

VIRUS DU NIL OCCIDENTAL (VNO) (West Nile Virus, WNV) et Virus de Zika (ZIKV)



[KidsHealth / For Kids / What's West Nile Virus?](#)



Dr. Soraya AMAR EL-DUSOUQUI
Directrice médicale Transfusion-CRS Suisse



BLUTSPENDE SRK SCHWEIZ
TRANSFUSION CRS SUISSE
TRASFUSIONE CRS SVIZZERA

Agenda

- **Caractéristiques du virus**
- **Symptômes cliniques**
- **Aspects épidémiologiques**
- **Moyens diagnostiques**
- **Surveillance et plan de préparation**
- **Mesures pour éviter la transmission par la transfusion**

La Mort d'Alexandre le Grand, Victime du VNO (WNV) ?



[Emerg Infect Dis](#). 2003 Dec; 9(12): 1599–1603.
doi: [10.3201/eid0912.030288](https://doi.org/10.3201/eid0912.030288)

PMCID: PMC3034319
PMID: [14725285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14725285/)

Alexander the Great and West Nile Virus Encephalitis

[John S. Marr](#)^{*} and [Charles H. Calisher](#)[✉]

[Author information](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [Disclaimer](#)

See letter "[Alexander the Great and West Nile Virus Encephalitis](#)" in volume 10 on page 1328.

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

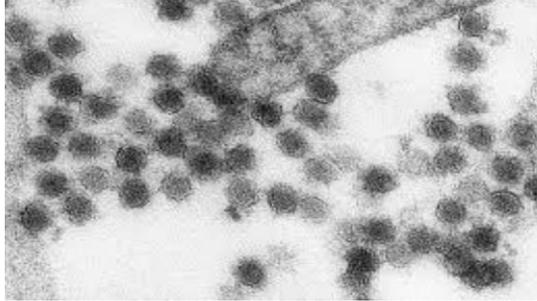
Abstract

Go to:

Alexander the Great died in Babylon in 323 BC. His death at age 32 followed a 2-week febrile illness. Speculated causes of death have included poisoning, assassination, and a number of infectious diseases. One incident, mentioned by Plutarch but not considered by previous investigators, may shed light on the cause of Alexander's death. The incident, which occurred as he entered Babylon, involved a flock of ravens exhibiting unusual behavior and subsequently dying at his feet. The inexplicable behavior of ravens is reminiscent of avian illness and death weeks before the first human cases of West Nile virus infection were identified in the United States. We posit that Alexander may have died of West Nile encephalitis.



Caractéristiques du virus de du Nil Occidental (WNV)



Arbovirus – c'est-à-dire un arthropod-born virus (moustiques)

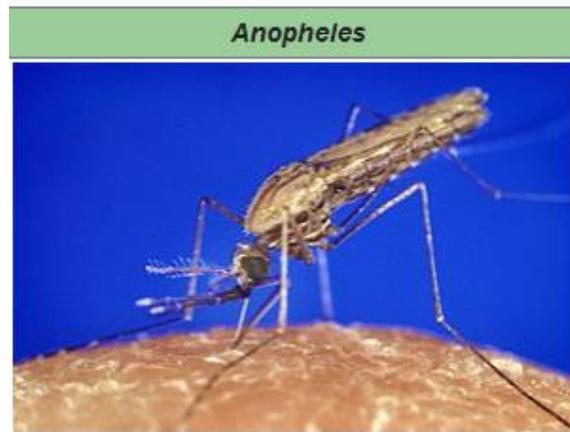
Famille des Flaviviridae du genre Flavivirus
(ex. la Dengue, la Fièvre jaune, WNV, l'encéphalite japonaise)
C'est un virus enveloppé, à ARN simple brin
à polarité positive, qui comprend entre 11 000 et 12 000
nucléotides

Les moustiques infectés et les arbovirus

- 3500 espèces de moustiques / 105 en Europe / une quinzaine seulement piquent l'homme.

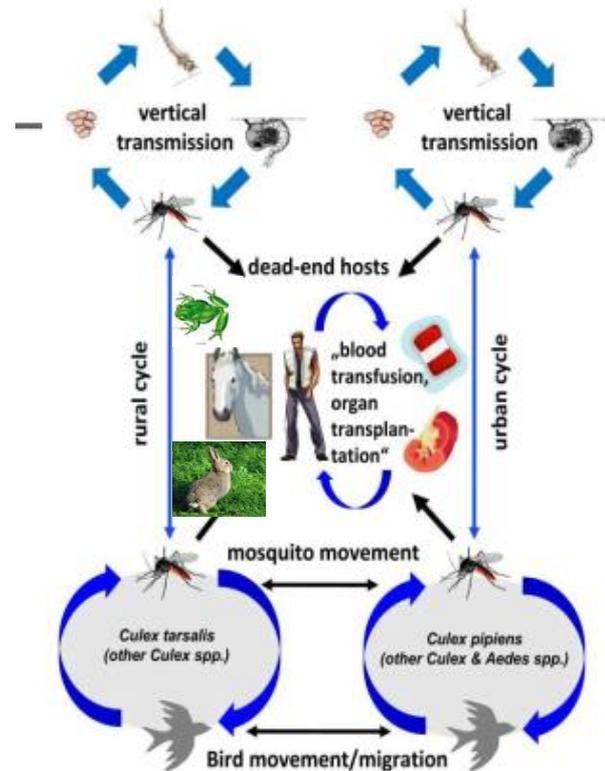
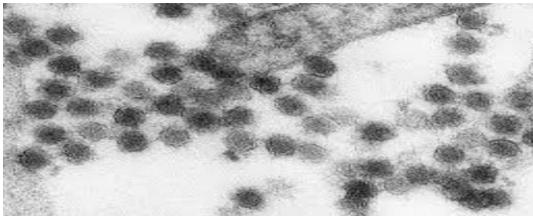
Les principales espèces impliquées dans la transmission

- - du WNV est le *Culex* (insectes nocturnes)
- - de la Malaria est l'anophèles (insectes nocturnes)
- - de la fièvre jaune, chikungunya, Zika et Dengue est l' *Aedes* piquent essentiellement durant la journée)

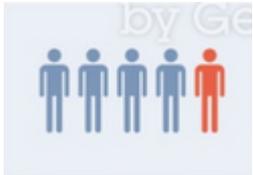


Cycle de transmission du Virus du Nil Occidental (WNV)

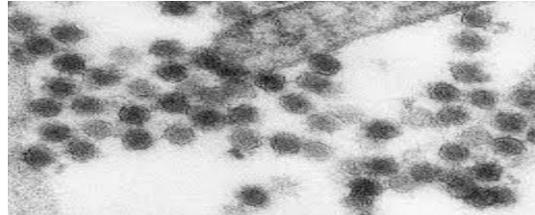
Culex pipiens (moustique commun) et *Culex modestus*, **Aedes** (A.) *A. albopictus*, *A. japonicus*, *A. vexans* et *A. cinereus*, tous présents en Suisse.



Symptômes chez l'humain



symptômes chez
1:5



- fièvre
- maux de tête
- maux de dos, douleurs musculaires
- gonflement des ganglions du cou,
- éruption cutanée,
- nausées,
- douleurs abdominales, de diarrhées et de symptômes respiratoires, toux



1 %
Principalement des
personnes âgées



Traitements et préventions

Nous pouvons la prévenir

Les conteneurs d'eau, même de petite capacité, constituent des gîtes larvaires potentiels dans lesquels les moustiques peuvent déposer leurs œufs.

Protégez votre famille de la maladie à virus Zika, de la dengue et d'autres maladies en identifiant et éliminant les gîtes larvaires potentiels de moustiques.



Nettoyez ou retirez l'eau des conteneurs



Changez l'eau une fois par semaine



Retournez les conteneurs susceptibles de retenir de l'eau



Couvrez et scellez les conteneurs stockant de l'eau



Éliminez tous les sites larvaires potentiels



Portez des vêtements longs et de couleur claire



Utilisez des produits répulsifs



Consultez un médecin rapidement si vous développez une fièvre

- Pas de traitement spécifique (antivirale ou vaccin)
- Non spécifiques AINS/Antalgiques et TT des complications

les malades atteints doivent éviter d'être piqués afin d'interrompre le cycle de transmission virale.

Effets limités car la plupart a ou paucisymptomatic symptomatique

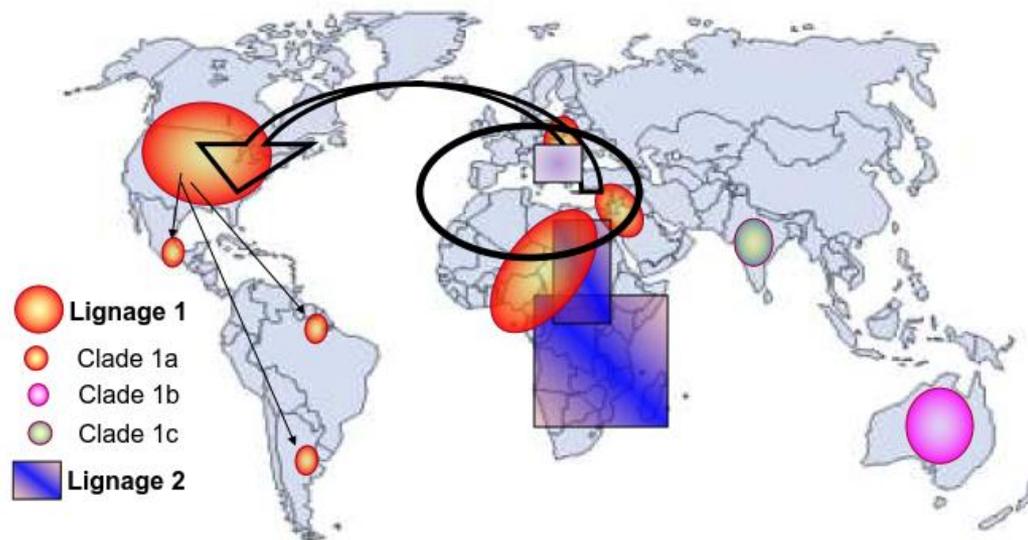


Propagation du VNO: Entre oiseaux et moustiques

- Isolé pour la première fois en 1937 dans le district de l'Ouganda du nom de Nil occidental /1950 1ère Epidémie décrite en Israël/Egypte/1960 Europe / Epidémie en1974 Afrique du sud (cap)/1999 USA

la souche incriminée dans l'infection américaine a été séquencée, la première fois, à partir du prélèvement fait sur un flamand rose du zoo du Bronx en 1999.

Elle présentait en effet une très forte homologie de séquence (de l'ordre de 99 %) avec la souche de l'épidémie aviaire israélienne concomitante.



C'est un virus (re)émergeant

IPFA 2016
M.Bush

Surveillance en Europe depuis 2010 par le ECDC

Zones affectés par le WNV en Europe octobre 2017 et octobre 2018

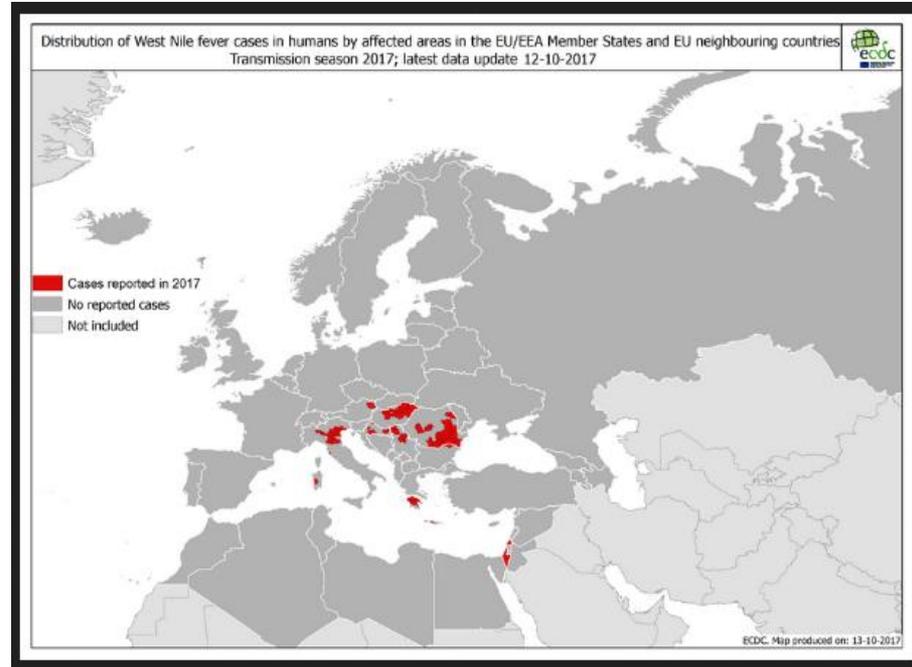
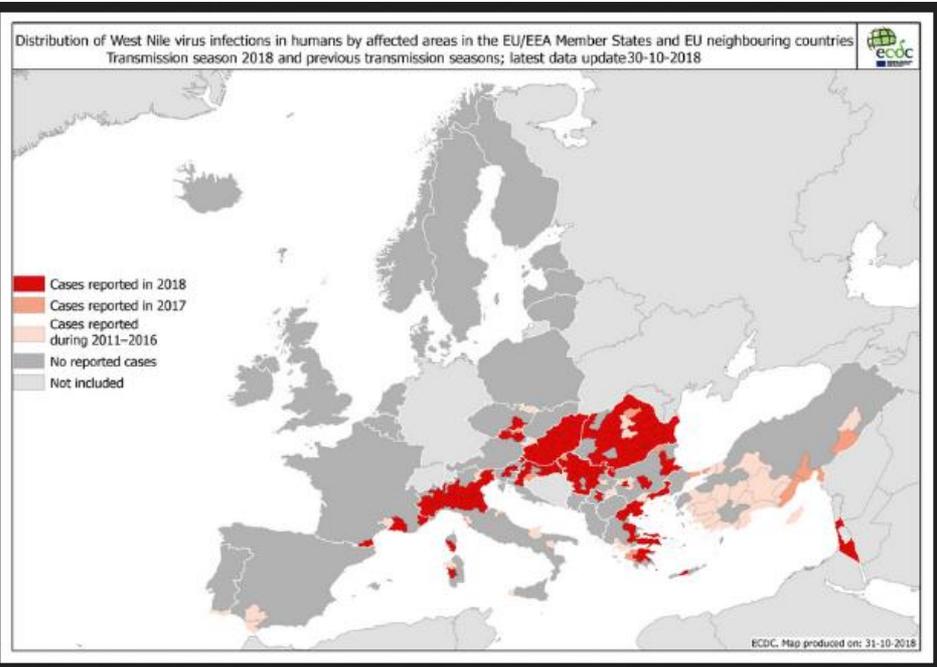


Table 1: WNV cases in EU and surrounding countries by year

Year	Cases in EU	Cases in surrounding countries
2011	128	212
2012	242	693
2013	228	557
2014	74	136
2015	108	193
2016	214	267



WNV ligneé1 est le genotype circulant aux US,
 La lignée 1 et 2 are circulent en Europe
 L'importance de la présence des deux en Europe doit encore être élucidée.

Depuis Juin jusqu'à 4 Octobre 2018, il y'a eu 1 317 cas déclarés de WNV en Europe



Critère de pertinence d'un agent infectieux pour la sécurité transfusionnelle

l'agent pathogène est considéré pertinent si :

- a une phase asymptomatique ou une évolution clinique asymptomatique
- est présent dans le sang
- peut survivre au traitement et au stockage du sang
- peut établir une infection cliniquement pertinente chez le receveur

(Kiely et al, Transf Med Rev, 2017)

Le 30 juillet 2002 dans l'État de Géorgie: 1er cas documenté de TTI avec le WNV

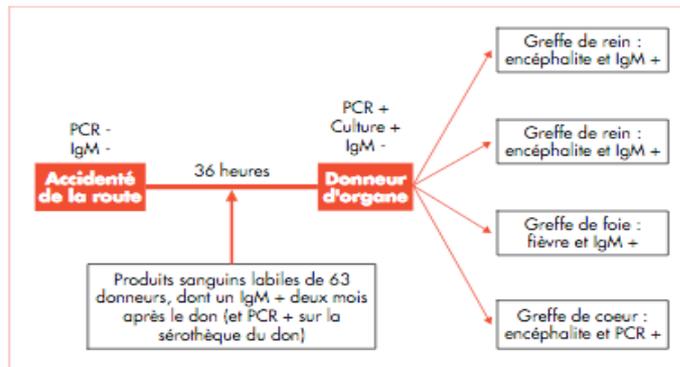


Figure 3. Observation *princeps* de la contamination par le West Nile Virus à travers la transfusion sanguine et la greffe d'organes.

En 2002 : 23 cas confirmés de patients ayant contracté le VNO par transfusion de globules rouges, de plaquettes ou de plasma frais congelé (tous les produits sanguins)

CDC Data



Leading the way in experimental and clinical research in hematology

Advertisement					
About	Authors	Submit	Subscriptions	Classifieds	Blood Journals
Current Issue	First Edition	Collections	All Issues	Abstracts	Article Type

West Nile virus infection transmitted by granulocyte transfusion

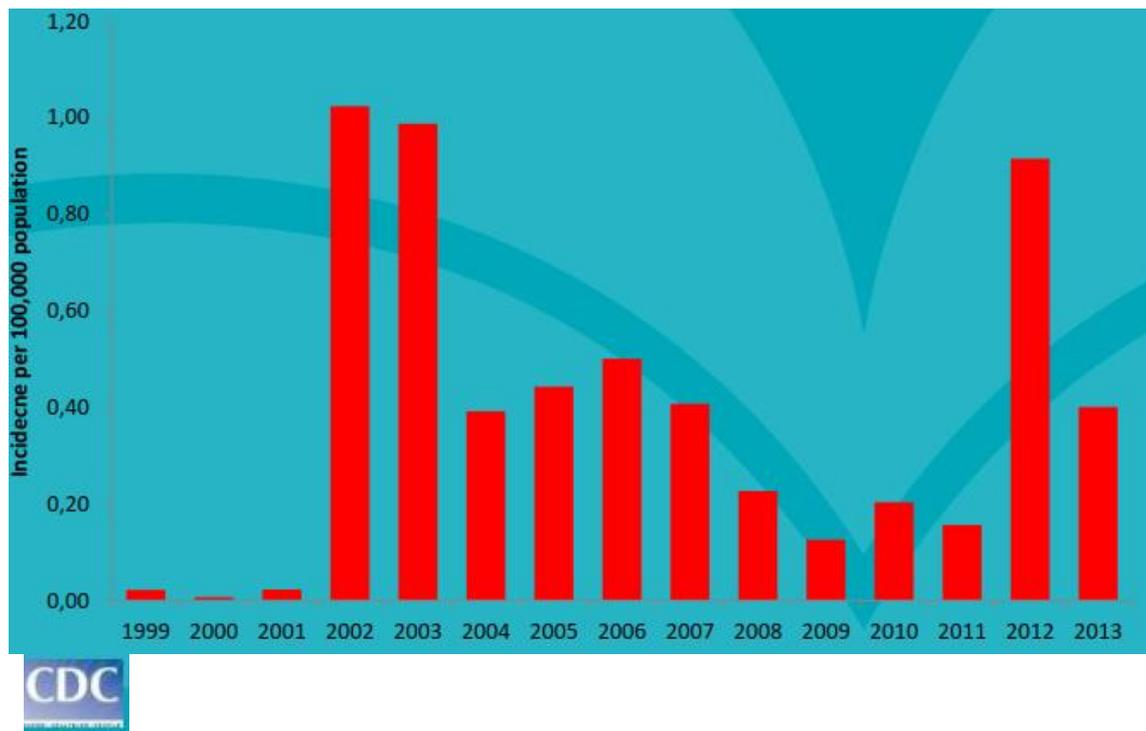
Geralyn M. Meny, Lauren Santos-Zabala, Arpad Szallasi, and Susan L. Stramer

Blood 2011 117:5778-5779; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335901>



BLUTSPENDE SRK SCHWEIZ
TRANSFUSION CRS SUISSE
TRASFUSIONE CRS SVIZZERA

USA: Moyenne d'incidence par année de 1999-2013



Selon les données HV de la CDC
4,375 VNO – dons positifs de 2002 à 2015

En 2016: Un cas d'infection transmis par transfusion provenant d'un don ID-NAT non réactif. Ce cas a été considéré comme un événement rare, reconnu une fois sur 84 millions.



Les estimations de la durée moyenne de la fenêtre sérologique du WNV

WNV window period estimates

Window Period	Mean (days)	95% CI (days)	95% inclusion bound (days)
MP+ to IgM SC	3.9	3.4 - 4.4	10
MP+ to IgG SC	7.7	6.9 - 8.6	16
IgM SC to IgG SC	3.4	2.6 - 4.3	8
MP+ to TMA _{neg} (1x)	13.2	11.8 - 14.6	14
TMA _{neg} (1x) to (6x)	6.1	4.2 - 8.0	15

Busch et al, JID, 2008



Diagnostique chez le Patient

- Chez les patients: la virémie est de courte durée et le taux de virémie en circulation est faible
- l'apparition tardive des signes cliniques et lorsque la phase virémique est terminée
- les principaux outils utilisés pour diagnostiquer chez le patient consistent en des tests sérologiques pour la recherche d'IgM spécifiques dans le sérum ou dans le liquide céphalo-rachidien.
- Le taux détectable d'IgM anti-WNV peut persister pendant six mois. Donc le taux d'IgM ne donne pas d'indice concernant la date de la contamination
- La fréquence de réactions sérologiques croisées (avec d'autres arbovirus notamment Usutu) nécessite la réalisation de tests de confirmation



Diagnostique chez le Donneur

- L'infection par transfusion sanguine peut survenir, avec une virémie faible: 7 cas de contaminations transfusionnelles observés aux États-Unis en 2003 et 2004 malgré le dépistage des dons MP-NAT. (le NAT unitaire (ID NAT), réalisé de manière rétrospective sur sérothèque, était positif (la virémie des donneurs était comprise entre 25 et 200 copies virales/mL).
- Chez les donneurs de sang le ID NAT est sensible au début de l'infection, elle est considérée comme la méthode de dépistage adéquate pour vérifier la présence possible de virémie chez le donneur de sang ou de tissus

Critères de déclaration des zones à risque

Risk area	Criteria			
	Conditions (a)	Pathogen (b)	Transmission(c)	Recurrence (d)
No risk	-	-	-	-
Predisposed	+	-	-	-
Imperilled	+	+	-	-
Affected	+	+	+	-
Endemic	+	+	+	+

Suisse

(a) Environmental conditions favouring transmission of ABD to human.

(b) Presence of the pathogen in vectors and / or animals.

(c) Transmission of ABD to human

(d) Seasonal recurrences of ABD transmissions to human



Breaking news

CAS DE WEST-NILE CHEZ UNE CHOUETTE LAPONE EN ALLEMAGNE

Pour la VSI (par ordre alphabétique) : Anne Bronner (Dgal), Didier Calavas (Anses)

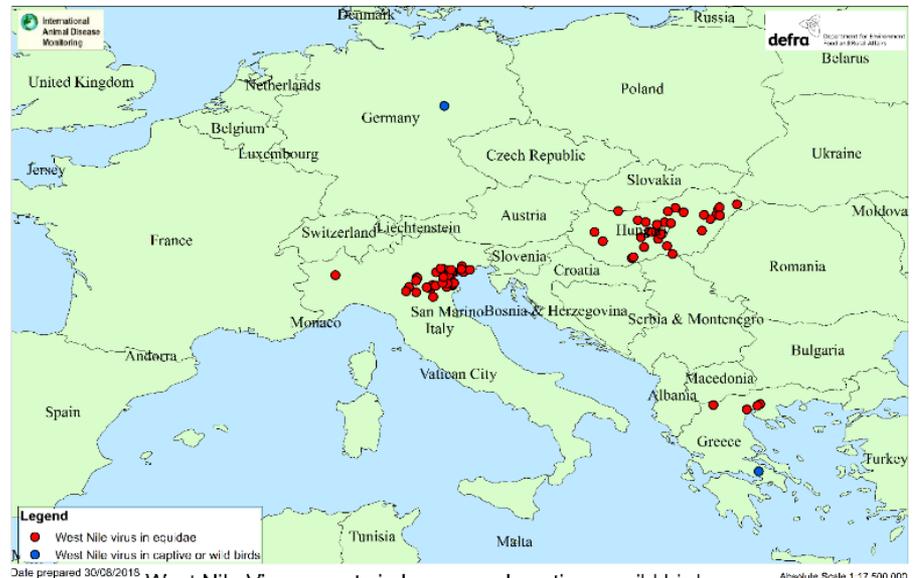
Pour le LNR West-Nile : Cécile Beck (Anses), Stéphan Zientara (Anses)

Auteur correspondant : didier.calavas@anses.fr

Sources : Déclaration ADNS au 30/08/2018 ; communiqué FLI

(<https://www.fli.de/de/presse/pressemitteilungen/presse-einzelsicht/fli-stellt-erstmal-west-nil-virus-infektion-bei-einem-vogel-in-deutschland-fest/>)

Le virus de West-Nile a été identifié chez une chouette lapone mâle de 3,5 ans (*Strix nebulosa*, Bartkrauz en allemand) retrouvée morte¹ dans sa volière d'un parc animalier à Halle (Saale) à la mi-août (Figure 1).



West Nile Virus reports in horses and captive or wild birds
June - August, 2018



Mesures prises en Europe et en Suisse

- La surveillance entomologique et animale (oiseaux et chevaux) et déclaration hebdomadaire par les autorités de Santé des cas humains confirmés au ECDC
- La mise à disposition par le ECDC des informations hebdomadaires actualisées et des cartes des cas de WNV humain (Europe et les pays autour de la méditerranée)
- le dépistage du don systématique dans les départements affectés
- Dans les autres départements non affectés et les pays sans cas de transmission locale humaine: CIT d'un mois du don de sang des personnes ayant séjourné dans les 28 derniers jours dans une zone affectée ou dépistage facultatif par ID NAT(pour la période ente Juillet et Novembre).
- Les SRTS en Suisse sont préparés pour le dépistage avec ID NAT sur tous les dons si ceci s'avère nécessaire.

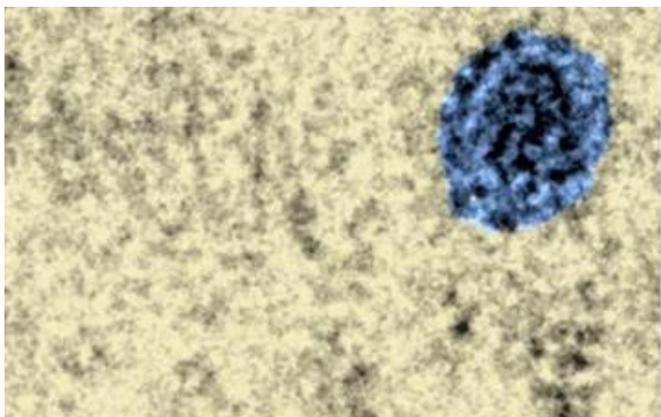


Plan de préparation WNV en Suisse

Scénarios	Tâches de l'OFSP	Tâches de T-CH SA	Mesures des SRTS
Cas de WNV chez les moustiques/ le cheval	Informier activement T-CH SA	Informier les SRTS	aucune
Cas suspectés chez l'être humain/le cheval	Informier activement T-CH SA	Informier les SRTS	aucune
Premier cas confirmé de WNV chez l'être humain/le cheval	Informier T-CH SA	Informier les SRTS et déclencher les mesures de niveau 1	Renforcement actif dans tout le pays de la sensibilisation des donneurs à l'information subséquente au don à l'aide d'affiches, de dépliants, de petits drapeaux dans les sandwiches, etc.
Cinquième cas autochtone chez l'être humain et/ou le cheval en l'espace de quatre semaines dans la région du SRTS Svizzera Italiana	Informier T-CH SA	Informier les SRTS et déclencher les mesures de niveau 2a	Test WNV-NAT dans le SRTS Svizzera Italiana / reste de la Suisse. Exclusion après séjour >24h dans la région du SRTS Svizzera Italiana
Cinquième cas autochtone chez l'être humain et/ou le cheval en l'espace de quatre semaines dans le reste de la Suisse	Informier T-CH SA	Informier les SRTS et déclencher les mesures de niveau 2b	Test WNV-NAT dans toute la Suisse

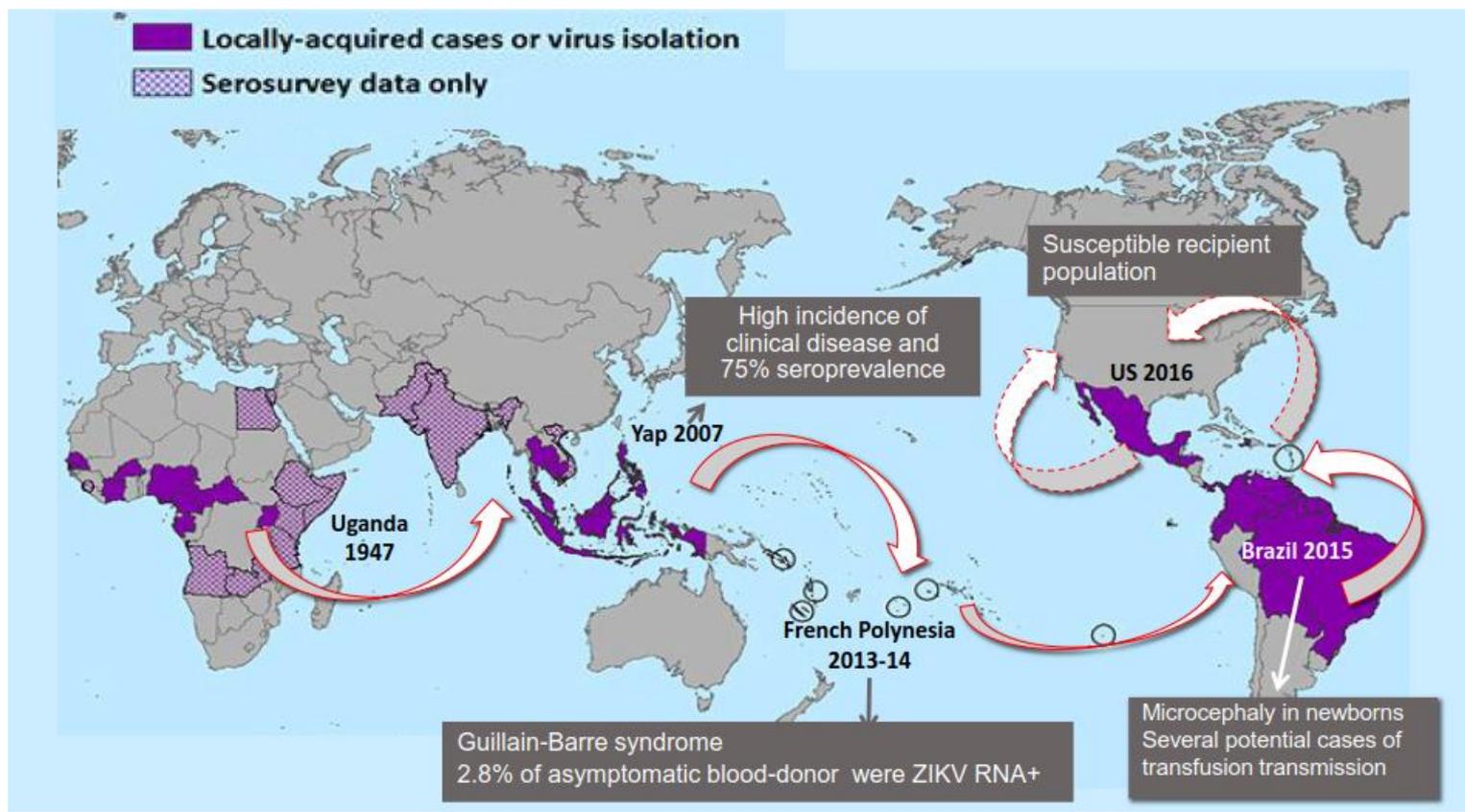
Le Virus de Zika (ZIKV)

- Famille des Flaviviridae du genre Flavivirus (ex. la Dengue, la Fièvre jaune, WNV, l'encéphalite japonaise).
- C'est un virus enveloppé, à ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb (11 000 base d'ARN).
- Ce virus a été isolé pour la première fois sur un singe Rhésus en 1947 en Ouganda dans la forêt Zikka.



- Il y a un sérotype, malgré deux lignées (africain et asiatique) et trois génotypes (ouest-africain, est-africain et asiatique)

Aspects épidémiologique: La propagation lente



Lanteri et al. Transfusion 2016

Chronologie des Infections par le virus du Zika

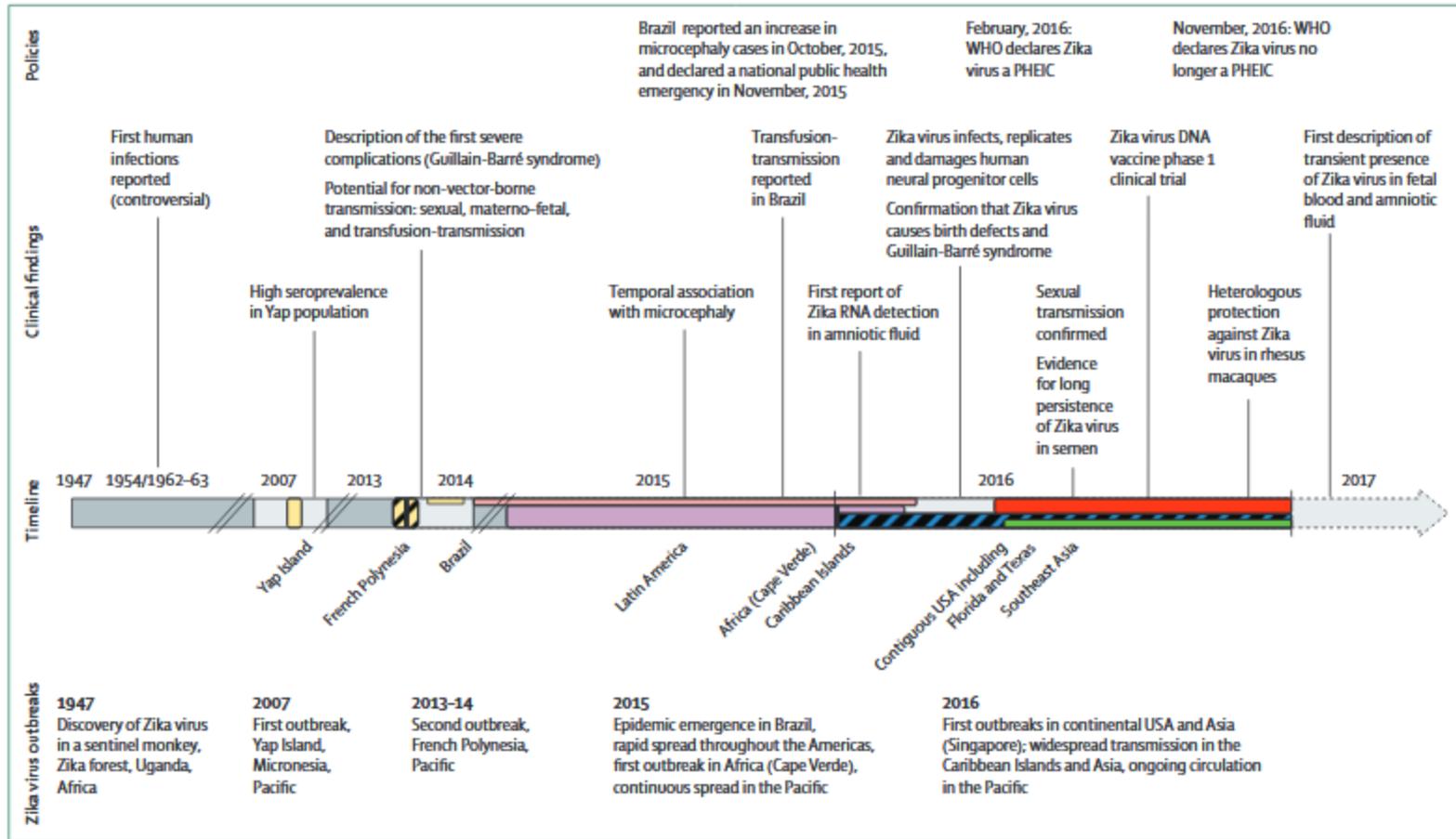


Figure 1: Timeline of Zika virus infection
PHEIC=public health emergency of immediate concern.

LANCET 2017
An update on Zika virus infection
David Baud, Duane J Gubler, Bruno Schaub, Marion C Lanteri, Didier Musso,

Symptômes

Symptômes



Seule 1 personne contaminée sur 4 développe des symptômes

Incubation



2 à 7 jours après la piqûre

Symptômes



- Maux de tête
- Fièvre légère
- Conjonctivite
- Eruption cutanée
- Douleurs musculaires et articulaires

Les personnes atteintes du virus Zika peuvent avoir ces symptômes. **D'autres peuvent n'avoir aucun symptôme.**



Durée des symptômes

3	10	15	6
13	8	1	12



Risques

- **Complications neurologiques** de type syndrome de Guillain-Barré
- **Malformations sur les fœtus de femmes malades** : microcéphalies (taille réduite du crâne), anomalies du développement cérébral

Effets chroniques inconnues ?



Traitements et préventions

Nous pouvons la prévenir

Les conteneurs d'eau, même de petite capacité, constituent des gîtes larvaires potentiels dans lesquels les moustiques peuvent déposer leurs œufs.

Protégez votre famille de la maladie à virus Zika, de la dengue et d'autres maladies en identifiant et éliminant les gîtes larvaires potentiels de moustiques.



Nettoyez ou retirez l'eau des conteneurs



Changez l'eau une fois par semaine



Retournez les conteneurs susceptibles de retenir de l'eau



Couvrez et scellez les conteneurs stockant de l'eau



Éliminez tous les sites larvaires potentiels



Portez des vêtements longs et de couleur claire



Utilisez des produits répulsifs



Consultez un médecin rapidement si vous développez une fièvre

- Pas de traitement spécifique (antivirale ou vaccin)
- Non spécifiques AINS/Antalgiques et TT des complications

les malades atteints du Zika doivent éviter d'être piqués afin d'interrompre le cycle de transmission virale.

Effets limités car la plupart a ou paucisymptomatic symptomatique



Voies de transmissions

- Piqures de moustique Aedes (le moustique Aedes aegypti présent à Madère est plus enclin à soutenir une transmission locale du virus Zika qu'Aedes albopictus)
- Sexuelle
- Transfusion
- Foeto-maternel
- Contact avec d'autres fluides humains ? (1 seul cas d'écrit)



Une femelle moustique Aedes albopictus, moustique-tigre en train de prendre un repas de sang. Crédit Photo : James Gathany
www.cdc.gov

ZIKV et Microécephalie

- le fœtus infecté in utero par le virus Zika encourt un risque de microcéphalie, une malformation congénitale du cerveau irréversible caractérisée par un développement incomplet du cortex cérébral.
- le virus Zika infecte les cellules-souches neuronales corticales embryonnaires qui vont ainsi générer moins de neurones,
- en induisant un stress chronique du réticulum endoplasmique, il favorise l'apoptose, c'est-à-dire la mort précoce de ces cellules neuronales.

Stress-induced unfolded protein response contributes to Zika virus-associated microcephaly, *Nature Neuroscience*, 11 décembre 2017, doi 10.1038/s41593-017-0038-4

Ivan Gladwyn-Ng (1), Lluís Cordon Barris (1), Christian Alfano (1), Catherine Creppe (1), Thérèse Couderc (2,3), Giovanni Morelli (1,4), Nicolas Thelen (1), Michelle America (1), Bettina Bessières (5,6), Férehté Encha-Razavi (5), Maryse Bonnière (5), Ikuo K. Suzuki (7), Marie Flamand (8), Pierre Vanderhaeghen (7,9), Marc Thiry (1), Marc Lecuit (2,3,10*) and Laurent Nguyen (1*)

Le rôle des monocytes / macrophage dans la persistance du virus et son dissémination

Les macrophages dans la placenta nommé cellules de Hofbauer jouent un rôle important dans la dissémination du virus dans le corps du fœtus.

La réplication du virus dans les macrophages in vitro dure 96 h.

Interaction du virus va induire :

- 1- Une production réduite dans le macrophage de réponse immunitaire suffisante (production de cytokines, chimiokines, expression des gènes antiviraux, apoptoses) = persistance prolongé et une réponse immunitaire réduite.
- 2- Une activation de l'expression du MIF (migratory inhibiting Factor). Le virus permet ainsi une meilleure capacité de franchir la barrière placentaire ainsi que son dissémination dans l'organisme foetale avec un tropisme pour les cellules du SNC

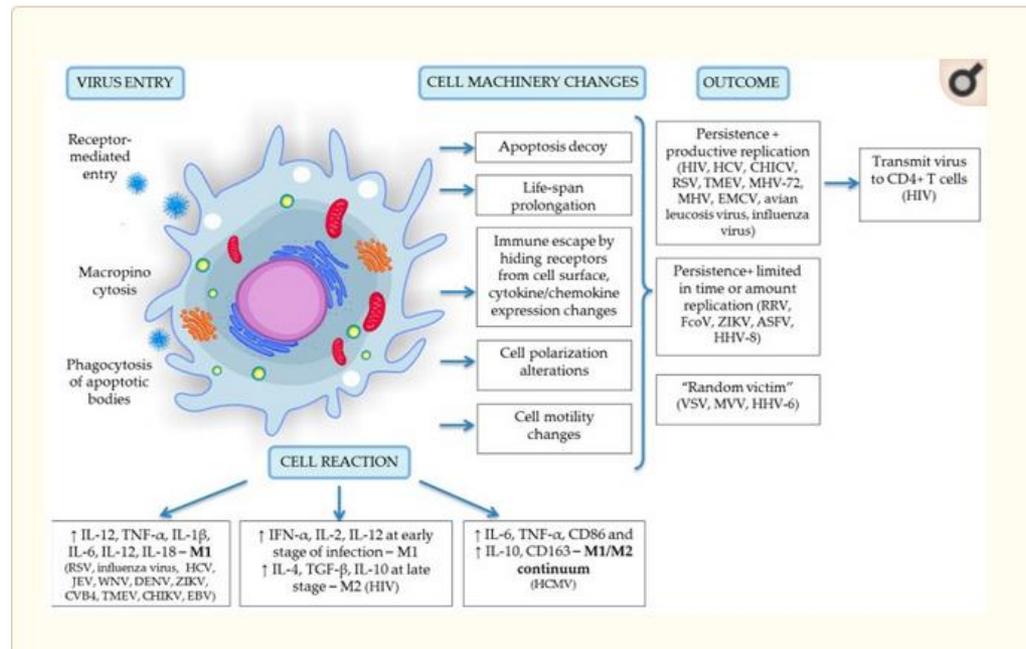
[Int J Mol Sci](#). 2018 Sep; 19(9): 2821.
Published online 2018 Sep 18. doi: [\[10.3390/ijms19092821\]](#)

PMCID: PMC6163364
PMD: [30231586](#)

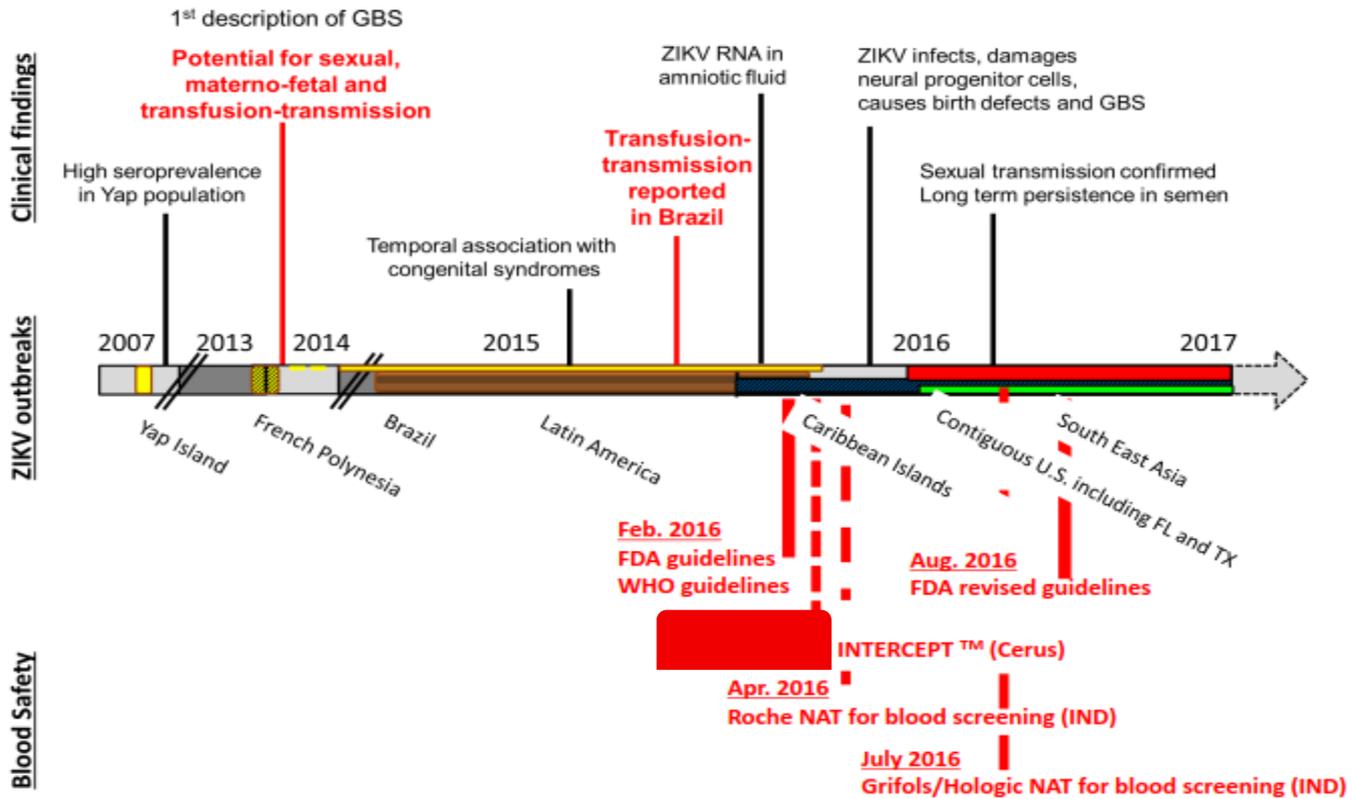
Monocytes and Macrophages as Viral Targets and Reservoirs

[Ekaterina Nikitina](#),^{1,2,3,*} [Irina Larionova](#),^{3,4} [Evgeniy Choinzonov](#),⁵ and [Julia Kzhyshkowska](#)^{3,6}

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ► [Disclaimer](#)



ZIKV et les mesures pour maitriser le risque transfusionnel



Lanteri, Stone & Busch. Transfusion 2017

Mesures prises en Suisse

 BLUTSPENDE SRK SCHWEIZ TRANSFUSION CRS SUISSE TRASFUSIONE CRS SVIZZERA	Document
	Décision prescriptions T-CH CRS N° 02-16

Objet: Virus Zika

Auteur: ---

La transmission du virus de Zika par voie sexuelle aux femmes après rapport sexuelle avec des hommes infectés a été publié dans la littérature scientifique. Pour cette raison une donneuse ayant eu un rapport sexuel au cours des derniers trois mois, avec un homme chez qui une infection avec le virus Zika a été confirmé ou soupçonné ou chez qui un risque d'infection n'est pas écarté, est à exclure du don du sang pendant 4 semaines.¶

¶
Bern, 29.02.2016, bma¹ Approuvé:↵
↵

Contexte:

Au cours de la dernière année, le virus Zika (ZIKV) s'est rapidement propagé au continent latino-américain et aux îles Caraïbes. La transmission par transfusion sanguine ainsi que celle par voie sexuelle ne sont exclues à ce jour.

Mesure fixée:

Si un donneur a séjourné dans une zone à risque du ZIKV, il doit être exclu du don pendant un mois dès son retour, pour autant qu'il n'ait pas manifesté des symptômes cliniques de la maladie.

Les donneurs avec une infection confirmée ou présumée du ZIKV doivent être exclus du don pendant 1 mois après leur rétablissement complet.

Le donneur doit être exclu du don du sang pendant 3 mois après un contact sexuel avec un partenaire infecté par le virus de Zika. Cette décision remplace la décision précédente 02-16

Berne, 01.09.2016, sam Approuvé:

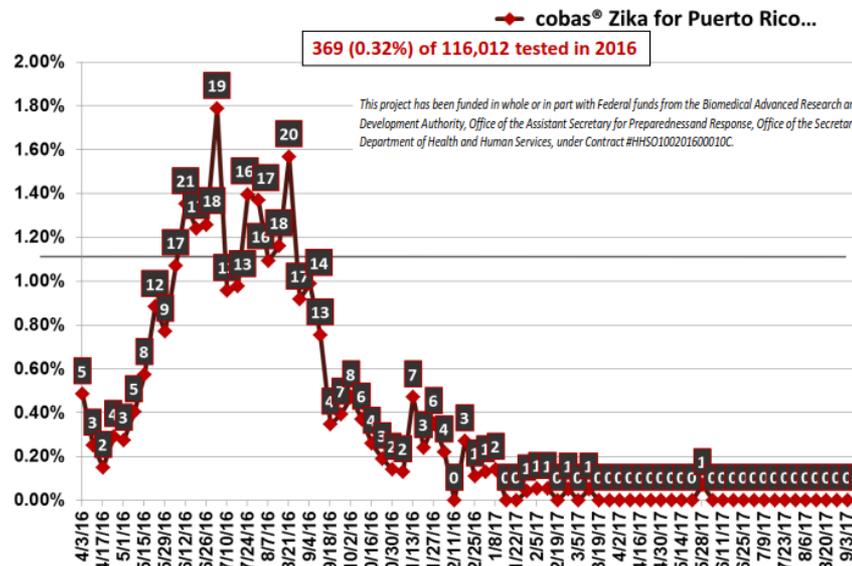
Nombre de dons testés positifs dans 1 année à Puerto Rico

Estimate of the Number of ZIKV Infections, Puerto Rico, 2016

Analysis yields estimate of 595,938 (95% CI 512,859 - 682,167) ZIKV infections in PR in 2016 . With population size 3,638,773, estimated incidence for 2016 of 16.4% (95%CI 14.1% - 18.7%)

¹ Chevalier et al. Emerg Inf Dis. 2017;23:790-94.

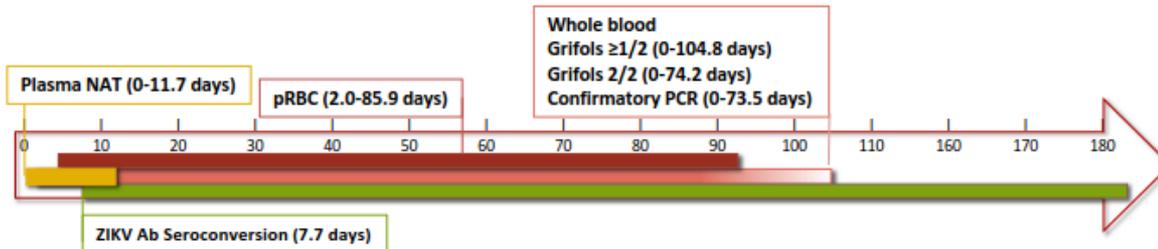
ZIKV RNA Reactivity in Blood Donors in Puerto Rico to Nov 4, 2017



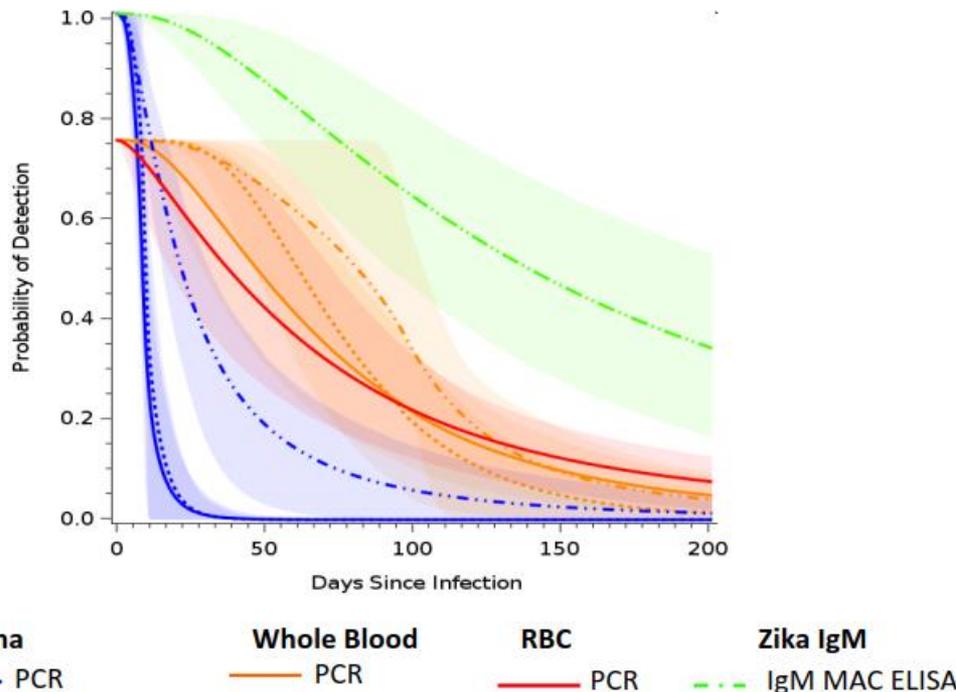
Williamson et al., 2017 AABB meeting

Dynamique d'apparence et disparition de virémie dans les différents produits sanguins

* Since plasma NAT detectable infection



Relative durations of persistence in blood compartments



La sérologie IgM positive (réactions croisées avec la dengue) = (résultat: sérologie positive à Flavivirus)

Besoin de confirmation par un test de neutralisation avec ac de la dengue = résultat positif à Zika, par défaut).



USA (ARC): Dépistage de ZIKV chez les donneurs de sang testés entre Juin 2016 et Septembres 2017

[N Engl J Med. 2018 May 10;378\(19\):1778-1788. doi: 10.1056/NEJMoa1714977.](#)

Investigational Testing for Zika Virus among U.S. Blood Donors.

[Saá P¹](#), [Proctor M¹](#), [Foster G¹](#), [Krvsztof D¹](#), [Winton C¹](#), [Linnen JM¹](#), [Gao K¹](#), [Brodsky JP¹](#), [Limberger RJ¹](#), [Dodd RY¹](#), [Stramer SL¹](#).

Résultats:

Sur les **4 325 889 dons examinés**

- 393 713 (9 %) testés dans mini pools de 16 / Procleix Grifols = 0 don réactif
- 3 932 176 dons ID NAT- Procleix Grifols (160 initialement réactifs et **9 confirmés positifs**)

Taux de 1:480 654 positif confirmés;

Voie de transmission:

6 / 9 lors d'un voyages; 2 / 9 transmissions locales (en Floride), 1/9 par vaccin ZIKV expérimental

- confirmés positifs 4/9 étaient pos en NAT mini pool et IgM-négatifs (FDA :ID →Minipool)

Les taux d'ARN ZIKV:

ds les CE ont été détectés (40 to 800,000 copies/ml) jusqu'à 154 jours après le don

ds le plasma à raison de 12 à 20 000 copies/ml jusqu'à 80 jours .

les coûts des tests ID-NAT = **5,3 millions de dollars par don positif** avec un faible rendement

- Aucun transmission aux USA par transfusion sanguine
- Aucun des dons testé plasma neg. et CE pos. pendant les épidémies (puerto Rico, Polynésie F, Amérique Latine) à causé un TTI
- Aucun test inoculé in vivo chez l'animal à causé un TTI

CONCLUSIONS

faible nombre de donneurs NAT pos./ Côté élevée / ZIKV montre une pertinence faible comme virus pour une transmission par la transfusion.



Merci Questions?

Dr. Soraya AMAR

Tel: +41 (0)31 380 81 00

Soraya.amar@blutspende.ch

Blutspende SRK Schweiz AG

Laupenstrasse 37, Postfach, 3001 Bern

Tel: +41 (0)31 380 81 81, Fax: +41 (0)31 380 81 80

info@blutspende.ch, www.blutspende.ch



BLUTSPENDE SRK SCHWEIZ
TRANSFUSION CRS SUISSE
TRASFUSIONE CRS SVIZZERA