

## Supplément

### Prise en charge des patients infectés par le virus du Nil occidental :

### Lignes directrices à l'intention des professionnels de la Santé



**Citation suggérée :** Agence de santé publique du Canada. *Prise en charge des patients infectés par le virus du Nil occidental : Lignes directrices à l'intention des professionnels de la Santé.* RMTC 2005;31S4:1-12.

Cette publication a été produite par la Section des publications scientifiques et des services multimédias de la Direction des communications.

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires ou pour vous abonner au Relevé des maladies transmissibles au Canada, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres, Association médicale canadienne, 1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario) Canada K1G 3Y6. Tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou 888-855-2555 ou par télécopieur : (613) 236-8864.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <http://www.phac-aspc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS INFECTÉS  
PAR LE VIRUS DU NIL OCCIDENTAL :  
LIGNES DIRECTRICES À L'INTENTION  
DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

---



**M<sup>me</sup> Jean Wilson**, BScN, MHSc et le **D<sup>r</sup> Peter Buck**, DVM, MHSc, Division des infections d'origine alimentaire, hydrique et zoonotique, Agence de santé publique du Canada

**D<sup>r</sup> Michael Drebot**, PhD, Laboratoire national de microbiologie, Agence de santé publique du Canada

**D<sup>r</sup> James Brunton**, MD, FRCPC, Division des maladies infectieuses, Réseau universitaire de santé de Toronto

**D<sup>r</sup> John Conly**, MD, CCFP, FRCPC, FACP, Service de médecine de la région sanitaire de Calgary

**D<sup>re</sup> Donna Holton**, MD, FRCPC, Peter Lougheed Centre, région sanitaire de Calgary

**D<sup>re</sup> Karen McClean**, MD, FRCPC, Royal University Hospital, Saskatchewan

**D<sup>re</sup> Lindsay Nicole**, MD, FRCPC, Service de médecine interne du Centre des sciences de la santé de Winnipeg

**D<sup>r</sup> Neil Rau**, MD, FRCPC, Infection Prevention and Control Services, Halton Healthcare Services

**D<sup>r</sup> Steven Shafran**, MD, FRCPC, Division des maladies infectieuses, hôpital de l'Université de l'Alberta

**D<sup>r</sup> Paul Sockett**, PhD, Division des infections d'origine alimentaire, hydrique et zoonotique, Agence de santé publique du Canada

Nous voulons remercier les membres du sous-comité sur les cas humains d'infection par le VNO pour leur contribution.

# TABLE DES MATIÈRES

---

Introduction . . . . .	1
Transmission . . . . .	1
Périodes d'incubation et de virémie . . . . .	2
Diagnostic clinique. . . . .	2
Définitions de cas cliniques. . . . .	3
SNVNO . . . . .	3
SNNVNO . . . . .	5
Tests diagnostiques . . . . .	6
Déclaration des cas . . . . .	8
Traitement. . . . .	9
Résultats cliniques . . . . .	10
Prévention. . . . .	10
Précaution à prendre pour les professionnels de la santé . . . . .	10
Sang, tissus et organes . . . . .	11
Renseignements additionnels. . . . .	11
Remerciements. . . . .	11
Références. . . . .	11

## Introduction

Le virus du Nil occidental (VNO) a été détecté pour la première fois en Amérique du Nord en 1999, à la suite d'une éclosion d'encéphalite virale dans la ville de New York, qui s'est traduite par 62 cas confirmés d'infection humaine et sept décès<sup>(1)</sup>. En 2000, plusieurs provinces canadiennes ont renforcé la surveillance passive ou active des cas humains de méningite et d'encéphalite, mais cette année-là, aucun cas n'a été enregistré. En prévision de l'arrivée du VNO, Santé Canada a créé, en février de la même année, un Comité national directeur et lui a confié le mandat d'élaborer une stratégie coordonnée de surveillance, d'éducation, de prévention et d'intervention.

En 2001, le premier oiseau infecté par le VNO a été découvert en Ontario et, en 2002, les premiers cas confirmés d'infection humaine par le VNO ont été enregistrés au Québec et en Ontario. En 2003, 1 494 cas d'infection et 14 décès attribuables au VNO ont été enregistrés, et on a dénombré 26 cas, dont 2 décès en 2004.

Le VNO fait désormais partie de l'écosystème canadien. Une activité du VNO a été enregistrée chez des oiseaux morts seulement, ou en association avec des moustiques et/ou des chevaux, en Nouvelle-Écosse, au Nouveau-Brunswick, au Québec, en Ontario, au Manitoba, en Saskatchewan et en Alberta. En outre, des cas humains non liés à des voyages sont survenus au Québec, en Ontario, au Manitoba, en Saskatchewan et en Alberta. Le présent document a pour objet de fournir des lignes directrices fondées sur des données probantes (dans les limites des connaissances actuelles) aux professionnels de la santé du Canada appelés à prendre en charge des cas d'infection par le VNO.

## Transmission

Le VNO est un flavivirus transmis par des moustiques. D'un point de vue taxonomique, ce virus appartient au sérocomplexe de l'encéphalite japonaise, comprenant, entre autres, le virus de l'encéphalite de St-Louis, auquel le VNO est étroitement apparenté. Le VNO se transmet principalement par piqûres de moustiques infectés. La transmission du VNO par le biais de sang, de tissus et d'organes infectés est également possible, quoique moins fréquente<sup>(2-4)</sup>. Un petit nombre d'infections ont également été associées à des piqûres d'aiguilles ou à des blessures causées par des objets tranchants ou piquants<sup>(5)</sup>. Il est également établi que le VNO peut aussi être transmis par le lait maternel<sup>(6)</sup>. Un cas de transmission transplacentaire a par ailleurs été signalé chez une femme qui avait été infectée par le VNO au deuxième trimestre de sa grossesse<sup>(7)</sup>.

Au Canada, la transmission enzootique du virus débute entre avril et mai, et se termine habituellement avec l'arrivée des premières fortes gelées, en octobre. La plupart des cas humains sont enregistrés vers la fin de juillet, en août et en septembre. Il peut exister des variations régionales attribuables à différents facteurs, tels que le climat, le nombre d'heures de clarté et les espèces vecteurs. Le VNO s'est propagé au sud des États-Unis, en Amérique du Sud et en Amérique centrale ainsi que dans les Caraïbes, c'est-à-dire des environnements tempérés et subtropicaux propices à une transmission pendant toute l'année<sup>(8)</sup>. Par conséquent, la possibilité d'une infection par le VNO doit être envisagée chez toute personne présentant une encéphalite ou une méningite inexplicée, qui a voyagé dans l'une de ces régions dans les 2 à 15 jours de la période d'incubation de la maladie. La période d'incubation peut être prolongée chez les sujets immunodéprimés<sup>(9)</sup>.

## Périodes d'incubation et de virémie

Dans les cas de maladie clinique, la période d'incubation peut varier de 2 à 15 jours, comme le montre la figure 1. Cependant, des périodes d'incubation se prolongeant jusqu'à 21 jours ont été observées chez des patients ayant subi une transplantation d'organes<sup>(4)</sup>. Quant à la période de virémie, elle débute plusieurs jours (jusqu'à 6 ou 7 jours) avant la survenue de la maladie clinique et se termine peu après l'apparition des symptômes<sup>(9)</sup>.

## Diagnostic clinique

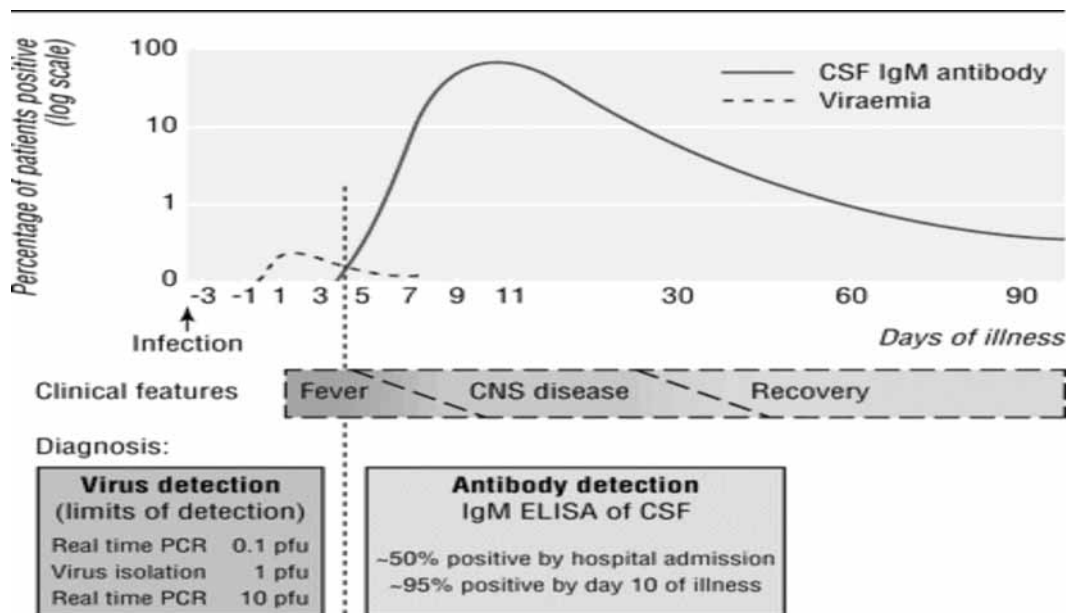
À l'heure actuelle, le diagnostic d'infection par le VNO est fondé sur la suspicion clinique, la confirmation en laboratoire et l'un des critères suivants :

- **Antécédents d'exposition**, dans une région ou à un moment de l'année où des cas de transmission du VNO ont été observés ou pourraient l'être, ou antécédents de voyage dans une région où l'activité du VNO est confirmée chez des oiseaux, des chevaux, d'autres mammifères, des poulets sentinelles, des moustiques ou des humains. Le site Web suivant permet d'accéder facilement et

rapidement à de l'information sur l'activité récente du VNO au Canada : [www.phac-aspc.gc.ca/wn-no/index\\_f.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/wn-no/index_f.html).

- **Antécédents d'exposition à un autre mode de transmission** connu, dont les infections contractées en laboratoire, la transmission *in utero* ainsi que la transmission par administration de produits sanguins, par transplantation d'organes ou de tissus et, éventuellement, par le lait maternel.
- **Données de laboratoire confirmant une arbovirose ou une infection par le VNO chez le sujet.** Les tests initiaux actuels permettent de détecter la présence de flavivirus, dont le VNO; toutefois ces tests ne permettent pas de distinguer le VNO des autres flavivirus. Des résultats tant faussement positifs que faussement négatifs ayant été enregistrés lors de ces tests, il convient de ne pas s'appuyer entièrement sur eux avant de disposer d'autres preuves. Des tests de confirmation peuvent être réalisés par le Laboratoire national de microbiologie de l'Agence de santé publique du Canada. (Des renseignements supplémentaires sur le diagnostic en laboratoire sont présentés plus bas.)

Figure 1. Évolution clinique de l'encéphalite du virus du Nil occidental : virémie, production d'anticorps et incidence sur le diagnostic\*



\*Solomon T, Ooi M, Beasley D et coll. BMJ 2003;326:865-69 (reproduction autorisée par le *British Medical Association Journal*).



- **Encéphalite, méningite, neuropathie motrice ou apparition récente inexplicables de troubles moteurs de type parkinsonien**, au cours du printemps, de l'été ou au début de l'automne, en particulier chez des adultes  $\geq 50$  ans ou chez des personnes ayant voyagé dans le sud des États-Unis, dans les Caraïbes, en Amérique du Sud ou en Amérique centrale, à d'autres moments de l'année.

## Définitions de cas cliniques

L'infection humaine par le VNO peut être asymptomatique (80 % des sujets infectés) ou prendre la forme d'un syndrome non neurologique lié au VNO (le SNNVNO, désigné auparavant sous le nom de fièvre du Nil occidental, représente 20 % des sujets infectés) ou d'un syndrome neurologique lié au virus du Nil occidental (le SNVNO représente  $< 1$  % des sujets infectés)<sup>(10)</sup>. L'ensemble du spectre de la maladie clinique associée à l'infection par le VNO n'a pas encore été entièrement défini. Les renseignements suivants sont fondés sur les cas signalés au Canada et aux États-Unis en août 2004.

### SNVNO

Moins de 1 % (environ 1 cas sur 150) des infections par le VNO évoluent vers une affection neurologique sévère. Bien que des manifestations graves puissent survenir chez tous les groupes d'âge, le risque et l'incidence d'affections neurologiques sévères (p. ex., encéphalite) augmentent avec l'âge. Le SNVNO est défini ci-dessous.

### Critères cliniques

Antécédents d'exposition dans une région où le VNO est actif

**OU**

antécédents d'exposition à un autre mode de transmission

**ET**

apparition de fièvre,

### ET APPARITION RÉCENTE D'AU MOINS UN des états suivants :

- encéphalite (p. ex., signes aigus d'un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique) ou
- méningite virale (p. ex., pléiocytose et signes d'infection, p. ex., céphalée et raideur de la nuque) ou
- paralysie flasque aiguë (p. ex., syndrome de type poliomyélitique ou syndrome de type Guillain-Barré) ou
- mouvements anormaux (p. ex., tremblements, myoclonie) ou
- parkinsonisme ou syndromes de type parkinsonien (p. ex., signe de la roue dentée, bradykinésie, instabilité posturale) ou
- autres syndromes neurologiques définis ci-dessous.

L'encéphalite et la méningo-encéphalite sont les manifestations neurologiques les plus courantes, même si les jeunes sujets symptomatiques sont plus nombreux à présenter une méningite plutôt qu'une encéphalite (tableau 1)<sup>(11-13)</sup>. Il semble aussi que l'immunodépression augmente la morbidité, surtout après transplantation d'un organe plein ou de moelle osseuse.

Le syndrome neurologique lié au virus du Nil occidental se caractérise fréquemment par une faiblesse musculaire marquée, le plus souvent unilatérale, mais parfois bilatérale. L'implication du VNO doit être envisagée lors du diagnostic différentiel de tous les cas suspects de paralysie flasque aiguë avec ou sans déficit sensoriel. La faiblesse provoquée par le VNO touche généralement un ou plusieurs membres. La faiblesse musculaire peut être l'unique symptôme d'une infection causée par le VNO (en l'absence d'autres signes neurologiques), mais elle peut aussi être concomitante à une fièvre, à des réflexes anormaux, à une méningite ou à une encéphalite. La faiblesse se manifeste généralement dès les premiers stades de l'infection clinique. Il faut surveiller de près l'état des patients dans l'éventualité d'une aggravation de la faiblesse et, en particulier, d'une insuffisance respiratoire aiguë d'origine neuromusculaire, manifestation grave associée à une morbidité et à une mortalité élevées. Une électromyographie (EMG) et

Tableau 1. Résultats diagnostiques dans les syndromes neurologiques du virus du Nil occidental

Diagnostic	Signes cliniques	Analyse du LCR	Neuroimagerie
<b>Méningite du virus du Nil occidental</b>	Signes d'inflammation méningée : raideur de la nuque, intensification soudaine d'une céphalée, signe de Kernig ou signe de Brudzinski, ou photophobie, en l'absence de signes d'une atteinte axonale*. Fièvre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) ou hypothermie ( $< 35^\circ\text{C}$ )	Pléiocytose ( $\geq 5$ leucocytes/mm <sup>3</sup> )	Signe d'inflammation méningée aiguë, pouvant s'accompagner d'observations normales. La neuroimagerie est utile pour exclure d'autres pathologies.
<b>Encéphalite du virus du Nil occidental</b>	Signes d'encéphalopathie : diminution ou altération du degré de conscience, léthargie ou changement de la personnalité persistant pendant > 24 heures** Fièvre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) ou hypothermie ( $< 35^\circ\text{C}$ ), convulsions, apparition de nouveaux symptômes ou exacerbation de symptômes auparavant contrôlés, déficit neurologique focal, méningisme.	Pléiocytose ( $\geq 5$ leucocytes/mm <sup>3</sup> )	Évocatrice d'une inflammation aiguë (avec ou sans atteinte des méninges) ou d'une démyélinisation aiguë; encéphalogramme confirmant la présence d'une encéphalite.
<b>Paralysie flasque aiguë</b>	Apparition brutale d'une faiblesse des membres s'intensifiant de façon marquée en 48 heures***. Faiblesse asymétrique : aréflexie du ou des membres atteints, absence de douleur, paresthésie ou engourdissement du ou des membres atteints.	Pléiocytose ( $\geq 5$ leucocytes/mm <sup>3</sup> ) et taux de protéines élevés ( $\geq 0,45\text{g/dl}$ )	Études électrodiagnostiques (électromyographie et vitesses de conduction nerveuse) évoquant un processus affectant les cellules motrices de la corne antérieure. Présence d'un hypersignal anormal de la matière grise à l'IRM de la moelle épinière.

Source : Sejvar JJ, Haddad M, Tierney B et coll. JAMA 2003;290:511-15  
\* ET preuve additionnelle d'une infection aiguë, dont un ou plusieurs des autres résultats de tests (y compris LCR et neuroimagerie).  
\*\* ET preuve additionnelle d'une inflammation du système nerveux central, dont 2 des autres résultats de tests ou plus (y compris LCR et neuroimagerie).  
\*\*\* ET au moins 2 des autres résultats de tests (y compris LCR et neuroimagerie).

une ponction lombaire s'imposent pour distinguer la paralysie causée par le VNO d'une polyneuropathie démyélinisante aiguë (p. ex., syndrome de Guillain-Barré). Une pléiocytose lymphocytaire (augmentation du nombre de globules blancs avec prédominance de lymphocytes dans le liquide céphalorachidien [LCR]) est fréquente chez les sujets atteints d'une paralysie flasque aiguë attribuable au VNO, mais la pléiocytose n'est pas une caractéristique du syndrome de Guillain-Barré (tableau 2)<sup>(11,12)</sup>.

D'autres nouveaux syndromes cliniques ont été identifiés au cours des dernières années, dont les suivants : myélopathie, rhabdomyolyse (destruction aiguë des cellules des muscles squelettiques), neuropathie périphérique, polyradiculoneuropathie,

névrite optique et encéphalomyélite aiguë disséminée<sup>(11-13)</sup>. Des cas de troubles ophtalmologiques, dont la chorioretinite et l'hyalite, ont également été signalés, de même que des cas de faiblesse faciale et des symptômes gastro-intestinaux (nausée, vomissements et diarrhée)<sup>(14)</sup>. Aucun cas de myocardite, de pancréatite ou d'hépatite fulminante n'a été signalé en Amérique du Nord, mais ces maladies ont été observées en Afrique du Sud, lors d'épidémies d'infections par le VNO. Les cas de méningite aseptique non concomitante à une encéphalite ou à une paralysie flasque aiguë qui surviennent en août et en septembre, au moment où le VNO circule, pourraient être attribuables à des entérovirus non poliomyélitiques circulant durant la

même période. Ce facteur doit être pris en compte lors du diagnostic différentiel.

### SNNVNO

En général, l'infection par le VNO se caractérise par une maladie fébrile bénigne d'apparition soudaine qui dure de 3 à 6 jours, désignée au cours des dernières années par le terme « fièvre du Nil occidental » (FNO). Au Canada, durant la saison 2003, on a observé que dans un pourcentage appréciable de cas de « fièvre du Nil occidental », ni signe ni symptôme de fièvre n'était documenté. En outre, en Alberta, aucun symptôme de fièvre n'était signalé dans 33 % des cas de FNO (73/221 cas)<sup>(14)</sup>. C'est pourquoi, en 2005, le terme « fièvre du Nil occidental » a été remplacé par celui de « syndrome non neurologique lié au virus du Nil occidental » (SNNVNO), qui reflète avec plus d'exactitude la variabilité des manifestations cliniques. Le SNNVNO est défini plus bas.

### Critères cliniques

Antécédents d'exposition dans une région où le VNO est actif

**OU**

antécédents d'exposition à un autre mode de transmission

**ET AU MOINS DEUX** des états suivants :

- fièvre,
- myalgie,
- arthralgie,
- céphalée,
- fatigue,
- adénopathie,
- éruption maculopapuleuse.

Il est possible que l'on identifie dans l'avenir d'autres signes et symptômes cliniques qui ne figurent pas dans cette liste, mais qui pourraient s'ajouter aux critères pour les tests diagnostiques chez les cas probables ou les cas confirmés. Par exemple, en 2003 et 2004, de nombreux patients infectés par le VNO au

**Tableau 2. Diagnostic différentiel : syndrome de type poliomyélitique dû au virus du Nil occidental et syndrome de Guillain-Barré\***

	Syndrome de type poliomyélitique dû au VNO	Syndrome de Guillain-Barré
<b>Fièvre, dénombrement élevé des globules blancs</b>	Présente	Absente
<b>Faiblesse</b>	Asymétrique, avec ou sans monoplégie	Symétrique, proximale et distale
<b>Symptômes sensoriels</b>	Généralement absents ou négligeables. Certains présenteront des symptômes sensoriels.	Dysesthésie distale douloureuse, perte sensorielle
<b>Atteinte des intestins, de la vessie</b>	Fréquente	Rare
<b>Encéphalopathie</b>	Souvent présente	Absente
<b>Liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	Taux élevés de globules blancs et de protéines	Dissociation albumino-cytologique (taux de protéines élevé, numération globulaire normale)
<b>Électrodiagnostics</b>	Courant : dénervation (cellules motrices/axones moteurs de la corne antérieure) Occasionnel : démyélinisation	Démyélinisation
<b>Sérologie</b>	Anticorps IgM anti-VNO (LCR, sérum)	Anticorps IgM au niveau des constituants des cellules nerveuses : GM1, GM2, GD1a

Remarque : ces critères peuvent varier et, dans certains cas, se recouper.

\*Adapté avec l'autorisation du Dr K. McClean, MD, FRCPC, Université de la Saskatchewan.

Canada<sup>(14)</sup> et aux États-Unis présentaient des symptômes gastro-intestinaux.

## Tests diagnostiques

Des tests de détection du VNO peuvent être réalisés dans les laboratoires de santé publique provinciaux (des analyses complémentaires sont disponibles auprès du Laboratoire national de microbiologie, sur recommandation des laboratoires provinciaux). Les tableaux 3 et 4 présentent une liste de tests cliniques et diagnostiques spécifiques, accompagnés de leur interprétation.

Les analyses sérologiques initiales sont effectuées à l'aide d'un test ELISA avec immunocapture des IgM (MAC-ELISA) visant à détecter la présence d'anticorps IgM anti-VNO. Les analyses doivent être effectuées sur des échantillons prélevés dans les 8 jours suivant l'apparition de la maladie. L'analyse d'échantillons de sérum prélevés chez des sujets exposés à des virus apparentés, tels que ceux de l'encéphalite de St-Louis et de la dengue, peut donner lieu à d'éventuels résultats faux positifs attribuables à des réactions sérologiques croisées entre flavivirus.

En outre, l'épreuve ELISA de détection des IgM peut donner des résultats faux positifs chez les sujets vaccinés contre la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise, mais les réactions croisées sont relativement peu fréquentes. Au début de la maladie, certains patients infectés par le VNO peuvent présenter des résultats faux positifs, il est donc nécessaire de prélever des échantillons de sérum de suivi pour la mise en évidence d'une séroconversion. Les résultats sont normalement disponibles dans un délai de 48 heures.

Des tests de confirmation peuvent être réalisés en Ontario et au Québec ainsi qu'au Laboratoire national de microbiologie de Winnipeg. Ces tests permettent de détecter toute augmentation du titre d'anticorps neutralisants spécifiques du VNO entre les échantillons de sérum prélevés en phase aiguë de la maladie et en période de convalescence. Il faut compter de 2 à 3 semaines avant d'obtenir les résultats.

Le VNO peut être isolé, ou l'antigène du VNO ou ses séquences génomiques peuvent être mis en évidence dans le LCR, le sérum, d'autres liquides organiques et les tissus; toutefois, la sensibilité de ces tests est moindre que celle des méthodes sérologiques en raison

**Tableau 3. Résultats de tests de diagnostic spécifiques du virus du Nil occidental**

Test	Observations
<b>Liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	Culture bactérienne négative, Pléiocytose et formule leucocytaire $\geq 5$ leucocytes/mm <sup>3</sup> , en général avec prédominance lymphocytaire, Taux de protéines élevé ( $\geq 45$ mg/dl), Taux normal de glucose.
<b>Sodium</b>	Hyponatrémie parfois présente, surtout chez les patients atteints d'encéphalite.
<b>Tomographie du cerveau assistée par ordinateur</b>	Résultats habituellement normaux dans le cas d'une infection par le VNO. Examen utile pour exclure d'autres maladies/processus infectieux intracrâniens présentant des signes cliniques similaires.
<b>Imagerie par résonance magnétique</b>	Résultats normaux chez la plupart des patients ou non spécifiques (accentuation des leptoméninges et/ou des régions périventriculaires). Présence occasionnelle de lésions focales au niveau de la protubérance annulaire, des noyaux gris centraux et du thalamus. Ces anomalies, mises en évidence par une séquence FLAIR ( <i>fluid-attenuated inversion recovery</i> ) au stade avancé d'une maladie particulièrement grave, peuvent être précédées d'un hypersignal sur des images pondérées en diffusion.
<b>Électromyographie/vitesses de conduction nerveuse</b>	(Dans les cas de paralysie flasque aiguë) Courant : signes caractéristiques d'une dénervation (diminution de l'amplitude motrice associée à des vitesses de conduction normales évoquant une neuropathie motrice). Occasionnel : signes caractéristiques d'une démyélinisation (diminution de la vitesse de conduction évoquant une axonopathie motrice).

Tableau 4. Tests de diagnostic du virus du Nil occidental réalisés en laboratoire

Nom et description du test	Temps nécessaire pour réaliser le test et obtenir les résultats	Interprétation
<b>Épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IH)</b> Test de détection des anticorps IgM et IgG dirigés contre d'autres flavivirus. Deux échantillons de sérum doivent être prélevés chez chaque patient : un échantillon en phase aiguë et un autre lors de la convalescence, prélevé 2 à 3 semaines plus tard. L'IH permet de déterminer la présence d'anticorps et de déterminer s'il y a eu séroconversion.	Test nécessitant tout au plus 48 heures.	Des résultats positifs indiquent une infection due à un flavivirus. Il ne s'agit pas d'un test de détection des anticorps spécifiques du VNO. Des réactions sérologiques croisées peuvent se produire entre des virus membres de la famille des flavivirus.
<b>Test ELISA de détection des anticorps IgM anti-VNO (ELISA IgM)</b> Détection de la présence d'anticorps anti-VNO dans le sérum et le LCR.	Il existe diverses techniques, qui varient quant au temps nécessaire à la réalisation des analyses. On compte également des trousseaux d'épreuves commerciales (p. ex., Focus, PanBio IgM ELISA) permettant d'obtenir des résultats dans un délai de 4 à 5 heures. Il faut compter 48 heures pour obtenir les résultats du test ELISA IgM des CDC.	Des résultats positifs suggèrent généralement une infection récente par le VNO (la persistance des anticorps IgM peut influencer sur l'interprétation des résultats du test). La détection d'anticorps IgM dans le LCR est très évocatrice d'une infection du SNC.
<b>Test ELISA de détection des anticorps IgG anti-flavivirus (ELISA IgG)</b> Détection de la présence d'anticorps dirigés contre d'autres flavivirus. Deux échantillons de sérum doivent être prélevés chez chaque patient : un échantillon en phase aiguë et un autre lors de la convalescence, prélevé 2 à 3 semaines plus tard. Le test ELISA IgG permet de déterminer la présence d'anticorps et de déterminer s'il y a eu séroconversion.	Échantillons de sérum appariés (en phase aiguë et en période de convalescence) prélevés à intervalle de 2 à 3 semaines. Ce test prend environ un jour.	Des résultats positifs indiquent une infection par un flavivirus. Il ne s'agit pas d'un test de détection des anticorps spécifiques du VNO, et il existe de fortes réactions croisées avec les anticorps d'autres flavivirus.
<b>Test de séro-neutralisation par réduction des plages (PRNT)</b> Détection de la présence d'anticorps neutralisants anti-VNO. Sert également de test sérologique de confirmation.	Test nécessitant au moins 7 jours.	Test confirmant l'existence d'une infection par le VNO en détectant la présence d'anticorps neutralisants spécifiques du VNO dans le sérum prélevé en période de convalescence.
<b>Test d'amplification par la polymérase (PCR)</b> Ce test, peu souvent demandé, permet de confirmer la présence du génome du VNO dans les échantillons d'un patient (p. ex., LCR, sang, tissu cérébral).	Test nécessitant environ 24 heures.	Test confirmant l'existence d'une infection par le VNO.

de la faible concentration du virus dans les échantillons et de la nature transitoire de la virémie du VNO. L'isolement du virus ou l'immunocytochimie sont des méthodes laborieuses qui peuvent prendre des semaines, tandis que les techniques d'amplification par la polymérase (PCR) s'effectuent rapidement (délai de 1 à 2 jours). Quant à la sensibilité des tests des acides

nucléiques (TAN), elle varie de 10 % à 50 %. Il convient de mentionner que, lors de l'analyse d'échantillons prélevés en phase aiguë de la maladie, on peut obtenir des résultats positifs par PCR et des résultats négatifs au test ELISA de détection des IgM, ce qui justifie le recours aux deux méthodes d'analyse.

Les anticorps IgM anti-VNO peuvent persister pendant plus d'une année et leur mise en évidence dans le sérum d'un patient (surtout chez les habitants de régions où la maladie est endémique) ne permet pas nécessairement de poser un diagnostic d'infection active par le VNO15. La séroconversion (mise en évidence par l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination, par la méthode ELISA de détection des IgG ou par le test de séro-neutralisation par réduction des plages [PRNT]) témoigne d'une infection actuelle par le VNO. Il est donc particulièrement important de prélever des échantillons de sang pendant la phase active de la maladie et pendant la convalescence pour réaliser les analyses sérologiques; cela permet d'éviter des diagnostics erronés au début de la saison d'activité du VNO (p. ex., en mai ou en juin) et d'identifier les premiers cas dans chaque région. Il faut cependant rappeler que les cas de séroconversion ne sont pas toujours documentés étant donné le moment du prélèvement des échantillons chez les patients en phase aiguë (les titres pourraient déjà avoir plafonné). Même si les titres observés dans des échantillons de sérum appariés prélevés pendant la phase aiguë et pendant la convalescence sont statiques, il est possible qu'il s'agisse d'une infection récente. Pour pallier cette difficulté, on peut utiliser un test d'avidité des IgG afin de distinguer les infections actuelles des infections passées. La présence simultanée d'anticorps IgM et d'une faible avidité des IgG dans le sérum d'un patient convalescent est évocatrice de la présence d'une maladie virale active. Les résultats de tests qui montrent la présence d'anticorps IgM et une forte avidité des IgG indiquent que l'exposition est survenue au cours de la saison précédente (P.N. Levett : communication personnelle, 2005).

Aux premiers stades de l'infection, le système immunitaire fabrique des anticorps qui se fixent assez faiblement à l'antigène viral (faible avidité). À mesure que l'infection évolue, un pourcentage grandissant des nouveaux anticorps IgG manifeste une capacité accrue de se lier à l'antigène viral, d'où une augmentation de l'avidité. (Remarque : l'avidité se mesure généralement d'après l'aptitude des IgG à se dissocier des préparations antigéniques après incubation avec une solution d'urée.) Tant que l'on ne détecte pas

dans le sérum une forte avidité des IgG, on peut présumer que l'exposition à l'agent viral est récente. Dans le cas de l'infection par le VNO, il n'a pas été déterminé avec précision à quel moment (c.-à-d., combien de temps après l'exposition) les anticorps de forte avidité atteignent des niveaux sériques pouvant être décelés avec exactitude par les épreuves de dosage sérologique (il y a peut-être beaucoup de variation entre les sujets). Il est cependant établi que, dans plus de 95 % des cas, le sérum prélevé chez des sujets exposés au VNO dans les 6 à 8 mois précédents contient des anticorps IgG qui se lient fortement à l'antigène viral, ce qui se traduit par des cotes d'avidité élevées, aussi bien aux tests ELISA qu'aux épreuves d'immunofluorescence indirecte.

**Remarque : les tests d'avidité ne remplacent pas le test de neutralisation réalisé à des fins de confirmation, car des anticorps IgG contre des flavivirus autres que le VNO (p. ex., dengue ou encéphalite de St-Louis) peuvent se fixer aux préparations antigéniques utilisées dans les tests d'avidité<sup>(16)</sup>.**

Dans le cas des sujets immunodéprimés, la réponse immunitaire n'est pas toujours assez forte pour que l'on puisse établir un diagnostic sérologique. Il convient donc de consulter un microbiologiste médical concernant les critères pour les tests de diagnostic de l'infection par le virus du Nil occidental chez ces sujets.

## Déclaration des cas

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2003, au Canada, le virus du Nil occidental (VNO) est devenu une maladie à déclaration obligatoire. Les cas d'infection par le VNO doivent être signalés sans délai aux autorités sanitaires provinciales et territoriales par les mécanismes de déclaration qu'ils utilisent habituellement. Les critères de déclaration sont définis comme suit :

**Cas suspect** : satisfait aux critères cliniques (voir la description des cas de SNVNO ou de SNNVNO présentée plus haut) EN L'ABSENCE OU DANS L'ATTENTE DE tests diagnostiques, ET EN L'ABSENCE de toute autre cause évidente.

**Cas probable** : satisfait aux critères cliniques (voir la description des cas de SNVNO ou de SNNVNO) et à AU MOINS UN des critères pour les tests diagnostiques chez les cas probables (voir le tableau 5).

**Cas confirmé** : satisfait aux critères cliniques (voir la description des cas de SNVNO ou de SNNVNO) et à AU MOINS UN des critères pour les tests diagnostiques chez les cas confirmés (voir le tableau 5).

traitement peut comprendre l'hospitalisation, l'administration de liquides par voie intraveineuse, l'oxygénothérapie et la prévention de la surinfection. Le traitement empirique d'autres affections pouvant être traitées et s'accompagnant de symptômes graves similaires à ceux du VNO ne doit pas être retardé dans l'attente des résultats virologiques. À l'heure actuelle, rien ne prouve que la ribavirine, l'interféron (alpha-2b), les stéroïdes, les anticonvulsivants, les agents osmotiques ou l'immunoglobuline soient efficaces dans le traitement de l'infection par le VNO<sup>(17)</sup>.

## Traitement

L'infection par le VNO fait appel à un traitement de soutien. Chez les patients gravement touchés, ce

**Tableau 5. Critères des tests de diagnostic de l'infection par le virus du Nil occidental**

Classification	Laboratoire
<b>Cas probable</b>	Détection d'anticorps contre les flavivirus dans un seul échantillon de sérum ou de LCR à l'aide d'un test ELISA de détection des IgM anti-VNO, sans test de confirmation fondé sur la séro-neutralisation (p. ex., séro-neutralisation par réduction des plages - PRNT) <b>OU</b>
	Multiplication par quatre ou plus du titre IH du flavivirus dans des échantillons de sérum appariés prélevés en phase aiguë et lors de la convalescence ou mise en évidence d'une séroconversion à l'aide d'un test ELISA de détection des anticorps IgG anti-VNO* <b>OU</b>
	Titre IH $\geq$ 1:320 à un seul dosage du titre IH du VNO ou élévation du titre mise en évidence par le test ELISA de détection des anticorps IgG anti-VNO, confirmé par PRNT <b>OU</b>
	<b>(Remarque</b> : un test PRNT de confirmation ou une autre épreuve de neutralisation n'est pas nécessaire dans les régions sanitaires où des cas ont déjà été confirmés au cours de la même année.)
	Mise en évidence de séquences génomiques spécifiques du sérocomplexe de l'encéphalite japonaise (EJ) dans le sang, par un test des acides nucléiques (TAN) effectué sur le sang des donneurs par les exploitants de services du sang au Canada.
<b>Cas confirmé</b>	Multiplication par quatre ou plus du titre des anticorps neutralisant le VNO (mise en évidence par un PRNT ou par un autre test de neutralisation) dans des échantillons de sérum appariés prélevés en phase aiguë et en période de convalescence ou dans le LCR <b>OU</b>
	Isolement du VNO ou mise en évidence de l'antigène du VNO, ou de ses séquences génomiques dans les tissus, le sang, le LCR ou d'autres liquides organiques <b>OU</b>
	Mise en évidence des anticorps dirigés contre les flavivirus dans un seul échantillon de sérum ou de LCR à l'aide d'un test ELISA de détection des anticorps IgM anti-VNO, confirmée par la détection d'anticorps dirigés spécifiquement contre le VNO par un test PRNT (effectué sur un échantillon prélevé en phase aiguë ou en période de convalescence) <b>OU</b>
	Multiplication par quatre ou plus du titre IH du flavivirus dans des échantillons de sérum appariés prélevés en phase aiguë et en période de convalescence ou mise en évidence d'une séroconversion à l'aide d'un test ELISA de détection des IgG anti-VNO ET détection d'anticorps dirigés spécifiquement contre le VNO à l'aide d'un PRNT (échantillon prélevé en phase aiguë ou en période de convalescence).
*Les tests ELISA IgM et IgG du commerce et des CDC sont à présent accessibles pour la réalisation de tests sérologiques initiaux. Consulter les procédures d'analyse appropriées et la documentation accompagnant les trousseaux pour l'interprétation des résultats des tests.	

## Résultats cliniques

La majorité des patients infectés par le VNO se rétablissent complètement. Cependant, même si un tel rétablissement est également possible chez les patients atteints d'un SNVNO, nombre d'entre eux subissent des séquelles graves à long terme, entre autres, des déficits physiques, cognitifs et fonctionnels. Des études de cohortes sur le SNVNO ont également mis en évidence la présence de symptômes persistants, tels que les suivants : fatigue, difficulté à marcher, faiblesse musculaire, pertes de mémoire et dépression<sup>(18)</sup>. Un suivi à long terme est donc recommandé, en particulier chez les patients atteints d'un SNVNO.

En Amérique du Nord, les taux de létalité chez les patients hospitalisés sont d'environ 12 %<sup>(9)</sup>. Parmi les facteurs de risque de mortalité, citons un âge avancé (surtout > 70 ans); des manifestations cliniques telle une encéphalite accompagnée d'une faiblesse musculaire grave ou d'une altération du degré de conscience; et, éventuellement (données limitées), des affections préexistantes comme le diabète sucré et l'immunodépression<sup>(9)</sup>.

## Prévention

Au nombre des activités de prévention actuelles des administrations fédérales, provinciales, territoriales et locales, citons une plus grande sensibilisation sur le plan de la santé publique concernant la nécessité d'éviter les piqûres de moustiques et l'application de mesures pour garantir la sûreté des dons de sang et de tissus. À l'heure actuelle, aux États-Unis, on procède à la mise au point de vaccins et à la conduite d'essais cliniques. Si ces démarches sont fructueuses, nous disposerons de vaccins d'ici 2006-2007. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) élaborera alors les stratégies canadiennes d'utilisation de ces vaccins.

Le Programme de santé au travail et de sécurité du public de Santé Canada a publié en 2000 (et révisé le 24 juin 2003) un avis d'hygiène professionnel à l'intention des personnes qui sont exposées, dans le cadre de leur emploi, au risque d'infection par piqûre de moustique (personnes qui travaillent en plein air)

ou par manipulation d'oiseaux ou d'animaux morts (collecte, salles de nécropsie, abattoirs, abattoirs de volaille). Cet avis est accessible à [http://www.phac-aspc.gc.ca/wnv-vwn/pdf/wnv\\_occhealth2003\\_f.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/wnv-vwn/pdf/wnv_occhealth2003_f.pdf).

## Précautions à prendre pour les professionnels de la santé

À l'heure actuelle, rien ne prouve que le VNO se transmette directement d'une personne à l'autre (p. ex., par le toucher, par le biais d'aérosols, de gouttelettes respiratoires, par contact fécal-oral ou par contact sexuel). Il est établi que le virus vivant est présent dans le sang et le LCR pendant la période de virémie de l'infection, soit plusieurs jours avant l'apparition des symptômes; toutefois, il disparaît rapidement peu de temps après l'apparition des symptômes<sup>(1,2)</sup>. On recommande donc de prendre les précautions universelles standard afin de prévenir toute infection liée à la manipulation de liquides organiques. Même si le risque d'infection associé aux piqûres d'aiguilles et aux blessures provoquées par des objets tranchants ou piquants est peu élevé en raison de la faible virémie transitoire chez les hôtes humains, il importe que les cas d'exposition chez le personnel soignant soient signalés à un médecin, à un programme de lutte contre l'infection ou à des services de santé et de sécurité au travail. À ce jour, les seuls cas déclarés d'infection attribuables à des blessures causées par des objets tranchants ou piquants ont eu lieu en laboratoire<sup>(5)</sup>. Il n'existe actuellement aucune ligne directrice particulière sur l'infection par le VNO liée à des piqûres d'aiguilles ou à des blessures causées par des objets tranchants ou piquants. Les établissements privés qui souhaitent élaborer de tels protocoles devraient consulter les documents suivants, accessibles sur le site <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index.html>.

- Un protocole intégré pour la prise en charge des travailleurs de la santé exposés à des pathogènes transmissibles par le sang. RMTC 1997;23S2.
- La prévention des infections transmissibles par le sang dans les établissements de santé et les services publics. RMTC 1997;23S3.



- La prévention et la lutte contre les infections professionnelles dans le domaine de la santé. RMTC 2002;28S1.

## Sang, tissus et organes

Le dépistage précoce des patients en période de virémie ou présentant une infection aiguë par le VNO a des répercussions importantes sur les réserves de sang canadiennes. Tous les cas probables et confirmés d'infection chez des personnes ayant donné ou reçu du sang (en particulier dans un délai de 56 jours précédant l'apparition des symptômes) doivent être signalés **immédiatement** à la Société canadienne du sang (au centre de transfusion de votre localité ou au 1 888 236-6283, en appuyant sur l'option « soins infirmiers ») ou à Héma-Québec (1 888 646-2237, au Québec seulement). Les cas d'infection impliquant des personnes ayant donné ou reçu (dans les 56 jours suivant la transplantation) des cellules, des tissus ou des organes humains doivent être signalés à la banque locale ou régionale de cellules/tissus/organes ainsi qu'aux autorités sanitaires fédérales, provinciales, territoriales ou locales, tel que prescrit par la loi.

## Renseignements additionnels

De plus amples renseignements sur l'épidémiologie, la prévention et la lutte contre le VNO, de même que des ressources éducatives sont accessibles à <http://www.virusniloccidental.gc.ca>.

Les lignes directrices fournies dans le présent document pourraient être revues à la lumière de nouveaux renseignements concernant le tableau clinique et la prise en charge de l'infection par le VNO. On recommande aux cliniciens de consulter régulièrement les sites Web de l'Agence de santé publique du Canada afin de disposer d'une information à jour. (Voir le site Web de l'Agence de santé publique du Canada consacré au VNO, à <http://www.virusniloccidental.gc.ca>.)

## Remerciements

Le présent document a été produit en concertation avec les autorités sanitaires fédérales, provinciales et territoriales et les spécialistes en maladies infectieuses du Canada. L'Agence canadienne de santé publique du Canada aimerait remercier les intervenants pour leur contribution importante et soutenue à l'élaboration des présentes lignes directrices.

## Références

1. Centre for Disease Control and Prevention. *Update: West Nile activity – Eastern United States, 2000*. MMWR 2000;49(46):1044-7.
2. Armstrong WS, Bashour CA, Smedira NG et coll. *A case of fatal West Nile virus meningoencephalitis associated with receipt of blood transfusions after open heart surgery*. Ann Thorac Surg 2003;76(2):605-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Update: West Nile virus screening of blood donations and transfusion-associated transmission – United States, 2003*. MMWR 2004;53(13):281-4.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *West Nile virus infection in organ donor and transplant recipients – Georgia and Florida*. MMWR 2002;51(35):790.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Laboratory-acquired West Nile infections – United States, 2002*. JAMA 2003;289(4):414-5.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding – Michigan, 2002*. JAMA 2002;288(16):1976-7.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Intrauterine West Nile virus infection, New York, 2002*. MMWR 2002;51(50):1135-6.
8. Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z. *Migratory birds and spread of West Nile virus in the western hemisphere*. Emerg Infect Dis 2000;6(4):319-28.

9. Solomon T, Ooi M, Beasley D et coll. *West Nile encephalitis*. Br Med J 2003;326:865-9.
10. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT et coll. *Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey*. Lancet 2001;358(9278):254-5.
11. Sejvar J, Haddad M, Tierney B et coll. *Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection*. JAMA 2003;290(4):511-5.
12. Sejvar J, Leis A, Stokic D et coll. *Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection*. Emerg Infect Dis 2003;9(7):788-93.
13. Burton JM, Kern RZ, Halliday W et coll. *Neurological manifestations of West Nile virus infection*. Can J Neurol Sci 2004;31(2):185-93.
14. Alberta Environment, Alberta Health and Wellness, Alberta Sustainable Resource Development, Alberta Agriculture Food and Rural Development, Provincial Laboratory of Public Health. *Summary of West Nile virus surveillance in Alberta 2003*. Edmonton, Alberta, mars 2004: 40.
15. Roehrig JT, Nash D, Maldin B et coll. *Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases*. Emerg Infect Dis 2003;9(3):376-9.
16. Matheus S, Deparis X, Labeau B et coll. *Discrimination between primary and secondary dengue virus infection by an immunoglobulin G avidity test using a single acute-phase serum sample*. J Clin Microbiology 2005;43:2793-7.
17. Jackson AC. *Therapy of West Nile virus infection*. Can J Neurol Sci 2004;31(2):131-4.
18. Klee AL, Maldin B, Edwin E et coll. *Long-term prognosis for clinical West-Nile virus infection*. Emerg Infect Dis 2004;10(8):1405-11.