



ÉPIDÉMIOLOGIE ET EFFETS DE
L'INFECTION PAR LE VIRUS DU NIL
OCCIDENTAL SUR LA SANTÉ HUMAINE

MISE À JOUR 2004

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC



information



formation



recherche



coopération
internationale

ÉPIDÉMIOLOGIE ET EFFETS DE
L'INFECTION PAR LE VIRUS DU NIL
OCCIDENTAL SUR LA SANTÉ HUMAINE

MISE À JOUR 2004

DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES,
ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

MAI 2005

AUTEURS

Philippe Koné, DMV, M. Sc.
Direction de santé publique de la Montérégie

Louise Lambert, M.D., M. Sc., médecin-conseil
Direction de santé publique de la Montérégie et
Institut national de santé publique du Québec

François Milord, M.D., M. Sc., FRCP, médecin-conseil
Direction de santé publique de la Montérégie et
Institut national de santé publique du Québec

SECRÉTARIAT

Monique Lévesque
Direction de santé publique de la Montérégie

Andrée Fortier
Institut national de santé publique du Québec

La réalisation de ce rapport a été rendue possible grâce à la contribution financière du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : <http://www.inspq.qc.ca>. Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE :
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))
COTE : INSPQ-2005-050

DÉPÔT LÉGAL – 3^{er} TRIMESTRE 2005
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-45166-X (PDF)
ISBN 2-550-45165-1 (VERSION IMPRIMÉE)
©Institut national de santé publique du Québec (2005)

AVANT-PROPOS

L'arrivée du virus du Nil occidental (VNO) au Québec en 2002 a fait surgir un nouveau défi aux autorités et aux scientifiques de la santé publique. Il s'agissait alors de mieux cerner les répercussions qu'aurait le virus sur la population du Québec au cours des années et de mieux comprendre, choisir et évaluer les moyens de protection et de prévention qui devaient être mis en place. Il en était de même des impacts environnementaux et sociaux des interventions mises de l'avant. Tout cela devait se faire dans un contexte d'une maladie émergente, nécessitant des interventions particulières, plusieurs d'un genre nouveau.

Très engagé depuis l'introduction de ce virus en Amérique du Nord, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a constamment assuré son soutien, sur le plan scientifique, au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) et aux directions de santé publique en réalisant plusieurs mandats d'expertise, de services spécialisés de laboratoire, de recherche, de formation et de développement d'outils d'intervention, de surveillance et d'information.

En raison de l'évolution constante des connaissances au regard du VNO et de la nécessité d'être renseigné sur les derniers développements en matière d'épidémiologie et d'effets sur la santé causés par l'infection, le présent document a été produit. Il s'agit du troisième d'une série puisque une première édition a été publiée en 2002 et une mise à jour a été éditée en 2003.



Marc Dionne
Directeur scientifique
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	V
LISTE DES FIGURES	V
1 INTRODUCTION	1
2 ULTRASTRUCTURE ET RÉPLICATION DU VIRUS DU NIL OCCIDENTAL	3
3 VECTEUR.....	5
3.1 MOUSTIQUES.....	5
3.2 AUTRES VECTEURS	6
4 RÉSERVOIRS ET HÔTES	9
4.1 AVIAIRE	9
4.2 AUTRES ESPÈCES ANIMALES	10
5 EFFETS SUR LA SANTÉ HUMAINE.....	11
5.1 PATHOGÉNIE DES FLAVIVIRUS	11
5.2 ÉTUDE DE SÉROPRÉVALENCE HUMAINE	12
5.3 ASPECTS MÉDICAUX ET CLINIQUES	12
5.3.1 Fièvre du Nil.....	12
5.3.2 Maladie ou infection neuro-invasive	13
5.3.3 Atteinte ophtalmique	14
5.3.4 Autres atteintes	15
5.3.5 Séquelles à long terme et létalité	15
5.3.6 Conditions médicales sous-jacentes.....	16
5.3.7 Grossesse et VNO.....	16
5.3.8 Pédiatrie et VNO.....	16
5.3.9 Transplantation et transfusion sanguine	17
6 DIAGNOSTIC	19
6.1 ANIMAL.....	19
6.2 HUMAIN	19
7 VACCIN ET TRAITEMENT.....	21
8 SITUATION DU VNO AILLEURS DANS LE MONDE EN 2003 ET EN 2004.....	23
8.1 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉCLOSION HUMAINE	23
8.2 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉPIZOOTIE.....	23
9 SITUATION AUX ÉTATS-UNIS EN 2003 ET EN 2004.....	25
9.1 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉCLOSION HUMAINE	25
9.2 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉPIZOOTIE	29

10 SITUATION AU CANADA EN 2003 ET 2004	31
10.1 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉCLOSION HUMAINE	31
10.2 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉPIZOOTIE	32
10.3 SITUATION DU VNO AU QUÉBEC.....	33
11 INDICATEURS DE TRANSMISSION ACTIVE CHEZ L'HUMAIN	37
11.1 INDICATEURS ENTOMOLOGIQUES	37
11.2 FACTEURS SOCIAUX ET ENVIRONNEMENTAUX	37
12 CONCLUSION	39
BIBLIOGRAPHIE.....	41
ANNEXE 1.....	51
ANNEXE 2.....	55
ANNEXE 3.....	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Cas de VNO chez les enfants aux États-Unis en 2002.....	16
Tableau 2 :	Nombre de cas (et de décès) d'infection à VNO selon la zone géographique, États-Unis, 1999-2004	27
Tableau 3 :	Distribution des humains, chevaux, oiseaux et groupes de moustiques positifs pour le VNO, provinces et territoires du Canada, 2003	31

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Ultrastructure du virus du Nil occidental.....	3
Figure 2 :	Schéma des tests virologiques et sérologiques à utiliser lors d'une encéphalite à VNO	20
Figure 3 :	Incidence des déclarations d'infection à VNO selon le syndrome clinique, États-Unis, 1999-2004	26
Figure 4 :	Incidence des déclarations d'infection à VNO selon la zone géographique, États-Unis, 1999-2004.	27
Figure 5 :	Incidence des déclarations d'infection sévère à VNO selon la zone géographique, États-Unis, 1999-2004.....	28
Figure 6 :	Mortalité due à l'infection à VNO selon la zone géographique, États-Unis, 1999-2004	28
Figure 7 :	Incidence des déclarations d'infection sévère à VNO selon la zone géographique, Canada, 1999-2004.....	32
Figure 8 :	Évolution des cas confirmés positifs au VNO chez les oiseaux, les moustiques, les chevaux et les humains dans la province de Québec durant l'été 2003.....	35

1 INTRODUCTION

Pour une troisième année consécutive, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) de lui fournir une recension des écrits sur l'épidémiologie du virus du Nil occidental (VNO) et ses effets sur la santé humaine en Amérique du Nord. Les connaissances sur le VNO ont progressé vertigineusement au cours de ces dernières années. De nouveaux modes de transmission et de nouveaux syndromes ont été découverts, ce qui permet de mieux comprendre l'épidémiologie et le tableau clinique du VNO et d'apporter une meilleure assistance aux malades. Face à la difficulté de trouver des traitements et des vaccins appropriés, les décideurs ont basé leur stratégie de prévention sur les changements de comportements des populations et la lutte antivectorielle.

Ce document se propose de rassembler les dernières informations issues de la recension des articles scientifiques publiés en tenant compte des aspects complexes du VNO. Cette mise à jour est complémentaire au rapport publié en 2003. De manière générale, les données mentionnées précédemment (en 2002 et en 2003) ne sont pas reprises dans le présent document. Cependant, des articles écrits avant 2003 ont été cités pour enrichir la compréhension de nouvelles informations présentées dans ce rapport.

Le présent document décrit la structure du virus et son mode de répllication dans l'organisme. Les nouvelles réflexions sur le mode d'infection des corvidés et le rôle des tiques dans la dissémination du VNO sont rapportées. Les dernières données sur les modes de transmission, sur les syndromes cliniques humains et sur la situation épidémiologique en Amérique où le virus a atteint la côte ouest et ailleurs dans le monde, sont présentées.

2 ULTRASTRUCTURE ET RÉPLICATION DU VIRUS DU NIL OCCIDENTAL

Le virus du Nil occidental (VNO) consiste en une particule sphérique d'environ 50 nm de diamètre contenant, de l'intérieur vers l'extérieur, de l'ARN viral entouré de protéines (C) (la nucléocapside) et une enveloppe (E) sur laquelle sont fixées des protéines membranaires (M) dérivées de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte (Campbell *et al.*, 2003; Monath *et al.*, 2001; Mukhopadhyay *et al.*, 2003). La surface externe du virus est d'aspect rugueux.

L'ARN viral est constitué d'un seul brin à polarité positive (figure 1). Le génome contient approximativement 11 000 nucléotides avec une partie codant pour les trois protéines structurales (capside, membrane, enveloppe) suivi par une autre partie codant pour sept protéines non structurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5). Le rôle de cet ARN est important dans la réplication du virus, la maturation du virion et la synthèse de nouvelles protéines et enzymes virales (Campbell *et al.*, 2003; Monath *et al.*, 2001).

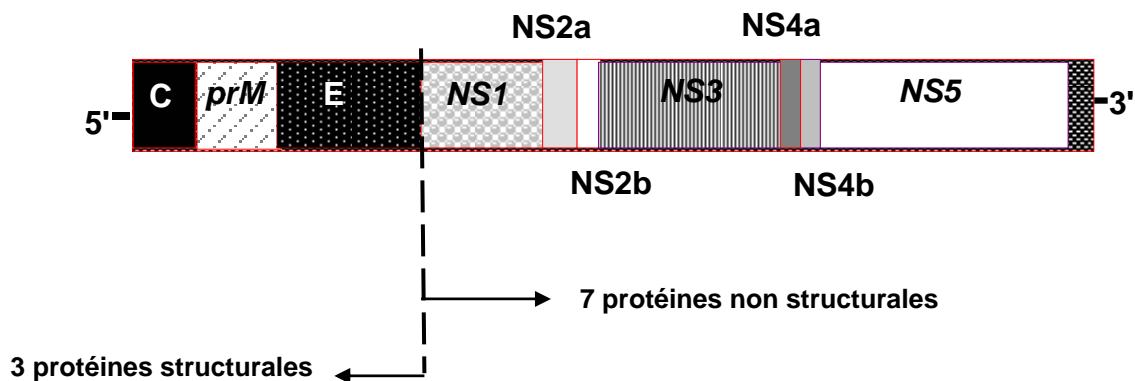


Figure 1 : Ultrastructure du virus du Nil occidental

Source : Roehrig, 2003

La protéine C de la capsid est le premier polypeptide synthétisé par le nouveau virus. Elle protège le génome du virus. La protéine M joue un rôle dans le contrôle de la fusion du virus. Quant à l'enveloppe virale E, elle est responsable de la plupart des propriétés biologiques du virus telles que l'attachement aux cellules (par des récepteurs à sa surface) qui est important pour le choix des hôtes et le tropisme tissulaire, l'hémagglutination des érythrocytes (test de diagnostic), l'induction des anticorps neutralisants et l'induction de la réponse immunitaire protectrice (Guzman et Kouri, 2002; Campbell *et al.*, 2003; Monath *et al.*, 2001).

La réplication virale se passe dans le cytoplasme de la cellule hôte en étroite association avec le réticulum endoplasmique. Le VNO infectieux s'attache aux cellules susceptibles (monocytes, macrophages, neurones, etc.), puis pénètre dans celles-ci par fusion avec la membrane cytoplasmique de la cellule hôte soit par le dépôt de la nucléocapside dans le cytoplasme ou la formation d'une vésicule (endosome) par l'invagination de la membrane cytoplasmique. Il y a réplication de l'ARN viral et synthèse des protéines en plusieurs copies par l'utilisation des mécanismes de réplication de la cellule hôte, assemblage de la nucléocapside et libération des virus immatures de la cellule infectée par exocytose (Gollins et Porterfield, 1985). Le virus a un neurotropisme marqué (Burke *et al.*, 2004).

3 VECTEUR

3.1 MOUSTIQUES

Les moustiques appartenant au complexe d'espèces *Culex (Cx) pipiens* (comprenant au moins deux espèces *Cx pipiens* et *Cx quinquefasciatus*) sont considérés parmi les principaux vecteurs du VNO en Amérique du Nord. Aussi, ces moustiques sont communs en milieu urbain et leur pic d'abondance correspond à des flambées de maladies chez les humains. Leur compétence vectorielle a été démontrée au laboratoire et les populations du complexe *Cx pipiens* sont régulièrement infectées par le virus. L'analyse des repas sanguins révèle que ces moustiques piquent principalement les oiseaux et occasionnellement d'autres mammifères dont les humains, suggérant ainsi qu'ils pourraient aussi être des vecteurs passerelles (Fonseca *et al.*, 2004).

Malgré le fait que les moustiques du complexe *Cx pipiens* résident dans le même environnement géographique et apparaissent virtuellement identiques, les marqueurs génétiques indiquent que plus de 40 % de ces moustiques aux États-Unis sont des hybrides (Fonseca *et al.*, 2004). Les hybrides sont le croisement naturel de deux espèces qui donnent à leur tour des individus féconds. Plusieurs hypothèses ont été avancées par les auteurs pour expliquer l'origine de la présence de ces hybrides. Premièrement, des populations séparées de *Cx pipiens* (ornithophile, avec diapause, anautogénie) et de *Cx molestus* (anthropophage, pas de diapause, autogénie) de l'Europe introduites aux États-Unis y ont hybridé, et deuxièmement une proportion d'hybrides du sud de l'Europe introduites en Amérique du Nord ont survécu aux rigueurs de l'hiver.

Des auteurs pensent que la combinaison de la présence de ces hybrides dans un milieu climatique favorable pour leur développement (température et pluviométrie), une population d'oiseaux migrateurs et résidents susceptibles et une grande concentration humaine urbaine pourraient avoir créé les conditions de l'épidémie de VNO observée en Amérique du Nord (Fonseca *et al.*, 2004; Couzin, 2004).

Une étude d'Apperson *et al.* (2004) sur l'analyse des repas sanguins de 1 735 moustiques aux États-Unis (New York, New Jersey, Tennessee) montrent que les *Aedes*, les *Anopheles* et les *Ochlerotatus* se nourrissent principalement sur les mammifères alors que les espèces du complexe *Cx pipiens* se nourrissent sur les oiseaux et sur les mammifères (*Cx pipiens* et *Cx restuans* sont davantage ornithophiles alors que *Cx salinarius* est plus mammalophile). Trois espèces d'oiseaux parmi les plus abondantes (cardinal rouge, moqueur polyglotte, merle d'Amérique) représentent 60 % des repas de sang identifiés sur *Cx pipiens*, *Cx restuans*, *Cx salinarius* et *Culiseta (Cs) melanura*. Certaines espèces d'oiseaux sont préférentiellement piquées à cause de certains facteurs physiologiques, comportementaux ou écologiques qui leur permettent d'être plus attrayantes que d'autres. Il est intéressant de noter que les repas de sang pris sur les corvidés sont rares même s'ils sont très abondants dans certains sites de collecte des moustiques.

De plus, une étude conduite pour l'encéphalite équine de l'Est en Alabama a montré que les corneilles d'Amérique étaient sous-représentées dans l'analyse des repas sanguins des moustiques ornithophiles quand on compare leur abondance relative par rapport à d'autres oiseaux observés dans ce site (Hassan *et al.*, 2003). En considérant l'étude de Komar *et al.* (2003b) sur la transmission par contact du VNO entre les corvidés, l'instinct grégaire et le régime omnivore observés (notamment chez les corneilles),

Apperson *et al.* (2004) suggèrent qu'il est important de se demander si la mortalité élevée des corneilles lors de l'épizootie de VNO est due à la transmission par piqûre d'insectes ou par contact direct entre individus chez cette espèce.

Reiskind et Wilson (2004) ont démontré expérimentalement que les femelles de *Cx restuans* prêtes à pondre des œufs, sont attirées par des habitats contenant des nutriments (plantes en décomposition ou autres substances contenant de la matière organique) pour le développement et la survie de leurs larves. De plus, ces moustiques préfèrent pondre dans des contenants qui contiennent d'autres larves en faible quantité et qui n'entreront pas en compétition avec les leurs.

Goddard *et al.* (2002) ont testé la compétence vectorielle en laboratoire de 10 espèces de moustiques capturées en Californie. Après sept jours d'incubation suite à un repas sanguin (sang infecté par le VNO), *Cx tarsalis* s'est avéré être le plus efficace avec 60 % des moustiques testés positifs. Considérant son rôle central dans la transmission des arboviroses chez les hôtes aviaires et sa compétence vectorielle, *Cx tarsalis* avait le plus haut potentiel de transmission parmi les espèces de moustiques étudiées. À notre connaissance, aucune étude canadienne ne parle de son rôle dans la transmission du VNO. Ce moustique est suspecté être l'un des principaux vecteurs du VNO dans l'Ouest canadien et américain. *Culex tarsalis* est aussi connu pour être le vecteur principal de transmission du virus de l'encéphalite de Saint-Louis et de l'encéphalite équine de l'Ouest dans l'ouest des États-Unis.

Goddard *et al.* (2003) ont montré expérimentalement que la transmission verticale était possible pour *Cx tarsalis* et *Cx pipiens quinquefasciatus*. Les titres moyens de virus détectés dans les broyats étaient respectivement de $10^{4.7}$ PFU/ml et $10^{5.7}$ PFU/ml pour *Cx tarsalis* et *Cx pipiens quinquefasciatus*. Ces titres sont considérés comme faibles pour provoquer une infection. Komar *et al.* (2003b) ont proposé une courbe standard d'infectiosité (pouvoir infectant) de *Cx pipiens* en fonction de la virémie. Cette courbe montre que pour une virémie faible de 10^5 , l'infectiosité est de 0,02 et pour une virémie élevée de 10^{12} , l'infectiosité est de 0,72. Il reste néanmoins à déterminer si ces moustiques infectés verticalement peuvent transmettre le VNO par piqûre sans avoir pris, au préalable, de repas sanguin sur des oiseaux infectés. Ce mécanisme de transmission pourrait augmenter la transmission horizontale pendant les mois chauds et permettre la persistance du virus pendant l'hiver.

3.2 AUTRES VECTEURS

Dans le but de savoir si les tiques résidentes aux États-Unis pouvaient jouer un rôle dans la transmission locale du VNO, Lawrie *et al.* (2004) ont testé la compétence vectorielle d'une tique dure (*Ixodes ricinus* : un des vecteurs de la maladie de Lyme en Europe) et d'une tique molle (*Ornithodoros moubata*). Leur étude a démontré que *I. ricinus* et *O. moubata* peuvent être infectés par le VNO après un repas sanguin sur un hôte virémique. Trente jours après l'engorgement, il n'y a plus aucune évidence de l'infection chez *I. ricinus*. Cela suggère que la virémie est non détectable avec le temps chez les nymphes de cette espèce de tiques et donc qu'*I. ricinus* n'est probablement pas un vecteur compétent. Par contre, *O. moubata* maintient l'infection pendant au moins 132 jours (durée de l'expérimentation) et le VNO persiste en passant d'un stade à un autre (*i. e.* : de la nymphe à la tique adulte). De plus, les auteurs ont observé qu'il y avait transmission non systémique (pas par la voie sanguine) du VNO entre *O. moubata* infectés et non infectés, attachés au même site de fixation lors de repas sanguin sur un hôte non infecté. Plus de 22 % des tiques non infectées ont été positives par un

test de détection de l'ARN du VNO, cinq jours après le repas. Une cohorte de *O. moubata* ont été nourris sur 17 souris non infectées. Aucune des souris n'a développé de signes cliniques d'infection, mais un des cerveaux de souris testés s'est avéré positif au RT-PCR. Ces résultats montrent que le VNO peut persister un long moment chez des tiques et être transmis à un hôte vertébré. Selon les auteurs, les tiques sont clairement des vecteurs non efficaces comparé aux moustiques, mais la persistance du virus pendant un temps relativement long et la possibilité de le transmettre suggèrent qu'elles sont des réservoirs potentiels pour le VNO.

4 RÉSERVOIRS ET HÔTES

4.1 AVIAIRE

Les oiseaux ont été les plus affectés par l'expansion du VNO en Amérique du Nord. L'une des hypothèses retenues est que les oiseaux n'ont jamais été en contact au préalable avec le virus ou avec la souche spécifique responsable de l'épizootie (Hayes, 2001).

Plusieurs études de séroprévalence aviaire ont été effectuées en Amérique du Nord. Ainsi, en 1999, Komar *et al.* (2001b) ont prélevé 430 oiseaux de 18 espèces provenant de 4 ordres à Queens aux alentours de New York. Un tiers des oiseaux de tous âges prélevés (140) se sont avérés positifs à l'épreuve de neutralisation par réduction de plages (PRNT). Les espèces les plus infectées sont les oies domestiques (86 %), les poulets domestiques (63 %), les moineaux domestiques (60 %), les bernaches du Canada (29 %) et les pigeons biset (27 %). Les auteurs ont pensé que les moineaux domestiques pourraient être des réservoirs importants à cause de leur abondance, leur haut titre sérologique et leur compétence biologique.

A la fin de l'été 1999, Ludwig *et al.* (2002) ont constaté une forte mortalité des oiseaux en captivité dans le zoo du Bronx à New York. Une enquête sérologique est vite entreprise pour déterminer l'ampleur et l'étendue de cette épizootie. Parmi les 368 oiseaux de 124 espèces testées, 34 % (125) étaient positifs au PRNT. Des signes cliniques compatibles avec le VNO ont été trouvés chez 22 % (27 sur 125) des oiseaux testés avec un taux de mortalité de 70 % (19 sur 27). Pour avoir une idée du début de l'apparition de la maladie, les sérums récoltés auparavant auprès des animaux testés séropositifs au VNO et encore disponibles ont été analysés. Aucun de ces sérums ne s'est avéré positif suggérant que l'exposition au VNO était récente, ce qui confortait l'idée que le VNO soit entré aux États-Unis en 1999.

Pendant l'été 2000, Komar *et al.* (2001a) ont entrepris une enquête sérologique à Staten Island (New York). Les anticorps dirigés contre le VNO ont été détectés dans 59 (23 %) des 257 oiseaux résidents et dans aucun des 96 oiseaux migrateurs en début octobre. Les espèces les plus infectées étaient le cardinal rouge (69 %) et le pigeon biset (55 %). Cependant les moineaux domestiques (9 %) avaient une prévalence plus faible qu'attendue (vu les résultats obtenus à Queens en 1999). Les auteurs ont conclu que la concentration d'oiseaux séropositifs parmi les oiseaux résidents indique que plusieurs oiseaux survivent à l'infection et qu'ils jouent un rôle important dans le cycle de transmission oiseaux-moustiques.

Farfan-Ale *et al.* (2004) ont effectué une étude sérologique sur les oiseaux dans l'état du Yucatan au Mexique. Sur les 8 611 oiseaux testés, 21 se sont révélés positifs à un flavivirus par ELISA et 8 (résidents et migrants) des 21 avaient des anticorps anti-VNO.

En 2002, des enquêtes sérologiques avaient déjà montré l'extension de l'épizootie dans les Caraïbes notamment la Jamaïque et la République Dominicaine (Dupuis II *et al.*, 2003; Komar *et al.*, 2003a).

En Illinois aux États-Unis, 94 oiseaux sur 1 784 (5,3 %) étaient testés sérologiquement positifs (ELISA) en 2002 (Ringia *et al.*, 2004). Les oiseaux en captivité vivant en zone urbaine étaient plus infectés que les oiseaux vivant dans les sites naturels. Les corneilles d'Amérique étaient rarement positives, malgré le fait que la plupart des oiseaux récoltés lors de la surveillance étaient des corvidés. Les corneilles d'Amérique et les geais bleus mouraient fréquemment quatre à cinq jours après l'infection ce qui fait que la prévalence en anticorps n'a pu être corrélée avec l'impact du VNO sur la population de ces espèces d'oiseaux. Il n'a été observé aucune différence significative dans la proportion d'adultes et de juvéniles positifs au test ELISA.

4.2 AUTRES ESPÈCES ANIMALES

Les manifestations cliniques du VNO chez plusieurs vertébrés ne sont pas encore connues. Par contre, l'infection par le VNO a été montrée par la présence d'anticorps chez de nombreuses espèces de vertébrés sauvages incluant les loups, les ours, les crocodiles, les alligators et les chauves-souris dont la plupart sont des hôtes finaux (Steinman *et al.*, 2003; Miller *et al.*, 2003; Gould et Fikrig, 2004).

Quatre chiens et quatre chats ont été infectés expérimentalement par des moustiques infectés par le VNO afin d'évaluer s'ils pouvaient servir d'hôtes amplificateurs de la maladie (Austgen *et al.*, 2004). Chez les chiens, la virémie a été détectée au bout de 12 à 60 heures après l'infection. Aucun signe clinique n'était visible et le virus n'a pas été isolé dans la salive des chiens. La quantité de virus détectée dans le sang était faible et le virus n'était plus trouvé après cinq jours. Quant aux chats, la virémie s'est développée 12 à 36 heures après l'exposition aux moustiques infectés et un chat sur quatre a développé des signes neurologiques (que les auteurs ont jugé non relié à l'infection par le VNO) tandis que les trois autres étaient léthargiques et ont fait de la fièvre. La transmission orale a été expérimentée pour voir si les carnivores pouvaient être infectés par l'ingestion d'oiseaux ou de petits mammifères infectés par le VNO. Chez des chats infectés par l'ingestion de souris infectées par le VNO, la virémie a duré de 24 heures à 6 jours, mais les signes cliniques étaient aussi absents.

Les auteurs ont donc montré que la transmission orale par ingestion de proies infectées est efficace suggérant que la transmission du VNO par prédation ou par l'ingestion de charogne semble être une source appréciable de transmission du VNO entre mammifères et oiseaux. Cependant, la faible quantité de virus ($10^{1,6}$ - $10^{2,2}$ PFU/ml) observée dans le sang des chiens suggère qu'ils ne puissent pas servir d'hôtes amplificateurs. Par contre, les virémies observées chez les chats (10^3 - 10^4 PFU/ml) infectés par piqûre de moustique ou par ingestion de proies infectées suggèrent que cette espèce puisse être infectée bien que la virémie observée est plus faible que celle observée chez la plupart des hôtes aviaires.

5 EFFETS SUR LA SANTÉ HUMAINE

5.1 PATHOGÉNIE DES FLAVIVIRUS

La pathogénie des flavivirus causant des encéphalites implique des interactions complexes du virus avec l'hôte. Plusieurs facteurs tels que le potentiel de neurovirulence du virus, les facteurs intrinsèques de l'hôte et des arthropodes vecteurs gouvernent la susceptibilité de l'hôte à l'infection et sa capacité de résister à cette infection par la production d'une réponse immunologique antivirale appropriée (Chambers et Diamond, 2003).

Les facteurs de l'hôte influençant l'atteinte du système nerveux central (SNC) par un flavivirus sont l'âge, les facteurs génétiques et une immunité préexistante contre certains flavivirus. Une résistance aux flavivirus a été évoquée par les auteurs observant une baisse de la réplication virale dans les neurones liée à l'âge. Des études expérimentales ont montré la propension des arbovirus à infecter et à se développer plus rapidement sur des tissus nerveux de jeunes souris. Cette résistance semble apparaître en conjonction avec le développement neural des individus. Le degré de résistance est fonction du niveau de neurovirulence, de la dose et de la voie d'inoculation. Dans les zones endémiques, la résistance en fonction de l'âge aux encéphalites virales est influencée par l'effet de l'immunisation et les infections inapparentes récurrentes avec des virus homologues ou hétérologues. Cette résistance pourrait conférer une protection qui diminue le risque de développer une maladie sévère. La prédisposition des individus âgés à développer des encéphalites dues au VNO ou au virus de l'encéphalite de Saint-Louis pourrait être due au manque d'immunité croisée et/ou à la présence de co-morbidités. Ces maladies pourraient contribuer à augmenter les risques de complication et le déclin de la fonction immune pourrait jouer un rôle chez les personnes très âgées. De plus, les personnes immunodéprimées apparaissent moins capables d'augmenter le niveau de leur réponse immunitaire en réaction à une infection. (Chambers et Diamond, 2003).

Lors de la piqûre d'un moustique infecté, les flavivirus sont déposés principalement dans les tissus extravasculaires. La salive des moustiques contiendrait des composants (protéines) qui modulent les premières étapes de l'infection en altérant la réponse immunitaire au site de piqûre de l'hôte (diminution de la production d'interféron γ). Au lieu d'une dissémination rapide du virus dans le courant sanguin, les flavivirus se développent localement dans les tissus sous-cutanés puis une dissémination vers les nodules lymphatiques via les canaux lymphatiques s'amorce.

La neuropathogénie du VNO a été étudiée avec un modèle souris par Diamond *et al.* (2003). La réplication virale est observée au bout de 12 à 24 heures dans les tissus lymphoïdes secondaires. Le pic de virémie est observé quatre à six jours après l'infection. Peu de temps après, le virus est détecté dans la rate, les reins, le cœur mais pas dans le foie. Le virus est détecté pour la première fois dans plusieurs sites du cerveau et les parties inférieures et supérieures de la moelle épinière, quatre jours après l'inoculation. Cependant, la voie d'inoculation influence la vitesse de dissémination dans le cerveau et la moelle épinière. Ainsi, par la voie intrapéritonéale ou intraveineuse, le virus atteint le cerveau en deux jours. Dans le SNC, les neurones sont les principales cibles du VNO (neurotropisme). Cette neuroinvasion (capacité d'entrer dans le SNC) et la neurovirulence (réplication dans le SNC) facilitées par la protéine virale (E) de l'enveloppe du virus, causent une encéphalomyélite aiguë et souvent fatale au bout de 9 à 10 jours post-infection. La mort survient au bout d'une à deux semaines. Les anticorps

IgM sont détectables quatre jours après l'infection et confèrent une protection partielle contre le virus chez les souris immunologiquement réceptives. Les anticorps IgG sont présents 8 jours après l'infection et leur taux est 10 fois plus élevé que celui des IgM au douzième jour post-infection (Chambers et Diamond, 2003).

5.2 ÉTUDE DE SÉROPRÉVALENCE HUMAINE

McCarthy *et al.* (2001) ont fait une étude de séroprévalence au Connecticut. Les participants ont complété un questionnaire sur les mesures de protection personnelle puis ont été invités à subir une prise de sang pour déterminer la présence d'anticorps. Aucune des 730 personnes prélevées n'a été testée positive au test de détection d'IgM.

Deux études de séroprévalence humaine ont eu lieu au Canada. La première a eu lieu à South Oakville en Ontario au printemps 2003 (Elliot *et al.*, 2003). Des 1 505 personnes prélevées, 46 (3,1 %; IC : 2,2 à 4,0 %) ont été testées positives à la détection d'anticorps anti-VNO (ELISA) et confirmées au PRNT. Ces données ont été complétées par un questionnaire sur les pratiques préventives qui a montré que, malgré le fait que les résidents ont conscience du risque d'infection par le VNO, il apparaît que ceux-ci n'utilisent pas de mesures de protection comme ils le devraient.

La seconde étude a eu lieu en Saskatchewan dans la région de Five Hills (Vooght *et al.*, 2004, à paraître). Sur les 619 personnes contactées par téléphone qui ont accepté de participer à l'étude (questionnaire sur les comportements et pratiques préventives), 501 ont fourni un échantillon de sang pour l'étude sérologique. La séroprévalence a été de 10 % (IC : 7 à 13 %) pour les participants, tous âgés de 20 à 88 ans.

5.3 ASPECTS MÉDICAUX ET CLINIQUES

Le VNO se comporte comme les autres flavivirus du même complexe antigénique : virus de l'encéphalite japonaise, de l'encéphalite de Murray Valley, de l'encéphalite de Saint-Louis. Dans chacune des entités cliniques reliées à ces virus, en plus de la fièvre généralement présente, des atteintes neurologiques sont rapportées. Pour les atteintes neurologiques, la clinique varie selon les parties du système nerveux touchées : méninges, cerveau, moelle épinière. Globalement, les méningites sont moins fréquentes que les encéphalites. Les principales présentations sont l'altération de l'état de conscience, la paralysie flasque aiguë et les troubles moteurs parkinsoniens (Solomon, 2004). Les données sur les séquelles sont aussi comparables à celles des cas d'encéphalite de Saint-Louis (Klee *et al.*, 2004).

5.3.1 Fièvre du Nil

La fièvre du Nil peut être une atteinte plus sévère que ce que l'on croyait. Watson *et al.* (2004a) en ont précisé le spectre et le pronostic chez 98 patients pour lesquels un diagnostic de méningite, encéphalite ou paralysie flasque aiguë a été exclu. Ainsi, 30 % des patients ont été hospitalisés et environ la moitié a été absente du travail ou de l'école pour une période de plus de 10 jours. La maladie est souvent longue, car 91 % des personnes suivies rapportent une période de maladie de plus de 7 jours et 63 % de plus de 30 jours (médiane 60 jours) avant le retour à un état normal. La fièvre, les céphalées, les

myalgies, le rash, les douleurs à la nuque durent en moyenne une à deux semaines. Par contre, la fatigue (fréquence relative 96 %, durée médiane 36 jours) et la faiblesse musculaire (61 %, médiane 28 jours) sont persistantes pour une période importante. La durée de la maladie n'est pas associée à l'âge, même en tenant compte de l'hospitalisation et de la présence de maladies sous-jacentes.

Une étude plus détaillée faite sur les donneurs de sang virémiques au Colorado en 2003 a identifié une fièvre du Nil chez 30 % (40/132) d'entre eux (Brown, 2004). Cette même étude identifie que le risque de fièvre du Nil diminue avec l'âge chez les personnes virémiques.

5.3.2 *Maladie ou infection neuro-invasive*

La présentation initiale atypique de l'atteinte neurologique due au VNO peut engendrer un diagnostic erroné au départ, tels qu'un accident cérébrovasculaire, un syndrome de Guillain-Barré, une compression spinale aiguë et même une gastro-entérite aiguë, un effet médicamenteux adverse ou une endocardite, et peut conduire à un traitement à la fois inutile et risqué (Leis *et al.*, 2003; Solomon et Willison, 2003).

5.3.2.1 *Étude de cas*

Trois études de cas sériés chronologiquement en 2002 ont été menées auprès de patients hospitalisés ayant une infection aiguë causée par le VNO et présentant une atteinte neurologique documentée. Ces études ont été réalisées sur 39 personnes à Chicago (Brilla *et al.*, 2004), 16 en Louisiane (Sejvar *et al.*, 2003) et 44 au Michigan (Emig et Apple, 2004). Plusieurs constats se dégagent de l'une ou l'autre des études.

1. *Symptômes généraux*

La fièvre est présente chez environ 85 % des patients. De la fatigue (82 %), des céphalées (59 %), un état d'éveil diminué (46 %), et de la confusion ou un délire (56 %) sont aussi rapportés. Des symptômes gastro-intestinaux, des signes d'irritation méningée et un rash ont été notés chez un tiers des patients. Nouvellement mis en évidence, le rash est plus fréquent chez les plus jeunes (médiane d'âge de 32 ans contre 69 ans; $p = 0,0002$).

2. *Atteinte cérébrale*

Les méningo-encéphalites sont les présentations neurologiques les plus fréquentes. L'encéphalite est toutefois plus fréquente qu'attendue chez les moins de 65 ans (55 % d'encéphalite chez les moins de 65 ans et 41 % chez les moins de 50 ans). Dans une des études, les cas de méningite sont observés chez les plus jeunes (âge médian 35 ans) contrairement à ceux avec encéphalite (âge médian 70 ans; $p = 0,003$) (Sejvar *et al.*, 2003).

3. *Paralysie flasque aiguë*

Il y a moins de 10 % de patients avec une atteinte neurologique qui souffrent d'une atteinte des neurones moteurs distaux. Les adultes de moins de 65 ans sont plus sujets à souffrir de monoparésie que de para- ou quadriparésie, suggérant une atteinte plus limitée aux cornes antérieures de la moelle épinière.

4. *Troubles moteurs*

Des tremblements, de l'ataxie, des mouvements choréiformes, des myoclonies, du parkinsonisme ont été observés. Leurs fréquences respectives varient selon les études, étant présents chez 31 % à 94 % des patients avec manifestations neurologiques. Les tremblements observés peuvent être asymétriques, surtout aux extrémités supérieures. Ils sont statiques ou cinétiques.

D'autres auteurs décrivent l'apparition de signes parkinsoniens transitoires associés au VNO : bradykinésie, rigidité en roue dentée, faciès figé, hypophonie et dysphagie, tremblements intentionnels et au repos, myoclonies (Robinson *et al.*, 2003).

Par ailleurs, certains auteurs se questionnent sur la possibilité d'une vulnérabilité préalable quant à la localisation du déficit neurologique. Ils se basent sur le fait que deux patients atteints de paralysie secondaire à l'infection au VNO avaient eu dans le passé une dysfonction des neurones moteurs secondaire à une sténose spinale sur une localisation nerveuse semblable mais sans séquelles résiduelles apparentes (Leis *et al.*, 2003).

Plusieurs résultats d'investigations cliniques et d'autopsies permettent d'affirmer que la faiblesse musculaire asymétrique aiguë causée par le VNO est une atteinte des neurones moteurs de la substance grise de la corne antérieure de la moelle épinière comme dans la poliomyélite et non pas une radiculopathie ni une atteinte nerveuse périphérique, même si des descriptions de cas atypique peuvent survenir (Leis *et al.*, 2004). Par ailleurs, il n'est pas établi que le VNO puisse causer une pathologie musculaire (rhabdomyolyse) indépendante de l'atteinte neurologique du SNC ou périphérique soit par effet direct de l'infection virale ou par mécanisme immunologique ou auto-immun (Bouffard *et al.*, 2004).

5.3.2.2 *Surveillance des encéphalites*

Une étude en Californie démontre que moins de 1 % des cas d'encéphalite aiguë hospitalisés sont reliés à une arbovirose. Les auteurs concluent que les encéphalites par arbovirus non reconnues ne constituent pas une large proportion des cas d'encéphalite non spécifiés chez les patients hospitalisés. Ils recommandent que la surveillance soit intensifiée en milieu hospitalier durant les périodes d'activité sylvestre accrue de ces arbovirus (Trevejo, 2004).

5.3.3 *Atteinte ophtalmique*

Les manifestations ophtalmologiques d'une infection par le VNO sont des douleurs à l'œil, de la photophobie, une hyperémie conjonctivale, une uvéite, une vitrite, une chorioretinite et un œdème de la papille optique (Kuchtey *et al.*, 2003; Kaiser *et al.*, 2003; Bains *et al.*, 2003). Des rapports font état de perte sévère de vision chez des patients atteints de méningo-encéphalite (Kelley *et al.*, 2003; Anninger et Lubow, 2004).

Les symptômes cliniques décrits ci-dessus, doivent être pris en compte dans le diagnostic neurologique du VNO d'autant plus que les séquelles oculaires telles que la perte de l'acuité visuelle, la perte du champ visuel et l'atrophie du nerf optique, persistent (Anninger et Lubow, 2004). Une

diplopie transitoire, sans autre atteinte du système nerveux central et uniquement précédée d'un syndrome viral non spécifique, a été décrite (Miller et Liang, 2003).

5.3.4 Autres atteintes

Rarement, d'autres organes sont touchés par l'infection au VNO. Smith *et al.* (2004) rapportent une orchite et une myosite observées chez un homme de 43 ans, greffé rénal, qui est décédé d'une encéphalite due au VNO.

5.3.5 Séquelles à long terme et létalité

Klee *et al.* (2004) ont suivi durant 18 mois des résidents de New York qui ont été infectés par le VNO en 1999. À 12 mois, seulement 37 % de l'ensemble sont considérés avoir complètement récupéré dans les sphères physiques (54 %), cognitives (59 %) et fonctionnelles (57 %). Les principaux signes et symptômes persistants après 18 mois sont la difficulté à marcher, la faiblesse musculaire, la fatigue, l'insomnie (plus de 40 % des patients), la perte de mémoire, la confusion, la dépression, l'irritabilité (plus de 30 %). Quarante pour cent des patients hospitalisés n'ont pu retourner chez eux au moment du congé de l'hôpital et 47 % ont nécessité une thérapie physique. Il y a peu de changement dans l'état de récupération entre 12 et 18 mois. Contrairement à l'âge, le diagnostic (encéphalite, méningite ou fièvre) et la présence de conditions médicales associées n'étaient pas des facteurs prédictifs de la récupération, complète ou partielle.

L'âge est un facteur important de la récupération, tel que constaté aussi dans d'autres études. Au Michigan, au moment du congé de l'hôpital après un séjour médian de 9,8 jours (2 à 46 jours), la majorité (90 %) des patients de 50 ans ou moins sont retournés à la maison comparativement à 35 % chez les personnes de 65 ans et plus (Emig et Apple, 2004). Brilla *et al.* (2004) concluent que le cinquième des personnes ayant une atteinte neurologique (âge médian de 65 ans; étendue de 12 à 85 ans) ont perdu leur autonomie.

Les auteurs ont observé une bonne récupération chez les personnes qui ont souffert de méningite ou d'encéphalite malgré la persistance de déficits cognitifs et de mémoire. Ils ont aussi noté que les troubles moteurs, tels que les tremblements, les myoclonies et du parkinsonisme, peuvent être transitoires ou persistants. Par contre, la présence d'une paralysie ou d'une faiblesse musculaire provenant de l'atteinte des cornes antérieures de la moelle épinière semble associée à une destruction permanente des neurones. Elle a donc un plus mauvais pronostic (Sejvar *et al.*, 2003).

La létalité est de 10 % dans un groupe de patients dont la moyenne d'âge est 74 ans avec une différence significative de la moyenne d'âge du groupe des survivants ($p = 0,002$). De plus, la somnolence à l'admission et une élévation de la créatinine sérique sont associées au décès ($p = 0,029$ et $0,022$) (Brilla *et al.*, 2004). Des 44 patients souffrant d'encéphalite ou de méningite et hospitalisés pendant au moins 24 heures au Michigan, une létalité de 35 % a été observée chez les plus de 65 ans (Emig et Apple, 2004). Après avoir corrigé les données pour l'âge, il n'y a pas de différence dans les taux de mortalité entre les patients avec ou sans faiblesse musculaire focale (Emig et Apple, 2004).

5.3.6 Conditions médicales sous-jacentes

Les études continuent de démontrer que les conditions médicales sous-jacentes suivantes sont représentées : hypertension artérielle 36 %, diabète 21 %, coronaropathie 23 %, cancer 5 %, conditions immunosuppressives diverses dont maladie rénale, atteinte hépatique, greffe, lupus, prise de médicaments immunosuppresseurs (Komar, 2003b; Sejvar *et al.*, 2003; Watson *et al.*, 2004a; Brilla *et al.*, 2004). Bien que les troubles de l'immunité puissent être des facteurs de risque pour une maladie grave, il faut regarder la fréquence de ces conditions médicales concomitantes avec prudence car elles sont généralement très prévalentes dans la population et ne sont peut-être pas un facteur de risque accru.

5.3.7 Grossesse et VNO

En 2002, cinq femmes infectées par le VNO durant la grossesse ont été suivies. Un enfant est né avec des anomalies sévères du SNC dont lissencéphalie (CDC, 2002). Un autre enfant est né à 32 semaines avec un petit poids à la naissance alors que la mère avait été infectée à la 16^e semaine de grossesse. Aucune anomalie neurologique n'a été constatée (Chappa *et al.*, 2003; Roos, 2004). La collaboration des médecins et des départements de santé d'États a permis de suivre 72 femmes enceintes avec, en date du 30 janvier 2004, 42 naissances vivantes. Quatre enfants ont possiblement été infectés *in utero* : un enfant d'apparence normale, un enfant avec atteinte sévère du SNC et lissencéphalie qui est décédé par la suite, un avec rash néonatal sans autre problème et un avec atteinte transitoire du système nerveux central en post-natal qui a bien évolué (O'Leary, 2004). À la suite de ces données, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont publié des lignes directrices intérimaires (CDC, 2004e) visant à faire une évaluation des enfants nés de mères infectées par le VNO durant la grossesse.

5.3.8 Pédiatrie et VNO

Sur les 4 156 cas de VNO déclarés en 2002 aux États-Unis, 150 proviennent de personnes de moins de 19 ans et 105 de ces enfants et adolescents avaient une infection neuro-invasive (tableau 1). Parmi ces enfants, 55 avaient moins de 10 ans et 56 % étaient des garçons. Le plus jeune de ces enfants était un nouveau-né qui a été infecté *in utero*. Il n'y a eu aucun décès (Hayes et O'Leary, 2004).

Tableau 1 : Cas de VNO chez les enfants aux États-Unis en 2002

Âge (ans)	Encéphalite	Méningite	Infection neuro-invasive* non spécifique	Fièvre à VNO	Autres Inconnu
< 1	0	2	3	0	1
1-4	5	3	2	7	1
5-9	9	6	12	4	0
10-14	7	12	5	9	1
15-18	8	17	14	21	1
Total	29	40	36	41	4

* Soit par encéphalite ou méningite (catégorisation incertaine)

Source : Hayes et O'Leary, 2004

En 2003, 31 cas d'encéphalite et 79 cas de méningite ont été recensés chez les enfants et les adolescents des États-Unis (Hayes et O'Leary, 2004). Un enfant de cinq ans infecté par le VNO, en Ontario, a développé une méningo-encéphalite, de la lymphocytopenie, de la rougeur et de la faiblesse musculaire. La guérison complète a été constatée deux mois plus tard (Weinstein, 2003). Quatre mois après avoir été infectée, une patiente de sept ans manifestait de l'inattention, de l'impulsivité et des problèmes d'apprentissage à l'école. Huit mois après le début des symptômes, elle éprouvait encore des difficultés persistantes de mémoire et de compréhension (Vidwan *et al.*, 2003). Dans certains cas, la sévérité de l'infection et la durée des séquelles ont été plus éprouvantes que prévues (Weinstein, 2003; Vidwan *et al.*, 2003). Même si la plupart des infections sont asymptomatiques et que les manifestations cliniques sévères semblent plus fréquentes chez les adultes, des précautions doivent être prises pour éviter l'exposition des enfants aux piqûres de moustiques (Weinstein, 2003; Vidwan *et al.*, 2003; Hayes et O'Leary, 2004).

Des éclosions impliquant une infection chez les enfants ont été rapportées :

- Algérie, 1994 : 13 [10 mois et 9 ans] sur 18 enfants sont positifs;
- Inde, 1980-1981 : le virus est isolé chez trois enfants morts d'encéphalite;
- Volgograd, 1999 : moins de 15 % des personnes malades ont moins de 15 ans;
- Israël, 2000 : 5 enfants entre 9 et 15 ans sont positifs;
- Soudan, 2002 : 31 cas d'encéphalites dues au VNO ont été rapportés. L'âge médian est de 36 mois [6 mois à 12 ans]. Parmi eux, 13 % sont décédés, 23 % ont guéri, 19 % ont récupéré partiellement et 29 % souffrent de séquelles neurologiques importantes. Selon Depoortere *et al.* (2004), le fait qu'un nombre important d'enfants aient été affectés et de manière sévère, démontre l'évolution de la virulence du VNO. Il faut noter que la séroprévalence chez les personnes plus âgées n'est pas connue mais est souvent élevée (Depoortere *et al.*, 2004).

5.3.9 Transplantation et transfusion sanguine

Lors de transplantation d'organes et de transfusion sanguine, plusieurs cas d'infection par le VNO ont été rapportés en 2002 et 2003. Même si le risque d'infection par le VNO lors de transfusion reste minime (sur 6 millions d'unités de sang testées en 2003 aux États-Unis, 818 ont été retirées), l'infection des personnes transplantées est souvent plus sévère et fatale (Armstrong *et al.*, 2003; CDC, 2004b). Il existe trois voies de contamination des patients. La première est due à la transplantation d'organes de donneurs infectés par le virus du VNO, la seconde est l'utilisation de sang ou autres produits sanguins infectés sur des patients transplantés et immunosupprimés et enfin la troisième voie est l'infection acquise par piqûre de moustiques infectés après le congé de l'hôpital chez des patients ayant subi une transplantation (donc immunosupprimés).

La première voie de transmission par un donneur infecté par le VNO à des patients bénéficiaires (non infectés) a été documentée par Iwamoto *et al.* (2003). Ainsi, quatre bénéficiaires de greffes d'organes provenant d'un même donneur infecté, ont développé l'infection au VNO dont trois avec encéphalite et une avec une fièvre. Le donneur d'organes avait reçu avant son décès des transfusions sanguines de 63 personnes.

La seconde voie de transmission a été décrite après la réception de transfusion de sang chez une patiente qui a subi une opération à cœur ouvert (Armstrong *et al.*, 2003). Plusieurs cas ont été rapportés par d'autres auteurs lors de greffes de reins (Cushing *et al.*, 2004, Shepherd *et al.*, 2004).

Kumar *et al.* (2004), à Toronto, ont présenté quatre cas typiques de transmission par la troisième voie, soit par piqûre de moustiques infectés. Deux femmes de 58 et 43 ans ayant respectivement subi une transplantation de foie et une transplantation de rein, ont développé une encéphalite fatale dans un cas. Deux hommes de 51 et 26 ans ayant reçu respectivement une greffe de rein (depuis 5 ans) et de cœur (depuis 8 ans), ont été infectés par le VNO avec comme signes d'atteinte neurologique, respectivement une encéphalite et une méningite. Ces quatre patients ont rapporté avoir eu des activités extérieures sans utiliser des moyens de protection individuelle contre les piqûres de moustiques. Les patients prenaient des médicaments immunosuppresseurs (cyclosporine, mycophenolate, mofetil, prednisolone, tacrolimus). D'autres auteurs ont rapporté des cas semblables (Ravindra *et al.*, 2004; Armali *et al.*, 2003; DeSalvo *et al.*, 2004).

Ces observations suggèrent que la fréquence des atteintes neurologiques lors d'une infection par le VNO est plus élevée chez les personnes transplantées que dans la population générale (Kumar *et al.*, 2004; Baden et Rubin, 2004). À Toronto, il semble que ce taux soit 40 fois plus élevé chez les personnes transplantées (Kumar *et al.*, 2004). Le diagnostic de ces infections peut être problématique, à cause du fait que chez les individus immunosupprimés, l'apparition des anticorps peut être retardée de plusieurs semaines, voire de plusieurs mois (Pepperell *et al.*, 2003). Pour ce type de patient, l'utilisation d'un test direct de détection de l'acide nucléique viral sur un échantillon de tissu prélevé d'un organe cible est recommandé par Baden et Rubin (2004). L'imagerie par résonance magnétique peut mettre en évidence des lésions suggestives d'atteinte neurologique compatible avec le VNO. Aucune n'est cependant pathognomonique.

Baden et Rubin (2004) notent que ce serait une tragédie après tous les efforts fournis et les dépenses effectuées avant, pendant et après la transplantation, de perdre les patients transplantés à cause d'une infection que l'on peut prévenir par des moyens de protection personnelle et par des programmes de contrôle des moustiques.

Deux patients du même comté de la Georgie (États-Unis) ont été confirmés positifs à l'infection due au VNO après avoir subi une hémodialyse le même jour sur la même machine. Malgré la possibilité que l'acquisition de l'infection ait pu avoir lieu au domicile, le rapport a suggéré que l'infection ait pu être acquise au centre de dialyse (CDC, 2004d).

6 DIAGNOSTIC

6.1 ANIMAL

Des auteurs ont utilisé le VecTest® pour la détection du VNO sur le terrain sur des échantillons de fèces, de salive ou de tissus provenant d'oiseaux morts. Yaremych *et al.* (2003) ont comparé le VecTest® au RT-PCR sur 15 échantillons. Ils ont obtenu 14 positifs et 1 négatif pour le VecTest® contre 11 positifs et 4 négatifs pour le RT-PCR pour les mêmes échantillons. Il y a donc eu trois faux positifs si le RT-PCR est considéré comme le test standard. Ces auteurs recommandent de vérifier les résultats positifs par un autre test. Ils suggèrent l'utilisation du VecTest® sur les carcasses d'oiseaux à cause du faible coût de l'épreuve, de la rapidité d'obtenir les résultats et de la facilité de faire l'épreuve sur le terrain en début de saison de transmission du VNO ou dans les zones à faible taux de transmission.

De même, Lindsay *et al.* (2003) au Canada indiquent que le VecTest® ne détecte le VNO dans des écouvillons oro-pharyngiens qu'à des titres supérieurs à 4×10^6 PFU/ml et que selon leur expérience, le VecTest® détecterait moins bien le virus chez les espèces autres que les corvidés.

6.2 HUMAIN

Le diagnostic de l'infection au VNO est basé sur des tests de détection sérologiques et d'amplification de l'acide nucléique viral (figure 2). Ces résultats sont basés sur l'étude de Tardéi *et al.* (2000) qui montre que le test ELISA pour la détection des IgM est plus sensible que le test de détection des IgG. Ce test ELISA-IgM détecte les anticorps dans le liquide céphalorachidien (LCR) trois à cinq jours après le début des symptômes et trois jours ou plus avant la détection des anticorps dans le sérum. Les IgG apparaissent généralement environ cinq jours après l'apparition des IgM (Tardéi *et al.*, 2000; Gea-Banaoche *et al.*, 2004).

Malan *et al.* (2004) ont évalué les tests ELISA commercialisés pour la détection des anticorps anti-VNO par Focus Technologies et Panbio Inc. Il résulte de cette étude que les tests ELISA de Focus Technologies aussi bien en IgM qu'en IgG détecteraient moins de faux positifs que ceux de Panbio Inc. Cette validation externe permet aux firmes d'améliorer leurs tests de détection ainsi qu'aux intervenants d'interpréter adéquatement les résultats de ces tests.

Wong *et al.* (2004) ont rapporté un nouveau test (test d'immunofluorescence en microsphères) de détection des anticorps anti-flavivirus sur 833 sérums. Ce test est basé sur l'utilisation de la protéine recombinante E de l'enveloppe du VNO qui est adsorbée dans des microsphères en polystyrène. Après l'incubation du sérum ou du liquide céphalorachidien, les anticorps fixés sur l'antigène E adsorbé, sont détectés par l'attachement d'un autre anticorps fluorescent et révélés par un faisceau laser. Ce test a une sensibilité relative (94 %) et une spécificité relative (95 %) élevées pour les sérums par rapport à un IgG ELISA anti-VNO. Ce test peut aussi être appliqué aux anticorps d'autres flavivirus tels que les virus de l'encéphalite de Saint-Louis, de l'encéphalite japonaise et de la dengue. Selon les auteurs, l'avantage de ce test est qu'il réduit le temps de travail (2,5 h par test au lieu de 2 à 3 jours avec l'ELISA et PRNT). Ce test est plus pratique que l'immunofluorescence à cause du fait qu'on peut tester un plus grand nombre d'échantillons sur une plaque et il est aussi plus sensible. Un test

multiplex (en développement) permettra de détecter individuellement chacun des flavivirus et de discriminer les infections des vaccinations par l'ajout d'autres protéines recombinantes telles que les NS1 et NS5. Ce test n'est pas actuellement commercialisé.

L'investigation neurologique inclut les épreuves électrophysiologiques (EMG et EEG) et l'imagerie par radiographie assistée par ordinateur (CT Scan) et par résonance magnétique (IRM). Comme pour les autres encéphalites virales dont l'encéphalite de Saint-Louis et l'encéphalite japonaise, des anomalies indiquant des manifestations intracrâniennes et médullaires peuvent être retrouvées mais les résultats sont inconstants (Rosas et Wippold, 2003; Al-Schekhlee et Katirji, 2004; Fratkin *et al.*, 2004).

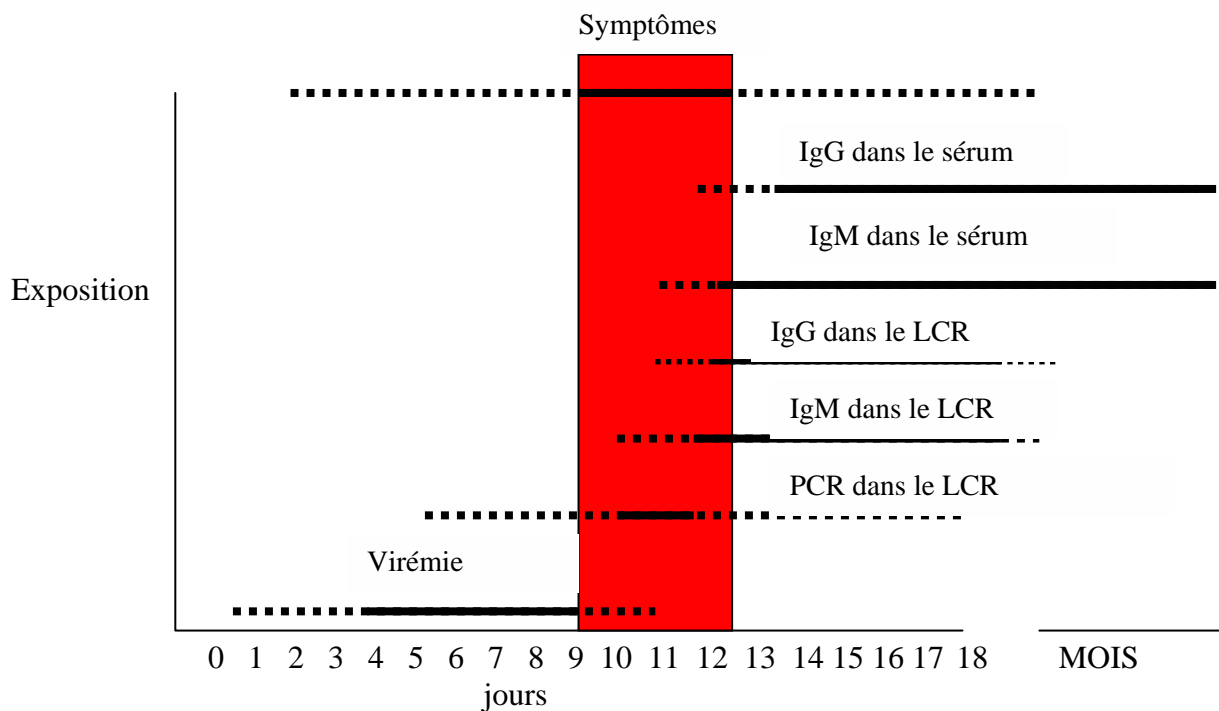


Figure 2 : Schéma des tests virologiques et sérologiques à utiliser lors d'une encéphalite à VNO

N. B. : Les traits pleins représentent les résultats les plus courants et les pointillés, les intervalles observés.

Source : Gea-Banacloche *et al.*, 2004

7 VACCIN ET TRAITEMENT

Des essais de traitement sont en cours avec plusieurs molécules comme les anticorps polyclonaux (Engle et Diamond, 2003), la ribavirine et l'interféron α (Hrineck et Mailliard, 2004). Ben-Nathan *et al.* (2003) ont fait des essais d'immunoglobulines humaines pour le traitement prophylactique et thérapeutique du VNO sur des souris. Ces immunoglobulines (IVIG) ont été préparées à partir de pools d'au moins 1 000 donneurs de sang en bonne santé, collecté en 1999 en Israël et aux États-Unis. Les auteurs ont constaté que les IVIG récoltés en Israël donnaient 100 % de protection quand les souris sont traitées trois fois (J-1; J+1; J+3) après l'inoculation virale, contrairement aux IVIG récoltés aux États-Unis qui n'apportaient aucune protection. Les différences d'efficacité de protection des produits sanguins israéliens et américains reflètent probablement les différences de la distribution géographique du VNO avant son introduction aux États-Unis en 1999 mais surtout, la séroprévalence de la population à l'égard du VNO. Le virus étant endémique en Israël, plus de 40 % de la population a développé une immunité naturelle au virus tandis que celle des États-Unis était encore naïve. Des essais humains en phase I et II sont actuellement en cours pour les immunoglobulines (Omr-IgG-am®) et les interférons alpha (Alferon®) (CDC, 2004c). Un autre produit injectable (AVI-4020®, AVI Biopharma) est en phase I d'essai clinique chez des patients ayant une maladie neuro-invasive due au VNO.

Concernant les vaccins humains, le ChimeriVax™-WN a montré une protection complète des hamsters un mois après la vaccination et a induit une forte réponse immunitaire, suggérant que la vaccination pourrait induire une immunité durable (Tesh *et al.*, 2002; Nalca *et al.*, 2003). Ce vaccin est présentement à l'essai clinique en phase I par la firme ACAMBIS et les premiers résultats sur son innocuité et son utilité dans la protection contre le VNO seront disponibles au courant de l'année 2005 (www.acambis.com/default.asp?).

8 SITUATION DU VNO AILLEURS DANS LE MONDE EN 2003 ET EN 2004

8.1 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉCLOSION HUMAINE

Israël, la France, le Portugal et le Mexique ont rapporté des cas humains d'infection par le VNO en 2003 ou en 2004. Des cas importés des États-Unis ont également été décrits dans quelques pays, mais ne seront pas détaillés ici.

Depuis l'écllosion survenue en 2000, des cas d'infection par le VNO sont détectés à chaque année en Israël. Le nombre annuel de cas varie légèrement selon la source consultée. Il y aurait eu une vingtaine de cas de fièvre du Nil en 2003 et un cas d'encéphalite et un cas de fièvre du Nil à ce jour en 2004 (Promed, 2004a).

En octobre 2003, un cas de méningo-encéphalite due au VNO est rapporté dans le département du Var au sud-est de la France. Il s'agit du premier cas humain depuis 1964 (Mailles *et al.*, 2003). Ce cas avait passé une semaine en Espagne avant le début de sa maladie, mais des analyses complémentaires n'ont pu confirmer la circulation du virus dans ce pays (Tenorio et Simón, 2003). Une analyse rétrospective chez 20 patients hospitalisés pour une méningo-encéphalite ou une polynévrite entre le 1^{er} août et le 15 octobre 2003 dans la même région de France a révélé quatre sérologies positives. Ces quatre personnes, qui résidaient toutes dans la même municipalité, n'avaient pas voyagé à l'extérieur durant la période d'incubation (Del Giudica *et al.*, 2004). Le total des cas en France en 2003 s'établit à six cas confirmés et un cas probable (Institut de veille sanitaire, 2004).

En juillet 2004, deux Irlandais développent des symptômes, une encéphalite et une fièvre du Nil, après un séjour en Algarve au Portugal. Des investigations menées dans ce pays confirment la présence de moustiques infectés par le VNO, mais aucun autre cas humain n'a été identifié (Promed, 2004b, 2004c).

Au Mexique, 591 personnes ont été testées dans le cadre des activités de surveillance. Une sérologie positive a été documentée chez six personnes dont trois ont présenté une atteinte neurologique et trois une fièvre du Nil (Promed, 2003a). En juillet 2004, un cas a été rapporté dans l'État de Sonora à la frontière du Texas (Promed, 2004d).

8.2 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉPIZOOTIE

Des équidés et des oiseaux ont été trouvés porteurs du VNO en Amérique Centrale, dans les Antilles, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Europe de l'Est.

Les études de sérosurveillance sur des chevaux domestiques mexicains se sont poursuivies en 2003 (Promed, 2003a). Un total de 2 475 chevaux positifs ont été identifiés dans 22 États. Parmi près de 18 000 oiseaux testés, 117 se sont avérés positifs. Des chevaux positifs ont également été rapportés en 2003 en Guadeloupe (2 cas), en France (4 cas), au Maroc (8 cas) et à Oman (19 cas) (Promed, 2003b, 2003c, 2003d; Institut de veille sanitaire, 2004). De nouveaux oiseaux positifs ont été identifiés en Russie, soit des corvidés en Sibérie et des vautours à Vladivostok. Dans ce dernier cas, l'analyse de la souche démontre une homologie avec celle qui circulait à Volgograd en 1999 (Promed, 2004e, 2004f). Enfin, en France, deux chevaux positifs ont été identifiés en Camargue en septembre 2004 (Institut de veille sanitaire, 2004).

9 SITUATION AUX ÉTATS-UNIS EN 2003 ET EN 2004

Ce portrait de la saison 2003 est basé sur les données compilées par les CDC et accessibles par Internet (CDC 2004c, USGS 2004a). Les données de la saison 2004 disponibles au moment de la rédaction de cette mise à jour sont également présentées.

En 2003 comme en 2004, les 48 États de la partie continentale des États-Unis et le district de Columbia (DC) surveillaient le réservoir aviaire et effectuaient la recherche sérologique chez les humains présentant des signes cliniques suspects. De plus, presque tous ces États collectaient des groupes de moustiques pour analyse, recueillaient des données vétérinaires. Des oiseaux sentinelles, comprenant des oiseaux sauvages ou des poulets domestiques, ont été installés dans une vingtaine d'États. L'annexe 1 répertorie le nombre et l'incidence des cas rapportés chez les humains pour chacun de ces États entre 1999 et 2004. Le nombre de décès et la mortalité apparaissent à l'annexe 2. Dans chacune de ces annexes et tel qu'illustré sur la carte (annexe 3), les États sont regroupés selon quatre zones géographiques : Atlantique, Centrale Est, Centrale Ouest et Pacifique.

Le VNO a été observé dans toute la partie continentale, mais l'activité a été moins intense aux extrémités nord avec une absence de cas humains recensés et de chevaux positifs au Maine et dans l'État de Washington autant en 2003 qu'en 2004.

9.1 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉCLOSION HUMAINE

En 2003, 9 862 cas humains d'infection par le VNO ont été rapportés dans 45 États et le DC. Le Maine, l'Oregon et l'État de Washington n'ont rapporté aucun cas. Quatre États de la zone Centrale Ouest, le Nebraska (n = 1942), le Dakota du Sud (n = 1039), le Texas (n = 720), le Dakota du Nord (n = 617), et un État de la zone Pacifique, le Colorado (n = 2947), ont déclaré un total de 7 265 cas humains de VNO, représentant 74 % de tous les cas enregistrés. Sauf pour le Texas, ces États avaient été peu ou pas touchés auparavant et sont situés à l'ouest de la zone d'activité observée en 2002. Les cas de 2003 sont survenus entre le 28 mars et le 3 décembre avec une concentration entre la mi-juillet et la mi-septembre (Petersen, 2004).

En 2003, l'intensification des activités de surveillance a entraîné une augmentation importante de la proportion des cas déclarés ayant fait une fièvre du Nil. Cette année-là, 29 % des cas (n = 2866) présentaient une atteinte neurologique, 69 % (n = 6830) avaient fait une fièvre du Nil et pour 2 % (n = 166), la symptomatologie n'était pas spécifiée (CDC, 2004b). De plus, 818 unités de sang contaminées ont été identifiées sur les 6 millions d'unités testées. Pour une majorité, il s'agit de résidents des États les plus touchés par l'épidémie. Parmi ces personnes toutes asymptomatiques lors du don de sang, 17 % (n = 137) ont développé une fièvre du Nil et 1 % (n = 6) ont présenté une atteinte neurologique (CDC, 2004a).

Dans l'ensemble des cas symptomatiques, l'âge médian était de 47 ans (étendue : 1 mois-99 ans) et 53 % des personnes malades étaient des hommes. Chez les personnes avec un tableau clinique de méningo-encéphalite, l'âge médian était de 54 ans (étendue : 1 mois-99 ans) et 58 % étaient des hommes. Un total de 264 personnes (2,7 %) sont décédées dont 115 (44 %) dans la zone Centrale Ouest. Près de 90 % de ces décès ont eu lieu parmi des personnes présentant une atteinte neurologique.

L'âge médian des personnes décédées était de 77 ans (étendue : 1 mois-97 ans) et 64 % étaient des hommes (Hayes, 2004).

En date du 11 janvier 2005 (CDC, 2005; USGS, 2004b), les données saisonnières font état de 2 470 cas dans 40 États et le DC. Trois États de la zone Pacifique, la Californie (n = 771), l'Arizona (n = 391), et le Colorado (n = 276), comptent pour 58 % de ce total. Les deux premiers États n'avaient recensé que 17 cas antérieurement. Une atteinte neurologique a été diagnostiquée pour 900 cas (36 %), une fièvre du Nil pour 1 017 cas (41 %) et l'information est manquante pour les 553 cas restants (23 %). Un total de 88 personnes (3,6 %) sont décédées dont 44 (51 %) dans la zone Pacifique. Le nombre d'unités de sang retirées à la suite d'un test positif pour le VNO s'élève à 192 (CDC, 2004c).

La figure 3 illustre l'incidence annuelle par million d'habitants des déclarations d'infection à VNO selon le syndrome clinique pour les années 1999 à 2004. Lorsque l'analyse est limitée aux cas avec atteinte neurologique, l'épidémie culmine en 2002, se stabilise en 2003 et diminue en 2004.

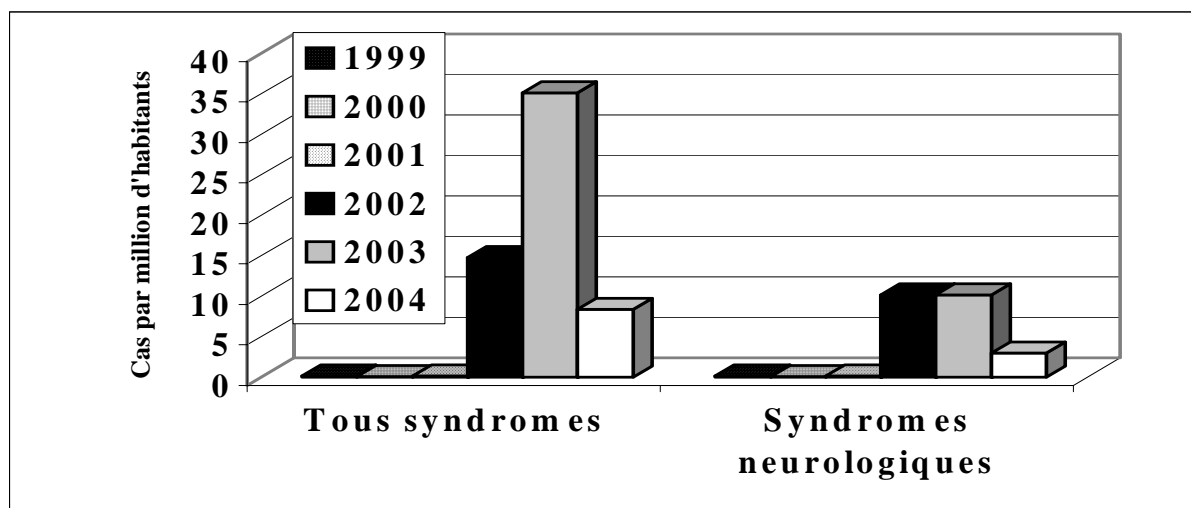


Figure 3 : Incidence des déclarations d'infection à VNO selon le syndrome clinique, États-Unis, 1999-2004

Une analyse régionale de l'évolution de l'incidence confirme que le front de l'épidémie se déplace vers l'ouest et que son amplitude varie selon la zone géographique (tableau 2). La figure 4 présente les données d'incidence par zone géographique de tous les syndromes cliniques confondus alors que la figure 5 se limite à l'incidence des cas avec atteinte neurologique. Selon cette dernière figure, l'incidence dans la zone Atlantique a augmenté progressivement atteignant un maximum de 4,2 cas par million en 2003. Dans la zone Centrale Est, l'incidence maximale de 29,5 observée en 2002 a chuté à 3,9 en 2003. L'incidence dans la zone Centrale Ouest a culminé à 25,6 en 2003, soit une année plus tard que dans la zone Centrale Est. Quant à la zone Pacifique, après avoir atteint un maximum de 14,2 en 2003, elle demeure la zone ayant la plus forte incidence en 2004 avec une valeur de 7 cas par million. L'analyse de la mortalité par zone géographique (figure 6) supporte en tout point ces constatations.

Tableau 2 : Nombre de cas (et de décès) d'infection à VNO selon la zone géographique, États-Unis, 1999-2004

Zone	Population	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Atlantique	105,2 M	61 (7)	21 (2)	54 (8)	388 (36)	684 (47)	103 (5)
Centrale Est	62,1 M	0	0	1 (1)	2 656 (184)	409 (21)	196 (12)
Centrale Ouest	50,8 M	0	0	1 (0)	1 093 (58)	4 996 (115)	558 (27)
Pacifique	61,3 M	0	0	0	19 (0)	3 773 (81)	1 613 (44)
TOTAL	281,2 M	61 (7)	21 (2)	56 (9)	4 156 (278)	9 862 (264)	2 470 (88)

Il est important de noter que la proportion de cas sévères variait beaucoup d'un État à l'autre. Les exemples suivants sont tirés des données présentées dans les quatre dernières colonnes de l'annexe 1. En Pennsylvanie, 61 % des 237 cas déclarés en 2003 étaient des cas sévères alors que ce pourcentage était de 21 % pour les 2 947 cas du Colorado et de 15 % pour les 1 039 cas du Dakota du Sud. Pour 2003 et 2004, le pourcentage d'atteintes neurologiques parmi les cas rapportés diminue d'est en ouest passant de 66 % dans la zone Atlantique à 24 % dans la zone Pacifique.

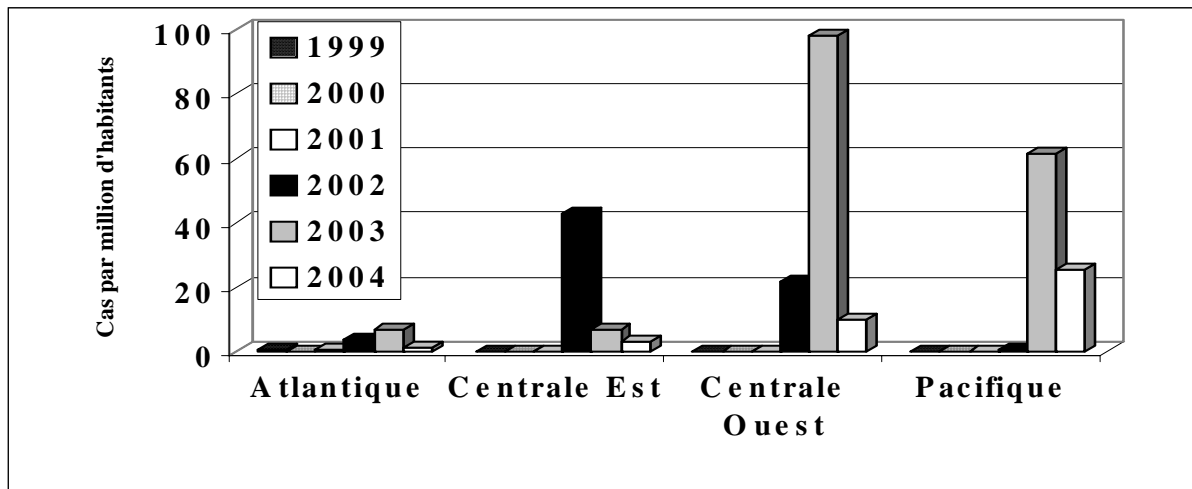


Figure 4 : Incidence des déclarations d'infection à VNO selon la zone géographique, États-Unis, 1999-2004.

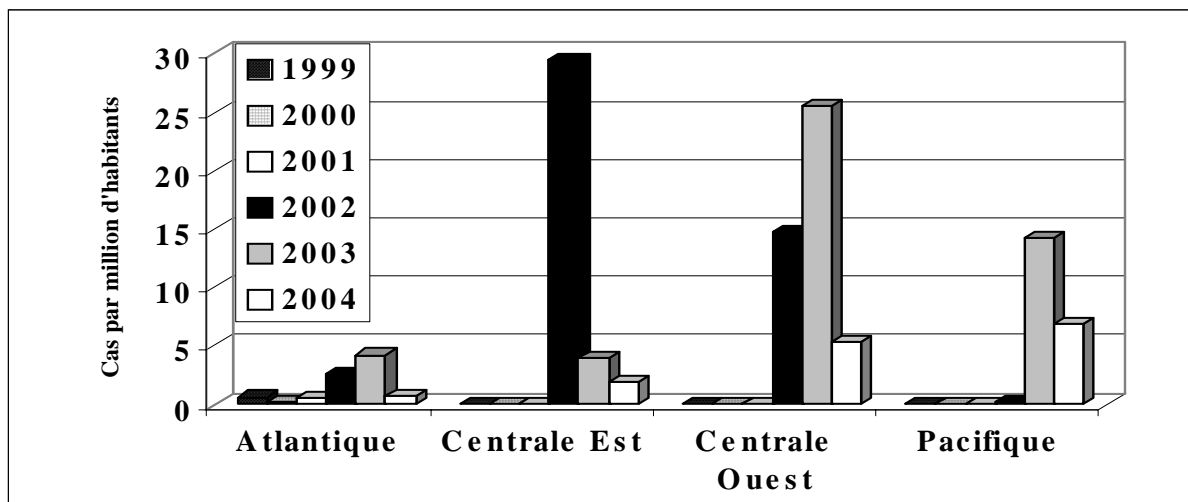


Figure 5 : Incidence des déclarations d'infection sévère à VNO selon la zone géographique, États-Unis, 1999-2004

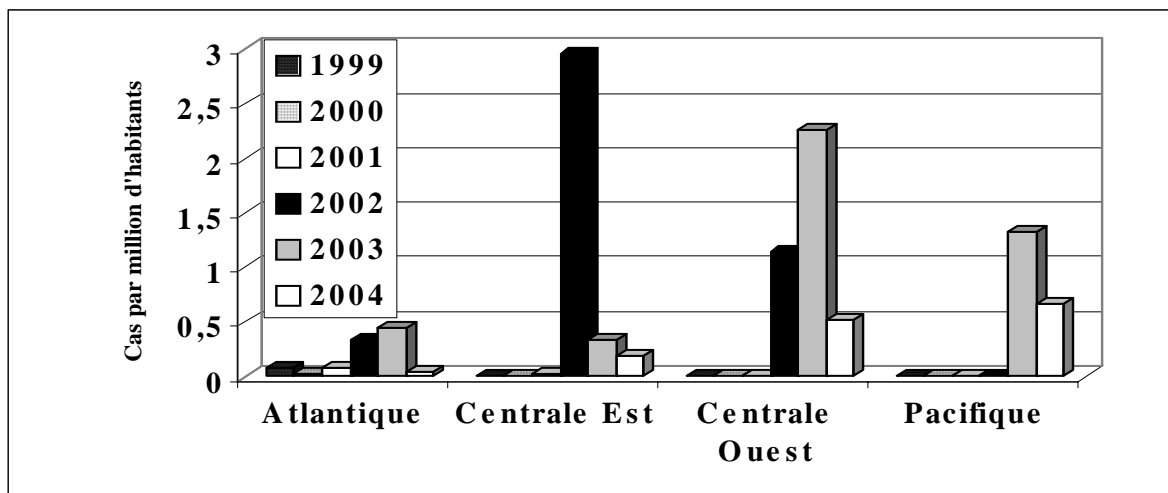


Figure 6 : Mortalité due à l'infection à VNO selon la zone géographique, États-Unis, 1999-2004

Dans une analyse des données de surveillance de 2003, Petersen (2004) a montré que l'incidence des cas avec atteinte neurologique était 30 fois plus élevée dans les comtés ruraux que dans les comtés urbains. Il remarquait aussi que, dans les États comptant le plus grand nombre de cas sévères, *Cx tarsalis* apparaissait comme le vecteur principal. Un lien peut être établi entre ces deux observations dans la mesure où cette espèce de *Culex* apparaît prédominante dans les États ruraux des zones Centrale Ouest et Pacifique.

Toujours selon Petersen (2004), parmi les 15 États rapportant plus de 50 cas avec atteinte neurologique en 2003, *Cx tarsalis* était le vecteur principal pour 10 (Colorado, Dakota du Nord, Dakota du Sud, Kansas, Montana, Nebraska, Nouveau Mexique, Oklahoma, Texas et Wyoming), *Cx quinquefasciatus* ou *Cx pipiens* pour 4 (Iowa, Louisiane, Pennsylvanie et Ohio) et plusieurs espèces étaient impliquées dans le dernier État, la Floride.

Pour la première fois, l'impact économique du VNO a été estimé en Louisiane en 2002. Les autorités avaient rapporté 329 cas dont 204 avaient développé la maladie et 24 étaient décédés. L'épidémie a coûté près de 20,1 millions de dollars entre juin 2002 et février 2003 (Zohrabian *et al.*, 2004).

9.2 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉPIZOOTIE

Les données suivantes sont tirées du bilan de la surveillance pour l'année 2003 présenté par l'équipe Arbonet lors de la 5^e Conférence sur l'infection par le VNO aux États-Unis (Hayes, 2004).

Sur les 73 861 oiseaux morts signalés, 22 455 (30 %) ont été testés. Un total de 11 597 (52 %) se sont avérés positifs. Parmi ces oiseaux positifs, on a dénombré 9 797 corvidés (84 %) et 1 804 (16 %) oiseaux appartenant à plus de 220 autres espèces.

Le VNO a été détecté dans 7 847 pools de moustiques représentant 37 espèces. Les espèces les plus importantes sont : *Culex sp.* (23 %), *Cx tarsalis* (22 %), *Cx pipiens* (15 %), *Cx restuans* (11 %), *Cx quinquefasciatus* (10 %), *Cx pipiens/restuans* (8 %) et *Cx salinarius* (3 %). En 2002, l'espèce *Cx tarsalis* ne représentait que 4 % des pools identifiés comparativement à 22 % en 2003. Si on exclut l'identification d'espèces hivernantes, les premiers pools de moustiques positifs de 2003 ont été découverts le 17 mars en Louisiane et les derniers, le 29 octobre en Arizona. Dans les deux cas, il s'agissait de l'espèce *Cx quinquefasciatus*.

Deux études illustrent l'abondance du *Cx tarsalis* dans deux États ayant rapporté de nombreux cas humains en 2003. Pape (2004) au Colorado fait état que 41 % des moustiques capturés par piégeage en 2003 étaient de cette espèce comparativement à 8 %, 24 % et 11 % respectivement pour les années 2000, 2001 et 2002. Le pic d'abondance des moustiques s'échelonnait de la fin juin à la mi-août alors que la majorité des cas humains sont survenus entre la mi-juillet et la mi-septembre. Safranek et Kramer (2004) ont observé 885 pools de *Cx tarsalis* positifs pour le VNO en 2003 au Nebraska comparativement à 222 pools positifs l'année précédente.

Des chevaux positifs ont été rapportés dans 43 États en 2003. Ainsi, 4 494 cas équins ont été recensés comparativement à un total à jour de 14 571 en 2002. Aucun cas équin de VNO n'a été déclaré en Idaho, au Maine, au Nevada, en Oregon et dans l'État de Washington. D'autres espèces animales infectées ont aussi été signalées telles que des chiens (n = 35), des écureuils (n = 19) et des chats (n = 1). En 2004, les données partielles en date du 16 novembre révèlent 7 000 oiseaux positifs pour le VNO dans 46 États. Des chevaux positifs ont été rapportés dans 37 États et des poulets sentinelles positifs dans 14 États. Près de 8 300 pools de moustiques positifs ont été rapportés dans 38 États et le DC (CDC, 2004c).

10 SITUATION AU CANADA EN 2003 ET 2004

10.1 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉCLOSION HUMAINE

En 2003, l'épizootie s'est établie au sud du Canada, de la province de Québec jusqu'à l'Alberta. Tel que détaillé au tableau 3, le VNO a été rapporté dans neuf provinces et territoires pour les cas humains, six provinces pour les chevaux, sept pour les oiseaux et cinq pour les moustiques (Santé Canada, 2004a).

Tableau 3 : Distribution des humains, chevaux, oiseaux et groupes de moustiques positifs pour le VNO, provinces et territoires du Canada, 2003

	Humains cas (décès)	Chevaux présumés positifs	Oiseaux confirmés positifs	Groupes de moustiques confirmés positifs
Nouvelle-Écosse	2	1	17	
Nouveau-Brunswick	1	0	6	0
Québec	17	8	846	88
Ontario	89 (2)	41	242	135
Manitoba	139 (2)	53	133	290
Saskatchewan	848 (10)	162	157	35
Alberta	272	180	232	31
Colombie-Britannique	19	0	0	0
Territoires	1	0	0	0
TOTAL	1 388 (14)	445	1 633	579

À l'échelle canadienne, 168 (13 %) des 1 298 cas pour lesquels l'information était disponible présentaient une atteinte neurologique. La proportion de cas sévères variait beaucoup d'une province à l'autre : 82 % au Québec contre 7 % en Saskatchewan (annexe 1). Notons qu'en 2003, le syndrome clinique n'était pas spécifié pour les cas ontariens. Un test de dépistage positif pour le VNO a été signalé sur 14 unités de sang provenant des trois provinces des Prairies.

En date du 31 décembre 2004, les données saisonnières font état de 25 cas dont 13 avec atteinte neurologique répartis dans 5 provinces. Le ratio des cas sévères sur les cas de fièvre du Nil variait selon la province : Québec (2:1), Ontario (10:3), Alberta (0:1), Manitoba (1:2) et Saskatchewan (0:5). Aucune unité de sang n'a été retirée à la suite d'un test positif pour le VNO (Santé Canada, 2004b).

Comme aux États-Unis, l'analyse régionale de l'évolution de l'incidence confirme que l'épidémie s'est déplacée vers l'ouest entre 2002 et 2003. La figure 7 présente les données d'incidence des cas sévères seulement.

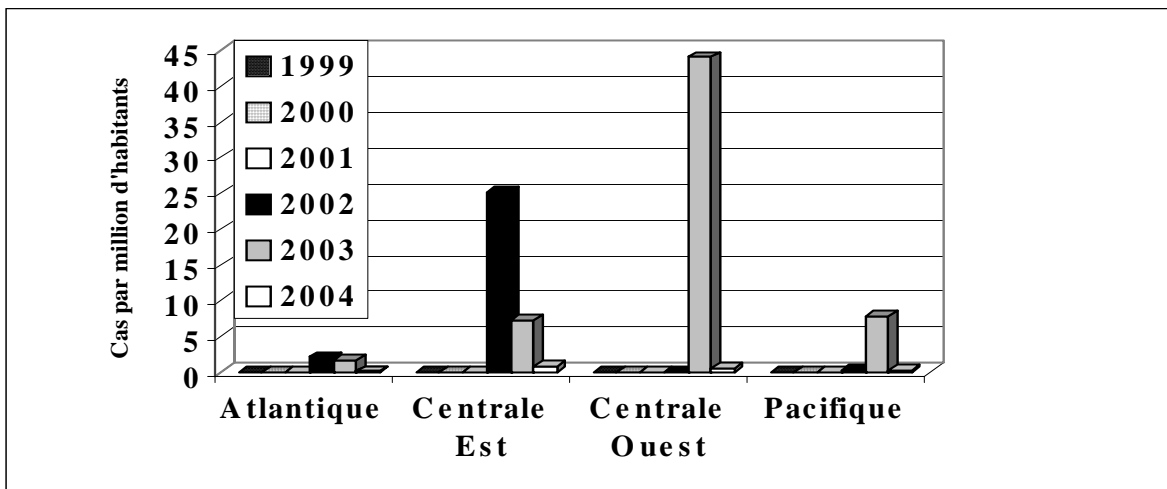


Figure 7 : Incidence des déclarations d'infection sévère à VNO selon la zone géographique, Canada, 1999-2004

L'incidence dans la zone Atlantique s'est maintenue autour de deux cas par million d'habitants en 2002 et 2003. Dans la zone Centrale Est qui recouvre l'Ontario, l'incidence maximale de 25 observée en 2002 a chuté à 7 en 2003. L'incidence dans la zone Centrale Ouest a culminé à 44 en 2003, soit une année plus tard que dans la zone Centrale Est. Dans la zone Pacifique, l'incidence s'est élevée jusqu'à 8 en 2003. On remarque toutefois qu'en 2004, la zone centrale est celle qui comptait le plus grand nombre de cas d'infection neuro-invasives. L'annexe 3 indique la délimitation des zones pour l'analyse des données sur le VNO.

10.2 LOCALISATION ET ÉTENDUE GÉOGRAPHIQUE DE L'ÉPIZOOTIE

Les données de 2003 décrivant l'épizootie, apparaissent également au tableau 3. L'information disponible pour les 445 chevaux ne permet pas de distinguer entre les infections récentes, les infections anciennes ou un résultat positif secondaire à une vaccination. Des 11 332 oiseaux soumis pour analyse, 1 633 (14 %) étaient positifs pour le VNO. Parmi les cinq provinces les plus touchées, la proportion d'oiseaux positifs était deux fois plus élevée au Québec qu'ailleurs (33 % contre 16 % en Ontario, au Manitoba, en Saskatchewan et en Alberta). Quant aux groupes de moustiques positifs, ils étaient beaucoup plus nombreux au Manitoba et en Ontario que dans les trois autres provinces (Santé Canada, 2004a). *Culex tarsalis* semble être la principale espèce impliquée dans la transmission du virus en Saskatchewan (Groupe Expert, 2004).

En 2004, les données partielles disponibles en date du 30 novembre révèlent 416 oiseaux positifs et 176 groupes de moustiques positifs pour le VNO dans les 5 mêmes provinces. Des chevaux présumés ou confirmés positifs ont aussi été rapportés au Québec (n = 1), en Ontario (n = 9) et en Alberta (n = 4) (Santé Canada, 2004b).

10.3 SITUATION DU VNO AU QUÉBEC

Gaulin *et al.* (2004) ont résumé les données disponibles sur la surveillance des cas humains pour l'année 2003. Cette année-là, le Québec a enregistré 17 cas d'infection comparativement à un total mis à jour de 20 cas en 2002. Les cas se répartissent en cinq régions (six à Montréal, six en Montérégie, trois à Laval, un à Lanaudière et un chez un résident du Saguenay–Lac-Saint-Jean). Aucun cas de transmission du VNO relié à une transfusion sanguine ou à un voyage à l'extérieur de la province n'a été identifié en 2003. Cependant, le résident du Saguenay–Lac-Saint-Jean aurait été infecté en Montérégie. La région des Laurentides qui avait rapporté deux cas en 2002 n'en a pas déclaré en 2003.

Quatorze cas ont présenté une atteinte neurologique et trois cas une fièvre du Nil. Aucun décès n'est survenu. Le premier cas est apparu à la mi-août et le dernier au début octobre. L'éclosion est survenue deux semaines plus tard qu'en 2002. La proportion de cas hospitalisés (70 %) et traités aux soins intensifs (35 %) est à peu près la même que l'année précédente (65 et 25 %). L'âge médian est également semblable : 63 ans en 2003 contre 64 ans en 2002 (Gaulin *et al.*, 2004).

Au Québec, aucun don de sang testé (256 518 unités de sang en 2003-2004) par Héma-Québec n'a été positif. À l'instar des autres banques de sang d'Amérique du Nord, Héma-Québec a introduit une question supplémentaire à l'intention des donneurs potentiels pour savoir si dans les sept jours précédant le don, ils ont eu de la fièvre accompagnée de maux de tête. Toutefois, Héma-Québec se questionne sur la pertinence et la fiabilité des réponses à cette question. Si la réponse est positive, le donneur sera exclu pour une période de 55 jours. Héma-Québec a demandé aussi aux donneurs de signaler, dans les semaines suivant leur don, s'ils devenaient malades, et plus particulièrement, s'ils développaient les symptômes du VNO, auquel cas leur don de sang serait retiré de l'inventaire (Héma-Québec, 2004).

Le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation (MAPAQ) a coordonné la surveillance du VNO chez les animaux en 2003. Des huit chevaux avec IgG positifs identifiés, trois ont été confirmés par la détection d'IgM. Il s'agissait de 3 juments âgées respectivement de 3, 4 et 12 ans demeurant en Montérégie. Elles ont, toutes trois, présenté des symptômes d'atteinte neurologique durant le mois de septembre (Vincent, 2004).

Des analyses ont été effectuées sur 2 571 oiseaux de la famille des corvidés. Le VNO a été détecté chez 846 corvidés dont 76 % étaient des corneilles et 24 % des geais bleus (Vincent, 2004). Ces oiseaux ont été récoltés dans 10 des 18 régions sociosanitaires entre la mi-juillet et la fin octobre. Les régions avec plus de 50 oiseaux identifiés étaient la Montérégie, Montréal, Laurentides, Laval, Outaouais et Mauricie-Centre du Québec (Santé Canada, 2004a).

Au Québec, plus de 280 000 moustiques ont été capturés, dont 138 000 ont été regroupés en 12 000 pools et identifiés à l'espèce. Les espèces de moustiques les plus fréquentes étaient *A. vexans* (35 %), *Ochlerotatus stimulans-excruxians* (15 %), *Cx pipiens-restuans* (14 %) et *Coquillettidia perturbans* (11 %). Un total de 7 220 pools ont fait l'objet d'une détection du VNO et 88 d'entre eux ont été trouvés porteurs du virus entre la mi-juillet et la mi-octobre. L'espèce de moustiques était du genre *Culex* pour 82 de ces pools. Cinq pools d'*Ae vexans* et un d'*Anopheles punctipennis* étaient positifs. L'année 2003 se distingue des années antérieures par une forte hausse des populations

d'*Ae vexans* et de *Cx pipiens-restuans* dans les deux dernières semaines du mois d'août (GDG Environnement Itée, 2003).

La figure 8 montre la distribution des cas humains, des chevaux, des oiseaux et des pools de moustiques positifs pour la saison 2003. Elle est tirée du bilan 2003 produit par le groupe de travail VNO sur la santé humaine (Couillard *et al.*, 2003). On constate que le nombre d'oiseaux positifs augmente de façon importante à la semaine CDC 33 et le nombre de groupes de moustiques positifs, une semaine plus tard (semaine 34). La majorité des cas humains et équins surviennent dans les semaines CDC 35, 36 et 37. Une décroissance rapide des indicateurs d'activité du VNO est constatée à partir de la semaine 40.

Un portrait partiel de la saison 2004 peut être tracé à partir du résumé de surveillance de mars 2005 (MSSS, 2005) et du bilan en cours de rédaction par le groupe de travail VNO sur la santé humaine (Couillard *et al.*, 2004). Ces sources rapportent trois cas confirmés d'infection humaine dont un aurait probablement été infecté lors d'un voyage aux États-Unis. Dans un autre cas, les résultats de laboratoire suggèrent une infection ancienne. Un total de 112 oiseaux positifs ont été identifiés en Montérégie (n = 32), à Montréal (n = 22), en Outaouais (n = 14), dans les Laurentides (n = 12) et dans 7 autres régions (n = 32). Des 8 452 pools de moustiques analysés, seulement 22 se sont révélés positifs en provenance de la Montérégie (n = 11), de Laval (n = 7), de Montréal (n = 3) et de l'Outaouais (n = 1). Comme dans les autres provinces canadiennes et dans plusieurs États américains, la saison 2004 a été beaucoup moins intense que les saisons 2002 et 2003.

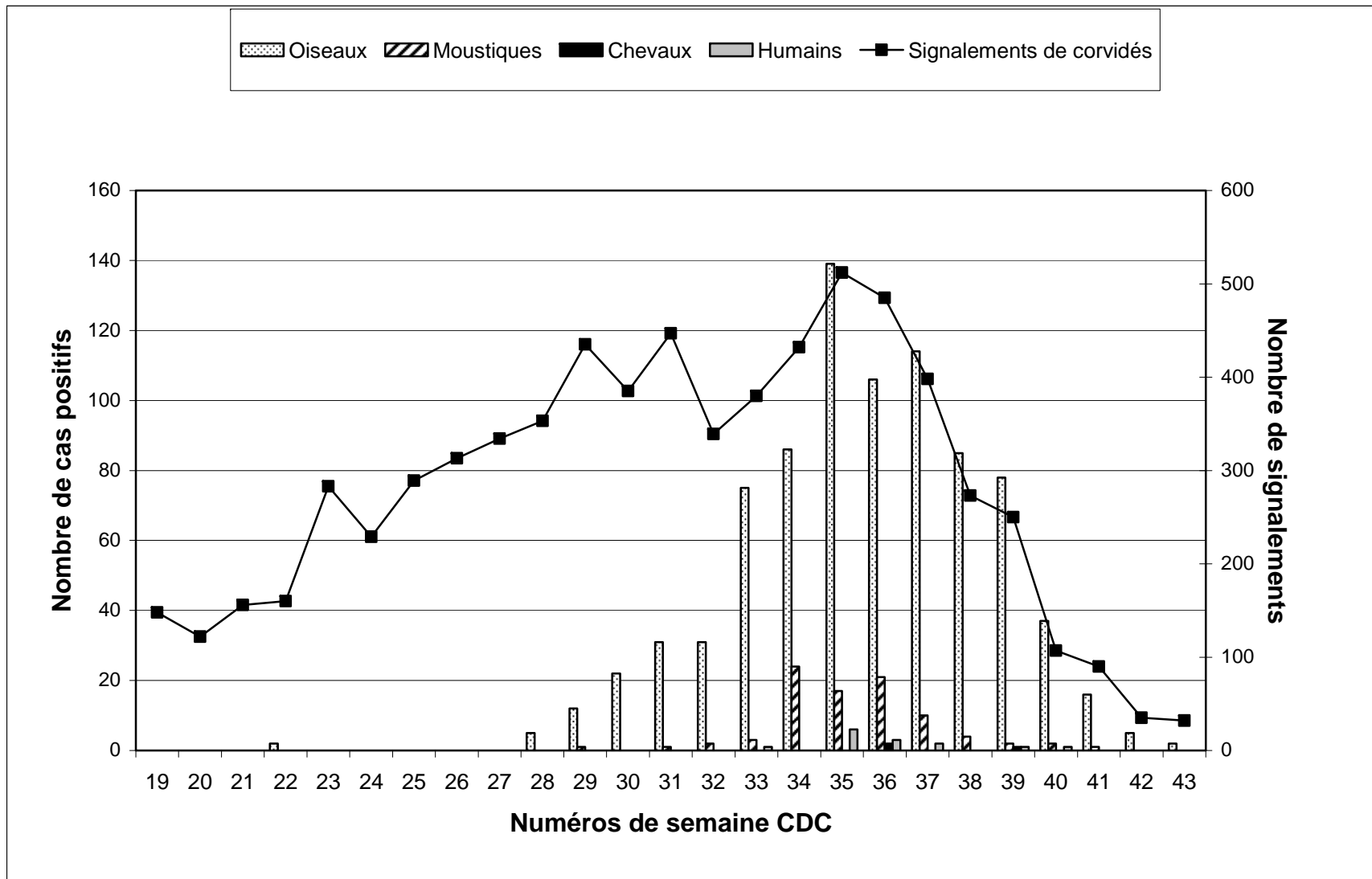


Figure 8 : Évolution des cas confirmés positifs au VNO chez les oiseaux, les moustiques, les chevaux et les humains dans la province de Québec durant l'été 2003

11 INDICATEURS DE TRANSMISSION ACTIVE CHEZ L'HUMAIN

11.1 INDICATEURS ENTOMOLOGIQUES

Des indicateurs sont utilisés en entomologie pour permettre d'apprécier l'intensité de la circulation du VNO entre les espèces de moustiques et les oiseaux et/ou les humains. Ces indicateurs sont définis par espèce de moustiques regroupée en pools.

Le *Minimum Infection Rate* ou MIR est le nombre minimum de moustiques infectés pour 1 000 moustiques testés. C'est l'un des indicateurs les plus utilisés. L'hypothèse de base dans le calcul du MIR est que seulement un individu infecté existe dans un pool positif. Quand le taux d'infection est bas ou que le pool est de petite taille, le MIR donne une bonne indication parce que la chance d'avoir plus d'un individu infecté est faible. Cependant, quand il y a plus d'un individu infecté dans un pool ou lorsqu'il est utilisé dans une région à haut taux d'infection, le MIR devient problématique car il sous-estime le taux d'infection (Gu *et al.*, 2004). Pour avoir un meilleur estimé, certains auteurs ont préconisé l'utilisation du *Maximum Likelihood Estimate* (MLE) qui donne le taux d'infection au lieu de la limite inférieure donnée par le MIR. Cet estimé est appelé le MLEIR (Gu *et al.*, 2004). Le MIR et le MLEIR sont les indicateurs entomologiques les plus utilisés au Québec.

Le *True Infection Rate* (TIR) est un indicateur employé pour estimer le nombre de moustiques positifs pour 100 moustiques testés.

Le taux de piqûre ou *Biting Rate* (BR) est le nombre de moustiques capturés sur un humain par heure.

L'*Entomologic Inoculation Rate* (EIR) est le nombre de piqûres par humain par soirée. Il se calcule en multipliant le taux moyen de piqûres pour un humain dans une soirée par le pourcentage de femelles moustiques dont les glandes salivaires sont infectées par le virus. Ces indicateurs sont utilisés pour le paludisme et la dengue.

La mesure du NDVI ou *Normalized Difference Vegetation Index* (Brownstein *et al.*, 2002) aide à prédire la distribution potentielle des moustiques infectés en fonction de la végétation. Le couvert végétal représente une source de glucides nécessaires pour les déplacements des moustiques et sa densité suggère également la présence d'espèces aviaires (sources de sang pour la reproduction des moustiques et important maillon du cycle d'amplification du virus). L'étude a révélé que le NDVI est un indicateur important pour la surveillance en temps réel. Il permet de déterminer l'habitat des moustiques vecteurs à l'aide d'un système d'information géographique, d'analyses spatiales et de l'identification sur le terrain des espèces de moustiques (Brownstein *et al.*, 2002).

11.2 FACTEURS SOCIAUX ET ENVIRONNEMENTAUX

Quelques études ont été conduites pour comprendre les facteurs qui déterminent la présence d'une concentration de cas humains. Ces études sont encore peu nombreuses et devront être répétées dans plusieurs contextes pour en venir à une compréhension adéquate des facteurs environnementaux les plus importants.

L'étude de Ruiz *et al.* (2004) avait pour but d'identifier les facteurs sociaux et environnementaux associés à deux agrégats de cas humains observés en 2002 dans la région de Chicago, Illinois. Cette analyse portait sur les 649 cas habitant dans les comtés de Cook et de DuPage. Quand on compare les secteurs de recensement touchés par l'agrégat aux secteurs de recensement non touchés, les facteurs les plus discriminants sont, dans l'ordre : être situé dans la Chicago Lake Plain, le pourcentage de personnes de race blanche (82 % contre 52 %), l'âge médian (40 ans contre 33), la présence d'habitation de la décennie 1950-1959 (29 % contre 17 %), le couvert végétal (27 % contre 21 %), le revenu familial médian (66 500 \$ US contre \$46 900 \$ US), la densité des habitations (1,17 unité/km² contre 2,1 unités/km²) et la distance de l'oiseau mort le plus proche (895 mètres contre 2 029 mètres). Plusieurs hypothèses sont avancées par les auteurs pour expliquer les résultats observés. Certains facteurs sont probablement associés à une concentration plus élevée de moustiques infectés (être situé dans la Chicago Lake Plain, le couvert végétal, la densité des habitations et la distance d'un oiseau mort) alors que d'autres reflètent probablement les caractéristiques de la population qui résident dans ces secteurs et la fréquence des expositions à risque (population de race blanche, plus âgée et à l'aise financièrement qui passe davantage de temps à l'extérieur).

Watson *et al.* (2004b) ont également analysé les données de l'éclosion de 2002 à Chicago à la recherche d'une association spatiale entre les signalements d'oiseaux morts et les cas humains. Leur étude se limitait aux 219 cas habitant la ville de Chicago et voulait voir le lien entre la mortalité aviaire précoce (semaines 27 à 32) et les cas humains (semaines 29 à 39 avec une concentration entre les semaines 33 et 38). Le risque de faire une méningo-encéphalite due au VNO était 2,3 fois plus élevé (IC 95 % de 1,6 à 3,4) dans les secteurs rapportant une mortalité aviaire précoce élevée comparativement aux autres secteurs.

Une étude descriptive des 12 cas survenus en Floride en 2001 a été publiée par Blackmore *et al.* (2003). Les auteurs établissent une relation entre les différents indicateurs d'activité du VNO et la présence de cas humains dans les comtés ruraux du nord de l'État. Au niveau du comté, les indicateurs les mieux corrélés avec la présence de cas humains incluent la densité des signalements d'oiseaux morts (nombre d'oiseaux morts par 100 000 habitants), le taux de positivité des oiseaux analysés, la présence de chevaux positifs pour le VNO et dans une moindre mesure, le taux de séroconversion des poulets sentinelles.

Selon Ruiz *et al.* (2004), l'étude des facteurs associés à un agrégat serait plus utile que l'enquête des cas sporadiques pour la compréhension des mécanismes responsables de la transmission. La limite de cette approche réside dans la difficulté de prévoir la survenue d'un agrégat et de mettre en place en temps utile les systèmes d'information nécessaires à son étude. L'Illinois avec sa population de 12 millions d'habitants n'avait rapporté aucun cas en 2001, elle en a déclaré 884 en 2002 et 59 en 2003.

12 CONCLUSION

De nouvelles informations et découvertes en 2004 complètent les connaissances acquises au cours des dernières années de présence du VNO en Amérique. La présente recension des écrits a permis de mettre en lumière les principaux éléments suivants.

Le VNO est un virus à ARN auquel les trois protéines structurales confèrent des rôles de protection, de contrôle de la fusion avec la cellule hôte et des propriétés biologiques. Ces propriétés biologiques du virus permettent aux organismes infectés d'induire une réponse immunitaire protectrice et de produire des anticorps neutralisants. Ces connaissances ont été utilisées pour produire des tests de diagnostic plus performants.

L'analyse des repas de sang des moustiques a confirmé que les espèces du complexe *Cx pipiens* se nourrissent principalement chez les oiseaux et les mammifères. Ce résultat soutient l'hypothèse que ces moustiques, particulièrement *Cx pipiens* hybrides, peuvent donc être un vecteur prépondérant dans l'amplification virale en milieu zoonotique et à la fois un vecteur passerelle vers les mammifères et les humains. De plus, dans ces repas sanguins, les corneilles étaient sous-représentées. On constate pourtant des mortalités élevées chez cette espèce d'oiseau. La fréquence de l'infection chez celles-ci pourrait être reliée à une transmission par contact direct et par ingestion, compte tenu de ses particularités biologiques notamment l'instinct grégaire et le régime alimentaire omnivore. En outre, des auteurs ont montré que la transmission verticale était possible pour certaines espèces de moustiques.

L'infection par le VNO a été détectée par la présence d'anticorps pour la plupart des espèces animales, souvent en l'absence de signes cliniques. Les carnivores domestiques (chats et chiens) semblent ne pas développer une virémie élevée nécessaire à l'infection de moustiques comme c'est le cas chez la plupart des oiseaux. La transmission orale par ingestion de proies infectées par le VNO semble être une source de transmission entre les prédateurs (mammifères ou oiseaux) et les oiseaux.

Les conditions idéales pour l'expansion du VNO ont été réunies aux États-Unis avec la conjonction de plusieurs éléments favorables dont le fait que les oiseaux soient tous susceptibles à l'infection, n'ayant jamais été en contact avec le virus, la présence d'une espèce de moustique hybride (*Cx pipiens* à la fois ornithophile et mammophile) vivant à proximité des humains dans des territoires densément peuplés et le climat particulièrement chaud en 1999, 2002 et 2003. Le virus a survécu à l'hiver chez les oiseaux malades ou migrateurs ou les moustiques, ce qui a vraisemblablement contribué à l'établissement du VNO et à son expansion à toute l'Amérique du Nord, de l'est à l'ouest.

Les récentes données épidémiologiques maintiennent qu'environ 80 % des personnes infectées par le VNO sont asymptomatiques alors qu'approximativement 20 % développent une infection fébrile. Généralement, moins de 1 % des personnes infectées font une maladie neurologique grave. La maladie chez les enfants est le plus souvent peu ou pas symptomatique. Cependant, le risque de maladie grave est présent. Par exemple, en 2002, les enfants de 19 ans et moins constituaient 3,6 % des personnes infectées par le VNO qui ont été diagnostiqués et déclarés aux CDC et 70 % ont eu une maladie neuro-invasive, ce qui est compatible avec le fait que l'on demande des épreuves sérologiques surtout lorsque les enfants ont une atteinte sévère.

Les séquelles observées chez les patients adultes infectés par le VNO qui ont une maladie neuro-invasive sont très sévères et persistent longtemps. Seulement, un tiers environ des patients récupèrent totalement au bout d'un an et après 18 mois, une grande proportion des malades a encore des difficultés pour marcher, de la faiblesse musculaire et de la fatigue.

Trois voies de contamination des patients transplantés ont été décrites, soit lors de la transplantation d'organes provenant d'un donneur infecté par le VNO, par l'utilisation de sang infecté chez un patient transplanté et par l'acquisition de l'infection par piqûre de moustiques après le congé de l'hôpital.

Chez l'humain, la fréquence de l'infection causée par le VNO a considérablement diminué, de près de quatre fois aux États-Unis de 2003 à 2004 passant respectivement de 9 862 cas à 2 470 cas. La même tendance est observée au Canada (9 provinces et 1 388 cas en 2003 contre 5 provinces et 25 cas en 2004) et au Québec (17 cas en 2003 contre 3 cas en 2004). Le front épidémique qui a atteint la partie ouest de l'Amérique du Nord semble s'essouffler. L'analyse par zone géographique des données épidémiologiques américaines et canadiennes pour la période 1999-2004 révèle une incidence plus faible dans la zone Atlantique par rapport aux zones Centrale Est, Centrale Ouest et Pacifique. Rares sont les États de la zone Atlantique où l'incidence des cas sévères excède cinq cas par million d'habitants et où la mortalité dépasse un décès par million.

Plusieurs indicateurs sont de plus en plus utilisés pour mesurer l'intensité de la transmission au niveau entomologique et environnemental. La présence de surfaces en eau, la densité et le type de végétation, la perméabilité du sol et le relief ont un impact marqué sur le développement des vecteurs. Des auteurs ont observé que le couvert végétal et la densité démographique des populations humaines pourraient être considérés comme des facteurs de risque de transmission du VNO. De même, des associations entre certaines espèces de moustiques et des regroupements d'espèces végétales ont été mises en évidence. Il est donc parfois possible, à partir de la végétation d'un milieu, de prédire les espèces de moustiques s'y trouvant.

À partir de ces faits, il demeure pertinent que les activités de surveillance doivent être maintenues au Canada et au Québec encore pour quelques années. L'information à la population doit continuer à être orientée sur les méthodes de prévention individuelles et des méthodes de contrôle des moustiques. Des campagnes de sensibilisation doivent cibler particulièrement les personnes les plus à risque de développer une maladie sévère qui sont les personnes immunosupprimées, dont les personnes qui ont reçu une transplantation, et les personnes âgées.

13 BIBLIOGRAPHIE

- Al-Shekhlee, A., Katirji, B. 2004. Electrodiagnostic features of acute paralytic poliomyelitis associated with West Nile virus infection. *Muscle Nerve*, 29(3) : 376-80.
- Anninger, W., Lubow, M. 2004. Visual loss with West Nile virus infection: a wider spectrum of a « new » disease. *Clin Infect Dis*, 38(7) : 55-6.
- Apperson, C.S., Hassan, H.K., Harrison, B. A., Savage, H.M., Aspen, S.E., Farajollahi, A., Crans, W., Daniels, T.J., Falco, R.C., Benedict, M., Anderson, M., McMillen, L., Unnasch, T.R. 2004. Host feeding patterns of established and potential mosquito vectors of West Nile virus in the eastern United States. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 4(1) : 71-82.
- Armali, Z., Ramadan, R., Chlebowski, A., Azzam, Z.S. 2003. West Nile meningo-encephalitis infection in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc*, 35(8) : 2935-6.
- Armstrong, W.S., Bashour, A., Smedira, N.G., Heupler, F.A., Hoeltge, G.A., Mawhorter, S.D., Sudheendra, V., Gordon, S.M. 2003. A case of fatal West Nile virus meningoencephalitis associated with receipt of blood transfusions after open heart surgery. *Ann Thorac Surg*, 76 : 605-7.
- Austgen, L.E, Bowen, R.A, Bunning, M.L, Davis, B.S, Mitchell, C.J, Chang, G.J. 2004. Experimental infection of cats and dogs with West Nile virus. *Emerg Infect Dis*, 10(1) : 82-6.
- Baden, L.R., Rubin, R.H. 2004. The sentinel chicken revisited: the impact of West Nile virus infection on transplant patients. *Transplantation*, 77(3) : 356-7.
- Bains, H., Jampol, L., Cauhron, M., Parnell, J. 2003. Vitritis and chorioretinitis in a patient with West Nile Virus Infection. *Arch Ophthalmol*, 121(2) : 205-7.
- Ben-Nathan, D., Lustig, S., Tam, G., Robinzon, S., Segal, S., Rager-Zisman, B. 2003. Prophylactic and therapeutic efficacy of human intravenous Immunoglobulin in treating West Nile virus infection in mice. *The Journal of Infectious Diseases*, 188 : 5-12.
- Blackmore, C.G, Stark, L.M., Jeter, W.C., Oliveri, R.L., Brooks, R.G., Conti, L.A., Wiersma, S.T. 2003. Surveillance results from the first West Nile virus transmission season in Florida, 2001. *Am J Trop Med Hyg*. 69(2) : 141-50.
- Bouffard, J.P., Riudavets, M.A., Holman, R., Rushing, E.J. 2004. Neuropathology of the brain and spinal cord in human West Nile virus infection. *Clinical Neuropathology*, 23(2) : 59-61.
- Brilla, R., Block, M., Geremia, G., Wichter, M. 2004. Clinical and neuroradiologic features of 39 consecutive cases of West Nile meningoencephalitis. *Journal of the Neurological Sciences* 220 : 37-40.

- Brown, J. 2004. West Nile virus (WNV) infection in blood donors: Colorado cohort study, 2003. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector-Borne Infectious Diseases, Fort Collins, Colorado. Site Internet consulté le 18 mars 2005 Accessible au : http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/Brown_2_04.pdf.
- Brownstein, J.S, Rosen, H., Purdy, D., Miller, J.R., Merlino, M., Mostashari, F., Fish, D. 2002. Spatial analysis of West Nile virus: rapid risk assessment of an introduced vector-borne zoonosis. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 2(3) : 157-64.
- Burke, S.A., Wen, L., King, N.J. 2004. Routes of inoculation and the immune response to a resolving genital flavivirus infection in a novel murine model. *Immunology and Cell Biology*, 82 : 174-83.
- Campbell, G.L, Marfin, A.M., Lanciotti, R.S., and Gubler, D.G. 2003. West Nile virus *Lancet Infectious Diseases*, 2 : 519-29.
- Centers for disease control and prevention (CDC). 2002. Intrauterine West Nile Virus infections - United States, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(50) : 1133-5.
- Centers for disease control and prevention (CDC). 2004a. 2003 West Nile Virus Activity in the United States. (cité le 21 mai 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&controlCaseCount03_detailed.htm.
- Centers for disease control and prevention (CDC). 2004b. Update: West Nile virus screening of blood donations and transfusion-associated transmission - United States, 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 53(13) : 281-4.
- Centers for disease control and prevention (CDC). 2004c. Virus activity - United States, November 9-16, 2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 53(45) : 1071-2.
- Centers for disease control and prevention (CDC). 2004d. Possible dialysis- related West Nile virus transmission - Georgia, 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 53(32) : 738-9.
- Centers for disease control and prevention (CDC). 2004e. Interim Guidelines for the Evaluation of Infants Born to Mothers Infected with West Nile Virus during Pregnancy. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 53(07) : 154-7.
- Centers for disease control and prevention (CDC). 2005. West Nile Virus Activity in the United States. (cité le 11 janvier 2005), consulté le 5 avril 2005. Accessible au : http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&controlCaseCount03_detailed.htm.
- Chambers, T.J., Diamond, M.S. 2003. Pathogenesis of flavivirus encephalitis. *Adv Virus Res*, 60 : 273-342.
- Chappa, J.B., Ahn, J.T., DiGiovanni, L.M., Ismail, M.A. 2003. West Nile Virus Encephalitis during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 102 (2) : 229-31.

- Couillard, M., Gaulin, C., Pilon, P., Lambert, L., Douville-Fradet, M., Deschênes, L., Tremblay, M. *et al.* 2003. *Bilan de la surveillance humaine de l'infection par le VNO en 2003*. Groupe de travail VNO sur la santé humaine. 19 décembre 2003. 27 p.
- Couillard, M., Gaulin, C., Lambert, L., Pilon, P., Douville-Fradet, M., Deschênes, L., Tremblay, M. *et al.* 2004. *Bilan des activités de vigie et de surveillance de l'infection par le VNO en 2004*. Groupe de travail VNO sur la santé humaine. À paraître.
- Couzin, J. 2004. Genetics. Hybrid mosquitoes suspected in West Nile virus spread. *Science*, 303(5663) : 1451.
- Cushing, M.M., Brat, D.J., Mosunjac, M.I., Hennigar, R.A., Jernigan, D.B., Lanciotti, R., Petersen, L.R., Goldsmith, C., Rollin, P.E., Shieh, W.J., Guarner, J., Zaki, S.R. 2004. Fatal West Nile virus encephalitis in a renal transplant recipient. *Am J Clin Pathol*, 121(1) : 26-31.
- Del Guidica, P., Schuffenecher, I., Vandenbos, F., Counillon, E., Zeller, H. 2004. Human West Nile Virus, France. *Emerg Infect Dis*, 10 (10) : 1885-6.
- Depoortere, E., Kavié, J., Keus, K., Zeller, H., Murri, S., Legros, D. 2004. Outbreak of West Nile virus causing severe neurological involvement in children, Nuba Mountains, Sudan, 2002. *Tropical Medicine and International Health*, 9(6) : 730-6.
- DeSalvo, D., Roy-Chaudhury, P., Peddi, R., Merchen, T., Konijetti, K., Gupta, M., Boardman, R., Rogers, C., Buell, J., Hanaway, M., Broderick, J., Smith, R., Woodle, E.S. 2004. West Nile virus encephalitis in organ transplant recipients: another high-risk group for meningoencephalitis and death. *Transplantation*, 77(3) : 466-9.
- Diamond, M.S., Sitati, E.M., Friend, L.D., Higgs, S., Shrestha, B., Engle, M. 2003. A critical role for induced IgM in the protection against west Nile virus infection. *J Exp Med*, 198(12) : 1853-62.
- Dupuis II, A.P., Marra, P.P., Kramer, L.D. 2003. Serologic Evidence of West Nile Virus transmission, Jamaica, West Indies. *Emerg Infect Dis.*, 9(7) : 860-3.
- Elliott, S., Loeb, M., Eyles, J., Harrington, D. 2003. Results of a West Nile virus seroprevalence survey, South Oakville, Ontario. McMaster Institute of Environment and Health. À paraître.
- Emig, M. and Apple, D. J. 2004. Severe West Nile Disease in healthy Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 38 : 289-92.
- Engle, M.J. and Diamond, M.S. 2003. Antibody prophylaxis and therapy against West Nile virus infection in Wild-Type and immunodeficient mice. *Journal of Virology*, 77(24) : 12941-9.

- Farfan-Ale, J.A., Blitvich, B.J., Lorono-Pino, M.A., Marlenee, N.L., Rosado-Paredes, E.P., Garcia-Rejon, J.E., Flores-Flores, L.F., Chulim-Perera, L., Lopez-Uribe, M., Perez-Mendoza, G., Sanchez-Herrera, I., Santamaria, W., Moo-Huchim, J., Gubler, D.J., Cropp, B.C., Calisher, C.H., Beaty, B.J. 2004. Longitudinal studies of West Nile virus infection in avian, Yucatan State, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 4(1) : 3-14.
- Fonseca, D.M., Keyghobadi, N., Malcolm C.A., Mehmet C., Schaffner F., Mogi M., Fleischer R.C., Wilkerson R.C. 2004. Emerging vectors in the *Culex pipiens* complex. *Science*, 303(5663) : 1535-8.
- Fratkin, J.D., Leis, A.A., Stokic, D.S., Slavinski, S.A., Geiss, R.W. 2004. Spinal cord neuropathology in human West Nile virus infection. *Arch Pathol Lab Med*, 128(5) : 533-7.
- Gaulin, C., Couillard, M., Pilon, P.A., Tremblay, M., Lambert, L., Fradet, M.D., Deschenes, L., Fortin, A., Poulin, C. 2004. Assessment of surveillance of human West Nile virus infection in Québec, 2003. *Can Commun Dis Rep*, 30(11) : 97-104.
- Gea-Banacloche, J., Johnson, R.T., Bagic, A., Butman, J.A., Murray, P.R., Agrawal, A.G. 2004. West Nile virus: Pathogenesis and Therapeutic Options. NIH Conference. *Annals Internal Medicine*, 140(7) : 545-53.
- GDG Environnement Itée (2003). *Programme de surveillance des moustiques dans la province de Québec*. Compte rendu des activités de la saison 2003. Rapport final. Novembre 2003. 37 p.
- Goddard, L.B., Roth, A.E., Reisen, W.K., Scott, T.W. 2002. Vector competence of California Mosquitoes for West Nile Virus. *Emerg Infect Dis*, 8(12) : 1280-1.
- Goddard, L.B., Roth, A.E., Reisen, W.K., Scott, T.W. 2003. Vertical transmission of West Nile virus by three California *Culex* (diptera : Culicidae) species. *J Med Entomol*. 40(6) : 743-6.
- Gollins, S.W., Porterfield, J.S. 1985. Flavivirus infection enhancement in macrophages: an electron microscopic study of viral cellular entry. *J Gen Virol*, 66 (Pt 9) : 1969-82.
- Gould, L.H., Fikrig, E. 2004. West Nile virus: a growing concern? *J Clin Invest*, 113(8) : 1102-7.
- Groupe Expert. 2004. Information sur la situation en Saskatchewan.
- Gu, W., Lampman, R., Novak, R.J. 2004. Assessment of arbovirus vector infection rates using variable size pooling. *Med Vet Entomol*, 18(2) : 200-4.
- Guzman, M.G., Kouri, G. 2002. Dengue : an update. *Lancet Infect Dis*, 2(1) : 33-42.
- Hassan, H.K., Cupp, E.W., Hill, G.E., Katholi, C.R., Klingler, K., Unnasch, T.R. 2003. Avian host preference by vectors of Eastern Equine Encephalomyelitis virus. *Am J Trop Med Hyg*, 69(6) : 641-7.

- Hayes, C.G. 2001. West Nile virus : Uganda, 1937, to New York City, 1999. *Ann N Y Acad Sci*, 951 : 25-37.
- Hayes, E.B., O'Leary, D.R. 2004. West Nile virus infection: a pediatric perspective. *Pediatrics*, 113(5) : 1375-81.
- Héma-Québec. 2004. Déjà cinq ans... Faits saillants. 6 p. Accessible au : http://www.hemaquebec.com/pdf/ra_bilan_2004.pdf.
- Hrineck, M.J., Mailliard, M.E. 2004. Acute West Nile virus in two patients receiving interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 99(5) : 957.
- Institut de veille sanitaire. 2004. Cas d'infection à virus West Nile dans le sud de la France chez des chevaux. *Le point*. (cité le 16 septembre 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.invs.sante.fr/presse/2004/>.
- Iwamoto, M., Jernigan, D.B., Guasch, A., Trepka, M.J., Blackmore, C.G., Hellinger, W.C., Pham, S.M., Zaki, S., Lanciotti, R.S., Lance-Parker, S.E., Diaz-Granados, C.A., Winquist, A.G., Perlino, C.A., Wiersma, S., Hillyer, K.L., Goodman, J.L., Marfin, A.A., Chamberland, M.E., Petersen, L.R., West Nile Virus in Transplant Recipients Investigation Team. 2003. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*, 348(22) : 2196-203.
- Kaiser, P.K., Lee, M.S., Martin, D.A. 2003. Occlusive vasculitis in a patient with concomitant West Nile virus infection. *Am J Ophthalmol*, 136(5) : 928-30.
- Kelley, T.W., Prayson, R.A., Ruiz, A.I., Isada, C.M., Gordon, S.M. 2003. The neuropathology of West Nile virus meningoencephalitis. A report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*, 119(5) : 749-53.
- Klee, A.L., Maldin, B., Edwin, B., Poshni, I., Mostashari, F., Fine, A., Layton, M., Nash, D. 2004. Long-term prognosis for clinical West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis.*, 10 (8) : August.
- Komar, N., Burns, J., Dean, C., Panella, N.A., *et al.* 2001a. Serologic evidence for West Nile Virus infection in Birds in Staten Island, New York, after an outbreak in 2000. *Vector borne and Zoonotic Diseases*, 1(3) : 191-6.
- Komar, N., Burns, C., Panella, N.A., *et al.* 2001b. Serologic evidence for West Nile Virus infection in Birds in the New York City vicinity during an outbreak in 1999. *Emerg Infect Dis*, 7(4) : 621-5.
- Komar, O., Robbins, M.B., Klenk, K. *et al.* 2003a. West Nile Virus transmission in resident birds, Dominican republic. *Emerg Infect Dis*, 9(10) : 1299-1302.
- Komar, N., Langevin, S., Hinten, S., Nemeth, N., Edwards, E., Hettler, D., Davis, B., Bowen, R., Bunning, M. 2003b. Experimental Infection of North American Birds with the New York 1999 Strain of West Nile Virus. *Emerg Infect Dis*, 9(3) : 311-22.

- Kuchtey, R.W., Kosmorsky, G.S., Martin, D., Lee, M.S. 2003. Uveitis associated with West Nile virus infection. *Arch Ophthalmol*, 121(11) : 1648-9.
- Kumar, D., Prasad, G.V.R., Zaltzman, J., Levy, G.A., Humar, A. 2004. Community-acquired west Nile Virus infection in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*, 77 : 399-402.
- Lawrie, C.H., Uzcatogui, N.Y., Gould, E.A., Nuttall, P.A. 2004. Ixodid and Argasid tick species and West Nile Virus. *Emerg Infect Dis*, 10(4) : 653-7.
- Leis, A.A., Stokic, D.S., Webb, R.M., Slavinski, S.A., Fratkin, J. 2003. Clinical spectrum of muscle weakness in human West Nile virus infection. *Muscle Nerve*, 28(3) : 302-3.
- Leis, A.A., Van Gerpen, J.A., Sejvar, J.J. 2004. The aetiology of flaccid paralysis in West Nile virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(6) : 940.
- Lindsay, R., Barker, I., Nayar, G., Drebot, M., Calvin, S., Scammell, C., Sachvie, C., Fleur, T.S., Dibernardo, A., Andonova, M., Artsob, H. 2003. Rapid antigen-capture assay to detect West Nile virus in dead corvids. *Emerg Infect Dis*, 9(11) : 1406-10.
- Ludwig, G., Calle, P.P., Mangiafico, J.A. et al. 2002. An outbreak of West Nile Virus in a New York city captive wildlife population. *Am J Trop Med Hyg*, 67(1) : 67-75.
- Mailles, A., Dellamonica, P., Zeller, H., Durand, J.P., Zientara, S., Goffette, R. et al. 2003. Human and equine West Nile virus infections in France, August – September 2003. *Eurosurveillance Weekly*, 7(43) : 1-2.
- Malan, A., K., Martins, T.B., Hill, H.R., Litwin, C.M. 2004. Evaluations of commercial West Nile virus immunoglobulin G (IgG) and IgM enzyme immunoassays show the value of continuous validation. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(2) : 727-33.
- McCarthy, T.A., Hadler, J.L., Julian, K., Walsh, S.J., Biggerstaff, B.J., Hinten, S.R., Baisley, C., Iton, A., Brennan, T., Nelson, R.S., Achambault, G., Marfin, A.A., Petersen, L.R. 2001. West Nile virus serosurvey and assessment of personal prevention efforts in an area with intense epizootic activity: Connecticut, 2000. *Ann N Y Acad Sci*, 951 : 307-16.
- Miller, A.H., Liang, I.E. 2003. Diplopia: a focal neurologic presentation of West Nile meningoenzephalitis. *Ann Emerg Med*, 42(3) : 413-6.
- Miller, D.L., Mauel, M.J., Baldwin, C., Burtle, G., Ingram, D., Hines, M.E 2nd, Frazier, K.S. 2003. West Nile virus in farmed alligators. *Emerg Infect Dis*, 9(7) : 794-9.
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). 2005. Viruzzzzz du Nil : Rapport d'activité pour la lutte contre le virus du Nil Occidental, *Saison VNO 2004*. Mars 2005. 30 p.
<http://ftp.msss.gouv.qc.ca/publications/acrobat/f/documentation/2004/04-211-11.pdf>

- Monath, T.P., Arroyo, J., Miller, C., Guirakhoo, F. 2001. West Nile virus vaccine. *Curr Drug Targets Infect Disord*, 1(1) : 37-50.
- Mukhopadhyay, S., Kim, B.S., Chipman, P.R., Rossmann, M.G., Kuhn, R.J. 2003. Structure of West Nile virus. *Science*, 302(5643) : 248.
- Nalca, A., Fellows, P.F., Whitehouse, C.A. 2003. Vaccines and animals models for arboviral encephalitides. *Antiviral Research*, 60 : 153-74.
- O'Leary, D. 2004. West Nile Virus Disease in Pregnancy. Fifth National Conference on West Nile Virus in the United States. Denver, Colorado. February 3-5. Accessible au : http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/Oleary_2_04.pdf.
- Pape, J. 2004. Summary of West Nile virus activity, Colorado 2003. Fifth National Conference on West Nile Virus in the United States. Denver, Colorado. February 3-5. Accessible au : http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/pape_1_04.pdf.
- Pepperell, C., Rau, N., Krajden, S., Kern, R., Humar, A., Mederski, B., Simor, A., et al., 2003. West Nile virus infection in 2002: morbidity and mortality among patients admitted to hospital admitted to hospital in southcentral Ontario. *CMAJ*, 168 (11) : 1399-1405.
- Petersen, L. 2004. West Nile virus: Current trends and critical questions for public health. Présentation faite lors de la 7^e rencontre annuelle de l'AMCA, février 2004.
- Promed – WEST NILE VIRUS UPDATE 2003 - MEXICO. 2003a. Promed mail archive no 20040812.2228 (cité le 22 décembre 2003), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Promed – WEST NILE VIRUS - CARIBBEAN ISLANDS. 2003b. Promed mail archive no 20031017.2619 (cité le 17 octobre 2003), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Promed – WEST NILE VIRUS, EQUINE – MOROCCO: OIE. 2003c. Promed mail archive no 20031127.2934 (cité le 27 novembre 2003), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Promed – WEST NILE VIRUS, EQUINE – OMAN : OIE. 2003d. Promed mail archive no 20031128.2947 (cité le 28 novembre 2003), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Promed – WEST NILE VIRUS, HUMAN – ISRAEL. 2004a. Promed mail archive no 20040921.2608 (cité le 21 septembre 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.

- Promed – WEST NILE VIRUS, HUMANS – IRELAND EX PORTUGAL. 2004b. Promed mail archive no 20040805.2142 (cité le 5 août 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Promed – WEST NILE VIRUS – PORTUGAL (ALGARVE) : ALERT. 2004c. Promed mail archive no 20040812.2228 (cité le 12 août 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Promed – WEST NILE VIRUS UPDATE - MEXICO (SONORA). 2004d. Promed mail archive no 20040905.2486 (cité le 5 septembre 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Promed - WEST NILE VIRUS, BIRDS, 2003 - RUSSIA (SIBERIA). 2004e. Promed mail archive no 20040426.1162 (cité le 26 avril 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Promed - WEST NILE VIRUS, VULTURE - RUSSIA (VLADIVOSTOK). 2004f. Promed mail archive no 20040630.1744 (cité le 30 juin 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.promedmail.org>.
- Ravindra, K.V., Freifeld, A.G., Kalil, A.C., Mercer, D.F., Grant, W.J., Botha, J.F., Wrenshall, L.E., Stevens, B.R. 2004. West Nile virus-associated encephalitis in recipients of renal and pancreas transplants : case series and literature review. *Clinical Infectious Disease*, 38 : 1257-60.
- Reiskind, M.H and Wilson, M.L. 2004. *Culex restuans* (Diptera : Culicidae) oviposition behavior determined by larval habitat quality and quantity in southeastern Michigan. *J Med Entomol*, 41(2) : 179-86.
- Ringia, A.M., Blitvich, B.J., Koo, H., Van de Wyngaerde, M., Brawn, J.D., Novak, R.J. 2004. Antibody prevalence of West Nile virus in birds, Illinois, 2002. *Emerg Infect Dis*, 10(6) : 1120-4.
- Robinson, R.L., Shahida, S., Madan, N., Rao, S., Khardori, N. 2003. Transient parkinsonism in West Nile virus encephalitis. *Am J Med*, 115 (3) : 252-3.
- Roehrig, J. 2003. Theoretical and practical aspects of flaviviral antigenic structure in diagnostic assays- Lessons from the past and promise for the future. *Fourth National Conference on West Nile Virus in the United States*. New Orleans, Louisiana. February 9-11. Accessible au : http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/Roehrig_4th03.pdf
- Roos, K L. 2004. West Nile encephalitis and myelitis. *Curr Opin Neurol*, 17(3) : 343-346.
- Rosas, H., Wippold, F.J. 2003. West Nile Virus: Case Report with MR Imaging Finding. *Am J Neuro Radiol*, 24 : 1376-8.

- Ruiz, M.O., Tedesco, C., Mc Tighe, T.J., Austin, C., Kitron, U. 2004. Environmental and social determinants of human risk during a West Nile Virus outbreak in the greater Chicago area, 2002. *International Journal Health Geographics*, 3 : 8.
- Safranek, T., Kramer, W. 2004. Summary of West Nile virus activity, Nebraska 2003. Fifth National Conference on West Nile Virus in the United States. Denver, Colorado. February 3-5. Accessible au : http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/conf/pdf/safranek_1_04.pdf.
- Santé Canada. 2004a. Virus du Nil occidental au Canada : résultats du programme 2003. (cité le 12 mai 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : http://www.phac-aspc.gc.ca/wnv-vwn/monarch03_f.html.
- Santé Canada. 2004b. Virus du Nil occidental au Canada : résultats du programme 2004. (cité le 31 décembre 2004), consulté le 4 avril 2005. Accessible au : http://www.phac-aspc.gc.ca/wnv-vwn/pdf_sr-rs_2004/situation_report_123104_hm.pdf
- Sejvar, J.J., Haddad, M.B., Tierney, B.C., Campbell, G.L., Marfin, A.A., Van Gerpen, J.A., Fleischauer, A., Leis, A.A., Stokic, D.S., Petersen, L.R. 2003. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA*, 290(4) : 511-5.
- Shepherd, J.C., Subramanian, A., Montgomery, R.A., Samaniego, M.D., Gong, G., Bergmann, A., Blythe, D., Dropulic, L. 2004. West Nile virus encephalitis in a kidney transplant recipient. *Am J Transplant*, 4(5) : 830-3.
- Smith, R.D., Konoplev, S., DeCourten-Myers, G., Brown, T. 2004. West Nile Virus encephalitis with myositis and orchitis. *Human Pathology*, 35(2) : 254-8.
- Solomon, T., Willison, H. 2003. Infectious causes of acute flaccid paralysis. *Curr Opin Infect Dis*, 16(5) : 375-81.
- Solomon, T. 2004. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med*, 351(4) : 370-8.
- Steinman, A., Banet-Noach, C., Tal, S., Levi, O., Simanov, L., Perk, S., Malkinson, M., Shpigel, N. 2003. West Nile virus infection in crocodiles. *Emerg Infect Dis*, 9(7) : 887-9.
- Tardei, G., Ruta, S., Chitu, V., Rossi, C., Tsai, T.F., Cernescu, C. 2000. Evaluation of Immunoglobulin M (IgM) and IgG Enzyme Immunoassays in Serologic Diagnosis of West Nile Virus Infection. *J Clin Microbiol.*, 38(6) : 2232-2239.
- Tenerio, A., Simon, F. 2003. Investigations in Spain following human West Nile virus infections in France. *Eurosurveillance Weekly*, 7 (43) : 2-3.
- Tesh, R.B., Arroyo, J., Travassos Da Rosa, A.P., Guzman, H., Xiao, S.Y., Monath, T.P. 2002. Efficacy of killed virus vaccine, live attenuated chimeric virus vaccine, and passive immunization for prevention of West Nile virus encephalitis in hamster model. *Emerg Infect Dis*, 8(12) : 1392-7.

- Trejejo, R.T. 2004. Acute Encephalitis hospitalisations, California, 1990-1999 : Unrecognized arboviral Encephalitis? *Emerg Infect Dis*, 10(8) : 1442-9.
- United States Geological Survey. 2004a. 2003 West Nile Virus Maps. (cité le 21 mai 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.westnilemaps.usgs.gov/2003>.
- United States Geological Survey. 2004b. 2004 West Nile Virus Maps. (cité le 21 septembre 2004), consulté le 6 octobre 2004. Accessible au : <http://www.westnilemaps.usgs.gov/2004>.
- Vidwan, G., Bryant, K.K., Puri, V., Stover, B.H., Rabalais, G.P. 2003. West Nile virus encephalitis in a child with left-side weakness. *Clin Infect Dis*, 37(6) : 91-4.
- Vincent, C. (2004). Virus du Nil occidental : État de situation 2004. Bulletin zoosanitaire *RAIZO*, 42 : 1-3.
- Vooght *et al.*, 2004. West Nile Virus serosurvey in Saskatchewan: some preliminary findings. Last updated 28th July 2004. *À paraître*.
- Watson, J.T., Pertel, P.E., Jones, R.C., Siston, A.M., Paul, W.S., Austin, C.C., Gerber, S.I. 2004a. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. *Ann Intern Med*, 141(5) : 360-5.
- Watson, J.T, Jones, R.C, Gibbs K, Paul W. 2004b. Dead crow reports and location of human West Nile virus cases, Chicago, 2002. *Emerg Infect Dis*, 10(5) : 938-40.
- Weinstein, M. 2003. Atypical West Nile virus infection in a child. *Pediatr Infect Dis J*, 22(9) : 842-4.
- Wong, S.J., Demarest, V.L., Boyle, R.H., Wang, T., Ledizet, M., Kar, K., Kramer, L.D., Fikrig, E., Koski, R.A. 2004. Detection of human anti-flavivirus antibodies with a West Nile virus recombinant antigen microsphere immunoassay. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(1) : 65-72.
- Yaremych, A.A., Warner, R.E., Van de Wyngaede, M.T., Ringia, A.M., Lampman, R., Novack, R.J. 2003. West Nile virus detection in American crows. *Emerg Infect Dis*, 9(10) : 1319-21.
- Zohrabian, A., Meltzer, M.I., Ratard, R., Billah, K., Molinari, N.A., Roy, K., Douglas Scott II, R., Petersen, L.R. 2004. West Nile virus economic impact, Louisiana, 2002. *Emerg Infect Dis*, 10(10) : 1736-44.

ANNEXE 1

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES CAS ET DE L'INCIDENCE DES INFECTIONS À VNO ET PROPORTION DES CAS SÉVÈRES RAPPORTÉS, ÉTATS AMÉRICAINS ET PROVINCES CANADIENNES, 1999 À 2004

ANNEXE 1

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES CAS ET DE L'INCIDENCE DES INFECTIONS À VNO ET PROPORTION DES CAS SÉVÈRES RAPPORTÉS, ÉTATS AMÉRICAINS ET PROVINCES CANADIENNES, 1999 À 2004

ÉTATS / PROVINCES	ZONE	POPULATION ¹	CAS TOTAUX												CAS SÉVÈRES			
			INCIDENCE ²						NOMBRE						2003		2004	
			2000/ 2003	1999	2000	2001	2002	2003	2004 ³	1999	2000	2001	2002	2003	2004 ³	Nb	%	Nb
NOUVEAU BRUNSWICK	Atlantique	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
NOUVELLE-ÉCOSSE	Atlantique	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2	0,0	0	0	0	0	2	0	1	50	0	0
QUÉBEC	Atlantique	7,5	0,0	0,0	0,0	2,7	2,3	0,4	0	0	0	20	17	3	14	82	2	66
TERRE-NEUVE	Atlantique	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ONTARIO	Centrale Est	12,2	0,0	0,0	0,0	25,2	7,3	1,1	0	0	0	307	89	13	nd	nd	10	77
MANITOBA	Centrale Ouest	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	115,8	2,5	0	0	0	0	139	3	35	25	1	33
SASKATCHEWAN	Centrale Ouest	1	0,0	0,0	0,0	0,0	848,0	5,0	0	0	0	0	848	5	62	7	0	0
ALBERTA	Pacifique	3,1	0,0	0,0	0,0	0,6	87,7	0,3	0	0	0	2	272	1	48	18	0	0
COLOMBIE BRITANNIQUE	Pacifique	4,1	0,0	0,0	0,0	0,0	4,6	0,0	0	0	0	0	19	0	8	42	0	0
TERRITOIRES		0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
TOTAL – CANADA		31,4	0,0	0,0	0,0	10,5	44,2	0,8	0	0	0	329	1388	25	168	12	13	45
CAROLINE DU NORD	Atlantique	8	0,0	0,0	0,0	0,3	3,0	0,4	0	0	0	2	24	3	16	67	3	100
CAROLINE DU SUD	Atlantique	4	0,0	0,0	0,0	0,3	1,5	0,3	0	0	0	1	6	1	3	50	0	0
CONNECTICUT	Atlantique	3,4	0,0	0,3	1,8	5,0	5,0	0,3	0	1	6	17	17	1	12	71	0	0
DELAWARE	Atlantique	0,8	0,0	0,0	0,0	1,3	21,3	0,0	0	0	0	1	17	0	12	71	0	0
DISTRICT DE COLUMBIA	Atlantique	0,6	0,0	0,0	0,0	56,7	5,0	1,7	0	0	0	34	3	1	3	100	1	100
FLORIDE	Atlantique	16	0,0	0,0	0,6	1,8	5,9	2,5	0	0	10	28	94	41	61	65	33	80
GEORGIE	Atlantique	8,2	0,0	0,0	0,6	5,4	6,1	2,3	0	0	5	44	50	19	27	54	12	63
MAINE	Atlantique	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MARYLAND	Atlantique	5,3	0,0	0,0	1,1	6,8	13,8	3,0	0	0	6	36	73	16	49	67	8	50
MASSACHUSETTS	Atlantique	6,3	0,0	0,0	0,5	3,7	2,7	0,0	0	0	3	23	17	0	12	71	0	0
NEW HAMPSHIRE	Atlantique	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5	0,0	0	0	0	0	3	0	2	67	0	0
NEW JERSEY	Atlantique	8,4	0,0	0,7	1,0	2,9	4,0	0,1	0	6	8	24	34	1	21	62	1	100
NEW YORK	Atlantique	19	3,2	0,7	0,7	4,3	3,7	0,5	61	14	13	82	71	10	57	80	7	70
PENNSYLVANIE	Atlantique	12,3	0,0	0,0	0,2	5,0	19,3	1,2	0	0	3	62	237	15	145	61	9	60
RHODE ISLAND	Atlantique	1	0,0	0,0	0,0	1,0	7,0	0,0	0	0	0	1	7	0	5	71	0	0
VERMONT	Atlantique	0,6	0,0	0,0	0,0	1,7	5,0	0,0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
VIRGINIE	Atlantique	7,1	0,0	0,0	0,0	4,1	3,7	0,7	0	0	0	29	26	5	19	73	4	80
VIRGINIE DE L'OUEST	Atlantique	1,8	0,0	0,0	0,0	1,7	1,1	0,0	0	0	0	3	2	0	1	50	0	0
ALABAMA	Centrale Est	4,4	0,0	0,0	0,2	11,1	8,4	3,4	0	0	1	49	37	15	25	68	15	100
ILLINOIS	Centrale Est	12,4	0,0	0,0	0,0	71,3	4,4	4,6	0	0	0	884	54	57	30	56	28	49
INDIANA	Centrale Est	6,1	0,0	0,0	0,0	48,0	7,7	1,9	0	0	0	293	47	12	15	32	8	67
KENTUCKY	Centrale Est	4	0,0	0,0	0,0	18,8	3,5	1,8	0	0	0	75	14	7	11	79	1	14
MICHIGAN	Centrale Est	9,9	0,0	0,0	0,0	62,0	1,9	1,6	0	0	0	614	19	16	14	74	13	81
MISSISSIPPI	Centrale Est	2,8	0,0	0,0	0,0	68,6	31,1	18,2	0	0	0	192	87	51	34	39	31	61

ANNEXE 1

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES CAS ET DE L'INCIDENCE DES INFECTIONS À VNO ET PROPORTION DES CAS SÉVÈRES RAPPORTÉS, ÉTATS AMÉRICAINS ET PROVINCES CANADIENNES, 1999 À 2004 (SUITE)

ÉTATS / PROVINCES	ZONE	POPULATION ¹	CAS TOTAUX												CAS SÉVÈRES			
			INCIDENCE ²						NOMBRE						2003		2004	
			2000/ 2003	1999	2000	2001	2002	2003	2004 ³	1999	2000	2001	2002	2003	2004 ³	Nb	%	Nb
OHIO	Centrale Est	11,4	0,0	0,0	0,0	38,7	9,5	1,1	0	0	0	441	108	12	84	78	11	92
TENNESSEE	Centrale Est	5,7	0,0	0,0	0,0	9,8	4,6	2,5	0	0	0	56	26	14	21	81	13	93
WISCONSIN	Centrale Est	5,4	0,0	0,0	0,0	9,6	3,1	2,2	0	0	0	52	17	12	7	41	5	42
ARKANSAS	Centrale Ouest	2,7	0,0	0,0	0,0	15,9	9,3	8,1	0	0	0	43	25	22	23	92	12	55
DAKOTA DU NORD	Centrale Ouest	0,6	0,0	0,0	0,0	28,3	1028,3	33,3	0	0	0	17	617	20	94	15	2	10
DAKOTA DU SUD	Centrale Ouest	0,8	0,0	0,0	0,0	46,3	1298,8	63,8	0	0	0	37	1039	51	151	15	6	12
IOWA	Centrale Ouest	2,9	0,0	0,0	0,0	18,6	50,7	7,6	0	0	0	54	147	22	81	55	13	59
KANSAS	Centrale Ouest	2,7	0,0	0,0	0,0	8,1	33,7	15,9	0	0	0	22	91	43	89	98	18	42
LOUISIANE	Centrale Ouest	4,5	0,0	0,0	0,2	73,1	27,6	22,7	0	0	1	329	124	102	101	81	81	79
MINNESOTA	Centrale Ouest	4,9	0,0	0,0	0,0	9,8	30,2	6,9	0	0	0	48	148	34	48	32	13	38
MISSOURI	Centrale Ouest	5,6	0,0	0,0	0,0	30,0	11,4	6,6	0	0	0	168	64	37	39	61	26	70
NEBRASKA	Centrale Ouest	1,7	0,0	0,0	0,0	89,4	1142,4	28,8	0	0	0	152	1942	49	194	10	7	14
OKLAHOMA	Centrale Ouest	3,5	0,0	0,0	0,0	6,0	22,6	5,7	0	0	0	21	79	20	56	71	15	75
TEXAS	Centrale Ouest	20,9	0,0	0,0	0,0	9,7	34,4	7,5	0	0	0	202	720	158	431	60	114	72
ARIZONA	Pacifique	5,1	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5	76,6	0	0	0	0	13	391	7	54	129	33
CALIFORNIE	Pacifique	33,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	22,7	0	0	0	1	3	771	2	67	156	20
COLORADO	Pacifique	4,3	0,0	0,0	0,0	3,3	685,3	64,2	0	0	0	14	2947	276	621	21	39	14
IDAHO	Pacifique	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	2,3	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
MONTANA	Pacifique	0,9	0,0	0,0	0,0	2,2	246,7	6,7	0	0	0	2	222	6	75	34	2	33
NEVADA	Pacifique	2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	22,0	0	0	0	0	2	44	2	100	25	57
NOUVEAU Mexique	Pacifique	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0	116,1	48,8	0	0	0	0	209	88	74	35	31	35
OREGON	Pacifique	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
UTAH	Pacifique	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	5,0	0	0	0	0	1	11	0	0	6	55
WASHINGTON	Pacifique	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
WYOMING	Pacifique	0,5	0,0	0,0	0,0	4,0	750,0	20,0	0	0	0	2	375	10	92	25	2	20
ALASKA		0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HAWAII		1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL – ÉTATS-UNIS		281,2	0,2	0,1	0,2	14,8	35,1	8,7	61	21	56	4156	9862	2470	2866	29	900	36

¹ Population en millions d'habitants (Statistique Canada 2004, United States Census Bureau 2001)

² Incidence en cas ou décès par million d'habitants

³ Données pour 2004 en date du 11 janvier 2005

ANNEXE 2

**DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES DÉCÈS ET
DE LA MORTALITÉ DES INFECTIONS À VNO, ÉTATS
AMÉRICAINS ET PROVINCES CANADIENNES, 1999 À 2004**

ANNEXE 2

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES DÉCÈS ET DE LA MORTALITÉ DES INFECTIONS À VNO, ÉTATS
AMÉRICAINS ET PROVINCES CANADIENNES, 1999 À 2004

ÉTATS / PROVINCES	ZONE	POPULATION ¹	DECÈS												
			MORTALITÉ ²						NOMBRE						
			2000/2003	1999	2000	2001	2002	2003	2004 ³	1999	2000	2001	2002	2003	2004 ³
NOUVEAU BRUNSWICK	Atlantique	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
NOUVELLE-ÉCOSSE	Atlantique	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
QUÉBEC	Atlantique	7,5	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0	0	0	3	0	0
TERRE-NEUVE	Atlantique	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
ONTARIO	Centrale Est	12,2	0,0	0,0	0,0	1,4	0,2	0,0	0,0	0	0	0	17	2	0
MANITOBA	Centrale Ouest	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	0,0	0,0	0	0	0	0	2	0
SASKATCHEWAN	Centrale Ouest	1	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0	0	0	0	10	0
ALBERTA	Pacifique	3,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
COLOMBIE BRITANNIQUE	Pacifique	4,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
TERRITOIRES		0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
TOTAL – CANADA		31,4	0,0	0,0	0,0	0,6	0,4	0,0	0,0	0	0	0	20	14	0
CAROLINE DU NORD	Atlantique	8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0	0	0	0	2	0
CAROLINE DU SUD	Atlantique	4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
CONNECTICUT	Atlantique	3,4	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	1	0	0	0
DELAWARE	Atlantique	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5	0,0	0,0	0	0	0	0	2	0
DISTRICT DE COLUMBIA	Atlantique	0,6	0,0	0,0	0,0	1,7	0,0	0,0	0,0	0	0	0	1	0	0
FLORIDE	Atlantique	16	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,1	0,0	0	0	0	2	6	2
GEORGIE	Atlantique	8,2	0,0	0,0	0,1	0,9	0,5	0,0	0,0	0	0	1	7	4	0
MAINE	Atlantique	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
MARYLAND	Atlantique	5,3	0,0	0,0	0,2	1,3	1,5	0,0	0,0	0	0	1	7	8	0
MASSACHUSETTS	Atlantique	6,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,0	0,0	0	0	1	3	1	0
NEW HAMPSHIRE	Atlantique	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
NEW JERSEY	Atlantique	8,4	0,0	0,0	0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0	0	1	0	3	0
NEW YORK	Atlantique	19	0,4	0,1	0,2	0,3	0,6	0,0	0,0	7	2	3	5	11	0
PENNSYLVANIE	Atlantique	12,3	0,0	0,0	0,0	0,6	0,7	0,2	0,0	0	0	0	7	8	2
RHODE ISLAND	Atlantique	1	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0	0	0	0	1	0
VERMONT	Atlantique	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
VIRGINIE	Atlantique	7,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	0,1	0,0	0	0	0	2	1	1
VIRGINIE DE L'OUEST	Atlantique	1,8	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	0	0	0	2	0	0
ALABAMA	Centrale Est	4,4	0,0	0,0	0,2	0,0	0,7	0,0	0,0	0	0	1	0	3	0
ILLINOIS	Centrale Est	12,4	0,0	0,0	0,0	5,2	0,1	0,2	0,0	0	0	0	64	1	3
INDIANA	Centrale Est	6,1	0,0	0,0	0,0	1,8	0,7	0,2	0,0	0	0	0	11	4	1
KENTUCKY	Centrale Est	4	0,0	0,0	0,0	1,3	0,3	0,0	0,0	0	0	0	5	1	0
MICHIGAN	Centrale Est	9,9	0,0	0,0	0,0	5,2	0,2	0,0	0,0	0	0	0	51	2	0
MISSISSIPPI	Centrale Est	2,8	0,0	0,0	0,0	4,3	0,4	1,4	0,0	0	0	0	12	1	4
OHIO	Centrale Est	11,4	0,0	0,0	0,0	2,7	0,7	0,2	0,0	0	0	0	31	8	2
TENNESSEE	Centrale Est	5,7	0,0	0,0	0,0	1,2	0,2	0,0	0,0	0	0	0	7	1	0
WISCONSIN	Centrale Est	5,4	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,4	0,0	0	0	0	3	0	2
ARKANSAS	Centrale Ouest	2,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
DAKOTA DU NORD	Centrale Ouest	0,6	0,0	0,0	0,0	3,3	8,3	1,7	0,0	0	0	0	2	5	1
DAKOTA DU SUD	Centrale Ouest	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	17,5	1,3	0,0	0	0	0	0	14	1
IOWA	Centrale Ouest	2,9	0,0	0,0	0,0	0,7	2,1	0,7	0,0	0	0	0	2	6	2
KANSAS	Centrale Ouest	2,7	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,7	0,0	0	0	0	0	4	2
LOUISIANE	Centrale Ouest	4,5	0,0	0,0	0,0	5,6	1,8	1,6	0,0	0	0	0	25	8	7
MINNESOTA	Centrale Ouest	4,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,4	0,0	0	0	0	0	4	2
MISSOURI	Centrale Ouest	5,6	0,0	0,0	0,0	1,3	1,4	0,4	0,0	0	0	0	7	8	2

ANNEXE 2

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES DÉCÈS ET DE LA MORTALITÉ DES INFECTIONS À VNO, ÉTATS AMÉRICAINS ET PROVINCES CANADIENNES, 1999 À 2004 (SUITE)

ÉTATS / PROVINCES	ZONE	POPULATION ¹	DECÈS											
			MORTALITÉ ²						NOMBRE					
			2000/2003	1999	2000	2001	2002	2003	2004 ³	1999	2000	2001	2002	2003
NEBRASKA	Centrale Ouest	1,7	0,0	0,0	0,0	4,1	17,1	0,0	0	0	0	7	29	0
OKLAHOMA	Centrale Ouest	3,5	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,5	0	0	0	2	0	2
TEXAS	Centrale Ouest	20,9	0,0	0,0	0,0	0,6	1,8	0,4	0	0	0	13	37	8
ARIZONA	Pacifique	5,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	2,7	0	0	0	0	1	14
CALIFORNIE	Pacifique	33,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0	0	0	0	0	23
COLORADO	Pacifique	4,3	0,0	0,0	0,0	0,0	14,7	0,7	0	0	0	0	63	3
IDAHO	Pacifique	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
MONTANA	Pacifique	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	4,4	0,0	0	0	0	0	4	0
NEVADA	Pacifique	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
NOUVEAU Mexique	Pacifique	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2	2,2	0	0	0	0	4	4
OREGON	Pacifique	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
UTAH	Pacifique	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
WASHINGTON	Pacifique	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
WYOMING	Pacifique	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	18,0	0,0	0	0	0	0	9	0
ALASKA		0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
HAWAI		1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0	0	0	0	0
TOTAL – ÉTATS-UNIS		281,2	0,0	0,0	0,0	1,0	0,9	0,3	7	2	9	278	264	88

¹ Population en millions d'habitants (Statistique Canada 2004, United States Census Bureau 2001)

² Décès par million d'habitants

³ Données pour 2004 en date du 11 janvier 2005

ANNEXE 3

**DÉLIMITATION DES ZONES POUR L'ANALYSE
DES DONNÉES SUR LE VNO**

ANNEXE 3

DÉLIMITATION DES ZONES POUR L'ANALYSE DES DONNÉES SUR LE VNO

