

Journée « Best Of » en Infectiologie

François BRICAIRE

Hôpital Pitié-Salpêtrière



CMIT



BMS Virologie

9 octobre 2004

EL NINO et SANTE *Lancet 2003, 362, 1481-1489*

- El Nino Southern Oscillation (ENSO)
- Modification climatique : zone pacifique
 - ↳ Sècheresse
 - ↳ Inondations
- 1997-1998 +++
- Relation avec infection épidémique...

EL NINO et SANTE

- Difficile à démontrer
- Etudes contradictoires mais qualité !...
- Principaux critères souhaitables
 - ➔ Rapport montrant des associations entre paramètres météo et paramètres ENSO
 - ➔ Confirmer les données recueillies par téléconnexions par les climatologues locaux
 - ➔ Disposer des tests et rapports établissant les relations entre les paramètres météo et les épidémies
 - ➔ Vérifier ces données sur plusieurs événements météo ENSO

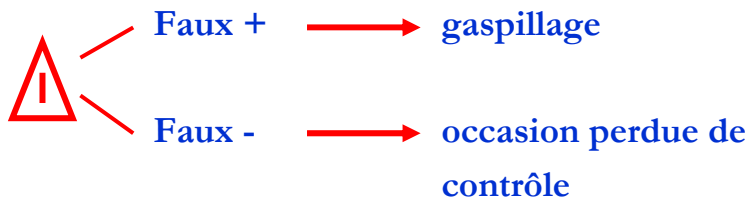
EL NINO et SANTE

- Relation « sure » :
 - ➔ Paludisme : Colombie – Vénézuéla (?)
« zones instables » Sri Lanka
Irian jaya
 - ➔ Choléra : Pérou
maladies diarrhéiques Bangladesh : « eau du golfe du Bengale »
- Relation possible :
 - ➔ Infection transmise par les moustiques
Type dengue
Encéphalite (Australie)
Fièvre de la Vallée du Rift
 - ➔ Infection transmise par les rongeurs
Hanta virus

EL NINO et SANTE

+++ Prévisions

Action préventive



El Nino +- - Relation climat – évènement épidémique

Vaccins vivants antinflavirus(1)

Lancet 2004, 363 : 2073-75

- Contrôle des moustiques : insuffisant
 - Vaccin vivant atténué : dengue – encéphalite japonaise – West Nile
 - Encéphalite japonaise : épidémie ++ ↗ 1/3 décès
↘ 50 % séquelles
 - WN : ↗↗
 - FJ : 30.000 décès/ans
 - Virus ARN recombinant
 - ↓
 - virulence
 - spécificité de l'hôte
 - recombinaison de 2 virus circulants ou virus vaccinal + circulant

Vaccins vivants antinflavirus(2)

Lancet 2004, 363 : 2073-75

- Pb
- Réversion → ↗ virulence
 - Infection chez l'ID
 - Malformations
 - Diffusion de la souche vaccinale chez les non vaccinés
 - Apparition de complications inconnues
-
- Surveillance et approbation des souches sur le plan international
 - ↘ Risque de recombinaison → ↘ utilisation de vaccin à Flavivirus vivant
 - Faciliter recherche sur vaccin « non vivant » même si moins efficace

Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations

IFN Hung

Emerging Infectious Diseases. 2004, 10, 9 : 1550-1557

- N : 154 – 20-80 ans (m : 41,5) Sex ratio : 0,60
- 20,1 % de soignants
- Chinois : 97,4 %
- CV à J 10-15

	n	CV log10 copies/ml	(SD)
NPA	142	5,8	(1,7)
Sérum	53	2,7	(0,6)
Selles	94	7,0	(2,1)
Urines	111	4,4	(1,3)

- Corrélation + avec : désaturation O₂
décès
- Virus + dans plusieurs prélèvements = mauvais pn

Mucosal Immunisation of african green Monkeys with an attenuated parainfluenza virus expressing the SARS coronavirus spike protein for the prevention of SARS

- V. recombinant parainfluenza (BHPIV3) + Proteine S de SARS coronavirus
BHPIV3/SARS-S // BHPIV3 /control
- Immunisation par voie nasale de 8 jeunes singes verts
- Inoculation intranasale et intratracheale de 10^6 TICD50 Units de SARS

Lancet 2004 – 363 : 2122-27

	BHPIV3 shedding				Serum antibodies	
	Nasal swab		Tracheal lavage		HPIV3 HAI titre (reciprocal log ₁₀)	SARS-coronavirus neutralising titre (reciprocal log ₁₀)
	Duration (days)	Peak titre (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)	Duration (days)	Peak titre (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)		
BHPIV3/SARS-S						
Monkey						
V101 (F)	3	3.7	0	≤0.5*	9	4.1
V104 (F)	5	3.5	0	≤0.5	8	3.2
V117 (F)	7	3.2	1	2.0	8	4.2
V191 (M)	8	5.0	3	2.5	9	4.2
BHPIV3/Ctrl						
Monkey						
V099 (F)	9	4.5	9	3.5	8	≤2†
V103 (F)	6	5.0	5	6.5	9	≤2
V107 (F)	6	3.5	3	3.5	9	≤2
122 (F)	10	4.2	5	2.7	10	≤2

F=female, M=male. Serum samples taken 1 day before immunisation did not have detectable HAI antibodies (detection limit 1.0 reciprocal log₁₀ dilution units) or detectable SARS-coronavirus-neutralising antibodies (lower limit of detection was <2 reciprocal log₁₀). *Lower limit of detection of virus. †Lower limit of detection of serum neutralising antibodies.

Table 1: Responses to mucosal immunisation with BHPIV3/SARS-S and BHPIV3/Ctrl

	SARS-coronavirus shedding				Serum antibodies
	Nasal swab		Tracheal lavage		SARS-coronavirus neutralising titre (reciprocal log ₂)
	Duration (days)	Peak titre (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)	Duration (days)	Peak titre (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)	
BHPiV3/SARS-S					
Monkey					
V101 (F)	0	≤0.5*	0	≤0.5*	7.2
V104 (F)	0	≤0.5	0	≤0.5	8.2
V117 (F)	0	≤0.5	0	≤0.5	7.2
V191 (M)	0	≤0.5	0	≤0.5	7.2
BHPiV3/Ctrl					
Monkey					
V099 (F)	7	1.5	3	3.5	7.1
V103 (F)	5	1.7	0	≤0.5	6.2
V107 (F)	7	3.0	3	2.5	7.0
V122 (F)	7	1.5	1	3.0	7.2

F=Female, M=male. *Lower limit of detection of virus.

Table 2: Responses to challenge with SARS coronavirus in monkeys immunised with BHPiV3/SARS-S or BHPiV3/Ctrl

MONKEY POX

KT Reed et Al : N Engl J Med 2004, 350 : 342-50

- USA : Mai-Juin 2003 → 72 cas (Wisconsin)
- N = 11 [3-43]
- Origine : Rongeurs (Ghana) → chiens de prairie
- Incubation : [4-24] m : 15 j
- Clinique % :

➤ cutanée	100	➤ céphalées	100
➤ fièvre	82	➤ sueurs	82
➤ toux	73	➤ ganglions	55
- Diagnostic:
 - culture
 - RT PCR (enveloppe)
 - ME cytoplasme des kératinocytes
- Anapath. : « Chiens de prairie » : Poumons et bronches ++
(*J. Guarner. Emerging Inf Dis. 3=2004, 10 : 426-431*)

Grippe aviaire

- H5N1 : Vietnam, Thaïlande, Chine, Indonésie, Laos, Birmanie, Corée
- H7N7 : Pays Bas (conjonctivite)
- H7N2 : NY
- H7N3 : Canada (Colombie britannique) (conjonctivite-céphalées)
- H9N2 : Hong Kong

Grippe aviaire A (H5-N1)

10 cas – Vietnam

N. Engl. J. Med. 2004, 350 : 1179-1188

- Hanoï 27/12/03 ■ 14/01/04 / Ho Chi Minh 20/01/04-30/01/04
- 4F/6H – 13,7 ans (5-24) – 7 enfants
- Incubation : 3 j (2-4)
- Délai hospitalisation à 5,9 (3-8)
- Diagnostic

Diagnostic	}	isolement n : 2	délai diagnostic m : 6 j
		RTPCR n : 8	
- Evolution :

Guérit avec séquelles	1
Guérison	1
Décès	8
- Décès : 9 j (5-17)

Table 2. Clinical Characteristics of the Patients on Admission.

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Days between exposure to poultry and onset of illness	—	—	—	—	3	2	3	4	3	3
Days since onset of illness	3	7	7	5	8	6	5	6	5	7
Sex	Female	Male	Male	Female	Female	Male	Female	Male	Male	Male
Age (yr)	12	5	10	8	8	13	16	18	24	23
Cough	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Dyspnea	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sputum	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Diarrhea	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Rash	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Myalgia	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Conjunctivitis	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Fever	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Temperature (°C)	39.3	38.8	39.0	38.5	38.5	39.6	40.0	40.0	39.3	38.7
Blood pressure (mm Hg)	90/60	112/54	105/80	80/40	104/64	110/70	110/60	100/60	110/60	120/80
Respiratory rate (breaths/min)	65	70	64	60	40	40	40	60	50	28
Crackles	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Wheeze	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No
Other	Enlarged liver	—	—	Bleeding gums	—	—	—	—	—	—

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/dL)	13.4	12.6	12.4	12.3	11.3	13.4	11.9	14.3	13.8	17.6
Leukocyte count (per mm ³)	2,100							1,700	1,900	2,100
Lymphocyte count (per mm ³)	1,100							500	800	700
Neutrophil count (per mm ³)	850							1,100	1,100	1,300
Platelet count (per mm ³)	45,000							69,000	62,000	62,000
CD4:CD8 ratio	NA							0.75	0.59	1.88
ALT level (U/liter)	53.7							NA	NA	89
AST level (U/liter)	278							NA	NA	110
Serum creatinine (μmol/liter)	58							89	45	121
Serum glucose (mmol/liter)	NA							13.3	11.7	4.9
Oxygen saturation during receipt of 40% oxygen (%)	50							81	80	90
Day of illness on which PCR for H5N1 performed	5							6	5	7
Viral culture	—							Pending	Pending	Pending
Influenza antigens	NA							—	—	—
Blood culture	—							—	—	—
Outcome	Died (day 6)							Died (day 9)	Died (day 9)	Recovering

* Normal ranges are as follows: hemoglobin, 120 to 160 g per liter; leukocyte count, 4,000 to 11,000 per cubic millimeter; neutrophil count, 2,200 to 8,250 per cubic millimeter; lymphocyte count, 1,100 to 4,000 per cubic millimeter; CD4:CD8 ratio, 1.4 to 2.0; platelet count, 150,000 to 400,000 per cubic millimeter; alanine aminotransferase (ALT) level, below 37 U per liter; aspartate aminotransferase (AST) level, below 40 U per liter; serum creatinine concentration, 82 to 106 μmol per liter; and serum glucose concentration, 3.9 to 6.4 mmol per liter. NA denotes not available, a plus sign positive, and a minus sign negative. To convert the values for creatinine to milligrams per deciliter, divide by 88.4. To convert the values for glucose to milligrams per deciliter, divide by 0.05551.

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/dl)	13.4	12.8	12.4	12.3	11.3	13.4	11.9	14.3	13.3	17.6
Leukocyte count (per mm ³)	2,100	3,400	2,800	1,900	1,200	2,700	3,000	1,700	1,900	2,100
Lymphocyte count (per mm ³)	1,100	710	860	250	300	800	500	500	800	700
Neutrophil count (per mm ³)	850	2,410	1,900	780	700	1,300	2,500	1,100	1,100	1,300
Platelet count (per mm ³)	45,000	174,000	135,000	91,000	117,000	81,000	78,000	65,000	62,000	62,000
CD4:CD8 ratio	NA	NA	NA	NA	0.73	NA	0.62	0.73	0.59	1.08
ALT level (U/liter)	53.7	NA	NA	265	354	254	47	NA	NA	89
AST level (U/liter)	278	NA	NA	1,217	320	1,058	20	NA	NA	110
Serum creatinine (µmol/liter)	50	64	NA	27	34	14	71	89	43	121
Serum glucose (mmol/liter)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	19.0	13.5	11.7	4.9
Oxygen saturation during receipt of 40% oxygen (%)	50	70	86	30	95	81	67	81	80	90
Day of illness on which PCR for H5N1 performed	5	7	9	6	12	6	5	6	5	7
Viral culture	+	+	NA	NA	Pending	Pending	Pending	Pending	Pending	Pending
Influenza antigens	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	-	-
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, 4000 to 11,000 per cubic millimeter; neutrophil count, 2200 to 8230 per cubic millimeter; lymphocyte count, 1500 to 4000 per cubic millimeter; CD4:CD8 ratio, 1.4 to 2.0; platelet count, 156,000 to 400,000 per cubic millimeter; alanine aminotransferase (ALT) level, below 37 U per liter; aspartate aminotransferase (AST) level, below 40 U per liter; serum creatinine concentration, 82 to 186 µmol per liter; and serum glucose concentration, 3.9 to 6.4 mmol per liter. NA denotes not available, a plus sign positive, and a minus sign negative. To convert the values for creatinine to milligrams per deciliter, divide by 88.4. To convert the values for glucose to milligrams per deciliter, divide by 0.05551.

Grippe aviaire

- Hong Kong 1997 : 6/18 décès
- Vietnam – Thaïlande +++
- Enfant ++ (adulte jeune)
- Diarrhée ++
- Lymphopénie – thrombopénie – CD4/CD8
- 6/10 : atteinte hépatique – rénale
- Gravité
- Contact direct « poulets » +++
Humain à humain ?? ~ 0
- Amantadine = R
Oseltamivir = S : efficacité ?

A large outbreak of acute encéphalitis with high fatality rate in children in Andhra Pradesh, India in 2003 associated with Chandipura virus

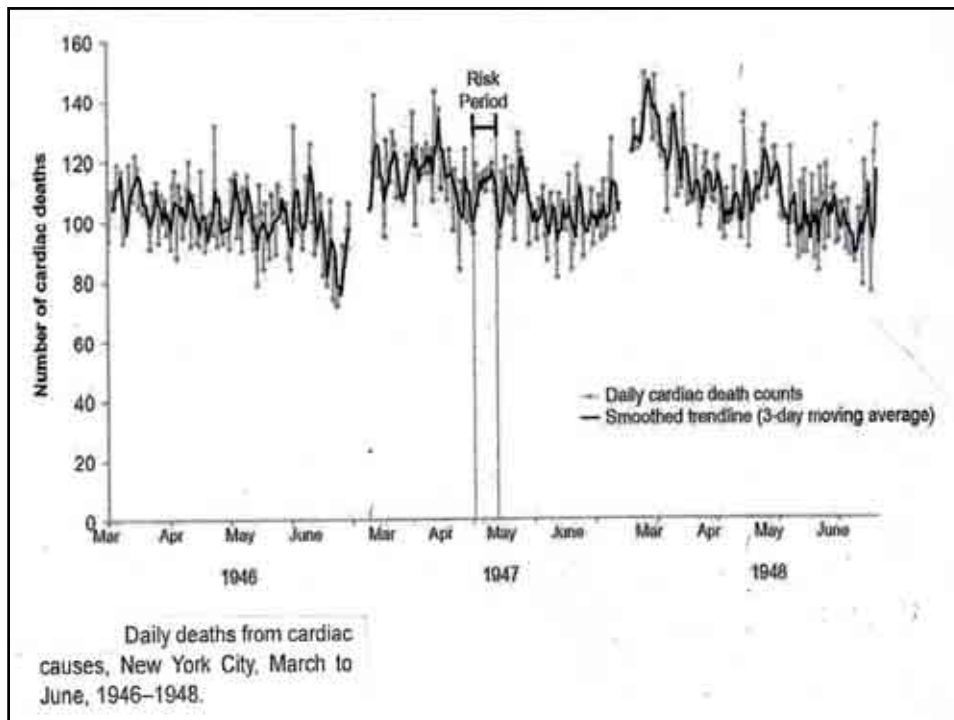
- Inconnu
- N : 329 cas – 183 décès (juin-sept- 2003)
- Enfants : 9 m-14 ans
- Cocultures + M. E + Sérologie
- Virus RNA (n = 9)
- Clinique : fièvre ++ - vomissement - somnolence coma
- LCR ~ normal

BL. Rao et al. Lancet 2004. 364 : 869-874

Vaccination antivariolique et décès de cause cardiaque

L.E. Torpe et al : Emerging Inf DIS, 2004, 10, 5 : 917-920

- USA : déc-avril 2003 {
 - 29.584 civils
 - 365000 militaires
 - mars : Idm {
 - 4 non mortels
 - 3 mortels } 4 à 17 j
 - 1947 : 17-21 avril : 1 M/j
 NYC : 6,35 M vaccinés
 Etudes des décès de causes cardiologiques : ++ 22 avril-5 mai
 Modèle : puissance à 90 % de détecter une de 5 % de mortalité
 - 1545 décès cardiologiques : 110/j [91-119]
 pas de ≠ avec les années 1946 et 1948
- ➡ Pas de relation entre décès d'origine cardiaque et vaccination




Vaccination en couronne et contrôle de variole

Emerging Infectious Diseases 2004, 10 : 832-841







- **Modèle mathématique : simulation**
- **Objectif : déterminer les conditions de bonnes utilisation de la vaccination en couronne**
- **Epidémie à partir d'un nombre limité de cas index peut être contenue**
- **+++ rapidité du diagnostic**
identification et isolement des cas contacts
- **Quarantaine seule peut suffire**
- **Si cas initiaux nombreux :**
vaccination de masse > vaccination des contacts

Leucocidine de Panton-Valentine (LPV)

K. boubaker et al – Emerging infection diseases 2004, 10, 1 : 121-124

- Exotoxine : cytotoxine codée par 2 gènes contigus portés par un bactériophage
-  Destruction leucocytes + nécrose tissulaire
- < 5 % des *S. aureus*
- Lésions nécrotiques
 - cutanées
 - pulmonaires

LPV

- 09/99 → 11/2000 = épidémie de staphylocoque PRSA 6/22 étudiants
 - Etude de portage : 22 étudiants + 2 professeurs
 - . Colonies 10/22 (e) PRSA = 9 dont 4/6 des infectés
1/2 (p)
 - . Familles : 36 S. aureus : 15 (43 %)  12PRSA
 3 PSSA
 - . PVL + : 3/6 infectés + 6 familles
 - Mupirocine 2 f/j + chlorhexidine douche 1 f/j x 5 j surveillance : nx cas = 0
 - (x 2 pour 5 familles)
Lina 1999 : PVL +  50-93 % des SA  cellulites-furoncles
PVL + : 0  85 % des pneumonies communautaires
pneumonies nosocomiales
I. urinaires
endocardites
 - Gillet PVL 2002 : jeunes ++ (enfants, adultes jeunes)
Pneumonie 16 PVL + 36 PVL 6 Moins de pathologies sous jacentes
plus de « furoncles » et de « gripes »
plus de sévérité, plus de décès
-  Identifier précocement
Décoloniser les porteurs
Eviter transmission pour prévenir de possibles épidémies graves