

"Nouvelles arboviroses: West Nile virus / Chikungunya: ce que le clinicien doit en savoir"

UCL - 21 décembre 2006 - I

A. Van Gompel *Méd. Interne*
Associate Professor Tropical Medicine
Inst. Trop. Med Antwerp
fvgompel@itg.be



Avec la collaboration de
Dr. Marjan Van Esbroeck *Biologiste clinique*
mvesbroeck@itg.be



Institute for Tropical Medicine,
Antwerp (ITMA)

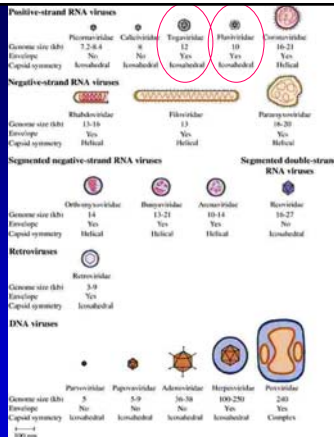
- 14000 "pre-travel" consultations/year
- 7000 "post-travel" consultations/year
- Regional AIDS reference centre (1500 pt)

Affiliated with
University Hospital, Antwerpen (UZA)



Chikungunya CHIK
genre **Alphavirus**
famille **Togaviridae**

Harrison's
principles of
internal
medicine



Le virus West Nile WNF
genre **Flavivirus**
famille **Flaviviridae**

arbovirose (arthropod-borne virus)

Chikungunya CHIK

- genre **Alphavirus**
- famille des **Togaviridae**
- isolé pour la première fois en **1953** dans l'actuelle **Tanzanie**

Le terme « Chikungunya »
– désigne indistinctement le virus et la maladie
– fait référence à ces arthralgies particulières : il signifie en effet « **marcher courbé** » en Swahili

Le virus West Nile WNF

- genre **Flavivirus**
- famille **Flaviviridae**
- isolé pour la première fois en **Ouganda** Afrique en **1937** chez une femme adulte, dans les **régions situées à l'ouest du Nil**, d'où son nom

arbovirose (arthropod-borne virus)

Chikungunya CHIK

- Répartition géographique :
 - dans toute l'Afrique (ouest, sud, et est)
 - et à partir des années 1960 de façon assez large en **Asie du Sud-Est** et **souscontinent indien**

le virus West Nile WNF

- Répartition géographique :
 - observée dans le passé (plusieurs épidémies)
 - en **Afrique**,
 - en **Asie de l'Ouest**,
 - rarement en **Europe**, et disparue de France depuis 1960.
 - Réapparue plus récemment dans quelques pays d'Europe de l'Est (**Roumanie**), en **Israël**, aux **Etats-Unis**, en **France** et en **Russie**



NCBI PubMed A service of the National Library of Medicine and the National Institutes of Health

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Struct

1: Bull Soc Pathol Exot. 1999 May;92(2):79-82.

[Chikungunya virus outbreak in Senegal in 1996 and 1997]

[Article in French]

Thonnon J, Spiegel A, Diallo M, Diallo A, Fontenille D.
Institut Pasteur de Dakar, Senegal.

Chikungunya disease is generally recognized in Africa by serosurveys conducted in rural areas. Epidemics are rarely documented. We report two outbreaks in Senegal: one having occurred near Kaffrine in 1996 during an epidemic of yellow fever (YF), the second in Niakhar in 1997. Both diagnoses were conducted by IgM antibodies captures and confirmed by virus isolations. In Kaffrine, a randomised study was carried out on 447 blood donors whose serum was systematically tested for the most frequently encountered arboviruses in Senegal. The incidence rate was higher for the unrecognized Chikungunya infection (35.3%) than for the notified YF infection (21%). In Niakhar, Chikungunya infection was initially detected through three cases having occurred in health workers. A serosurvey was then conducted to define the area of prevalence. We report the clinical forms of Chikungunya virus infections, the interest in detecting IgM for recent arbovirus infections and the duration of these IgM. The difficulties of diagnosis of Chikungunya infection in malaria endemic areas are stressed. The occurrence of arbovirus infections, Yellow fever and Chikungunya viruses, transmitted by the same vectors (*Aedes aegypti*) in Kaffrine are also discussed.

Chikungunya

Manson's tropical diseases
19th edition
1987
p.123



le virus West Nile

THE LANCET Infectious Diseases Vol 2 September 2002 <http://infection.thelancet.com>

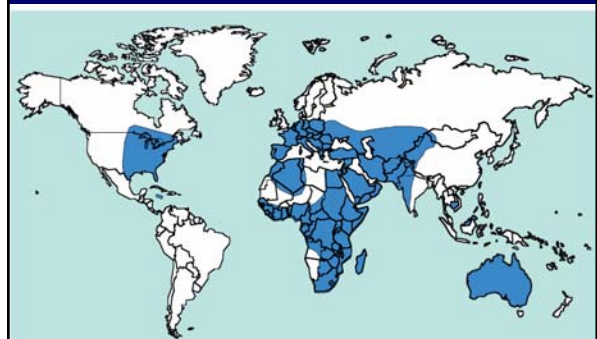


Figure 2. Approximate worldwide distribution (shown in blue) of West Nile (WNV) virus and Kunjin virus, a subtype of WNV virus.

le virus West Nile

Details of selected outbreaks of West Nile virus infection. Criteria for admission to hospital, case definitions, and diagnostic methods varied between outbreaks, and some numbers are approximations

Country and year of outbreak	No. of suspected cases	No. of cases investigated	Confirmed cases	Deaths	Note
Israel, 1962 ¹	419	247	130	4	Included first naturally occurring encephalitis cases (12 patients)
South Africa, 1974 ²	10 000	558	307	0	Estimated 10 000 cases of West Nile fever
Cameroon, France, 1982-6	50	18	14	1	Many horses also affected
Algeria, 1984	80	18	17	8	
Romania, 1996 ³	825	500	300	17	Continuing cases in 1997-8
Tunisia, 1997	173	120	111	8	
Congo, 1998	30	35	25	0	Military personnel newly arrived in this area
New York, USA, 1999 ⁴	719	719	42	7	
Vologda region, Russia, 1999 ⁵	626	318	183	40	
Israel, 2002 ⁶	253	253	33	33	91 cases with no hospital admission also identified
USA, 2000-1	86	86	24	0	
USA, 2002	3629	3629	263	0	Largest outbreak of encephalitis

BMJ

BMJ VOL 326 119 APRIL 2003 <http://bmj.com>

West Nile Virus Outbreaks

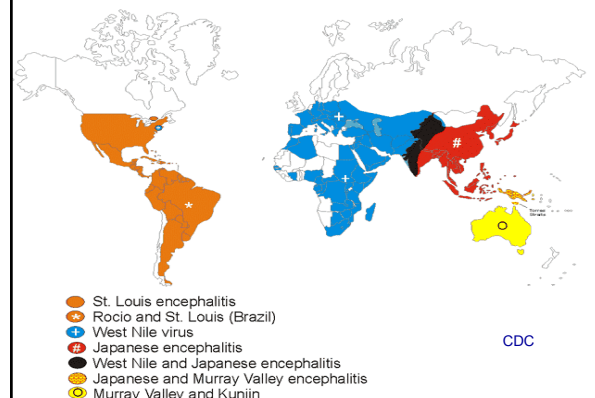
- Israel – 1951-1954, 1957, 2000
- France – 1962, 2000
- South Africa – 1974
- Romania – 1996
- Italy – 1997
- Russia – 1999
- United States – 1999-2002

CDC

Tableau 3
Principales Arboviroses répertoriées (liste non exhaustive)
Classification of Arboviroses (non-exhaustive list)

Famille	Genre
Togaviridae	Alphavirus (28 virus) <u>virus Chikungunya</u> O'Nyong Nyong, Ross River, Sindbis, Mayaro
Flaviviridae	Flavivirus (68 virus) virus de la fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise, le virus West nile, les virus des encéphalites à tiques...
Bunyaviridae	Bunyavirus (138 virus) Phlébovirus (43 virus) : virus de la fièvre de la Vallée du Rift... Nairovirus (24 virus) fièvre hémorragique de Crimée-Congo + 41 virus non classés
Reoviridae	Orbivirus (69 virus) Coltivirus (deux virus) etc.
Rhabdoviridae	Vesiculovirus (18 virus) Lyssavirus (16 virus) etc.

The Geographic Distribution of the Japanese Encephalitis Serocomplex of the Family Flaviridae, 2000.



CDC

CHIK Virus WNF

- un virus à ARN
- diamètre de 60–70 nanomètres,
- possédant une enveloppe (« toga » : la toge),
- Il est sensible à la dessiccation, et inactivé par la chaleur, sèche ou humide, supérieure à 58 °C
- un virus à ARN
- diamètre de 45-50 nanomètres,
- virus enveloppé
- molécule d'ARN 12 000 nucléotides codant pour une polyprotéine de 3 400 acides aminés, secondairement clivée par des protéases virales et cellulaires en 4 protéines structurales et 7 protéines non structurales. La protéine d'enveloppe joue un rôle immunologique majeur : il s'agit de l'hémagglutinine virale et elle est impliquée dans les phénomènes de reconnaissance et d'adhésion aux cellules hôtes.



le virus West Nile

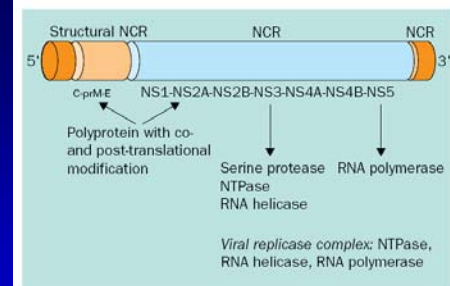
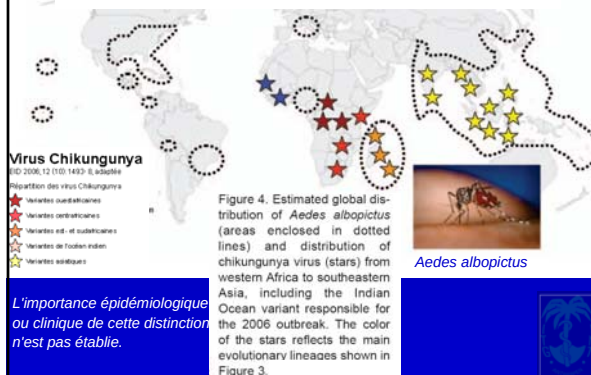


Figure 1. WN virus RNA genome consisting of 5' non-coding region (NCR; 100 nucleotides), a single open reading frame coding for three viral structural proteins (capsid [C], membrane [M], envelope [E]) and seven non-structural proteins, and a 3' NCR (600 nucleotides).

THE LANCET Infectious Diseases, Vol 12, September 2002, <http://infection.thelancet.com>

Chikungunya variations antigeniques

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 12, No. 10, October 2006



le virus West Nile variations antigéniques

- Les épidémies importantes ont été causées exclusivement par des virus du **lignage 1**
- Des souches des 2 lignages circulent en Afrique dans certaines régions (les 2 lignages ont des distributions qui se recouvrent géographiquement).

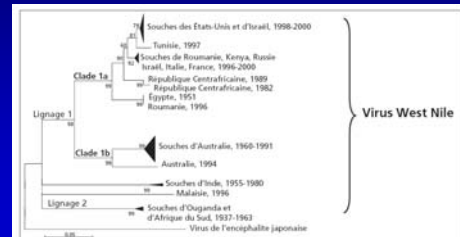
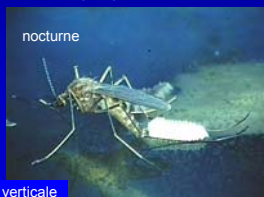


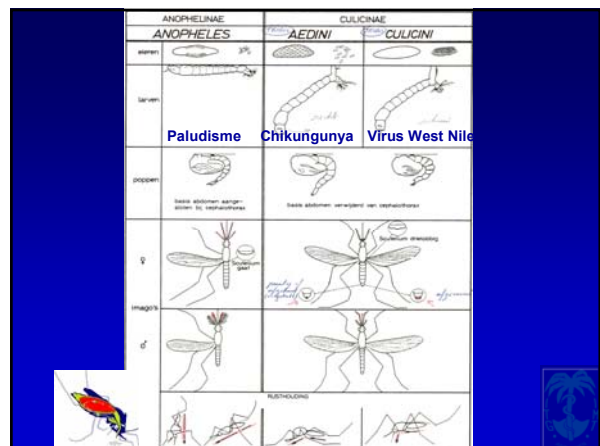
Figure 2. Relations phylogénétiques entre différents souches du virus West Nile. D'après Charrel RN, Brault AC, Gallian P et al. Evolutionary relationship between Old World West Nile virus strains. Evidence for viral gene flow between Africa, the Middle East, and Europe. *Virology* 2003; 315: 307-8.

CHIK Vecteur WNF

- Les vecteurs principaux appartiennent au genre **Aedes**,
- *Aedes aegypti*, et *A. albopictus*, en Asie et dans l'Océan Indien
- une variété plus grande d'*Aedes* en Afrique (*Aedes africanus*, *Aedes furcifer*, et d'autres).
- Les vecteurs principaux appartiennent au genre **Culex**,
- *C. univittatus* (Égypte),
- *C. modestus* (en France dans les années soixante),
- *C. vishnui* (Inde, Pakistan).
- Dans les épidémies survenues depuis 1996, *C. pipiens* est le vecteur ayant joué le rôle principal.



transmission verticale



Lancet 2006; 368: 258



Chikungunya Infection in Travelers



Figure 2. Clinical findings in patients. A) Bone scintigraphy of the wrists and hands showing an intense focus of technetium-99m-labeled methylene diphosphonate tracer uptake, particularly on the left side in the left metacarpophalangeal, wrist, and the first distal interphalangeal joints in a 73-year-old man who returned from Reunion with a severe viremic chikungunya virus (CHIKV) infection. B) Conjunctivitis in a 31-year-old woman who returned from Mayotte, French Comoros, with a severe viremic CHIKV infection.

WHO 1997

Criteria	DHF(%)	Chikungunya Fever (%)
Injected pharynx	96.8	90.3
Vomiting	57.9	59.4
Constipation	53.5	40.0
Abdominal pain	50.0	31.6
Headache	44.6	68.4
Generalized lymphadenopathy	40.5	30.8
Conjunctival injection	32.8 ^a	55.6 ^b
Cough	21.5	23.3
Rhinitis	12.8	6.5
Maculopapular rash	12.1 ^a	5.9
Myalgia/arthritis	12.0 ^b	40.0 ^c
Erythema	8.3	11.1
Abnormal reflex	6.7	0
Diarrhoea	6.4	15.6
Palpable spleen	6.3 ^c	3.1 ^d
Coma	3.0	0

* Modified from Nimmannitya S et al. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 1969, 18: 954-971.
 † Statistically significant difference.
 ‡ Infants under 6 months.

Chapter 2. Clinical diagnosis

Finding	Classical dengue fever in adults ^a	Chikungunya fever in Thai children	Dengue haemorrhagic fever in Thai children
Fever	+++	+++	+++
Positive tourniquet test	++	++	+++
Petechiae or ecchymosis	+	++	++
Confluent petechial rash	0	0	+
Hepatomegaly	0	+++	+++
Maculopapular rash	++	++	+
Myalgia/arthritis	+++	++	+
Lymphadenopathy	++	++	++
Leukopenia	+++	+++	+++
Thrombocytopenia	+	0	+++
Shock	0	+	+
Gastrointestinal bleeding	+	0	+

* + = 1-25%; ++ = 26-50%; +++ = 51-75%; ++++ = 76-100%.

- Pour CHK et O'nyong nyong confirmés par sérologie, les arthralgies–arthrites
 - auraient une prévalence de **73 à 80 %**
 - persisteraient respectivement
 - à 4mois chez **33 %**,
 - à 20 mois chez **15 %**
 - et à trois–cinq ans chez **10 %** des patients
 - les radiographies réalisées seraient normales,
 - les paramètres biologiques inflammatoires peu élevés
- Les enfants sont généralement indemnes d'atteintes articulaires.
- Les mécanismes des récides ne sont pas connus.

infection virale grave à virus CHK

Institut national de veille sanitaire, cellule Inter-régionale d'épidémiologie. La Réunion-Mayotte. Epidémie de Chikungunya à La Réunion. Document Internet 16 mars 2006

- en définitive, ces infections sévères à CHK apparaissent exceptionnelles ; leur incidence peut en effet être chiffrée à **34/200 000 soit inférieure à 0,02 %**, en estimation haute, tous les cas n'étant pas, de façon certaine et directe, imputables à CHK.
- Ces formes sévères ont consisté en
 - méningoencéphalites (dont un avec décès chez un enfant de dix ans sans comorbidité), avec séquelles dans moins de la moitié des cas,
 - syndromes de Guillain-Barré dont deux nécessitant l'assistance ventilatoire,
 - hépatites graves avec indication de greffe dans près de la moitié des cas (association morbide : CHK, éthylisme actif, paracétamol ou dextropropoxyphène) ;
- et en d'autres atteintes dont la relation possible avec CHK est plus discutable :
 - défaillance cardiorespiratoire
 - atteinte cutanée sévère
 - insuffisance rénale et autres tableaux non spécifiques
 - myocardite et péricardite
 - décompensation d'une maladie chronique sous-jacente (sujets âgés)
 - complications iatrogènes : aux morphiniques (sur insuffisance rénale), aux AINS, au paracétamol (hépatite aggravée) ;
 - surinfections bactériennes probablement fortuites : septicémie à listéria, abcès hépatique à pyogène, pneumonies, chocs septiques

certaines formes sévères ont été mentionnées de façon anecdotique dans la littérature

En cas d'infection à CHK pendant la grossesse

- 2 situations se présentent telles qu'observées
- sur les **3066 nouveau-nés** pris en charge dans le groupe hospitalier sud de La Réunion,
- ou 159 mères avaient signalé à leur entrée une symptomatologie de Chikungunya (124 durant la grossesse, 35 lors de l'accouchement) ;
- confirmé par RT-PCR ou sérologie dans 95 % des cas) :

la mère est infectée à distance de l'accouchement (premier-second trimestre) :

- sur 124 enfants nés quatre avortements au-delà de 15 semaines,
- sur un total de 1600 grossesses et de 27 avortements,
- aucune malformation n'a été rapportée (données non publiées).

la mère est en phase virémique à l'accouchement :

- la quasi-totalité des nouveau-nés présente alors une infection néonatale à CHK,
- 35 infections néonatales à CHK, documentées biologiquement, ont été notifiées à La Réunion
- Parmi eux on a noté un seul décès, 11 méningoencéphalites, sept atteintes cutanées bulleuses sévères, et 11 divers autres tableaux cliniques non spécifiques.

Soulignons que l'infection néonatale à CHK n'avait jamais été rapportée antérieurement dans la littérature.

Les risques d'embryopathie, de fœtopathie, et les éventuelles séquelles à distance sont de fait totalement inconnus, ce qui incite évidemment à suivre prospectivement ces « bébés CHK ».

En réalité, de telles infections sont semblables à celles documentées dans la dengue et dans d'autres arboviroses.

Formes de l'enfant à La Réunion

- En début d'épidémie, le taux d'attaque était proportionnel à l'âge.
- Depuis le mois de janvier 2006, le taux d'attaque des enfants se rapproche de celui de l'adulte. Hormis deux décès, les enfants présentent moins de formes graves et pas de séquelles articulaires.
- Le taux d'hospitalisation
 - plus de 18 % des enfants suspects de CHIK pour la sem. 11 de 2006
 - vs 40 % chez les adultes.
- La maladie chez le nourrisson de moins de trois mois doit faire considérer de nombreux diagnostics différentiels et sans doute faire pratiquer une ponction lombaire après avoir éliminé tout risque hémorragique (thrombopénie).
- Les manifestations bulleuses cutanées, sont-elles aussi inédites, et sont plus fréquentes que chez l'adulte ; le virus CHK étant retrouvé par PCR dans les bulles.
- Des convulsions fébriles, des thrombopénies sévères ($\leq 20\ 000/\text{mm}^3$), et des cas de myosite, ont été observés.

signes cliniques WNF



Characteristics of the Rash Associated with West Nile Virus Fever

Depas B, Figueiras J, Van Gansbeke C, Adriaens L, Leloutek H

1204 • CID 2005;41 (15 October) • BRIEF REPORT

Douleurs rétro-orbitales potentialisées par la pression des globes

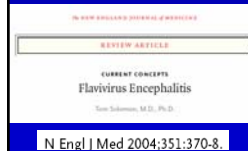
- Un **rash maculopapuleux ou roséoleux** est observé dans la moitié des cas mais plus fréquemment chez les enfants.
- Une **lymphadénopathie** généralisée est fréquente.
- Hépatomégalie et splénomégalie ont été décrites dans moins de 10 % des cas.
- des manifestations non spécifiques sont décrites.
 - gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales)
 - une pharyngite et une anorexie
- Complications à type de myocardite, de pancréatite et d'hépatite ont été décrites
- L'évolution se fait sur 3-6 jours avec résolution spontanée sans séquelle.

Les formes neurologiques WNF

- Caractérisées par une phase prodromique fébrile (1-7 jours) qui peut être biphasique avant la survenue des premières manifestations neurologiques.
- Les manifestations neurologiques dépendent de la partie du système nerveux central qui est atteinte :
 - méninges **méningite**
 - parenchyme cérébral **encéphalite**
 - moelle épinière **myélite**
 - atteinte combinée **méningo-encéphalite, encéphalomyélite**
- Lors des épidémies récentes - patients hospitalisés
 - 2/3 : **encéphalite ou une méningo-encéphalite**,
 - 1/3 : des **formes méningées pures**
- Aux États-Unis, une présentation clinique fréquente consistait en une **faiblesse musculaire** généralisée soit restreinte aux membres inférieurs, soit étendue aux muscles respiratoires (requérant une assistance ventilatoire). La plupart de ces cas sont dus à une atteinte des **cornes antérieures de la moelle** plutôt qu'à un **syndrome de Guillain-Barré**.
- Des cas de **paralysies périphériques de type poliomyélitique** avec trouble de la conscience ont été observés.

Les formes neurologiques WNF

- La tomodynamométrie est normale et l'imagerie par résonance magnétique ne trouve habituellement qu'une atteinte non spécifique au niveau des méninges et des aires périventriculaires
- Les études de conduction nerveuse ont montré une réduction des amplitudes des axones moteurs en corrélation avec une destruction de la corne antérieure



N Engl J Med 2004;351:370-8.

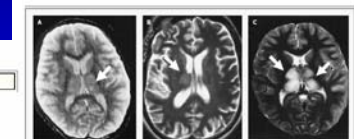


Figure 3. T2-weighted Magnetic Resonance Images Showing High Signal Intensity and Swelling in the White Matter (Axonal) of Patients with Japanese Encephalitis (Panel A), West Nile Encephalitis (Panel B), and Murray Valley Encephalitis (Panel C). Panel B is adapted from Solomon et al.,¹⁰ and Panel C is adapted from Kuroki and Boppre.¹⁹

Table 1. West Nile encephalitis versus other causes of acute viral encephalitis: neurologic localization

Brain stem localization	Anterior horn cell localization
WNE	WNE
Polio	Polio
Nipah virus	Enterovirus 71
HSV	
VZV	
Rabies	
Enterovirus 71	

WNE, West Nile encephalitis; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella-zoster virus.

Table 4. West Nile encephalitis (WNE) differential diagnosis: encephalitis with flaccid paralysis

	WNE	Polio	Guillain-Barré syndrome
Symptoms			
Mental confusion	+	-	-
Severe muscle pain/spasms	-	+	-
Signs			
Motor weakness	+	+	+
Sensory changes	-	-	+
Ascending paralysis	-	-	+
Optic neuritis	+	-	-
Bulbar palsy	-	± ^a	+
Diaphragmatic paralysis	- ^a	± ^b	±
Laboratory tests			
Leukopenia	+	±	±
Lymphopenia	+	±	±
↑ SGOT/SGPT	±	-	-
↑ Serum ferritin levels	+	-	-
CSF			
Lymphocytic pleocytosis	+	+	-
↑ Protein	+	+	+
Red blood cells	-	-	-
EEG abnormality	Diffuse/ anterior predominance	-	-

SGOT, serum glutamic-oxaloacetic transaminase; SGPT, serum glutamic-pyruvic transaminase; CSF, cerebrospinal fluid; EEG, electroencephalogram.

^aOne case reported.

^bBulbar palsy.

Table 3. West Nile encephalitis (WNE) differential diagnosis: encephalitis without flaccid paralysis

	WNE	HSV-1	Equine encephalitis
Symptoms			
Mental confusion	+	+	+
Muscle tremors	+	-	-
Signs			
Flaccid paralysis	±	-	±
Laboratory tests			
Leukopenia	+	-	+
Lymphopenia	+	-	+
↑ Antinuclear levels	±	-	-
CSF			
Red blood cells	-	±	-
↑ Protein	+	+	+
EEG	Diffuse (anterior predominance)	Unilateral fronto-temporal focus	Diffuse slowing
MRI of head	Diffuse (anterior predominance)	Unilateral fronto-temporal focus	Diffuse abnormalities
Diagnostic tests	Serum/CSF: viral culture, PCR, antibody tests	HSV-1 PCR from CSF	Serum/CSF: viral culture, PCR, antibody tests

HSV-1, herpes simplex virus-1; CSF, cerebrospinal fluid; EEG, electroencephalogram; MRI, magnetic resonance imaging; PCR, polymerase chain reaction.

Table 2. West Nile encephalitis: neurologic spectrum

Brain related	Spinal cord related
Common	Common
Encephalitis	Flaccid paralysis ^a (anterior horn involvement)
Optic neuritis	
Chorioretinitis	
Tremors ^b	
Parkinson's disease ^b	
Myoclonus ^b	
Uncommon	
Cerebellar ataxia	
Paraparesis	
Quadriplegia	
Diaphragmatic paralysis	

^aMay also be present with Enterovirus 71, St Louis encephalitis, Japanese encephalitis, Murray Valley encephalitis, Powassan encephalitis, Louping ill, Coxsackie A7.

^bMay also be present with Japanese encephalitis, Nipah virus encephalitis, St Louis encephalitis, Enterovirus 71.

Table 5. Mimics of West Nile encephalitis

Infectious causes of acute encephalopathy	Noninfectious causes of acute encephalopathy
Herpes simplex virus-1	Acute toxic encephalopathy
Herpes simplex virus-2	Acute metabolic encephalopathy
West Nile encephalitis	Hepatic encephalopathy
St Louis encephalitis	Systemic lupus erythematosus cerebritis
Venezuelan equine encephalitis	Granulomatous angitis
Western equine encephalitis	Central nervous system metastases
Eastern equine encephalitis	Cerebrovascular accident
LaCrosse encephalitis	Central nervous system hemorrhage
California encephalitis	
Japanese encephalitis	
Powassan virus	
Nipah virus	
Varicella-zoster virus	
Enterovirus 71	
Epstein-Barr virus	
Cytomegalovirus	
Human herpes virus-6	
Colorado tick fever	
Rabies	
Listeria monocytogenes	
Mycoplasma	
meningoencephalitis	
Legionella	

Long-Term Clinical and Neuropsychological Outcomes of West Nile Virus Infection

Paul J. Carson,^{1,2} Patrick Kanewski,^{1,3} Kimberly S. Wold,¹ Paul Mariani,⁴ Saif Geli,¹ Paula Bergloff,¹ and Ross D. Crosby^{1,2}

¹MeritCare Health System and ²Neuropsychiatric Research Institute, Fargo, ³University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences, Grand Forks, North Dakota; and ⁴University of Miami, Miami, Florida

Background. Since its introduction in 1999, West Nile virus has rapidly become the most common arboviral infection in North America. Little is known about the long-term clinical sequelae of West Nile virus infection.

Methods. A total of 49 patients with laboratory-confirmed West Nile virus infection were identified through state-based surveillance. Stratification for disease severity was based on hospitalization during the infection episode. Assessment occurred a mean of 13 months after diagnosis. Medical records were reviewed, and a complete neurologic examination was performed. Standardized surveys for quality of life, functional ability, fatigue, and depression were performed for all subjects. An extensive battery of neuropsychological tests was performed to assess cognitive function.

Results. Self-reported fatigue, memory problems, extremity weakness, word-finding difficulty, and headache were common complaints. Standardized survey data confirmed an overall sense of poor physical health, fatigue, depression, and moderate-to-severe disability in 24 (49%), 24 (49%), 12 (24%), and 4 (8%) patients, respectively. New tremor was seen or reported for 10 (20%) of the patients. Neuropsychological testing showed abnormalities of motor skills, attention, and executive functions. Univariate analysis of multiple risk factors did not identify any predictors of adverse outcomes.

Conclusions. Multiple somatic complaints, tremor, and abnormalities in motor skills and executive functions are common long-term problems among patients who have had West Nile virus infection. Patients with milder illness are just as likely as patients with more-severe illness to experience adverse outcomes.

Persistent Neuroinvasive West Nile Virus Infection in an Immunocompromised Patient

le virus West Nile

CID 2006;42 (1 March) • BRIEF REPORT

Robert G. Penn,^{1,2} Jeannette Guarnier,¹ James J. Sejvar,^{1,4} Herbert Hartman,² Rodney D. McComb,¹ Diana L. Nevins,¹ Julu Bhatnagar,² and Sherif R. Zaki²

Departments of ¹Epidemiology, ²Medicine, and ³Pathology, Methodist Hospital, ⁴Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska; ⁵Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; and ⁶Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado

A 57-year-old man who had received treatment for B cell lymphoma presented with West Nile virus (WNV) meningoencephalitis. During his 99-day hospitalization, no WNV-specific antibodies were detected. In postmortem central nervous system samples obtained at autopsy, WNV RNA and WNV antigens were detected. This patient's case raises important issues related to the diagnosis, pathogenesis, and possible treatment of persistent WNV infection.

le virus West Nile

Am J Trop Med Hyg. 2006; 73(6): 1232-1233
Copyright © 2006 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

CASE REPORT: MYOCARDITIS IN WEST NILE VIRUS INFECTION

STEVEN A. PERGAM, CHRISTINE E. DELONG, LEONOR ECHEVERRIA, GAIL SCULLY, and DIANE E. GOADE¹
Department of Medicine, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico; Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Department of Medicine, Presbyterian Hospital, Albuquerque, New Mexico

Abstract. West Nile virus (WNV) myocarditis has been documented pathologically in birds and mammals but has rarely been reported in human clinical syndromes. We describe myocarditis associated with WNV.

Fatal Hemorrhagic Fever Caused by West Nile Virus in the United States

Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1527-35

Christopher D. Paddock,¹ William L. Nicholson,¹ Julu Bhatnagar,¹ Cynthia S. Goldsmith,¹ Patricia W. Greec,¹ Edward B. Hayes,¹ Joseph A. Risks,¹ Corey Henderson,¹ Carina G. Blackmore,¹ Robert S. Lanciotti,¹ Grant L. Campbell,¹ and Sherif R. Zaki¹

¹Infectious Disease Pathology Activity and ²Viral and Rickettsial Zoonoses Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ³Adenoviral Diseases Branch, Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado; ⁴Florida Hospital Waterman, Tallahassee, and ⁵Florida Department of Health, Tallahassee

Background. Most West Nile virus (WNV) infections in humans are asymptomatic; severe disease occurs in relatively few patients and typically manifests as encephalitis, meningitis, or acute flaccid paralysis. A few cases of life-threatening disease with diffuse hemorrhagic manifestations have been reported in Africa; however, this clinical presentation has not been documented for any of the >16,700 cases of WNV disease reported in the United States during 1999–2004. We describe a case of fulminant WNV infection in a 59-year-old Florida man who died following a brief illness that resembled hemorrhagic disease caused by *Rickettsia rickettsii*, dengue virus or yellow fever virus.

Methods. Traditional and contemporary diagnostic assays, including culture isolation, electron microscopic examination, reverse-transcriptase polymerase chain reaction amplification, and immunohistochemical stains, were used to confirm systemic WNV infection in the patient.

Results. WNV was isolated in a cell culture from a skin biopsy specimen obtained from the patient shortly prior to death. Electron microscopic examination identified the isolate as a flavivirus, and reverse-transcriptase polymerase chain reaction amplified specific WNV sequences from the isolate and patient tissue. Quantitative polymerase chain reaction identified approximately 1×10^7 viral copies/mL in the patient's serum. WNV antigens were detected by immunohistochemical stains in intravascular mononuclear cells and endothelium in skin, lung, liver, kidney, spleen, bone marrow, and central nervous system; no viral antigens were identified in neurons or glial cells of the central nervous system.

Conclusions. Although hemorrhagic disease is a rare manifestation of WNV infection, the findings provided by this report may offer new insights regarding the clinical spectrum and pathogenesis of WNV disease in humans.

CHIK Anomalies biologiques WNF

- une leucocytose peu modifiée (leucopénie ou hyperleucocytose modérées)
 - une lymphopénie est fréquente et parfois marquée (200–300/mm³)
 - une thrombopénie modérée est fréquente (> 100 000, sauf dans les rares formes infantiles sévères sus-mentionnées)
 - l'élévation des transaminases est fréquente mais modérée (sauf les très rares cas d'hépatite grave)
 - la CRP est normale ou modérément élevée.
 - Il n'y a pas d'anémie.
 - Toutes ces anomalies sont identiques à celles rapportées dans la dengue, laquelle s'accompagne cependant de thrombopénie plus fréquente et plus marquée.
 - une leucocytose (50 %)
 - une leucopénie (15 %).
 - une hyponatrémie a été fréquemment observée chez les sujets ayant une forme encéphalitique.
- L'examen du liquide céphalo-rachidien montre
- une légère lymphocytose (l'absence de cellules ou une prédominance de polynucléaires neutrophiles sont fréquentes et, en pratique, la formule ne permet aucun présomption étiologique).
 - une hyperprotéinorachie modérée et
 - une normoglycorachie.

CHIK diagnostic diff WNF

- Arthralgies terribles
- Problèmes neurologiques

J Travel Med 1999; 6: 137–139.

Polyarthrite fébrile Chikungunya

138 Journal of Travel Medicine, Volume 6, Number 2

Table 1 Alphaviral Arthritides

	Distribution	Signs/Symptoms	Fever Pattern	Duration of Symptoms	Mosquito Vector	Prolonged Arthralgia	Rash
Chikungunya	Sub-Saharan Africa, India, SE Asia	Fever, rash, arthralgia	High fever, often biphasic	2 days to years	Aedes spp.	Yes	Maculopapular
O'nyong Nyong	Sub-Saharan Africa	Fever, rash, arthralgia, lymphadenopathy	Low-grade, monophasic	5 to 7 days	Anopheles spp.	No	Maculopapular
Rosa River	Australia, South Pacific	Arthralgia, rash, fever (variable)	Low-grade, monophasic	2 days to years (occasional)	Culex and Aedes spp.	Yes	Maculopapular or vesicular
Burmah Forest	Australia	Arthralgia, fever, rash	Low-grade, monophasic	1 to 5 days	Culex and Aedes spp.	No	Maculopapular or vesicular
Mayaro	South America, Trinidad	Fever, rash, arthralgia	High fever, monophasic	2 to 5 days	Haemagogus spp.	No	Maculopapular

O'nyong nyong (Togaviridae)

AFRICANA
 The 14 Dec 2004 15:01:11 (GMT+03:00)
 From: nyongnyong@nyongnyong.org
 To: nyongnyong@nyongnyong.org
 Subject: O'nyong nyong virus - Kenya (Kenya) - nyongnyong@nyongnyong.org

NYONG NYONG VIRUS, A NEW HUMAN BLOOD-BORNE PATHOGEN
 A new blood-borne pathogen, O'nyong nyong virus, has been identified in Kenya. It is a member of the family *Togaviridae*, genus *Alphavirus*. The virus was first isolated from a patient with a fever and rash in 1992. It is now being studied as a potential cause of a new type of fever and rash in Kenya. The virus is named after the O'nyong nyong people, who live in the area where it was first isolated. The virus is a member of the family *Togaviridae*, genus *Alphavirus*. The virus was first isolated from a patient with a fever and rash in 1992. It is now being studied as a potential cause of a new type of fever and rash in Kenya. The virus is named after the O'nyong nyong people, who live in the area where it was first isolated.

Beyond Viruses: Clinical Profiles and Etiologies Associated with Encephalitis

Encephalitis: Diagnosis and Management • CID 2006;43 (15 December) • 1261

C. A. Glass,¹ S. Rasmussen,¹ L. J. Anderson,¹ D. P. Schone,¹ B. Feghali,¹ C. K. Goss,¹ E. L. Schone,¹ L. J. Glass,¹ and J. R. Towner¹

¹ Viral and Respiratory Disease Laboratory, California Department of Health Services, Richmond, and ² Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, California, and ³ Tropical and Infectious Disease Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Table 1. Characteristics of and findings for patients with encephalitis, according to viral or bacterial etiology.

Characteristic or finding	Viral etiology										Bacterial etiology		
	Enterovirus	HSV-1	HSV-2	CMV	EBV	HHV-8	HTLV-1	HTLV-2	HTLV-3	HTLV-4	HTLV-5	HTLV-6	HTLV-7
Age, median (range)	12.0 (0-74)	54.0 (0-85)	48.0 (0-85)	50.0 (0-85)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)
Sex, male (%)	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Location of onset	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Duration of illness, median (range)	10.0 (0-74)	54.0 (0-85)	48.0 (0-85)	50.0 (0-85)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)
Outcome, median (range)	10.0 (0-74)	54.0 (0-85)	48.0 (0-85)	50.0 (0-85)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)	10.0 (0-75)

le virus West Nile

N Engl J Med 2004;351:370-8.

Flavivirus Encephalitis

Figure 1. Approximate Global Distribution of Medically Important Members of the Japanese Encephalitis Serogroup of Flaviviruses.
 This group consists of St. Louis encephalitis, Japanese encephalitis, Murray Valley encephalitis, and West Nile viruses (including Kunjin virus, which is a subtype of West Nile virus found in Australia).

Chikungunya diagnostic

- sérologie spécifique IgM ou IgG (IMT)
 - IFAT, Elisa
 - détection des IgM sur un sérum unique = un prélèvement **postérieur au 5ème jour** & persistant **plusieurs semaines à 3 mois** IgM slechts 1 dag eerder positif wordt dan IgG
 - détection d'une augmentation des IgG = sur 2 sérums prélevés à 21 jours d'intervalle (phase aigüe et convalescence) & persistant **pendant des années**, dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien humain
- RT-PCR (IMT / ENIVD-Hamburg)
 - en phase initiale virémique (j0-j7)
- La détection d'antigène et la culture est réservée aux laboratoires spécialisés (centres de référence). Elle est utile en début d'épidémie pour confirmer avec certitude la nature du virus en cause.
- Aucun de ces tests n'est commercialisé
- Le diagnostic de l'infection des moustiques par le CHIK a un grand intérêt épidémiologique.

diagnostic le virus West Nile

- sérologie spécifique IgM ou IgG
 - Institut scientifique de Santé Publique (ISP/ WIV) & IMT
 - IFAT, Elisa
 - détection des IgM sur un sérum unique = un prélèvement **postérieur au 5ème jour** & persistant **plusieurs semaines à 3 mois**
 - détection d'une augmentation des IgG = sur 2 sérums prélevés à 21 jours d'intervalle (phase aigüe et convalescence) & persistant **pendant des années**, dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien humain
- les techniques moléculaires capables de détecter l'ARN viral : RT-PCR (ISP/ WIV)
 - en phase initiale virémique (j0-j7)
- La détection d'antigène et la culture est réservée aux laboratoires spécialisés (centres de référence). Elle est utile en début d'épidémie pour confirmer avec certitude la nature du virus en cause.
- Le diagnostic de l'infection des moustiques par le CHIK a un grand intérêt épidémiologique.
- Aucun de ces tests n'est commercialisé

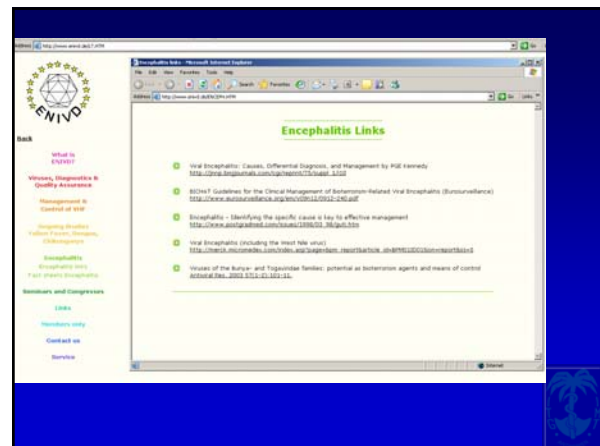
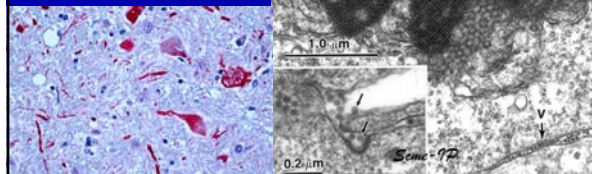
le virus West Nile

THE LANCET Infectious Diseases Vol 2, September 2002 <http://infection.thelancet.com>

Fig 3 Clinical course of West Nile encephalitis: viraemia, development of antibody, implications for diagnosis. Limits of virus detection are expressed as plaque forming units (pfu)/100 µl human viraemia is thought to be <10 pfu/100 µl. First day of fever is taken as first day of illness; most patients are not admitted to hospital until day 3-5 of illness

West Nile : diagnostic

- Sérologie
- Histochimie immunol.
- Isolement du virus



CHIK Pronostic WNF

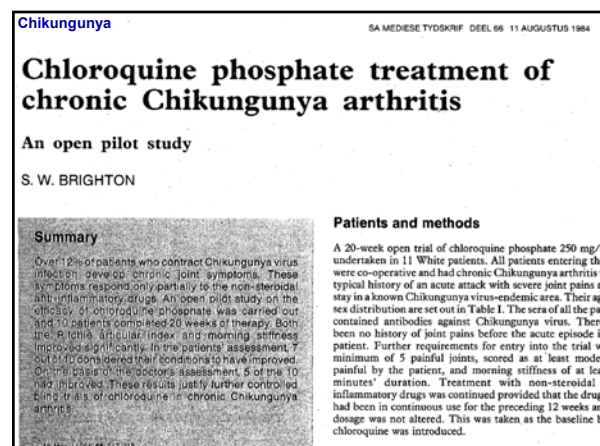
- Cliniquement, l'évolution peut être rapidement favorable, le plus souvent bénigne en moins de dix jours ou avec une bonne réponse à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- mais peut aussi évoluer vers une phase chronique (plusieurs mois) marquée par des arthralgies persistantes et incapacitantes.
- Parmi les patients nécessitant une hospitalisation au cours des épidémies récentes, le taux de mortalité variait de 4 à 14 % avec des chiffres plus élevés chez les sujets âgés
- Les principaux indicateurs de décès étaient un état de faiblesse profonde, un coma profond, l'absence de réponse IgM, un traitement immunosuppresseur, ainsi que des pathologies coïncidentes (hypertension, diabète)
- Les séquelles neurologiques sont communes chez les survivants.

CHIK traitement

- Le traitement de la maladie CHIK est purement symptomatique : antalgiques non salicylés, dont le **paracétamol** en première intention, **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.
- La prise en charge curative du nourrisson et de la femme enceinte se heurte aux contre-indications absolues ou relatives de certains produits répulsifs ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Il n'existe aucun traitement antiviral efficace à ce jour.
- L. Savarino, et al. New insights into the antiviral effects of **chloroquine**, *Lancet Infect. Dis.* 6 (2006), pp. 67–69.
- Un essai de traitement des arthralgies mené en Afrique du Sud n'a pas confirmé l'efficacité de la **chloroquine** un moment suggérée.
- Toutefois, deux essais cliniques avec la chloroquine ou des molécules apparentées seront prochainement conduits à La Réunion, chez l'enfant et l'adulte.
- Une seule étude **in vitro** suggère que l'association **interféron α/Ribavirine** aurait un effet antiviral synergique
 - S. Briant, et al. In vitro inhibition of chikungunya and Semliki forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon alpha and ribavirine combination, *Antiviral Res.* 61 (2004) (2), pp. 111–117.

traitement WNF

- Aucun traitement antiviral n'est disponible.
- Quelques études ont montré que la **ribavirine** à dose élevée (200 μM) inhibait la réplication et la cytopathogénicité du virus sur les cellules nerveuses humaines ; il semble qu'elle puisse prévenir l'infection virale mais que son effet sur des cellules infectées soit beaucoup plus faible
- l'**interféron α** pourrait avoir un effet prophylactique et thérapeutique sur un modèle sur cellules Vero; ces résultats restent à confirmer
- Les **concentrés d'immunoglobulines polyvalentes** d'Israël (pays où la circulation du virus WN est endémique) contiennent des titres d'anticorps spécifiques de l'ordre de 1/1600 ; ces immunoglobulines n'ont été utilisées que pour un patient et il est nécessaire d'évaluer plus largement cette approche thérapeutique



afssaps
Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

6 avril 2006

**Infection par le virus Chikungunya :
Point sur l'utilisation de chloroquine**

Dans le cadre de l'enquête mise en place pour identifier les molécules actives contre le virus du Chikungunya, des essais ont été réalisés en laboratoire sur des cultures cellulaires in vitro et ont montré une activité antivirale de la chloroquine (Nivaquine®) sur ce virus. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) relève qu'il s'agit de tests préliminaires et qu'à ce stade, aucune donnée d'efficacité et de sécurité n'est disponible chez l'homme.

Dans ce contexte, l'Agence rappelle les indications et les conditions d'un bon usage de la Nivaquine®.

27/02/06, VERSION 1 préparée par le docteur Christian Lussalle (DRASS de la Réunion), à partir des contributions des médecins hospitaliers de la Réunion, de la CIRE, de l'ORS, des médecins du réseau Sentinelle, de la Médecine du Travail, du CIC-EC et du réseau Repère.

Chikungunya

Mesures générales :

- Hydratation : utiliser les structures relais, mobiliser les SIAD.
- Alimentation adaptée aux goûts et aux difficultés à déglutir (aphtes).
- Soins de bouche (aphtes)
- Mobilisation / kinésithérapie
- Structures relais : familles, association, aides à domicile, intervention des services sociaux (aide ménagères, portage de repas), SIAD
- Réévaluation des traitements chroniques (diurétiques, hypoglycémiques, antihypertenseurs) : arrêt, poursuite, surveillance rapprochée ?

Précautions pour le patient :

- Aucun médicament ne doit être pris sans conseil médical.
- Le risque thérapeutique est le développement d'une iatrogénie majeure (hépatite médicamenteuse, syndrome de Lyell, immuno-dépression induite ...) dans un contexte où un facteur immunitaire semble important et défavorable.
- Tenir compte des possibilités d'automédication ou d'abus de consommation et du recours incontrôlé à la phytothérapie.

Conseils pour le patient suivi à domicile :

- Hydratation et mobilité : renfort d'heures en aide ménagères, passages plus fréquents des infirmières
- Antalgie satisfaisante
- Complications propres à la maladie : forte fièvre, formes cutanées vésiculo-bulleuses ou extensives ...
- Surveillance accrue des co-morbidités : insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire, diabète, insuffisance rénale chronique ...
- Surveillance de la tolérance et des effets iatrogènes liés aux thérapeutiques mises en route.

27/02/06, VERSION 1 préparée par le docteur Christian Lussalle (DRASS de la Réunion), à partir des contributions des médecins hospitaliers de la Réunion, de la CIRE, de l'ORS, des médecins du réseau Sentinelle, de la Médecine du Travail, du CIC-EC et du réseau Repère.

Chikungunya

Repères thérapeutiques, les médicaments seuls :

Antalgiques de niveau 1 (non morphiniques)

- Paracétamol (Efferalgan, Doliprane ...) : peu d'effets indésirables, respecter les doses maximales recommandées, le risque d'hépatite impose la prudence en particulier en cas d'hépatopathie alcoolique préexistante ou de consommation excessive d'alcool.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ibuprofène, ...) : Les effets indésirables nombreux et variés imposant une extrême prudence dans ce contexte : Insuffisance rénale aiguë, hépatotoxicité ? Atteintes cutanées (immuno-allergiques, toxidermes ...) ? Majoration du risque hémorragique (thrombopénie), hémorragie digestive ? Risque de sepsis grave. Tenir compte des contre-indications (grossesse, nourrisson, ...).
- Salicylés (Aspirine ...) : mêmes remarques que pour les AINS.

Antalgiques de niveau 2 (morphiniques faibles)

- Pour les associations avec le paracétamol : cf. paracétamol.
- Codéine : en association au paracétamol, efficacité supérieure au paracétamol seul, avec ses effets secondaires opiacés propres (sommolence, vertiges, nausées, vomissements, constipation, assouplissement).
- Dextropropoxyphène : l'efficacité de l'association au paracétamol se semble pas supérieure au paracétamol seul, avec en plus des effets secondaires liés aux propriétés opiacées et à des effets cardiaques directs du DPX.
- Tramadol : effets secondaires des opiacés.
- Nefopam : utilisable per os, tolérance médiane.

Antalgiques de niveau 3 (morphiniques forts)

- Les effets dépressants des opiacés sur le fonctionnement des centres respiratoires ont une traduction clinique chez l'insuffisant respiratoire chronique ou en cas de sevrage.
- A déconseiller chez le sujet présentant une hyperactivité bronchique.
- Plus grande sensibilité chez les personnes âgées.
- Effets indésirables : digestifs (nausées, vomissements, constipation), somnolence, confusion, hémimémoire, urinaires (rétention, dysurie) ...

27/02/06, VERSION 1 préparée par le docteur Christian Lussalle (DRASS de la Réunion), à partir des contributions des médecins hospitaliers de la Réunion, de la CIRE, de l'ORS, des médecins du réseau Sentinelle, de la Médecine du Travail, du CIC-EC et du réseau Repère.

Chikungunya

Corticothérapie

- Efficace sur les douleurs inflammatoires.
- Quelle est l'incidence d'une corticothérapie en phase virémique (7 premiers jours) ?
- Effet immunodépresseur surajouté à l'immunosuppression supposée liée à l'infection par chikungunya ?
- Effet rebond à l'arrêt ?
- Décompensation de maladies préexistantes : diabète, insuffisance cardiaque ...

Quand hospitaliser ?

- Doute diagnostique sur une autre pathologie infectieuse (autre arbovirose, leptospirose, infection des voies urinaires, paludisme ...)
- Suspicion de formes compliquées
- Altération état général en lien avec la fièvre, la déshydratation, l'impotence fonctionnelle, le climatostisme (= glissement ...)
- Formes exceptionnelles (méningo-encéphalite, hépatite, atteinte cutanée, myocardite).
- Décompensation d'une co-morbidité (cardiaque : insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque, rénale, hépatique, diabétique ...).
- Complications iatrogènes.
- Maintien à domicile impossible par absence de recours familial et malgré la mise en place ou le renfort d'aides à domicile.

CHIK vaccination WNF

- Il n'existe pas pour l'heure de vaccin disponible contre le CHK.
- Quelques prototypes vaccinaux à base de **virus vivant atténué** ont été évalués chez l'homme
- L'US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases
 - taux de séroconversion en anticorps neutralisants 98 % à j28
 - durable : 85 % à un an
 - survenue d'arthralgies chez 8 % (5/59) des volontaires
 - Ces essais vaccinaux américains ont été interrompus en 2003 sans explication.
- La recherche vaccinale est en train d'être relancée en France.
 - N.H. Levitt, et al. Development of an attenuated strain of chikungunya virus for use in vaccine production. Vaccine 4 (1986) (3), pp. 157-162.
 - R. Edelman, et al. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. Am. J. Trop. Med. Hyg. 62 (2000), pp. 681-685
- Il n'existe pas pour l'heure de vaccin disponible contre le WNF.
- recherches : une préparation à base de **virus vivant atténué**
- La protection conférée par la souche vaccinale (SA 14-2-8) du virus de l'encéphalite japonaise protège le hamster contre l'infection par le virus WN

West Nile

Vaccine
Volume 23, Issue 30, 10 June 2005, Pages 3915-3924

doi:10.1016/j.vaccine.2005.03.002 © 2005 W. B. Saunders Company
Copyright © 2005 Elsevier Ltd All rights reserved.

A recombinant envelope protein vaccine against West Nile virus

Michael Lednér^{a,*}, Kalpalak Kue^a, Harold G. Foellmer^b, Tim Wang^c, Sandra L. Bushnick^d, John F. Andersen^e, Erol Fikrig^b and Raymond A. Kerkis^a

^aL2 Diagnostics, LLC, 300 George Street, New Haven, CT 06511, USA
^bYale University School of Medicine, Section of Rheumatology, Box 208031, New Haven, CT 06520, USA
^cUniversity of Connecticut, Department of Pathobiology, 61 North Eagleville Road, Unit 3089, Storrs, CT 06269-3089, USA
^dConnecticut Agricultural Experiment Station, 123 Huntington Street, New Haven, CT 06504, USA

Received 15 November 2004; revised 25 February 2005; accepted 3 March 2005. Available online 6 April 2005.

Abstract

West Nile (WN) virus is a flavivirus that first appeared in North America in 1999. Since then, more than 600 human deaths and 22,000 equine infections have been attributed to the virus in the United States. We expressed a truncated form of WN virus envelope (E) protein in *Escherichia coli*. This soluble recombinant E protein was recognized by antibodies from naturally infected horses, indicating that it contains native epitopes. Mice and horses produced high-titer antibodies when immunized with recombinant E protein combined with aluminum hydroxide. Immunized mice were resistant to challenge with a lethal viral dose. Sera from immunized horses, administered to naive mice, conferred resistance against a lethal WN viral challenge. In addition, sera of immunized horses neutralized West Nile virus in vitro, as demonstrated by plaque reduction assays. This recombinant form of E protein, combined with aluminum hydroxide, is a candidate vaccine that may protect humans and horses against WN virus infection.

Keywords: West Nile virus; Vaccine; Envelope protein

West Nile

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Vaccine

Chimeric West Nile/dengue virus vaccine candidate: Preclinical evaluation in mice, geese and monkeys for safety and immunogenicity

Alexander G. Pletnev^{a,*}, David E. Swayne^b, Jim Speicher^a, Alexander A. Rumyantsev^a, Brian R. Murphy^a

^a National Institute of Health, Bethesda, MD 20892-0101, USA
^b Department of Agriculture, Athens, GA 30605, USA

May 2005; accepted 7 June 2005
 2005

Efficacy of Killed Virus Vaccine, Live Attenuated Chimeric Virus Vaccine, and Passive Immunization for Prevention of West Nile virus Encephalitis in Hamster Model

Robert B. Tesh^a, Juan Arroyo^a, Amelia P.A. Travassos da Rosa^a, Hilda Guzman^a, Shao-Yuan Xiao^a, and Thomas P. Monath^a

Results of experiments evaluating the efficacy of three immunization strategies for the prevention of fatal Nile virus (WNV) encephalitis are reported. Immunization strategies evaluated included a killed virus veterinary vaccine, a live attenuated chimeric virus vaccine candidate, and passive immunization with WNV-immune serum, all were tested by using a hamster model of the disease. Each product protected the animals from clinical illness and death when challenged with a hamster-virulent wild-type WNV strain 1 month after initial immunization. The live attenuated chimeric virus vaccine candidate induced the highest humoral antibody responses, as measured by hemagglutination inhibition, complement fixation, and plaque reduction neutralization test. In this study, our preliminary results • Emerging Infectious Diseases • Vol. 8, No. 12, December 2002

CHIK prévention WNF

En l'absence de vaccin, les seules mesures de prévention concernent la protection individuelle contre les piqûres de moustiques et la lutte antivectorielle.

Au niveau individuel

La prévention passe par l'utilisation de moyens de protection physique : vêtements, moustiquaires, répulsifs.

- Les **moustiquaires de lit** ne protègent guère contre les piqûres diurnes de *Aedes*.
- Les **répulsifs (e.g. DEET)** ont une efficacité sub-optimale,
 - des contraintes,
 - et ils possèdent enfin des effets secondaires (irritation cutanéomuqueuse)
 - et des contre-indications (nourisson < trois mois).

CHIK prévention WNF

Au niveau communautaire

Des actions de lutte antivectorielle doivent être mises en œuvre.

- La plus importante et la plus difficile à réaliser est la réduction du nombre de gîtes larvaires par suppression de tous les contenants potentiels d'eau stagnante dans et à proximité des maisons.
- Lorsque cette suppression physique n'est pas possible,
 - on recourt à l'application de larvicides chimiques de type organophosphorés (dans la plupart des pays du monde : themephos, Abate 500 ®) ou pyréthrinoides,
 - ou de larvicides biologiques tel le *Bacillus thuringiensis israelensis*.
- Cette lutte antilarvaire est inopérante sans une information solide et une réelle participation communautaire.

West Nile Virus – Human Cases

PREVENTION

Personal Protection

Mosquito Control

CDC

le virus West Nile

490 • CID 2006:43 (15 August) • BRIEF REPORT

BRIEF REPORT

Blood Screening for West Nile Virus: The Cost-Effectiveness of a Real-Time, Trigger-Based Strategy

Constance T. Kaveh,^{1,2} Sue J. Goldie,¹ and Megan B. Murray^{1,2}

¹Department of Epidemiology and Harvard Center for Risk Analysis, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, and ²Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, and ³The Earth Institute, Columbia University, New York, New York

Precision studies have demonstrated that universal blood screening for West Nile virus is not cost-effective. A newly proposed, real-time, trigger-based screening strategy was analyzed and was also shown to be not cost-effective. These results were highly sensitive to pricing of screening assays.

La transmission par transfusion sanguine a été documentée aux États-Unis en 2002 : **23 patients** ont été infectés après transfusion de produits sanguins de **16 donneurs virémiques** et il a été estimé qu'environ **500 dons contaminés** pourraient avoir été collectés.

Ces résultats ont incité à un dépistage systématique des donneurs par technique moléculaire laquelle a été appliquée aux États-Unis sur des minipools de 6 ou 16 échantillons selon la technique employée.

De fin juin à mi-septembre 2003, parmi les **2,5 millions de dons** soumis au dépistage, **600 ont été trouvés virémiques (0,02 %)**.

Au cours des 9 premiers mois de l'année 2004, **187 donneurs de sang virémiques** ont été détectés aux États-Unis.

Au cours de 2003, la transmission par **transplantation d'organe** a été documentée aux États-Unis.

le virus West Nile

Mosquito Control

Habitat Elimination

Adulticiding

Larviciding

CDC

le virus West Nile

Avoid Mosquito Bites



✔ **Apply Insect Repellent Containing DEET**
(Look for: *N,N*-diethyl-m-toluamide) to exposed skin when you go outdoors. Even a short time being outdoors can be long enough to get a mosquito bite. For details on when and how to apply repellent, see [Insect Repellent Use and Safety](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/insect_repellent.htm) (http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/insect_repellent.htm) in our [Questions and Answers](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa.htm) (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa.htm>) pages. See also [Using Insect Repellent Safely](http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/alpha_fs.htm) (http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/alpha_fs.htm) from the EPA.



✔ **Clothing Can Help Reduce Mosquito Bites**
When possible, wear long-sleeves, long pants and socks when outdoors. Mosquitoes may bite through thin clothing, so spraying clothes with repellent containing permethrin or DEET will give extra protection. Don't apply repellents containing permethrin directly to skin. Do not spray repellent containing DEET on the skin under your clothing.

Get double protection: wear long sleeves during peak mosquito biting hours, and spray DEET repellent directly onto your clothes.

✔ **Be Aware of Peak Mosquito Hours**
The hours from dusk to dawn are peak mosquito biting times for many species of mosquitoes. Take extra care to use repellent and protective clothing during evening and early morning -- or consider avoiding

Chikungunya

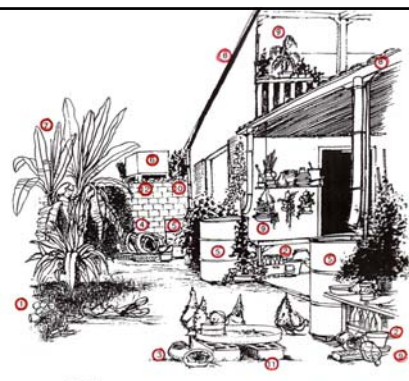


Fig. 1.187
Quelques exemples de gîtes larvaires d'Aedes situés à l'intérieur. La ponte peut s'effectuer dans: 1) les vases de conserve ou récipients de plastique abandonnés, 2) les bouteilles, 3) les récipients de bois de cuisine, 4) les vases pour plantes, 5) les pneus, 6) les pneus, 7) les pneus, 8) les pneus, 9) les pneus, 10) les pneus, 11) les pneus, 12) les pneus.

WHO

le virus West Nile

Mosquito-Proof Your Home



✔ **Drain Standing Water**
Mosquitoes lay their eggs in standing water. Limit the number of places around your home for mosquitoes to breed by getting rid of items that hold water. Need examples? Learn more on the [Prevention of West Nile Virus](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/prevention.htm) (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/prevention.htm>) Question and Answer page.

Drain standing water from around your home.

✔ **Install or Repair Screens**
Some mosquitoes like to come indoors. Keep them outside by having well-fitting screens on both windows and doors. Offer to help neighbors whose screens might be in bad shape.

Help Your Community

✔ **Report Dead Birds to Local Authorities**
Dead birds may be a sign that West Nile virus is circulating between birds and the mosquitoes in an area. Over 130 species (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/birdspecies.htm>) of birds are known to have been infected with West Nile virus, though not all infected birds will die. It's important to remember that birds die from many other causes besides West Nile virus.

By reporting dead birds to state and local health departments, you can play an important role in monitoring West Nile virus. State and local agencies have different policies for collecting and testing birds, so check the [Links to State and Local Government Sites](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/city_states.htm) (http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/city_states.htm) page to find information about reporting dead birds in your area. [Click here for more info about reporting dead birds and dealing with bird carcasses.](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/wmv_birds.htm) (http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/wmv_birds.htm)

[http://www-nt.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=0014312:](http://www-nt.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=0014312)

Cotton wool placed around the top of flower vases to prevent mosquitoes from laying eggs in the water in the vase



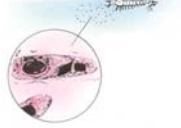
123. Fish such as guppies eat mosquito larvae.

Trout of the Williams Trust



124. An electron micrograph of a section of *Bacillus thuringiensis*, showing two crystals of toxin and a spore.

If a mosquito larva eats the bacillus the toxin paralyzes its stomach and makes the contents acid. The spore will then germinate and the resulting bacilli infect the insect and kill it.



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

ELSEVIER

SCIENCE @ DIRECT®

Médecine et maladies infectieuses 36 (2006) 253–263

Revue générale

Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie

Chikungunya virus infection: review through an epidemic

G. Pialoux ^{a,*}, B.-A. Gaière ^b, M. Strobel ^c

^aService des maladies infectieuses et tropicales, APHP, 4, rue de La Charité, 75571 Paris cedex 12, France

^bCHU de Saint Denis, La Réunion, France

^cInstitut de maladies tropicales (IMT), Université, Laos

Disponible en internet le 24 mai 2006

bulletin épidémiologique hebdomadaire

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Institut de veille sanitaire

BEH

NUMÉRO SPÉCIAL

Infection par le virus Chikungunya à l'île de la Réunion

n° hors série

31 janvier 2006

Infection par le virus Chikungunya à l'île de la Réunion