


DESC "Pathologies infectieuses et tropicales"

VIROSES ÉMERGENTES

Hugues Tolou

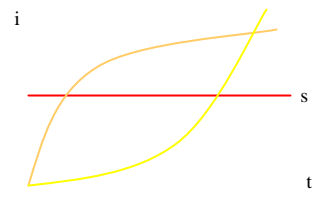
 Unité de virologie tropicale
 IMTSSA

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA




EMERGENCE

- apparition d'un agent ou d'une maladie
- franchissement d'un seuil de détection... ou de préoccupation




24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



VIROSES (HUMAINES) EMERGENTES

<p>En France :</p> <ul style="list-style-type: none"> hépatites G, E ... SRAS West Nile dengue Toscana TBE Tonate Mayaro ... 	<p>Dans le monde :</p> <ul style="list-style-type: none"> Ebola Lassa SRAS Hendra, Nipah hantavirus entérovirus bornavirus grippe aviaire monkeypox West Nile dengue Alkhurma Wesselsbron Usutu ...
---	--


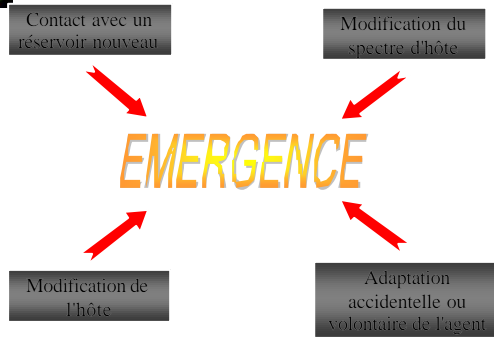
24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA




LES FACTEURS DE L'EMERGENCE

- un agent suffisamment adapté, pas forcément très pathogène
- une population naïve

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



LES CAUSES DE L'ÉMERGENCE

- naturelles, accidentelles ou intentionnelles
- responsabilité du développement des activités humaines
 - nouveaux comportements : loisirs, alimentation, ...
 - activités professionnelles : agriculture, élevage, chasse, ...
 - accélération et accroissement des transports
 - déplacements de populations
 - modification délibérée des agents : génie génétique, vaccins, terrorisme ..

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



LES CONSEQUENCES

- dépendent des propriétés initiales de l'agent :
transmissibilité, résistance, pouvoir pathogène, durée de l'incubation et de l'infection ...
 - Ⓜ épidémie "spectaculaire" ou envahissement insidieux
- ces propriétés évoluent au cours des phases silencieuse puis apparente de l'épidémie :
 - Ⓜ agent de plus en plus virulent et contagieux
 - Ⓜ évolution possible du pouvoir pathogène
- elles conditionnent la pathologie

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



LA PATHOLOGIE

- dépend des propriétés initiales de l'agent : pouvoir pathogène, porte d'entrée, tropisme ...
- nombre limité de syndromes :
 - atteinte respiratoire : hantavirus, morbillivirus, SRAS, grippe ...
 - syndrome hémorragique : flavivirus, filovirus, arénavirus, nairovirus, phlebovirus, ...
 - encéphalites : flavivirus, alphavirus, henipavirus, ...
 - hépatites, atteintes multiviscérales

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



LES CARACTERES DE L'EMERGENCE

- imprévisibilité : lieu, moment, gravité ...
- diversité des agents : nature et propriétés
- réservoir inconnu
- des dénominateurs communs :
 - petit nombre de cibles physiopathologiques
 - petit nombre de voies naturelles de transmission

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



RECONNAÎTRE ET IDENTIFIER UN VIRUS EMERGENT

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



IDENTIFIER L'EVENEMENT

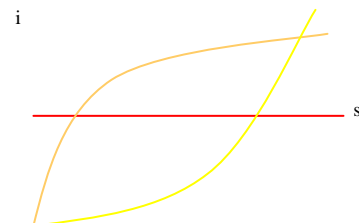
- épidémie brutale et "spectaculaire": Marburg, Ebola, SRAS, Nipah ...
- répétition de cas en apparence isolés, distants, d'apparence commune, de gravité modérée, sans étiologie retrouvée : SIDA, hépatite C, hantavirose pulmonaire, West Nile ...

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



IDENTIFIER L'EVENEMENT



⇒ Il faut disposer d'un système de surveillance et d'alerte très performant ou d'une clairvoyance particulière ...

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



IDENTIFIER L'EVENEMENT

- alerte donnée après 7 cas d'encéphalite de cause inconnue à New York en 2003
- plus de 10 000 morts en excès en France durant la canicule

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



IDENTIFIER L'AGENT (virus)

- les outils existent
- les difficultés de tous ordres aussi ...
- ne pas sous-estimer les problèmes de sécurité : transport correct des échantillons, disponibilité d'un P4
- impliquer les autorités, coordonner les efforts
- procéder avec des idées, mais sans *a priori*

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



IDENTIFIER L'AGENT

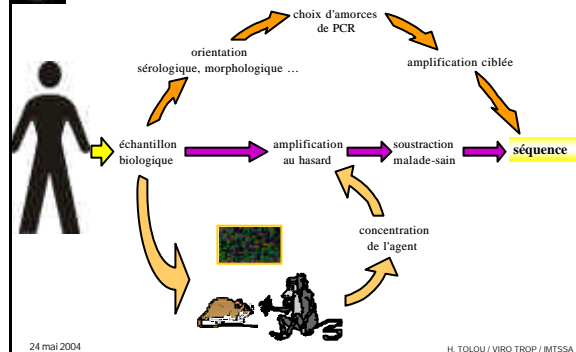
- examens directs : anatomie des lésions, ME ...
- recherche d'anticorps : réaction croisée avec agent connu, si pas trop répandu
- isolement et / ou biologie moléculaire : procédure par homologie ou par technique soustractive

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



IDENTIFIER L'AGENT



24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



IDENTIFIER L'AGENT

c'est aussi préciser :

- sa responsabilité dans la maladie : critères de Koch
- origine et réservoir du virus
- modes de transmission : 5 identifiés pour West Nile
- moyens de protection déjà disponibles (le cas échéant)

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



COMMENT FAIRE FACE ?

- limiter les possibilités d'émergence
- attendre de connaître les agents pour mettre au point des contre-mesures spécifiques
- anticiper par la mise au point de moyens "à large spectre"
- améliorer notre connaissance des virus



24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



PROTECTION A LARGE SPECTRE

- moyens physiques de protection
- antiviraux plutôt que vaccins
- molécules à large spectre et cibles multiples
- thérapeutique anti-syndromique : identification des "dénominateurs communs" physiopathologiques

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



LE FUTUR DES EMERGENCES

- existe-t'il un réservoir inépuisable pour l'émergence ?
- que seront les futurs virus ?
 - ils existent déjà pour la plupart
 - capture de gène et manipulation intentionnelle peuvent produire des virus véritablement nouveaux
- peut-on en apprendre assez à leur sujet pour anticiper ?
 - identifier et caractériser tous les virus
 - rechercher les limites de la variabilité : modèles théoriques ?
 - imaginer des protections à spectre large

24 mai 2004

H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA



Family Bunyaviridae

5 genera, 250 species

Genus

Human disease

<i>Bunyavirus</i>	LaCrosse encephalitis, others
<i>Phlebovirus</i>	Rift Valley fever, sandfly fever
<i>Nairovirus</i>	Crimean-Congo hemorrhagic fever
<i>Tospovirus</i>	Plant virus, no known human disease
<i>Hantavirus</i>	Hemorrhagic fever with renal syndrome Hantavirus pulmonary syndrome

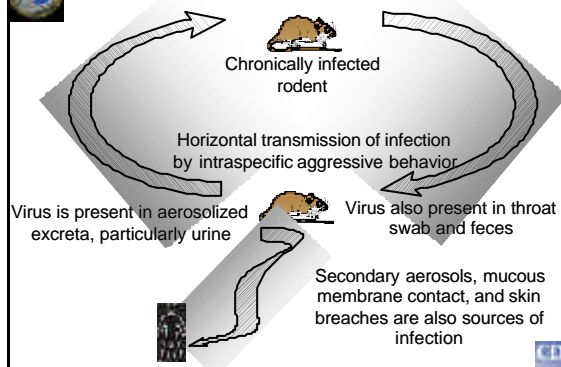


Characteristics of Hantaviruses

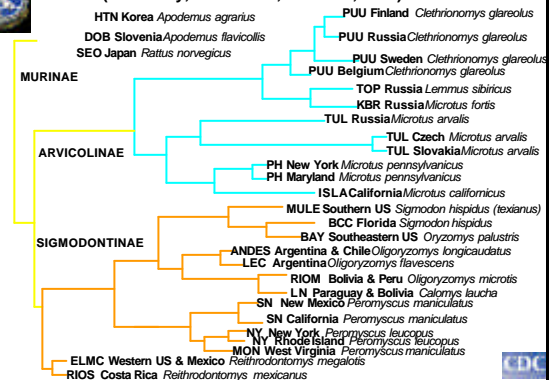
- No arthropod vector established
Unique among genera of *Bunyaviridae*
- Rodent hosts
Genus and possibly species specific
- Transmission
Aerosolization of rodent excreta

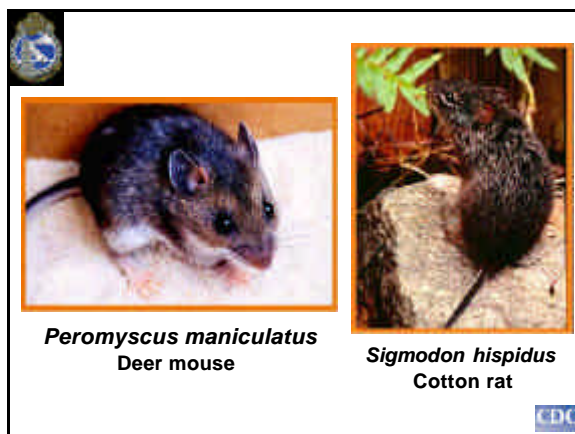
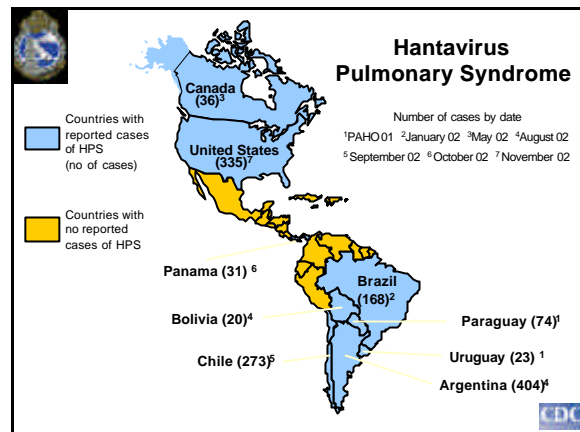


Transmission of Hantaviruses



Phylogeny of Hantaviruses: Based on Sequence of S Segment (Subfamily, Hantavirus, Location, Host)





Sin Nombre Virus Characteristics

Family	<i>Bunyaviridae</i>	
Transmission	vertebrate hosts, no arthropod vectors	
Viral particles	spherical, 80-120 nm	
Structural proteins	Glycoproteins: G1, G2 nucleoprotein: N	
Genome	ss-RNA, trisegmented, negative polarity	

CDC

Hantavirus Pulmonary Syndrome

Clinical Presentation

<u>Most Frequent</u>	<u>Other</u>	<u>Rare</u>
Fever	Dizziness	Rhinorrhea
Myalgia	Arthralgia	Sore Throat
Nausea/Vomiting	Shortness of Breath (late in the course of disease)	
Cough		

CDC

Hantavirus Pulmonary Syndrome

Radiographic Findings

- Bilateral interstitial infiltrates - moderate to rapid progression
- Bilateral alveolar infiltrates
- Pleural effusion

CDC

Radiographic Progression of HPS in the Lungs

May 27, 1993

May 30, 1993

May 31, 1993

Source: Dr. L. Ketai

Hantavirus Pulmonary Syndrome Laboratory-confirmed Diagnosis

- Serology
 - IgM
 - IgG
- Immunohistochemistry
- Reverse transcription and polymerase chain reaction (RT-PCR)

Histopathology Lung (1)

Interstitial Pneumonitis

- Congestion
- Interstitial infiltrate of enlarged mononuclear cells (immunoblasts)
- Intra-alveolar and septal edema
- Focal hyaline membranes

Histopathology Lung (2)

Absence or minimal evidence of:

- Cellular debris
- Neutrophils
- Epithelial injury
- Viral inclusions
- Fungi or bacteria by specific stains

Histopathology Other Organs

- *Enlarged mononuclear cells (immunoblasts)*
 - Lymph nodes (sinuses and paracortex)
 - Spleen (red pulp and periarteriolar sheaths)
 - Liver (triaditis)
 - Vessels (different organs)
- *Other changes (minor)*


Spleen

Prevalence of SNV IgG Antibodies in Select U.S. Populations

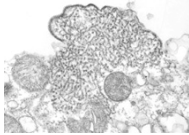
<u>Risk group</u>	<u>Positive/tested (%)</u>	<u>Location/time</u>
Forest workers ¹	0/143	SW US, 1993
Health care workers ²	0/396	SW US, 1993
Prodromal HPS ³	3/299 (1.0%)	SW US, 1993
Contacts ⁴	3/239 (1.3%)	SW US, 1993
Rural OCC ⁵	1/522 (0.2%)	SW US, 1994
Rodent workers ⁶	8/932 (0.9%)	US, 1994
Total	15/2531 (0.6%)	

Prevalence of SNV IgG Antibodies in Select South American Populations

<u>Country</u>	<u>Positive/tested (%)</u>	<u>Time</u>
Paraguay ¹	44/345 (12.8%)	1995
Western Paraguay ² (Indian Population)	78/193 (40.4%)	1993-1995
Argentina ³	<1%	1996
Salta Province ² (Indian Population)	38/222 (17.1%)	1993-1995
Chile ³	2-13%	1997



VIRUS NIPAH



- famille : *Paramyxoviridae*
- genre : *henipavirus*
- virus enveloppé, à ARN négatif non segmenté
- isolement : 1998 (Singapour, Malaisie)

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA

**VIRUS NIPAH :
l'épidémie de 1998-99**

- encéphalites chez des personnes vivant au contact de porcs
- orientation vers encéphalite japonaise (JE)
- mais : pas de notion de vecteur
apparition de cas chez des vaccinés JE
- images de paramyxovirus sur pièces anatomiques,
avec lésions de vascularite nécrosante
- identification d'un virus proche du virus Hendra (Australie, 94)

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA

**VIRUS NIPAH :
la clinique**

- incubation : 4 à 14 jours
- fièvre, céphalées, parfois atteinte respiratoire
- puis somnolence, coma, convulsions, arrêt respiratoire
- mortalité : 40 %
- séquelles neurologiques chez les survivants : épilepsie, déficit
- traitement : ribavirine et acyclovir actifs *in vitro*
mais pas d'efficacité clinique démontrée

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA

**VIRUS NIPAH :
l'évolution**

- arrêt de l'épidémie après destruction des porcs
- 11 cas traités à Singapour : aucune transmission interhumaine
- origine et réservoir : pas connu avec certitude (*Pteropus* ?)
- hôte intermédiaire (porc) indispensable à la transmission
- identification d'un virus proche du virus Hendra (Australie, 94)

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA

**EMERGENCE :
attitude du clinicien**

- vigilance et ouverture d'esprit
- prudence, sans panique
- information et préparation des personnels
- préparation et validation des procédures et des moyens techniques
- identification des contacts à prendre

24 mai 2004 H. TOLOU / VIRO TROP / IMTSSA