

Les infections virales émergentes

Faculté de Médecine Diderot - Paris 7
23 octobre 2007



Prof. François SIMON
Chef du service de Microbiologie
CHU saint - Louis

Plan

- L'épidémiologie et les causes des émergences virales
- La nature des virus
- Exemples d'émergences virales dans les différents continents
- La prévention et les perspectives

Maladies Emergentes et Réémergentes d'origine virale

Définitions

- **1. Émergent** : apparition d'un nouvel agent viral dans l'espèce humaine
Ex : SIDA (1982); SARS (2003)...
- **2. Ré-émergent**: qui s'est déjà manifesté, a plus ou moins disparu et qui réapparaît de façon épidémique
Ex : Variole du singe, Fièvre Jaune

La ré – émergence peut être due à des modification de pathogénicité en fonction des conditions des sujets (perte d'immunité) et/ou des modifications écologiques (modification vectorielle)
- **3. Découverte de virus inconnus**, pré existant et révélés à l'occasion de conditions pathologiques particulières

Historique des émergences virales chez l'homme

- Favorisées par les activités humaines
Fièvre jaune dans le Nouveau monde, au cours du XVI^e siècle,
Diffusion de la dengue dans toutes les régions tropicales du monde, au XVIII^e siècle.
- La variole et la rougeole ont été largement diffusées vers les Amériques, lors de la traite triangulaire, dans des populations amérindiennes immunologiquement vierges
- La grippe espagnole nombre de morts > ceux de la guerre 14 -18
- Epidémie de poliomyélite au XX^e siècle en Europe - Amérique du nord

- Accélération du phénomène au cours des dernières décennies
Fièvres hémorragiques virales en Afrique et en Amérique
Sida (1981)
HCV en Egypte et Afrique Tropicale (1989)
la grippe aviaire H5N1 (Hongkong, 1997)
le SRAS (Chine du sud, 2002).
Le Chikungunya (Ile de la Réunion 2005)

VIROSES EMERGENTES DIFFERENTS MECANISMES

1- Soit découverte de virus humains existants :

Biologie moléculaire: HCV, HHV6-8, polyomavirus, bocavirus,

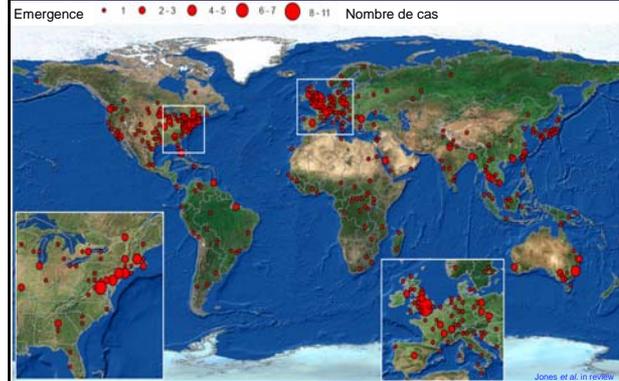
2- Ou émergence de virus dans le cadre de zoonoses,
H5N1, HIV, Ebola, West Nile

3- Et épidémie par modification socio-écologiques,
Dengue, Chikungunya,

4- Menaces potentielles même avec connaissances et prophylaxies
Fièvre jaune, Poxviroses, bioterrorisme

5- Emergence de souches résistantes aux anti viraux

Maladies Infectieuses Emergentes Lieux d'identification [1945-2005]



VIROSES HUMAINES EMERGENTES RECENTES

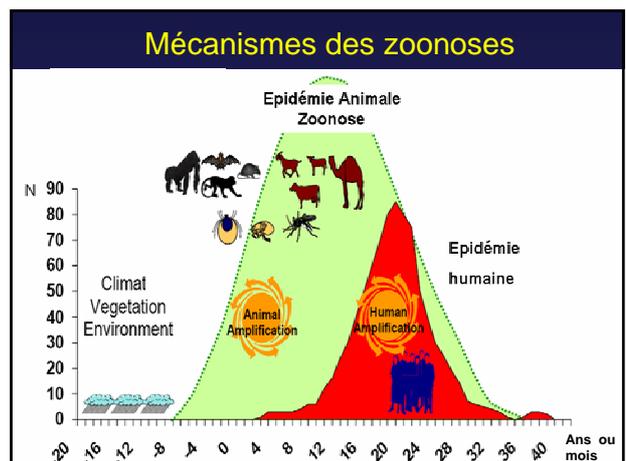
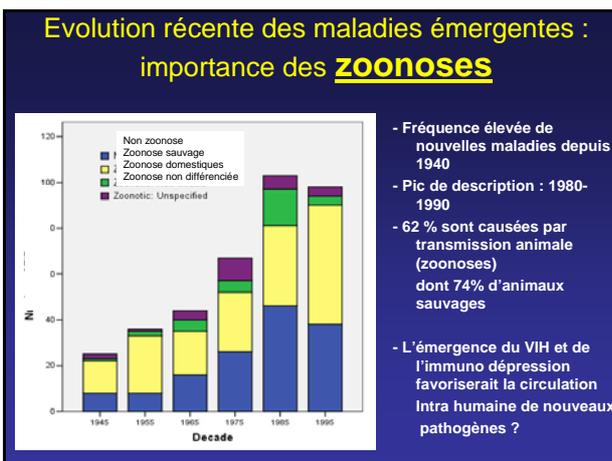
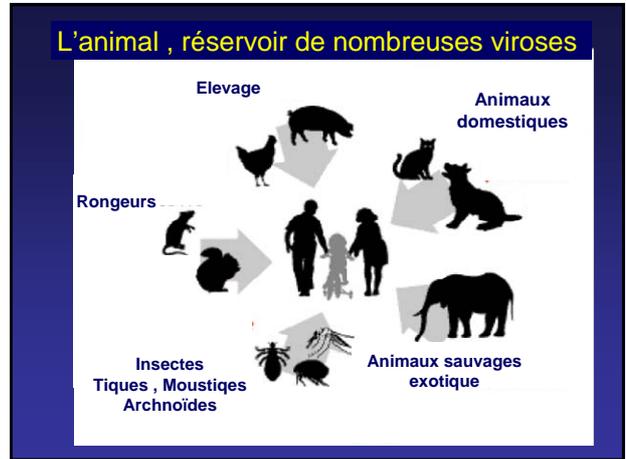
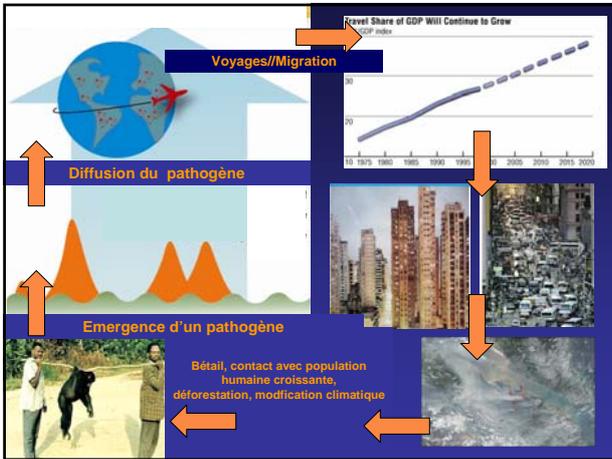
HIV , hépatites C, G, E
SRAS

- West Nile (Camargue)
- Dengue (Antilles, Nlle Calédonie)
- Toscana (Provence)
- TBE
- Tonate (encephalite)
- Mayaro (Guyane)
- Chikungunya (Réunion)
- Crimée – Congo (Rennes)
- Ebola
- Lassa
- H5N1
- Hendra - Nipah (Océanie, SEA)
- hantavirus
- Entérovirus
- bornavirus
- monkeypox
- virus de la forêt de Kyasanur - Alkhurma (Arabie Saoudite)
- Wesselsbron (Tchad)

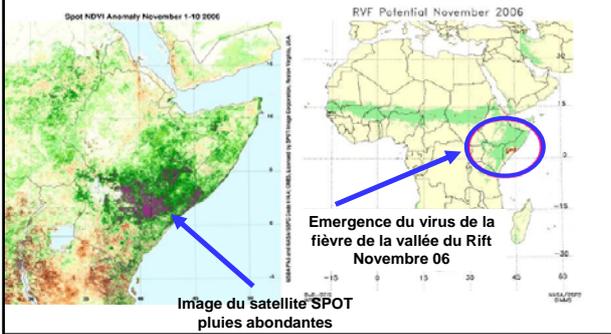
« vie et mort des maladies infectieuses » (Charles Nicolle)

- Animaux, hommes, plantes, et « microbes » se partagent la biosphère (le monde vivant et son environnement) en général dans un système en équilibre
- La rupture d'équilibre cause des dommages à l'ensemble. Toute modification de population (*hommes, animaux, plantes, germes*) ou d'environnement, modifie cet équilibre et peut résulter en l'émergence de germes nouveaux ou plus virulents

• Retour massif des germes au XX-XXI^è s, particulièrement les virus = menace pour la santé publique & la sécurité



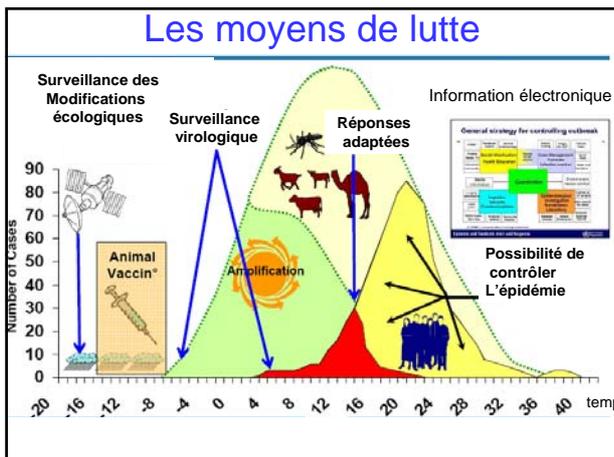
Modification climatiques et émergences du virus de la fièvre de la vallée du rift en 2006



Principaux déterminants de l'émergence virale

1. Population taille : *surpopulation, promiscuité, urbanisation*
2. Population mobilité : *échanges rapides (avion)*
3. Hygiène dégradée, promiscuité : *urbanisation*
4. Environnement modifié
 - densité vectorielle
 - promiscuité homme-animal : *porc, singe, chauve souris, civette..*
 - grands travaux : *barrages, fleuves, routes, agriculture, forêt*
 - *réchauffement climatique et diffusion des vecteurs*
5. Agro-industrie: *modes de culture, élevage, circulation des produits*
6. Comportements modifiés : *toxicomanie, homosexualité..*
7. Injections non stériles, transfusions ++
8. Perte des contacts vectoriels immunisants avec l'urbanisation
9. Résistance aux anti-infectieux
 - usage excessif des anti-infectieux (humain et animal)
 - adaptation des microorganismes

Les moyens de lutte

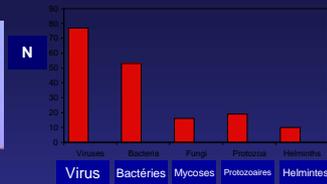


EXEMPLES de MISE EN EVIDENCE DE NOUVEAUX VIRUS ET DE LEUR PATHOGENICITE

- 1- Anomalie de réponse aux antigènes classiques ou à la symptomatologie dans un cadre épidémiologique donné :
 - HIV-2, HIV-0, HIV-N, HCV
 - ↳ Isolement → sérodiagnostic → PCR
- 2- Recherche chez l'immunodéprimé d'un pathogène ubiquitaire
 - polyomavirus chez les greffés de moelle
 - ↳ PCR → isolement → sérodiagnostic

La Nature des Virusés Emergentes

La Nature des virusés émergentes



- Majorité de virus ARN – Rôle des vecteurs
- Distinguer entre (i) infections accidentelles, (ii) épidémies à caractère spontanément limité (iii) transmission d'un nouvel agent avec des conséquences majeures
- Evolution virale majeure entre "donneur" et "receveur"
- Une population naïve immunologiquement

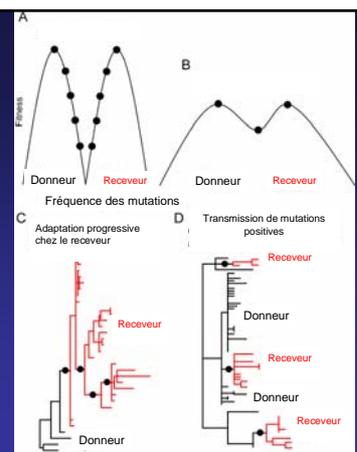
EMERGENCE ET GENRE VIRAL

	ARN	ADN
ENVELOPPES	alphavirus Filovirus Flavivirus Hepacivirus Paramyxovirus Coronavirus Rétrovirus Arénavirus	Monkey poxvirus
NUS		Bocavirus Polyomavirus

Emergence virale et Evolution

parametres de l'évolution:

- la relation phylogénétique entre les espèces
- 'Fitness' des mutations
- Importance des variations génétiques du virus chez l'hôte
- Fréquence de recombinaison et de réassortiment



Taux de mutations en fonction des espèces

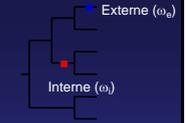
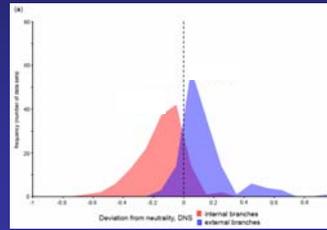
- Eucaryotes:
 - ~ 0.01 mutations / genome, par replication
 - ~ 10^{-8} to 10^{-9} substitutions/ site/an
- Bactéries & virus ADN:
 - ~ 0.003 mutations / genome, par replication
 - ~ 10^{-7} substitutions /site/an
- virus ARN
 - ~ 1 mutation/genome, par replication*
 - ~ 10^{-3} substitutions/site/an

* RNA polymerase et reverse transcriptase ne peuvent réparer les erreurs d'ADN

Virus ARN & Mutations délétères

- rapport de distribution des mutations d_N/d_S (ω) externes (ω_e) and internes (ω_i)
- mutations délétères plus récentes, plus fréquentes sur les branches externes
- mutations positives plutôt dans les branches profondes, fixées

d_N = nombre de mutations non synonymes par site non synonyme
 d_S = nombre de mutations synonymes par site synonyme

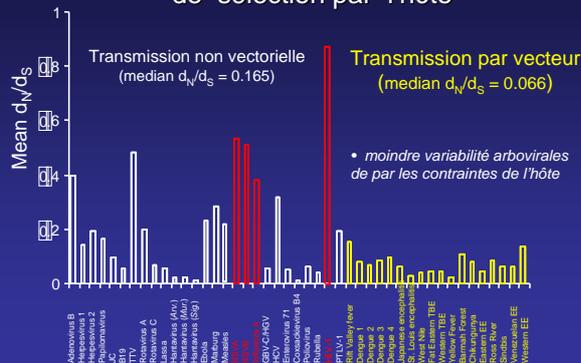


- $\omega_e = \omega_i$ = neutre
- $\omega_e > \omega_i$ = mutations délétères
- $\omega_e < \omega_i$ = Mutations positives

• Fréquence des mutations délétères non fixées =

88% des virus ont un DNS >0 dans les branches externes

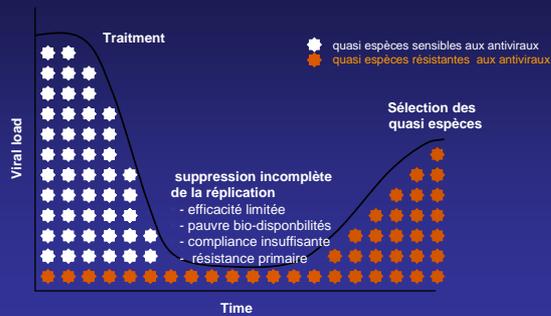
Arbovirus : une contrainte majeure de sélection par l'hôte



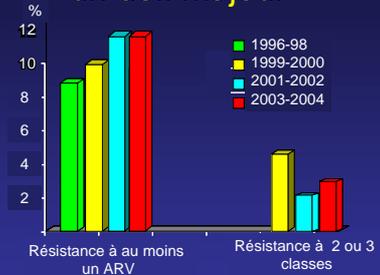
Variabilité intra-hôte - Identité et différence : Les quasi-espèces virales



Sélection des mutants résistant aux antiviraux



La résistance aux anti viraux un défi majeur



Fréquence de la résistance aux antirétroviraux en France chez les patients lors de la primo-infection entre 1996 et 2004.

2003-2004: INTI: 6%; INNTI: 6%; IP: 3.4%

Chaix, Sitges 2006

La résistance à l'adamantane des virus grippaux H3N2

- >90% des virus influenza A H3N2 aux USA y sont résistants (~15% in 2004)

- La résistance à l'adamantane est liée à une simple mutation Ser to Asn en position 31 dans la protéine M2 (S31N)

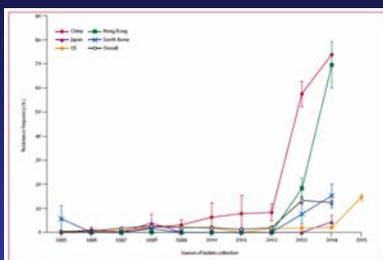


Figure 1. Trend of adamantane-resistant H3N2 viruses, 1999-2005. Each point represents the percentage of adamantane-resistant viruses of the total tested. Error bars represent the 95% CI for the proportion of resistant viruses out of 100 tested.

- Comment S31N émerge alors que seule une minorité de patients reçoivent amandatine ou rimantadine ??

Maladies Virales Emergentes

Quelques Exemples Récents

Amériques et Antilles

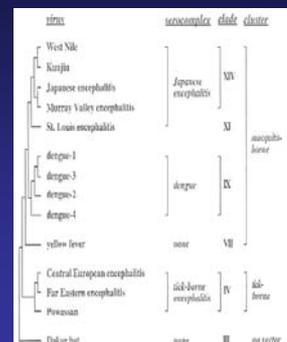
Modification Ecologique et Voyages :

La dengue une épidémie annoncée ?

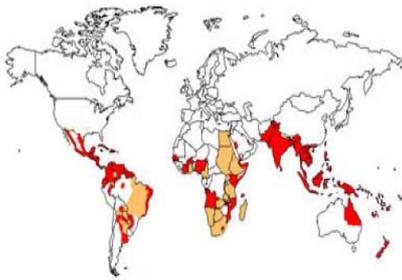
La dengue de la "grippe tropicale à la fièvre hémorragique

- Décrite en 1779, invalidante durant plusieurs jours,
- provoquée par quatre types de virus (1,2,3,4), considérés comme les plus importants des virus transmis à l'homme par des *Aedes aegypti*
- Dans 1% des cas, elle se manifeste sous sa forme hémorragique - surtout en Asie du Sud-Est, où cette forme a émergé sur un mode épidémique au début des années 50
- Elle touche près de 100 millions de personnes chaque année
- plusieurs milliers de morts, surtout chez les enfants de moins de quinze ans.
- La forme hémorragique émergente s'est étendue de l'Asie du Sud-Est à l'Océan Indien, au Pacifique Sud et plus récemment de manière inquiétante en Amérique latine

Le genre *Flavivirus* et les *Aedes*



Une épidémie mondiale

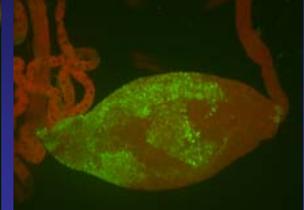


■ Zone infestée par *Aedes Aegypti*
■ Zone infestée par *Aedes Aegypti* et par le virus de la dengue

Un rôle actif des vecteurs dans la multiplication virale



Estomac de *Aedes aegypti* non infecté

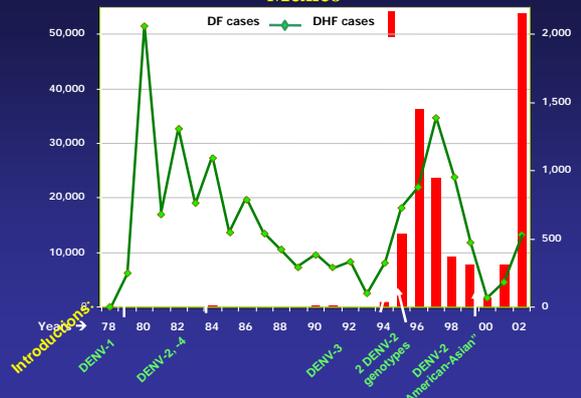


Estomac de *Aedes aegypti* infecté avec la souche DENV2-JAM1409

Répartition en Amérique du Sud de *Aedes aegypti* en 1970 et en 2002



Augmentation des formes hémorragiques à Mexico

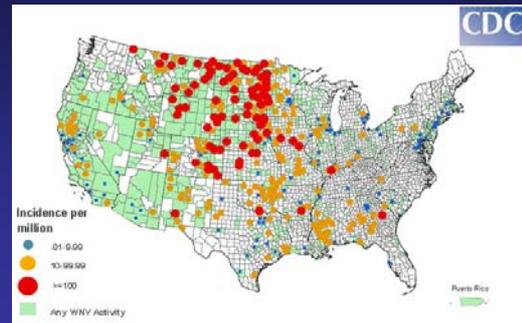


Le virus West Nile aux USA



- transmis à l'homme par les moustiques
- endémique Afrique, au Moyen-Orient, en Inde, et en Europe
- fièvre brutale parfois encéphalites pouvant être mortelle
- émergeant pour la première fois sur le continent américain, lors d'une épidémie survenue à New York
- s'est répandu aux Etats-Unis
- 200 espèces d'oiseaux atteintes
- touchant plus de 9000 personnes dont 2866 cas d'encéphalites et 264 décès.
- En 2004, 2470 personnes et 88 décès

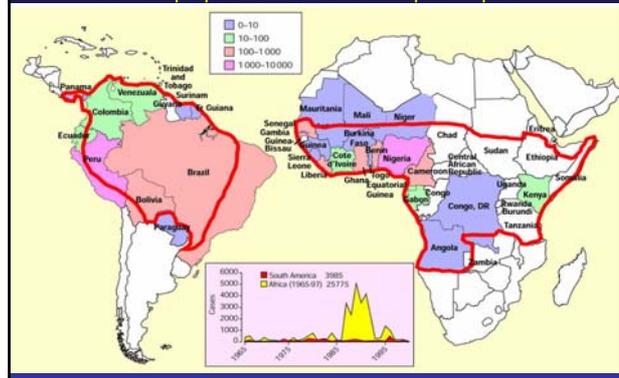
Virus West Nile Complications neurologiques aux USA 16 Octobre 2007



Hantavirus : Virus Sin Nombre

- 1993 aux Etats-Unis.
- L'humidité exceptionnelle = production ++ de pignons de pin
- La population de souris *Peromyscus maniculatus* a décuplé avec les risques de contact avec l'homme et ces excrétrices de virus.
- Une maladie différente de celle provoquée par les autres hantavirus, dominée par des symptômes pulmonaires plus que rénaux : "syndrome de détresse respiratoire de l'adulte" (ARDS).
- En octobre 1993, 48 cas étaient recensés dans 12 états, dont 27 morts, certains chez les indiens Navajos.

Un vaccin efficace peu cher mais sous utilisé en Afrique : Faut il se préparer à des flambées épidémiques ?



Emergence virale en Afrique

EBOLA , archétype de la virose émergente



Des anticorps du sous-type **Zaire** ont été détectés dans le sérum de trois espèces de chauves-souris frugivores tropicales dont l'hypsignathus monstrosus, l'Epomops franqueti et la Myonycteris torquata.

Résumé des Epidémies Ebola

1 880 cas, dont plus de 1 200 mortels en Afrique

Année	Pays	Sous-type de virus ¹	Cas	Taux de létalité
1976	Soudan		284	53%
1976	Zaire (RDC)	Ebola-Zaire	318	88%
1979	Soudan	Ebola-Soudan	34	65%
1994	Gabon	Ebola-Zaire	52	60%
1994	Côte d'Ivoire	Ebola-Côte d'Ivoire	1	0%
1995	République démocratique du Congo	Ebola-Zaire	315	81%
1996 - 1997 (juillet - janvier)	Gabon	Ebola-Zaire	60	74%
2000 - 2001	Ouganda	Ebola-Soudan	425	53%
2001 - 2002 (oct. 2001 - mars 2002)	Gabon	Ebola-Zaire	65	82%
2002 - 2003 (déc. 2002 - avril 2003)	République du Congo	Ebola-Zaire	143	89%
2004	Soudan	Ebola-Soudan	17	41%
2005 (25 avril - 16 juin)	République du Congo		12	75%
Total			1880	

Ebola : quatre sous-types viraux : Zaire, Soudan, Côte d'Ivoire et Reston.



Trois des sous-types viraux, présents en République démocratique du Congo (anciennement Zaire), au Soudan et en Côte d'Ivoire, sont pathogènes pour l'homme.

se transmet par contact direct avec le sang, les sécrétions, les organes ou des liquides biologiques ou cadavres, les affaires des sujets infectés ou des primates

Incubation: 2 à 21 jours

aucun traitement ni vaccin ni sérums hyperimmuns actifs

Diagnostic de la fièvre Ebola

- Mises en évidence des antigènes spécifiques ou des gènes du virus.
- Il est possible de détecter des anticorps contre le virus et d'isoler celui-ci en culture cellulaire.
- Risque biologique extrême ,conditions de confinement les plus rigoureuses possibles.
- méthodes non invasives (sur des échantillons de salive ou d'urine)



Risque de transmission, pronostic et conditions sanitaires

- Accidents survenus en laboratoire (1976 au Royaume-Uni), piqûre accidentelle avec une aiguille, rétablissement

2004 Etats-Unis d'Amérique), piqûre accidentelle avec une aiguille, rétablissement

2004 Centre de recherche virologique et biotechnologique (vecteurs), Koltsovo, Russie, piqûre accidentelle avec une aiguille, décès



Une zoonose émergente liée aux modifications vaccinales

La variole du singe ou Monkeypox

- Images caractéristiques



Symptômes :

- Eruption papulo-vésiculeuse d'apparition brutale et simultanée,
- généralisée à l'ensemble du corps
- forte concentration sur le visage et les membres inf et sup.
- Fièvre associée, débutant qq jours avant la phase éruptive.

- Mortalité/morbidité :

Population cible la plus affectée comprend la tranche 5-9 ans.

Mortalité de 1,5 à 10%

Séquelles cutanées, oculaires et pileuses fréquentes

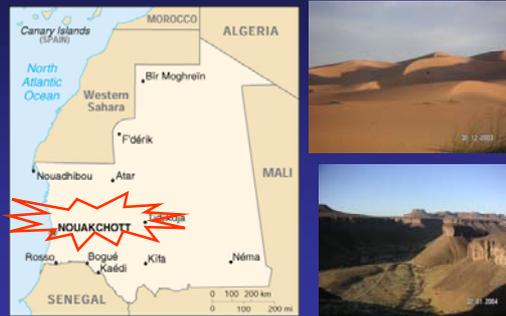
Désertification et migrations

Une épidémie limitée par une intervention rapide

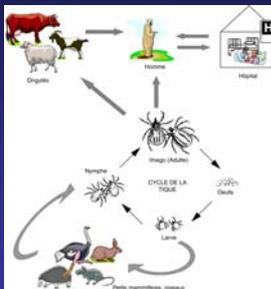
L'épidémie urbaine de Nouakchott en 2003 par le virus Crimée Congo

FIEVRE HEMORRAGIQUE CRIMEE-CONGO NOUAKCHOTT – MAURITANIE - 2003

Une épidémie limitée par une intervention rapide



Passage de l'infection par des tiques du genre *Hyalomma*



-2003 : sécheresse ++ en Mauritanie
- afflux des nomades et des troupeaux en zone péri urbaine

-Premier cas : un boucher contaminé
- hospitalisé aux urgences

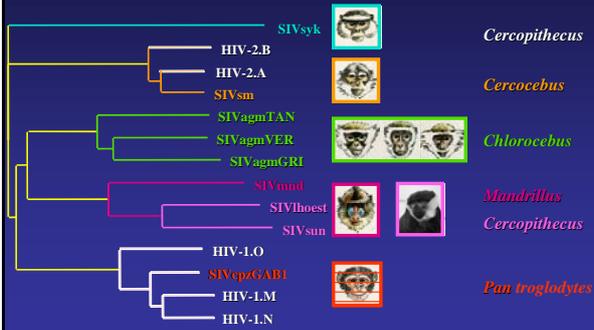
-- transmission nosocomiale :
l'ensemble des patients et des médecins en contact avec le patient source
Décédent

-Mesure d'isolement et d'hygiène =
arrêt de l'épidémie

Une zoonose devient une pandémie

LES SIV - VIH

Les lentivirus des primates et les passages successifs dans l'espèce humaine



Viroses émergentes en Asie et Océanie

Les chauve-souris en Asie : un réservoir viral

- *Pteropus* spp dans le sud asiatique aura été à l'origine de :
- 1994 –Hendra virus
- 1997 – Australian fruit bat lyssavirus
- 1997 – Menangle virus
- 1999 – Nipah virus
- SARS-like CoV ?



Le virus Nipah : exemple d'une chaîne de transmission



Malaisie:

282 cas humains

105 décès

Mutations et Recombinaison Vaccins et Résistance aux antiviraux

H5N1 et la grippe Aviaire

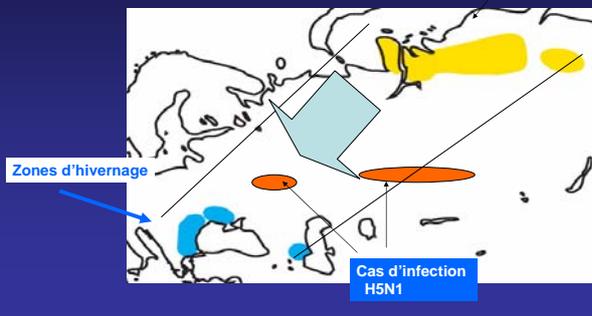
Les voies de transmission du H5N1

- Volailles vivantes
- Commerce d'oiseaux sauvages
- Oiseaux migrateurs – canards, oies, cignes (H5, H7)

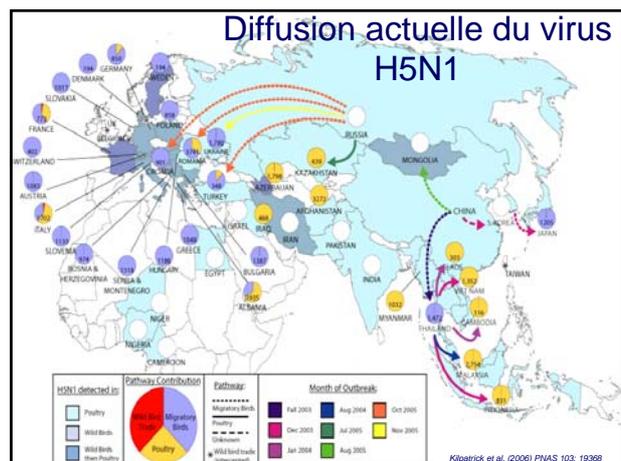


Les voies migratoires et la dissémination du virus H5 N1

oies *Branta ruficollis*,
Zone estivales



Diffusion actuelle du virus H5N1



La grippe aviaire H5N1

ÉPIDÉMIOLOGIE

le virus pandémique n'existe pas encore et résulterait de la recombinaison entre le H5N1 et une souche infectant l'homme ou d'une mutation importante du virus.

- virulence chez l'homme. ?
- moyens de lutte contre une pandémie.



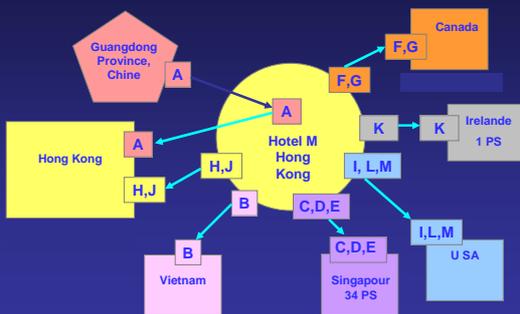
Un modèle d'intervention positive en virologie et en épidémiologie

Le SRAS

(Syndrome respiratoire aigu sévère)
première pandémie du XXIe siècle avec 916 décès

Hotel Metropole de Honk Kong

249 cas Février-Mars 2003



Endémie du Virus de l'Encéphalite Japonaise



Virus de l'Encéphalite Japonaise



- Le plus souvent asymptomatique
- encéphalite (75-85%), méningite (5-10%), myélite (5-10%)
- ~25% fatal, 50% séquelles psychiatriques
- Le plus souvent chez l'enfant
- Zoonoses, entre moustiques et oiseaux aquatiques ou les porcs
- 45,000 cas par an en Asie au minimum
- Existence d'un vaccin pour voyageur

Un exemple des modifications population - alimentation

- A croissement des populations en Asie tropicale d'où
- développement des élevages de porcs et expansion de la riziculture d'où
- pullulation des moustiques *Culex tritaeniorhy*

Juillet 2005, l'encéphalite japonaise a tué 764 enfants dans le nord de l'Uttar Pradesh, l'Etat le plus peuplé de l'Inde et 259 au Népal

- aucune vaccination de la population infantile n'étant assurée par les autorités sanitaires locales

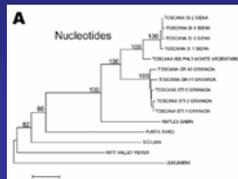
EMERGENCE VIRALE et virose d'importation EN FRANCE

Toscanavirus



- Vecteur = phlébotome
- Genre Phlébovirus
- Famille des Bunyaviridae
- Groupes de virus fièvre à phlébotomes

- Neuro-virulence
- Méningites, méningo-encéphalites voire encéphalites
- LCR lymphocytaire
 - Parmi les 3 1ères causes dans pays Sud en été
 - 1ère cause dans Centre d'Italie de Mai à Octobre, 81% en Toscane
 - 6 à 10% des méningites à liquide clair en France



Hantavirus : Virus Puumala

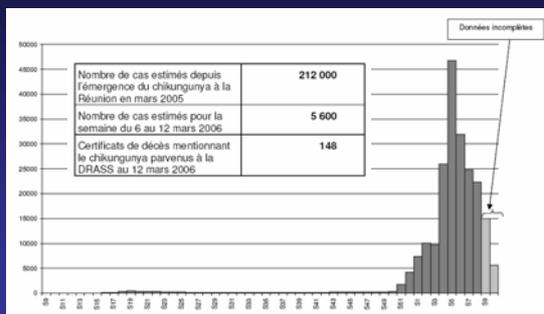
- « Fièvre hémorragique avec syndrome rénal » d' Europe
- identifié dans les poumons d'un rongeur, le campagnol roussâtre *Clethrionomys glareolus*.
- Contaminations associées à des activités rurales.
- En France, 200 cas par an, dans le quart Nord-Est de la France.
- On sait aujourd'hui que les épidémies surviennent tous les trois ans, suivant la dynamique des populations des rongeurs réservoirs du virus.
- Les cas sont groupés dans cinq foyers principaux : Ardennes, Picardie, Franche-Comté, Lorraine
- Depuis 1982, environ un millier de cas confirmés en France. La maladie est assez peu hémorragique et guérit spontanément en une à trois semaines.

Chikungunya



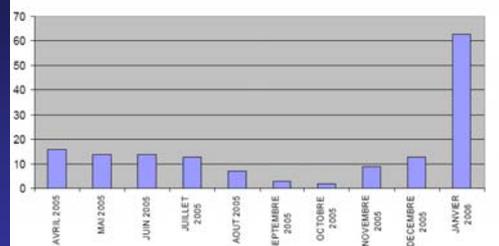
- = ARBOvirus
- Transmis par *Aedes albopictus* préférentiellement à la Réunion (autre *Aedes* aux Comores, Mayotte, Maurice)
- Réservoir : singe
- Moustique exophile, diurne, agressif et grand colonisateur
- Rôle important du climat (l'hiver n'a pas stérilisé les gîtes larvaires)

Données INVS



28% population touchée, mortalité 0,07%

Nombre de Cas de Chikungunya importés en Métropole
Données à partir des sérologies
Avril 2005 - Janvier 2006



Réseau privé : Cerba, Mérieux

PREVENIR LES EMERGENCES VIRALES

EMERGENCE VIRALE: Attitudes du clinicien et du virologue

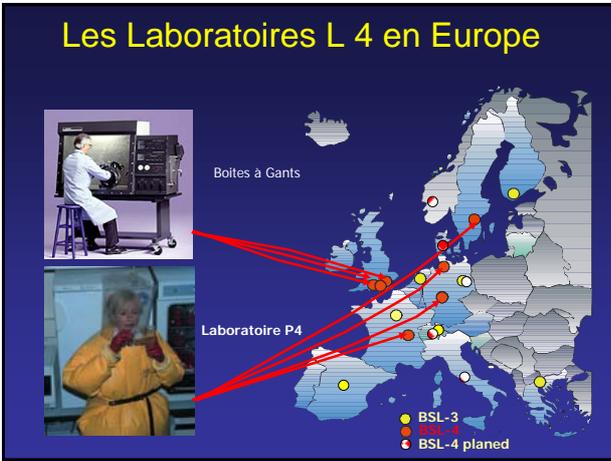
- Vigilance devant les pathologies suspectes
- Sécurité du personnel soignant et techniques : information, préparation, *Masques, gants, vaccination*
- Préparation et validation des procédures et des moyens techniques
- Plan Biotox, Plan Blanc

Lutte Vectorielle Prévention

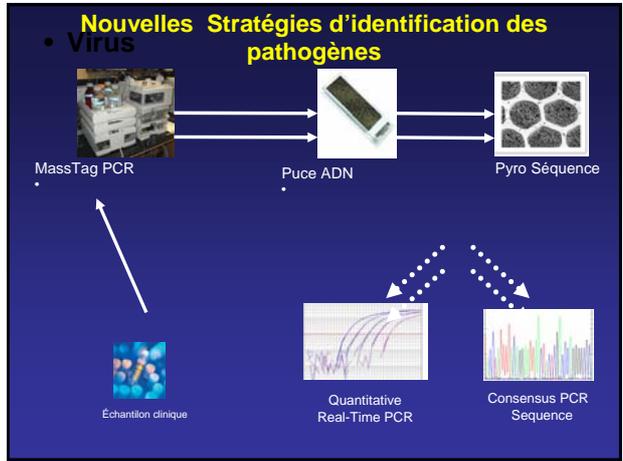


Les nouveaux outils de recherche pour l'identification des viroses émergentes

Les Laboratoires L 4 en Europe

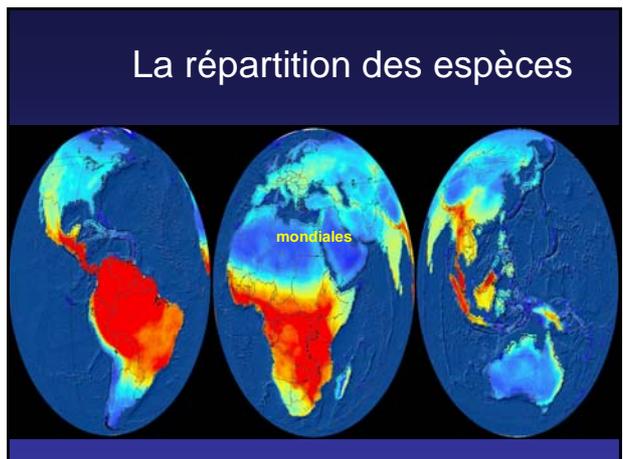


Nouvelles Stratégies d'identification des pathogènes

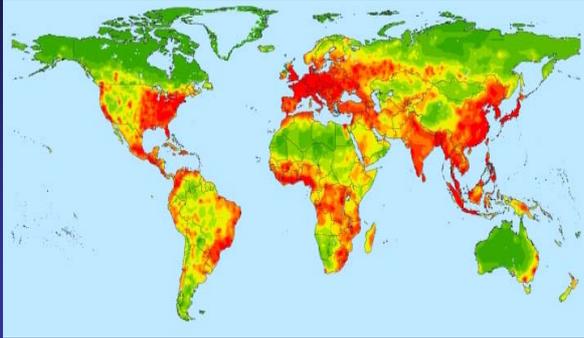


Quel futur ?

La répartition des espèces



Et La distribution des risques d'émergence !

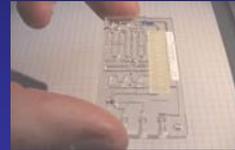


Jones et al.

Le future dans la technologie ?

Carte de diagnostic moléculaire pour l'identification rapide des pathologies émergentes

Automation, integration, multiplexes,...



bioMérieux, Grenoble - France