

> Depuis son émergence en 1999, le virus *West Nile* (WNV) est devenu la principale cause d'encéphalite arbovirale aux États-Unis. L'infection est souvent asymptomatique mais, lorsqu'elle est cliniquement apparente, les symptômes vont d'un symptôme grippal à des désordres neurologiques plus graves pouvant parfois entraîner la mort. Les études en cours, menées en parallèle chez l'animal et chez l'homme, cherchent à comprendre la dynamique hôte-virus et les mécanismes conduisant au développement de symptômes neurologiques dans approximativement 1 % des cas. La comparaison des individus asymptomatiques et symptomatiques et l'utilisation des données disponibles pour d'autres Flavivirus ont amélioré nos connaissances et laissent espérer le développement de solutions thérapeutiques actuellement absentes et de mesures prophylactiques. C'est la synthèse de ces connaissances que nous présentons dans cette seconde partie. <

Le virus *West Nile*, aspects virologiques

Le virus *West Nile* (WNV) appartient à la famille des *Flaviviridae*, au genre *Flavivirus* et au sérocomplexe de l'encéphalite japonaise qui englobe aussi les virus de l'encéphalite de Saint-Louis, de la vallée de Murray¹ et Usutu². Les flavivirions infectieux sont des virus enveloppés exposant à leur surface les protéines M (membrane) et E (enveloppe). Celles-ci enferment la nucléocapside virale constituée de la protéine C et du génome viral qui est un ARN monocaténaire de polarité positive et infectieux d'environ 11 000 nucléotides [1].

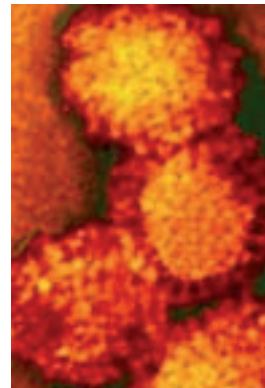
¹ Sévit en Australie et Nouvelle-Guinée.

² Sévit en zone intertropicale africaine, initialement isolé en Afrique du Sud (Usutu est le nom d'une rivière du Swaziland).

Infection par le virus *West Nile* chez l'homme

II. Aspects physiopathologiques et réponses immunitaires

Marion C. Lanteri, Michael S. Diamond,
Philip J. Norris, Michael P. Busch



Blood Systems Research
Institute, UCSF Department
of Laboratory Medicine,
270 Masonic Avenue,
94118 San Francisco, États-Unis.
mlanteri@bloodsystems.org

Le récepteur cellulaire utilisé par le WNV à la surface des cellules cibles n'a pas encore été caractérisé mais, après s'être attaché à la surface cellulaire, le virus est internalisé dans le cytoplasme par un mécanisme qui fait intervenir la clathrine et une fusion avec les endosomes. À pH acide, l'enveloppe virale fusionne avec la membrane cellulaire de l'endosome, libérant la nucléocapside et le matériel génétique viral dans le cytoplasme cellulaire. La machinerie cellulaire traduit l'ARN viral dont le cadre de lecture d'environ 10,7 kb code pour une polyprotéine virale. Cette dernière est clivée au cours d'une étape post-traductionnelle et produit trois protéines de structure (C pour capsid, prM pour pré-membrane et E pour enveloppe) suivies de sept protéines non structurales (NS1, NS2a, 2b, NS3, NS4a, NS4b et NS5), lesquelles participent au cycle de réplication du virus. La capsid est associée au matériel génétique dans la nucléocapsid, la pré-membrane sert de protéine chaperonne pour l'enveloppe durant la maturation des virions et empêche la fusion lors de la sécrétion. L'enveloppe permet la liaison au récepteur et la fusion avec la membrane de l'endosome. Parmi les rôles potentiels des protéines non structurales, NS1 est impliquée dans la réplication de l'ARN, dans l'échappement viral [2] et la virulence [3]. NS3 participe à la maturation post-traductionnelle des protéines virales et possède une activité hélicase à ARN et nucléoside triphosphatase. NS5 a des propriétés enzymatiques importantes : c'est une polymérase ARN-dépendante de l'ARN et une méthyltransférase qui catalyse les méthylations N7 and 2'-O de l'extrémité 5' de l'ARN viral pour former une structure Cap1 [4]. De plus, NS5 est un antagoniste de la voie

de signalisation de l'interféron (IFN) qui agit en perturbant la voie de signalisation JAK-STAT [5] ; son accumulation dans le noyau des cellules infectées contrôlerait l'expression de cytokines immunomodulatrices [6]. Le rôle des autres protéines non structurales est mal défini. Le brin d'ARN positif est utilisé par la protéine NS5 pour constituer un brin d'ARN négatif qui sert de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN positifs avec présence de formes ARN double brins transitoires. Les ARN positifs nouvellement synthétisés sont utilisés pour la synthèse de protéines virales ou sont encapsidés dans les nouvelles particules virales. Le cycle de réplication se déroule dans le réticulum endoplasmique de la cellule hôte [1], et la maturation des virions se fait au cours de leur transit dans le compartiment golgien où les N-glycanes sont modifiés et la protéine de pré-membrane est clivée pour donner la protéine de membrane. Les particules virales infectieuses sont ensuite sécrétées dans le milieu extracellulaire.

Caractéristiques pathologiques

Si l'on se fonde sur les connaissances acquises sur le WNV et d'autres flavivirus, après piqûre du moustique, le virus se répliquerait dans la peau [7] avant d'être transporté par les cellules dendritiques jusqu'aux ganglions lymphatiques où la réponse immunitaire se met en place [8]. Le virus se propagerait ensuite aux tissus lymphoïdes secondaires et entrerait dans la circulation avant de gagner les organes et le système nerveux central [7, 9]. Dans certains cas, le virus peut être inoculé directement dans la circulation sanguine court-circuitant certaines de ces étapes. Le mécanisme d'entrée du virus dans le système nerveux central n'est pas totalement compris mais plusieurs mécanismes ont été envisagés : une perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique par les facteurs sécrétés circulants (TNF- α [tumor necrosis factor], MMP9 [matrix metalloproteinase]) [10], le transport axonal rétrograde à partir des terminaisons nerveuses des neurones périphériques [11], la transcytose ou l'infection des cellules endothéliales des capillaires du cerveau [12], le transport du virus par les cellules périphériques infectées pénétrant dans le cerveau [10].

Encéphalites arbovirales

Après son émergence sur le continent américain où il fut introduit à New-York en 1999, le WNV devint la première cause d'encéphalites arbovirales aux États-Unis [38] (→). Dès 1999, la neuropathologie induite par le WNV fut documentée avec l'autopsie de quatre patients décédés d'encéphalite après un épisode fébrile accompagné de faiblesses musculaires. L'examen des tissus cérébraux montra des nodules microgliaux dispersés - notamment dans le tronc cérébral - composés de lymphocytes, histiocytes, avec une infiltration de cellules mononucléées périvasculaires, essentiellement des lymphocytes T CD8⁺ [13]. L'infection des neurones a été rapportée avec perte de la structure cellulaire et apoptose [11]. Les cellules mononucléées inflammatoires participeraient à l'élimination du virus dans le

cerveau mais pourraient également participer à l'immunopathogenèse en détruisant les neurones infectés et en sécrétant des cytokines inflammatoires toxiques pour les cellules environnantes. La destruction des neurones et l'inflammation induites par l'entrée du virus dans le système nerveux seraient responsables des conséquences à long terme observées chez des patients ayant développé des symptômes plus sévères [14] notamment la persistance parfois plusieurs mois de la fatigue musculaire causée par une neuropathie axonale [15-17]. Des troubles de la mémoire, des troubles cérébraux et des perturbations sensorielles à long terme ont également été rapportés [9].

Facteurs de risque

Les patients âgés ou souffrant d'hypertension artérielle ou de diabète semblent développer des symptômes plus graves [18]. L'infection par le WNV est aussi plus grave chez les personnes ayant un déficit immunitaire, ce qui démontre l'implication du système immunitaire dans le contrôle de l'infection [9]. Certains facteurs génétiques, mutations dans le gène du récepteur de chimiokines CCR5 ou dans le gène *OAS1* codant pour la 2'-5'-oligoadénylate synthétase³, ont également été associés au développement de désordres neurologiques graves [9].

Étude des marqueurs biologiques induits par le virus West Nile

Importance des collections d'échantillons pour analyser la réponse immunitaire

Il n'existe pas d'études cliniques prospectives étudiant la dynamique hôte-virus pendant l'infection par le WNV. En général, quelques jours ou semaines peuvent s'écouler entre l'inoculation par piqûre de moustique et l'apparition des symptômes. Lorsque les individus infectés développent des symptômes et nécessitent des soins médicaux, la réponse immunitaire est déjà en place. Dans la mesure où aucun échantillon n'a été prélevé pendant la phase aiguë de l'infection, l'étude des événements précoces de la réponse immunitaire est très limitée. L'infection par le WNV est largement asymptomatique et il est important d'étudier les individus asymptomatiques puisqu'ils contrôlent parfaitement l'infection. Il est cependant difficile d'avoir accès à ces échantillons puisque ces individus asymptomatiques ne se sentent pas malades et ne consultent généralement pas.

³ Le gène *OAS1* (oligoadénylate synthétase 1) code pour une famille de protéines impliquées dans la réponse immunitaire innée à l'infection virale.

Les donneurs de sang, dont le sang est testé pour la présence du WNV, constituent d'excellents candidats pour la collecte d'échantillons prélevés pendant la phase précoce de l'infection - définie par la détection de l'ARN viral en l'absence d'IgM spécifiques - avant le développement potentiel de symptômes [19]. En comparant la dynamique des différents paramètres de la réponse immunitaire chez des donneurs de sang qui ont développé par la suite des symptômes et chez ceux qui sont restés asymptomatiques, on peut étudier la réponse immunitaire contre le WNV et identifier les facteurs qui conduisent au développement de symptômes sévères.

Après infection par le WNV, on observe une virémie qui se résout généralement en 13 jours, mais l'ARN viral a été détecté dans le sang jusqu'à 40 jours après infection. Ceci montre que le virus peut persister à bas bruit après l'apparition des anticorps [20]. Les IgM apparaissent entre 3 et 9 jours et les IgG entre 4 et 16 jours après l'infection. Les IgM persistent jusqu'à 6 mois après l'infection puis disparaissent progressivement ; les IgG sont encore détectables un an après infection chez 17 % de la population infectée [21].

Réponse inflammatoire

Des études chez l'homme ont montré une élévation des taux d'IFN- α et des chimiokines régulées par l'IFN comme CXCL10 et CCL2, qui précède l'apparition des IgM anti-WNV. Ceci suggère un contrôle du virus par la réponse immunitaire innée passant par l'IFN [22]. Le rôle des IFN de type I dans le contrôle du WNV a également été démontré par le caractère léthal de l'infection WNV chez la souris déficiente pour les récepteurs de l'IFN- α et de l'IFN- β [9]. La sécrétion d'IFN de type I, en réponse à l'activation des différents récepteurs de l'ARN viral, fait intervenir IRF-3 et -7 (*interferon regulatory factors*) [23]. Parmi ces récepteurs se trouvent les récepteurs endosomiaux *Toll-like* (TLR)-3 qui reconnaissent la forme double brin de l'ARN viral au moment de sa réplication dans les cellules infectées, et les récepteurs TLR-7/8 qui reconnaissent la forme simple brin de l'ARN viral. Le rôle des TLR-3 est controversé. En effet, des études faites chez des souris déficientes en TLR-3 ont produit des résultats différents. Dans une première étude, de meilleurs taux de survie ont été observés pour des souris *TLR-3*^{-/-} que pour des souris contrôles après infection par le WNV [24] ; chez ces souris mutantes, le virus serait présent en plus grande quantité en périphérie mais ne pénétrerait pas dans le cerveau en raison d'une réponse inflammatoire réduite en l'absence de TLR-3 et n'induisant pas la perméabilisation de la barrière hématoencéphalique. Dans une seconde étude, le virus présent en plus grande quantité pénétrerait plus rapidement dans le cerveau pour se répliquer plus fortement dans les neurones, causant ainsi une forte mortalité mais sans perméabilisation de la barrière hématoencéphalique [25].

D'autres gènes induits par la forme double brin de l'ARN viral, comme *RIG-I* (*retinoic acid inducible gene*) et *MDA-5* (*human melanoma differentiation associated gene 5*), sont impliqués dans la production d'IFN via IRF-3 et -7. Et il semblerait que certains types cellulaires comme les neurones, les fibroblastes et les cellules myéloïdes utilisent IRF-3 pour combattre le WNV [26].

En parallèle, il a été montré chez la souris que la sécrétion de CXCL10 (chimiokine régulée par l'IFN) dans le cerveau permet le recrutement des lymphocytes CD8⁺ nécessaires à l'élimination du virus dans le système nerveux central [9], mais augmente l'inflammation locale, toxique pour les cellules du cerveau.

Réponse immunitaire humorale

La réponse immunitaire adaptative est indispensable au contrôle de l'infection [9]. Le transfert passif d'anticorps s'est révélé être une approche thérapeutique efficace chez certains patients atteints de troubles neurologiques graves [27].

Par ailleurs, les souris qui ne possèdent pas de lymphocytes B (SCID, RAG1, B^{-/-}) succombent rapidement après inoculation du WNV, ce qui prouve que les lymphocytes B jouent un rôle important dans le contrôle de l'infection et la dissémination du virus dans le système nerveux central [9]. Les souris déficientes en IgM sécrétées présentent également une réplication virale accrue. Cela montre l'importance des IgM sécrétées pour le contrôle précoce de la réplication virale [9].

De même, tout facteur empêchant la mise en place de la réponse anticorps comme un défaut de présentation de l'antigène augmente les risques de développer des symptômes plus graves après infection par le WNV [9, 28].

Réponse immunitaire cellulaire

Les patients ayant un déficit immunitaire secondaire à un traitement qui supprime les lymphocytes T développent des désordres neurologiques graves après infection par le WNV. La réponse des lymphocytes T est donc importante pour combattre l'infection [9]. Chez la souris, il a été montré que les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ participent à l'élimination du virus en périphérie et dans le système nerveux central [28, 29].

Le transfert de lymphocytes T CD8⁺ chez des souris déficientes en lymphocytes permet de contrôler l'infection par le WNV [30]. Plusieurs études, chez la souris et chez l'homme, ont montré une réponse des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques contre des peptides immunodominants du WNV [30-32]. Ces cellules sont indispensables à l'élimination du virus dans le cerveau [9, 30] mais elles contribuent également à l'immunopathogenèse et aux conséquences à long terme de la perte neuronale causée par une trop forte inflammation [9].

Les lymphocytes T CD4⁺ sont indispensables à la mise en place de la réponse anticorps en début d'infection mais ils sécrètent aussi des cytokines antivirales et immunomodulatrices [33] importantes pour la rétention et l'activation des lymphocytes T CD8⁺ dans le cerveau [28].

Les lymphocytes T CD4⁺ régulateurs (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ ou Treg) sont des cellules immunosuppressives. Des études menées en parallèle chez l'homme et chez la souris ont montré que les Treg ont un rôle protecteur dans l'infection par le WNV avec des niveaux de Treg plus élevés chez les individus asymptomatiques que chez les individus symptomatiques et un taux de mortalité beaucoup plus élevé chez des souris déplétées de leurs Treg avant d'être infectées par le WNV que dans le groupe de souris contrôles non déplétées [34].

Stratégies thérapeutiques et prophylactiques

Approches thérapeutiques

À l'heure actuelle il n'existe pas de traitement spécifique contre le WNV. Différentes approches ont été envisagées [35] comme l'utilisation d'agents antiviraux à large spectre tels que la ribavirine (utilisée dans le traitement des infections par les virus de l'hépatite C, Lassa, Hantaan, ou La Crosse). Cet analogue de la guanosine inhibe l'inosine monophosphate (IMP) déshydrogénase et provoque une déplétion de guanosine intracellulaire qui empêche la réplication virale. Peu d'études existent chez l'animal et l'utilisation de la ribavirine chez l'homme a pour résultat, paradoxalement, d'augmenter le taux de mortalité, probablement en raison de ses effets immunosuppresseurs.

Certaines approches semblent plus prometteuses. C'est le cas du traitement par l'IFN- α , dont l'injection à quelques patients infectés par le WNV a permis de réduire le développement de symptômes neurologiques. Une autre approche consiste en un transfert passif d'immunoglobulines anti-*West Nile*. Plusieurs études utilisant cette stratégie ont montré une nette amélioration de la condition des patients infectés par le WNV et souffrant d'atteintes neurologiques. Ces immunoglobulines anti-*West Nile* peuvent être purifiées à partir du sérum ou du plasma d'individus vivant dans des régions d'endémie virale. L'utilisation d'anticorps humanisés, produits de façon plus contrôlée et en plus grandes quantités, a également été envisagée. Enfin, des études chez la souris et le hamster ont montré que le transfert passif d'anticorps monoclonaux spécifiques du *West Nile* permet de contrôler l'infection virale même plusieurs jours après infection alors que le virus se réplique dans le cerveau [9].

Approches prophylactiques

Il n'existe à ce jour aucun vaccin commercialisé contre le WNV applicable à l'homme. Pour envisager la production d'un tel vaccin, on doit tenir compte de plusieurs paramètres : la nécessité de protéger des populations vulnérables (personnes âgées, individus immunodéprimés, jeunes enfants), la sévérité des symptômes qui touchent chaque année plusieurs centaines de personnes et leurs conséquences à long terme, le passage du virus à l'endémicité aux États-Unis avec une diminution du nombre de cas, les pertes financières liées à l'infection des chevaux, enfin les coûts associés au développement d'un vaccin.

Plusieurs approches ont été envisagées : l'utilisation de souches virales inactivées, les vaccins sous-unitaires utilisant des protéines virales, l'utilisation de vaccins existants contre des virus proches (exemple : le virus de l'encéphalite japonaise) tirant parti d'une immunité croisée, des vaccins

ADN stimulant à la fois les réponses humorale et cellulaire, et enfin des vaccins exploitant des souches virales chimériques. Dans ce dernier cas, citons les vaccins basés sur la technologie ChimeriVax qui utilise le virus de la fièvre jaune YFV 17D dans lequel les gènes codant pour les protéines de membrane et d'enveloppe du virus de la fièvre jaune ont été remplacés par ceux du WNV NY99 [36]. Un vaccin ChimeriVax-West Nile WN01 est disponible depuis 2006 pour la vaccination des chevaux (*PreveNileTM*, Schering-Plough Animal Health/Merck) et un vaccin ChimeriVax-West Nile WN02 est en cours de développement clinique pour être utilisé chez l'homme. Le vaccin WN02 contient des mutations additionnelles dans le gène de l'enveloppe qui atténuent la virulence du virus et sa réactivité. Ce vaccin a été testé lors d'essais cliniques de phase I et a démontré une immunogénicité robuste comme en témoigne le développement d'anticorps neutralisants, de lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ sécrétant de l'IFN γ et de lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques jusqu'à 90 jours après vaccination [37].

Conclusion

L'émergence du WNV en Amérique du Nord, son étendue et la gravité des symptômes qui sont associés à son infection ont rapidement alarmé la communauté scientifique et suscité le développement de stratégies thérapeutiques et prophylactiques, visant à prévenir sa transmission par transfusion sanguine ou lors de transplantation d'organes, ainsi que la mise au point de tests diagnostiques. Cette arbovirose est un problème de santé publique dans le Nouveau Monde mais l'Ancien Monde est aussi concerné avec une activité importante et plusieurs cas humains rapportés en 2010 dans plusieurs pays européens. Cela confirme la nécessité d'une coopération internationale pour lutter efficacement contre la maladie. \diamond

SUMMARY

West Nile virus. II. Immunopathophysiology in humans

Since its emergence in 1999 in America, West Nile virus (WNV) has become the leading cause of arboviral encephalitis in the United States. The infection is often asymptomatic but, when clinical manifestations occur, a broad range of symptoms is observed from flu-like symptoms to more serious neurological disorders that can sometimes lead to death. No treatment or vaccine is available for humans. Ongoing studies are trying to understand the host-virus dynamics that lead to the development of severe neurological symptoms in a minority of infected subjects. The amount of knowledge that was gained from parallel studies in animals and humans, comparing asymptomatic and symptomatic individuals, and using what was known of other Flaviviruses, will eventually

translate to the development of potential therapeutic and prophylactic solutions. This review presents a synthesis of the most relevant findings concerning the immune response to WNV and its impact on disease outcome and gives an overview of the most promising therapeutic and prophylactic solutions. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS


Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Rice CM. *Flaviviridae: the viruses and their replication*, 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven Press, 1996.
- Baronti C, Sire J, de Lamballerie X, Querat G. Nonstructural NS1 proteins of several mosquito-borne Flavivirus do not inhibit TLR3 signaling. *Virology* 2010 ; 404 : 319-30.
- Falconar AK. Monoclonal antibodies that bind to common epitopes on the dengue virus type 2 nonstructural-1 and envelope glycoproteins display weak neutralizing activity and differentiated responses to virulent strains: implications for pathogenesis and vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2008 ; 15 : 549-61.
- Zhou Y, Ray D, Zhao Y, et al. Structure and function of flavivirus NS5 methyltransferase. *J Virol* 2007 ; 81 : 3891-903.
- Ashour J, Laurent-Rolle M, Shi PY, Garcia-Sastre A. NS5 of dengue virus mediates STAT2 binding and degradation. *J Virol* 2009 ; 83 : 5408-18.
- Ellencrona K, Syed A, Johansson M. Flavivirus NS5 associates with host-cell proteins zonula occludens-1 (ZO-1) and regulating synaptic membrane exocytosis-2 (RIMS2) via an internal PDZ binding mechanism. *Biol Chem* 2009 ; 390 : 319-23.
- Brown AN, Kent KA, Bennett CJ, Bernard KA. Tissue tropism and neuroinvasion of West Nile virus do not differ for two mouse strains with different survival rates. *Virology* 2007 ; 368 : 422-30.
- Purtha WE, Chachu KA, Virgin HWT, Diamond MS. Early B-cell activation after West Nile virus infection requires alpha/beta interferon but not antigen receptor signaling. *J Virol* 2008 ; 82 : 10964-74.
- Samuel MA, Diamond MS. Pathogenesis of West Nile Virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol* 2006 ; 80 : 9349-60.
- Wang P, Dai J, Bai F, et al. Matrix metalloproteinase 9 facilitates West Nile virus entry into the brain. *J Virol* 2008 ; 82 : 8978-85.
- Samuel MA, Wang H, Siddharthan V, et al. Axonal transport mediates West Nile virus entry into the central nervous system and induces acute flaccid paralysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 17140-5.
- Verma S, Lo Y, Chapagain M, et al. West Nile virus infection modulates human brain microvascular endothelial cells tight junction proteins and cell adhesion molecules: transmigration across the *in vitro* blood-brain barrier. *Virology* 2009 ; 385 : 425-33.
- Sampson BA, Armbrustmacher V. West Nile encephalitis: the neuropathology of four fatalities. *Ann NY Acad Sci* 2001 ; 951 : 172-8.
- Sejvar JJ. The long-term outcomes of human West Nile virus infection. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 1617-24.
- Leis AA, Stokic DS. Neuromuscular manifestations of human west nile virus infection. *Curr Treat Options Neurol* 2005 ; 7 : 15-22.
- Carson PJ, Konewko P, Wold KS, et al. Long-term clinical and neuropsychological outcomes of West Nile virus infection. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43 : 723-30.
- Murray K, Walker C, Herrington E, et al. Persistent infection with West Nile virus years after initial infection. *J Infect Dis* 2010 ; 201 : 2-4.
- Jean CM, Honarmand S, Louie JK, Glaser CA. Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 1918-20.
- Busch MP, Glynn SA. Use of blood-donor and transfusion-recipient biospecimen repositories to address emerging blood-safety concerns and advance infectious disease research: the national heart, lung, and blood institute biologic specimen repository. *J Infect Dis* 2009 ; 199 : 1564-6.
- Busch MP, Kleinman SH, Tobler LH, et al. Virus and antibody dynamics in acute West Nile virus infection. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 984-93.
- Prince HE, Tobler LH, Yeh C, et al. Persistence of West Nile virus-specific antibodies in viremic blood donors. *Clin Vaccine Immunol* 2007 ; 14 : 1228-30.
- Tobler LH, Cameron MJ, Lanteri MC, et al. Interferon and interferon-induced chemokine expression is associated with control of acute viremia in West Nile virus-infected blood donors. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 979-83.
- Daffis S, Samuel MA, Suthar MS, et al. Interferon regulatory factor IRF-7 induces the antiviral alpha interferon response and protects against lethal West Nile virus infection. *J Virol* 2008 ; 82 : 8465-75.
- Wang T, Town T, Alexopoulos L, et al. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med* 2004 ; 10 : 1366-73.
- Daffis S, Samuel MA, Suthar MS, et al. Toll-like receptor 3 has a protective role against West Nile virus infection. *J Virol* 2008 ; 82 : 10349-58.
- Daffis S, Samuel MA, Keller BC, et al. Cell-specific IRF-3 responses protect against West Nile virus infection by interferon-dependent and -independent mechanisms. *PLoS Pathog* 2007 ; 3 : e106.
- Walid MS, Mahmoud FA. Successful treatment with intravenous immunoglobulin of acute flaccid paralysis caused by west nile virus. *Perm J* 2009 ; 13 : 43-6.
- Sitati EM, Diamond MS. CD4⁺ T-cell responses are required for clearance of West Nile virus from the central nervous system. *J Virol* 2006 ; 80 : 12060-9.
- Purtha WE, Myers N, Mitaksov V, et al. Antigen-specific cytotoxic T lymphocytes protect against lethal West Nile virus encephalitis. *Eur J Immunol* 2007 ; 37 : 1845-54.
- Brien JD, Uhrlaub JL, Nikolich-Zugich J. Protective capacity and epitope specificity of CD8⁺ T cells responding to lethal West Nile virus infection. *Eur J Immunol* 2007 ; 37 : 1855-63.
- Lanteri MC, Heitman JW, Owen RE, et al. Comprehensive analysis of west nile virus-specific T cell responses in humans. *J Infect Dis* 2008 ; 197 : 1296-306.
- Parsons R, Lelic A, Hayes L, et al. The memory T cell response to West Nile virus in symptomatic humans following natural infection is not influenced by age and is dominated by a restricted set of CD8⁺ T cell epitopes. *J Immunol* 2008 ; 181 : 1563-72.
- Brien JD, Uhrlaub JL, Nikolich-Zugich J. West Nile virus-specific CD4 T cells exhibit direct antiviral cytokine secretion and cytotoxicity and are sufficient for antiviral protection. *J Immunol* 2008 ; 181 : 8568-75.
- Lanteri MC, O'Brien KM, Purtha WE, et al. Tregs control the development of symptomatic West Nile virus infection in humans and mice. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 3266-77.
- Diamond MS. Progress on the development of therapeutics against West Nile virus. *Antiviral Res* 2009 ; 83 : 214-27.
- Guy B, Guirakhoo F, Barban V, et al. Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses. *Vaccine* 2010 ; 28 : 632-49.
- Monath TP, Liu J, Kanasa-Thanan N, et al. A live, attenuated recombinant West Nile virus vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 6694-9.
- Lanteri MC, Assal A, Norris PJ, Busch MP. Le virus West Nile. I. La conquête de l'Ouest. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 375-81.

TIRÉS À PART

M.C. Lanteri



Tarifs d'abonnement m/s - 2010

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 368 dans ce numéro de m/s

