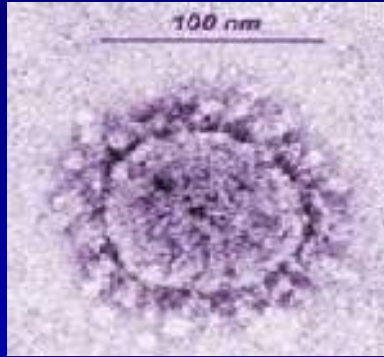


Infections Virales Emergentes



François BRICAIRE

**Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière**

**Université Pierre et Marie
Curie - Paris VI**

14 Decembre 2006

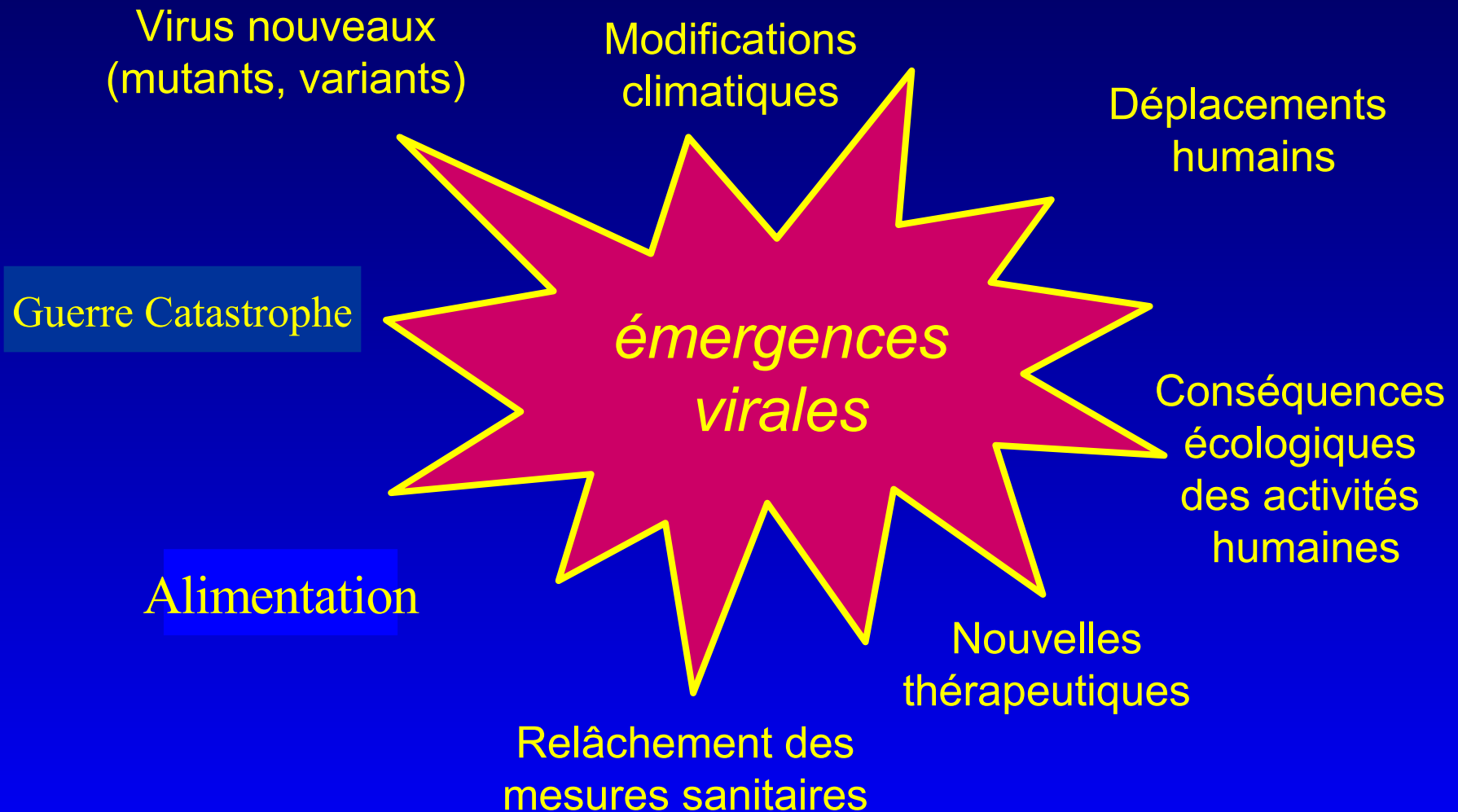
Tours

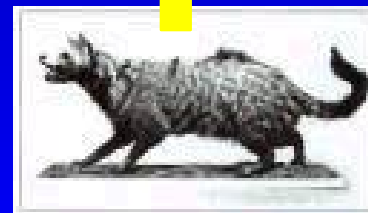
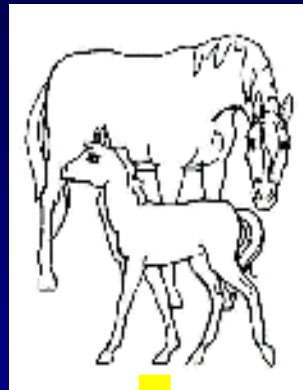
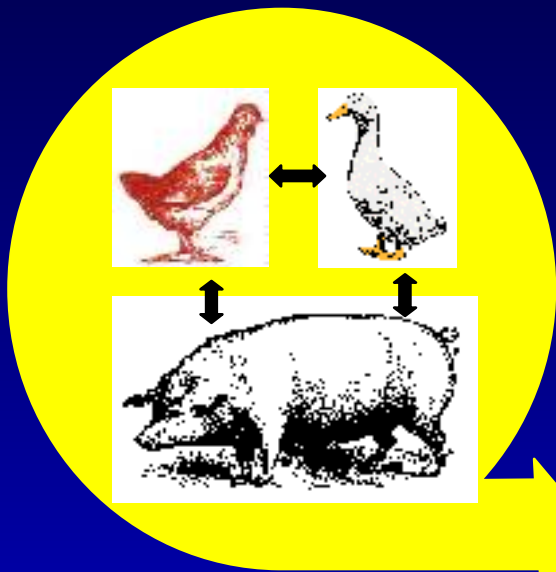
Maladies Emergentes - Réémergentes

Définition OMS : Infections

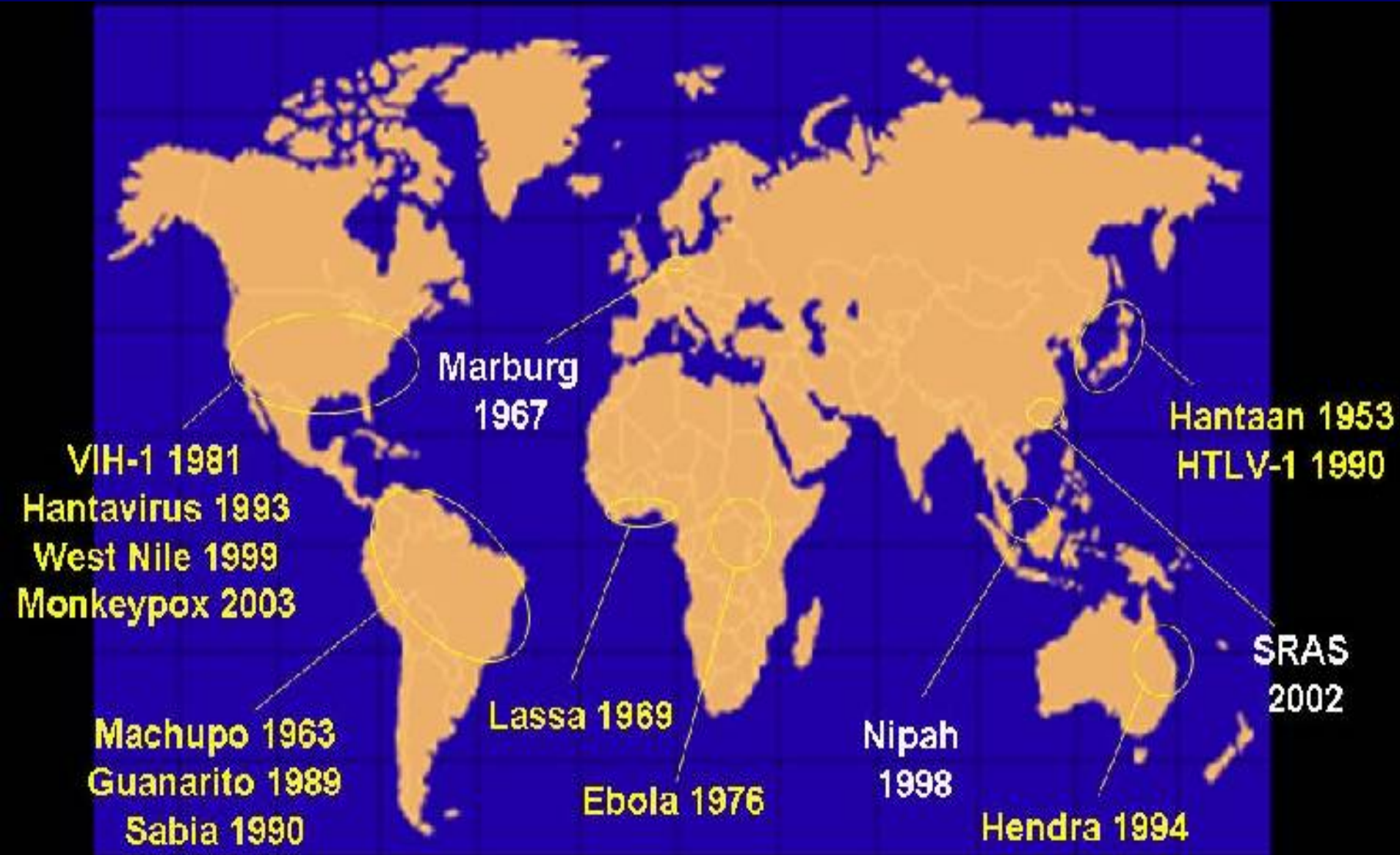
- nouvelles**
- réapparues**
- devenues résistantes aux médicaments**
- dont l'incidence a augmenté au cours des deux dernières décennies**
- risquant d'augmenter dans le futur proche**

Facteurs d'émergence et de ré-émergence des maladies virales



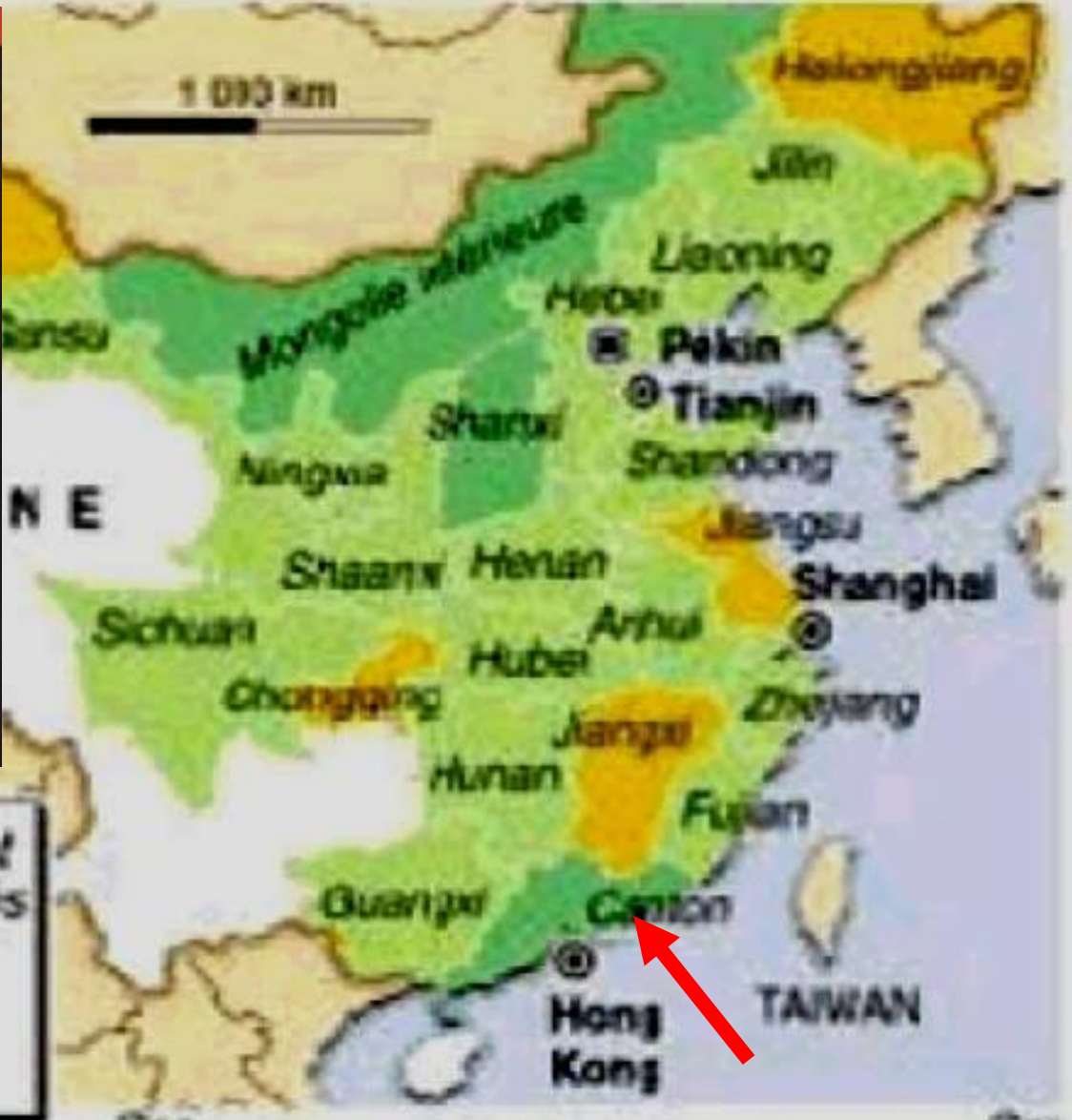




Principales émergences virales dans le monde au cours des 50 dernières années



L'EPIDEMIE DE SRAS EN CHINE

Plus de la moitié des cas survenus dans le monde se sont déclarés en Chine



-  Provinces où des cas ont été officiellement signalés
-  Provinces où des cas suspects ont été officiellement signalés

1 Nov 2002-(12 mars)-14 Août 2003

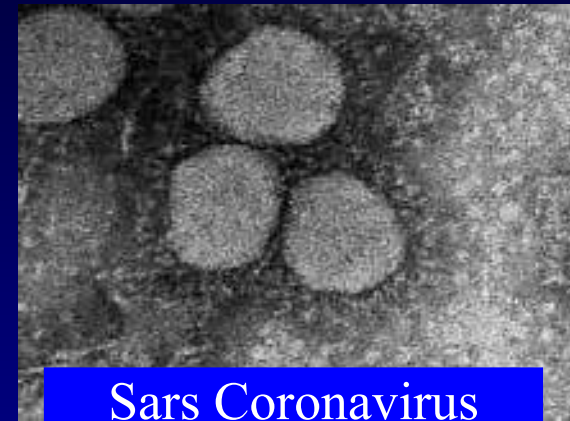


Sources: World Health Organization; Hong Kong Department of Health; U.S. Centers for Disease Control and Prevention; Health Canada

30 pays; 8422 cas; 916 décès (9,2%)

SRAS

Transmission



Sars Coronavirus

➔ Respiratoire +++

- Contact proche : < 2 m +++
- + éloignée ?
- Transmission personnel soignant (Hanoï, Toronto, Hong Kong)
- Inoculum ++

➔ Le reste : ??

- Hydrique
- Insectes
- Objets inertes *f* (fragilité)



CIVETTE (Viverra civetta)

SRAS

Mortalité

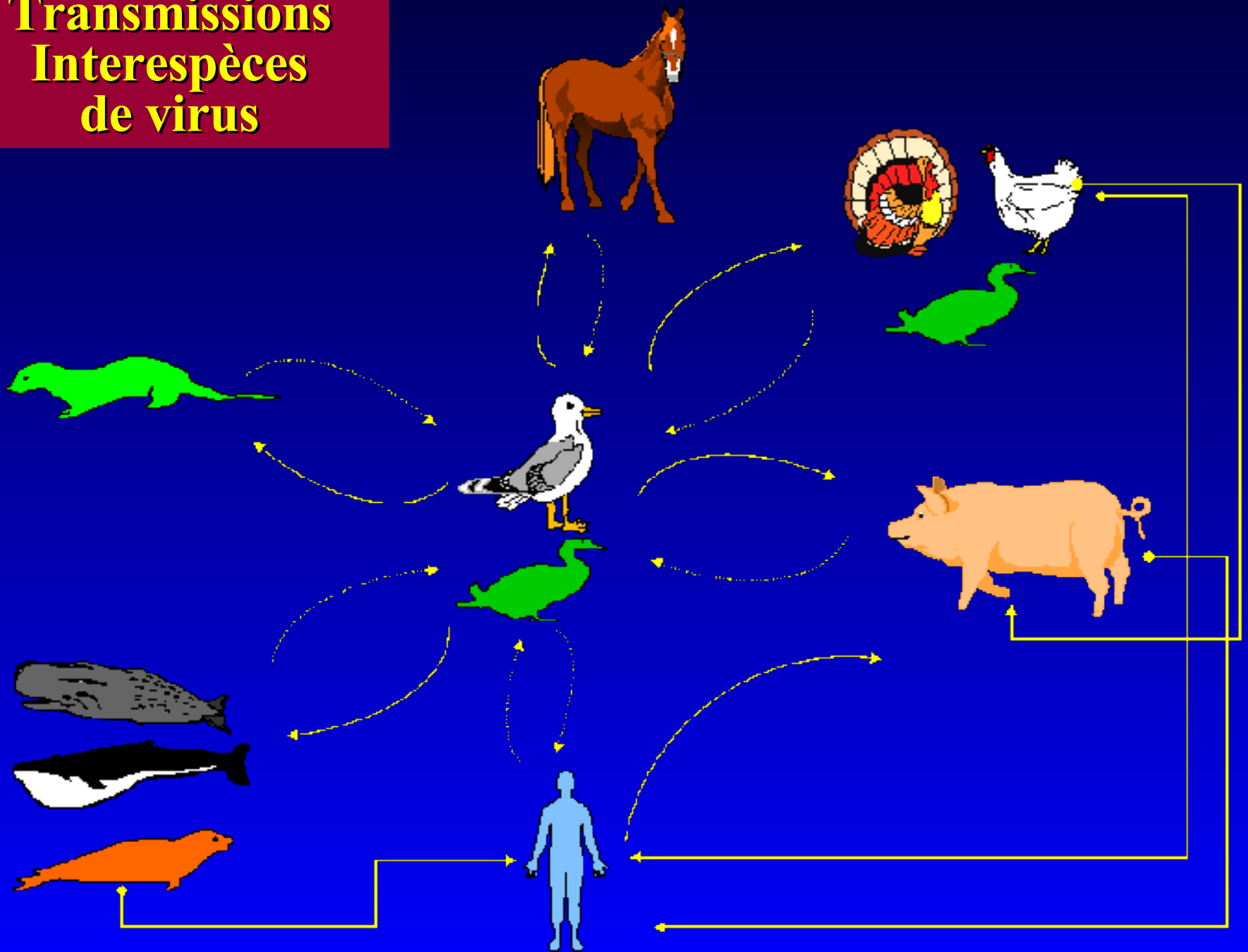
- Initialement : 3 - 5 %
- Puis : 5 - 10 % → 15 %
- *f* (terrain) âge - Antecedents
- Analyse difficile



Grippe aviaire

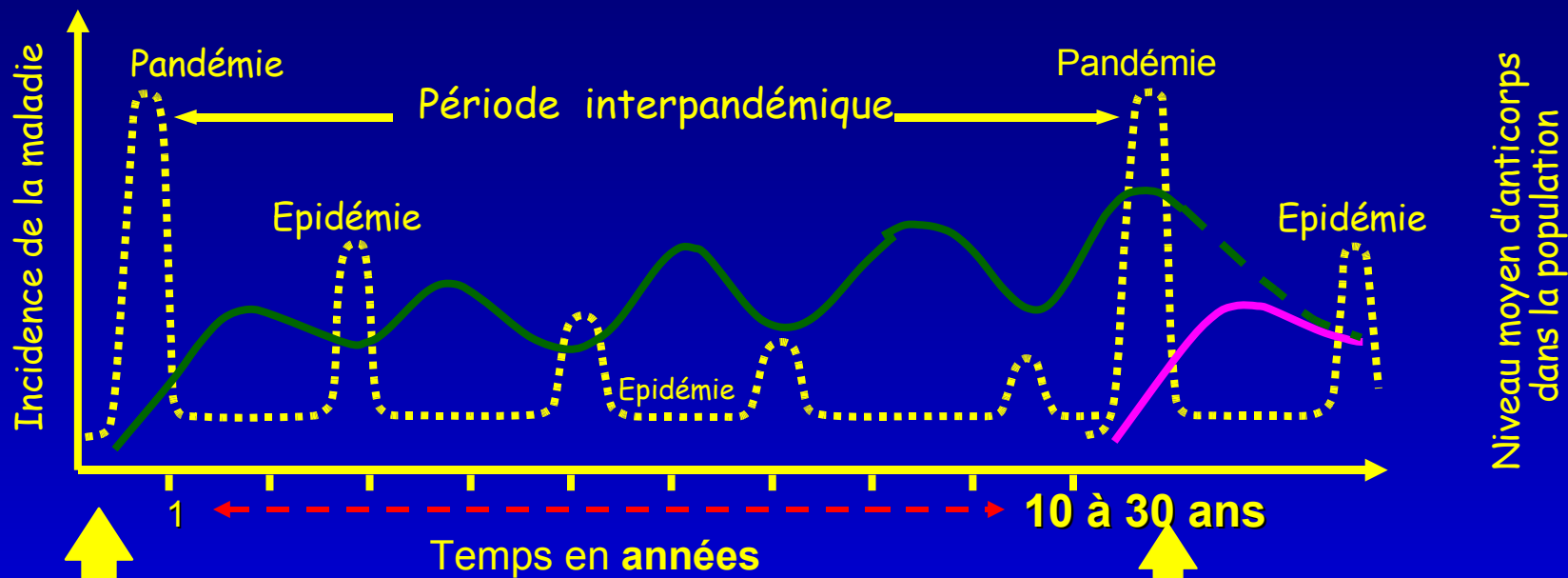


Transmissions Interespèces de virus



Pandémies et épidémies de grippe dans le temps

- Incidence de la grippe (cliniquement patente)
- Taux moyen d'anticorps dans la population anti-A HxNx
- Taux moyen d'anticorps dans la population anti-A HyNy



Introduction
d'un virus
hypothétique

A HxNx

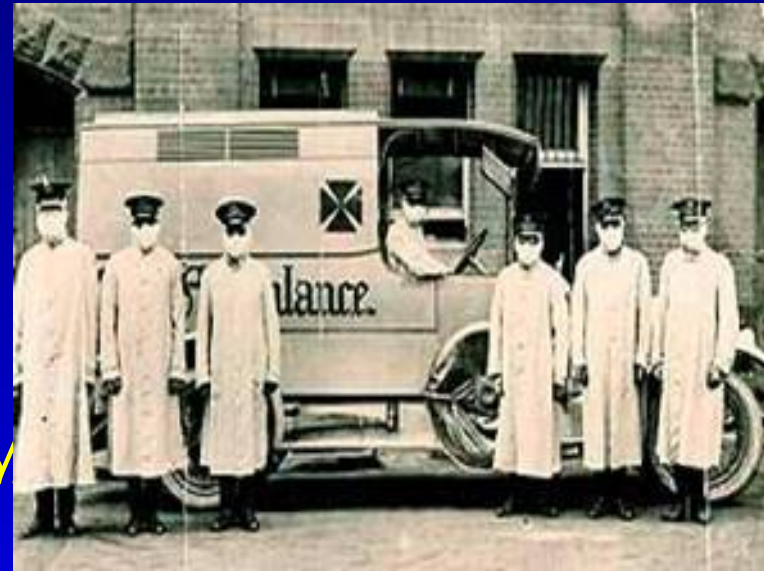
Variation mineure : « Glissement »

Variation majeure :
« Cassure »

GRIPPE

Epidémiologie

- Epidémies → PANDEMIE
- 1918 + + + (H1N1)
- 1957 (H2N2)
- 1968 (H3N2)
- 1977 (H1N1)
- Asie + + + → reste du M



La pandémie de 1918: La Grippe Espagnole (A/H1N1)



- 1 milliard de personnes touchées (25-30% population mondiale)

- 3 vagues épidémiques de Mars 18, Sept. 18, Fev. 19

- Exceptionnelle virulence

- 20 à 40 millions de morts:

- > 200 000 en France

- 500 000 US

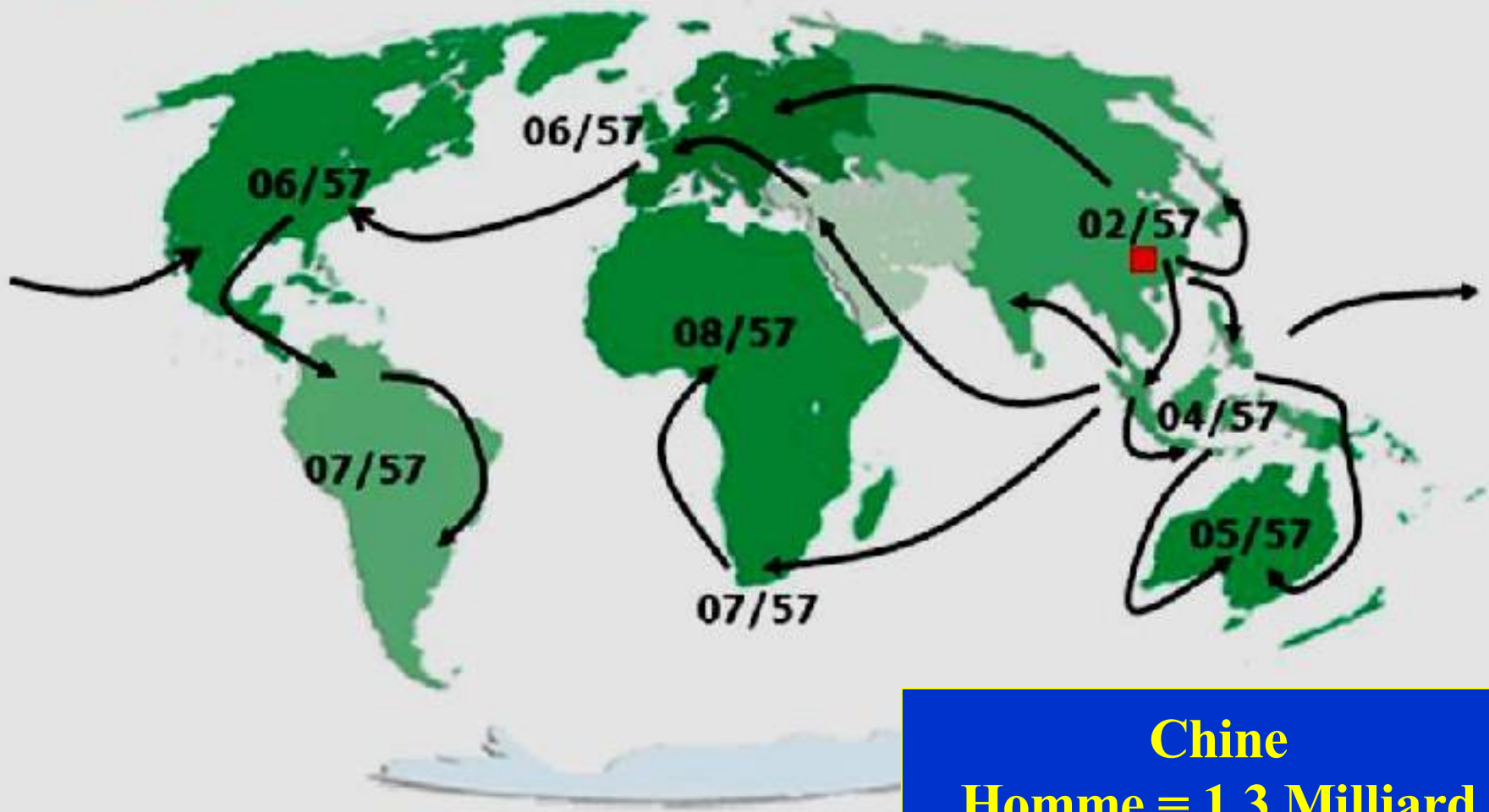
- 1.5-2 millions Afrique

- 7-10 millions Inde

Taux d'attaque élevé : 40%

Mortalité : 2,5 - 3%

Progression géographique de la grippe asiatique: 1957-1958



C.W. Potter, Textbook of Influenza, 1998

Chine
Homme = 1,3 Milliard
Volailles = 13 Milliards
Porcs = 618 Millions

De quoi
parlons
nous ?

Grippe
saisonnière

Pandémie
Grippale

Grippe
humaine
H5N1

Peste
aviaire

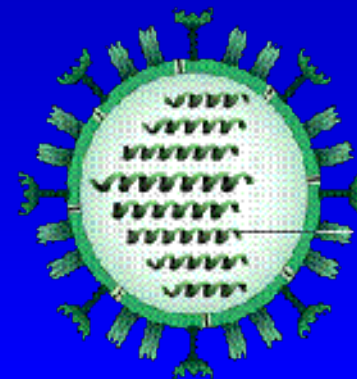
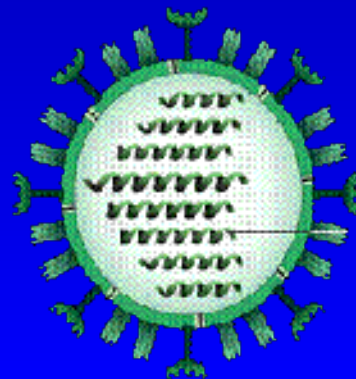
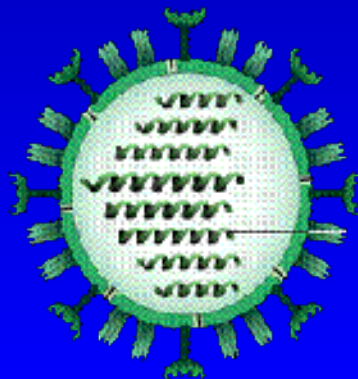
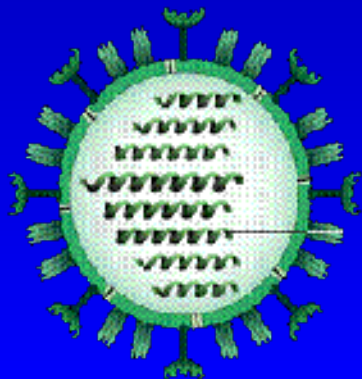


H1N1

H2N2

H3N2

H5N1



Grippe Aviaire Progression

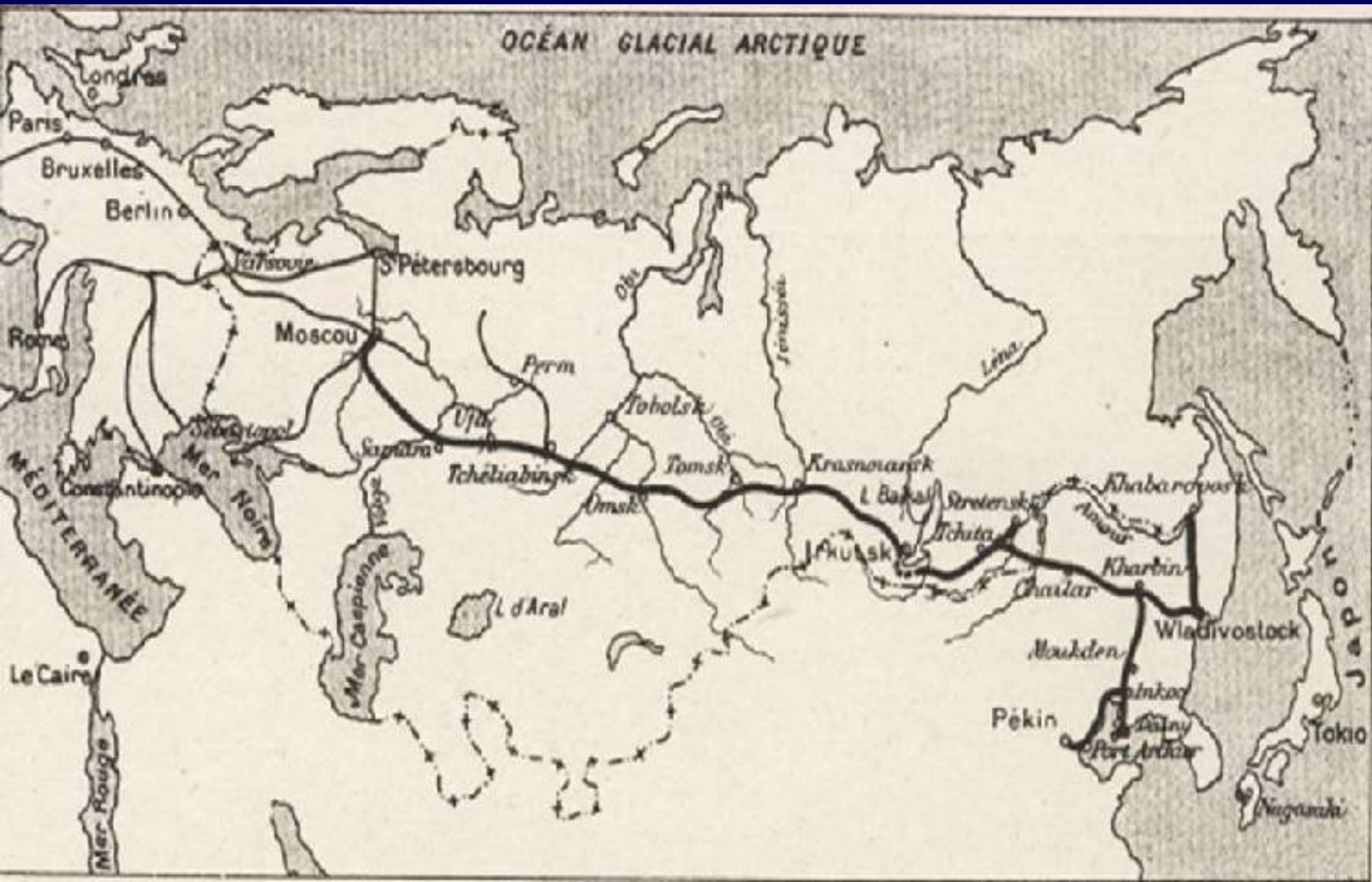
- **ASIE** : Corée – Vietnam – Thaïlande
Indonesie – Cambodge – Laos
Birmanie – Chine...
Russie → Oural
- **EUROPE** : Turquie – Roumanie ...
Europe Est – Europe Nord
Ouest (A,D,I,CH..)
France (Ain – BdR)
- **Moyen-Orient** : Israel – Palestine – Iran – Iraq...
Egypte
- **AFRIQUE** : Nigeria – Niger – Cameroun
Burkina – Tchad – Djibouti - Congo - Namibie...



Aide aux pays concernés
- Abattage
- Vaccination



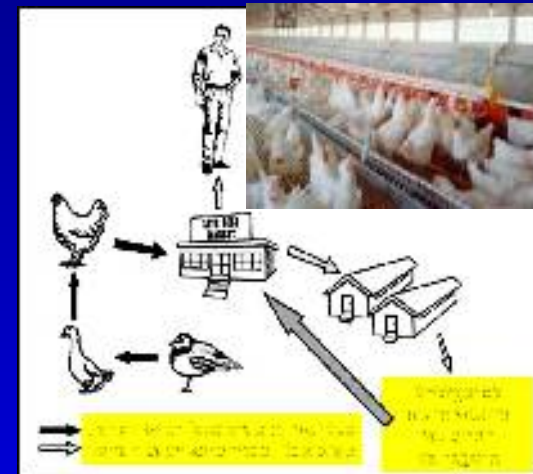
Transsiberien



Grippe Aviaire

Cas Humain

- « Accidentels »
- Au contact de volailles malades
- Aerosols
- Voie digestive : fientes
- Virus aviaire non muté
- Transmission interhumaine = 0 ou ~ 0









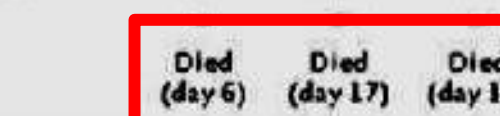
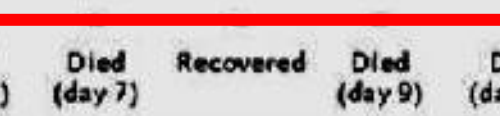


Pays concernés

- Grippe aviaire « animale » : 58 Pays
- Grippe aviaire cas « humains » : 10 Pays
 - Vietnam – Thaïlande - Cambodge
 - Indonésie – Chine
 - Turquie
 - Irak – Iran – Égypte - Djibouti
- Total : 258 cas - Décès = 154

Pays concernés

- Grippe aviaire « animale » : 58 Pays
- Grippe aviaire cas « humains » : 10 Pays
 - Vietnam – Thaïlande - Cambodge
 - Indonésie – Chine
 - Turquie
 - Irak – Iran – Égypte - Djibouti
- Total : 253 cas - Décès = 148

Table 3. Laboratory Values at Presentation.*

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Hemoglobin (g)										
Leukocyte count (per mm ³)										
Lymphocyte count (per mm ³)										
Neutrophil count (per mm ³)										
Platelet count (per mm ³)										
CD4:CD8 ratio										
ALT level (U/liter)										
AST level (U/liter)										
Serum creatinine (μmol/liter)										
Serum glucose (mmol/liter)										
Oxygen saturation on receipt of 4L oxygen (%)										
Day of illness at presentation for H5N1 pneumonia										
Viral culture										
Influenza antigen										
Blood culture										
Outcome	Died (day 6)	Died (day 17)	Died (day 14)	Died (day 7)	Recovered	Died (day 9)	Died (day 14)	Died (day 9)	Died (day 6)	Recovering

* Normal ranges are as follows: hemoglobin concentration, 13 to 18 g per deciliter; leukocyte count, 4,000 to 11,000 per cubic millimeter; lymphocyte count, 1,000 to 4,000 per cubic millimeter; neutrophil count, 1,500 to 8,000 per cubic millimeter; platelet count, 150,000 to 400,000 per cubic millimeter; CD4:CD8 ratio, 1.0 to 2.0; ALT level, 0 to 40 U per liter; AST level, 0 to 40 U per liter; serum creatinine, 0.6 to 1.2 mg per deciliter; serum glucose, 70 to 100 mg per deciliter; oxygen saturation on receipt of 4L oxygen, 92% to 98%; day of illness at presentation for H5N1 pneumonia, 0 to 14 days; viral culture, positive; influenza antigen, positive; blood culture, positive.

Enfants ++ (Adultes jeunes)
 Diarrhée ++

Amantadine = R
 Oseltamivir = S

mutera ?

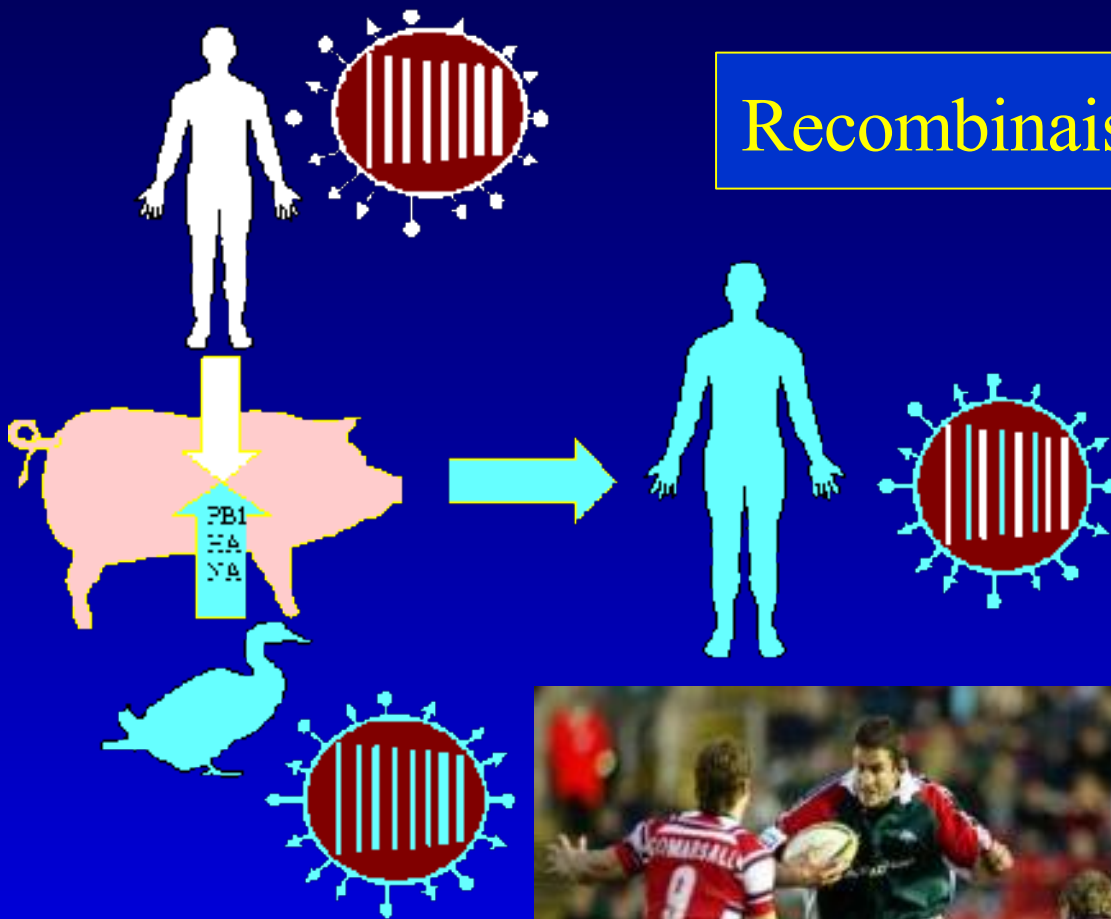
Mécanisme hypothétique de l'émergence de sous types viraux

M
u
t
a
t
i
o
n
s

i
t
e
r
a
t
i
v
e
s

1

2



Recombinaison



Mutations - Progression

VIRUS AVIAIRE
ANIMAL

VIRUS « HUMANISE »
AVIAIRE

M

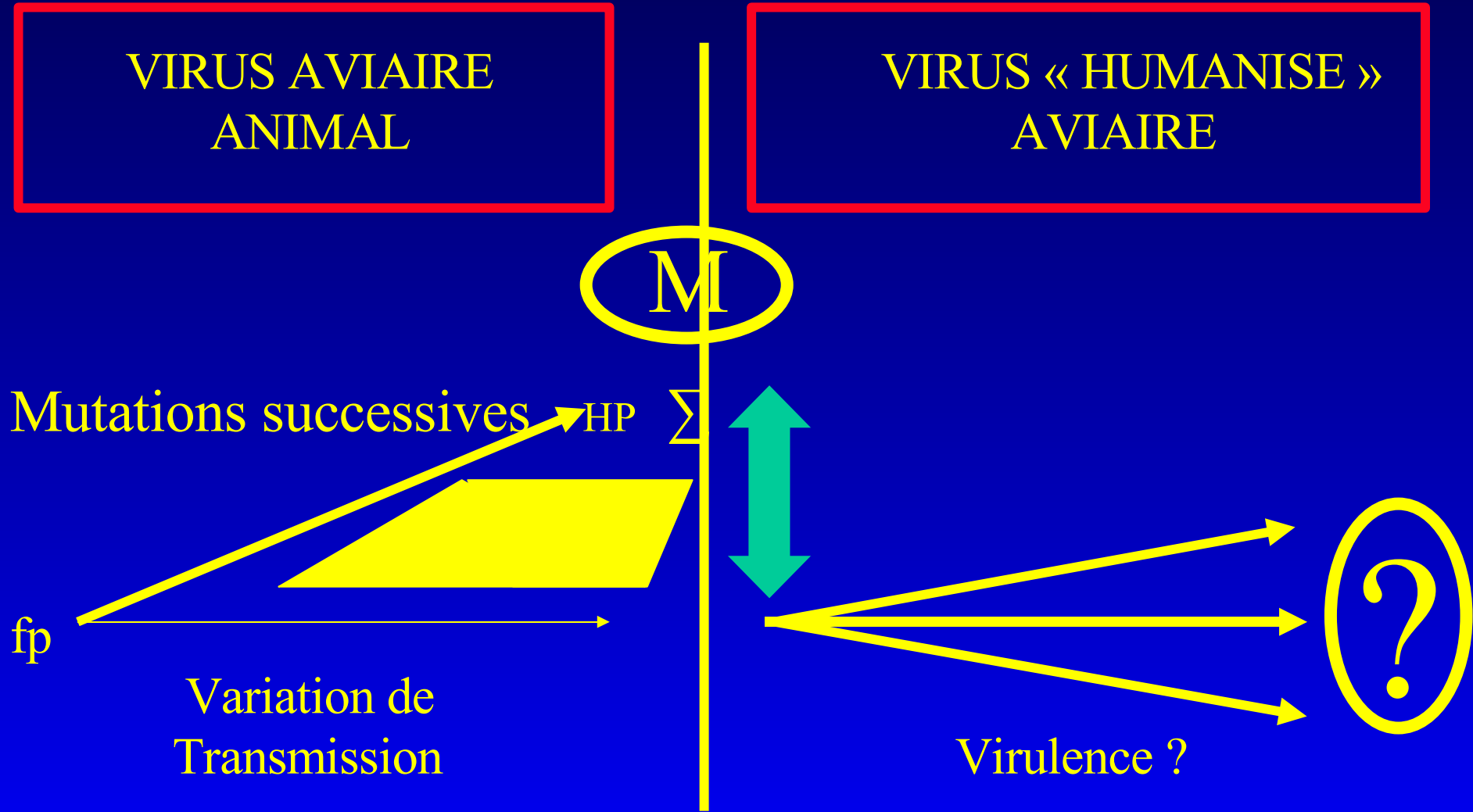
Mutations successives → HP

Σ

fp

Variation de
Transmission

Virulence ?



Grippe Aviaire Virus « muté »

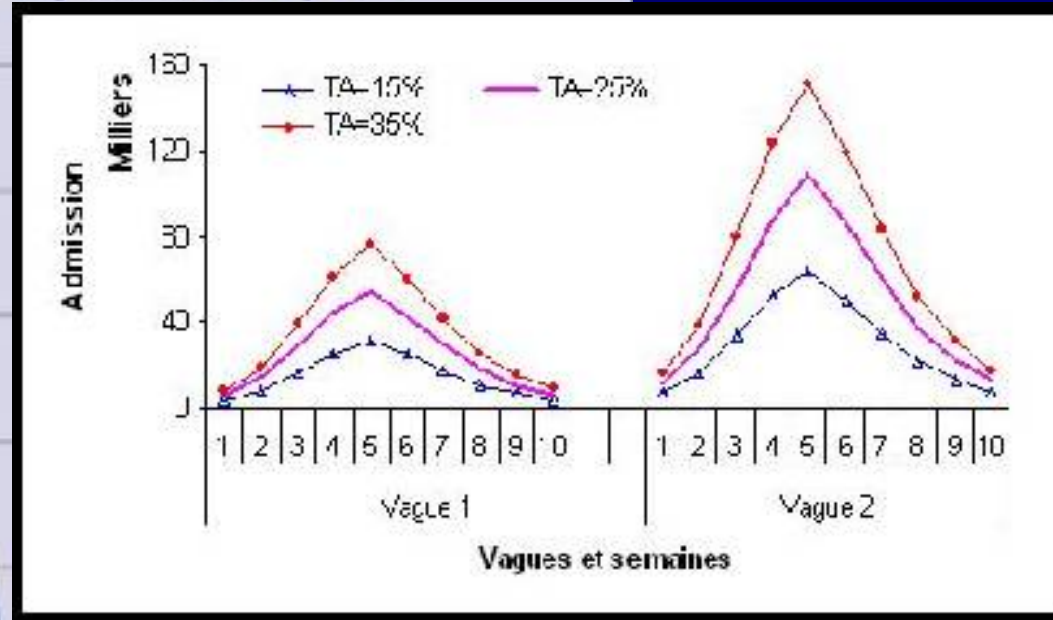
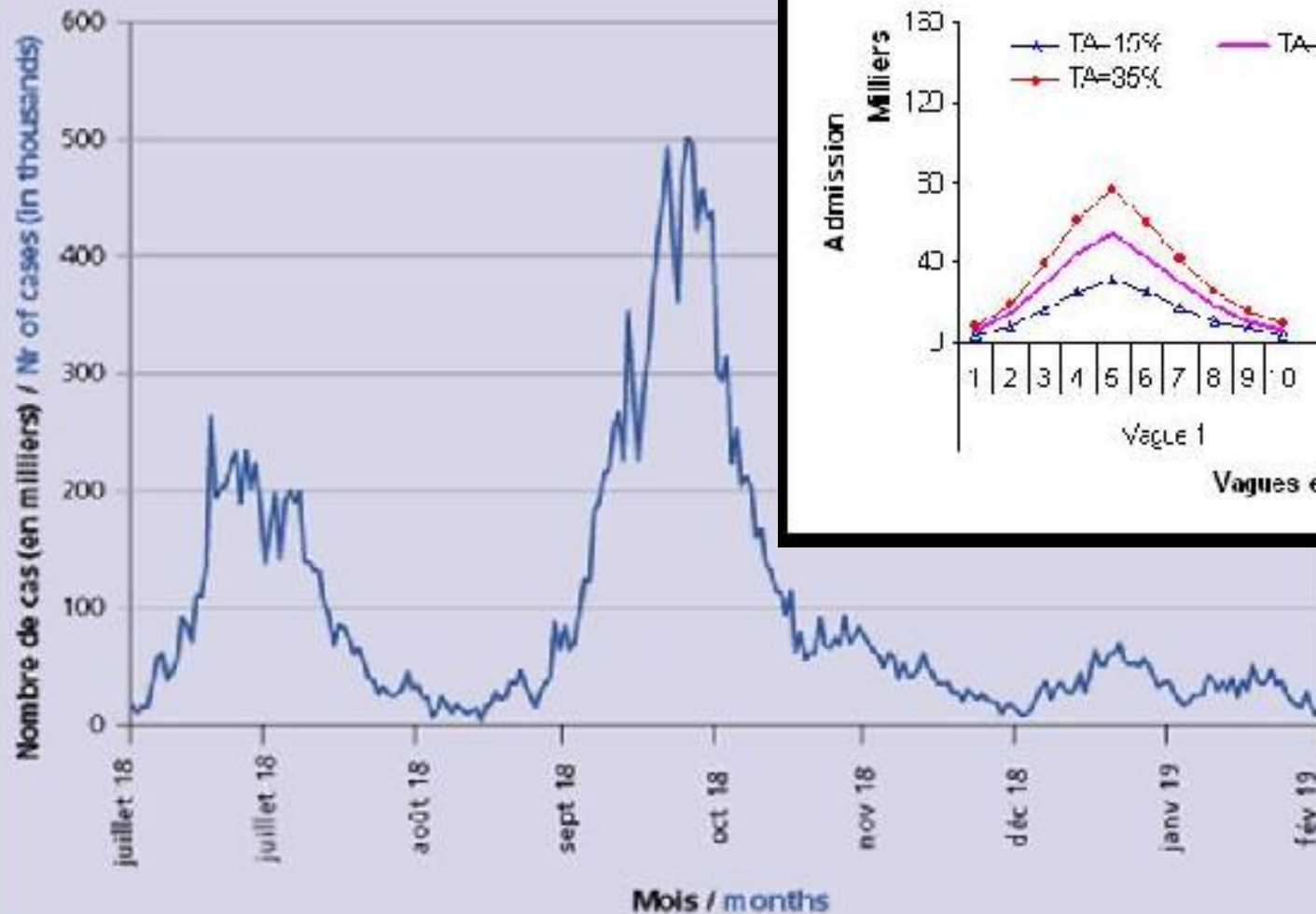
- **Origine = Asie du Sud-Est .../ ?**
- **% population atteinte : 15%-30%**
- **Virulence = Plus faible - Niveau = ?**
Mortalité = ? < 50%
1% - 2% - + ?...



Grippe : « pics »

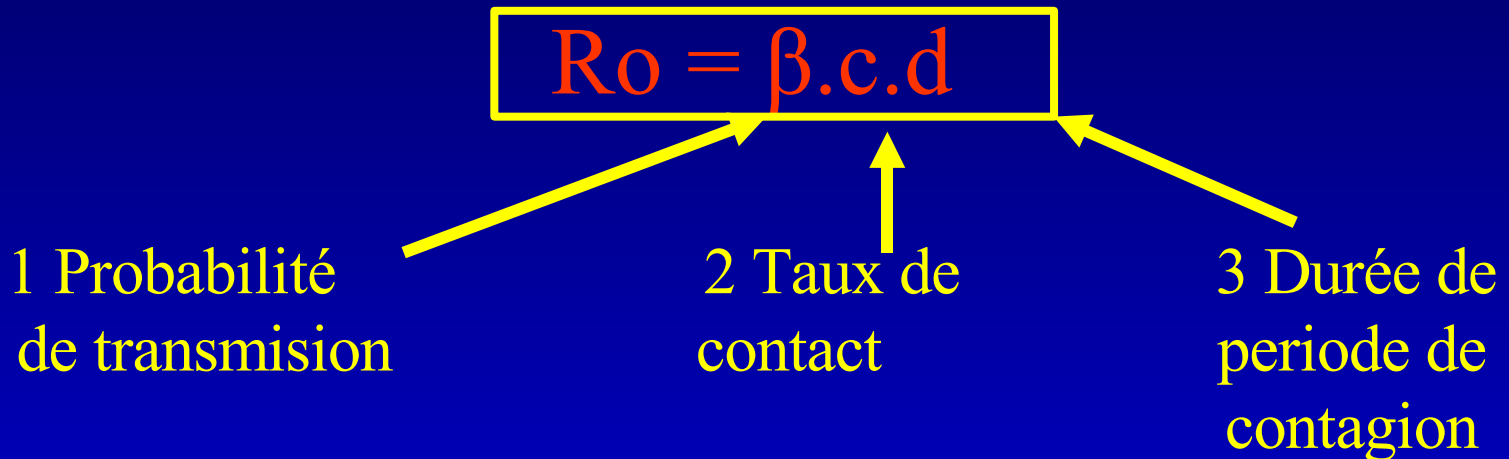
Figure 1

Nombre de cas de grippe notifiés en Suisse (juillet 1918-février 1919)
Number of influenza cases notified in Switzerland, July 1918-February 1919



Epidemies

Taux de Reproduction de Base « R_0 »



Epidemie : $R_0 > 1$
Grippe : $R_0 = 2$

- 1: Antiviraux- Masque- Lavage des mains +++
- 2: Distance sociale Mouvements... +/-
- 3: Antiviraux ++ en periode epidemique: diminue contagion

Masques



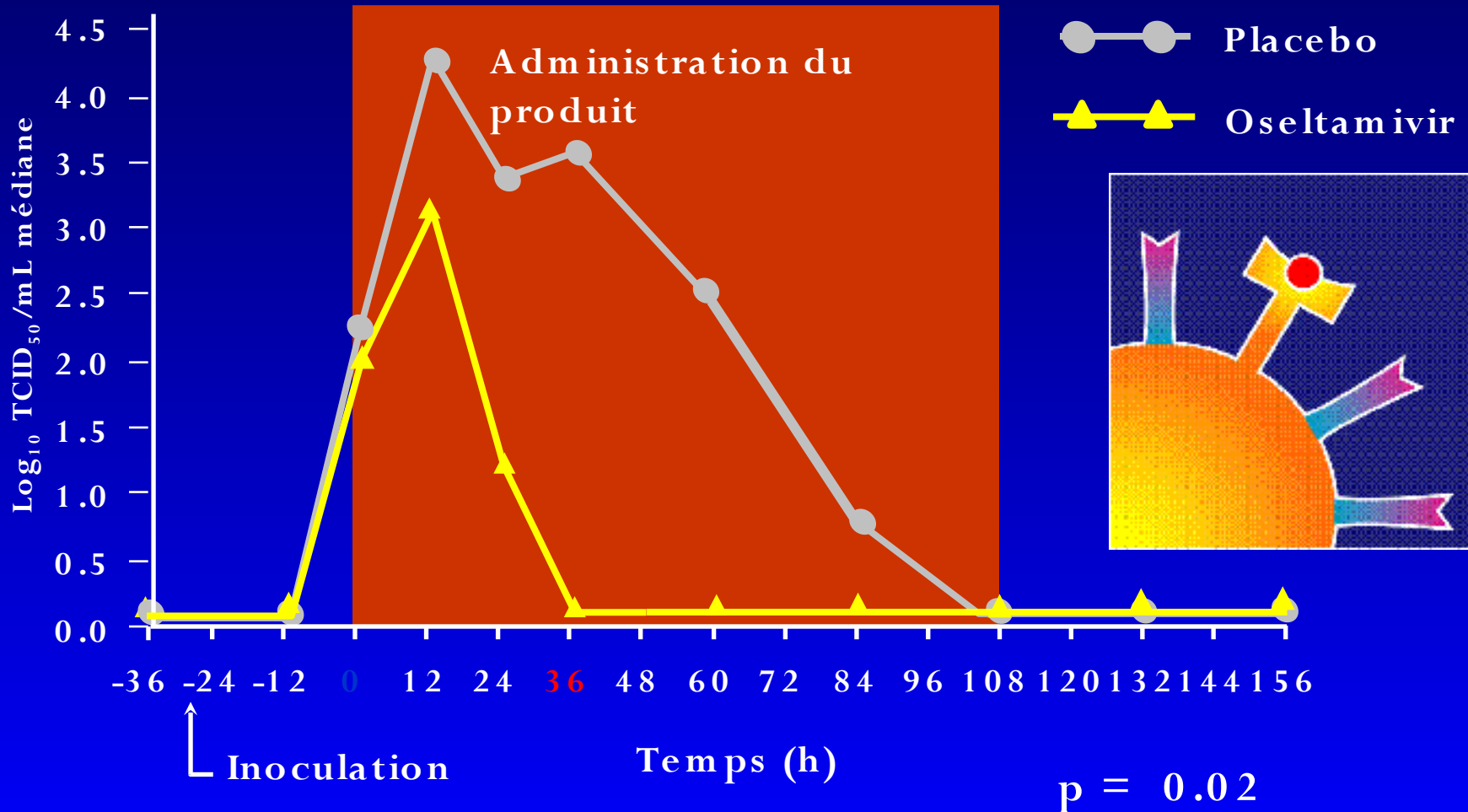
Masque FFP2 à défaut FFP1(normeEN149)

Tamiflu : quelles capacités de production?



Badiane étoilée de Chine

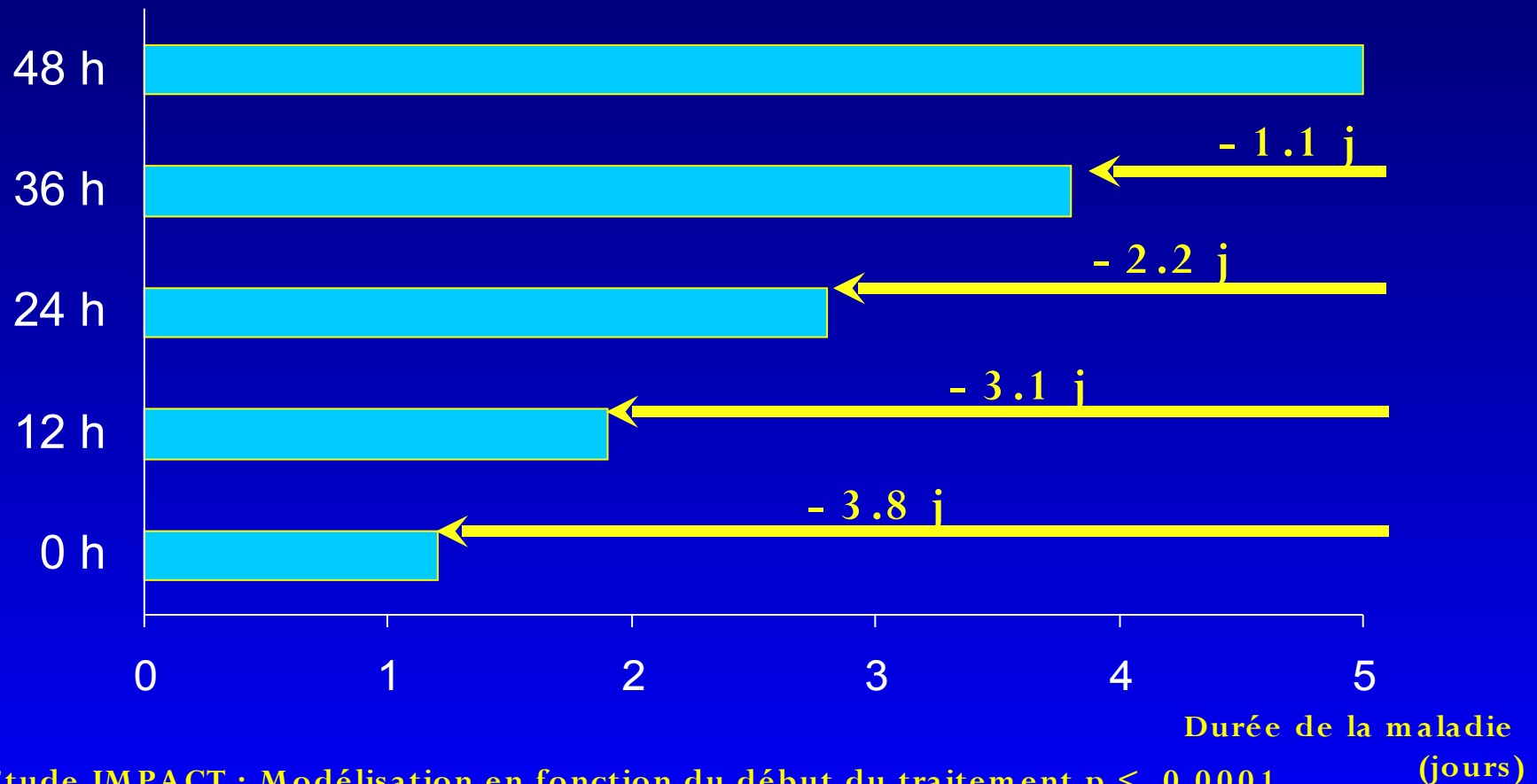
L'oseltamivir en traitement d'une grippe expérimentale : concentrations nasales de particules virales



Etude IMPACT - Résultats

Le traitement précoce optimise l'efficacité

Durée de la maladie chez les patients traités en fonction du délai entre les premiers signes et la première prise médicamenteuse



Etude IMPACT : Modélisation en fonction du début du traitement $p < 0.0001$
Réduction de la durée de la maladie comparée à un début de traitement à 48 h

GRIPPE

Prévention

- Vaccin :

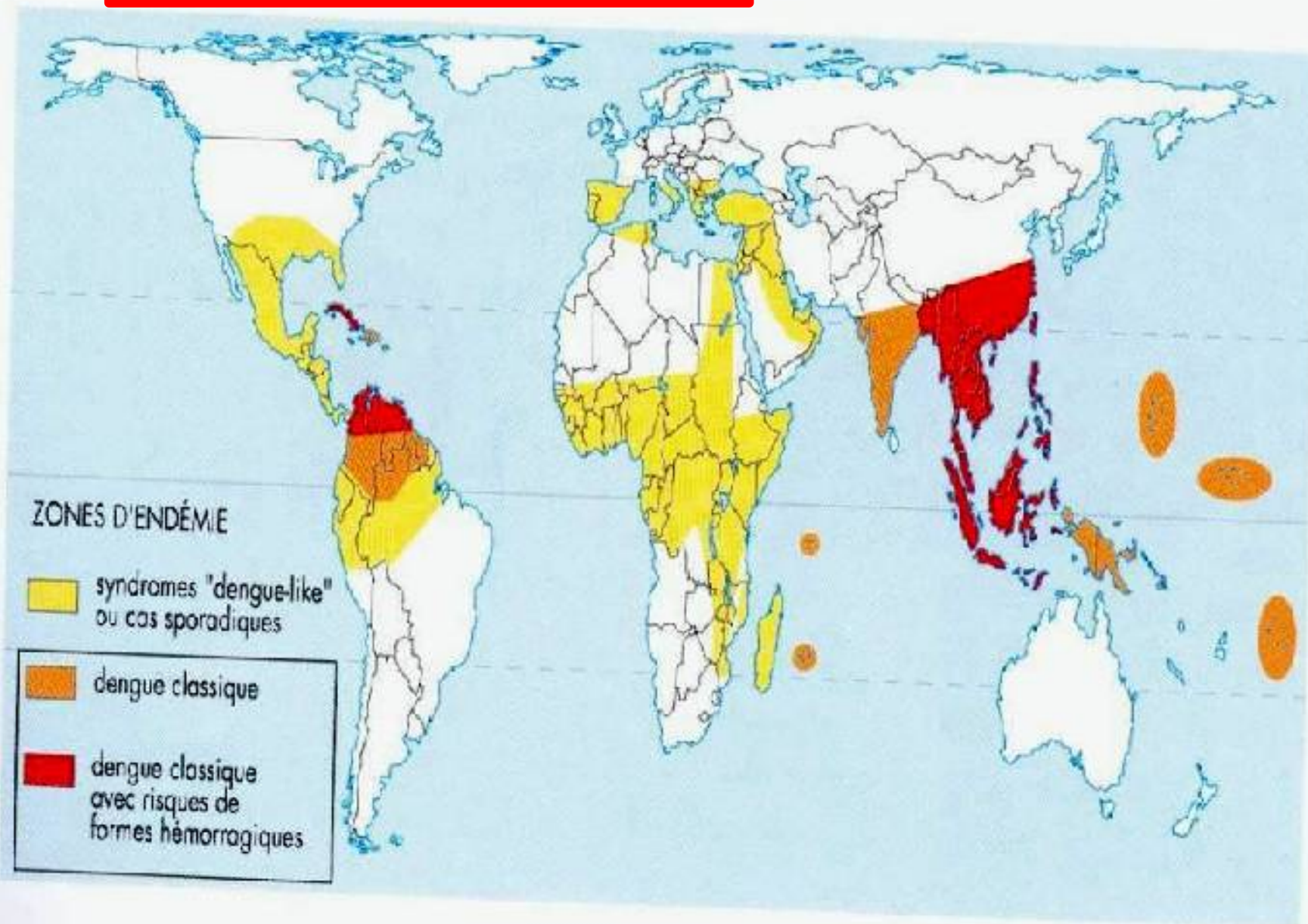
- classique

- aviaire : prepandémique ↗

- anti mutant



Figure 5 Répartition géographique de la dengue



WN virus

- **Isolement 1937 : WN district (Ouganda)**
- **Epidemies : Afrique ; Roumanie ; Israel ...**



WN virus - USA

West Nile Virus in the United States, 1999 - 2002



44 états

< 1999
Aucun cas

1999
67 cas

2002
4156 cas
284 décès

WN virus – France 1962-2000

Camargue

>300 oiseaux migrants/résidents

Moustiques ++++

Chevaux ++

Humains ±

Cas

1962

. > 50 chevaux

. 19 encéphalites humaines

1965

. 3 chevaux

1965-1999 = 0 cas

Séroprévalence 1975-79

. Chevaux : 2%

. Humains : 5%



2000

. 141 chevaux

. Aucun cas humain

WN virus - USA



CHIKUNGUNYA

- **Togavirus ; Alphavirus**
- **Aedes (aegypti – albopictus)**
- **Douleurs +++ ; Exanthème +Prurit**
- **4-10 jours**
- **Epidemie : Madagascar – Comores**
Reunion +++ (2005-2006)
Inde +++



CHIKUNGUNYA

Conditions

1. Virus : Arbovirus
2. Moustique : Aedes
3. Climat

- Humidite ++ (eau)
- Temperature + (chaleur)

4. Population sensible

Exemples des gîtes larvaires



Formes cliniques habituelles

- Fièvre d'emblée élevée,
- Céphalées, myalgies, asthénie,
- Polyarthralgies touchant surtout les petites articulations (poignets, MCP, chevilles, MTP, voire genoux...), plus rarement « arthrites » inflammatoires, ténosynovites
- Eruption maculo-papuleuse diffuse (tronc), pouvant toucher paumes et plantes, prurigineuse,
- Polyadénopathie, conjonctivite

Les formes sévères

- De description récente (épidémie actuelle)
- Formes neurologiques
 - Encéphalites
 - Polyradiculonévrites (Guillain-Barré)
- Formes cardiaques : myocardites, péricardites
- Formes hépatiques : hépatites fulminantes
- Formes respiratoires, cutanées

Ebola

Incubation : 2-21j,

Souches :
Zaire
Soudan
Côte Ivoire
Reston



Début brutal : fièvre élevée,
Sd viral, conjonctivite,
signes digestifs, pharyngite,
toux sèche, douleurs
thoraciques, exanthème
maculeux.

Marburg / Lassa ...

Émergence Virtuelle

Cover Story



AFGHANISTAN: INSIDE THE GROUND WAR

TIME
THE FEAR FACTOR

The cover of TIME magazine features a large, stylized title 'THE FEAR FACTOR' in white, set against a black background. The word 'TIME' is in red above it. Below the title, there is a photograph of a white envelope or document.

After 9/11, the world's most powerful nations
are locked in a struggle to prevent the next
terrorist attack. What's next?

Émergence Virtuelle Bioterrorisme

A
G
E
N
T
S

➔ « Manipulable » - cultivable

➔ Transportable ➔ Diffusion

➔ Pathogène ++

➔ Maîtrisable ! ?

• «SCORE DE RISQUE» %	
1 - Charbon	83%
2 - Botulisme	73%
3 - Variole	51%
4 - Peste	44%

Caractéristiques cliniques



Face +++



Extrémités +++



Varicelle

Vaccination Antivariolique



Plan Variole en France

Niveau 0

Absence de risque = situation actuelle

Niveau 1

Notion vérifiée d'un risque probable

Niveau 2

1 cas en dehors de la France

Niveau 3

1 cas en France

Niveau 4

Plusieurs cas en France

Equipe dédiée nationale
n = 150

Equipes dédiées zonales
n = 600-900

Intervenants de première ligne
n = 2-4 Millions

Niveaux 2 + 3
Sujets contacts ou exposés

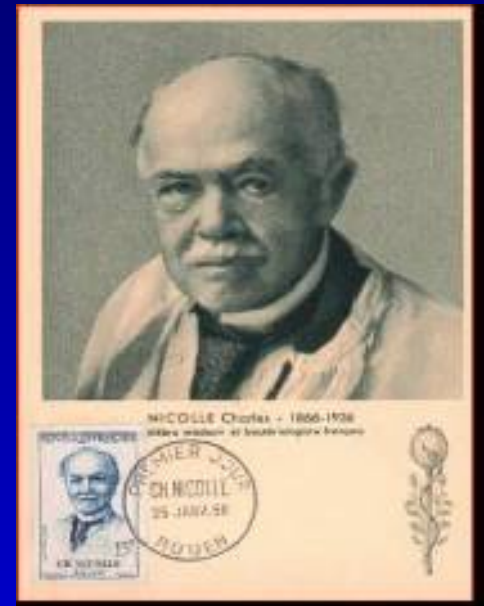
Vaccination en anneau + quarantaine
ou vaccination de masse
n = 65 Millions...

Epidemie / Pandemie

- Plan Preparation Global +++
- Egoisme / Solidarité
- Medecine de « ville » - Hopital
- Plan de Continuité activités
- Bon gestionnaire de crise > Bon plan

Conclusion

« Les maladies infectieuses :
il en naîtra de nouvelles,
il en disparaîtra lentement quelques unes ;
celles qui subsisteront ne se montreront
plus sous les formes que nous leur
connaissons aujourd'hui »



« Les maladies infectieuses sont les compagnes
constantes de notre vie » Charles Nicolle 1930