

L'ENCÉPHALITE JAPONAISE

M. DIAGANA, A. TABO, C. DEBROCK, P.M. PREUX

Med Trop 2005 ; 65 : 371-378

RÉSUMÉ • L'encéphalite japonaise est une arbovirose liée à un flavivirus et transmise par un moustique du genre *Culex*. Elle constitue un véritable problème de santé publique en Asie du Sud Est où elle sévit sous forme endémo-épidémique. Son impact socio-économique est très important car elle intéresse surtout les enfants et les adultes jeunes dans ces zones, entraînant le décès dans 25 à 30 % des cas et des séquelles neurologiques invalidantes chez les survivants. C'est surtout la tendance à l'extension géographique de cette affection et l'existence de cas importés qui font l'intérêt de cette question. Le tableau clinique ne comporte aucune particularité par rapport à d'autres encéphalites virales. Le diagnostic doit être évoqué selon le contexte épidémiologique (retour d'un séjour dans les zones endémiques). Il sera confirmé par la sérologie par la méthode d'immunocapture ELISA, qui met en évidence les anticorps (IgM) dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il n'existe pas de traitement spécifique actuellement efficace pour l'encéphalite japonaise, comme il en existe pour l'encéphalite herpétique. Seuls les moyens préventifs permettent de lutter contre cette affection. Le vaccin le plus utilisé actuellement est le vaccin lyophilisé Biken, obtenu à partir d'une souche de référence (souche Nakayama), mais son coût ne permet pas son utilisation pour une campagne de vaccination de masse. Les progrès récents en biologie moléculaire font espérer la découverte d'un vaccin par génie génétique et améliorer ainsi la protection générale contre cette affection.

MOTS-CLÉS • Encéphalite japonaise - Flavivirus - *Culex* - Asie du Sud-Est.

.....

JAPANESE ENCEPHALITIS

ABSTRACT • Japanese encephalitis is an arboviral disease due to a flavivirus transmitted by a mosquito of the genus *Culex*. It is a major public health problem in Southeast Asia where it is endemo-epidemic. The socio-economic impact of Japanese encephalitis is great since most cases occur in children and young adults and lead to death in 25 to 30 % and neurological sequelae in survivors. The tendency of Japanese encephalitis to spread geographically and the existence of imported cases are particularly important issues. The clinical features are the same as other viral encephalitis. Suspicion of imported Japanese encephalitis depends on awareness of the epidemiological setting (return from endemic areas). Diagnosis must be confirmed by serology using ELISA capture method to detect anti-viral antibodies in blood and cerebrospinal fluid. Unlike herpes encephalitis, there is currently no specific treatment for Japanese encephalitis. Only preventive measures can be effective against infection. At the present time the most widely used vaccine is Biken's lyophilized vaccine produced from a reference strain (Nakayama strain), but its high cost prevents mass vaccination in endemic areas. Recent progress in molecular biology has raised hope for the discovery of a genetically engineered vaccine to improve overall protection against Japanese encephalitis.

KEY WORDS • Japanese encephalitis - Flavivirus - *Culex* - Southeast Asia.

L'encéphalite japonaise est la plus fréquente des encéphalites virales en Asie du Sud-Est. Elle est décrite depuis 1870. Le virus a été découvert en 1935 (1). Le terme d'encéphalite japonaise a été utilisé car le virus a été isolé pour la première fois au Japon et pour le distinguer d'autres

encéphalites saisonnières observées en fin d'été comme l'encéphalite léthargique de Von Economo. C'est une arbovirose liée à un flavivirus et transmise par un moustique du genre *Culex*. Par sa morbidité et sa mortalité, elle constitue un véritable problème de santé publique dans les régions où elle sévit de façon endémo-épidémique. Cinquante mille cas sporadiques et épidémiques sont rapportés chaque année (2). C'est une encéphalite sévère qui apparaît dans 1 à 20 cas sur 1 000 infections, conduisant au décès dans 25 % des cas et entraînant des séquelles neurologiques sévères dans 30 % des cas (3). Les enfants et les adultes jeunes sont les plus touchés (1, 4). Le pic de transmission se situe en été (de mai à octobre). Cette période correspond à la saison des pluies et à la pullulation des moustiques (5).

• Travail de l'Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale (EA3174) (M.D., Docteur; A.T., Docteur; C.D., Docteur; P.M.P., Professeur) Faculté de Médecine, 2 rue Dr Marcland, 87025 Limoges (France).

• Correspondance : P.M. PREUX, Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, Faculté de Médecine, 2 rue Dr Marcland, 87025 Limoges (France) • 33 (0)5 55 43 58 20 •

• Courriel : preux@unilim.fr •

• Article reçu le 12/07/2004, définitivement accepté le 11/05/2005.

L'intérêt de ce sujet est lié à l'expansion géographique. Depuis les années 90 l'aire géographique de la transmission humaine s'est étendue vers l'ouest (Pakistan, l'Inde du nord-ouest et du sud-ouest), vers l'est (Nouvelle-Guinée), vers le sud (Archipel Nord Australien). Il existe une possibilité théorique d'extension vers l'ouest (Afghanistan) (6). Des cas importés lors de séjours dans ces zones pendant la période de forte transmissibilité ont été rapportés. Entre 1978 et 1992, 24 cas importés ont été rapportés dans le monde (2). En 1996 un cas a été décrit à Lyon chez une femme qui avait effectué des voyages au Nord et à l'Est de la Thaïlande (7). Le risque d'infection par le virus est surtout lié à des séjours en milieu rural. Il n'existe pas de traitement spécifique pour cette affection d'où le rôle primordial de la vaccination pour se protéger avant de se rendre dans ces zones.

Dans ce travail nous traiterons des aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et préventifs de cette affection.

GÉNÉRALITÉS

Le virus

Il appartient à la famille des Flaviviridae comprenant les genres Flavivirus, Pestivirus et Hepacivirus (Hépatite C et G). Le genre Flavivirus comprend outre le virus de l'encéphalite japonaise, les virus de la dengue, de la fièvre jaune et de l'encéphalite à tiques. Il serait originaire d'un virus ancestral de la région Malaisie - Indonésie (8).

C'est un virus de 50 nanomètres (8), comprenant une enveloppe lipoprotéinique, une nucléocapside et un noyau constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire de 3 800 kDa. La séquence nucléotidique code 3 protéines de structure (la protéine C de capsid, la protéine M de membrane et la protéine E d'enveloppe) et 7 protéines non structurales. La protéine E est déterminante sur le plan antigénique (9).

Cycle de transmission

Le cycle naturel est de type enzootique. Il se développe habituellement entre les porcs, entre les oiseaux ou entre porcs et oiseaux aquatiques (aigrettes et héron) toujours par l'intermédiaire du moustique. Les porcs se comportent comme amplificateurs de virulence. L'homme et le cheval entrent de façon accidentelle dans le cycle. Il n'existe pas de transmission interhumaine. Le vecteur est un moustique du genre *Culex*, en particulier *Culex tritaeniorhynchus*, et dans une moindre mesure *Culex gelidus*. Ce moustique se reproduit dans les eaux usées, les mares, les étangs, les égouts et surtout dans les champs de rizières. En Inde, la pullulation

du vecteur dans les rizières serait favorisée par la présence d'algues vertes filamenteuses qui servent de protection contre les prédateurs pour les formes immatures (10). Le réservoir de virus est constitué par les porcs domestiques et certains oiseaux de marais (hérons, aigrettes). Le moustique femelle s'infecte en suçant le sang des porcs. Après une période de 14 jours, le vecteur est capable de transmettre le virus à un autre hôte. En Australie, il a été démontré expérimentalement chez le porc l'existence d'immunité croisée entre le virus de l'encéphalite japonaise et d'autres flavivirus zoonosiques; l'existence de ces anticorps croisés diminuerait la virémie de l'encéphalite japonaise chez le porc (11).

Epidémiologie

L'incidence mondiale est estimée entre 30 000 et 50 000 nouveaux cas par an (12), principalement chez les enfants. En Thaïlande, on estime cette incidence supérieure à 40 pour 1000 chez les sujets de 5 à 25 ans. Elle chute considérablement après 35 ans (13). La prévalence des taux élevés d'anticorps spécifiques du virus augmente avec l'âge chez les habitants en zone d'endémie. Cependant, lors d'une épidémie dans une nouvelle localité, les adultes sont aussi affectés que les enfants (14).

L'encéphalite japonaise intéresse principalement les pays d'Asie du Sud-Est (Fig. 1). Trois zones épidémiologiques peuvent être distinguées (6) :

1- une zone d'endémie, qui comprend l'Inde du sud, le sud Vietnam, le sud de la Thaïlande, les Philippines, la Malaisie et l'Indonésie. Dans ces régions, les cas humains sont rares, les moustiques sont plutôt attirés par les oiseaux et les porcs,

2- une zone intermédiaire, subtropicale comprenant le nord de l'Inde, le Népal, le nord et centre de la Birmanie,

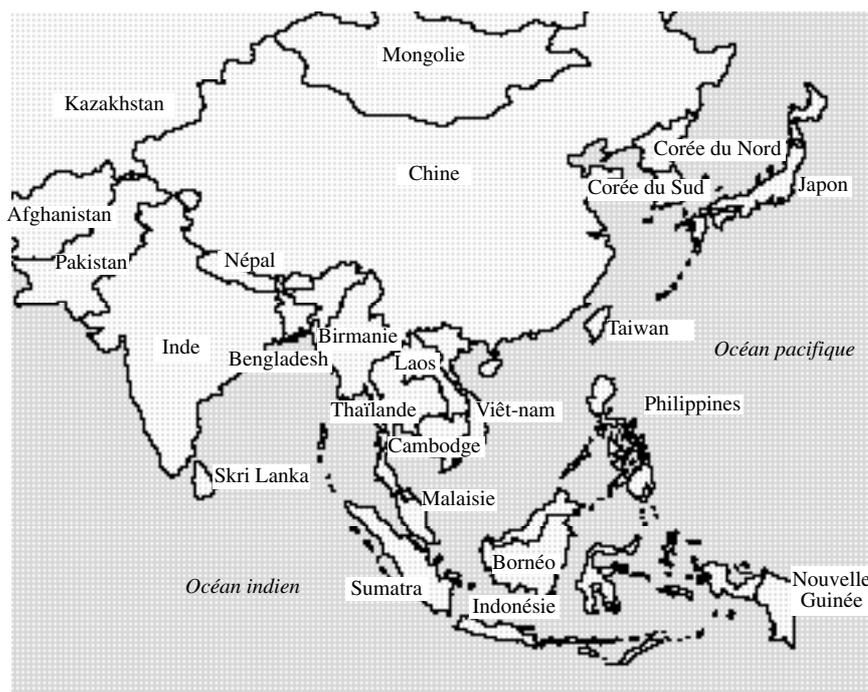


Figure 1 - Carte de l'Asie de Sud-Est.

le nord de la Thaïlande, le nord du Vietnam, le sud de la Chine et le Bangladesh. La transmission y est permanente, mais se fait de façon plus importante au moment des saisons de pluies (entre avril et octobre). Elle est de faible intensité. Les épidémies y sont cependant sévères et intéressent surtout les enfants,

3- une zone épidémique, tempérée, englobant le nord de la Chine, la Corée, le Japon, Taïwan et l'extrême sud de la Russie. La transmission est rythmée par les variations de la température. Pendant l'hiver, les moustiques sont inactifs. Les épidémies massives s'observent en été et en automne.

L'expansion de l'aire géographique de la maladie tend à s'accroître. Des implantations dans des régions pouvant être considérées comme réceptives du fait du développement de la riziculture (Pakistan, Afghanistan, vallée du Nil, Madagascar et côte orientale d'Afrique) sont théoriquement envisageables (6).

Epidémiologie moléculaire

Quatre génotypes ont été décrits à partir des protéines C, M et E (8). Le génotype I (souche K9P05), a été isolé au Nord de la Thaïlande, au Cambodge, en Corée. Le génotype II (souche FU), a été décrit au sud de la Thaïlande, en Malaisie, en Indonésie et au nord de l'Australie. Le génotype III (souche JaOArS982) a été identifié au Japon, en Chine, à Taïwan, aux Philippines, et le génotype IV (souche JKT6468), en Indonésie.

Les génotypes I et III sont associés aux formes épidémiques et les génotypes II et IV, aux formes endémiques.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'infection par le virus de l'encéphalite japonaise est le plus souvent asymptomatique (1). En moyenne, seul 1 cas sur 300 se traduira par des signes cliniques (15). Après une période d'incubation de 6 à 14 jours, les premiers signes apparaissent à type de fièvre d'emblée élevée supérieure à 38°C, de céphalées diffuses en casque avec méningisme accompagnées de vomissements. Chez l'enfant, le tableau peut être inauguré par des symptômes digestifs : nausées, vomissements et douleurs abdominales diffuses pouvant revêtir le caractère d'un syndrome abdominal aigu. Pendant 2 à 4 jours, ce tableau non spécifique va persister. Très rapidement, l'état du patient s'aggrave. Les troubles de la conscience vont s'installer, allant d'un état d'obnubilation au coma de plus en plus profond. Les convulsions surviennent chez 85 % des sujets (16). Elles peuvent être généralisées ou partielles. Les états de mal épileptiques sont cependant rarement décrits. Le syndrome méningé devient franc avec raideur douloureuse de la nuque, signe de Kernig et de Brudzinski.

Les formes paralytiques avec ou sans atteinte encéphalique initiale sont à type d'hémiplégies ou de tétraplégies. Les signes extrapyramidaux en général, et les mouvements involontaires en particulier à type d'athétose, de torsions ou de spasmes, sont assez fréquents. Ils sont observés chez environ 30 % des patients (17).

Les signes de décérébration peuvent apparaître dans les formes comateuses, avec des troubles respiratoires et une raideur en opisthotonos, associée à une déviation conjuguée des yeux témoignant de l'atteinte des pédoncules cérébraux.

L'évolution vers l'issue fatale est observée dans 20 à 30 % des cas (18), dans un tableau d'œdème cérébral aigu ou de détresse respiratoire sévère par œdème pulmonaire. Les rémissions se font au prix de lourdes séquelles neurologiques et comportementales, notamment la persistance des déficits sensitivomoteurs, de syndrome extrapyramidal, de crises d'épilepsie et un retard mental sévère chez les enfants.

La durée du coma, son association avec des convulsions répétées, des signes d'atteinte pédonculaire ou d'hypertension intracrânienne sont des éléments de mauvais pronostic et déterminants dans la survenue de l'issue fatale (19).

À côté des signes neurologiques, on décrit des manifestations cardio-vasculaires à type de bradycardie ou de tachycardie, d'hypertension ou d'hypotension artérielle.

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif

La suspicion diagnostique est fonction du contexte épidémiologique et de l'écologie du virus de l'encéphalite japonaise (20). En période d'épidémie, le diagnostic est évoqué devant tout syndrome méningé fébrile. Dans les régions endémiques, les arboviroses sont recherchées devant tout tableau d'encéphalite virale surtout chez les enfants. Dans tous les cas, le diagnostic sera évoqué devant un tableau de méningite fébrile de type lymphocytaire ou de méningo-encéphalite associant au syndrome méningé, un déficit franc ou non, une aphasie, des mouvements anormaux, ou des signes d'atteinte pédonculaire. Une analyse multivariée des signes cliniques chez 116 patients pour lesquels le diagnostic d'encéphalite japonaise a été confirmé, en comparaison avec 57 autres qui présentaient une encéphalite et chez qui l'encéphalite japonaise a été définitivement écartée, a montré que deux signes pouvaient avoir une valeur prédictive. Il s'agit de l'association d'une hypertonie centrale et de signes extrapyramidaux avec une valeur prédictive positive de 81,3 % et négative de 41,3 % (17). Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, neurophysiologiques et d'imagerie cérébrale.

Examens complémentaires

- L'électroencéphalogramme (EEG).

Les anomalies retrouvées sont non spécifiques. Dans les encéphalites diffuses, l'EEG montre des ondes delta irrégulières. Misra *et Coll*, en 1994 (21), ont rapporté chez 5 patients des ondes lentes delta asymétriques en corrélation avec les lésions fronto-pariéto-temporales observées à l'IRM. Ces tracés se sont normalisés après 3 mois. Chez un patient qui présentait une atteinte pédonculaire avec engagement, le tracé a montré un aspect d'alpha coma.

Chez 55 patients atteints d'encéphalite japonaise, Solomon *et Coll* en 2002 (19) ont observé des ondes lentes

de grande amplitude ou d'amplitude modérée dans 44 cas (88 %). Ces tracés étaient réactifs chez 35 patients et aréactifs chez les 9 autres.

• *L'imagerie*

Le scanner X cérébral montre une hypodensité au niveau des thalamus et des régions de la base du cerveau. Elle peut s'étendre à d'autres territoires (noyau lenticulaire, noyau caudé, et substance blanche des régions frontales). Kumar *et Coll* en 1997 (22) ont montré une atteinte thalamique bilatérale chez 7 patients examinés par IRM. Il s'agissait d'une lésion hémorragique chez 5 patients. Quatre patients avaient des lésions corticales associées, qui étaient hémorragiques chez 3 d'entre eux. Il existerait une affinité assez grande entre le virus de l'encéphalite japonaise et le thalamus. L'autopsie des 7 patients a permis d'isoler le virus dans le thalamus chez 6 d'entre eux. Ces auteurs considèrent que les lésions hémorragiques bilatérales du thalamus à l'IRM, dans une zone endémique, sont assez caractéristiques de l'encéphalite japonaise. A un stade tardif, une atrophie cortico-sous corticale est observée.

Une étude comparative entre le scanner X et l'IRM (23) a montré des variations importantes des images entre la première et la 8^e semaine. Ces variations entre les lésions selon les 2 types d'examen semblent être en rapport avec la sévérité de l'encéphalite et également avec le délai de réalisation de l'imagerie. L'IRM serait plus sensible pour étudier l'évolution des lésions et apprécie mieux les atteintes pédonculaires. L'étude a montré l'atteinte thalamique aussi bien par le scanner que par l'IRM. Les lésions thalamiques bilatérales sont le plus souvent asymétriques. Ceci permet de les distinguer des atteintes thalamiques bilatérales observées dans certaines affections dégénératives telles que l'apraxie néonatale ou l'encéphalopathie de Wernicke. Concernant la maladie de Wilson (affection métabolique), la similitude semble plus grande au niveau de l'imagerie, surtout pour la topographie des lésions (glie basale et thalamus). Les pédoncules cérébraux sont cependant plus fréquemment atteints dans la maladie de Wilson que l'encéphalite japonaise avec association de lésions putaménales, alors que les hémorragies thalamiques et l'association avec une atteinte méningée plaideraient plus en faveur de l'encéphalite japonaise (24).

• *La biologie*

La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est augmentée. On relève une hyponatrémie, en rapport avec une sécrétion anormale d'hormone antidiurétique. L'analyse du LCR montre : une pression normale ou peu augmentée, une pléiocytose entre 10 et 100 éléments par mm³ à prédominance lymphocytaire. La protéinorachie est augmentée de façon modérée (50 à 200 mg/dl). La glycorachie est normale. Sato *et Coll* en 1998 (25), ont observé chez des patients atteints d'encéphalite japonaise, des lymphocytes atypiques dans le LCR, résultant de la modification des CD4. Ce sont des lymphocytes atypiques de type I. Ils comportent des noyaux multilobés ressemblant aux lymphocytes T retrouvés dans les leucémies aiguës. Des modifications ont été observées également au niveau des CD8 :

les lymphocytes atypiques de type II. Ce sont des lymphocytes géants avec un cytoplasme basophile et un noyau chromatinien.

La confirmation nécessite cependant l'apport de la sérologie et ou de l'étude virologique. L'isolement du virus est difficile dans les cultures à partir du sang périphérique, car les virémies sont très courtes.

La sérologie par méthode ELISA permet de mettre en évidence les anticorps (IgM) dirigés contre les particules virales dans 75 % des cas (26). Cet examen se fait dans le sang et dans le LCR (27, 28). Le Western Blot a un intérêt très limité dans le diagnostic de l'encéphalite japonaise et de la dengue à cause d'une réaction croisée assez forte entre les 2 virus (20). D'autres moyens diagnostiques tel que la réaction d'inhibition de l'hémagglutination, la technique de fixation du complément peuvent être utilisés. Mais des réactions croisées existent également avec d'autres flavivirus comme la dengue et le virus West Nile.

Les techniques de détection d'IgM par immunocapture sont d'interprétation très difficile du fait de la parenté antigénique du virus de l'encéphalite japonaise avec d'autres flavivirus circulant dans les zones où l'encéphalite japonaise est endémique. L'idéal pour le diagnostic biologique est la mise en évidence d'une IgM du virus par méthode ELISA associée à une séroconversion des IgG sur 2 prélèvements successifs.

La technique d'amplification du génome viral par RT-PCR a été décrite (29). Elle permet une détection rapide de l'ARN dans le LCR, mais elle n'est pas encore d'utilisation routinière. De plus la virémie est courte et précède la survenue des signes neurologiques.

En 2001, Hong *et Coll* (30), ont réalisé le séquençage nucléotidique de la protéine d'enveloppe de la forme atténuée du virus de l'encéphalite japonaise.

• *Diagnostic différentiel*

Il peut se faire avec de nombreux tableaux cliniques et biologiques d'encéphalite virale. Nous n'évoquerons ici que 3 diagnostics pour des raisons de fréquence et de similitudes cliniques et biologiques.

+ *L'encéphalite herpétique* : elle est liée au virus *Herpes simplex* (HSV). C'est une affection ubiquitaire. La contamination est inter-humaine. Il faut distinguer 2 sous types : le virus HSV-1, responsable de l'herpès oro-facial, cornéen, et de l'encéphalite herpétique de l'enfant et de l'adulte et le virus HSV-2, cause de l'herpès génital et de l'encéphalite néonatale.

Les signes au début sont focaux et peuvent faire évoquer dans ce contexte un abcès du cerveau ou une thrombophlébite cérébrale. Le patient va entrer rapidement dans un coma avec des crises convulsives latéralisées voire secondairement généralisées et répétées. Sur le plan paraclinique, la biologie retrouvera tous les éléments classiques d'une méningo-encéphalite virale aussi bien dans le sang et dans le LCR. L'EEG peut orienter fortement le diagnostic en mettant en évidence des activités périodiques avec une périodicité de 2 à 4 secondes dans les régions temporales de façon unilatérale ou bilatérale. L'imagerie cérébrale va montrer des plages d'hypodensité pouvant être associées à des lésions

hémorragiques dans les lobes temporaux, avec possibilité de diffusion vers les régions frontales. Le diagnostic sera basé sur la sérologie. L'isolement du virus dans le LCR est très rare. L'évolution est mortelle dans 70 à 80 % des cas. Sous traitement spécifique et rapidement institué la guérison sans séquelle peut être obtenue. Mais le plus souvent les patients gardent des troubles de la mémoire, du langage ou psychiques.

Les encéphalites virales liées à d'autres arboviroses : nous évoquerons la dengue et l'encéphalite due au virus West Nile.

+ *La dengue* : c'est une arbovirose très répandue transmise par un moustique : *Aedes aegypti*. Son territoire de diffusion est assez large. En Asie du sud-est les périodes d'épidémies s'observent souvent en saison des pluies. L'OMS distingue 2 formes cliniques (1) :

- la forme fébrile simple avec céphalées, arthralgies, myalgies, douleurs rétro-orbitaires, et des signes cutanés à type de pétéchies et rashes maculo-papulaires,

- la forme fébrile hémorragique, caractérisée par une augmentation de la perméabilité capillaire et une hémocoagulation pouvant aboutir à des chocs hypovolémiques. Elle donne des syndromes hémorragiques francs, avec thrombopénies.

Les atteintes purement encéphaliques sont rares. Il a été décrit des tableaux d'encéphalopathie (31), des syndromes confusionnels, des convulsions avec coma fébrile et méningisme. Des atteintes de nerfs crâniens (32, 33) sont également observées. Un syndrome de Miller Fisher unilatéral au cours d'une dengue a même été rapporté chez une femme de 57 ans (34). Sur le plan biologique, l'analyse du LCR est souvent normale ou montre une pleiocytose modérée. Une baisse importante du taux de prothrombine et une hyperammoniémie sont des indicateurs d'une atteinte hépatique sévère dans les formes hémorragiques. Le scanner X cérébral montre un œdème cérébral (35). Le diagnostic sera basé sur la mise en évidence des anticorps IgM dans le LCR (36). La corticothérapie a modifié de façon significative le pronostic (37).

+ *L'encéphalite liée au virus West Nile* : elle a une large distribution géographique. Elle est décrite en Europe du sud, en Afrique et en Asie centrale. Le virus engendre des tableaux de méningo-encéphalite en Israël, en Egypte, en Inde et au Pakistan. En Egypte, il est responsable de 3% des méningites et encéphalites aseptiques (38). Bien qu'aucun cas n'ait été décrit en Asie du sud-est, le virus a été isolé en Malaisie. Sur le plan clinique, il est difficile de distinguer le tableau de celui de l'encéphalite japonaise. Il existe également des réactions croisées entre différents types de flavivirus. Le diagnostic précis ne peut être fait que par des tests sérologiques spécifiques ou par l'isolement et l'identification du virus responsable.

PHYSIOPATHOLOGIE ET NEUROPATHOLOGIE

Après pénétration dans l'organisme humain, le virus va se multiplier dans les cellules dendritiques de Langherans, au niveau des ganglions lymphatiques. Des virémies transi-

toires sont observées. L'envahissement du système nerveux central se fait soit par infiltration à travers le nerf olfactif (39) soit par voie hématogène ou par le système endothélial (18). Les facteurs permettant le franchissement de la barrière hémato-encéphalique ne sont pas connus (1). Il pourrait être favorisé par la présence d'un neurotransmetteur (18). L'invasion nerveuse est suivie de la formation d'un manchon périvasculaire, une infiltration de cellules inflammatoires macrophagiques à l'intérieur du parenchyme et une phagocytose des cellules infectées. L'infection virale va diffuser dans les tissus nerveux à travers les espaces extracellulaires ou par contact direct intercellulaire. Ce sont essentiellement les lymphocytes T-CD4 qui sont responsables de cette propagation, les lymphocytes B étant confinés au niveau des espaces périvasculaires (18). L'atteinte parenchymateuse est liée à la réaction inflammatoire du tissu cérébral d'une part et l'effet direct du virus, capable d'induire une apoptose cellulaire (40).

On décrit une légère réaction leptoméningée avec réaction oedémateuse du cerveau. Les lésions sont observées principalement au niveau du thalamus et des pédoncules cérébraux (1) ; mais on retrouve également les lésions au niveau de la substance noire, du cortex cérébral et cérébelleux et des cellules de la corne antérieure de la moelle. Les lésions observées sont les suivantes (18) :

- les modifications neuronales : l'infection affecte les neurones qui sont déjà déficients en corps de Nissl. Ils vont prendre un aspect hyalin et éosinophile. Ils vont être entourés par des cellules inflammatoires et principalement par des cellules microgliales qui ont phagocyté les neurones dégénérés et l'ensemble va constituer le nodule typique ;

- les réactions cellulaires : essentiellement lymphocytaires au niveau de la substance grise, leur importance est fonction du degré de l'atteinte. On retrouve une dilatation des espaces de Virchow-Robin ;

- la réaction gliale est variable, avec hypertrophie de la microglie, hyperplasie astrocytaire, nécrose du tissu neuronal et formations fibreuses au stade ultime de la mort neuronale.

Chez certains patients n'ayant présenté aucun signe inflammatoire (LCR normal) et décédés rapidement, les études immuno-chimiques révèlent la présence d'antigène viral dans les neurones morphologiquement normaux (41). Dans la corne antérieure de la moelle, on peut trouver des lésions histologiquement identiques à celles retrouvées dans la poliomyélite antérieure aiguë (42). La présence d'anticorps antiviraux circulants joue un rôle crucial dans l'expression des symptômes neurologiques de l'infection. Elle limiterait la virémie à la phase d'invasion prénerveuse (18). Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire a été également montré sur le plan expérimental (43).

Sur le plan de la neurovirulence, il a été démontré la rôle de l'extrémité hydrophile de la protéine E des flavivirus (44). Cette extrémité est composée d'un ligand Arg-Gly-Asp (Arginine-Glycine-Aspartate). L'entrée du virus dans la cellule hôte serait liée à l'attachement de cette extrémité à des dérivés glycosaminoglycans. Il serait possible d'atténuer *in vitro* par l'héparine, cette neurovirulence chez certains variants du virus de l'encéphalite japonaise (JEV) et celui de la Murray vallée (MEV) (45).

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Le traitement de l'encéphalite japonaise n'est que symptomatique. Il n'existe pas de médicament pouvant atténuer le tableau comme l'acyclovir dans l'encéphalite herpétique. La corticothérapie a longtemps été utilisée. Une étude randomisée en double aveugle contre placebo avec la dexaméthasone n'a pas montré de bénéfice lié à l'utilisation de cette corticothérapie (46). Pour le reste, il s'agit de lutter contre la fièvre avec les antipyrétiques à base de paracétamol, contre les complications de décubitus : escarres, infections, et phlébites par un nursing rigoureux, une nutrition parentérale correcte avec maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, l'utilisation d'antibiotiques. Les convulsions peuvent être contrôlées avec le diazépam, le clonazépam ou la phénytoïne. Les mouvements anormaux peuvent être traités par halopéridol. La lutte contre l'hypertension intracrânienne associée à un éventuel engagement des pédoncules cérébraux se fait par l'hyperventilation avec maintien de la pCO₂ entre 25 et 35 mmHg et l'utilisation de mannitol à raison de 0,25 mg par kg de poids pendant 3 jours. Les diurétiques n'ont pas montré de bénéfice certain.

La prévention comporte 2 volets : la lutte antivectorielle et l'immunisation par la vaccination.

La lutte antivectorielle se fait par l'utilisation de répulsifs, de moustiquaires imprégnées d'insecticide. Le port de vêtements amples et longs pendant la journée permet de réduire les piqûres d'insectes. En zone d'endémie, le contrôle vectoriel par la pulvérisation d'insecticide antilarvaire dans les rizières est possible mais très coûteux.

La vaccination procure une immunisation active. Il existe différents types de vaccins :

- le vaccin inactivé au formol fabriqué à partir de cerveau de souris. Il est ensuite purifié par traitement à la protamine sulfate, à l'ammonium sulfate avec ultrafiltration et ultracentrifugation ;

- le vaccin inactivé à partir de culture de cellules rénales de hamster ;

- le vaccin vivant atténué également à partir de cultures de cellules rénales de hamster à usage principalement vétérinaire ;

- un vaccin vivant atténué est également utilisé en Chine. Il semblerait très efficace, mais il n'a pas été agréé par l'OMS pour l'instant.

Le vaccin le plus utilisé est le vaccin lyophilisé Biken. Il a été obtenu à partir de la souche de référence dite souche Nakayama, isolé dans le LCR des patients depuis 1935 (47). Son efficacité et son innocuité ont été montrées par plusieurs laboratoires japonais. Actuellement la production de cette souche à partir de cultures cellulaires est étudiée pour améliorer l'innocuité et favoriser sa diffusion mondiale (48). A partir de 2001, les laboratoires Acambis dans le Massachusetts aux USA, ont développé un vaccin (le ChimeriVax - JE) (49, 50). Il s'agit d'un virus chimère constitué à partir de la souche 17D du vaccin contre la fièvre jaune (YF-Vax) dont le gène d'enveloppe a été substitué par celui de l'encéphalite japonaise. Ce candidat vaccin a non seulement montré une efficacité certaine, mais toutes les études

cliniques de phase II réalisées aussi bien chez les adultes que chez les enfants (en Australie notamment), ont montré une excellente tolérance (51).

Sur le plan génétique, il serait actuellement possible de baisser le viscérotropisme du flavivirus chez la souris et le singe (52), par simple mutation d'une protéine d'enveloppe dans une région dite charnière. Ceci est une voie prometteuse pour la production d'un vaccin par génie génétique. L'idéal serait de trouver une forte atténuation de la neurovirulence par mutation génétique.

Le protocole vaccinal comporte 3 injections, à J0, J7 et J30 à raison de 0,5 ml par injection avec un rappel à 1 an, puis tous les 3 ans. Le taux de protection est supérieur à 90%. En France, ce vaccin est en Autorisation Temporaire d'Utilisation, son obtention nécessite de ce fait une procédure longue. La tolérance est assez bonne. On peut observer quelques plaintes à type de céphalées, de myalgies, de douleurs abdominales ou de rashes cutanés. Le protocole est interrompu si un effet indésirable apparaît dès la première injection. La vaccination est contre indiquée chez la femme enceinte, ou s'il existe une allergie aux protéines de souris ou aux protéines neuronales. Elle n'est pas faite avant l'âge de 1 an. La vaccination s'adresse aux enfants entre 1 et 2 ans, vivant en zone d'endémie, avec des doses de rappel tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 10 ans ; aux expatriés qui doivent passer au moins une saison de transmission dans une zone endémique et aux voyageurs qui doivent séjourner plus de 2 mois entre les mois de mai et octobre, en milieu rural dans les zones endémiques, particulièrement pour les personnes qui travaillent sur les projets en zones cultivées (rizières). Dans ce cas le vaccin doit être fait 2 mois avant le départ.

CONCLUSION

L'encéphalite japonaise reste un problème majeur de santé publique, surtout en Asie du sud-est et dans le sous-continent indien. Son impact socio-économique est majeur. Elle sévit en effet dans les régions fertiles, et sa population cible est surtout constituée par des enfants chez qui elle entraîne une mortalité assez élevée et des séquelles neurologiques invalidantes pour les survivants. En absence de traitement spécifique, la prévention reste le moyen de lutte le plus adéquat. La lutte antivectorielle à grande échelle est très coûteuse. Le vaccin actuellement disponible, bien que très efficace, reste onéreux, et ne peut être utilisé dans le cadre d'une campagne de masse. Les récents progrès en biologie moléculaire permettent d'espérer l'obtention future d'un vaccin par génie génétique, ce qui permettrait de baisser de façon très significative le coût de la vaccination.

RÉFÉRENCES

- 1 - SOLOMON T - Viral encephalitis in Southeast Asia. *Neurol Infect Epidemiol* 1997 ; 2 : 191-199.
- 2 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1993 ; 42 : 1-5.

- 3 - BURKE DS, LEAKE CJ - Japanese encephalitis. In « MONATH TP - The arboviroses : epidemiology and ecology », CRC Press ed., Boca Raton FL 1988, vol 3, pp 63-93.
- 4 - LE DUC HINH, LE TRONG LUAN, HO THI Y THO *et Coll* - Caractéristiques épidémiologiques de l'encéphalite Japonaise (EJ) observée à l'hôpital de Bach Mai de 1980 à 1989. Communication présentée au Deuxième Congrès de Neurologie Tropicale, Limoges (France), Septembre 1994. Livre des Résumés, p 157.
- 5 - HALSTEAD SB - Arbovirose of the Pacific and Southeast Asia. In « FELGIN and CHERRY JD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases, third edition ». WB Saunders, Philadelphia, 1992, pp 1468-1475.
- 6 - RHODHAIN F - Données récentes sur l'épidémiologie de l'encéphalite japonaise. *Bull Acad Natl Med* 1996; **180** : 1325-1337.
- 7 - BERNARD P, JAMBAUD E, BERBINEAU A *et Coll* - L'encéphalite japonaise : une arbovirose d'importance exceptionnelle. *Presse Med* 1998; **27** : 1327.
- 8 - SOLOMON T, NI H, BEASLEY DWC *et Coll* - Origin and evolution of Japanese Encephalitis Virus in Southeast Asia. *J Virol* 2003; **5** : 3091-3098.
- 9 - CHAMBERS TJ, HAHN CS, GALLER R *et Coll* - Flavivirus genome organization, expression and replication. *Annu Rev Microbiol* 1990; **44** : 649-688.
- 10 - SUNISH IP, REUBEN R - Factors influencing the abundance of Japanese encephalitis vector in ricefields in India-II. *Biotic Med Vet Entomol* 2002; **16** : 1-9.
- 11 - WILLIAMS DT, DANIELS PW, LUNT RA *et Coll* - Experimental infections of pigs with Japanese encephalitis virus and closely related Australian flaviviruses. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65** : 379-387.
- 12 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Division of Borne Infectious Diseases. Fact Sheet : Japanese encephalitis 1998 ; 2p.
- 13 - GROSSMAN RA, EDELMAN R, CHIEWANICH P *et Coll* - Study of Japanese encephalitis virus in Chiang Mai Valley, Thailand. II Human clinical infections. *Am J Epidemiol* 1973; **98** : 121-132.
- 14 - UMENAI T, KRZYSKO R, BEKTIMOROV TA, ASSAAD FA - Japanese encephalitis: Current worldwide status. *Bull World Health Organ* 1985; **63** : 625-631.
- 15 - WHO - Japanese Encephalitis Vaccine. A summary paper from World Health Organisation. Travel Medicine News Share, 4th Quarter 1998, 5p.
- 16 - KUMAR R, MATHUR A, KUMAR A *et Coll* - Clinical features and prognostic indicators of Japanese encephalitis in children in Lucknow (India). *Indian J Med Res* 1990; **91** : 321-327.
- 17 - KUMAR R, SELVAN AS, SHARMA AS *et Coll* - Clinical Predictors of Japanese encephalitis. *Neuroepidemiology* 1994; **13** : 97-102.
- 18 - AKHTER A - Japanese encephalitis. In « CHOPRA JS, SAWHNEY IMS - Neurology in the Tropics ». Churchill Livingstone ed., New Delhi, 1999, pp 176-190.
- 19 - SOLOMON T, DUNG N.M, KNEEN R *et Coll* - Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain* 2002; **125** : 1084-1093.
- 20 - ENDY TP, NISALAK A - Japanese encephalitis virus : ecology and epidemiology. In « MACKENZIE JS, BARRETT ADT, DEUBEL V - Japanese Encephalitis and West Nile Viruses « Springer-Verlag ed, Berlin, 2002, pp12-48.
- 21 - MISRA UK, KALITA J, JAIN SK, MATHUR A - Radiological and neuropsychological changes in Japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57** : 1484-1487.
- 22 - KUMAR S, MISRA UK, KALITA J *et Coll* - MRI in Japanese encephalitis. *Neuroradiology* 1997; **39** : 180-184.
- 23 - KALITA J, MISRA UK - Comparison of CT scan and MRI findings in the diagnosis of Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 2000; **174** : 3-8.
- 24 - SAHA M, KUMAR S, DAS A, GUPTA RK - Similarities and differences of MR findings between Japanese encephalitis and Wilson's disease. *Eur Radiol* 2002; **12** : 872-876.
- 25 - SATO Y, HACHIYA N, KUNO H *et Coll* - Cerebrospinal fluid atypical lymphocytes in Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 1998; **160** : 92-95.
- 26 - CHANYASANHA C, BUNDO K, IGARASHI A *et Coll* - Serodiagnosis by the ELISA on encephalitis in Chiang Mai, Thailand, 1983. *Trop Med* 1984; **26** : 147.
- 27 - BURKE DS, NISALAK A, USSERY MA - Detection of Japanese encephalitis virus immunoglobulin M antibodies in serum by antibody capture radioimmunoassay. *J Clin Microbiol* 1982; **15** : 353-361.
- 28 - BURKE DS, NISALAK A - Antibody capture radioimmunoassay detection of Japanese encephalitis virus immunoglobulin M antibodies in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1982; **16** : 1034-1042.
- 29 - TANAKA M - Rapid identification of flavivirus using the polymerase chain reaction. *J Virol Meth* 1993; **41** : 311-322.
- 30 - HONG SP, YOO WD, PUTNAK R *et Coll* - Nucleotide sequence of envelope protein of Japanese encephalitis virus SA 14-14-2 adapted to vero cells. *DNA Seq* 2001; **12** : 437-442.
- 31 - KHO LK, SUMARMO WH - Dengue haemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981; **12** : 83-86.
- 32 - SUMARMO WH, JAHJA E, GUBLER DJ *et Coll* - Encephalopathy associated with dengue infection. *Lancet* 1978; **1** : 449-450.
- 33 - ROW D, WEINSTEIN P, MURRAY-SMITH S - Dengue fever with encephalopathy in Australia. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **54** : 253-255.
- 34 - GAULTIER C, ANGIBAUD G, LAILLE M, LACASSIN F - Probable syndrome de Miller-Fisher au cours d'une dengue de type 2. *Rev Neurol* 2000; **156** : 169-171.
- 35 - PATEY O, OLLIVAUD J, BREUIL J *et Coll* - Unusual neurological manifestations occurring during dengue fever infection. *Am J Trop Med Hyg* 1993; **48** : 793-802.
- 36 - CHEN WJ, HWANG KP, FANG AH - Detection of IgM antibodies from cerebrospinal fluid and sera of dengue fever patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; **22** : 659-663.
- 37 - MIN M, U T, AYE M *et Coll* - Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975; **6** : 573-579.
- 38 - ABDEL WAHAB KSE. - Arboviruses and central nervous system disorders in Egypt. *Acta Virol* 1970; **14** : 501-506.
- 39 - INNIS BL - Japanese encephalitis. In « PORTERFIELD JS - Exotic viral infections ». Chapman and Hall ed., London, 1995, pp 147-173.
- 40 - LIAO CL, LIN YL, WANG JJ *et Coll* - Effect of enforced expression of human bcl-2 on Japanese encephalitis virus-induced apoptosis in cultured cells. *J Virol* 1997; **71** : 5963-5971.
- 41 - JOHNSON RT, BURKE DS, ELWELL M *et Coll* - Japanese encephalitis: immunocytochemical studies of viral antigen and inflammatory cells in fatal cases. *Ann Neurol* 1985; **18** : 567-573.
- 42 - SOLOMON T, KNEEN R, DUNG NM *et Coll* - Polyomyelitis-like illness due to Japanese encephalitis. *Lancet* 1998; **351** : 1094-1097.
- 43 - TSAI TF, YU YX - Japanese encephalitis vaccine. In « PLOTKIN SA, MORTIMER EA - Vaccines, 2nd ed ». WB Saunders ed., Philadelphia, 1994, pp 674-715.
- 44 - LEE E, LOBIGS M - Substitutions at the putative receptor-binding site of an encephalitic flavivirus alter virulence and host cell tropism and reveal a role for glycosaminoglycans in entry. *J Virol* 2000; **74** : 8867-8875.

- 45 - LEE E, LOBIGS M - Mechanism of virulence attenuation of glycosaminoglycan-binding variants of Japanese encephalitis virus and Murray valley encephalitis virus. *J Virol* 2002 ; **76** : 4901-4911.
- 46 - HOKE CH, VAUGHN DW, NISALAK A *et Coll* - Effect of high dose dexamethasone on the outcome of acute encephalitis due to Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis* 1992 ; **165** : 631-637.
- 47 - JOUANA - L'encéphalite Japonaise. *Med Trop* 1994 ; **54** : 297-300.
- 48 - WU SC, HUANG GY - Stationary and microcarrier cell culture processes for propagating Japanese encephalitis virus. *Biotechnol Prog* 2002 ; **18** : 124-128.
- 49 - JONES T - ChimeriVax-JE. *Acambis. Curr Opin Invest Drugs* 2003 ; **4** : 1019-1022.
- 50 - MONATH TP, GUIRAKHOO F, NICHOLS R *et Coll* - Chimeric live, attenuated vaccine against Japanese encephalitis (ChimenVax-JE) : Phase 2 clinical trials for safety and immunogenicity, effect of vaccine dose and schedule, and memory response to challenge with inactivated Japanese encephalitis antigen. *J Infect Dis* 2003 ; **188** : 1213-1230.
- 51 - JONES T - A chimeric live attenuated vaccine against Japanese encephalitis. *Expert Rev Vaccines* 2004 ; **3** : 243-248.
- 52 - MONATH TP, ARROYO J, LEVENBOOK I *et Coll* - Single mutation in the flavivirus envelope protein hinge region increases neurovirulence for mice and monkeys but decreases viscerotropism for monkeys : relevance to development and safety testing of live, attenuated vaccines. *J Virol* 2002 ; **76** : 1932-1943.

En direct

DE COPENHAGUE

M. BESSAUD

- Travail de l'Unité de virologie (M.B., Docteur ès Sciences), IMTSSA, BP 46, Le Pharo, 13998 Marseille Armées, France.
- Courriel : imtssa.vro@wanadoo.fr

Du 2 au 5 avril dernier s'est tenu à Copenhague le 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Bien que ce congrès concerne surtout les pathologies rencontrées en Europe, certaines sessions étaient consacrées à des maladies tropicales.

Ainsi, le Dr Looaresuwan a présenté les résultats obtenus lors de l'utilisation de différentes combinaisons d'antimalariques incluant des dérivés de l'artémisine pour le traitement d'infections par *Plasmodium falciparum* au Bangkok Hospital for Tropical Diseases.

De nombreuses présentations ont permis de faire le point sur les infections humaines par le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV) en Turquie, en Iran et en Russie. Le Dr Zeller, de l'Institut Pasteur, a présenté les techniques utilisées au laboratoire P4 de Lyon pour le diagnostic de cette maladie.

Concernant la dengue, la surveillance des syndromes fébriles dans 7 villes du Pérou, dont les résultats ont été présentés par le Dr Cáceda, a permis de mettre en évidence l'introduction récente dans ce pays de souches du sérotype 3,

vraisemblablement originaires du Venezuela et des Caraïbes. Ce sérotype, isolé en 2000 dans le Nord du pays, a depuis été retrouvé dans d'autres régions du Pérou où il est devenu le sérotype prédominant.

Une équipe thaïlandaise (Pupaibool *et Coll*) a présenté les résultats de l'évaluation de la technique de diagnostic de la dengue par ELISA et RT-PCR sur des spots d'urine réalisés sur papier buvard. Bien que cette méthode soit moins sensible que celle utilisant des spots de sang, les auteurs ont mis en avant le fait que cette technique non-invasive était particulièrement adaptée pour des études épidémiologiques, notamment sur les enfants.

Enfin, ce congrès a été l'occasion pour l'Unité de virologie tropicale de l'IMTSSA de présenter ses résultats concernant l'étude *in vitro* du complexe protéasique des flavivirus.

Les résumés de l'ensemble des communications orales et affichées présentées au cours de ce congrès sont regroupés dans un supplément du numéro d'avril 2005 du journal *Clinical Microbiology and Infection* (www.blackwellpublishing.com/clm) ■