Centre et Nord-Ouest). Les deux autres épisodes se sont produits après un même silence épidémiologique de sept ans (en 2003 et 2010), dans les mêmes provinces et aux mêmes périodes de l'année.

##### **Caractéristiques des trois épizooties**

L'année 1996, particulièrement pluvieuse, a été marquée par la pullulation de moustiques autour des lagunes où font halte les oiseaux migrateurs durant leur périple du Sénégal vers l'Europe. Du mois d'août au mois d'octobre, plusieurs foyers équins de la fièvre à virus WN se sont déclarés dans la zone littorale atlantique au nord-ouest du Maroc : régions Centre et Nord-Ouest, provinces de Benslimane, de Kénitra et de Larache (figure 22). Au cours de cette épizootie, 94 chevaux ont présenté des signes d'encéphalomyélite et 42 en sont morts [149], ce qui correspond à une létalité de 45 % (tableau IV). L'incidence de l'infection a atteint 89 % dans certains élevages [149]. À la même période, une épidémie d'environ 400 cas humains de méningo-encéphalites dues au VWN était rapportée en Roumanie [150]. Deux ans auparavant, en 1994, huit enfants étaient décédés de la fièvre à VWN en Algérie [151].

**Tableau IV** : Épisodes cliniques de l'infection à virus West-Nile au Maroc.

<b>Années</b>	<b>Cas humains</b>		<b>Cas équins</b>	
	Nombre de malades	Nombre de décès	Nombre de malades	Nombre de décès
1996	1	1	94	42
2003	0	0	9	5
2010	0	0	17	8

En 2003, la réémergence de la fièvre à VWN a été confirmée dans la province de Kénitra du mois de septembre au mois d'octobre [152]. Au total, neuf chevaux ont présenté des symptômes neurologiques aigus, de la fièvre, une parésie du train postérieur ou une paralysie, et cinq sont morts (tableau IV).

En 2010, à partir de la fin du mois de juillet, 17 chevaux ont été reconnus infectés par le virus WN [153]. Huit ont péri (tableau IV) dans les 16 foyers déclarés dans les régions Centre et Nord-Ouest du Royaume, dans les provinces de Benslimane, de Mohamédia et de Khémisset. Le recours ponctuel à la vaccination des chevaux menacés par l'épizootie a peut-être contribué à en limiter l'impact. À la même période, deux foyers équins se déclaraient dans le sud de l'Espagne, en Andalousie (données OIE).

Un cas d'infection humaine à VWN a été rapporté en 1996, le patient en étant décédé [154]. Aucun cas humain ni aucune mortalité aviaire anormale n'ont été observés durant les épizooties de 2003 et 2010.



**Figure 22 :** Localisation des différents foyers équins d'infection à virus West-Nile au Maroc

Les trois épisodes épizootiques décrits au Maroc sont caractérisés par une régularité temporospatiale. En effet, les épizooties se sont succédées, depuis 1996, à intervalle de sept ans, et ont concerné quasiment les mêmes provinces. De plus, il est remarquable de constater que ces différents épisodes se sont produits à la même période de l'année, entre juillet et octobre. Le nombre de cas humains confirmés de la maladie due au VWN est, de façon surprenante, très faible : un seul, rapporté en 1996. Le sous-diagnostic ou la sous-déclaration pourraient expliquer ce constat. La fièvre à VWN est, dans la grande majorité des cas, bénigne, et peut être confondue avec d'autres syndromes fébriles lorsqu'un diagnostic étiologique n'est pas réalisé.

On a pu affirmer que, depuis 1996, des résultats de sérologie WN positifs sont régulièrement obtenus, chaque année, chez des chevaux présentant des signes neurologiques (données non publiées), ce qui suggère une circulation endémique du virus au Maroc. Ce constat est corroboré par une enquête sérologique réalisée sur des oiseaux sauvages au nord-est de Kenitra en 2008. En effet, des titres élevés d'anticorps anti-virus WN ont été détectés chez de jeunes oiseaux d'espèces résidentes, en dehors des périodes d'épizootie. Ces résultats montrent que le VWN circulait de façon silencieuse en 2008, sans apparition d'épizootie ni d'épidémie. Sur ce fond endémique, la densité de moustiques vecteurs, en rapport avec la pluviométrie, joue probablement un rôle déterminant dans l'apparition d'une épidémie ou d'une épizootie.

Les analyses du génome des souches du VWN qui sévissent au Maroc montrent que celles-là appartiennent au lignage 1, présent en Europe, en Amérique, en Afrique du Nord, en Inde et en Australie. Le lignage 2, a priori composé de souches circulant uniquement en Afrique subsaharienne et à Madagascar, est considéré comme moins pathogène. La plupart des souches isolées dans le bassin méditerranéen et en Europe (dont les souches marocaines), appartiennent au cluster européen/méditerranéen/kényan du lignage 1. D'autres souches, notamment celles qui sont responsables de foyers en Israël, font partie du cluster israélien/américain, caractérisé par une importante mortalité aviaire, et, aux États-Unis, une morbidité et une létalité élevées chez les hommes et les chevaux. Des analyses phylogénétiques ont montré que des souches proches les unes des autres sont à l'origine d'épidémies/épizooties semblables : les souches Maroc 96, Italie 98 et France 2000, ont toutes trois provoqué des épizooties équine ; les souches Tunisie 97, Israël 98 et New York 99, très proches génétiquement, sont à l'origine de cas d'encéphalites humaines.

Ainsi, l'apparition de nouveaux variant est vraisemblablement une cause d'émergence d'épidémies/épizooties. Le VWN peut infecter un grand nombre d'hôtes et de vecteurs, et des mutations peuvent faire apparaître de nouveaux variant, plus pathogènes, ou pathogènes pour de nouvelles espèces.

Outre la capacité de persistance du virus dans un écosystème donné et les possibilités de mutation, une réémergence peut également apparaître suite à une réintroduction. Sur le plan mondial, le rôle des oiseaux migrateurs dans la propagation du VWN a déjà été mis en évidence. Ainsi, la proximité génétique d'isolats recueillis au Kenya, en Roumanie et au Sénégal, prouve la mobilité géographique du virus, par l'intermédiaire d'oiseaux migrateurs.

La surveillance de l'infection à virus West-Nile au Maroc repose principalement sur la vigilance des vétérinaires en cas de symptômes neurologiques touchant des équidés. En cas de suspicion, un diagnostic de confirmation est réalisé au laboratoire national Biopharma. À l'inverse, il est rare qu'un diagnostic de laboratoire soit demandé devant un cas humain de syndrome fébrile compatible avec une infection à VWN. Pour le moment, il n'a pas été mis en place de surveillance particulière, active ou passive, dans l'avifaune, ni de surveillance entomologique. Le recours à des animaux sentinelles (poules, chevaux) n'a pas non plus été décidé à ce stade.



# *Physiopathologie*



Si l'on se fonde sur les connaissances acquises sur le VWN et d'autres flavivirus, après piqûre du moustique, le virus se répliquerait dans la peau avant d'être transporté par les cellules dendritiques jusqu'aux ganglions lymphatiques où la réponse immunitaire se met en place. Le virus se propagerait ensuite aux tissus lymphoïdes secondaires et entrerait dans la circulation avant de gagner les organes et le système nerveux central. Dans certains cas, le virus peut être inoculé directement dans la circulation sanguine court-circuitant certaines de ces étapes. Le mécanisme d'entrée du virus dans le système nerveux central n'est pas totalement compris mais plusieurs mécanismes ont été envisagés : une perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique par les facteurs sécrétés circulants (TNF- [*tumor necrosis factor*], MMP9 [*matrix metalloproteinase*]) le transport axonal rétrograde à partir des terminaisons nerveuses des neurones périphériques, la transcytose ou l'infection des cellules endothéliales des capillaires du cerveau , le transport du virus par les cellules périphériques infectées pénétrant dans le cerveau. [158, 159]

### **Encéphalites arbovirales**

Après son émergence sur le continent américain où il fut introduit à New-York en 1999, le VWN devint la première cause d'encéphalites arbovirales aux États-Unis. Dès 1999, la neuropathologie induite par le VWN fut documentée avec l'autopsie de quatre patients décédés d'encéphalite après un épisode fébrile accompagné de faiblesses musculaires. L'examen des tissus cérébraux montra des nodules microgliaux dispersés - notamment dans le tronc cérébral - composés de lymphocytes, histiocytes, avec une infiltration de cellules mononuclées périvasculaires, essentiellement des lymphocytes T CD8.

L'infection des neurones a été rapportée avec perte de la structure cellulaire et apoptose. Les cellules mononuclées inflammatoires participeraient à l'élimination du virus dans le cerveau mais pourraient également participer à l'immunopathogénèse en détruisant les neurones infectés et en sécrétant des cytokines inflammatoires toxiques pour les cellules environnantes. La destruction des neurones et l'inflammation induites par l'entrée du virus, dans le système nerveux seraient responsables des conséquences à long terme observées chez des patients ayant développé des symptômes plus sévères notamment la persistance parfois plusieurs mois de la fatigue musculaire causée par une neuropathie axonale [160].

Des troubles de la mémoire, des troubles cérébraux et des perturbations sensorielles à long terme ont également été rapportés [161].

Les infections du système nerveux central (SNC) par un virus neurotrope, peuvent être caractérisées par trois propriétés différentes : neuroinvasive (la capacité de pénétrer dans le SNC) neurotropisme (la capacité d'infecter les cellules nerveuses) et neurovirulence (la capacité de provoquer le syndrome neurologique). Toutes ces caractéristiques ont été rapportées lors des épidémies de NY99 (New York 1999) et Isr98 (Israël 1998).

La neuroinvasion du WNV (Isr98/ NY99) chez les humains a été démontrée par le premier isolement du virus provenant d'un patient avec encéphalite aux États-Unis, et par immuno-histochimie et PCR sur les cerveaux des quatre premiers cas humains mortels d'encéphalite à New York en 1999, qui ont montré l'infection du tronc cérébral et de la moelle épinière par le VWN. Le neutropisme peut être démontré indirectement par l'observation des pertes de

neurones moteurs de la moelle épinière et des signes de neuropathie axonale chez les patients infectés, et par détection des antigènes du VWN dans le cytoplasme des neurones d'un patient décédé par pan-méningo-encéphalite fulminante [162]. Parmi de nombreuses études cliniques d'infection humaine par le VWN, aux Etats-Unis comme en Israël, les propriétés neurovirulentes ont été clairement démontrés, tel que rapporté par Weiss et al, qui soulignait la prédominance de symptômes gastro-intestinaux et neurologiques chez les patients hospitalisés à New York et New Jersey en 2000 [163]. Fait intéressant, ces auteurs ont constaté que chez les humains, la gravité de la maladie a été associée avec l'âge, avec une moyenne d'âge de 71 ans, tandis qu'une autre étude a montré que l'âge de 75 ans ou plus présente un facteur de risque indépendant [161, 164].



## *Diagnostic*



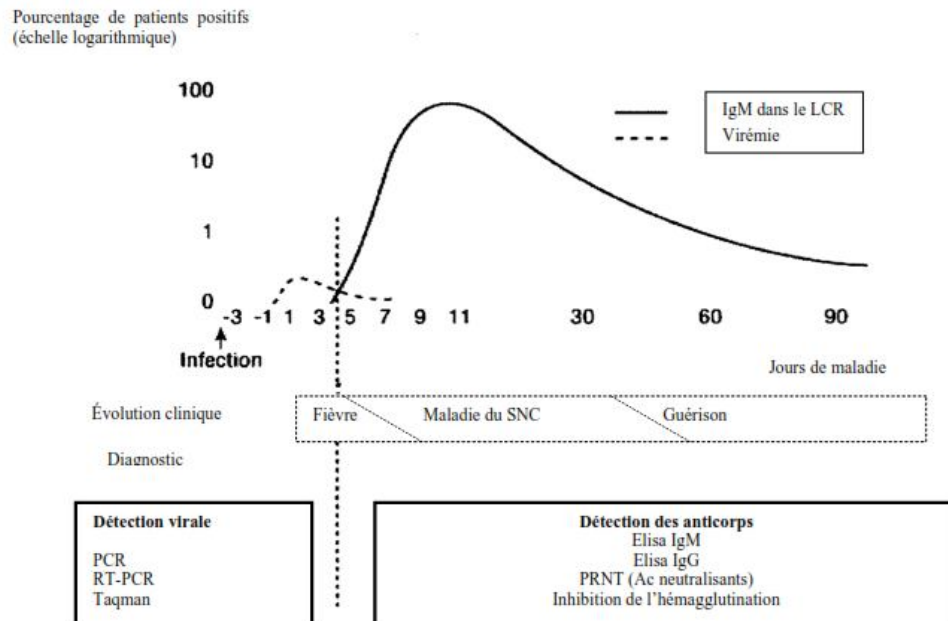
## **A. EFFETS SUR LA SANTE HUMAINE**

### **1. Séroprévalence**

Deux études faites aux États-Unis avaient démontré une séroprévalence de 2,6 % dans le Queens à New York en 1999 (Mostashari *et al.*, 2001) et variait entre 0 et 0,46 % dans trois secteurs en 2000, soit Staten Island (ville de New York) (0,46 %), Suffolk (État de New York) (0,12 %) et Fairfield (Connecticut) (0 %).

### **2. Evolution de l'infection**

Après la piqûre du moustique, le mécanisme de dissémination du virus dans l'organisme n'est pas très bien connu, mais la réplication initiale a lieu au site de la piqûre et dans les ganglions lymphatiques régionaux. Ensuite, le virus passe dans le système réticulo-endothélial puis le système nerveux central [11]. L'évolution de l'infection est illustrée à la figure 23.



**Figure 23 :** Évolution clinique, titrage de la virémie et cinétique des IgM dans le LCR lors d'une infection à WNV (adaptée de Solomon *et al.*, 2003)

La période d'incubation du WNV chez les êtres humains n'a pas été déterminée avec précision, mais les auteurs proposent des durées variant entre 2 et 14 jours (moyenne de 6 jours). Les CDC utilisent une période de 3 à 14 jours, réduite de 2 à 6 jours pour les cas typiques avec fièvre [11, 165]. Nash *et al.* (2001) [166] proposent une étendue de 15 jours. Les travailleurs de laboratoire contaminés ont eu une période d'incubation variant de 3 à 4 jours tandis que chez les personnes transfusées, l'incubation semble plus longue, soit entre 10 et 13 jours [167]. Avec un nombre de plus en plus élevé de cas déclarés, il sera possible d'établir une médiane et un intervalle plus précis.

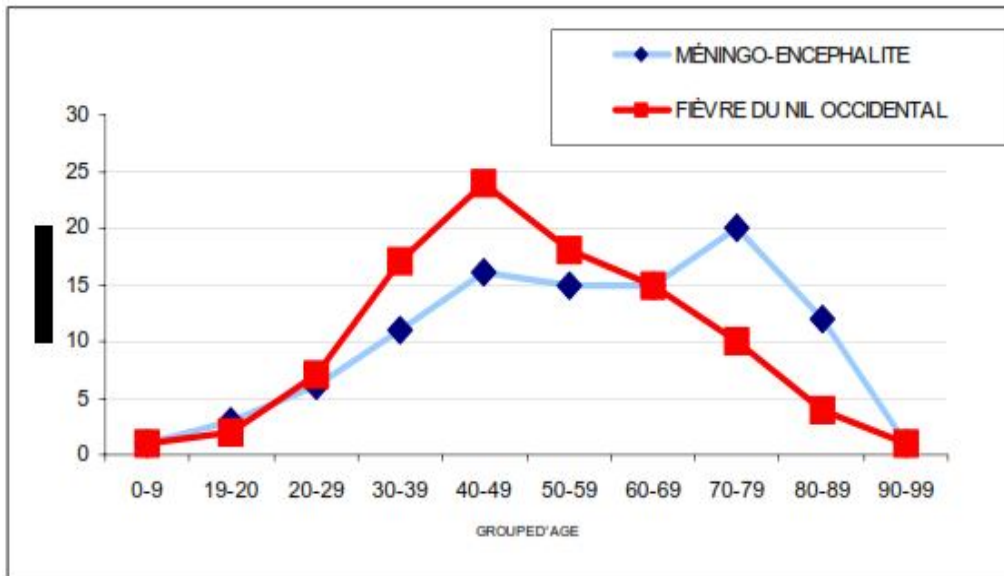
La virémie est faible chez la plupart des individus sains infectés, avec une moyenne de 100 ufp/ml de sang [168]. Le pic virémique est atteint deux jours avant et la virémie persiste jusqu'à quatre jours après le début des symptômes [11]. Cette baisse significative de la virémie qui survient un à deux jours après le début des symptômes, est due à l'activité des macrophages et au développement des anticorps IgM. Le WNV a été retrouvé dans le sang des patients immunodéprimés plus de 28 jours après l'inoculation; chez les personnes souffrant de maladies débilitantes en phase terminale, la virémie est également plus forte [11168]. Les IgM peuvent persister pendant plus de 12 à 16 mois chez les personnes survivantes avec méningo-encéphalite. Il n'y a aucune mention précise dans la littérature du moment de l'apparition des IgG et de leur persistance dans le temps. Cependant, il a été constaté un retard dans l'apparition des anticorps chez les personnes immunodéprimées [11].

Des explications possibles pour la forte incidence de méningo-encéphalite constatée chez les personnes âgées, seraient l'augmentation de l'entrée du virus dans le système nerveux central. Une rupture de l'endothélium cérébral, lors d'hypertension et de maladies cérébrovasculaires ou une augmentation du niveau et de la durée de la virémie, reliée à l'immunodépression ou à la sénescence immunitaire pourraient être impliquées [11].

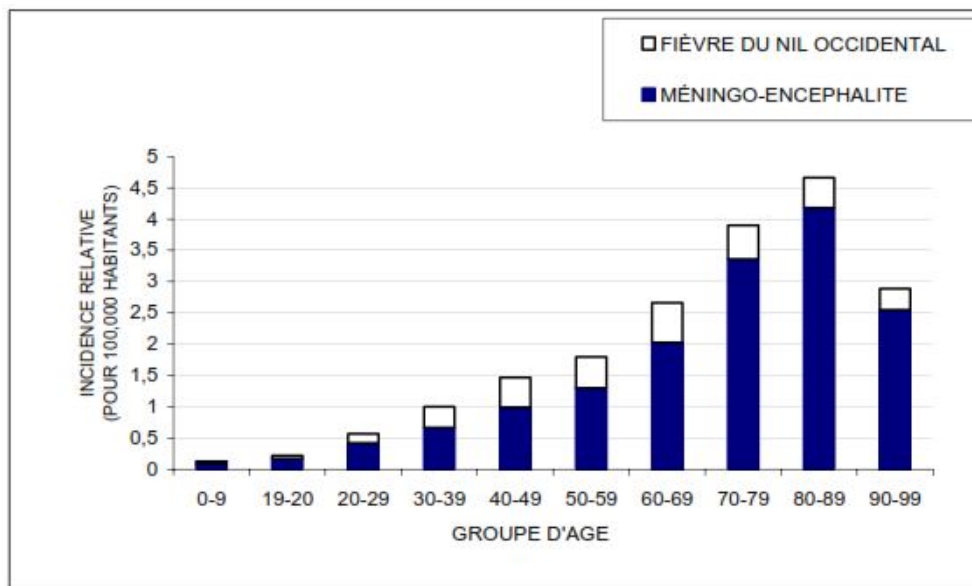
### **3. Population à risque**

Dans les pays endémiques, l'infection au VWN affecte principalement les jeunes enfants qui développent une maladie fébrile modérée non spécifique, tandis que les adultes sont souvent immunisés [11].

Dans les pays où le VWN est apparu récemment, le risque de faire une infection sévère augmente légèrement à partir de 40 ans et est particulièrement élevé pour les personnes âgées de 50 ans et plus (figures 24 et 25). Les enfants semblent à plus faible risque que les adultes. Les personnes ayant reçu un traitement immunosuppresseur incluant les personnes greffées, les diabétiques et les personnes souffrant d'hypertension sont aussi à plus haut risque [168]. Le risque d'une atteinte neurologique due au VWN est estimé entre 3 et 5 par 100 000 pour les populations du sud de l'Ontario et à 200 par 100 000 chez les patients greffés [169]. Les risques de transmission par transplantation d'organes ou par transfusion sanguine ont été réduits par des mesures prises par les fournisseurs à la fin de la saison 2002.



**Figure 24** : Répartition en pourcentage des cas de WNV selon les catégories cliniques et les groupes d'âge, États-Unis, 2002 [169]



**Figure 25** : Incidence des infections à WNV selon les catégories cliniques et les groupes d'âge, États-Unis, 2002 [11]

Une étude faite en Israël en 2002 par Berner *et al.* Sur 32 patients atteints de WNV ayant 65 ans ou plus, parmi lesquels 72 % avaient une hypertension et 16 % un diabète, a montré un taux de mortalité de 22 %. De 1999 à 2002, une infection due au WNV a été démontrée chez au moins deux individus infectés par le VIH. Ceux-ci avaient une baisse des CD4 en dessous de 200 cellules/mL. Le plus âgé, souffrant aussi de tuberculose, est décédé [170]. De plus, l'alcoolisme (2 % des patients de Nash et 9 % des patients de Pepperell), les maladies cérébrovasculaires et les maladies cardiaques (respectivement 9 % et 8 % des patients de Pepperell) sont des facteurs à prendre en considération pour l'évaluation du risque de maladie grave [166, 171] (tableau V).

**Tableau V** : Pourcentage et causes d'immunodépression et de maladies concomitantes chez des personnes à risque pour le Virus du West Nile

	<b>IMMUNOSUPPRESSION</b>	<b>MALADIES CONCOMITANTES</b>
Israël, 2000 (n = 233) Chowers <i>et al.</i> , 2001	7 % Transplantation d'organe, cancer ou chimiothérapie	Diabète : 17 % Maladie cardiaque : 16 %
New Jersey, 2000 (n = 19) Weiss <i>et al.</i> , 2001	Aucun	Hypertension : 58 % Diabète et Parkinson : 1 patient (5 %)
New York, 2000 (n = 59) Nash <i>et al.</i> , 2001	14 % Cancer, VIH, asthmatique sous corticothérapie	Hypertension : 42 % Diabète : 20 % Maladie cardiaque : 20 %
Ontario, 2002 (n = 64) Pepperell <i>et al.</i> , 2003	11 % Incluant transplantation d'organe : 6 % cancer : 2 %	Diabète : 14 % Maladie cardiaque : 14 % Antécédent de cancer : 9 %

## **4. Présentation clinique**

### **4.1 Maladie aiguë**

Les études récentes confirment les observations précédentes. Environ 80 % des personnes infectées ne présentent aucun symptôme et les 20 % (soit 1 personne sur 5) restants ont des symptômes modérés tel que la fièvre du Nil occidental. Une personne sur 150 infectées pourrait développer une maladie sévère comportant des symptômes neurologiques [172].

Le tableau 5 présente la fréquence en pourcentage des caractéristiques cliniques lors d'infections sévères dues au VWN. Les caractéristiques des principaux syndromes cliniques sont résumées ci-après.

#### *4.1.1 Fièvre du Nil Occidental*

- Fièvre avec température moyenne supérieure à 38 °C dans au moins 90 % des cas.
- Maux de tête chez plus de 27 % des malades.
- Myalgie observée entre 15 et 55 % des cas.
- Symptômes gastro-intestinaux (entre 7 et 69 %) comportant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et de la diarrhée.
- Malaises et faiblesse présents dans plus de 40 % des cas.
- Éruption cutanée maculaire ou papulaire érythémateuse ou éruption morbilliforme sur le cou, la poitrine et les jambes, dans moins de 22 % des cas.
- Lymphadénopathie, dans une proportion inférieure à 5 %.

L'infection fébrile dure entre 3 et 6 jours en moyenne et accompagnée fréquemment d'une fatigue prolongée est fréquente [11, 166].

#### *4.1.2 Atteinte neurologique*

Le VWN présente trois caractéristiques distinctes eu égard à l'atteinte du système nerveux central : il est neuroinvasif (capacité d'entrer dans le système nerveux), neurotrophique (capacité d'infecter des cellules neurales) et neurovirulent (capacité de causer une affection neurologique) [170]. La dysfonction neurologique débute plusieurs jours après le début des symptômes systémiques, généralement après l'admission du patient à l'hôpital. Trois principaux types de manifestations neurologiques ont été observés seuls ou en combinaison : diminution de l'état de conscience, atteinte cérébelleuse ou du tronc cérébral et faiblesse neuromusculaire [171]. La faiblesse musculaire est un symptôme important dans la présentation clinique des patients atteints d'encéphalite due au WNV. En Roumanie et en Russie, la parésie ou la paralysie est observée chez 15 à 20 % des patients et à New York, la parésie a été documentée chez 50 % des patients et environ 10 % présentaient une paralysie flasque [11].

➤ **Les syndromes suivants sont observés :**

- méningite avec fièvre, raideur de la nuque;
- encéphalite avec céphalée, état mental altéré, désorientation, stupeur, coma et état fébrile;
- méningo-encéphalite avec combinaison des deux syndromes précédents;
- paralysie flasque aiguë - faiblesse musculaire asymétrique - évocatrice d'un syndrome de Guillain Barré ou d'une poliomyélite.

➤ **Syndrome ressemblant au syndrome Guillain-Barré**

C'est un désordre dans lequel le système immunitaire attaque le système nerveux. Ahmed *et al.* (2000) [173] ont présenté le cas d'un patient de 69 ans, afébrile avec une faiblesse des jambes et des bras associée à de la douleur, de l'engourdissement et à une sensation de picotement au niveau des mains et des pieds.

D'autres patients avec des présentations cliniques ressemblant au syndrome de Guillain-Barré avaient une pléocytose à l'analyse du LCR. De plus, les études d'électromyographie et de la vitesse de la conduction nerveuse indiquaient des lésions axonales et démyélinisantes, avec un changement axonal important. Ces observations sont inhabituelles pour le syndrome de Guillain-Barré (Petersen et Marfin 2002). Pepperell *et al.* (2003) ont aussi rapporté les cas de trois patients avec processus démyélinisant.

➤ **Syndrome ressemblant à de la poliomyélite**

Glass *et al.* (2002) et Leis *et al.* (2002) [174, 175] ont décrit des patients infectés par le VWN présentant des signes de paralysie flasque. Ces patients rapportaient une fièvre et une pléocytose du LCR, écartant l'hypothèse d'un syndrome de Guillain-Barré. Ces auteurs ont dit qu'une infection virale pouvait entraîner une dégénérescence neuronale de la matière grise de la moelle épinière. Les cellules de la corne antérieure de la moelle épinière semblent être la cible du VWN [175]. Sejvar *et al.* (2003) [176] ont aussi présenté sept patients ayant des signes de paralysie flasque aiguë provenant de quatre hôpitaux de Louisiane et du Mississippi. Tous les patients avaient une myélite à

VWN et une paralysie flasque, sans paresthésie ni perte de sensibilité. Le tableau clinique incluant l'absence de problèmes sensoriels et les données électrophysiologiques ont fait suspecter une atteinte des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière ou une atteinte des axones moteurs. Selon Sejvar *et al.* (2003), la myélite aiguë et les symptômes qui lui sont associés sont atypiques pour un syndrome de Guillain Barré et évoquent plutôt un tableau de poliomyélite. Ces données sont concordantes avec celles de [171].

Leis *et al.* (2003) [175] ont mentionné que la poliomyélite aiguë pourrait être une cause de la faiblesse musculaire observée, que cette manifestation clinique est fréquente chez les patients atteints par le WNV et qu'elle pourrait être observée en absence d'encéphalite. Une étude rétrospective auprès de 64 patients ontariens (Toronto, Pell, Halton) a mis en relief plusieurs caractéristiques de l'atteinte neuromusculaire dont un diagnostic d'encéphalite pour 55 cas et l'absence d'encéphalite pour 2 cas [171].

Lors de la 4<sup>e</sup> Conférence nationale sur le VWN aux États-Unis en 2003, il a été présenté, sans autre précision, une analyse prospective portant sur 16 patients avec symptômes neurologiques [176]. Des troubles moteurs indiquant un dysfonctionnement des neurones moteurs avaient été observés. Quinze des 16 patients présentaient des tremblements et 10 des myoclonies, surtout nocturnes. De plus, 11 cas présentaient de la rigidité et de l'instabilité posturale avec bradykinésie, caractéristiques du parkinsonisme.

Parmi les diverses manifestations neurologiques, la dysphagie, l'ataxie et la faiblesse musculaire sont les plus fréquentes [171] (tableau VI).

#### *4.1.3 Autres syndromes observés*

D'autres syndromes ont été mentionnés dans la littérature telles que la rhabdomyolyse et la névrite optique.

#### ***Rhabdomyolyse ou destruction massive des cellules musculaires squelettiques***

Kulstad et Wichter (2003) [177] ont rapporté le cas d'un patient de 70 ans, confus et afébrile, qui a été trouvé effondré dans sa baignoire. Il présentait une dysarthrie et une faiblesse marquée aux membres supérieur et inférieur droits. Son état de conscience s'est dégradé et il a présenté une insuffisance respiratoire. Des analyses ont montré un taux élevé de créatinine et de créatinine kinase (CPK). Un diagnostic d'accident cardiovasculaire avec rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë a été posé. Le diagnostic de rhabdomyolyse doit être pris avec beaucoup de précaution car la chute dans le bain pourrait avoir causé des lésions des cellules musculaires et une augmentation des CPK (créatine Phosphokinase). Par ailleurs, 14 des 16 patients étudiés par Sejvar (2003) [176] présentaient ce problème.

#### **➤ Atteinte oculaire**

Gilad *et al.* (2003) [178] ont observé une névrite du nerf optique chez un patient de 28 ans, testé positif à l'ELISA IgM anti-WNV. Vandebelt *et al.* (2003) [179] décrit un homme de 64 ans admis à l'hôpital pour un état mental altéré, une fièvre précédée par de la myalgie et des maux de tête. Deux jours après son admission, il constate que sa vision devient floue et est testé positif à l'IgM anti-VWN. L'examen du fond d'œil révèle une vitrite (inflammation du

corps vitré) de l'œil droit et l'angiographie confirme une choroïdite multifocale. Ademam *et al.* (2003) ont rapporté le cas d'un homme de 81 ans ayant une chorio-rétinite alors que Bains *et al.* (2003) ont diagnostiqué une uvéite antérieure, une vitrite et une chorio-rétinite non nécrosante chez une patiente de 62 ans.

➤ **Autres atteintes**

- Polyradiculopathie [11]
- Réticulo-endothéliales avec des cas de myocardite, de pancréatite et rarement d'hépatite ont été décrits [11, 172].
- Développement anormal du système nerveux central d'un nouveau-né .

**Tableau VI:** Fréquence en pourcentage des caractéristiques cliniques lors d'infections sévères dues au VWN entre 1996 et 2002, selon plusieurs auteurs

	<b>ROUMANIE 1996</b> (n = 393) Tsai <i>et al.</i> , 1998	<b>ISRAËL 2000</b> (n = 233) Chowers <i>et al.</i> , 2001	<b>NEW YORK 2000</b> (n = 59) Nash <i>et al.</i> , 2001	<b>NEW JERSEY 2000</b> (n = 19) Weiss <i>et al.</i> , 2001	<b>ISRAËL 2000</b> (n = 21) Klein <i>et al.</i> , 2002	<b>ONTARIO 2002</b> (n = 64) Pepperell <i>et al.</i> , 2003
Age médian (année)	-	65	71	63	56*	62,5
Méningite	40	16	29	42	20	5
Méningo-encéphalite	44	-	-	10	51	86
Encéphalite	16	58	63	48	-	-
<b>SIGNES ET SYMPTÔMES</b>						
Fièvre	91	98	90	90	95	95
Maux de tête	77	58	47	58	90	27
Vomissement - nausée	53	31	53	42	52	69
Éruption cutanée	-	22	19	-	19	27
Douleurs abdominales	-	18	7	-	-	-
Myalgie	-	15	17	32	-	55
Diarrhée	-	-	27	16	14	34
Arthralgie	-	-	15	11	-	31
Faiblesse	-	-	56	42	52	41
Lymphadénopathie	-	4	2	-	-	3
Toux	-	-	19	16	-	-
Anorexie	-	-	-	-	-	84
<b>SIGNES NEUROLOGIQUES</b>						
Rigidité de la nuque	57	29	19	32	33	27
Convulsions	34	-	3	16	9	6
Coma	13	17	-	-	-	-
État mental altéré	-	40 à 47	46	58	48	75
Ataxie	-	-	-	-	-	31
Réflexes anormaux et tremblements	-	9	12	32	-	13
Vertige	-	-	-	-	-	14
Dysphagie	-	-	-	-	-	34
Photophobie ou vision altérée	-	-	-	32	9	9
Ophthalmoplégie	-	-	-	-	-	13
Faiblesse musculaire	-	-	-	16	-	41
Dysarthrie	-	-	-	-	-	17
Parkinsonisme	-	-	-	5	-	3

## **4.2 Séquelles et décès**

L'ataxie, la faiblesse et le dysfonctionnement cognitif sont des séquelles neurologiques possibles. Selon l'étude faite en Ontario, après 6 mois de suivi, sur les 47 survivants, seulement 13 (28 %) n'ont pas eu besoin d'aide à la maison. Quant aux 34 autres (72 %), ils ont fait l'objet d'au moins une aide : 14 ont bénéficié d'un support à domicile, 12 ont été transférés dans des institutions de réhabilitation, 4 ont déménagé chez des parents, 2 ont été transférés en maison de repos et 2 sont restés aux soins intensifs [171]. Weiss *et al.* (2001)[180] ont montré qu'au New Jersey, la moitié des 19 patients admis à l'hôpital avaient encore un déficit fonctionnel et seulement le tiers était complètement rétabli après un an.

Par contre, Berner *et al.* (2002) [181] ont observé qu'après trois mois de suivi, 69 % des 32 patients âgés de plus de 65 ans n'ont eu aucune séquelle et 88 % ont totalement récupéré après une réhabilitation active et prolongée.

La létalité varie entre 4 et 14 % dans les cas sévères et est plus élevée chez les patients âgés de plus de 50 ans [165].

## **B. BIOLOGIE**

### **Biosécurité En Laboratoire**

Le niveau de biosécurité recommandé pour les activités de laboratoire n'a pas changé (INSPQ 2002). Pour ce qui est de l'isolement viral et des autopsies, ils doivent être faits dans un niveau de confinement 3. Pour les tests diagnostiques, le tableau VII indique le niveau requis pour chaque test. Vu l'émergence de nouveaux modes de transmission incluant la démonstration de cas de transmission occupationnelle, ces mesures doivent être rigoureusement suivies en attendant leur prochaine reconsidération.

Les méthodes de diagnostic du VWN peuvent être divisées en quatre groupes : l'isolement viral, les techniques sérologiques, la détection des antigènes et les tests d'amplification de l'acide nucléique. Le choix des tests à effectuer chez l'homme est fonction du moment des prélèvements lors de l'évolution de la maladie.

#### **1. Isolement viral**

La manipulation du WNV nécessite un laboratoire de niveau de biosécurité 3. Le virus peut être identifié à partir du liquide céphalo-rachidien, du sérum en phase aiguë et d'une biopsie de tissu cérébral. L'isolement viral est rarement utilisé à cause de sa très faible sensibilité dans un contexte de virémie transitoire et de sa difficile mise en route [182]. L'isolement viral prend plus d'une semaine [160]. Aux États-Unis, le virus a été isolé pour la première fois chez un patient qui avait une encéphalite et qui prenait des immunosuppresseurs. Ceci aurait contribué à la persistance et à l'intensité de la virémie[183]. Selon

Krishnamoorthy *et al.* (2003) [184], la découverte du virus chez ce patient soulève également l'hypothèse du portage chronique du VWN puisque les données de laboratoire présentées ne permettent pas de confirmer une infection récente et que le patient est originaire d'une région où le virus est présent depuis quelques années.

## **2. Détection des anticorps**

Vu la cinétique particulière des anticorps et la courbe de détection de la virémie, un diagnostic sérologique définitif ne peut être obtenu que par le titrage de 2 sérums, l'un prélevé en phase aiguë et l'autre prélevé 14 à 21 jours plus tard. Le titre du sérum tardif doit être quatre fois supérieur au titre initial. L'analyse de deux prélèvements permet aussi de vérifier si l'infection est récente ou non. Un seul résultat négatif d'un sérum collecté dans les premiers jours de la maladie ne peut pas exclure l'infection [185]. De même, chez les patients immunodéprimés, l'apparition des premiers anticorps peut être très tardive, plusieurs semaines après le début de la maladie à cause du prolongement de la virémie [171] Ainsi, chez de tels patients, l'isolement du virus ou le PCR doivent être considérés pour le diagnostic [165].

Dans l'interprétation des résultats sérologiques, il faut prendre en considération les signes cliniques observés, les antécédents de voyage, l'historique de la vaccination contre d'autres flavivirus et l'évidence de l'activité du VWN dans la région de résidence ou de voyage du patient. La classification des cas suspects en cas probables ou confirmés est d'autant plus importante qu'elle mènera à la mise en place ou à l'intensification des mesures de contrôle. La séquence des analyses effectuées dans les différents laboratoires est fonction des tests disponibles.

## **2- 1 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)**

Le test de choix de la plupart des laboratoires pour le sérodiagnostic du VWN et des autres flavivirus est l'ELISA IgM. Les anticorps anti-VWN ne sont généralement pas détectables avant la fin de la virémie [185]. La sensibilité est élevée quand le prélèvement a lieu dans la période appropriée pour le sérum et le LCR. Il existe des réactions croisées avec les autres flavivirus, mais moins fortes qu'avec l'inhibition de l'hémagglutination ou l'ELISA IgG. Par contre, chez les individus ayant déjà été exposés à d'autres flavivirus, notamment par une vaccination, une réaction faussement négative est possible due à un taux bas d'IgM, un contexte où l'ELISA IgG serait plus utile [182]. Les IgM sont détectés dans le LCR chez 51 % des patients dans la première semaine contre 37 % dans le sérum. Quant à Campbell *et al.* (2002) [11], ils rapportent que les IgM dans le LCR et le sérum sont détectables chez 70 à 80 % des patients au 8<sup>e</sup> jour de la maladie. Les IgM sont encore présents 2 mois après le début de l'infection et peuvent persister jusqu'à 16 mois.

L'utilisation de protéines recombinantes, notamment la protéine de l'enveloppe du virus (E), devrait permettre l'augmentation de la sensibilité et de la spécificité du test sur les IgM [186].

## **2-2 Test de neutralisation en plaque**

Le principe du test de neutralisation est de déceler la présence d'anticorps neutralisants dans le sérum ou le LCR. Une suspension virale est inoculée sur un feuillet cellulaire et on y ajoute des concentrations décroissantes de sérum. La présence de plages de lyse cellulaire (plaques) indique la multiplication virale et

l'absence d'anticorps neutralisants. L'intégrité du feuillet cellulaire est préservée par la présence d'anticorps neutralisants. C'est le test de référence pour la détection spécifique des arboviroses. Ce test permet de faire la comparaison des titres du VWN, de l'encéphalite de Saint-Louis, de la dengue et de l'encéphalite japonaise. Les anticorps neutralisants apparaissent généralement 2 à 3 semaines après le début de l'infection [182].

### **2-3 Inhibition de l'hémagglutination (IH)**

Ce test détecte les anticorps IgM et IgG, mais ne peut pas les différencier. Les anticorps contre les flavivirus ont des réactions croisées avec des antigènes de la maladie de Dengue et de l'encéphalite japonaise. Cependant, un niveau élevé de spécificité est observé quand l'antisérum spécifique est testé contre l'antigène WNV versus d'autres préparations d'antigènes de flavivirus. Le déroulement de l'épreuve est plus contraignant que l'ELISA mais l'avantage du IH est qu'il ne nécessite pas l'utilisation de conjugué anti-espèces [182].

### **2-4 Immunofluorescence**

Malan *et al.* (2003) ont développé un test d'immunofluorescence (IFA) pour la détection des anticorps anti-IgM et anti-IgG dans le sérum et le LCR. Sur les 82 sérums et les 16 LCR testés et comparés à l'ELISA IgM et IgG, ils ont obtenu une concordance de 92 % et 98 % respectivement. La sensibilité relative est de 100 % et 96 % respectivement et la spécificité relative de 90 % et 100 % respectivement. Peu de réactions croisées ont été observées avec d'autres flavivirus.

### 3. Détection des antigènes

#### VecTest ®

C'est un test immuno-chromatographique rapide de détection des antigènes du VWN développé pour l'analyse des broyats de moustiques (figure 26). Le test se présente sous forme d'un bâtonnet présentant deux bandes pouvant se colorer en rouge. La bande inférieure indique la présence d'antigènes. Les groupes de moustiques sont broyés dans la solution fournie avec le kit VecTest. La réaction se produit lorsqu'on trempe le bâtonnet dans la solution broyée. La détection est interprétée au bout de 15 minutes. La réaction se produit en moins de 2 minutes lorsque la concentration d'antigènes est forte (GDG 2002b). Le VecTest® peut détecter un spécimen positif dans un broyat de 50 moustiques (Ryan *et al.*, 2003). Ce test est employé sur une base expérimentale pour le dépistage des carcasses de corvidés probablement infectées par le WNV. Une trousse commerciale spécifique a été développée.



**Figure 26** : VecTest ®

#### **4. Techniques moléculaires**

L'amplification de l'acide nucléique, en utilisant des amorces détectant les régions stables du génome d'une grande variété de flavivirus, a permis d'améliorer leur diagnostic. Dans le cas du WNV, les principales étapes sont :

- l'extraction de l'ARN viral à partir du sérum, du LCR, des tissus du cerveau ou des groupes de moustiques;
- l'amplification par différentes techniques (RT-PCR) Reverse Transcriptase-polymerase chain reaction ( NASBA) Nucleic acid sequence based amplification
- la détection par gel d'agarose, sonde TaqMan, analyse de courbe, SYBR Green.

Lanciotti *et al.* (2000)[160] ont démontré que sur 15 groupes de moustiques positifs en isolement viral, le RT-PCR en a détecté 14 (93 %) et le TaqMan, 15 (100 %). Sur 98 tissus aviaires positifs en isolement viral, la RT-PCR standard en a détecté 91 (93 %) et l'épreuve TaqMan, 96 (98 %). Concernant les spécimens humains (cerveaux, LCR et sérums), aucun virus n'avait été isolé par culture virale. Les six cerveaux de patients confirmés positifs par la sérologie WNV (IgM ELISA et PRNT), étaient tous positifs par le TaqMan et cinq d'entre eux étaient aussi positifs par le RT-PCR. La moitié des échantillons de LCR des patients sérologiquement positifs, étaient détectés par le TaqMan, tandis que dans le sérum, le TaqMan en détectait seulement 10 %.

La baisse de sensibilité des techniques moléculaires n'est pas due au test (car le TaqMan peut détecter 0,1 à 0,05 ufp/ml, soit 10 à 50 copies du génome), mais au faible titre du virus et à la nature fugace de la virémie dans le LCR et le sang [182]. Cependant, certaines personnes immunosupprimées pourraient avoir une virémie plus importante et plus longue [182, 183]. Une description de la sensibilité, de la spécificité et du seuil de détection (lorsque disponible) est indiquée dans le tableau VII.

**Tableau VII : Tests utilisés au Canada et aux États-Unis pour le diagnostic du WNV chez l'humain (modifié de Morshed, 2002)**

TESTS	NIVEAU DE BIOSÉCURITÉ	UTILISATION	DURÉE DU TEST	LABORATOIRE	COMMENTAIRES
Inhibition de l'hémagglutination	2	Dépistage	3 jours	LSPQ, NML, PHL	Sérum en phase aiguë et de convalescence requis
IgM ELISA sérum	2	Dépistage	1-2 jours	LSPQ*, NML, CDC	Réaction croisée avec les autres flavivirus
IgM ELISA LCR	2	Dépistage	1-2 jours	NML, CDC	Détection de 50 % de positifs lors admission à l'hôpital et de 95 % au jour 10 de l'infection
IgG ELISA sérum	2	Dépistage	1-2 jours	LSPQ*, NML, CDC	Avec l'IgM, le titre permet d'établir une infection aiguë
Immunofluorescence	2	Dépistage	1-2 jours		Se relative > 90 % Sp relative > 96 % par rapport à IgG et IgM ELISA
Test de neutralisation en plaque (PRNT)	3	Confirmation	1 sem.	LSPQ*, NML	Test de référence
PCR	2	Confirmation	Heures	LSPQ*, NML	Seuil de détection PCR standard : 10 ufp/ml RT-PCR : 1 ufp/ml TaqMan : 0.1 ufp/ml
Immuno-histochimie	3	Confirmation post-mortem	Jours	CDC	Sensible et spécifique

Abréviations : LSPQ : Laboratoire de santé publique du Québec; NML : National Microbiology Laboratory, Winnipeg; PHL : Ontario Ministry of Health and long term care public Health Laboratory; CDC : Centers for Disease Control, Laboratory services.



## *Traitement*



Aucun traitement spécifique contre le VWN n'est actuellement disponible. Le traitement consiste en administration de fluides en IV, en un support respiratoire et en la prévention des infections secondaires pour les patients ayant une maladie sévère [187].

Plusieurs agents antiviraux ont été étudiés en laboratoire sur des animaux, en culture cellulaire et maintenant sur des patients, notamment les analogues des purines et des pyrimidines (ex : ribavirine), l'interféron et les immunoglobulines humaines [11]. La ribavirine inhiberait la réplication et la cytopathogénicité du WNV dans les cellules neuronales humaines *in vitro* et l'interféron protégerait les cellules de la moelle épinière contre l'infection au WNV *in vitro* (Campbell *et al.*, 2002). La ribavirine a été utilisée chez 37 patients sur 233 en Israël. Il ressort de cette étude une absence d'effet du médicament sur la mortalité des patients [189].

Un vaccin est disponible pour les chevaux (Chimerivax <sup>TM</sup>) depuis la fin 2001 (figure 27). Ce vaccin, contenant le virus tué, comprend deux doses initiales à administrer en intramusculaire avec un intervalle de trois à six semaines suivies d'une vaccination annuelle. L'animal est protégé six semaines après la seconde dose. Actuellement, six millions de doses du vaccin ont été utilisées et son efficacité est de 94 %. Cependant, les chevaux vaccinés ne peuvent pas être différenciés de ceux infectés par les tests de laboratoire, ce qui poserait des problèmes lors de leur exportation vers des pays exigeant un statut sérologique négatif [188]. Récemment, ce vaccin est suspecté de provoquer des avortements, des mort-nés et des déformations chez le poulain lorsqu'il est injecté à une jument gestante. Ce vaccin est également utilisé sur une base expérimentale par les vétérinaires de certains jardins zoologiques pour protéger des spécimens d'oiseaux ou de mammifères avec des résultats mitigés.



**Figure 27** : Vaccin disponible pour les chevaux

Il n'existe à ce jour aucun vaccin commercialisé contre le WNV applicable à l'homme. Pour envisager la production d'un tel vaccin, on doit tenir compte de plusieurs paramètres : la nécessité de protéger des populations vulnérables (personnes âgées, individus immunodéprimés, jeunes enfants), la sévérité des symptômes qui touchent chaque année plusieurs centaines de personnes et leurs conséquences à long terme, le passage du virus à l'endémicité aux États-Unis avec une diminution du nombre de cas, les pertes financières liées à l'infection des chevaux, enfin les coûts associés au développement d'un vaccin. Plusieurs approches ont été envisagées : l'utilisation de souches virales inactivées, les vaccins sous-unitaires utilisant des protéines virales, l'utilisation de vaccins existants contre des virus proches (exemple : le virus de l'encéphalite japonaise) tirant parti d'une immunité croisée, des vaccins ADN stimulant à la fois les réponses humorale et cellulaire, et enfin des vaccins exploitant des souches

virales chimériques. Dans ce dernier cas, citons les vaccins basés sur la technologie ChimeriVax qui utilise le virus de la fièvre jaune YFV (yellow fever virus) 17D dans lequel les gènes codant pour les protéines de membrane et d'enveloppe du virus de la fièvre jaune ont été remplacés par ceux du WNV NY99].

Un vaccin ChimeriVax-West Nile WN01 est disponible depuis 2006 pour la vaccination des chevaux (PreveNile™, Schering-Plough Animal Health/Merck) et un vaccin ChimeriVax-West Nile WN02 est en cours de développement clinique pour être utilisé chez l'homme. Le vaccin WN02 contient des mutations additionnelles dans le gène de l'enveloppe qui atténuent la virulence du virus et sa réactivité. Ce vaccin a été testé lors d'essais cliniques de phase I et a démontré une immunogénicité robuste comme en témoigne le développement d'anticorps neutralisants, de lymphocytes CD4+ et CD8+ sécrétant de l'IFN et de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques jusqu'à 90 jours après vaccination.



## *Prévention*



La présence du virus du Nil occidental (VWN) présente une réalité avec laquelle nous devons maintenant composer. Grâce au développement récent des connaissances, il est possible de tracer un premier tableau des facteurs de risque individuels et environnementaux de l'infection, à partir desquels, des interventions ont été mises sur pied. En l'absence de vaccin, la principale mesure de prévention individuelle a consisté à aviser la population de se prémunir contre les piqûres de moustiques pendant la saison chaude.

### **Mesures de prévention existantes et évaluation de leur efficacité**

Depuis l'arrivée du WNV en sol nord-américain, plusieurs mesures de prévention ont été mises de l'avant tant du côté des mesures de protection personnelle qu'environnementale (espace péri-domestique). La section qui suit, présente les mesures de prévention proposées jusqu'à maintenant ainsi que les données concernant l'évaluation de leur efficacité lorsqu'elles sont disponibles. Cette synthèse est basée en grande partie sur les rapports scientifiques, et avis préparés par l'Institut national de santé publique du Québec depuis 1999.

## **1. MESURES DE PREVENTION INDIVIDUELLE**

Plusieurs mesures tentent d'amener la population à se protéger contre les piqûres de moustiques. Les mesures proposées à la population sont : la réduction des activités extérieures à l'aube et au crépuscule, le port de vêtements adéquats et l'application correcte de chasse-moustiques (répulsif). Il est important de souligner d'entrée de jeu que les comportements de protection proposés sont déjà connus et même ancrés pour une partie de la population qui a déjà expérimenté les problèmes de nuisance associés à la présence d'insectes piqueurs. Le contexte actuel est toutefois tout à fait différent : il ne s'agit plus ici de se prémunir contre la nuisance, mais plutôt d'éviter de contracter une nouvelle maladie, de se protéger contre une infection nouvelle, et ce, dans des situations inhabituelles.

Pour l'essentiel, la principale stratégie de communication au public pour faire connaître ces mesures a été la communication médiatique. Cette dernière est particulièrement utilisée en santé publique pour atteindre des objectifs de sensibilisation, d'acquisition de connaissances et de modification d'attitudes et de comportements.

### **1.1 Réduction des activités extérieures à l'aube et au crépuscule**

Cette mesure de protection repose sur le fait que les moustiques sont particulièrement agressifs à la fin de l'après-midi et dès le coucher du soleil, de même qu'aux premières heures du petit matin et après une pluie [190, 191]. Il s'agit aussi des deux périodes qui correspondent à l'heure de leur repas sanguin [11]. Il s'agit d'un facteur de risque dont l'importance a été identifiée lors de l'écllosion d'infections au WNV, survenue à New York en 1999 [191]. Dans leurs études épidémiologiques, pour les périodes durant lesquelles l'activité des moustiques est plus intense, les auteurs rapportent que le plus haut taux de séroprévalence (4,4 %) correspond aux personnes qui ont séjourné à l'extérieur pendant plus de deux heures après le crépuscule ou avant l'aube. En effet, ce taux n'est que de 1 % pour les personnes qui ont été à l'extérieur pendant moins de deux heures après le crépuscule ou avant l'aube (mais pendant plus d'une heure au cours d'une journée). Les auteurs s'interrogent cependant sur le taux de séroprévalence (4,5 %) des individus qui n'ont passé que peu ou pas de temps à l'extérieur, soit moins d'une heure au cours de la journée.

Selon les auteurs de l'étude, ce résultat inattendu serait dû à un mauvais contrôle des facteurs confondants lors des analyses [191].

## **1.2 Port de vêtements adéquats**

Cette mesure de protection s'explique par le fait que les vêtements de couleur pâle attirent beaucoup moins les moustiques que ceux de couleur foncée. Ces derniers emmagasinent davantage d'énergie calorifique (chaleur), laquelle est recherchée par les insectes piqueurs. Il en est de même pour la radiation thermique émise par la peau [190, 191]. Le port de vêtements appropriés (pantalon, chemise ou chandail à manches longues, bas, chapeau) permet d'exposer le moins possible de surface cutanée aux moustiques. Quant aux vêtements en tissus serrés, ils peuvent offrir une protection contre les moustiques en les empêchant de piquer à travers le tissu. En somme, les vêtements recommandés ont pour principal objectif de créer une barrière physique. Il faut mentionner cependant que lors de journées chaudes et humides, ces recommandations peuvent être particulièrement inconfortables notamment pour les travailleurs extérieurs. C'est pourquoi il est conseillé par le New York State Department of Health de porter des vêtements légers qui laissent passer l'air afin de permettre une évaporation. Il faut souligner également qu'il existe sur le marché des filets comme ceux utilisés par les apiculteurs qui peuvent s'avérer utiles en situation extrême, c'est-à-dire quand les moustiques abondent. Ces filets sont notamment conçus pour protéger les mains et la tête.

### **1.3 Vêtements traités à la perméthrine**

L'utilisation de vêtements traités à la perméthrine fait partie de l'attirail de protection personnelle utilisé en particulier par les membres des Corps armés américains, du Royaume-Uni et de l'Allemagne, auquel s'ajoute l'utilisation topique de produits à base de diéthyltoluamide (DEET). L'efficacité des vêtements traités à la perméthrine à repousser les insectes piqueurs et même à les tuer a été largement démontrée. Toutefois, dans le contexte des mesures de protection personnelle contre le VWN, ce moyen n'est actuellement pas disponible pour la population civile, au Canada du moins. Les membres du *Mosquito Surveillance and Control Subcommittee* (comité chapeauté par Santé Canada) considèrent que cette option devrait être sérieusement envisagée étant donné les difficultés de pénétration des messages au public concernant l'utilisation de répulsifs à base de DEET.

### **1.4 Application adéquate de chasse-moustiques**

Cette mesure de protection repose sur la prévention des piqûres de moustiques par l'effet répulsif de certains insectifuges grâce aux substances actives qu'ils contiennent [190]. Quant au choix d'un chasse-moustiques, les produits à base de DEET sont considérés comme les plus efficaces en terme de durée. La protection que procurent les produits croît de façon logarithmique avec la concentration de DEET et atteint un plateau à une concentration d'environ 50 % [190]. Ainsi, une augmentation de la concentration du produit au-delà de 50 % est proportionnellement moins importante que les produits à plus faible dose. Il est à noter que la protection peut diminuer en cas de transpiration ou par l'action de la pluie [192]. D'autres produits à base d'huile essentielle existent, mais la durée de leur protection est variable, celle à base

d'eucalyptus offrant la plus longue durée [192]. Selon Fradin et Day, ces produits naturels peuvent être utilisés à condition de répéter les applications. Pour une évaluation complète des différentes chasses moustiques, le document produit par l'INSPQ (Institut National de Santé Publique du Québec) en 2002 passe en revue l'efficacité et les risques associés aux différentes substances actives utilisées comme répulsif [191].

En termes de protection contre l'infection au VWN, quelques études épidémiologiques nous renseignent sur leur efficacité. Celle réalisée par Mostashari *et al.* [191, 190] a permis de constater que parmi les personnes qui ont séjourné à l'extérieur pendant plus de deux heures après le crépuscule ou avant l'aube (n = 223), celles qui ont utilisé un insectifuge à base de DEET ont un taux de séroprévalence plus faible (1,3 %, soit 1/93) que celles qui n'en n'ont pas fait usage (6 %, soit 8/130). Toutefois, il faut mentionner que la taille des échantillons est relativement petite.

Une autre étude, réalisée cette fois au Connecticut en 2000, montre que malgré une activité épizootique intense au sein de cette région, aucun cas sévère de la maladie n'a été documenté et aucune sérologie n'a été positive. L'usage de répulsifs déclarés par les répondants est toutefois plus élevé que celui mesuré dans l'étude réalisée à New York. En effet, presque tous les participants prennent au moins une mesure de protection personnelle et 50 % d'entre eux ont mentionné qu'ils utilisaient un chasse-moustiques « souvent » ou « toujours ». Les auteurs suggèrent que la campagne d'éducation sanitaire et la connaissance du problème posé par le VWN ont pu contribuer au faible risque d'infection chez les humains en 2000 au sein de leur région. Les auteurs rappellent toutefois que les raisons expliquant le faible nombre de cas d'infections par rapport à l'activité virale ne sont pas claires et qu'il est difficile de préciser avec exactitude les effets des moyens de prévention de la population sur le risque d'infection observé [194].

## **2. MESURES DE PREVENTION DANS L'ENVIRONNEMENT**

Plusieurs mesures de protection contre les piqûres de moustiques existent : barrière physique, réduction de la productivité des gîtes de reproduction, insecticides. Les données sur l'efficacité réelle des mesures environnementales sur la pression de piqûres sont partielles. De plus, la démonstration de leur efficacité dans la prévention de la transmission du WNV reste à faire. Quelques données disponibles sont présentées dans la section qui suit.

### **2.1 Étanchéité des portes, des fenêtres et des moustiquaires**

En créant une barrière physique étanche qui obstrue l'entrée des moustiques à l'intérieur des bâtiments, le contact avec ces insectes s'en trouve ainsi diminué [191]. Cependant, il faut mentionner que le rôle des caractéristiques des résidences (ex. : présence ou absence de moustiquaires, de climatiseurs) comme facteur de risque de transmission du VWN semble plus ou moins bien défini à l'heure actuelle.

En effet, à l'opposé des résultats obtenus dans le cadre d'une étude épidémiologique menée à Bucarest (Roumanie) où les caractéristiques des résidences ont été identifiées comme facteur de risque (absence de moustiquaires ou de climatiseurs) ainsi que par la présence d'eau dans les sous-sols [191]. Mostashari *et al.* Mentionnent que l'influence des caractéristiques des résidences new-yorkaises sur le risque d'infection au VWN n'a pu être mise en évidence puisque la majorité des résidences visitées par les enquêteurs étaient pourvues de moustiquaires (96 %, n = 440) et de climatiseurs (92 %, n = 424). Cette étude ne permet donc pas de vérifier l'efficacité de protection associée à

ces caractéristiques physiques. Par contre, les auteurs de l'étude s'interrogent sur le résultat inattendu concernant le taux de prévalence des individus ayant passé moins d'une heure par jour à l'extérieur qui est à toutes fins pratiques identique aux personnes qui ont séjourné plus de deux heures dans les périodes d'activités des moustiques. Selon les auteurs de l'étude, certains facteurs confondants n'ont peut-être pas été mesurés [190].

Par contre, dans le cas de la dengue, une étude menée de part et d'autre de la frontière Texas - Mexique (mêmes conditions climatiques, mais conditions socio-économiques différentes) montre que la présence de climatiseurs dans les résidences constitue un facteur important de protection contre la transmission de la dengue par les moustiques [195].

## **2.2 Espace péri-domestique : élimination des gîtes de développement larvaire**

Cette mesure de protection repose sur le cycle vital des moustiques. Les œufs et les larves de moustiques se développent dans l'eau stagnante, qu'elle soit d'origine naturelle (ex. : mares, tourbières, marécages) ou artificielle (ex. : pneus, récipients, bains d'oiseaux, puisards). Les gîtes artificiels propices au développement des moustiques ont accentué les problèmes de nuisance et les risques de propagation des micro-organismes responsables de maladies chez les animaux et les humains [190, 191]. En supprimant l'eau stagnante des milieux artificiels, des gîtes larvaires potentiels de moustiques sont par le fait même éliminés. En effet, selon Bourassa : « En éliminant la structure ou les composantes physiques de milieux où prolifèrent les moustiques, il est possible de nuire au développement des stades immatures et d'empêcher l'apparition

d'adultes agressifs » [190]. En ce qui concerne plus précisément les vieux pneus (c'est-à-dire hors d'usage ou abandonnés), ceux-ci ont bel et bien été identifiés comme étant des gîtes propices au développement de certaines espèces de moustiques. Ainsi, cette mesure mise de l'avant repose sur l'idée que la réduction du nombre de moustiques diminuera le risque de transmission du virus.

Nous ne disposons que de peu de données probantes concernant l'efficacité des mesures d'élimination des gîtes de développement larvaire de *Culex* sauf celles mesurées dans le cadre du projet TEAAM (*Targeted Environmental Action Against Mosquitoes*). Ce projet pilote réalisé lors de la saison 2003 à Winnipeg visait à vérifier les conditions environnementales associées au développement larvaire. L'évaluation, lors d'une inspection ultérieure sur place, montre que parmi les 79 % des personnes qui disaient avoir pris des mesures correctives sur leur terrain, seulement un propriétaire sur trois avait résolu correctement la situation problématique. On ne connaît toutefois pas les raisons de ce succès relatif : mauvaises compréhensions des directives ou inefficacité des mesures comme telles?

Il est à noter qu'une étude menée par la Société de protection des forêts contre les insectes et maladies (SOPFIM) a été réalisée en 2004 afin de caractériser les sites potentiels de développement larvaire de *Culex* dans les cours arrière de résidences privées et d'espaces verts et récréatifs non traités. Au cours de cette enquête, 2 500 résidences ont été visitées. Les résidents ont été interrogés sur leur attitude face au nettoyage des gîtes potentiels de leur cour. Une question de l'enquête a porté sur les actions de nettoyage des gîtes

effectuées sur leur terrain par les propriétaires. Les résultats de cette enquête ne sont pas encore connus, mais ils seront très utiles dans la démonstration des actions préventives effectuées et de l'efficacité des campagnes publiques de prévention du VWN.

Rappelons que dans les pays où sévit la dengue, le même type de mesure dans l'environnement domestique est proposé. Certaines études ont permis d'évaluer le fruit de ces efforts collectifs. En Indonésie, par exemple, (Umniyati et Sumarni bulletin 24 OMS dengue) une réduction de *Aedes aegypti*, mesurée par l'indice de Bréteau, a été plus importante dans les régions où des activités de lutte contre les gîtes larvaires (sans larvicides) ont été mises en place (vider les contenants, installer des couvercles sur les pots extérieurs, éliminer les contenants inutiles) par rapport à une région ayant reçu les applications habituelles d'insecticides (téméphos et malathion). Les différences dans la réduction des moustiques étaient particulièrement significatives en saison sèche. D'autres initiatives ayant une composante communautaire, qui combinent des méthodes visant à éliminer l'eau stagnante dans l'espace domestique (appuyées par des mesures incitatives au recyclage et au nettoyage) et à ajouter des copépodes (insectivores) dans les réservoirs d'eau, ont aussi fait leurs preuves. Ces mesures ont eu un impact dans la réduction, et même dans l'éradication de *Aedes aegypti*, au Vietnam, mais également dans la réduction de l'incidence de la dengue à Taiwan [196].

Une évaluation subséquente concernant la stratégie utilisée au Vietnam confirme l'efficacité de celle-ci dans la réduction du nombre de cas de dengue. Kay et Nam (2005) rapportent dans un numéro récent de *The Lancet*, les quatre éléments essentiels de leur approche soit :

1. Une approche horizontale et verticale basée sur une bonne compréhension du milieu.
2. Un contrôle basé sur une priorisation des habitats majeurs les plus productifs (dans ce cas-ci, il s'agit des conteneurs ou des récipients pour recueillir l'eau).
3. Une utilisation des poissons prédateurs (du genre *Mesocyclops*) comme agent de contrôle biologique.
4. Des activités communautaires impliquant les milieux de la santé, scolaires et communautaires.

Selon les auteurs, les facteurs-clés de la motivation des pratiques préventives sont une perception que le problème de la dengue est sérieux et une volonté du milieu de prendre ses responsabilités.

De plus, parmi les endroits qui ont cherché à éradiquer les maladies à transmission vectorielle par des épandages à grande échelle de DDT, seuls ceux où l'environnement avait été modifié de façon à empêcher les vecteurs de retrouver des lieux de ponte ou de repos semblent avoir donné des résultats durables. La question de la constance et de la durée dans les actions préventives dans l'environnement pose toutefois tout un défi, comme cela va être discuté plus loin.

### **2.3 Insecticides domestiques**

De nombreux produits sont offerts sur le marché dans le but de réduire la quantité de moustiques à l'intérieur ou à l'extérieur des résidences. On parle de serpentins, plaquettes insecticides, chandelles de citronnelle, aérosols manuels, bombes insecticides, émetteurs à ultrasons, appareils d'électrocution, etc. L'efficacité de ces différents produits varie grandement et selon Lessard *et al.* [197] leur efficacité est relativement restreinte. Les produits utilisés à l'extérieur (spirales, chandelles à la citronnelle) verront en effet leur efficacité diminuer en raison du vent. Les appareils qui visent à tuer par électrocution quant à eux sont aux prises avec des problèmes de non-sélectivité des insectes tués puisque seulement entre 1 et 5 % des insectes tués seront des moustiques. Les produits sous forme de bombes aérosols utilisées à l'intérieur ont montré une bonne efficacité. Par contre, l'exposition aux vapeurs d'insecticides n'est pas souhaitable.

Finalement, les aérosols manuels et les brumisateurs qui peuvent impliquer la manipulation de produits, exposent les utilisateurs à des risques d'intoxication. De la même façon, des erreurs dans le dosage pourraient entraîner des problèmes de santé, par exemple des maux de tête, nausées, tachycardie, problèmes respiratoires [197].

## **2.4 Mesures dans l'environnement : élimination des gîtes de reproduction larvaire par des aménagements physiques**

Il existe une grande diversité de méthodes visant à modifier physiquement les habitats des moustiques pour contrôler leur abondance. La plupart des modifications de l'environnement visent les premiers stades de vie des moustiques, ce qui explique l'attention particulière accordée aux milieux humides pour limiter l'émergence des moustiques vecteurs de la maladie. Plusieurs de ces méthodes, qui sont fondées sur l'aménagement des habitats favorables à la reproduction des moustiques vecteurs permettent de limiter leur production dans les milieux humides.

Sans entrer dans le détail de tous les aménagements possibles, il faut retenir qu'ils touchent l'amélioration de la circulation de l'eau en milieu naturel et artificiel (ex. : écoulement en pente), la variation des niveaux d'eau, l'élimination des végétaux croissant dans les milieux d'eaux stagnantes, le nettoyage des débris et objets pouvant servir de gîtes et qui s'accumulent dans les fossés, les terrains commerciaux, industriels ou encore les terrains abandonnés. Les mesures proposées ne sont pas toujours permanentes; la régularité des activités est obligatoire pour conserver leur efficacité sur les populations de moustiques.

Il est utile de rappeler qu'en raison des importantes quantités de neige qui s'accumulent au Québec chaque hiver, les dépôts à neige représentent un milieu qui mérite une attention particulière. En effet, dès l'arrivée du printemps, ces sites se transforment en gîtes potentiels pour les larves de *Culex*. De plus, le temps de fonte prolongé de ces amas de neige se traduit par un maintien de la

situation jusqu'à tard dans l'été. Des mesures simples visant à limiter l'accumulation d'eau stagnante pourraient être réalisées. Par exemple, l'utilisation d'un dépôt en pente, orienté au sud, jumelé à un drainage adéquat représenterait une solution logique, simple et efficace pour réduire les populations de moustiques.

L'efficacité de l'ensemble de ces mesures d'aménagements sur la transmission du VWN n'est toutefois pas connue. Par contre, tel que mentionné dans la section 2.2, *Espace péri-domestique: élimination des gîtes de développement larvaire* les efforts de nettoyage et d'élimination des gîtes consentis par la population ont conduit à une éradication de *Aedes aegypti* ou à la réduction de l'incidence de la dengue au Vietnam. Ces exemples laissent penser que des actions soutenues réalisées ici pourraient aussi avoir un impact positif.

## **2.5 Mesures dans l'environnement général : élimination des gîtes de reproduction larvaire par application de larvicides et d'adulticides**

Les traitements larvicides pour lutter contre les moustiques dans un contexte de protection de la santé publique constituent une première au Québec. En 2003, le larvicide *Bacillithuringiensis* variété *israelensis* (*Bti*) a été utilisé dans plusieurs secteurs de Montréal,

Longueuil, Laval et des Basses Laurentides par voie aérienne et terrestre dans 544 gîtes de reproduction naturels. Le régulateur de croissance méthoprène a, quant à lui, été appliqué dans 115 000 puisards de rue, à raison de 3 applications durant la saison estivale. À l'automne 2003, des applications supplémentaires ont été effectuées dans de nouveaux territoires périphériques

soit dans 50 000 puisards de rue et 39 gîtes naturels. Pour tester l'efficacité des traitements, des pièges ont été installés au-dessus de puisards traités et non traités. Selon cette évaluation, la réduction des populations de moustiques dans les puisards est réelle par rapport aux pièges témoins. En ce qui a trait aux traitements au *Bti* en milieu naturel, la SOPFIM (société de protection des forêts contre le feu) a observé 90 % de réduction des populations larvaires. (SOPFIM, 2003).

À l'heure actuelle, même si on reconnaît l'efficacité des traitements sur la réduction de la quantité de larves, l'effet des traitements sur le déroulement comme tel de l'épidémie est beaucoup plus difficile et complexe à évaluer (Bolduc *et al.*, 2004). Quelques évaluations ont été réalisées aux États-Unis, toutefois sans contrôle des facteurs confondants (Bolduc, 2004), empêchant de conclure avec précision sur l'efficacité des traitements. Selon Bolduc *et al.* (2004) [197] :

« Bien qu'il soit impossible pour l'instant de confirmer ou d'infirmer l'effet que ces traitements ont pu avoir sur la transmission du virus à la population du Québec, de l'information préliminaire permet de constater que certaines zones, identifiées pour l'importance de l'activité virale en 2002 et ayant fait l'objet de traitements préventifs au printemps 2003, n'ont observé aucun cas humain durant cette saison. En contrepartie, d'autres secteurs ayant également reçu des applications de larvicides au cours de la saison ont tout de même recensé des cas humains en 2003 ».

Une étude a été menée par la SOPFIM en 2004 dans le but de vérifier l'effet des traitements sur la présence d'adultes de *Culex* [198].

### **3. EN RESUME**

En l'absence de vaccin, la principale mesure de prévention consiste, pour l'essentiel, à se prémunir contre les piqûres d'insectes (sans distinction du genre). Ces mesures sont, pour l'individu, l'application de chasse-moustiques, l'évitement, l'utilisation de barrières physiques par les vêtements ou l'étanchéité des ouvertures sur l'extérieur ainsi que le travail de nettoyage et d'entretien dans l'espace péri-domestique. De plus, toute une panoplie de produits pour éloigner les moustiques autour des résidences est disponible sur le marché. Si actuellement, c'est surtout l'utilisation de larvicides qui a servi à réduire la population de moustiques, des moyens pour aménager physiquement les gîtes de reproduction larvaire existent et ont fait leur preuve dans certains pays aux prises avec des problèmes de maladies à transmission vectorielle.



## *Conclusion*



Les maladies transmises par les insectes constituent une source majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Les moustiques à eux seuls transmettent annuellement des maladies à plus de 700 millions de personnes et la malaria tue environ 3 millions de personnes chaque année, incluant un enfant toutes les 30 secondes [192]. En Amérique du Nord, des arboviroses comme l'encéphalite de Saint-Louis continuent de causer des épidémies sporadiques.

Le virus du Nil occidental est un des arbovirus les plus répandus géographiquement dans le monde. L'infection par le VWN est une zoonose dont le cycle naturel comprend les oiseaux comme réservoir et les moustiques comme vecteur principal. La femelle de moustique infectée peut transmettre le virus aux humains, aux équidés et à un grand nombre d'hôtes vertébrés aquatiques et terrestres. Depuis son introduction dans la ville de New York en 1999, le VWN a été détecté chez près de 40 espèces de moustiques, plus de 150 espèces d'oiseaux et plus d'une centaine d'hôtes vertébrés

Chez l'humain, les principaux vecteurs sont les moustiques du genre *Culex* qui se sont adaptés au mode de vie urbain en colonisant divers gîtes artificiels, notamment les égouts pluviaux. Des vecteurs passerelles tels que les *Aedes*, les *Ochlerotatus* et les *Coquillettidia* ont aussi été identifiés. L'incubation chez le moustique dure entre 10 et 21 jours et selon sa capacité vectorielle, le virus est transmis à un humain ou un hôte vertébré sensible lors d'un repas sanguin. Certains facteurs climatiques comme la sécheresse et des hivers moins rigoureux peuvent favoriser l'apparition d'éclosions d'infections humaines.

Chez les oiseaux, selon leur compétence de réservoir, la virémie dure entre 1 et 4 jours. Le premier indicateur de la présence du WNV dans une région est une surmortalité aviaire. Les corvidés et les rapaces sont les plus affectés. Les oiseaux et les équidés ont payé un lourd tribut à la maladie en 2002 avec respectivement plus de 125 000 oiseaux morts signalés et 12 000 chevaux infectés par le VWN aux États Unis seulement.

Après une incubation de 2 à 15 jours, la plupart des personnes infectées demeurent asymptomatiques quoique environ 20 % présentent un syndrome d'allure grippale. Moins de 1 % des personnes infectées développent une maladie sévère. La maladie se traduit alors par une fièvre qui dure entre 3 et 6 jours, suivie par des symptômes et des signes d'atteinte neurologique (encéphalite, méningite, paralysie flasque). Les personnes âgées de 50 ans ou plus et les malades chroniques sont plus à risque. Il n'existe aucun traitement, ni vaccin pour enrayer l'infection.

Le Maroc, comme d'autres pays du bassin méditerranéen, a connu différentes épizooties équine dues au virus WN, qui sont restées relativement limitées dans l'espace. Les futurs foyers sont imprévisibles, car l'épidémiologie du virus WN dans ce pays est insuffisamment connue. Des études sont nécessaires pour mieux apprécier la compétence des vecteurs potentiels, le rôle présumé des ectoparasites et la susceptibilité génétique des hôtes. De plus, les mesures de surveillance pourraient être renforcées, notamment en période de risque accru, afin de pouvoir mettre en œuvre rapidement des mesures de protection de la santé publique.



## *Résumés*



## **Résumé**

**Titre : Virus du West Nile :L'assassin d' Alexandre le grand**

**Auteur : IMAD-EDDINE SAHRI**

**Mots clés : poliomyélite like, Vec-test , encéphalite, Culex, virus du west nile.**

La fièvre à virus West-Nile (VWN) est une arbovirose émergente majeure dont la distribution géographique est mondiale : Afrique, Asie, Europe, Amériques et Australie. Elle a été décrite pour la première fois chez une patiente présentant un syndrome fébrile en Ouganda, en 1937. Le VWN appartient au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*.

Le cycle épidémiologique fait intervenir des oiseaux réservoirs et différentes espèces de moustiques du genre *Culex* qui agissent comme vecteurs. Des mammifères comme l'homme et le cheval, hôtes accidentels, sont sensibles à l'infection, chez qui elle provoque des troubles de gravité variable (absence de symptômes, syndrome grippal, encéphalites, méningo-encéphalites).

L'intérêt grandissant suscité par cette maladie s'explique par la gravité et la fréquence des épidémies et/ou épizooties observées en particulier sur le pourtour du bassin méditerranéen depuis la moitié des années quatre-vingt-dix, et sur le territoire nord-américain depuis 1999. Trois épizooties sont survenues au Maroc, au cours des quinze dernières années. En attente d'un vaccin efficace, la prévention reste le seul moyen de lutte contre ce virus.

## **Summary**

**Title : West Nile virus: the killer of the great Alexander.**

**Author : IMAD-EDDINE SAHRI**

**Keywords: like polio, Vec-test, encephalitis, Guillain barred, Culex, the west nile virus.**

Fever West Nile (WN) virus is a major emerging arbovirus which geographical distribution is worldwide: Africa, Asia, Europe, America and Australia. It was described for the first time in a patient with a fever illness in Uganda in 1937. WN virus belongs to the genus *Flavivirus* from the family *Flaviviridae*.

The epidemiological cycle involves tanks birds and different species of *Culex* mosquitoes as vectors. Mammals such as humans and horses, accidental hosts are susceptible to infection, it causes disorders of varying severity (no symptoms, flu syndrome, encephalitis, meningoencephalitis).

The growing interest in this disease is due to the severity and frequency of epidemics and / or epizootics observed particularly in the Mediterranean basin since 1990, and the North American territory since 1999. Three outbreaks occurred in Morocco over the past fifteen years. Waiting for an effective vaccine, prevention is the only way to fight against this virus.

## الملخص

العنوان : فيروس غرب النيل : قاتل الإسكندر الأكبر

من طرف: سحري عماد الدين

الكلمات الأساسية : مثل شلل الأطفال، مركز الاختبار، التهاب الدماغ، الكيولكس، وفيروس غرب النيل.

حمى فيروس غرب النيل، هي الفيروسات المنقولة بالمفصليات التي تتمتع بتوزيع جغرافي عالمي؛ أفريقيا وآسيا وأوروبا وأمريكا وأستراليا. وقد تم وصفها لأول مرة عند مريضة بمرض حموي في أوغندا، سنة 1937. فيروس غرب النيل ينتمي إلى جنس الفيروسات المصفرة من أسرة الفيروسات المصفرة. الدورة الوبائية تعتمد على الطيور كخزانات ومختلف أنواع الحشرات من نوع الباعضة التي تكون بمثابة موجهات. الثدييات مثل البشر والخيول، تكون عرضة للإصابة، ومنهم من يعرف اضطرابات متفاوتة الخطورة غياب الأعراض، متلازمة الانفلونزا، التهاب الدماغ، التهاب السحايا والدماغ

هناك اهتمام متزايد لهذا المرض نظرا لشدة الأوبئة، وقد لوحظ تفشي خصوصا على حوض البحر الأبيض المتوسط منذ منتصف التسعينات وأراضي الولايات المتحدة منذ عام 1999. وقعت ثلاثة حالات في المغرب خلال السنوات الخمس عشرة الماضية. في انتظار لقاح فعال، فإن الوقاية هي السبيل الوحيد لمحاربة هذا الفيروس



## *Références*



- [1] **S. Zientara B. Murgue H. Zeller , Barbara Dufour S. Murri J. Labie B. Durand et J. Hars -** *Maladie à virus “ West Nile ” en France- Epidémiol. et santé anim.*, 2001, **39**, 113-120
- [2] **Robert S. Lanciotti, Gregory D. Ebel, Vincent Deubel, Amy J. Kerst, Severine Murri, Richard Meyer, Michael Bowen, Nancy McKinney, William E. Morrill, Mary B. Crabtree, Laura D. Kramer, et John T. Roehrig-** *Virology* 298, 96–105 (2002) doi:10.1006/viro.2002.1449
- [3] **John S. Marr et Charles H. Calisher-** Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 9, No. 12, December 2003
- [4] **Calisher C H, Karabastos N. Dalrymple J.M., Shope R.E., Porterfield J S., Westaway E G. et Brandt, W. E.** Antigenic relationship between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J. Gen. Virol.*, (1989). 70(Pt1) :37-43.
- [5] **Savini G, Monaco F, Terregino C, Di Gennaro A, Bano L, Pinoni C., et al** Usutu virus in Italy : an emergent or a silent infection? *Vet Microbiol*, (2011). 151(3-4°):264-274
- [6] **Becker N, Jost H, Ziegler U, Eiden M., Hoper D, Emmerich et al.** Epizootic emergence of Usutu virus in wild and captive birds in Germany. *PLoS One*, (2012). 7(2):32604.
- [7] **Aguero M, Fernandez-Pinero J, Builtrago D, Sanchez A, Elizalde M, San Miguel et al.** Bagaza virus in partridges and pheasants, Spain, 2010. *Emerg Infect Dis*, 17(8):1498-1501.
- [8] **Petersen L R. et Roehrig J T.** West Nile Virus : a reemerging global pathogen. *Emerg. Infect. Dis.*, (2001). 7(4):611-614.

- [9] **Kimura T. et Ohyama A.** Association between the pH-dependent conformational change of West Nile flavivirus E protein and virus mediated membrane fusion. *J Gen Virol*, (1998). 69(Pt6):1247-1254.
- [10] **C Chapelet I. Vuillermoz.** Role de la glycosilation des proteins d'enveloppe dans la morphogenèse des Flaviviridae et son inhibition par antiviraux de nouvelles generation. *Virologie*, (2004). Volume, Numero 2 :95-111.
- [11] **Campbell G L, Marfin A A, Lanciotti R. S et Gubler, D. J.** West Nile Virus . *Lancet. infect. Dis*, (2002). 2(9) : 519-529.
- [12] **Zou G, Puig-Basaboiti F, Zhang B, Qing M, Chen L , Pankiewicz k et al.** A single-amino acid substitution in West Nile virus 2K peptide between NS4A and NS4B confers resistance to lycorine, a flavivirus inhibitor. *Virology*, (2009). 384(1):242-252.
- [13] **Samuel M A. et Diamond M S.** Patogenesis of West Nile Virus infection: a Balance between Virulence, Innate and adaptive Immunity, and Viral Evasion. *J. Virol.*, (2006). 80:no.19 9349-9360.
- [14] **Murphy F A., Fauquet C M, Bishop D H L, Ghabrial S A, Jarvis A, Martelli G et al.** Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses. *Arch. Virol.*, (1995)10 :1-586.
- [15] **Berthet F X, Zeller H G, Drouet M T, Rauzier J, Digouette J P. et deubelt, V.** extensive nucleotide changes and deletions within the envelope glycoprotein gene of Euro-African West Nile viruses. *J; Gen; virol.*, (1997a) 79(Pt9):229362297.
- [16] **Diamond M S.** Progress on the development of therapeutics against West Nile virus. *Antiviral Res.*, (2009). 83(3):214-227.

- [17] **Beasley D W C.** Vaccines and immunotherapeutics for the prevention and treatment of infections with West Nile virus. *Immunotherapy*, (2011). 3(2):269-285.
- [18] **Lindenbach B D. et Rice C M.** Molecular biology of flaviviruses. *Adv Virus Res*, (2003). 95:23-61.
- [19] **Dauphin G. et Zientara S.** West Nile virus : Recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine*, (2007a). 25:5563-5576.
- [20] **Liu W J, Chen H B. et Khromykh A A.** Molecular and functional analyses of Kunjin virus infectious cDNA clones demonstrate the essential roles for NS2A in virus assembly and for a nonconservative residue in NS3 in RNA replication. *J Virol*, (2003). 77(14):7804-7813.
- [21] **Mackenzie J M, Khromykh AA, Jones M K. et Westaway E G.** Subcellular localization and some biochemical properties of the flavivirus Kunjin nonstructural proteins NS2A and NS4A. *Virology*, (1998). 245(2):203-215.
- [22] **Scaramozzino N. et Crance J.** Les proteases dans la famille des flaviviridae. *Virology*, (2002). 6 :Numero 6, 445-454 .
- [23] **Laurent-Rolle M, Boer E F, Lubick K J, Wolfinbarger J B, Carmody A B, Rockx B, et al.** The NS5 protein of the virulent West Nile virus NY99 strain is a protein antagonist of type I interferon- mediated JAK-STAT signaling. *J Virol*, (2010) 84(7):3503-3515.
- [24] **Denis Nash PhD, M P H., Farzad Mostashari M D, M S P H., Annie Fine M D, James Miller M D, M P H., Daniel O'Leary D V M, Kristy Murray, et al.** The Outbreak of West Nile Virus Infection in the New York City Area in 1999. *N Engl J Med* 2001; 344:1807-1814 June 14, 2001 DOI: 10.1056/NEJM200106143442401.

- [25] **Daniel R. O'Leary, Anthony A. Marfin, Susan P. Montgomery, Aaron M. Kipp, et al**(2002). The Epidemic of West Nile Virus in the United States, 2002. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. March 2004, Vol. 4, No. 1: 61-70.
- [26] **Elena S , Jovita F.P, Francisco Llorente, Montserrat A, Juan M. B, Miguel A, et al**. Characterization of West Nile virus isolates from Spain: New insights into the distinct West Nile virus eco-epidemiology in the Western Mediterranean. *Virology* 395 (2009) 289–297.
- [27] **Mukhopadhyay S, Kim B S, Chipman P R, Rossmann M G. et Kuhn R J**. Structure of West Nile virus. *Science*, (2003). 302(5643):248.
- [28] **Beasley D W C, Davis C T, Whiteman M, Granwehr B, Kinney R M. et Barrett A D T**. Molecular determinants of virulence of West Nile virus in North America. *Arch. Virol. Suppl.*, (2004). (18):35-41.
- [30] **Venter M. et Swanepoel R**. West Nile virus lineage 2 as a cause of zoonotic neurological disease un humans ans horses in southern Africa. *Vector Borne Zoonotic DIS.*, (2010). 10(7):659-664.
- [31] Kutasi O, Bakonyi T, Lecollinet S, Biksi I, ferenczi E, Bahuon C, et al. Equine encephalomyelitis outbreak caused by a genetic lineage 2 West Nile virus in hungary. *J. Vet. Intern. Med*, (2011). 25(3):586-591.
- [32] Brault A C, Huang C Y H, Langevin S A, Kinney R M, Bowen R A, Ramy W N, et al. A single positively selected West Nile viral mutation confers increased virogenesis in American crows. *Nat. Genet.*, (2007); 39(9):1162-1166.
- [33] Papa A et al. Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans in Greece, July-August 2010. *Euro Surveill.*, 15(34):pii=19644.

- [35] **Hayes E B, Sejvar J J, Zaki S R, Lanciotti R S, Bode A V. et Cambell G L.** Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile disease. *Emerg. Infect. Dis.*, (2005b). *11(8):1174-1179.*
- [36] **Dauphin G et Zientara S.** West Nile virus: recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine*, (2007b). *25(30):5536-5576.*
- [37] **Ceccaldi P E, Lucas M et Despres P.** New insights on the neuropathology of West Nile virus. *FEMS Microbiol. Lett.*, (2004) *233(1):1-6.*
- [38] **Kuno G.** Persistence of arboviruses and antiviral antibodies in vertebrate hosts: its occurrence and impacts. *Rev. Med. Virol.*, (2001) *11(3):165-190.*
- [39] **Bunning M L, Bowen R A, Cropp C B, Sullivan K G, Davis B S. Komar N, et al.** (2002). Experimental infection of horses with West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.*, (2001) *8(4):380-386.*
- [40] **Diamond M S.** Progress on the development of therapeutics against West Nile virus. *Antiviral Res.*, (2009). *83(3):214-227.*
- [41] **Gea-Bancloche J, Johnson R T, Bagic A, Butman J A, Murray P R. et Agrawal A G.** West Nile virus: pathogenesis and therapeutic options. *Ann. Intern. Med.*, (2004) *140(7):545-553.*
- [42] **Lecollinet S.** (2011). Cours de virology de S8. *In école nationale vétérinaire d'alfort.*
- [43] **Sanchez M D, Pierson T C, Degrace M M, Hanna S L, Del Piero F et Doms R W.** The neutralizing antibody response against West Nile virus in naturally infected horses. *Virology*, (2007) *395(2):336-348.*

- [44] **Beasley D W C. et barrett A D T.** identification of neutralizing epitopes within structural domain III of West Nile virus envelope protein. *J. Vrol.* (2002)76(24):13097-13100.
- [45] **Oliphant T, Engle M, Nybakken G E, Doane C, Johonson S, Huang L, et al.** Development of a humanied monoclonal antibody with therapeutic potential against West Nile virus. *Nat. Med.*, (2005) 11(5):522-530.
- [46] **Castillo-Olivares J, Mansfield K L, Phipps L P, Johonson N, Tearle J et Fooks A R.** Antibody response in horses following experimental infection with West Nile virus lineages 1 and 2. *Trasbound. Emerg. Dis.*, (2011). 58(3):206-212.
- [47] **Komar N.** West Nile virus: epidemiology and ecology in North America. *Adv Virus Res.*, (2003). 61:185-234.
- [48] **Kramer L D, Styer L M. et Ebel G D.** A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. *Annu. Rev. Entomol.*, (2008). 53:61-81.
- [49] **Komar N, Langevin, Hinten S, Nemeth N, Edwards E, Hettler D, et al.** Experimental infection of north America birds with the New York 1999 strain of West Nile cirus. *Emerg. Infect. Dis*, (2003). 9(3):311:322.
- [50] **Zeller H. et Murgue B.** Rôle des oiseaux migrateurs dans l'épidémiologie du virus West Nile . *Med. Mal. Infect.*, (2001). 31 , *Supplement 2* : 168-174.
- [51] **Komar N, Dohm D J, Turell M J. et Spielman A.** Eastern equine encephalitis virus in birds : relative competence of European starlings (*Sturnus vulgaris*). *Am. J. trop. Med. Hyg.*, . (1999) 60(3):387-391.

- [52] **Rappole J H, Derrickson S R. et Hubalek Z.** Migratory birds and spread of West Nile virus in the western Hemisphere. *Emerg. Infect. Dis.*, (2000). 6(4):319\_328.
- [53] **Peterson L R. et Roehrig J T.** West Nile virus : a reemerging global pathogen. *Emerg. Infect. Dis.*, (2001). 7(4):611-614.
- [54] **Malkinson M, Banet C, Khinich Y, Samina I, Pokaminski S. et Weisman Y.** Use of live and inactivated vaccines in the control of West Nile Fever in domestic geese. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, (2001). 951:255-261.
- [55] [http :\\environmentalrisk.cornell.edu/WNV](http://environmentalrisk.cornell.edu/WNV).
- [56] **Miller B R, Nasci R S, Godsey M S, Savage H M, Lutwama J J, Lanciotti R S. et al.** First field evidence for natural vertical transmission of West Nile virus in *Culex univittatus* complex mosquitoes from Rift Valley province, Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, (2003) 62(2):240-246.
- [57] **Philip C. et Smadel J.** Transmission of West Nile virus by infected *Aedes albopictus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, (1943). 48:537-548.
- [58] **Taylor R, Work T. et Hurlbut HS a. R F A.** Study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, (1956). 5:579-620.
- [59] **Hubalek Z. et Halouzka J.** West Nile fever a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, (1999). 5(5):643-650.
- [60] **Nir Y, Avivi A, Lasvoski Y, Margalit J. et Goldwasser R.** Arbovirus activity in Israel. *Isr. J. Med. Sci.*, (1972). 8(10) :1695-1701.

- [61] **McIntosh B M, Jupp P G, Dickinson D B, McGillivray G M. et Sweetnam J.** Ecological studies on Sindbis and West Nile viruses in South Africa. I. Viral activity as revealed by infection of mosquitoes and sentinel fowls. *S. Afr. J. Med. Sci.*, (1967). 32(1):1-14.
- [62] **Hayes E B, Komar N, Nasci R, Montgomery S, O'Leary D R. et Campbell G L.** Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg. Infect. Dis.*, (2005a) 11(8):1167-1173.
- [63] **Schlidt J R. et said M I.** Isolation of West Nile virus from the African bird argasid, *Argas reflexus hermanni*, in Egypt. *J. med. Entomol.*, (1964). 1:83-86.
- [64] **Mumcuoglu K Y, Banet-Noach C, Malkinson M, Shalom U et Galun R.** Argasid ticks as possible vectors of West Nile virus in israel. *Vector Borne Zoonotic dis.*, (2005). 5(1):65-71.
- [65] **Hurlbut H S.** West Nile virus infection in arthropods. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, (1956). 5(1):76-85.
- [66] **Anderson J F, Main A J, Andreadis T G, Wikel S K. et Vossbrinck C R.** Transstadial transfer of West Nile virus by three species of ixodid ticks (
- [67] **Abbassy M, Osman M. et Marzouk A.** West Nile virus (Flaviviridae:Flavivirus) in experimentally infected Argas ticks (Acari:Argasidae). *Am. J. Med. Hyg.*, . (1993). 48(5):726-737.
- [68] **Vermeil C. Lavillaureix J et E R.** Sur la conservation et la transmission du virus West Nile par des arthropodes. *Bull. Pathol. Exot.*, (1960). 53 :273-279.
- [69] **Lawrie C H, Uzcategui N Y, Gould E A. et Nuttall P A.** Ixodid and argasid tick soesies ans West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.*, (2004). 10(4):653-657.

- [70] **Hannoun C. et Rau U.** Experimental transmission of certain arboviruses by *Argas reflexus*. *Folia Parasitol.*, (1970). 17:365-366.
- [71] **Hutcheson H J, Gorham C H, Machain-Williams C, Lorono-Pino M A, James A M, Marlenee N L. et al.** Experimental transmission of West Nile virus (Flaviviridae: Flavivirus) by *Carios capensis* ticks from North America. *Vector Borne Zoonotic Dis*, (2005). 5(3):293-295.
- [72] **Whitman L. et Aitken T H.** Potentiality of *Ornithodors moubata* Murray (Acarina, Arcasidae) as a reservoirvector of West Nile virus. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, (1960).54:192-204
- [73] **Lvol D K.** Natural foci of arboviruses in the USSR. *Sov Med Rev Virol*, (1987).1:153-196.
- [74] **Rodhain F, A P C.** Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. (1985) Paris : Maloine SA éditeur.
- [75] **Rodhain F et Perez C.** Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. (1985) Paris : Maloine SA éditeur.
- [76] **Colton L et Nasci R S.** Quantification of West Nile virus in the saliva of *Culex* species collected from the southern United States. *J. am. Mosq. Control. Assoc.*, (2006). 22(1): 57:63.
- [77] **Colton L, Biggerstaff B J, Johnson A. et Nasci R S.** Quantification of West Nile virus in the saliva. *J. am. Mosq. Control. Assoc.*, (2005). 21(1):49-53.
- [78] **Baqar S, Hayes C G, Murphy J R. et Watts D M.** Vertical transmission of West Nile virus by *Culex* and *Aedes* species mosquitoes. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, (1993). 48(6):757-762.

- [79] **Reisen W K, Fang Y, Lothrop H D, Martinez V M., Wilson J, Oconnor P. et al.** Overwintering of West Nile virus in Southern California. *J. med. Entomol.*, (2006a). 43(2):344-355.
- [80] **Glaser R L et al Meola M A.** The native *Wolbachia* endosymbionts of *Drosophila melanogaster* and *Culex quinquefasciatus* increase host resistance to West Nile virus infection. *PLoS One*, (2010). 5(8):e11977.
- [81] **McGee C E, Schneider B S, Girard Y A, Vanlandingham D L. et Higgs S.** Nonviremic transmission of West Nile virus: evaluation of the effects of spaces, time, and mosquito species. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, (2007). 76(3):424-430.
- [82] **Jourdain E., Gauthier-Clerc M, Bicout J; et Sabatier P.** bird migration routes and risk for pathogen dispersion into western Mediterranean wetlands. *Emerg. Infect. Dis.*, (2007a). 13(3):365-372.
- [83] **Clement A N.** The biology of mosquitoes. *Sensory reception and behavior.* London, Chapman & Hall, (1999). 2:740 p.
- [84] **Apperson C S, Harrison B A, Unnasch T R, Hassan H K, Irby W S, Savage H H M, et al.** Host-feeding habits of *Culex* and other mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the Borough of Queens in New York City, with characters and techniques for identification of *Culex* mosquitoes. *J. med. Entomol.*, (2002). 39(5):777-785.
- [85] **Gingrich J B. et Williams G M.** Host-feeding patterns of suspected West Nile virus mosquito vectors in Delaware, 2001-2002. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, (2005). 21(2):194-200.

- [86] **Vinogradova E.** *Culex pipens pipens* mosquitoes: taxonomy, distribution, ecology, physiology, genetics, applied importance and control. *Sofia-Moscow*, (2000). PENSOFT Publishers., page 250.
- [87] **Barr A R.** The *Culex pipens* Complex. Cytogenetics and Genetics of Vectors. *Tokyo, Elsevier Biomedical Pres*, (1981). pages 123-136.
- [88] **Harbach R, Harrison B. et Gad A.** *Culex molestus* Forskal (Diptera: Culicidae): Neotype designation, description, variation, and taxonomic status. *Proc Entomol Soc Wash*, (1984). 86 (3):521-542.
- [89] **Fonseca D M, Keyghobadi N, Malcom C A, Mehmet C, Schaffner F, Mogi M. et al.** Emerging vectors in the *Culex pipens* complex. *Science*, (2004). 303(5663) :1535-1538.
- [90] **Spielman A, Andreadis T G, Apperson C S, Cornel A J, Day J F, Edman J D. et al.** Outbreak of West Nile virus in North America. *Science*, (2004). 306(5701):1473-5; author replay 1473-5.
- [91] **Tempelis C, Francy D, Hayes R. et Lofy M.** Variations in feeding patterns of seven culicine mosquitoes on vertebrate hosts in weld and Larimer Counties, Colorado. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* (1967). 16(1): 111-9.
- [92] **Edman J. et Taylor D.** *Culex nigripalpus* : seasonal shift in the bird-mammal feeding ratio in a mosquito vector of human encephalitis. *Science*, (1968). 161(836):67-8.
- [93] **Balenghien T, Fouque F, Sabatier P. et Bicout D.** Horse, bird and human-seeking behavior and seasonal abundance of mosquitoes in West Nile virus focus of southern France. *J. med. Entomol.*, (2006). 43(5) : 936-946.

- [94] **Gabinaud A, Vigo G, Cousserans J, Roux M, Pasteur N. et Croset H.** La mammophilie des populations *Culex pipens pipens* L., 1758 dans le sud de la France ; variations de ce caractère en fonction des biotopes de développement larvaire, des caractéristiques physico-chimiques de leurs eaux et des saisons. Conséquences pratiques et théoriques. *Cah-ORSTOM, Entomol méd XXIII*, (1985). 2 : 123-132.
- [95] **Nasci R S, Savage H M, White D J, Miller J R, Cropp B C, Godsey M S. et al.** West Nile virus in overwintering *Culex* mosquitoes, New York City., *Emerg. Infect. Dis.*, (2000).7(4):742-743.
- [96] (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/mosquitoSpecies.htm>)
- [97] **MOUCHET J., RAGEAU J, LAUMOND et al.**, Epidémiologie du virus West Nile: étude d'un foyer en Camargue. V. Le vecteur: *Culex modestus* Ficalbi (Diptera : Culicidae). *Ann. Inst. Past.*; (1970). 118:839–55
- [98] **MURGUE B, ZELLER H. et DEUBEL V.**The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe and Asia. *Curr. Trop. Microbiol. Immun.*, .( 2002) 267:195-221
- [99] **DURAND, B., DAUPHIN, G., LABIE, J., et al.** Résultat d'une enquête sérologique sur l'infection à virus West Nile chez les équidés dans le Var, en 2003 *Environnement Risque et Santé*. (2005)4 (2):114-118.
- [100] **ABDELHAQ AT.** West Nile Virus Fever in horses in Morocco. Bulletin de l'OIE 1996. 11:867–869
- [101] **CANTILE C, DI GUARDO G, ELENI C. et al.**( Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. *Equine Vet. J.* 2000) 32:31-5.

- [102] **TROCK SC, MEADE BJ, GLASER AL. et al.** West Nile virus outbreak among Horses in New York State, 1999 and 2000. *Emerg. Infect. Dis.* (2001) 7 (4)
- [103] **BLITVICH BJ, BOWEN RA, MARLENEE NL. et al.** Epitope-Blocking Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detection of West Nile Virus Antibodies in Domestic Mammals. *J. Clin. Microb.* (2003) 41 (6):2676-2679.
- [104] **LICHTENSTEIGER CA, HEINZ-TAHENY K, OSBORNE TS, et al.** West Nile virus encephalitis and myocarditis in wolf and dog. *Emerg. Infect. Dis.*, (2003) 9 (10):1303-1306.
- [105] 49. **LASOWSKI NY, AVIVI A, GOLDWASSER R. et al.** Survey for antibodies to arboviruses in the serum of various animals in Israel during 1965–1966. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* (1969). 18:416–422.
- [106] **MILLER, D.L., MAUEL, M.J., BALDWIN, C. et al.** (2003) West Nile Virus in farmed alligators. *Emerg. Infect. Dis.* 9 (7):794–799
- [107] **STEINMAN, A., BANET-NOACH, C., TAL, S. et al.** (2003) West Nile virus infection in Crocodiles. *Emerg. Infect. Dis.* 9 (7):887–889.
- [108] **RATTERREE, M.S., TRAVASSOS DA ROSA, A.P.A., BOHM, R.P. et al.** (2003) West Nile virus infection in nonhuman primate breeding colony, concurrent with human epidemic, southern Louisiana. *Emerg. Infect. Dis.* 9:1388–1394.
- [109] **ØLBERG, R.A., BARKER, I.K., CRAWSHAW, G.J. et al.** (2004) West Nile virus encephalitis in a Barbary Macaque (*Macaca sylvanus*). *Emerg. Infect. Dis.* 10 (4):712-714.

- [110] **KLENK K, SNOW J, MORGAN K. et al.** Alligator as West Nile amplifiers, *Emerg. Infect. Dis.* (2004) 10 (12): 2150-2155;
- [111] **Janovy J.** Protozoa, helminthes, and arthropods of birds in Hostoparasite evolution : general principales and avian . *oxford University Press.* (1997). Pages 303-337.
- [112] **Moutou F.** Place des oiseaux sauvages en épidémiologie animale. In : Clergeau P. ed ; poseaux à risques en ville et en campagne. *Paris INRA éditions,* (1997). 263-278.
- [113] **Nuttal P.** Viruses, bacteria, and fungi of birds. In : Clayton D. H. and Moore J. eds. Host-parasite evolution: general principales and avian models; *Oxford: Oxford University Press,* (1997). pages 271-302.
- [114] **Frien M., McLean, R. et Dein F.** Disease emergence in birds : challenges for the twenty-first century. *The Auk,* (2001). 118:290-303.
- [115] **Comstedt Pand Bergstrom S, Olsen B, Garpmo U, Marjavaara L. et Mejlou H.** Migratory passerine birds as reservoirs of Lyme borreliosis in Europe. *Emerg. Infect. Dis.,* . (2006) 12:1087-95.
- [116] **Hubalek Z.** An annotated checklist of pathogenic microorganisms associated with migratory birds. *j. Wildl. Dis.,* (2004). 40:639-59.
- [117] **Olsen B, Munster V, Wallensten A, Waldenstrom J. et Osterhaus A.** Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science,* (2006). 312:384-8.
- [118] **Walendstrom J, Broman T, Carlsson I, Hasselquist D. et all** .Prevalence of campylobacter lari and campylobacter coli in different ecological guilds and taxa of migrating birds. *Appl. Environ. Microbial.,* (2002). 68:5911-7.

- [119] **Irma Glatt, a. R. H.** Virus du nil occidental Evaluation de la situation de la maladie en Suisse. Rapport technique, office vétérinaire federal(OVF), Berne. (2012).
- [120] **Malkinson M, Banet C, Weisman Y, Pokamunski S, King R, Drouet. Et all.** Introduction of West Nile virus in the Middle East by migrating white storks. *Emerg. Infect. Dis.*, (2002). 8(4):392-397.
- [121] **Ziegler U, Angenvoort J., Fischer D, Fast C, Eiden M, Rodriguez A. V. et all.** Pathogenesis of West Nile virus lineage 1 and 2 in experimentally infected large falcons. *Vet. Microbial.* (2012).
- [122] **Genain J, Grosbois F. et Zientara S.** (2010). Fiche technique la fièvre West Nile. Rapport technique, Bibliothèque des Haras nationaux.
- [123] **Klenk K. et Komar N.** Poor replication of West Nile virus (New York 1999 strain<sup>o</sup> in three reptilian and one aomphiubian species. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, (2003). 69(3):260-262.
- [124] **Jacobson E R, Ginn P E, Troutman J M, Farina L, Stark L, Klenk k. et all** West Nile virus infection in farmed American alligators in Florida . *J. Wildl. Dis.*, (2005). 41(1): 96-106.
- [125] **Steinman A, Banet-Noach C, simanov L, Grinfiel. et al.** Experimental infection of common garter snakes with West Nile virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, (2006). 6(4):361-368.
- [126] **Blackburn N K, Reuers F , Berry W L et Shepherd A J.** (Susceptibility of dogs to West Nile virus: a survey and pathogenisity trial. *J. Comp. Pathol.*, 1989). 100(1):59-66.

- [127] **Ozkul A, Yildirim Y, Pinar D, Akcali A, Yilmaz V. et Colak D.** serological evidence of West Nile virus in mammalian species in turkey. *Epidemiology. Infect.*, (2006); 134(4):826-829.
- [128] **Lopez G, Jimenez-clavero M A, Tejedor C G, Soriguer R. et Figuerola J.** Prevalence of West Nile virus neutralizing antibodies in Spain in related to the behavior of migratory birds. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, (2008). 8(5):615:621.
- [129] **Van der Meulen K M, Pensaert M B. et Nauwynck H J.** West Nile virus in the vertebrate world. *Arch. Virol.*, (2005). 150(4) :637-657.
- [130] **Xiao S Y, Guzman H, Zhang H, Travassos da Rosa A P et Tesh R B.** West Nile virus infection in the golden hamster : a model for West Nile encephalitis. *Emerg. Infect. Dis.*, (2001). 7(4):714-721.
- [131] **Kostyukov M A. Alekseev and A N. Bul'chev, V. P. ET Gordeeva Z E.** Experimentally Proven Infection of *Culex pipens* L. Mosquitoes with West Nile Fever Virus via the Lake Pallas *Rana ridibunda* frog and its Transmission via Bites. *Med. Parazitol (Mosk)*, (1986). 3:76-78.
- [132] **Calistri P, Giovannini A, Hubalek Z, Ionescu A, Monaco F, Savini G. et Lelli R.** Epidemiology of West Nile in Europe and in the Mediterranean basin. *Open Virol. (2010). J.*, 4:29-37.
- [133] **PLATANOV A E, SHIPULIN G A , SHIPULINA O Y. et al.** Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg. Infect. Dis.*, (2001) 7 (1):128-132

- [134] **TRAORE-LAMIZANA, M., FONTENILLE, D., DIALLO, M. et al.** (2001) Arbovirus surveillance from 1990 to 1995 in the Barkedji area (Ferlo) of Senegal; a possible natural focus of Rift Valley fever. *J. med. Entomol.* 38(4):480-492.
- [135] **DURAND, B., DAUPHIN, G., LABIE, J., et al.** (2005) Résultat d'une enquête sérologique sur l'infection à virus West Nile chez les équidés dans le Var, en 2003 *Environnement Risque et Santé.* , 4 (2):114-118.
- [136] **JUPP, P.G.** (2001) The ecology of the West Nile virus in South Africa and the occurrence of outbreaks in humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 951: 143-152.
- [137] **LANCIOTTI, R., ROEHRIG, J., DEUBEL, V. et al.** (1999) Origin of the West Nile Virus responsible for an outbreak of encephalitis in the North-eastern United States. *Science.* 286 (5448):2333-2337.
- [138] **HARS, J., PRADEL, J., AUGE, P. et al.,** (2004) Programme de surveillance de l'infection de l'avifaune par le Virus West Nile en 2003 en Petite et Grande Camargue Rapport Final ONCFS/DGAL 23 p.
- [139] **HARS, J., AUGE, P., CHAVERNAC, D. et al.**(2003) Programme de surveillance de l'infection de l'avifaune par le virus West Nile en 2002 en Petite et Grande Camargue. Rapport final ONCFS/DGAL. 17p.
- [140] **HARS, J., AUGE, P., BALANCA, G et al..** (2002): Programme de surveillance de l'infection de l'avifaune par le virus West Nile en 2001 en Petite et Grande Camargue Rapport final ONCFS/DGAL. 21p.
- [141] **O'LEARY, D.R., NASCI, R.S., CAMPBELL, G.L. et al.** (2001) West Nile Virus activity—United States, 2001. *MMWR.* 51:497–501.

- [142] **GARMENDIA, A.E, VAN KRUIJNIGEN, H.J. et FRENCH, R.A.** (2000) Recovery and identification of West Nile Virus from a hawk in winter. *J. Clin. Microbiol.* 38(8):3110–3111.
- [143] **ULLOA, A., LANGEVIN, S.A., MENDEZ-SANCHEZ, J. et al.** (2003) Serologic survey of domestic animals for zoonotic arboviruses infections in the Lacandon forest region of Chiapas, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis* 3 (1):3-9.
- [144] **FARFAN-ALE, J.A., BLITVICH, B.J., LORONO-PINO, M.A. et al.** (2004) Longitudinal studies of West Nile virus infection in avians, Yucatan State, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 4 (1):3-14.
- [145] **FERNANDEZ-SALAS, I., CONTRERAS-CORDERO, J.F., BLITVICH, B.J. et al.** (2003). Serologic evidence of West Nile Virus infections in birds Tamaulipas State, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 3 (4):209-213.
- [146] **BLITVICH, B.J., FERNANDEZ-SALAS, I., CONTRERAS-CORDERO, J.F. et al.** (2003). Serologic Evidence of West Nile Virus Infection in Horses, Coahuila State, Mexico. *Emerg. Infect. Dis.* 9 (7):853-856.
- [147] **DUPUIS, A.P., MARRA, P.P. et KRAMER, L.D.** (2003) Serologic evidence of West Nile Virus transmission, Jamaica, West Indies. *Emerg. Infect. Dis.* 9 (7):860 – 863
- [148] **MATTAR, S., EDWARDS, E., LAGUADO, J. et al.** (2005) West Nile virus antibodies in Colombian horses [Letter]. *Emerg. Infect. Dis.* 11(9):1497-1498.

- [149] **Tber A.** West-Nile fever in horses in Morocco. *Bull OIE* 1996 ; 11 : 867-9.
- [150] **Zientara S, Lecollinet S, Breard E, Sailleau C, Boireau P.** La fièvre du Nil Occidental et la fièvre catarrhale ovine, deux viroses en progression inattendue. *Bull Acad Vet France* ; (2009) 162 : 73-87.
- [151] **Le Guenno B, Bougermouh A, Azzam T, Bouakaz R.** West-Nile: a deadly virus,. *Lancet* ; 348 : 1315.
- [152] **Schuffenecker I, Peyrefitte CN, el Harrak M, Murri S, Leblond A, Zeller H.G.** (2005). West-Nile virus in Morocco, 2003. *Emerg Infect Dis* ; (1996). 11 : 306-9.
- [153] **Roberts H, Hancock R.** West-Nile Virus in horses in Morocco. Preliminary outbreak assessment. Department of Environment, Food and Rural Affairs ed, Morocco, 2010, p. 3.
- [154] **El Harrack M, Le Guenno B, Gounon P.** Isolement du virus West-Nile au Maroc. *Virologie* 1997 ; 1 : 248-9.
- [155] **DOHM, D., O'GUINN, M. et TURELL, M.** (2002) Effect of environmental temperature on the ability of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile Virus. *J. Med. Entomol.*, 39 (1):221-225.
- [156] **TURELL, M.J., DHOM, D., SARDELIS, M.R., et al.** (2005) An update on the potential of North American mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile virus, *J. Med. Entomol.* 42 (1):57-62.
- [157] **EPSTEIN, P.** West Nile virus and the climate. *J. Urban Health.* 2001, 78 (2):367-71.
- [158] **Petersen L R., Marfin A A, Gubler D J.** West Nile virus. *JAMA*(2003) 290, 524–528.

- [159] **Gubler, D.J.** (2002) The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch. Med. Res.* 33, 330–342.
- [160] **Lanciotti R S, Ebel G D, Deubel V, Kerst A J, Murri S, Meyer R.et all.** Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe and Middle East. *Virology* (2002) 298, 96–105.
- [161] **Solomon T J, How Ooi M, Beasley D W, Mallewa M.** West Nile encephalitis. *Brit. Med. (2003) J.* 326, 865–869.
- [162] **Sampson B, Armbrustmacher V.** West Nile encephalitis. The neuropathology of four fatalities. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (2001) USA 951, 172–178.
- [163] **Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K. et al.** and the 1999 West Nile Outbreak Response Working Group (2001) The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New Engl. J. Med.* (2001) 344, 1807–1814
- [164] **Omalu B I, Shakir A A, Wang G, Lipkin W I, Wiley C A.** Fatal fulminant pan-meningo-polioencephalitis due to West Nile virus. *Brain Pathol. .* (2003) 13, 465–472.
- [165] **SOLOMON, T., HOW OOI, M., BEASLEY, D.W.C., MALLEWA, M.** (2003). West Nile Encephalitis. *BMJ*, 326 : 865-9.
- [166] **NASH, D., MOSTASHARI, F., FINA, A., et al.** (2001).The Outbreak of West Nile Virus Infection in the New York City Area in 1999. *N Engl J Med*, 344: 1807-1814.

- [167] **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)** (2002g). Public Health Dispatch : Investigations of West Nile Virus Infections in Recipients of Blood Transfusions. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(43) : 973-974.
- [168] **DREBOT, M.A., LINDSAY, R., BARKER, I.K., BUCK, P.A., FEARON, M., HUNTER, F., SOCKETT, P., ARTSOB, H.** (2003). West Nile Virus Surveillance and Diagnostics : a Canadian Perspective. *Can J Infect Dis*, 14(2) : 105-114.
- [169] **MURRAY, T.** (2003). West Nile risks higher for graft patients. *The medical post*, 39 (24) : 51-52.
- [170] **RIMLAND, D., KOPLAN, J., STEPHENS, D.S.** (2003). West Nile Virus Southeast Conference : Conference Summary. *Emerg Infect Dis*, 9(7) : 897-8.
- [171] **PEPPERELL, C., RAU, N., KRAJDEN, S., KERN, R., HUMAR, A., MEDERSKI, B., et al.** (2003). West Nile Virus Infection in 2002 : Morbidity and Mortality among Patients Admitted to Hospital in Southcentral Ontario. *CMAJ*, 168 (11) : 1399-1405.
- [172] **PETERSEN, L.R., MARFIN, A.A.** (2002). West Nile Virus: A Primer for the Clinician [Review]. *Ann of Intern Med* 137: 173-179.
- [173] **AHMED, S., LIBMAN, R., WESSON, K., AHMED, F., EINBERG, K.** (2000). Guillain-Barré Syndrome : an Unusual Presentation of West Nile Virus Infection. *Neurology*, 55 : 144-146.
- [174] **GLASS, J.D., SAMUELS, O., RICH, M.M.** (2002). Poliomyelitis Due to West Nile Virus. *N Engl J Med*, 347(16)

- [175] LEIS, A.A., STOKIC, D.S., POLK, J.L., DOSTROW, V., WINKELMANN, M. (2002). A Poliomyelitis-like Syndrome from West Nile Virus Infection. *N Engl J Med* , 347(16) : 1279-80.
- [176] SEJVAR, J.J., LEIS, A.A., STOKIC, D.S., VAN GERPEN, J.A., MARFIN, A.A., WEBB, R., HADDAD, M.B., *et al.* (2003). Acute Flaccid Paralysis and West Nile Virus Infection. *Emerg Infect Dis*, 9(7) : 788-793.
- [177] KULSTAD, E., WICHTER, M. (2003). West Nile Encephalitis Presenting as a Stroke. *Ann Emerg Med*, 41(2) : 283.
- [178] GILAD, R., LAMPL, Y., SADEH, M., PAUL, M., DAN, M. (2003). Optic Neuritis Complicated West Nile Virus Meningitis in a Young Adult. *Infection*, 31 (1) : 55-56.
- [179] VANDENBELT, S., SHAIKH, S., CAPONE, A., WILLIAMS, G.A. (2003). Multifocal Chorioiditis Associated with West Nile Virus Encephalitis. *Retina*, 23(1) : 97-99.
- [180] WEISS, D., CARR, D., KELLACHAN, J., TAN, C., PHILLIPS, M., BRESNITZ, E., LAYTON, M., *et al.* (2001). Clinical Findings of West Nile Virus Infection in Hospitalized Patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis*, 7(4) : 654-658.
- [181] BERNER, Y.N., LANG, R., CHOWERS, M.Y. (2003). Outcome of West Nile Fever in Older Adults. *JAGS*, 50 : 1844-1846.

- [182] **DREBOT, M.A., LINDSAY, R., BARKER, I.K., BUCK, P.A., FEARON, M., HUNTER, F., SOCKETT, P., ARTSOB, H.** (2003). West Nile Virus Surveillance and Diagnostics : a Canadian Perspective. *Can J Infect Dis*, 14(2) : 105-114.
- [183] **HUANG, C., SLATTER, B., RUDD, R., PARCHURI, R.H., DUPUIS, M., HINDENBURG, A.** (2002). First Isolation of West Nile Virus from a Patient with Encephalitis in the United States. *Emerg Infect Dis*, 8(12) : 1367-71.
- [184] **KRISHNAMOORTHY, V.K., BHASKAR, J., SHEAGREN, J.N.** (2003). Virus Isolation and Acute'' West Nile Virus Encephalitis (Response t o Huang *et al.*). *Emerg Infect Dis*, 9(5) : 607-8.
- [185] **MARFIN, A.A., GUBLER, D.J.** (2001). West Nile Encephalitis : an Emerging Disease in the United States. *Clin. Infect. Dis*, 33 : 1713-1719.
- [186] **WANG, T., MAGNARELLI, L.A., ANDERSON, J.F., GOULD, L.H., BUSHMICH, S.L., WONG, S.J. et all.** (2002). A Recombinant Enveloppe Protein-based Enzyme Linked Immunosorbent Assay for West Nile Virus Serodiagnosis. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2(2) : 105-109.
- [187] **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)** (2002i). West Nile Virus Infection – Informations for Clinicians, 2002. [www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/ressources/fact\\_sheet\\_clinician.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/ressources/fact_sheet_clinician.htm).

- [188] **VINCENT, C., COTÉ, N., MORIN, M.S.** (2003). Réseau d'alerte et d'information zoosanitaire(RAIZO) : Bulletin zoosanitaire. Institut national de santé animale, MAPAQ. 37 : 14 mai 2003. 4p.[www.agr.gouv.qc.ca/qasa/cqiasa/insa.htm](http://www.agr.gouv.qc.ca/qasa/cqiasa/insa.htm).
- [189] **CHOWERS, M.Y., LANG, R., NASSAR, F., BEN-DAVID, D., GILADI, M., RUBINSHTEIN., et al.** (2001). Clinical Characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis*, 7 (4) : 675-679.
- [190] **Bourassa J P.** Le moustique, par solidarité écologique, Les éditions du Boréal,Canada, . (2000) 239 p.
- [191] **Sanfaçon G, Lessard S, Schnebelen M, Bolduc D G, Paul M.** en collaboration avec L.A. Roy (2002). Efficacité et risques des moyens de protection personnelle contre la Transmission du virus du Nil occidental, DRBEO. Institut national de santé publique du Québec.
- [192] **Fradin,M S, Day J F.** (2002). Comparative Efficacy of Insect Reppellents against Mosquito Bites, *N Engl J Med*, 347 :13-18. Accessible au : <http://content.nejm.org/cgi/content/full/347/1/13>.
- [194] **McCarthy, T., Hadler, J.L., Julian, K., Walsh, S.J., Biggerstaff, B.J., Hinten, S.R.et all.** (2001). West Nile Virus Serosurvey and Assessment of Personal Prevention Efforts in an Area with Intense Epizootic Activity: Connecticut, 2000, *Ann N Y Acad Sci* 2001 Dec, 951: 307-16.

- [195] **Reiter, P., Lathrop, S., Buning, M., Biggerstaff, B., Singer, D., Tiwari, T. et al.** (2003). Texas lifestyle limits transmission of dengue virus. *Emerg Infect Dis* serial online Jan (page consultée le 12 août 2004). Accessible au : <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no1020220.htm>
- [196] Nam V S, Yen N T, Kay BH., Marten GG, Reid J W. *Am J Trop Med Hyg* (1998). (59(4):657-660.
- [197] **Bolduc DG, Boisvert J, Bourassa JP, Douville-Fradet M, Dumont F, Lambert L.** et all. *Pertinence et faisabilité, en 2004, d'un programme préventif de réduction du risque de transmission du virus du Nil occidental avec des larvicides.* Institut national de santé publique du Québec(2004)..
- [198] **Boisvert M.** *Suivi de l'efficacité des traitements larvicides préventifs – Été 2004. Suivi des populations de moustiques adultes dans des zones traitées et zones témoins non traitées, Protocole expérimental.* Société de la protection des forêts contre les insectes et la maladie. (2004).

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

2013 سنة :

187 أطروحة رقم:

**غرب النيل:  
وباء وتشخيص والإجراءات الوقائية  
أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**السيد : عماد الدين سحري**

المزاد في: 23 يوليوز 1987

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: مثل شلل الأطفال - مركز الاختبار - التهاب الدماغ - الكيولكس -

فيروس غرب النيل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة و مشرفة

أعضاء

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية