

## **Le virus West Nile : synthèse et enjeux d'une virose émergente**

### **West Nile virus: summary and challenges of an emerging viral disease**

Héla Hannachi<sup>1,2,3</sup>, Henda Triki<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Virologie Clinique - Institut Pasteur Tunis

<sup>2</sup>Laboratoire de recherche Virus Vecteur Hôte LR01IPT

<sup>3</sup>Faculté de médecine de Tunis - Université Tunis El Manar

**Correspondance:**

Henda Triki

Laboratoire de Virologie Clinique - Institut Pasteur Tunis

Email: henda.triki@pasteur.tn

**ABSTRACT** Le virus west nile (VWN) est un arbovirus de la famille des Flaviviridae dont le cycle de vie primaire repose sur un réservoir aviaire et un vecteur culicidé. Il s'agit d'une zoonose à large répartition géographique, présente sur tous les continents. L'homme est un hôte accidentel ainsi que certains animaux vertébrés tels que les équidés et les oiseaux ; ils peuvent se contaminer suite à une piqûre de moustique. La majorité des cas chez l'homme reste asymptomatique, toutefois des formes neuro-invasives peuvent être rencontrées chez moins de 1% des cas, associées à une mortalité élevée. La surveillance épidémiologique a démontré que le VWN circulait en Tunisie depuis plusieurs décennies, à l'instar des autres pays de la région méditerranéenne où l'expansion de ce virus est favorisée par le réchauffement climatique. En l'absence d'une vaccination efficace et d'un traitement antiviral spécifique, la lutte anti-vectorielle demeure le meilleur moyen de prévention et de contrôle.

Cette revue propose une synthèse des aspects virologiques et clinico-épidémiologiques du VWN, en soulignant les défis actuels et futurs pour la santé humaine et vétérinaire dans une approche «One-Health».

**Key words:** Virus West Nile - Infection - Diagnostic - Prévention- Santé unique

**RÉSUMÉ** West Nile virus (WNV) is an arbovirus belonging to the Flaviviridae family, whose primary transmission cycle involves an avian reservoir and culicid vectors. It is a zoonosis with a wide geographic distribution, reported on all continents except in the Arctic. Humans are incidental hosts, infected through mosquito bites. While most cases remain asymptomatic, fewer than 1% may develop neuroinvasive disease, which is associated with high mortality.

Epidemiological surveillance has demonstrated that WNV has been circulating in Tunisia for several decades, similar to other countries of the Mediterranean region, where its spread is due to climate change. In the absence of an effective vaccine or specific antiviral treatment, vector control remains the cornerstone of prevention and control strategies.

This review provides a synthesis of the virological and clinico-epidemiological aspects of WNV, highlighting current and future challenges for human and veterinary health within a One Health perspective.

**Mots-clés :** West Nile Virus - Infection - Diagnosis - Prevention - One health



## BACKGROUND

Le virus West Nile (VWN) est considéré comme un virus émergent avec une large dispersion planétaire. C'est l'une des premières maladies vectorielles qui a été décrite chez l'homme ; sa découverte a été faite de façon fortuite en surveillant la maladie de la fièvre jaune en Afrique. En effet, le virus a été isolé pour la première fois chez une femme ougandaise présentant une symptomatologie fébrile bénigne [1]. Ce virus a pu se propager au-delà du bercail africain vers tous les continents touchant homme et animal. Il est considéré comme le 2ème flavivirus répandu dans le monde après le virus de la dengue et le 1er flavivirus neurotrophe jamais isolé [2]. Il sévit au bassin méditerranéen depuis plusieurs décennies sous forme endémique avec des bouffées épidémiques d'intensité grandissante en terme de sévérité, de nombre de personnes atteintes et de localisation géographique. Cette expansion serait en rapport avec le réchauffement climatique et l'urbanisation, comme en témoigne l'apparition de nouveaux cas en Allemagne et aux Pays Bas en 2018 et en 2020 respectivement [3]. Le nouveau monde a connu, pour la première fois, des cas d'infection à VWN en 1999 à cause de son introduction mystérieuse sur le sol américain [4]. Une épidémie particulièrement lourde en terme de mortalité humaine, notamment au district de New York a été décrite. En raison de la large gamme d'hôtes et de vecteurs, le virus s'est établi dans la plupart des régions du monde et il y a peu de chances qu'il soit éliminé. La Tunisie, de part sa localisation géographique et les changements climatiques qu'elle connaît, se voit de plus en plus menacée par l'expansion de cette virose.

## RAPPEL VIROLOGIQUE

Sur le plan taxonomique, le VWN appartient à la famille des Flaviviridae et au genre des Orthoflavivirus, sous le séro-complexe des encéphalites japonaises qui comprend 12 virus dont le virus Usutu, le virus de l'encéphalite de Saint Louis et le virus de l'encéphalite de Murray Valley, connus pour leur neurotropisme et les atteintes encéphalitiques qu'ils provoquent chez l'homme[5]. Le VWN mesure 50nm de diamètre et partage avec les autres flaviviridae une structure sphérique enveloppée entourant une nucléo-capside icosaédrique. Le génome est représenté par une molécule non segmentée d'ARN simple brin de linéarité positive mesurant environ 12 000 paires de bases ayant un seul cadre de lecture flanqué de deux régions non codantes 5' et 3' [6].

Après son attachement à la surface cellulaire, le VWN est internalisé par endocytose. La fusion de son enveloppe avec la membrane endosomale, induite par l'acidification du contenu endosomal, entraîne une modification conformationnelle des protéines de l'enveloppe et la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme. Les récepteurs impliqués dans ce processus peuvent varier selon le type cellulaire et font encore l'objet

d'investigations, parmi lesquels DC-SIGN et l'intégrine  $\alpha v\beta 3$  ont été identifiés comme candidats potentiels [7]. L'ARN viral est traduit dans le cytoplasme en une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés laquelle est ensuite clivée par des protéases virales et cellulaires en dix protéines distinctes. Parmi ces protéines, sept sont non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) et interviennent principalement dans la transcription et la réplication du génome viral [8,9]. Les trois protéines structurales comprennent la protéine de l'enveloppe (E), la protéine de la matrice prM/M et la protéine de capsidé (C).

La protéine E est organisée en trois domaines, D1, DII et DIII ; ce dernier présentant une structure de type immunoglobuline impliquée dans l'attachement aux récepteurs cellulaires et dans l'entrée du virus [10]. La protéine prM, glycosylée, forme un hétérodimère avec la protéine E, facilitant l'assemblage des nouveaux virions. Son clivage génère la protéine M qui participe à l'activation du processus de fusion membranaire, étape clé du cycle viral [11]. Enfin, la protéine de capsidé (C), qui protège l'ARN viral, joue un rôle essentiel dans la réplication ainsi que dans la pathogenèse du virus [12].

## PATHOGENÈSE

L'infection humaine par le VWN se déroule en trois phases distinctes. La phase initiale débute après une piqûre par un moustique infecté ; le virus atteint les kératinocytes dermiques, puis les cellules dendritiques, qui facilitent sa propagation vers les tissus lymphoïdes. Dans ces tissus, le virus se réplique avant de passer dans la circulation sanguine, marquant ainsi la seconde phase correspondant à l'amplification virale. Les organes principaux impliqués sont la rate, le foie et les reins, avec une virémie transitoire et faible [13]. Le virus peut également être excrété dans les urines, où il est détectable.

La dernière phase concerne l'atteinte du système nerveux central. La neuropathogenèse dépend de la capacité du virus à envahir ce tissu et à se propager dans les neurones et les cellules myéloïdes, propriété liée à la glycosylation des protéines d'enveloppe qui favorise l'attachement cellulaire et l'entrée dans les cellules endothéliales. Cette pénétration est également facilitée par l'altération de la barrière hémato-encéphalique en contexte inflammatoire. La réponse immunitaire antivirale implique l'interféron de type I, les cellules NK, les lymphocytes T  $\gamma\delta$  et les polynucléaires neutrophiles, limitant la propagation virale. La réponse adaptative, incluant la production d'immunoglobulines et l'action des lymphocytes T régulateurs, permet la clairance du virus et la protection contre les lésions neurologiques. Cependant, le VWN est capable d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte par divers mécanismes, tels que l'inhibition de la voie de l'interféron et le blocage des voies du complément via l'activité de la protéine NS1 [14]. L'invasion du SNC peut alors provoquer des lésions neuronales et induit l'apoptose, responsable des



manifestations neurologiques de sévérité variable selon le territoire touché. Ce processus est par ailleurs accentué par une réponse inflammatoire locale exacerbée.

## ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le VWN est un pathogène qui infecte un spectre large d'hôtes vertébrés comme les oiseaux qui sont considérés comme des réservoirs vue la virémie intense et prolongée. Les autres hôtes comme les mammifères ou l'homme sont des culs de sac épidémiologiques [15].

Le virus évolue selon un cycle endozootique primaire qui fait intervenir une avifaune susceptible et un vecteur insecte où le virus suit un cycle de développement intrinsèque favorisé par une température élevée de l'air. Les oiseaux comme les pissaformes constituent les hôtes amplificateurs du virus et développent peu de symptômes cliniques tout en présentant une virémie prolongée et élevée. Ils représentent ainsi le réservoir principal du virus, favorisant sa transmission par les moustiques hématophages et, de manière accessoire, par voie oro-fécale ou lors de l'ingestion de proies chez les rapaces charognards. Les moustiques du genre *Culex*, vecteurs prédominants du VWN, sont préférentiellement ornithophiles et se développent particulièrement pendant les mois tardifs de l'été. Ils agissent comme des passerelles efficaces pour infecter les mammifères. L'espèce *Cx.pipiens* sévit surtout dans les milieux urbains [16] tandis que d'autres espèces comme *Cx.tarsalis* prédominent dans les zones agricoles et étaient incriminés principalement dans la diffusion du virus aux autres parties des Etats Unis à partir des années 2000 [17]. En Tunisie les espèces qui hébergent le VWN appartiennent aux espèces *Cx.pipiens* ou *Cx.perexiguus* [18,19]. Le VWN a été isolé aussi chez d'autres vecteurs hématophages comme les moustiques du genre *Aedes* ou *Anophèle* et les tiques [20,21].

L'infection humaine survient principalement par piqûre de moustiques. Cependant, d'autres modes de transmission ont été rapportés, notamment par transfusion sanguine, transplantation d'organes solides [22], ainsi que par transmission verticale de la mère à l'enfant [23].

Neuf lignées du VWN ont été identifiées, divergeant entre elles de 10 à 26 % de nucléotides, et dont la plus représentée est la lignée I qui sévit principalement en Afrique, aux Etats-Unis et en Europe (la), en Asie (lc) en Australie (lb) connu aussi sous le nom de variant Kunjin. La lignée II est surtout retrouvée en Afrique de l'ouest et en Afrique du Sud et a pu être transmise par les oiseaux migrateurs vers de vastes territoires en Europe. Le reste des lignées du VWN sont moins répandues. Cette dispersion géographique est expliquée par les trajets migratoires des oiseaux qui introduisent le virus et sont à l'origine d'épidémies estivo-automnales d'envergure variable.

En Europe, le VWN circule chez les mammifères depuis les années 1960 et a été à l'origine d'épidémies équines dans le sud de la France [25]. L'expansion de la virose en 1996 a marqué une étape majeure, avec une

émergence particulièrement notable en Roumanie [26]. Le virus a ensuite poursuivi sa progression, provoquant des épidémies en Italie et en Russie, en 1998 et 1999, respectivement.

L'émergence du VWN en Amérique du Nord en 1999 a été particulièrement notable, avec une épidémie initiale comprenant 59 cas confirmés d'infection neuroinvasive, dont sept décès survenus à la fin de l'été, ainsi qu'une épidémie affectant principalement les corbeaux noirs dans le district de New York [27]. Depuis cette introduction, le virus s'est progressivement propagé sur l'ensemble du territoire américain, provoquant la plus importante épidémie de méningo-encéphalite virale jamais enregistrée dans le pays, avec 32162 cas et 3171 décès recensés jusqu'en Juin 2025 [28]. Cette expansion résulte de la circulation continue des souches initialement introduites, plutôt que de réintroductions successives, comme l'atteste la stabilité génétique des souches circulantes [29].

Actuellement il s'agit d'une zoonose à large répartition géographique, présente sur tous les continents à l'exception de l'Arctique [30].

En Tunisie, le virus circulerait depuis plusieurs décennies, comme en témoignent les enquêtes de séroprévalence effectuées 1970, et en 1977 avec un chiffre de 4,7 % de séropositivité chez l'homme [31] et 19,8 % chez les petits mammifères [32].

En 1997, la première épidémie a été signalée dans les régions du Sahel et de Sfax, marquant le début de l'émergence du VWN en Tunisie [33]. La première souche isolée, obtenue à partir d'une biopsie cérébrale, présentait une étroite parenté génétique avec les souches israéliennes et américaines détectées en 1998 et 1999, toutes appartenant au clade la. Depuis, plusieurs épidémies se sont succédé en 2003, 2007, 2012, 2018 et 2022, caractérisées par la circulation de multiples souches appartenant toutes au cluster méditerranéen du clade la différentes du Cluster américain [34,35]. Ces épisodes épidémiques se sont distinguées par des niveaux variables de gravité clinique et d'extension géographique. Par ailleurs, l'étude de la séroprévalence, aussi bien chez l'homme que chez les grands ruminants, a confirmé que le virus circule de manière endémo-épidémique dans plusieurs régions du pays. Chez la population générale, les taux de séroprévalence présentent avaient d'importantes disparités régionales : le gouvernorat de Kairouan présentait le taux le plus élevé (27,7%), suivi de Sfax (7,5%) et de Bizerte (0,7%) [36]. Chez les équidés, la séroprévalence atteignait 43 % [37], tandis qu'elle était de 25,8 % chez les camélidés dans le sud-ouest du pays, une zone considérée à haut risque de circulation du VWN [38].

En 2025, une extension des régions touchées par le VWN aussi bien chez l'homme que l'animal a été rapportée particulièrement en Italie. Toutefois, le nombre de cas humains reste moins important (168 cas confirmé) que celui enregistré pendant la même période des années 2024 et 2018 (382 et 385 cas confirmés respectivement) [39].



Le réchauffement climatique semble un facteur primordial favorisant l'extension de la circulation virale et l'augmentation de nombre de cas via plusieurs voies. Les températures élevées accélèrent le développement des moustiques à partir du stade larvaire ainsi que le taux de réPLICATION virale. Les moustiques ont également tendance à avoir plus d'énergie lorsqu'il fait chaud et que les personnes passent plus de temps à l'extérieur, où ils sont susceptibles de se faire piquer.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

La majorité des cas présentent des formes asymptomatiques et 20% des patients contaminés présenteront un syndrome pseudogrippal, décrit comme une grippe estivale caractérisée par des céphalées fébriles avec des arthro-myalgies, des polyadénopathies. Une éruption cutanée morbilliforme généralisée peut se voir dans 25% des cas, des signes digestifs dans 48% des cas et des cas de conjonctivites ou de pharyngites dans moins de 5 % des cas [40].

Dans les zones endémiques, il s'agit d'une maladie bénigne de la petite enfance qui survient pendant la saison chaude (Aout-Novembre)[41] et des manifestations plus graves peuvent survenir dans moins d'un cas sur 150 patient avec une symptomatologie plus bruyante comme celle rapportée chez les colons israéliens à Haifa en 1957 [42].

Les formes neuroinvasives touchent le système nerveux central avec des encéphalites, des méningites aseptiques voire des myélites [43]. L'atteinte rétinienne a été fréquemment associée , parfois révélatrice de l'infection à VWN. Une guérison avec des séquelles neurologiques durables, allant d'une simple fatigue à une baisse de la dextérité, des troubles de concentration, des atteintes mnésiques voire un syndrome Parkinsonien [44,45]. La mortalité de ces formes graves peut varier de 1% en cas de méningite et jusqu'à 50% en cas de myélite [46].

Un syndrome polio-like a été signalé chez 10 à 15 % des patients atteints de formes neuro-invasives, un syndrome de Guillain Barré du à une polyradiculonévrite inflammatoire aigue pouvant entraîner une insuffisance respiratoire et la mort a été également décrit [47,48]. Des cas d'hépatite, de myocardite, de rhabdomyolyse, d'orchite ou de pancréatite aigue ont été aussi rapportés dans quelques séries [49]. Le suivi à long terme de patients atteints de ce virus a retrouvé un passage vers une insuffisance rénale chronique chez 40 % des survivants [50].

L'âge avancé, les maladies chroniques notamment le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'alcoolisme ou l'immunodépression constituent les facteurs de risque de ces formes sévères avec une mortalité qui peut atteindre 30 % [51,52].

Les résultats de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique peuvent corroborer la présomption clinique dans la moitié des cas avec des anomalies comme des signaux hyperintenses en T2 touchant électivement les noyaux gris centraux, les lobes temporaux ou le

mésencéphale [53].

Le VWN a été isolée également chez plusieurs mammifères dont les équidés qui sont les plus susceptibles et qui peuvent présenter une atteinte hémorragique de la substance grise et la moelle épinière avec une encéphalomyélite lymphoplasmocytaire et une dégénérescence neuronale inconstante. Le tableau clinique est fait d'une fièvre avec une hypotrie et des signes neurologiques comme une ataxie, une cécité voire une paralysie évoluant vers la mort de l'animal dans 10% des cas [54]. En 1996, le virus a causé une vaste épidémie au Maroc avec 94 cas chez les équidés et 44% de taux de mortalité. La souche isolée chez des chevaux était proche des souches qui circulaient en France et au Sénégal [55].

## LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'orientation diagnostique vers une infection à VWN dépend de plusieurs facteurs comme les facteurs environnementaux, la saison et la notion d'exposition aux vecteurs. En effet, le recueil des habitudes et l'étude de la symptomatologie peuvent orienter le diagnostic pendant la saison estivale. La biologie standard peut montrer une hyperlymphocytose sanguine ou une lymphopénie, une thrombopénie ou une anémie avec une hyponatrémie surtout s'il y a une encéphalite associée. En cas d'atteinte neurologique, la présence d'une pléiocytose avec une réaction lymphocytaire est retrouvée dans le liquide cérebro-spinal (LCS) et qui peut être aussi associée à une réaction à polynucléaires neutrophiles, une hyperprotéinorrhachie quasiconstante qui peut atteindre 2g/dL avec une normoglucorrhachie.

Pour confirmer ces présomptions, les tests virologiques doivent être prescrits en tenant compte de la chronologie des différentes phases l'infection.

L'incubation moyenne dure une semaine en moyenne et peut être plus prolongée en cas d'immunodépression. Le virus apparaît dans le sang à partir du deuxième jour jusqu'à deux semaines après l'infection. La réponse humorale joue un rôle capital dans la pathogenèse de l'infection par le VWN en limitant sa diffusion et en contribuant à sa clairance [56]. Elle est caractérisée par une synthèse des IgM deux semaines après l'infection, soit trois à huit jours après apparition des signes cliniques ; ces IgM peuvent persister jusqu'à trois mois [57]. Les IgG apparaissent quelques jours après les IgM, atteignant un maximum au bout de trois semaines et confèrent une immunité durable.

De nos jours la sérologie demeure un moyen diagnostique abordable et commode. La technique ELISA spécifiques des antigènes du virus permet d'orienter le diagnostic si le sérum est collecté entre le 8 et le 21ème jours suivant l'apparition des signes cliniques [58]. La présence isolée des IgG signe une cicatrice sérologique et impose la recherche d'une autre étiologie. L'absence des IgM ne permet toutefois pas d'éliminer le diagnostic et impose un contrôle sérologique après quelques jours surtout si le premier prélèvement a été réalisé au tout début de la maladie. Une réaction faussement positive peut se voir



avec d'autre Flavivirus comme le virus Usutu, le virus de la dengue ou le virus de la fièvre jaune expliquant le recours à des tests sérologiques plus performants comme la séro-neutralisation [59,60] qui permet de spécifier le virus en cause. Cette technique reste toutefois réservée à des centres spécialisés vue la manipulation de cultures de souches virales vivantes et l'indication est restreinte aux suspicions d'une infection par d'autres arbovirus, une présentation clinique atypique ou sévère, une atteinte hors des saisons des épidémies voire de transmission inhabituelle comme une transplantation d'organe ou une transfusion sanguine [61]. En cas de neuroinvasion, les immunogloulines peuvent être retrouvées dans le LCS suite à une synthèse intrathécale avec des taux très élevés en comparaison avec les taux sanguins [62]. Dans les formes neurologiques, le virus peut être détecté dans le LCS par PCR. Cette technique offre une bonne sensibilité avec une spécificité considérable en choisissant des amorces ciblant des régions conservées du génome viral. L'apport de la recherche du virus dans le LCS ou le plasma reste modeste étant donnée que la virémie et la virorrhachie sont faibles et brève [63]. La virurie demeure un moyen non invasif et fiable et permet la mise en évidence du virus dans plus de 75% des cas suspects notamment pendant les premiers jours de l'infection jusqu'à 41 jours après si le patient présente une forme sévère [64]. Des outils moléculaires comme la technique RT- LAMP ont été développés offrant une sensibilité et une spécificité de 87% et 90% respectivement [65]. Cette technique prometteuse peut être utilisée dans les pays aux ressources limitées ou sur terrain au lit du malade ou dans un laboratoire périphérique lors des périodes épidémiques.

Une sérologie du VWN (en l'absence d'une immunodépression) est préconisée en première intention et permet le diagnostic étiologique. En cas de présence des IgM dans le sérum, la pratique d'une PCR permettra de confirmer le diagnostic. L'absence des IgM au delà du huitième jour de la phase d'état permet d'écartier le diagnostic d'une infection à VWN [61].

Outre la chronologie du recueil, le respect des règles de l'acheminement des échantillons demeure capital pour garantir un résultat fiable. Ceci n'est possible qu'en sensibilisant les différents intervenants notamment les médecins de première ligne pour le diagnostic virologique et la nécessité de la complétude des prélèvements nécessaires : sérum, urines, sang total et LCS. En cas de négativité des marqueurs du VWN, la recherche d'un autre arbovirus qui peut être responsable d'une symptomatologie similaire, comme Toscana et Usutu Virus, est recommandée.

Le recours à de nouvelles technologies plus performantes dans la surveillance des pathogènes chez l'homme et l'animal comme les études métagénomiques par séquençage à haut débit permet actuellement de suivre l'évolution phylogénétique des lignées, la mise en évidence de l'introduction de nouveaux clusters mais aussi d'étudier les mutations responsables d'une virulence plus accrue [66].

## OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

La prise en charge thérapeutique pour les infections à VWN est limitée à des soins symptomatiques dans la majorité des cas. Le recours à la ribavirine, aux immunoglobulines polyclonales injectables par voie intraveineuse ou à l'interféron alpha a été préconisé chez les patients immunocompétents et chez les immunodéprimés avec des résultats non concluants [67,68].

Par ailleurs, des essais cliniques en phase II concernant l'utilisation des anticorps monoclonaux neutralisants n'ont pas été terminés à cause d'un nombre réduit des candidats [69].

Le nitazoxanide, thiazolidine à large spectre, utilisé dans le traitement des diarrhées parasitaires et le teriflunomide, un immunomodulateur, sont considérés comme des molécules prometteuses avec une inhibition de l'infection aussi bien *in vivo* que *in vitro* [70]. Un anti-flavivirus a montré une efficacité *in vitro* : il s'agit d'un inhibiteur de la cycliphiline, une isomérase qui joue un rôle capital dans le cycle viral qui inhiberait l'action de la NS5A virale. Cette molécule pourrait être un antiviral à large spectre contre plusieurs Flavivirus [71].

## LA PRÉVENTION

L'infection à VWN est une maladie à déclaration obligatoire du fait du risque d'épidémie et la nécessité d'une intervention urgente pour traiter les gîtes larvaires et les moustiques adultes dans les foyers épidémiques, étant donné l'absence d'un vaccin protecteur chez l'homme.

Bien que des vaccins anti VWN ont été approuvés chez les équins, plusieurs essais de vaccins humains demeurent dans les phases précliniques comme les vaccins à ADN où l'antigène de structure (prM/M-E) est exprimé de support plasmidique [72].

La prévention non spécifique repose essentiellement sur la lutte anti-vectorielle, les mesures de protection individuelle qui limiteront les piqûres d'insectes en évitant toute activité en plein air inutile notamment pour les sujets à risque ainsi que la surveillance entomologique et humaine.

En Tunisie, l'Observatoire National des Maladies Nouvelles et Emergentes (ONMNE) a mis un dispositif de surveillance intégrée du VWN depuis 2012, à l'instar des programmes développés à l'échelle mondiale. Le programme vise à détecter de façon précoce la circulation virale pour instaurer les mesures appropriées d'information et de prévention. Il est axé sur un volet de surveillance passive des cas humains et vétérinaires mais aussi une surveillance active via des volailles sentinelles et les vecteurs adultes [73].



## CONCLUSION

L'infection par le virus West Nile est une maladie aux multiples facettes, tant épidémiologiques que cliniques, qui a suscité un intérêt croissant depuis la fin du siècle dernier, aussi bien à l'échelle mondiale que dans notre pays. Ce dernier est confronté à des enjeux spécifiques liés à divers facteurs environnementaux, tels que l'urbanisation, le réchauffement climatique et le relâchement des efforts des instances publiques.

Son contrôle nécessite un renforcement de la vigilance en santé publique, dans le cadre d'une approche « One Health » intégrant le diagnostic et la recherche scientifique.

En l'absence de traitement antiviral efficace, une collaboration multisectorielle est indispensable, associant la surveillance de la santé humaine et animale, ainsi que le développement des capacités en matière de diagnostic au laboratoire. Ces éléments sont essentiels pour élaborer des stratégies efficaces de prévention et de contrôle de l'infection par le WNV, ainsi que d'autres arboviroses émergentes.

## RÉFÉRENCES

- Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A Neurotropic Virus Isolated from the Blood of a Native of Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine*. 1940;51-20(4):471-492.
- Ciota AT, Kramer LD. Vector-virus interactions and transmission dynamics of West Nile virus. *Viruses*. 2013 Dec 9;5(12):3021-47. doi: 10.3390/v5123021.
- Lu L, Zhang F, Oude Munnink BB, Munger E, Sikkema RS, Pappa S, Tsioka K, et al. West Nile virus spread in Europe: Phylogeographic pattern analysis and key drivers. *PLoS Pathog*. 2024 Jan 25;20(1):e1011880.
- Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clin Lab Med*. 2010 ;30(1):47-65. doi: 10.1016/j.cll.2009.10.006.
- Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, Shope RE, Porterfield JS, Westaway EG, Brandt WE. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol*. 1989 ;70 ( Pt 1):37-43. doi: 10.1099/0022-1317-70-1-37.
- Castle E, Nowak T, Leidner U, Wengler G, Wengler G. Sequence analysis of the viral core protein and the membrane-associated proteins V1 and NV2 of the flavivirus West Nile virus and of the genome sequence for these proteins. *Virology*. 1985 ;145(2):227-36. doi: 10.1016/0042-6822(85)90156-4.
- Chu JJ, Ng ML. Interaction of West Nile virus with alpha v beta 3 integrin mediates virus entry into cells. *J Biol Chem*. 2004;279(52):54533-41. doi: 10.1074/jbc.M410208200. Epub 2004 Oct 7.
- Wilson JR, de Sessions PF, Leon MA, Scholle F. West Nile virus nonstructural protein 1 inhibits TLR3 signal transduction. *J Virol*. 2008;82(17):8262-71. doi: 10.1128/JVI.00226-08. Epub 2008 Jun 18.
- Laurent-Rolle M, Boer EF, Lubick KJ, Wolfenbarger JB, Carmody AB, Rockx B, et al. The NS5 protein of the virulent West Nile virus NY99 strain is a potent antagonist of type I interferon-mediated JAK-STAT signaling. *J Virol*. 2010 ;84(7):3503-15. doi: 10.1128/JVI.01161-09. Epub 2010 Jan 27.
- Acharya D, Bai F. An Overview of Current Approaches Toward the Treatment and Prevention of West Nile Virus Infection. *Methods Mol Biol*. 2016;1435:249-91. doi: 10.1007/978-1-4939-3670-0\_19.
- Zhang Y, Kaufmann B, Chipman PR, Kuhn RJ, Rossmann MG. Structure of immature West Nile virus. *J Virol*. 2007;81(11):6141-5. doi: 10.1128/JVI.00037-07. Epub 2007 Mar 21.
- Mason PW, Shustov AV, Frolov I. Production and characterization of vaccines based on flaviviruses defective in replication. *Virology*. 2006 ;351(2):432-43. doi: 10.1016/j.virol.2006.04.003. Epub 2006 May 18.
- Frasca F, Sorrentino L, Fracella M, D'Auria A, Coratti E, Maddaloni L, et al. An Update on the Entomology, Virology, Pathogenesis, and Epidemiology Status of West Nile and Dengue Viruses in Europe (2018-2023). *Trop Med Infect Dis*. 2024 Jul 20;9(7):166. doi: 10.3390/tropicalmed9070166.
- Suthar MS, Diamond MS, Gale M Jr. West Nile virus infection and immunity. *Nat Rev Microbiol*. 2013 ;11(2):115-28. doi: 10.1038/nrmicro2950.
- Saiz JC, Martín-Acebes MA, Blázquez AB, Escribano-Romero E, Poderoso T, Jiménez de Oya N. Pathogenicity and virulence of West Nile virus revisited eight decades after its first isolation. *Virulence*. 2021;12(1):1145-1173. doi: 10.1080/21505594.2021.1908740.
- Savage HM, Aggarwal D, Apperson CS, Katholi CR, Gordon E, Hassan HK, et al. Host choice and West Nile virus infection rates in blood-fed mosquitoes, including members of the *Culex pipiens* complex, from Memphis and Shelby County, Tennessee, 2002-2003. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007 ;7(3):365-86. doi: 10.1089/vbz.2006.0602.
- Thiemann TC, Lemenager DA, Kluh S, Carroll BD, Lothrop HD, Reisen WK. Spatial variation in host feeding patterns of *Culex tarsalis* and the *Culex pipiens* complex (Diptera: Culicidae) in California. *J Med Entomol*. 2012;49(4):903-16. doi: 10.1603/me11272.
- Wasfi F, Dachraoui K, Cherni S, Bosworth A, Barhoumi W, Dowall S et al. West Nile virus in Tunisia, 2014: First isolation from mosquitoes. *Acta Trop*. 2016 ;159:106-10. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.03.037. Epub 2016 Mar 31.
- M'ghirbi Y, Mousson L, Moutailler S, Lecollinet S, Amaral R, Beck C et al. West Nile, Sindbis and Usutu Viruses: Evidence of Circulation in Mosquitoes and Horses in Tunisia. *Pathogens*. 2023 Feb 21;12(3):360. doi: 10.3390/pathogens12030360.
- Fontenille D. Etude des circuits de vection d'arbovirus, à Madagascar [Arbovirus transmission cycles in Madagascar]. *Arch Inst Pasteur Madagascar*. 1989;55(1):1-317.
- Lwande OW, Venter M, Lutomiah J, Michuki G, Rumberia C, Gakuya F et al. Whole genome phylogenetic investigation of a West Nile virus strain isolated from a tick sampled from livestock in north eastern Kenya. *Parasit Vectors*. 2014 Nov 28;7:542. doi: 10.1186/s13071-014-0542-2.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Investigations of West Nile virus infections in recipients of organ transplantation and blood transfusion. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Sep 20;51(37):833-6.
- O'Leary DR, Kuhn S, Kniss KL, Hinckley AF, Rasmussen SA, Pape WJ et al. Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):e537-45. doi: 10.1542/peds.2005-2024.
- Fall G, Di Paola N, Faye M, Dia M, Freire CCM, Loucoubar C et al. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 8;11(11):e0006078. doi: 10.1371/journal.pntd.0006078.
- Castillo-Olivares J, Wood J. West Nile virus infection of horses. *Vet Res*. 2004 Jul-Aug;35(4):467-83. doi: 10.1051/vetres:2004022. PMID: 15236677.
- Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis*. 2002 Sep;2(9):519-29. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00368-7. PMID: 12206968.
- Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, Huang A, Rosenberg A, Greenberg A, Sherman M, Wong S, Layton M; 1999 West Nile Outbreak Response Working Group. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med*. 2001 Jun 14;344(24):1807-14. doi: 10.1056/NEJM200106143442401. PMID: 11407341.
- [https://www.cdc.gov/west-nile-virus/data-maps/historic-data.html#cdc\\_data\\_surveillance\\_section\\_2-explore-human-data-](https://www.cdc.gov/west-nile-virus/data-maps/historic-data.html#cdc_data_surveillance_section_2-explore-human-data-)



- for-1999-2024
29. Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. *Lancet Neurol.* 2007 Feb;6(2):171-81. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70030-3. PMID: 17239804.
  30. Huang YJ, Higgs S, Horne KM, Vanlandingham DL. Flavivirus-mosquito interactions. *Viruses.* 2014;6(11):4703-30.
  31. Nabli B, Chippaux-Hyppolite C, Chippaux A, Tamalet J. Enquête sérologique en Tunisie sur les arbovirus [Serological study of arboviruses in Tunisia]. *Bull World Health Organ.* 1970;42(2):297-303. PMID: 5310141; PMCID: PMC2427449.
  32. Chastel C., Rogues G. & Beaucournu Saguez F. 1977. Enquête séroépidémique mixte arbovirus arénavirus chez les petits mammifères de Tunisie. *Bull Soc Pathol Exot Filiales,* 70 (5), 471-479.
  33. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;951:117-26. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb02690.x. PMID: 11797769.
  34. Monastiri A, Mechri B, Vázquez-González A, Ar Gouilh M, Chakroun M, Loussiaief C, Mastouri M, Dimassi N, Boughzala L, Aouni M, Serra-Cobo J. A four-year survey (2011-2014) of West Nile virus infection in humans, mosquitoes and birds, including the 2012 meningoencephalitis outbreak in Tunisia. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):28.
  35. Fares W, Gdoura M, Dhrif H, et al. Genetic characterization of West Nile Virus strains during neuroinvasives infection outbreak in Tunisia, 2018. *Transbound Emerg Dis.* 2021; 68: 2414–2421.
  36. Bahri O, Dhifallah I, Ben Alaya-Bouafif N, Fekih H, Gargouri J, Triki H. Étude séroépidémiologique de la circulation du virus West Nile chez l'Homme en Tunisie [Sero-epidemiological study of West Nile virus circulation in human in Tunisia]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011;104(4):272-6.
  37. Ben Hassine, T., De Massis, F., Calistri, P., Savini, G., BelHaj Mohamed, B., Ranen, A., Di Gennaro, A., Sghaier, S. and Hammami, S. (2014), First Detection of Co-circulation of West Nile and Usutu Viruses in Equids in the South-west of Tunisia. *Transbound Emerg Dis,* 61: 385-389.
  38. Hassine TB, Amdouni J, Monaco F, Savini G, Sghaier S, Selimen IB, Chandoul W, Hamida KB, Hammami S. Emerging vector-borne diseases in dromedaries in Tunisia: West Nile, bluetongue, epizootic haemorrhagic disease and Rift Valley fever. *Onderstepoort J Vet Res.* 2017 Mar;84(1):e1-e3. doi: 10.4102/ojvr.v84i1.1316. PMID: 28397519; PMCID: PMC6238681.
  39. <https://wnv-monthly.ecdc.europa.eu/>
  40. Muzumdar S, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in adults. *Clin Dermatol.* 2019 Mar-Apr;37(2):109-118. doi: 10.1016/j.jcdermatol.2018.12.004. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30981291.
  41. Taylor, R.M. Work T. H.,Hurlbut H. S., Rizk F. A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am. J. Trop. Med.* 1956. 5: 579–620.
  42. Sejvar JJ. West nile virus: an historical overview. *Ochsner J.* 2003;5(3):6-10.
  43. Tyler KL. West Nile virus encephalitis in America. *N Engl J Med.* 2001 Jun 14;344(24):1858-9.
  44. Hughes JM, Wilson ME, Sejvar JJ. The Long-Term Outcomes of Human West Nile Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2007;44:1617–24.
  45. Watson J.T., Pertel P.E., Jones R.C., Siston A.M., Paul W.S., Austin C.C., Gerber S.I. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. *Ann. Intern. Med.* 2004;141:360–365.
  46. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtain E, Itzhaki A, Mishal J, Siegman-Igra Y, Kitzes R, Pick N, Landau Z, Wolf D, Bin H, Mendelson E, Pitlik SD, Weinberger M. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(4):675-8.
  47. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerging Infect. Dis.* 11(7), 1021–1027 (2005).
  48. Ahmed S, Libman R, Wesson K, Ahmed F, Einberg K. Guillain–Barré syndrome: an unusual presentation of West Nile virus infection. *Neurology* 55(1), 144–146 (2000).
  49. Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses.* 2014 Feb;6(2):606-23.[21] Davis L.E., DeBiasi R., Goade D.E., Haaland K.Y., Harrington J.A., Harnar J.B., Pergam S.A., King M.K., DeMasters B.K., Tyler K.L. West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann. Neurol.* 2006;60:286–300.
  50. Nolan MS, Podoll AS, Hause AM, Akers KM, Finkel KW, Murray KO. Prevalence of chronic kidney disease and progression of disease over time among patients enrolled in the Houston West Nile virus cohort. *PLoS ONE* 7(7), e40374 (2012)
  51. Diamond M.S., Shrestha B., Marri A., Mahan D., Engle M. B cells and antibody play critical roles in the immediate defense of disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *J. Virol.* 2003;77:2578–86.
  52. Mbonde AA, Gritsch D, Harahsheh EY, Kasule SN, Hasan S, Parsons AM, Zhang N, Butterfield R, Shiue H, Norville KA, Reynolds JL, Vikram HR, Chong B, Grill MF. Neuroinvasive West Nile Virus Infection in Immunosuppressed and Immunocompetent Adults. *JAMA Netw Open.* 2024 Mar 4;7(3):e244294.
  53. Robertson HJ, Sejvar JJ. The need for a West Nile virus MRI registry. *AJR Am J Neuroradiol.* 2003 Oct;24(9):1741-2. PMID: 14561595; PMCID: PMC7976293
  54. Ostlund EN, Andresen JE, Andresen M. West Nile encephalitis. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2000 Dec;16(3):427-41.
  55. Benjelloun, A., El Harrak, M. and Belkadi, B. (2016), West Nile Disease Epidemiology in North-West Africa: Bibliographical Review. *Transbound Emerg Dis,* 63: e153-e159.
  56. Diamond M.S., Shrestha B., Marri A., Mahan D., Engle M. B cells and antibody play critical roles in the immediate defense of disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *J. Virol.* 2003;77:2578–86.
  57. <https://www.cdc.gov/west-nile-virus/hcp/diagnosis-testing/index.html> Consulté le 15-09-2025
  58. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med.* 2002 Aug 6;137(3):173-9.
  59. Simonin Y. Circulation of West Nile Virus and Usutu Virus in Europe: Overview and Challenges. *Viruses.* 2024 Apr 12;16(4):599
  60. Girl P, Euringer K, Coroian M, Mihalca AD, Borde JP, Dobler G. Comparison of Five Serological Methods for the Detection of West Nile Virus Antibodies. *Viruses.* 2024 May 15;16(5):788.
  61. [https://www.cdc.gov/west-nilevirus/media/pdfs/West\\_Nile\\_Virus\\_Diagnostic\\_Algorithm\\_Print-Only.pdf](https://www.cdc.gov/west-nilevirus/media/pdfs/West_Nile_Virus_Diagnostic_Algorithm_Print-Only.pdf) Consulté le 15-09-2025
  62. Pelz JO, Mühlberg C, Friedrich I, Weidhase L, Zimmermann S, Maier M, Pietsch C. A Specific Pattern of Routine Cerebrospinal Fluid Parameters Might Help to Identify Cases of West Nile Virus Neuroinvasive Disease. *Viruses.* 2024 Feb 22;16(3):341.
  63. Cvjetković IH, Radovanov J, Kovačević G, Turkulov V, Patić A. Diagnostic value of urine qRT-PCR for the diagnosis of West Nile virus neuroinvasive disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2023 Sep;107(1):115920.
  64. Gdoura M, Fares W, Bougatef S, Inoubli A, Touzi H, Hogga N, et al. The value of West Nile virus RNA detection by real-time RT-PCR in urine samples from patients with neuroinvasive forms. *Arch Microbiol.* 2022 Apr 3;204(5):238.
  65. Khedhiri M, Chaouch M, Ayouni K, Chouikha A, Gdoura M, Touzi H, et al. Development and evaluation of an easy to use real-time reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification assay for clinical diagnosis of West Nile virus. *Journal of Clinical Virology.* 2024;170:105633.
  66. Varghese J, De Silva I, Millar DS. Latest Advances in Arbovirus Diagnostics. *Microorganisms.* 2023 Apr 28;11(5):1159.
  67. Chan-Tack KM, Forrest G. Failure of interferon alpha-2b in a patient with West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(11-12):944-6.
  68. Lewis M, Amsden JR. Successful treatment of West Nile virus infection after approximately 3 weeks into the disease course. *Pharmacotherapy.* 2007 Mar;27(3):455-8.



69. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00927953?intr=%20MGAWN1&rank=2> Consulté le 10-09-2025
70. Tang H, Liu Y, Ren R, Liu Y, He Y, Qi Z, et al. Identification of clinical candidates against West Nile virus by activity screening in vitro and effect evaluation in vivo. *Journal of Medical Virology* 2022;94:4918–25.
71. Nevers Q, Ruiz I, Ahnou N, Donati F, Brillet R, Softic L, Chazal M, Jouvenet N, Fourati S, Baudesson C, Bruscella P, Gelin M, Guichou JF, Pawlotsky JM, Ahmed-Belkacem A. Characterization of the Anti-Hepatitis C Virus Activity of New Nonpeptidic Small-Molecule Cyclophilin Inhibitors with the Potential for Broad Anti-Flaviviridae Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jun 26;62(7):e00126-18.
72. Davis BS, Chang GJ, Cropp B, Roehrig JT, Martin DA, Mitchell CJ, Bowen R, Bunning ML. West Nile virus recombinant DNA vaccine protects mouse and horse from virus challenge and expresses in vitro a noninfectious recombinant antigen that can be used in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Virol*. 2001 May;75(9):4040-7. doi: 10.1128/JVI.75.9.4040-4047.2001. PMID: 11287553; PMCID: PMC114149.
73. Davis BS, Chang GJ, Cropp B, Roehrig JT, Martin DA, Mitchell CJ, Bowen R, Bunning ML. West Nile virus recombinant DNA vaccine protects mouse and horse from virus challenge and expresses in vitro a noninfectious recombinant antigen that can be used in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Virol*. 2001 May;75(9):4040-7. doi: 10.1128/JVI.75.9.4040-4047.2001. PMID: 11287553; PMCID: PMC114149.



## MultNAT® System

# Molecular Diagnostic PCR System



## PRODUCT FEATURES

### Point-of-Care Testing

#### MultNAT Molecular Diagnostic PCR System



Multiplex



High Throughput



Fast



Accurate



Simple



Safety



Ambient Transportation