

Ré-émergence d'un virus du complexe de l'encéphalomyélite équine vénézuélienne en Guyane française.

A propos d'un cas confirmé.

D. Hommel, F. Bollandard & A. Hulin (1) (2)

(1) Unité de réanimation polyvalente, Centre hospitalier de Cayenne, Avenue des flamboyants, 97300 Cayenne, Guyane française, Tél :00 594 395354, Fax :00 594 395354
(2) Manuscrit n° 1748. " Virologie ". Accepté le 25 avril 1997.

Summary: Re-emerging infection of Venezuelan Equine Encephalitis Virus in French Guiana. One case reported.

Key-words: Clinics - Epidemiology - Encephalitis virus - Venezuelan equine - French Guiana

Venezuelan equine encephalitis (VEE) is a mosquito-borne viral disease that occurs in equine species and in man. The strains can be grouped epidemiologically into two major categories : enzootic and epizootic. Enzootic strains cause sporadic human disease and are not associated with disease among equines. These strains are found throughout Florida, Central America, northern South America and Brazil. Epizootic strains are associated with enormous morbidity and mortality in equine species. In man, VEE virus infections are largely asymptomatic and in children and young adults there is an increased risk of encephalitis and death. We report the first case in French Guiana of Venezuelan equine encephalitis. Clinical examination and biological studies showed encephalitis, interstitial pneumonia and acute liver failure. Despite an adequate symptomatic treatment, the young patient died five days after her admission in multiple organ dysfunction syndrome. Diagnosis is established by virologic test : VEE virus is isolated from the blood. These example of re-emerging infectious disease vividly illustrate that we remains vulnerable and emphasizes the need for an active surveillance system.

Résumé :

Mots-clés : Clinique - Epidémiologie - Virus encéphalite équine vénézuélienne - Guyane française

Le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne est originaire d'Amérique et est un virus à ARN du genre Alphavirus. Du point de vue épidémiologique, il existe des variants antigéniques différents qui sont responsables d'épizooties ou d'enzooties. La maladie touche l'homme et les équidés (variants épizootiques). Les virus enzootiques provoquent des cas sporadiques dans les forêts humides de l'Amérique tropicale et circulent entre vertébrés inférieurs et moustiques. Ces arbovirus circulent en Guyane française et jusqu'à présent aucun cas humain d'encéphalite équine vénézuélienne ne fut rapporté. Nous présentons à travers cette observation le premier cas confirmé d'un enfant de trois ans qui présentait une atteinte neurologique, respiratoire et hépatique. Le diagnostic a été établi par la mise en évidence d'un virus du complexe VEE dans les prélèvements sanguins précoces. L'émergence de ce cas sporadique semble être en relation avec la pénétration de l'homme dans un des foyers naturels enzootiques et pose d'une façon plus générale, le problème complexe de la surveillance active, de la connaissance des sources d'infection et des modes de transmission des arbovirus dans le milieu amazonien.

Introduction

Le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEE), virus du genre *Alphavirus*, a été isolé pour la première fois en 1938 (1). Sa répartition géographique se limite au continent américain et cet arbovirus entraîne une maladie survenant à la fois chez l'animal (équidés) et chez l'homme. Sur le plan épidémiologique, l'encéphalite équine vénézuélienne se présente sous la forme d'un cycle épizootique ou enzootique qui correspond à des variants antigéniques différents (8). Les souches enzootiques sylvestres, non pathogènes pour les chevaux, sont responsables de cas sporadiques humains à partir de leurs foyers naturels (forêts humides de l'Amérique tropicale) (4). Nous rapportons dans cette observation le premier cas d'encéphalite équine vénézuélienne en Guyane française avec atteinte polyviscérale.

Observation

Un enfant de 3 ans est hospitalisé dans l'unité de réanimation pour coma fébrile. Dans ses antécédents, nous notons une prématurité et de nombreuses infections de la sphère O.R.L. Ses vaccinations sont à jour. L'habitat familial se situe en zone de savane bordant la mangrove maritime. La symptomatologie clinique débute par de la fièvre et des troubles de la conscience. Il est alors examiné par le médecin traitant qui décide d'hospitaliser l'enfant. A l'admission en unité de soins intensifs, il existe une polypnée à 60 bat/min, la température est à 39°C, la pression artérielle à 99/60 mmHg, le pouls à 150 bat/min. L'examen clinique montre sur le plan neurologique un coma agité avec des réactions en flexion inadaptées, une absence d'ouverture des yeux et de réponse verbale aux stimulations nociceptives. Il n'est pas observé de signe de localisation et de syndrome méningé. Le score de Glasgow est à 5. Il existe une légère hépatomégalie à la palpation de l'abdomen sans splénomégalie et il est noté des petites adénopathies jugulaires. En raison de l'atteinte neurologique, l'enfant est intubé et ventilé. Les tests biologiques montrent une insuffisance

rénale fonctionnelle (créatinine à 73 µmol/l, urée à 7 mmol/l), une hypernatrémie (148 mmol/l), une acidose métabolique compensée (pH à 7,34, CO₃H⁻ à 14 mmol/l), une leucocytose à 12,3 G/l avec lymphopénie sans anémie ni thrombopénie. Les tests de l'hémostase sont perturbés avec un TP à 37% et un TCA à 45 secondes pour un témoin à 30 secondes. Il est observé une cytolysé hépatique (ASAT 607 UI/l, ALAT 686 UI/l) sans hyperbilirubinémie ni syndrome cholestatique, une élévation des LDH à 2050 UI/l et des CPK à 113 UI/l. Le cliché thoracique de face montre une augmentation de la trame interstitielle parenchymateuse. La ponction lombaire est normale. Le frottis sanguin et la goutte épaisse à la recherche d'un paludisme sont négatives. Il est institué un traitement symptomatique associant une réanimation respiratoire, hydroélectrolytique et la prescription d'une antibiothérapie (amoxicilline) et de vitamine K.

L'évolution clinique des trois premiers jours sera marquée par :

- la persistance de l'hyperthermie en plateau entre 39°C et 40°C. L'antibiothérapie initiale sera modifiée au profit du céfotaxime (200 mg/kg/j) qui sera sans effet sur l'évolution du syndrome infectieux ;

- la normalisation de la fonction rénale en 48 heures et une légère amélioration du statut neurologique puisque à J2, en dehors de toute neurosédation, l'enfant ouvre les yeux aux stimuli nociceptifs sans cependant avoir une réponse motrice adaptée. Il est effectué un examen tomodynamométrique cérébral qui est normal ;
- une réduction de l'atteinte cytolitique hépatique, alors que les troubles des tests de l'hémostase persistent ;

- une dégradation rapide de l'état respiratoire avec caractérisation d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (score de MURRAY à 3).

Secondairement, en 48 heures, la fonction respiratoire devient catastrophique avec hypoxie majeure (PaO₂ à 55 mmHg) sous ventilation en oxygène pur et pression positive continue. Parallèlement, il est observé des troubles métaboliques et hydroélectrolytiques (acidose métabolique, rétention hydrosodée, anurie), digestifs (diarrhée verdâtre abondante) et de l'hémostase (CIVD). L'enfant décédera dans un tableau de défaillance multiviscérale secondaire cinq jours après son admission. Les hémocultures, la cyto bactériologie des urines, les prélèvements bronchiques distaux, les cultures du liquide céphalo-rachidien et les frottis sanguins sont négatifs. Les sérologies des hépatites, des rétrovirus, des virus neurotropes et des viroses et maladies bactériennes, mycosiques et parasitaires respiratoires sont négatives. Il existe une immunité acquise pour la toxoplasmose et le virus de l'herpès. Il est effectué des tentatives d'isolement et des sérologies sur les arbovirus actifs dans le milieu amazonien. A partir d'un sérum prélevé à son admission, un virus appartenant au complexe VEE a été isolé (cellules Vero et C6/36) et partiellement identifié (résultat IFI et PRNT : EEE (encéphalite équine de l'est) = 40, WEE (encéphalite équine de l'ouest) = 10, VEE (encéphalite équine vénézuélienne) > à 20480). Compte tenu des éléments cliniques, biologiques et virologiques, il s'agit donc d'une encéphalite équine vénézuélienne avec atteinte hépatique et syndrome de détresse respiratoire aiguë secondaire d'évolution fatale. Il n'a pas été effectué d'isolement viral sur le liquide céphalo-rachidien pour des raisons techniques (quantité insuffisante). L'interrogatoire de la famille n'a pas mis en évidence l'existence de cas similaire dans le voisinage et aucune notion de contact récent avec des animaux domestiques et sauvages n'a été trouvée.

Discussion

La répartition géographique du virus VEE n'est pas ubiquitaire et les principaux foyers de l'endémie virale sont l'Amérique centrale, le nord de l'Amérique du sud et l'Etat de Floride aux Etats-Unis. Sur le plan épidémiologique, elle se manifeste par des épizooties et des enzooties. De 1967 à 1971, lors de la propagation du virus, plus de 100 000 équins sont morts et il y a eu des centaines de milliers d'infections humaines (4, 5). Environ 1% des personnes infectées ont présenté une encéphalite clinique. En l'absence de soins adaptés, des taux de mortalité allant jusqu'à 30 % ont été signalés chez les enfants de moins de cinq ans (5). L'activité du virus est restée silencieuse ces dernières années, probablement en raison des programmes intensifs de vaccination des chevaux. Il existe aussi des variants antigéniques enzootiques qui circulent (Brésil, Colombie, Panama, Mexique, Pérou, Venezuela) entre les rongeurs et les moustiques, et qui sont responsables de cas humains sporadiques. Des foyers enzootiques proches de la Guyane française existent à Bélem et à Paramaribo (virus

Mucambo et Pixuma) (4). Deux arbovirus du groupe VEE, Tonate et Cabassou, ont été observés chez l'homme en Guyane française sans qu'un tableau de maladie systémique grave ait été mis en évidence (9). Le cas clinique observé est probablement la conséquence de la pénétration de l'enfant dans un foyer naturel où le cycle de l'infection se développe entre les rongeurs, les oiseaux et les moustiques (2). L'isolement d'un virus du complexe VEE en Guyane française responsable d'un cas d'encéphalite équine vénézuélienne avec défaillance multiviscérale pose le problème de la circulation de ce virus dans la région des Guyanes et de la connaissance de ses foyers naturels.

La maladie chez l'homme peut se présenter sous une forme fébrile bénigne plus ou moins rapidement résolutive, ou comme une encéphalite aiguë par agression virale directe. Cependant, il n'est pas tout à fait certain qu'elle s'accompagne obligatoirement de l'infection et de la destruction des neurones puisque la virémie constitue un précurseur de l'infection du système nerveux central. Il est donc possible que ce soit l'artérite et non la neuronite qui explique les signes cliniques et les aspects histopathologiques (5). L'incubation dure 2 à 5 jours. La symptomatologie est alors celle d'une maladie fébrile généralisée qui associe un syndrome de réponse inflammatoire systémique à une atteinte neurologique. Dans la plupart des cas, les prodromes n'existent pas et le début de la maladie est brutal avec de la fièvre, des algies diffuses et des symptômes digestifs variables (nausées, vomissements, diarrhée). Secondairement, il apparaît une symptomatologie neurologique à type d'encéphalite qui est, sur le plan clinique, très riche et polymorphe. Les encéphalites sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes et le taux de létalité varie de 0,2% à 1% (5). L'analyse du LCR montre le plus souvent une teneur en protéine élevée et une pléiocytose où prédominent les lymphocytes. Cependant, pour 3 à 10% des patients, il est observé un liquide céphalo-rachidien normal (5). Le cerveau n'est pas le seul organe atteint et il est fréquemment observé des lésions respiratoires, hépatiques et digestives (3). En effet, sur l'étude anatomopathologique des lames histologiques prélevées sur 21 patients décédés lors de l'épidémie au Venezuela en 1962 et 1963, De La MONTE et al. trouvent dans 90 % des cas une pneumonie interstitielle, dans 61 % des cas une dégénérescence hépatocellulaire et une atteinte du tractus gastro-intestinal pour tous les patients (3).

Le diagnostic virologique repose sur la mise en évidence des virus et sur les tests sérologiques. La souche virale responsable du décès de l'enfant a été isolée par l'Unité de recherche des arbovirus de Yale (YARU, Etats Unis d'Amérique) sur cultures cellulaires Vero et C6/36. A l'Institut Pasteur de la Guyane, l'injection de sérum dilué avait été fatale pour une portée de souriceaux nouveau-nés, mais la souche n'avait pas pu être isolée (6). La précocité du prélèvement sanguin (effectué à 24 heures du début de la maladie) explique le résultat positif de l'isolement viral à un moment où la virémie est maximale et l'absence d'anticorps spécifiques dans le sérum par la technique d'inhibition de l'hémagglutination. Malheureusement, la souche n'a pu être isolée de nouveau et il n'a donc pas été possible d'identifier le variant antigénique en cause (6).

Conclusion

La ré-émergence et l'émergence de maladies infectieuses virales en Guyane française comme l'épidémie de dengue due au sérotype 2 en 1991 et 1992 (7) et ce premier cas d'encéphalomyélite équine vénézuélienne montrent la nécessité de posséder des programmes de surveillance continue et active

pour les arbovirus qui circulent dans le milieu amazonien. En Guyane française, où la population sensible est importante, il serait souhaitable de mettre en place un réseau de surveillance clinique et biologique auprès de l'ensemble des acteurs de la santé. D'autre part, l'observation de maladies fébriles inexplicables simulant les arboviroses et les fièvres hémorragiques virales doit entraîner parallèlement une enquête épidémiologique et des investigations de laboratoire (isolement, sérologie) à la recherche de nouveaux agents pathogènes bactériens et viraux.

Références bibliographiques

1. BERCK CE & WYCKOF RWG - Venezuelan equine encephalomyelitis. *Science*, 1938, **88**, 530.
2. DEGALLIER N, DIGOUTTE JP & PAJOT FX - Epidémiologie de deux arbovirus du complexe VEE en Guyane Française : données préliminaires sur les relations virus-vecteurs. *Cah. ORSTOM*, *Sér Ent méd et Parasitol*, 1978, **3**, 209-221.
3. LA MONTE S de, CASTRO F, BONILLA NJ, URDANETA AJ de & HUTCHINS GM - The systemic pathology of Venezuelan equine encephalitis virus infection in humans. *Am J Trop Med Hyg*, 1985, **34**, 194-202.
4. Office international des épizooties - Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. *In* : ACHA PN & SZYFRES DVM (2 éd.). 1989, 353-363.
5. Organisation mondiale de la santé - Maladies virales transmises par les arthropodes et les rongeurs. *Série de rapports techniques* n° 719, OMS, Genève, 1985, 128 p.
6. REYNES JM - *Centre de référence dengue-fièvre jaune*. Rapport annuel de l'Institut Pasteur de Guyane, 1994, 145-163.
7. REYNES JM, LAURENT A, DEUBEL V, TELLIAM E, & MOREAU JP - The first epidemic of dengue hemorrhagic fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, **5**, 545-553.
8. STANICK DR, WIEBE ME & SCHERER WF - Markers of Venezuelan encephalitis virus which distinguish enzootic strains of subtype I-D from those of I-E. *Am J Epidemiol*, 1985, **2**, 234-244.
9. ZELLER H, ESTERRE P, ROBIN Y & DEDET JP - Les zoonoses en forêt guyanaise. *Bull Soc Path Ex*, 1986, **79**, 681-688.