

CHANGEMENTS GLOBAUX ET ZONNOSES VIRALES

Pr. Laurent VARESI*

EA 7310 « Bioscope Corse-Méditerranée »
Laboratoire de virologie moléculaire
Université de Corse 20250 CORTE
*(*varesi@univ-corse.fr)*



FRES-INRA - Ajaccio 10 Avril 2014

Fin des années 70 :

Nombreuses Infections vaincues !

EX: Éradication de la variole (1979)

Baisse de la mortalité infectieuse



- ❖ Hygiène
- ❖ Accès aux soins
- ❖ Antibiotiques de plus en plus efficaces
- ❖ Méthodes de dépistage efficaces
- ❖ Programme élargi de vaccination

Fin des années 80: maladies infectieuses le retour !!

SIDA, Ebola, SRAS, infections nosocomiales, vache folle...

➔ **Maladies émergentes**

➔ **Maladies ré émergentes**

Définitions:

1. Émergent : qui apparaît se manifeste (devient visible)
de façon nouvelle ou inédite

- **Maladies récemment découvertes**

SIDA 1981, virus Hendra (1994), virus Nipah (1998)

- **Maladies connues mais avec une répartition géographique nouvelle**

West Nile aux USA, Chick à la Réunion, Bluetongue.....

- **Maladies touchant de nouvelles populations-hôtes.**

■ La grippe aviaire (H5N1 1997, H7N7 2003, H1N1 2009, H9N1 2010, H7N9 2013)

■ Le syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus (SRAS) 2002, 2013

Définitions:

2. Ré-émergent : qui s'est déjà manifesté qui a plus ou moins disparu et qui réapparaît

La tuberculose

La syphilis

La peste

Le cholera

Le paludisme

Dengue

La variole

Fièvre jaune

Ebola....

Etc.....

Remarques :

1. Les ME et RE sont avant tout des infections

2. Mais non exclusivement

Ex. : diabète dans les pays développés ; obésité en Europe USA...

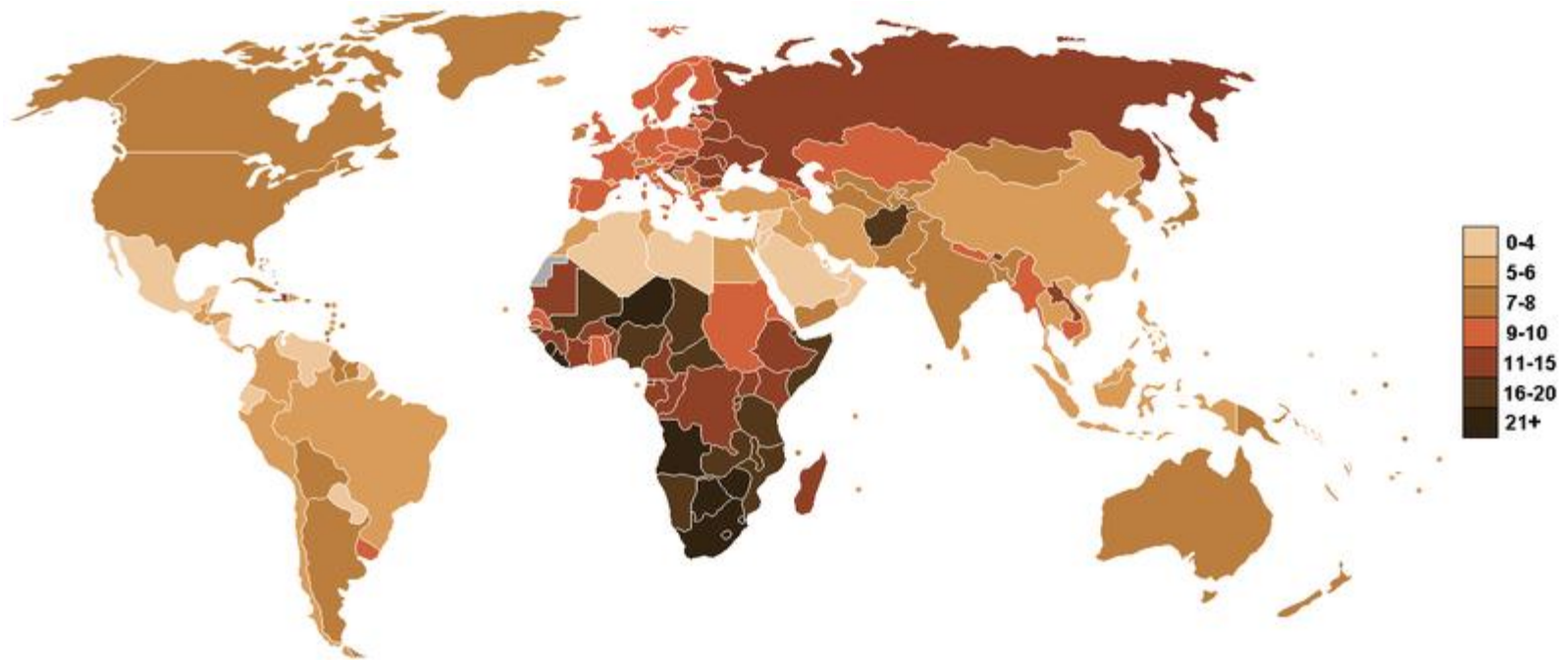
Celles pour qui on ne sait pas encore

- Crohn
- Athérosclérose
- Kawasaki
- Sarcoïdose
- SEP Y A DU BOULOT....

MORTALITE DUE AUX MALADIES INFECTIEUSES

Monde: 17 Millions de décès / an (30% des décès)

France 2010: <10% des décès



Actuellement ~1500 infections
humaines connues :

61% sont des zoonoses.

Maladies émergentes et
réémergentes: 75% de zoonoses

Définition:

Une **zoonose** est une infection (ou infestation) transmissible ***d'un animal vertébré*** à l'homme et ***vice versa (avec ou sans signes cliniques)***. Les zoonoses sont causées par divers agents biologiques, ***bactéries, virus, champignons, parasites, prions*** (OMS-UE).

TRANSMISSION DES ZONNOSES



Agent



réservoir



DIRECTE



hôte



Agent



réservoir



VECTEUR



hôte

Faune sauvage: réservoir majoritaire des zoonoses virales

ZOONOSES VIRALES

~600 zoonoses virales connues

~120 pathogènes pour les humains

Probablement plus....

Depuis 1980

Chaque année découverte d'un nouveau virus,
au moins!

Nouveaux Virus ?

- Ne surgissent pas du néant !
- Existent sous une forme différente le plus souvent chez l'animal, en attendant des circonstances favorables pour « infecter » l'homme.

ZOONOSES VIRALES HUMAINES

Virus	Genus, Family	Host	Disease
Australian bat lyssavirus	<u>Lyssavirus,</u>	Human, bats	Fatal encephalitis
Banna virus	<u>Seadornavirus,</u>	Human, cattle, pig, mosquitoes	Encephalitis
Barmah forest virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, marsupials, mosquitoes	Fever, joint pain
Bunyamwera virus	<u>Orthobunyavirus,</u>	Human, mosquitoes	Encephalitis
Bunyavirus La Crosse	<u>Orthobunyavirus,</u>	Human, deer, mosquitoes, tamias	Encephalitis
Bunyavirus snowshoe hare	<u>Orthobunyavirus,</u>	Human, rodents, mosquitoes	Encephalitis
Cercopithecine herpesvirus	<u>Lymphocryptovirus,</u>	Human, monkeys	Encephalitis
Chandipura virus	<u>Vesiculovirus,</u>	Human, sandflies	Encephalitis
Chikungunya virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, monkeys, mosquitoes	Fever, joint pain
Cowpox virus	<u>Orthopoxvirus,</u>	Human, mammals	None
Crimean-Congo hemorrhagic fever virus	<u>Nairovirus,</u>	Human, vertebrates, ticks	Hemorrhagic fever
Dengue virus	<u>Flavivirus,</u>	Human, mosquitoes	Hemorrhagic fever
Dhori virus	<u>Thogotovirus,</u>	Human, ticks	Fever, encephalitis
Dugbe virus	<u>Nairovirus,</u>	Human, ticks	Thrombocytopaenia
Duvenhage virus	<u>Lyssavirus,</u>	Human, mammals	Fatal encephalitis
Eastern equine encephalitis virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, birds, mosquitoes	Encephalitis
Ebolavirus	<u>Ebolavirus,</u>	Human, monkeys, bats	Hemorrhagic fever
Encephalomyocarditis virus	<u>Cardiovirus,</u>	Human, mouse, rat, pig	Encephalitis
European bat lyssavirus	<u>Lyssavirus,</u>	Human, bats	Fatal encephalitis
Hantaan virus	<u>Hantavirus,</u>	Human, rodents	Renal or respiratory syndrome
Hendra virus	<u>Henipavirus,</u>	Human, horse, bats	Encephalitis
Hepatitis E virus	<u>Hepevirus,</u>	Human, pig, monkeys, rodents, chicken	Hepatitis
Horsepox virus	<u>Orthopoxvirus,</u>	Human, horses	None
Influenza A virus	<u>Influenzavirus A,</u>	Human, birds, pigs	Flu
Isfahan virus	<u>Vesiculovirus,</u>	Human, sandflies, gerbils	Undocumented, encephalitis?

ZOONOSES VIRALES HUMAINES (suite)

Japanese encephalitis virus	<u>Flavivirus</u> ,	Human, horses, birds, mosquitoes	Encephalitis
Junin arenavirus	<u>Arenavirus</u> ,	Human, rodents	Hemorrhagic fever
Langat virus	<u>Flavivirus</u> ,	Human, ticks	Encephalitis
Lassa virus	<u>Arenavirus</u> ,	Human, rats	Hemorrhagic fever
Louping ill virus	<u>Flavivirus</u> ,	Human, mammals, ticks	Encephalitis
Lymphocytic choriomeningitis virus	<u>Arenavirus</u> ,	Human, rodents	Encephalitis
Machupo virus	<u>Arenavirus</u> ,	Human, monkeys, mouse	Encephalitis
Mayaro virus	<u>Alphavirus</u> ,	Human, mosquitoes	Fever, joint pain
MERS coronavirus	<u>Betacoronavirus</u> ,	Human, Tomb bat	Respiratory
Mengo encephalomyocarditis virus	<u>Cardiovirus</u> ,	Human, mouse, rabbit	Encephalitis
Mokola virus	<u>Lyssavirus</u> ,	Human, rodents, cat, dog shrew	Encephalitis
Monkeypox virus	<u>Orthopoxvirus</u> ,	Human, mouse, prairie dog	Skin lesions
Murray valley encephalitis virus	<u>Flavivirus</u> ,	Human, mosquitoes	Encephalitis
New York virus	<u>Hantavirus</u> ,	Human, mouse	Hemorrhagic fever
Nipah virus	<u>Henipavirus</u> ,	Human, bats	Encephalitis
O'nyong-nyong virus	<u>Alphavirus</u> ,	Human, mosquitoes	Fever, joint pain
Orf virus	<u>Parapoxvirus</u> ,	Human, mammals	Skin lesions
Oropouche virus	<u>Orthobunyavirus</u> ,	Human, wild animals(sloths)	Fever, joint pain
Pichinde virus	<u>Arenavirus</u> ,	Human, rat, guinea pig	Hemorrhagic fever
Punta toro phlebovirus	<u>Phlebovirus</u> ,	Human, sandflies	Hemorrhagic fever
Puumala virus	<u>Hantavirus</u> ,	Human, bank vole	Hemorrhagic fever
Rabies virus	<u>Lyssavirus</u> ,	Human, mammals	Fatal encephalitis
Yaba monkey tumor virus	<u>Orthopoxvirus</u> ,	Human, monkeys	None
Yaba-like disease virus	<u>Orthopoxvirus</u> ,	Human, monkeys	None
Yellow fever virus	<u>Flavivirus</u> ,	Human, monkeys, mosquitoes	Hemorrhagic fever

ZOONOSES VIRALES HUMAINES(suite)

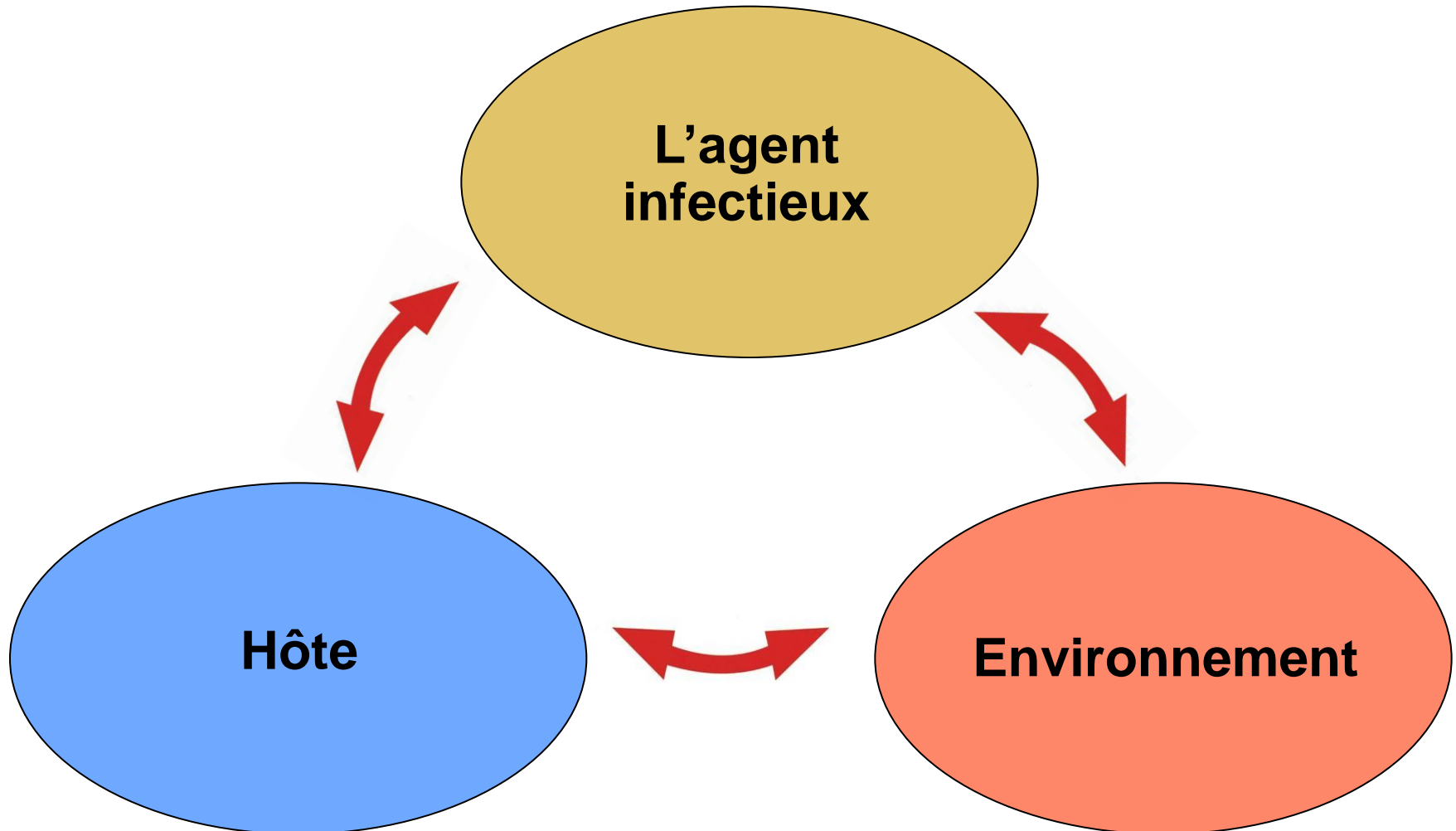
Kunjin virus	<u>Flavivirus,</u>	Human, horses, birds, mosquitoes	Encephalitis
Lagos bat virus	<u>Lyssavirus,</u>	Human, mammals	Fatal encephalitis
Lake Victoria marburgvirus	<u>Marburgvirus,</u>	Human, monkeys, bats	Hemorrhagic fever
Rift valley fever virus	<u>Phlebovirus,</u>	Human, mammals, mosquitoes, sandflies	Hemorrhagic fever
Ross river virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, mosquitoes, marsupials	Fever, joint pain
Sagiyama virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, horse, pig, mosquitoes	Fever, joint pain
Sandfly fever sicilian virus	<u>Phlebovirus,</u>	Human, sandflies	Hemorrhagic fever
Semliki forest virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, birds, hedgehog, mosquitoes	Fever, joint pain
Seoul virus	<u>Hantavirus,</u>	Human, rats	Hemorrhagic fever
Simian foamy virus	<u>Spumavirus,</u>	Human, monkeys	None
Simian virus 5	<u>Rubulavirus,</u>	Human, dog	Undocumented
Sindbis virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, birds, mosquitoes	Fever, joint pain
St. louis encephalitis virus	<u>Flavivirus,</u>	Human, birds, mosquitoes	Encephalitis
Tick-borne powassan virus	<u>Flavivirus,</u>	Human, ticks	Encephalitis
Toscana virus	<u>Phlebovirus,</u>	Human, mosquitoes	Hemorrhagic fever
Uukuniemi virus	<u>Phlebovirus,</u>	Human, ticks	Hemorrhagic fever
Venezuelan equine encephalitis virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, rodents, mosquitoes	Fever, joint pain
Vesicular stomatitis virus	<u>Vesiculovirus,</u>	Human, cattle, horse, pig, flies	Encephalitis
Western equine encephalitis virus	<u>Alphavirus,</u>	Human, vertebrates, mosquitoes	Fever, joint pain
West Nile virus	<u>Flavivirus,</u>	Human, birds, ticks, mosquitoes	Hemorrhagic fever

ET PLUS.....

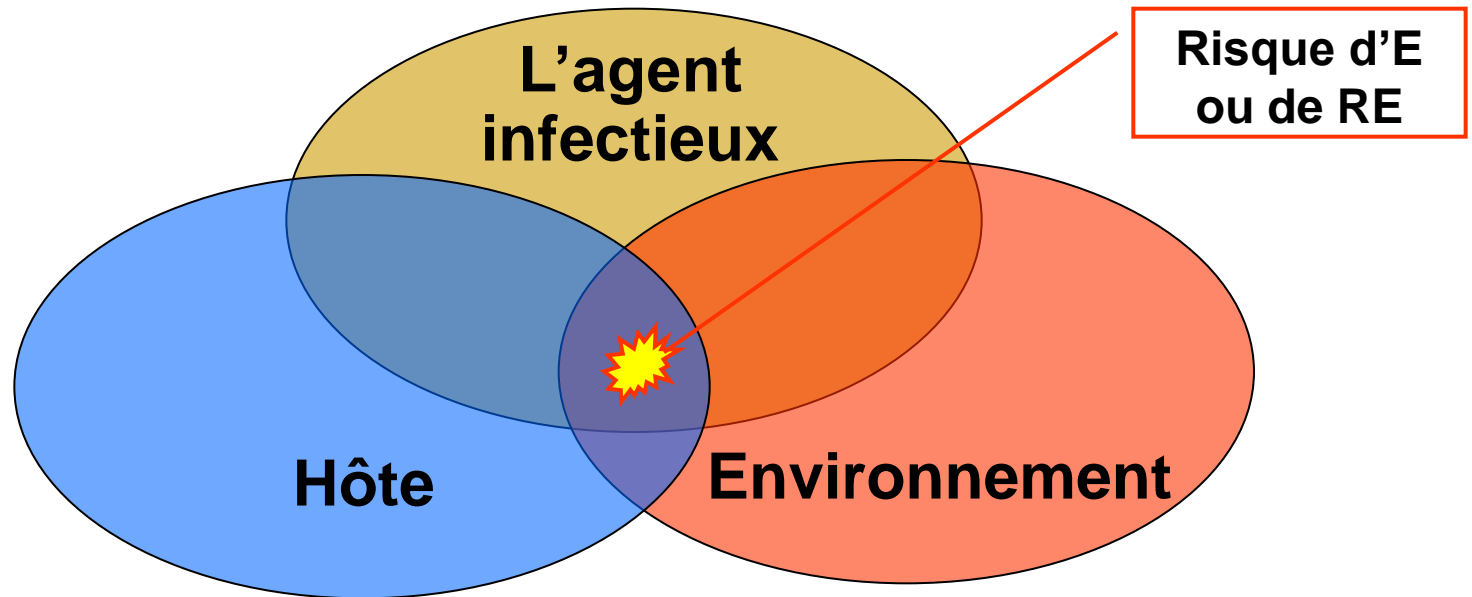
QUELQUES ZONNOSES VIRALES CHEZ NOUS OU PRES DE CHEZ NOUS

VIRUS	FAMILLE	HOTES	SYMPTOMES
Rabies virus	Lyssavirus	Human, mammals	Fatal encephalitis
Henta virus	Bunyavirus	Human, rodents	Hemorrhagic fever
Hepatitis E virus	Hepevirus	Human, pig, monkeys, rodents, chicken	Hepatitis
Influenza A virus	Influenzavirus A	Human, birds, pigs	Flu
MERS coronavirus	Betacoronavirus	Human, Tomb bat	Respiratory
West Nile virus	Flavivirus	Human, birds, ticks, mosquitoes	Hemorrhagic fever
Chikungunya virus	Alphavirus	Human, monkeys, mosquitoes	Fever, joint pain
<i>Dengue virus</i>	Flavivirus	<i>Human, mosquitoes</i>	<i>Hemorrhagic fever</i>
<i>Toscana virus</i>	Phlebovirus	<i>Human, mosquitoes</i>	<i>Hemorrhagic fever</i>

EMERGENCE, REEMERGENCE: LES CAUSES



EMERGENCE, REEMERGENCE: LES CAUSES



L'HÔTE

- Pauvreté et malnutrition
- Guerres, réfugiés et déplacés



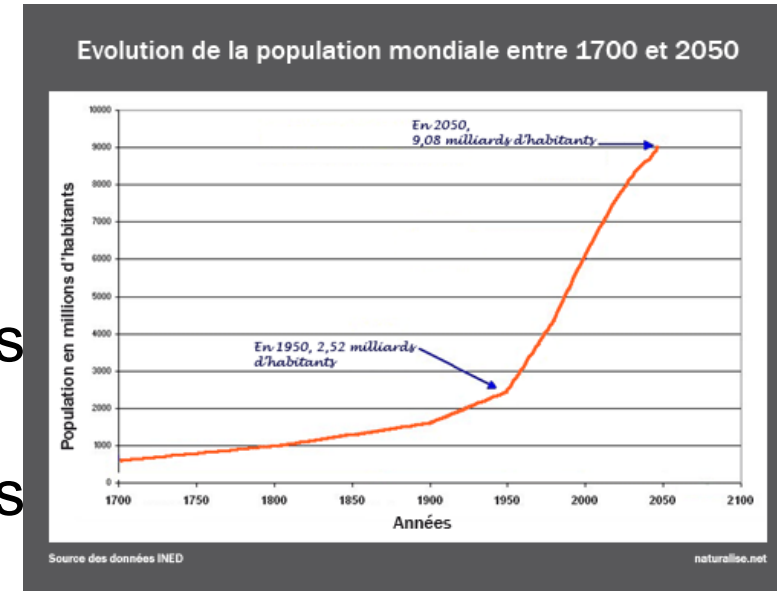
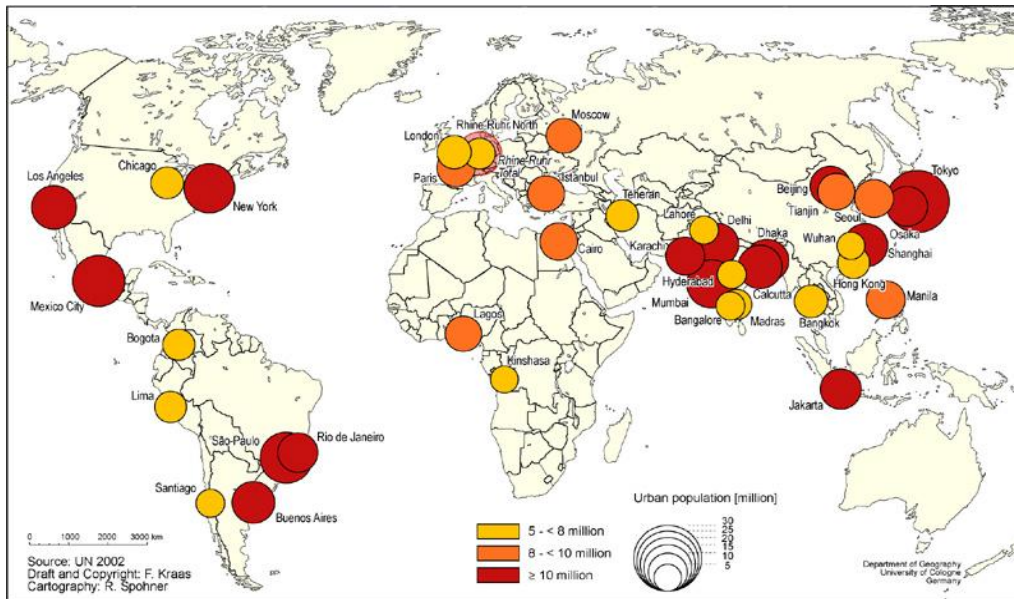
L'HÔTE

Expansion démographique

En 1900: 1.6 milliards 15% d'urbains

En 2014: 7.2 milliards 60% d'urbains

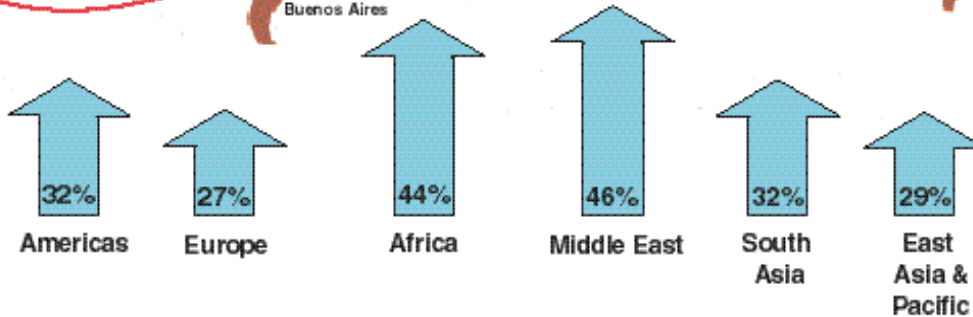
Mégapoles



Voyages

Frequent flyers

Most popular air routes between continents, 1997



Percentage increase in international arrivals, 1993 to 1997

Transmission inter-humaine et dissémination

L'HÔTE

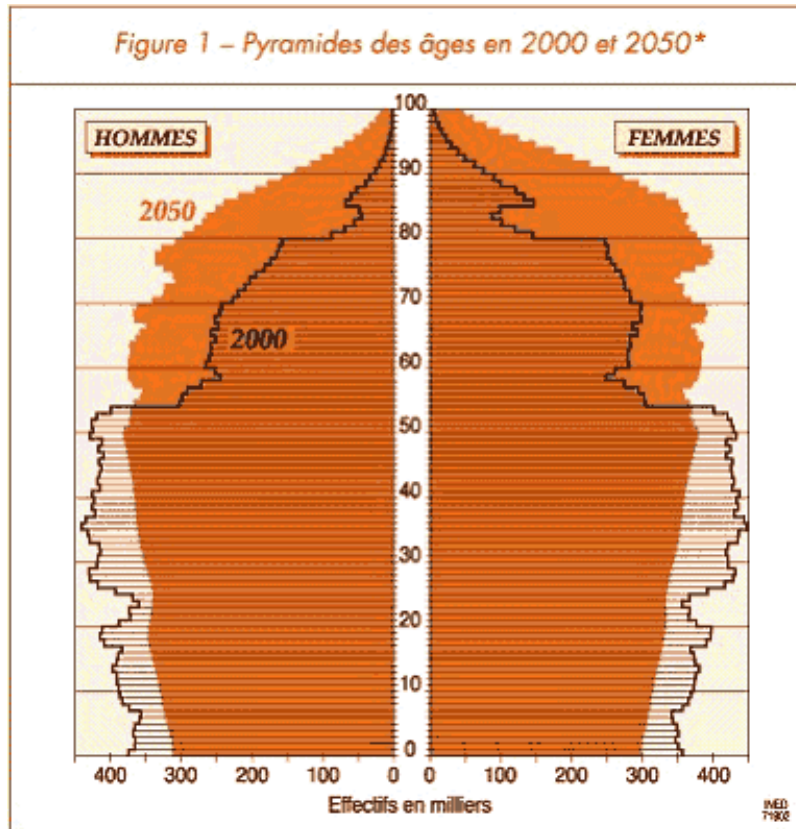
Vieillesse de la population:

diminution des défenses immunitaires

Structure génétique de l'hôte:

Polymorphismes génétiques protecteurs ou prédisposants

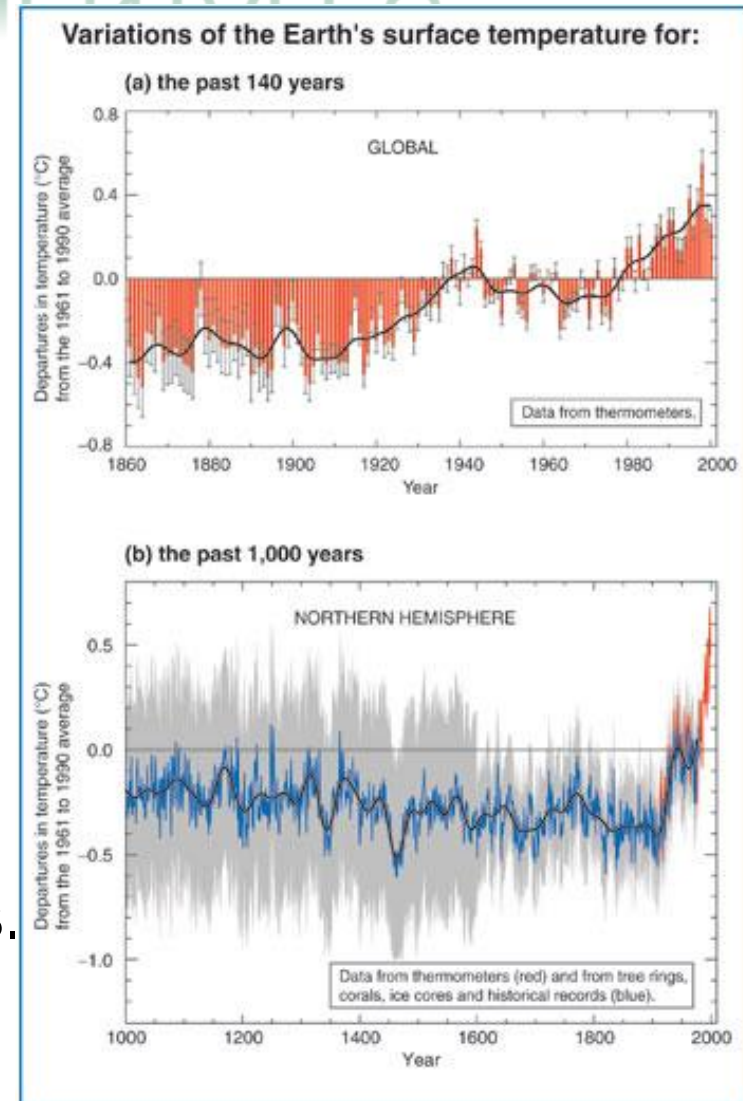
Figure 1 – Pyramides des âges en 2000 et 2050*



```
CCGG - - - - AGGAGAAAACAACCGGGATTCC
CAGG - - - - AGGAGACACCAACAGGGATTCC
GAGG - - - - AACAGCAAGCAACCTCGATTCC
GAGG - - - - AAAAGAAAACAACCGTGATTCT
GAGG - - - - AAAAGAAAACAACCGTGATTCT
GAGG - - - - AAAAGAAATCAATCGAGATTCC
GAGG - - - - AAAAGAAATCAATACAGATTCT
AAGG - - - - AAGAAAAAATAACAATGATTTC
GAGG - - - - AAAAGAAACCAACTAGGATTCC
CACGGCAACAATAAAAACTAACCAGGATTCC
CAGG - TAACAATAGAAACTAACCAGG-TTCC
CAGG - TAATAATAGAAACTAACCAGGATTCC
CAGC - TT - - AATAGAAACNAACCAGGATTTC
```

CAUSES ENVIRONNEMENTALES.

- ❑ Réchauffement climatique.
- ❑ Globalisation des conduites alimentaires.
- ❑ Augmentation des échanges commerciaux.
- ❑ Modifications socio-économiques.



CAUSES ENVIRONNEMENTALES.

Modification de l'environnement

- Agriculture
- Modifications des eaux de surface.
- Déforestation
- Techniques d'élevage



L'AGENT INFECTIEUX

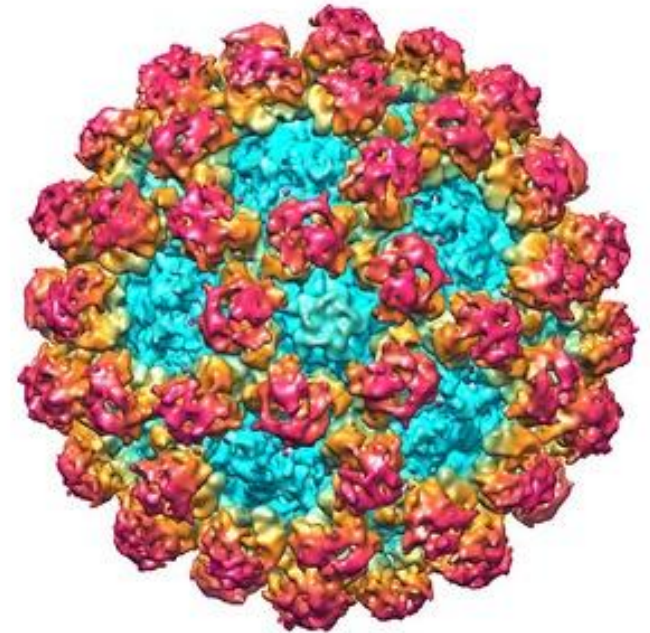
ZOONOSES VIRALES:

QUELQUES EXEMPLES

Points communs des zoonoses virales

Virus à ARN:

- ARN réplique pas de fonction « proof reading »
- Taux de mutation élevé
1000x/virus à ADN



L'AGENT INFECTIEUX

Apparition de variants

mutations

Résistance aux agents anti-infectieux.
Transgression de la barrière d'espèce.
Échec de vaccination.

recombinaisons

Avec un agent infectieux animal.
Par exemple le virus de la grippe humaine avec celui de la grippe porcine ou aviaire

virulence plus importante

INFLUENZA A

Virus à ARN <0

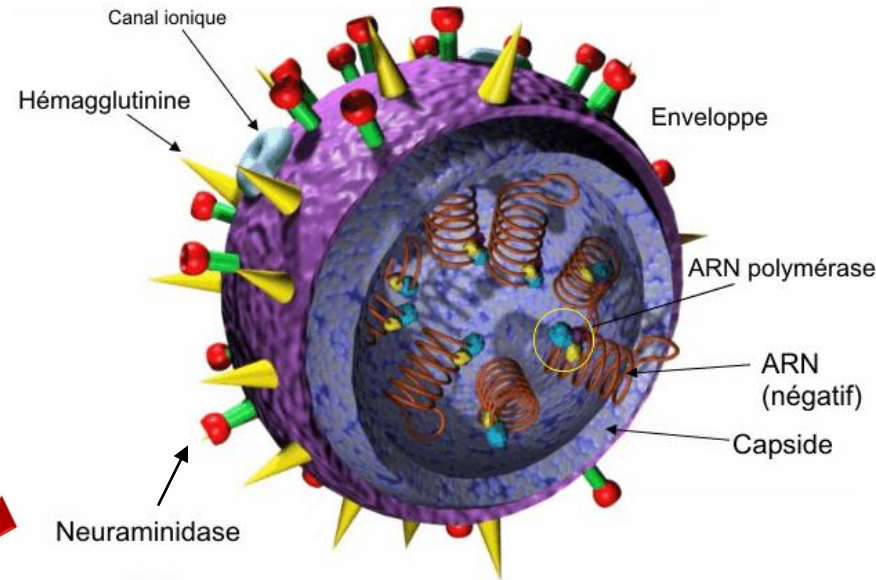
Protéines de l'enveloppe

Hémagglutinine

(protéine HA) : permet au virus de se fixer à son récepteur cellulaire

Neuraminidase

(protéine NA) : permet au virus de se détacher de la cellule infectée lorsqu'il la quitte par exocytose. Empêche aussi les virus de s'agglutiner entre eux.



Evolution de 254 séquences d'hémagglutinine A(H3N2) collectés de 1985 à 1996 (hémisphère Nord): Glissement antigénique

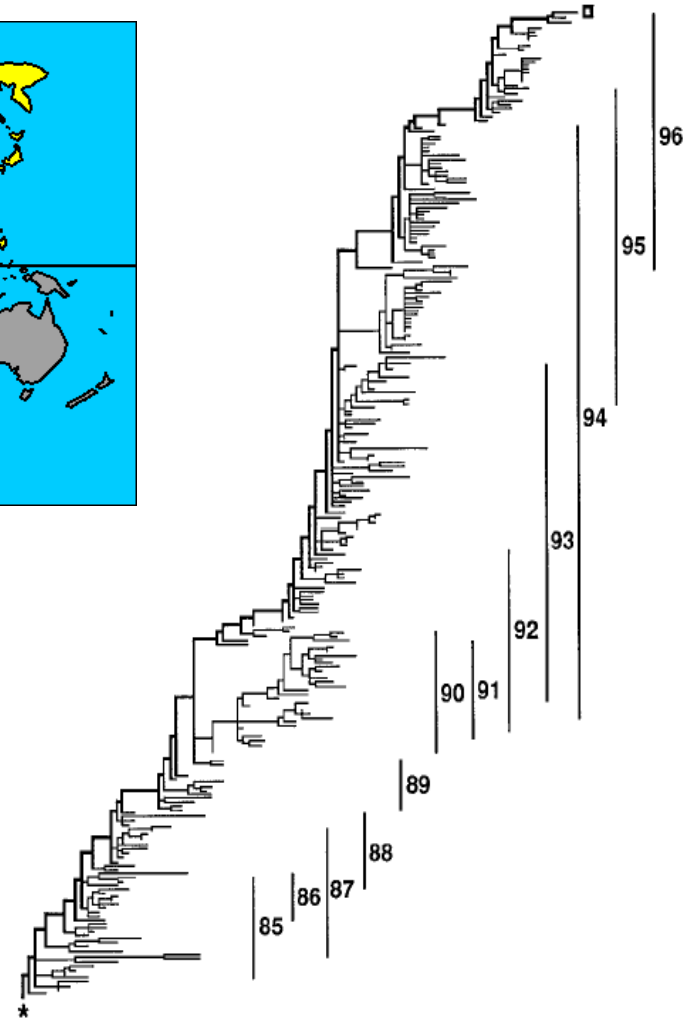
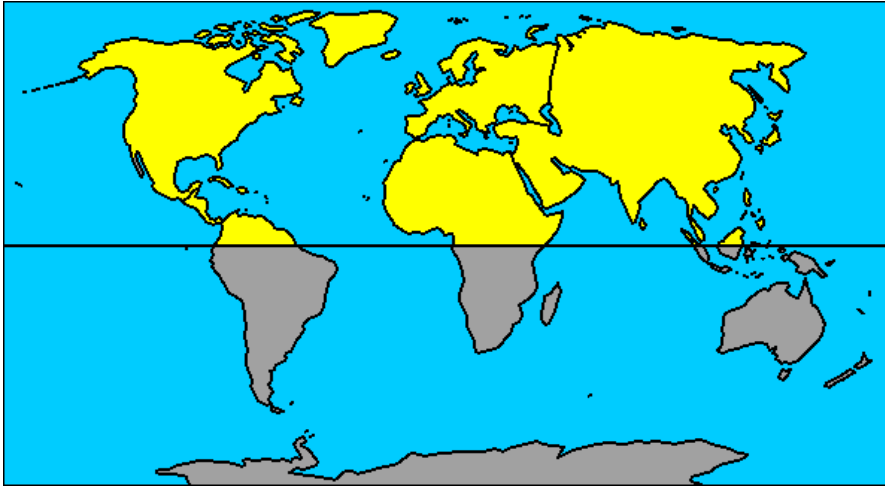
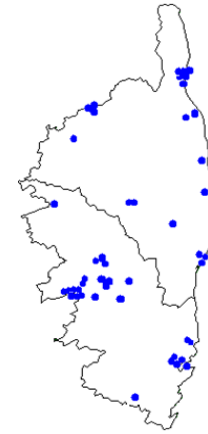
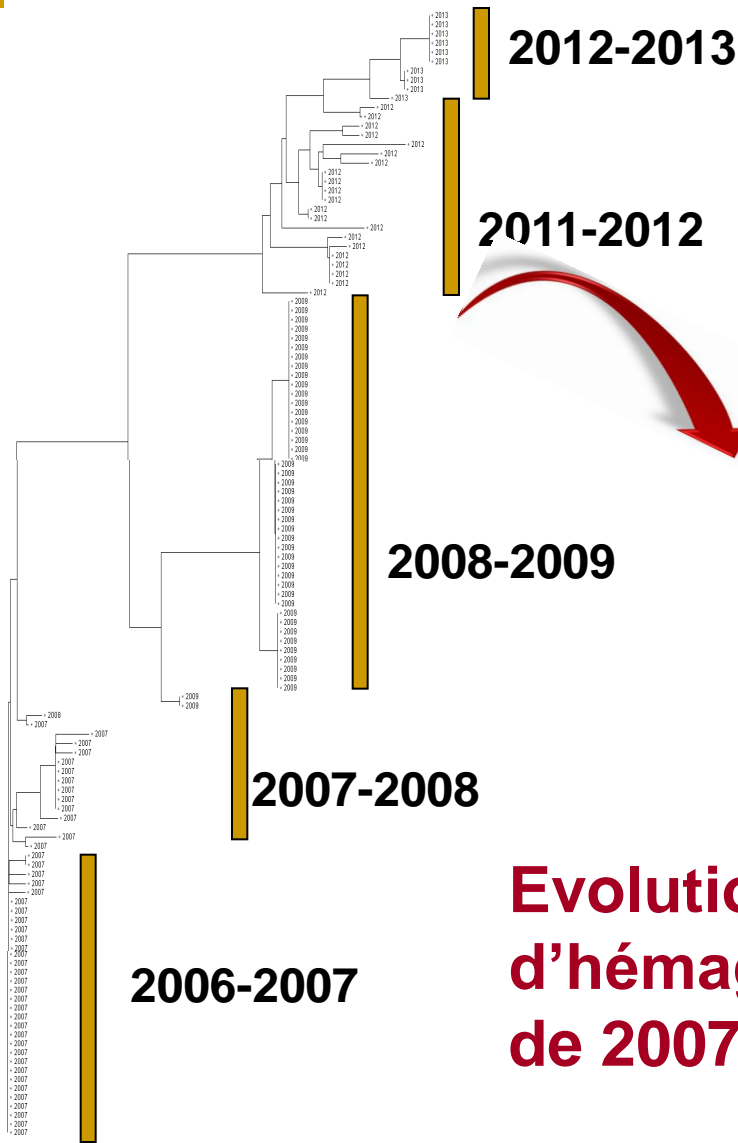


FIG. 1. Overall structure of the most parsimonious trees. The thick line running from the lower left (p 5 root) to the upper right (open square) is called the trunk and represents the successful H3N2 lineage. The vertical lines indicate the range of isolates from the flu years (October 1 to September 30).

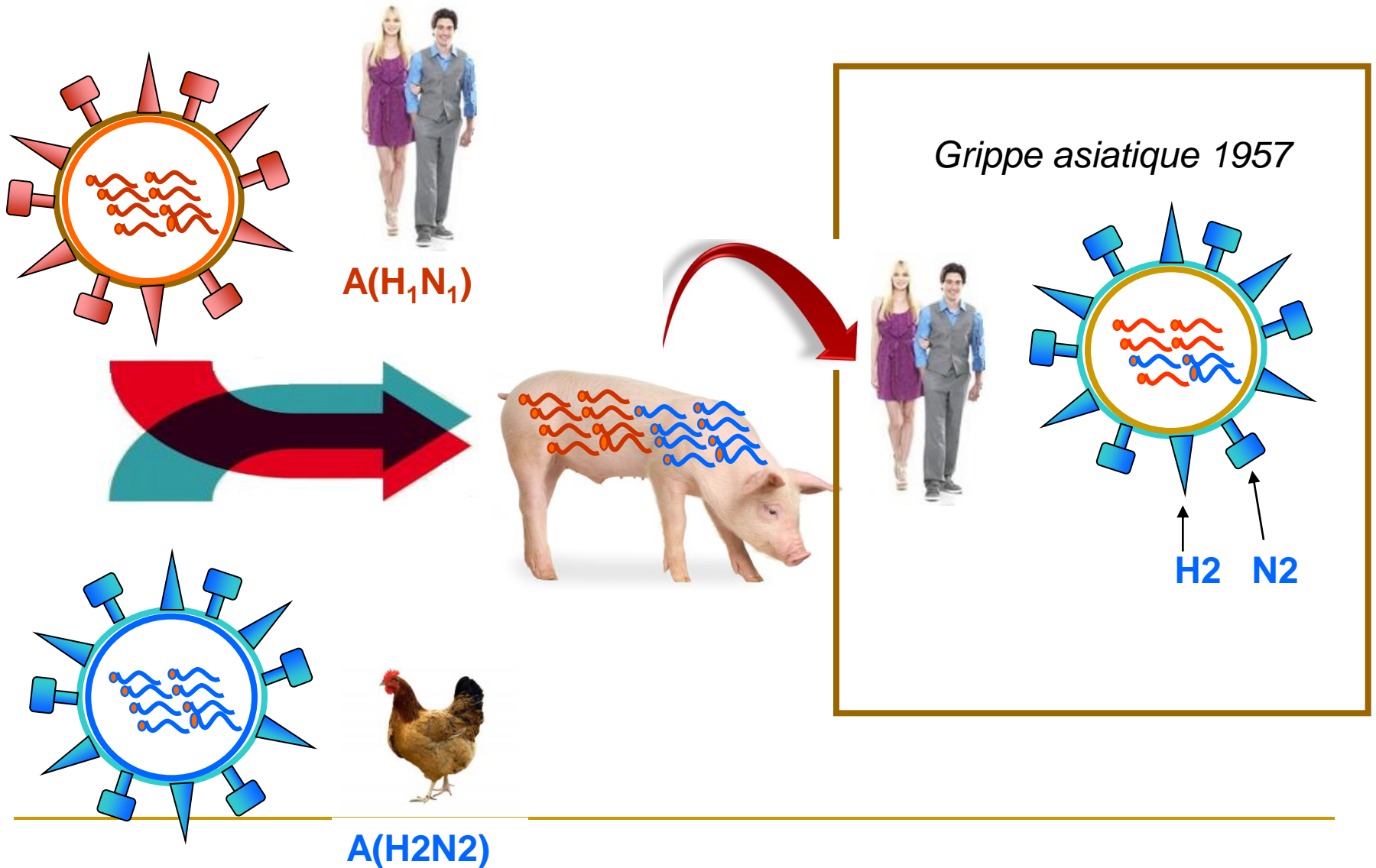


2009-2011: A(H3N2) rares; A(H1N1pdm)

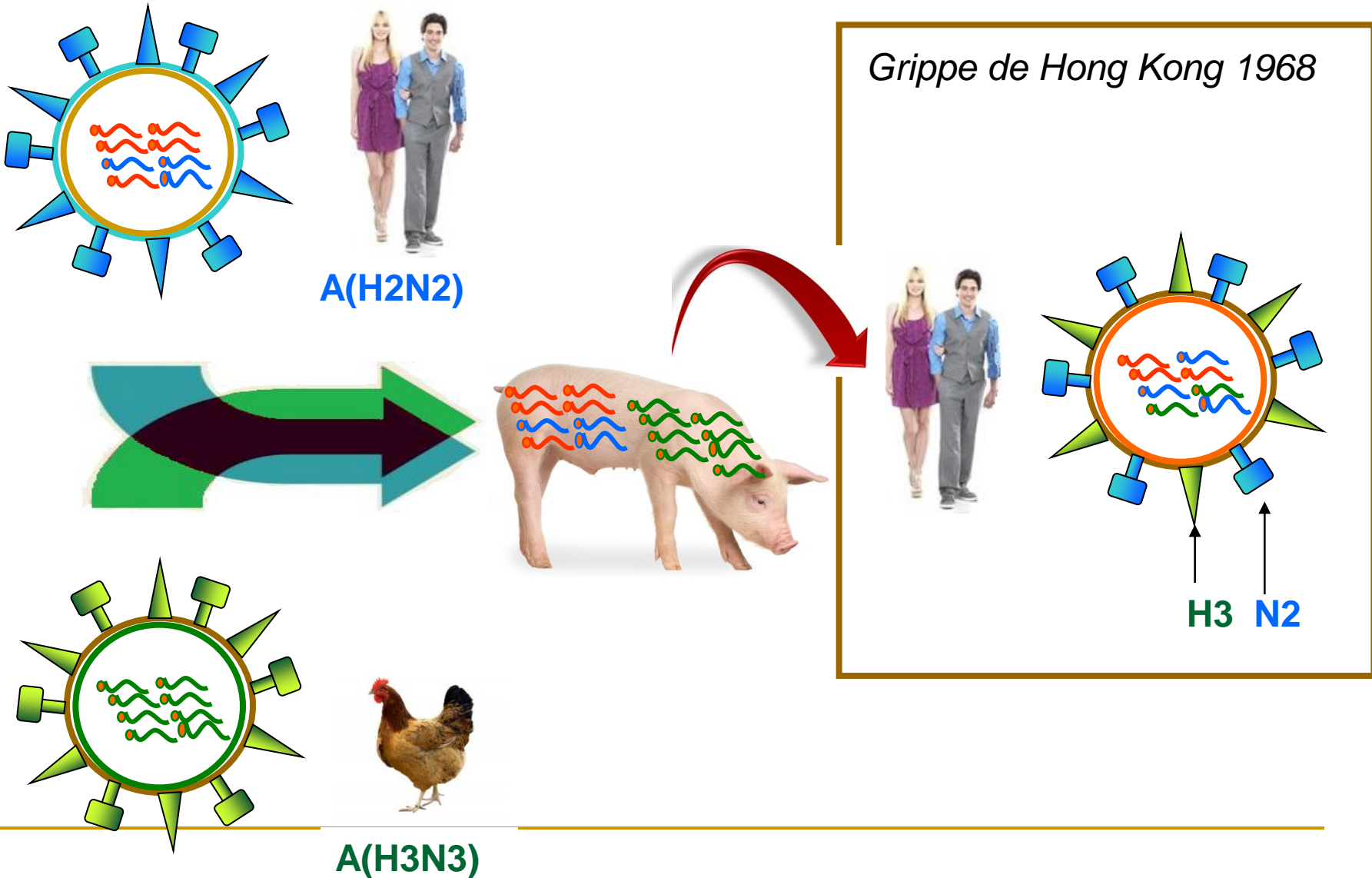
**Evolution de 114 séquences
d'hémagglutinine A(H3N2) collectées
de 2007 à 2013 en Corse:**

Glissement antigénique

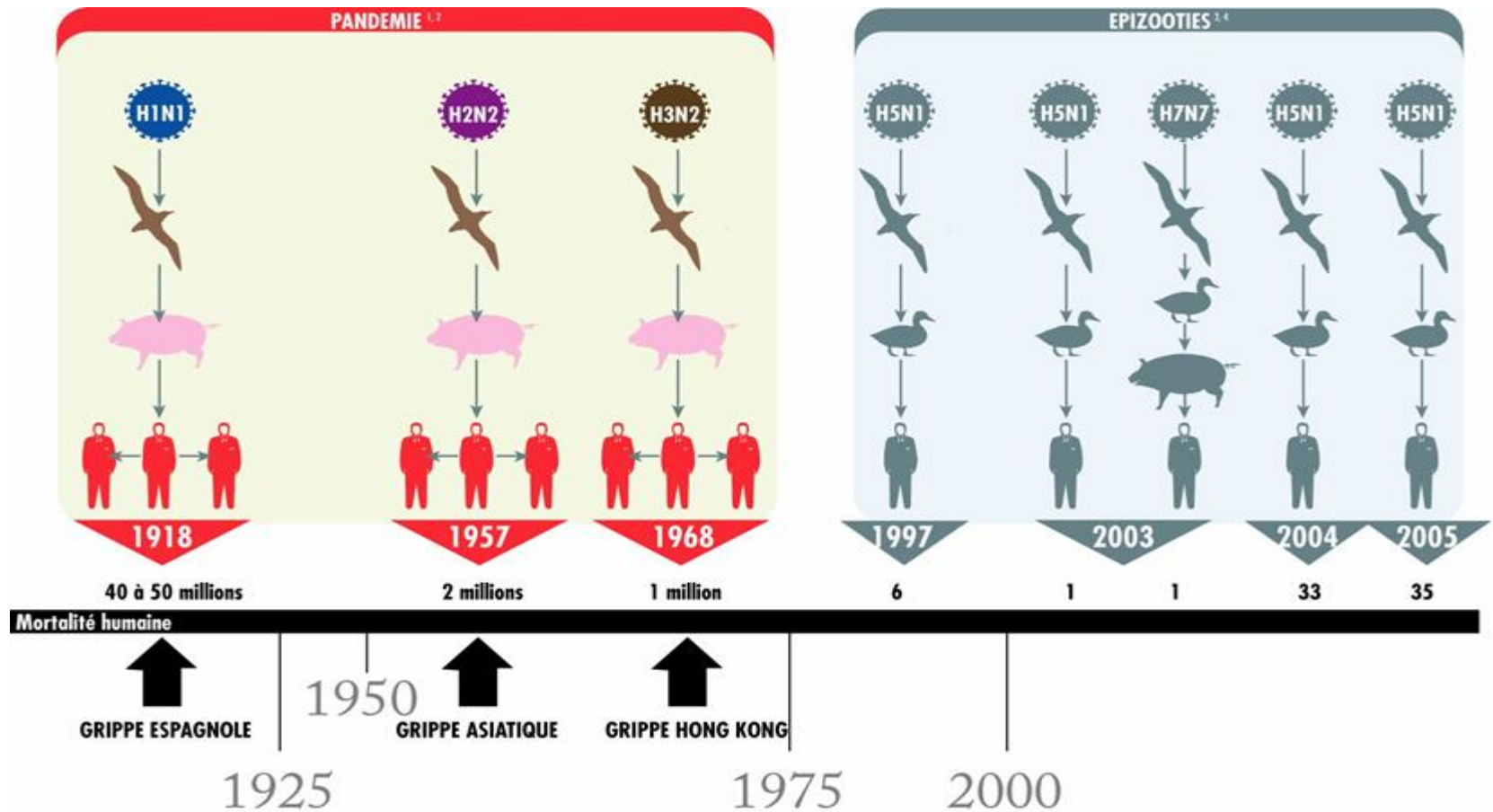
1957 Mécanisme de l'émergence de la grippe asiatique: Cassure antigénique



1968 Mécanisme de l'émergence de la grippe de Hong Kong: Cassure antigénique



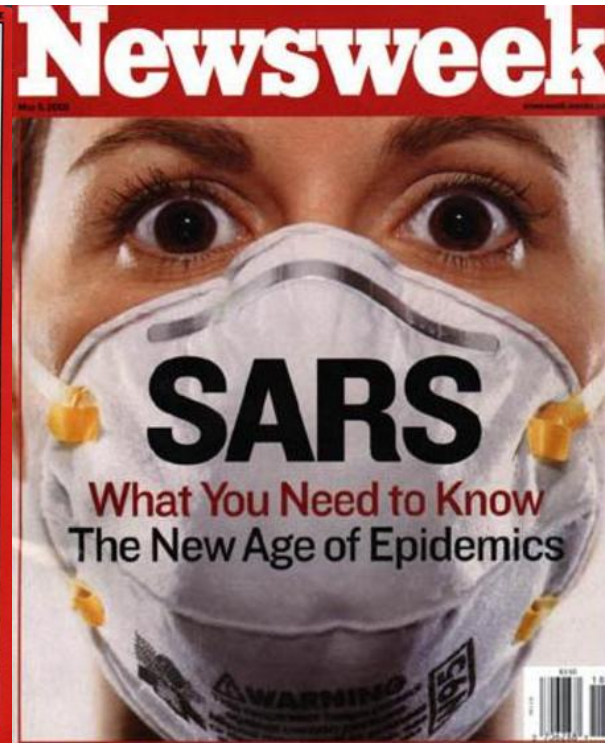
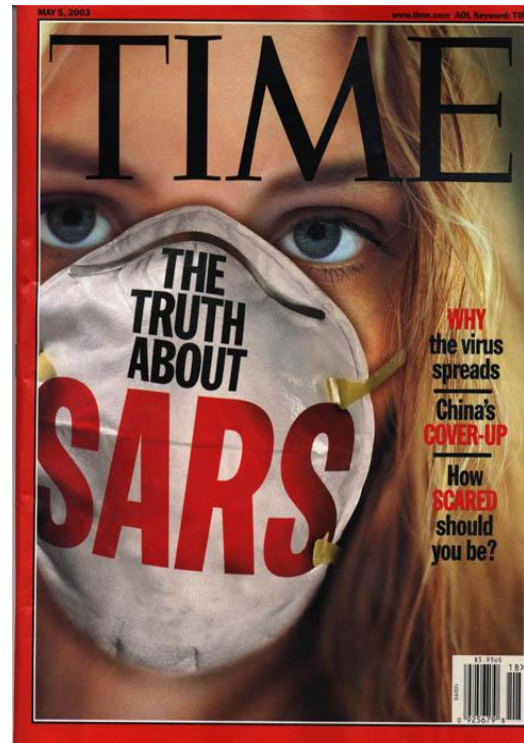
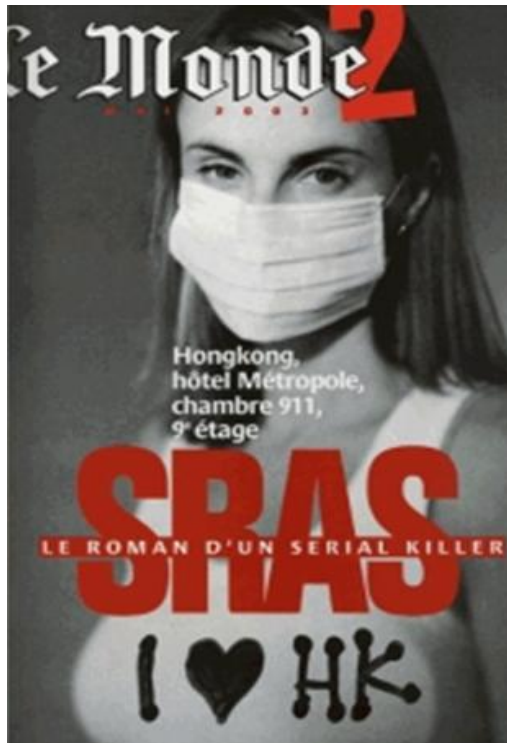
Les pandémies font partie de l'histoire naturelle de la grippe



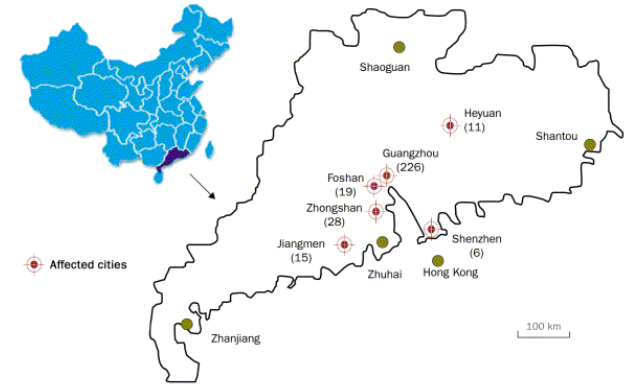
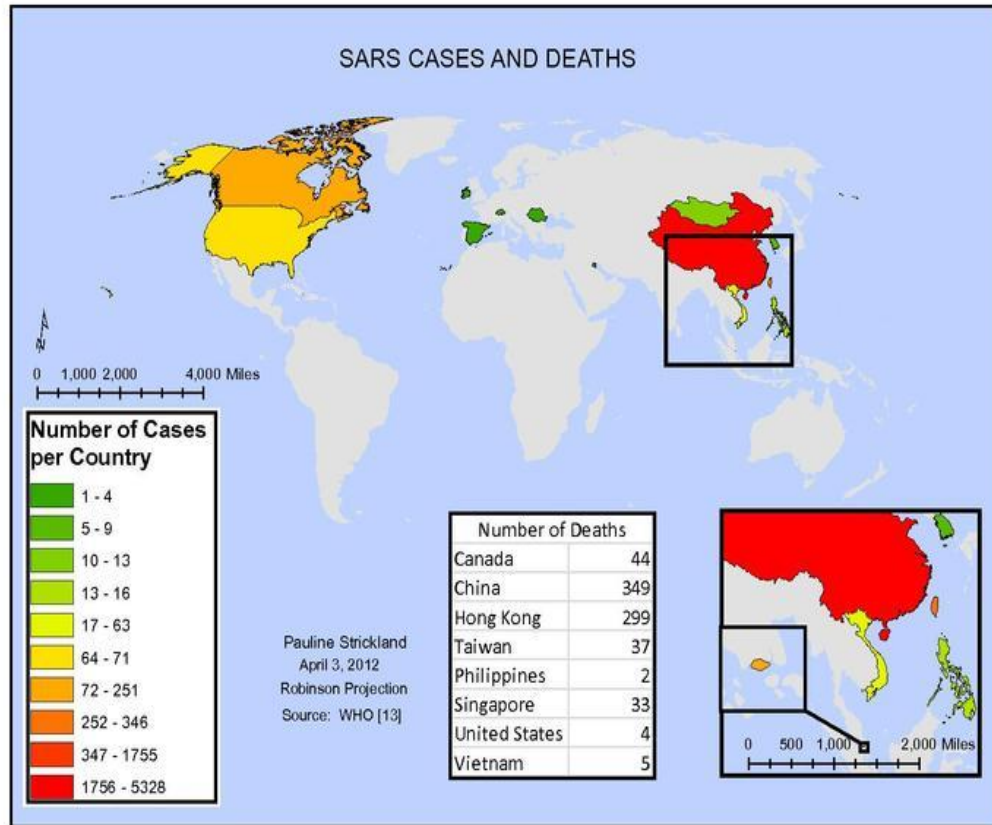
Et aussi: H1N1pdm 2009, H7N9 2013

SRAS

Syndrome Respiratoire Aigu Sévère



Province de Canton, Chine Novembre 2002 – Mai 2003



- syndromes respiratoires
- quelques centaines de patients
- hiver
- taux de mortalité élevé malgré les antibiotiques

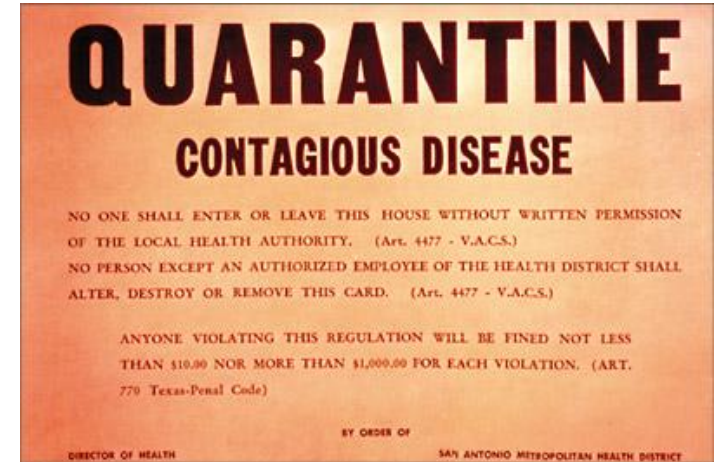
Agent inconnu
→ grippe aviaire?

Diffusion planétaire rapide...

Début MARS 2003

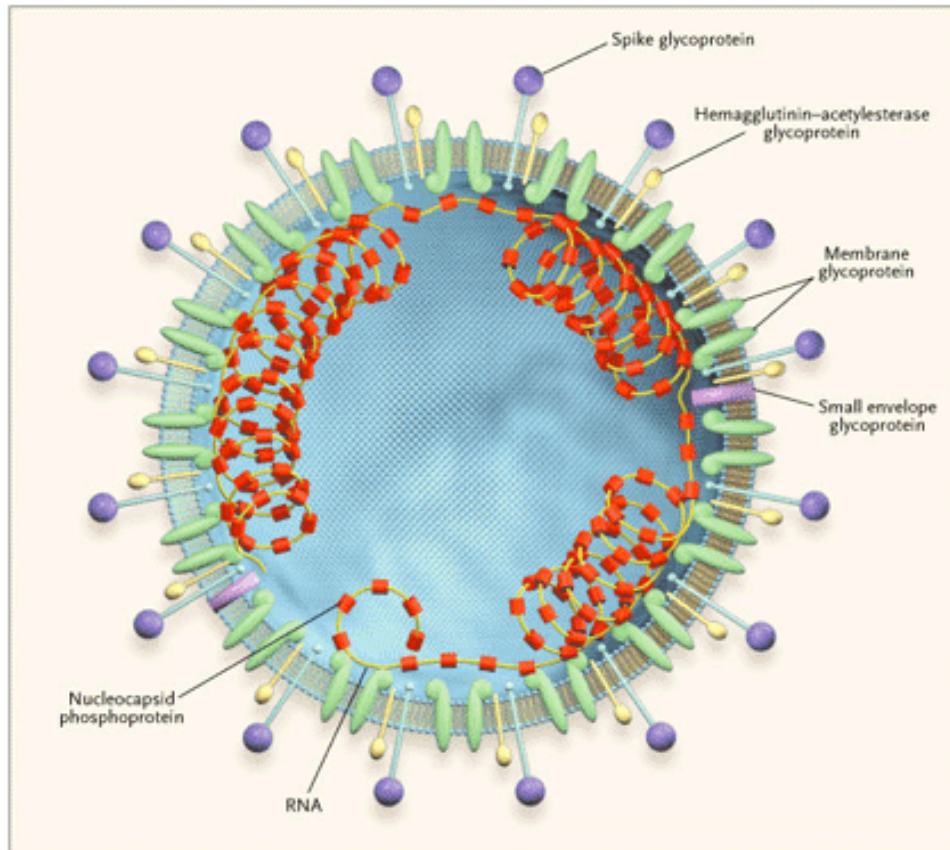
Alerte globale lancée par l'OMS

- Isolement et quarantaine
- Restriction des transport aériens

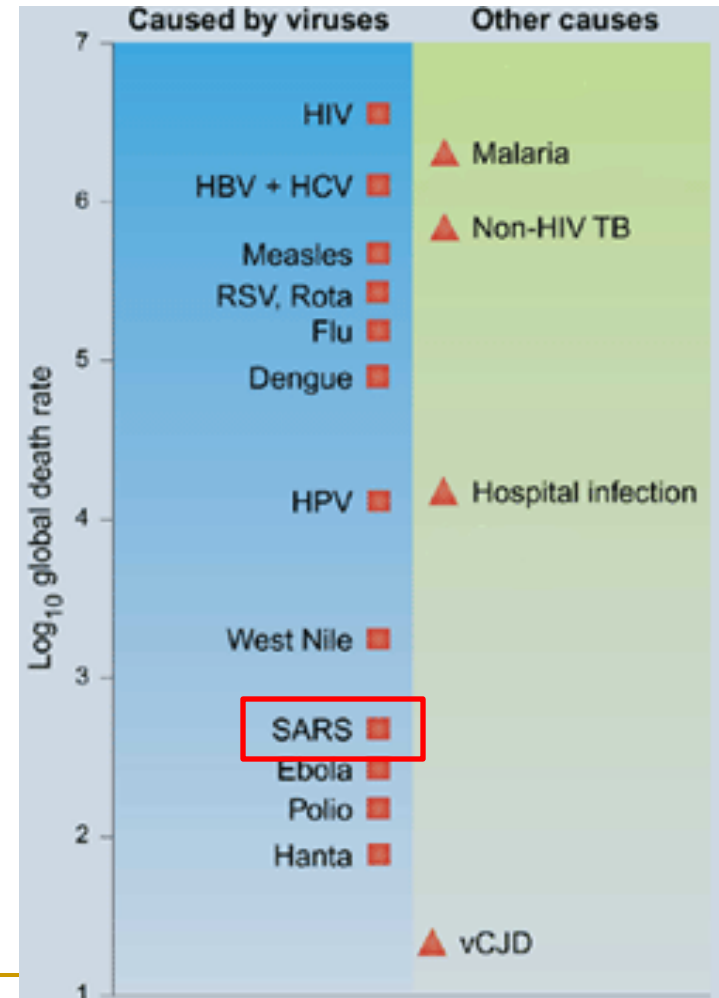


16 Avril 2003: Identification de l'agent: coronavirus (virus à ARN>0) – SARS-CoV

SARS-CoV



Holmes, NEJM, 2003



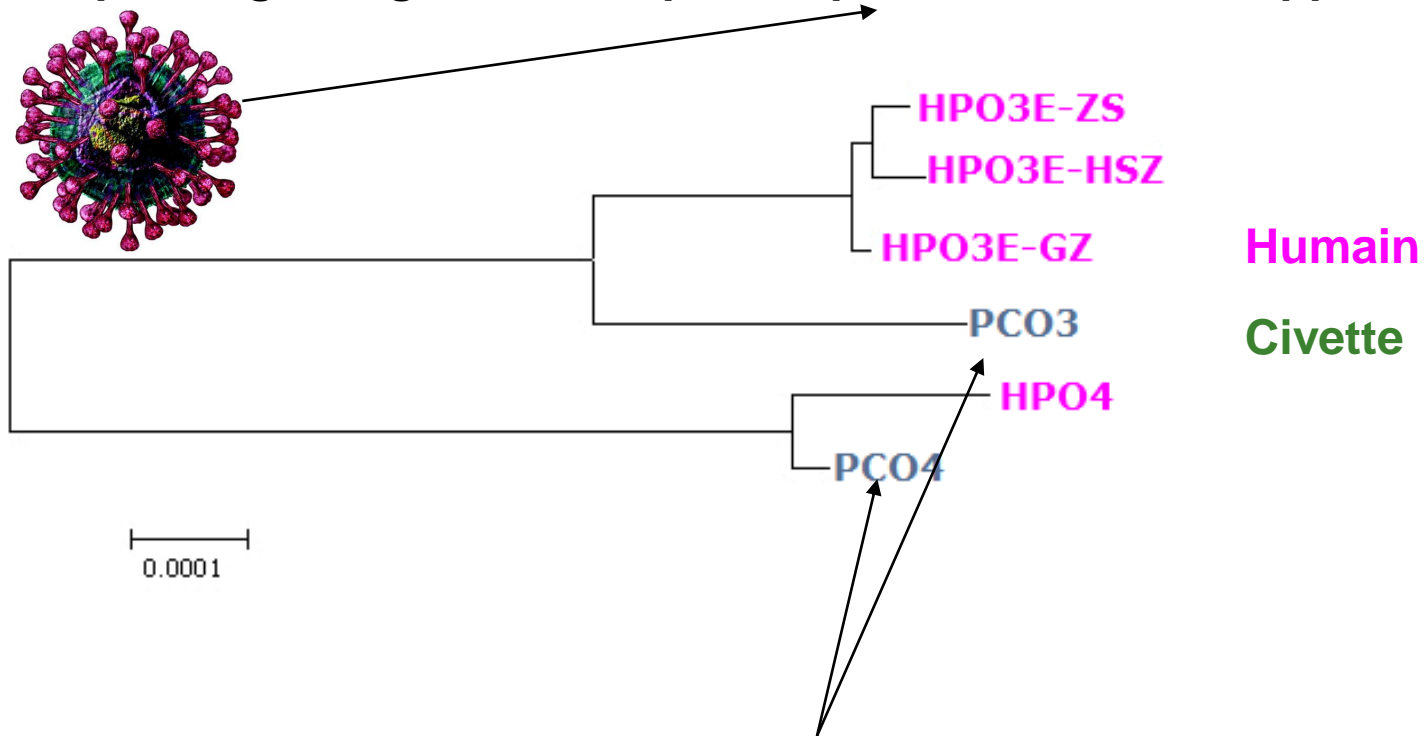
Weiss RA, Nature Medicine, 2004

La civette palmiste masquée: hôte intermédiaire ou réservoir animal?



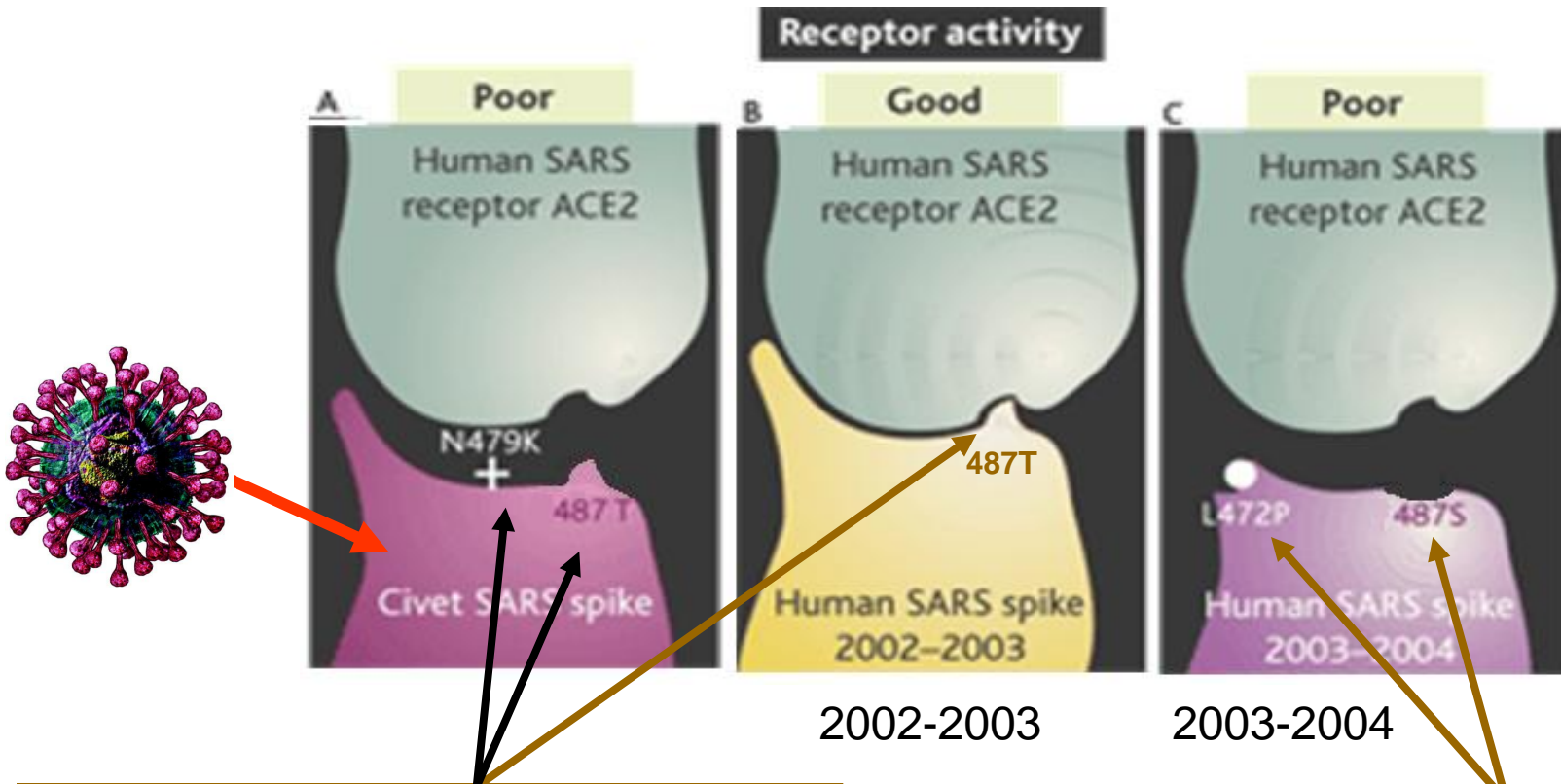
Etude phylogénétique comparant les souches virales humaines et animales

Séquençage du gène de la spicule: protéine de l'enveloppe.



**Même virus chez les civettes et chez l'homme
la civette est un hôte intermédiaire
Chauve souris=réservoir**

Adaptation du virus au récepteur humain ACE2 (cellules épithéliales système respiratoire, cœur et rein)



Deux changements d'acides aminés
Ont permis l'adaptation du virus de civette
au récepteur ACE2 de l'homme

Mutations diminuant la
reconnaissance à ACE2
de l'homme

LEÇONS DU SRAS

- A démontré la vulnérabilité de nos sociétés confrontées à de nouveaux agents infectieux:
 - 774 morts « seulement »
 - hôpitaux paralysés
 - impact socio-économique considérable avec isolements, quarantaines, restrictions des déplacements
- Coût global du SRAS estimé à 25 milliards d'euros

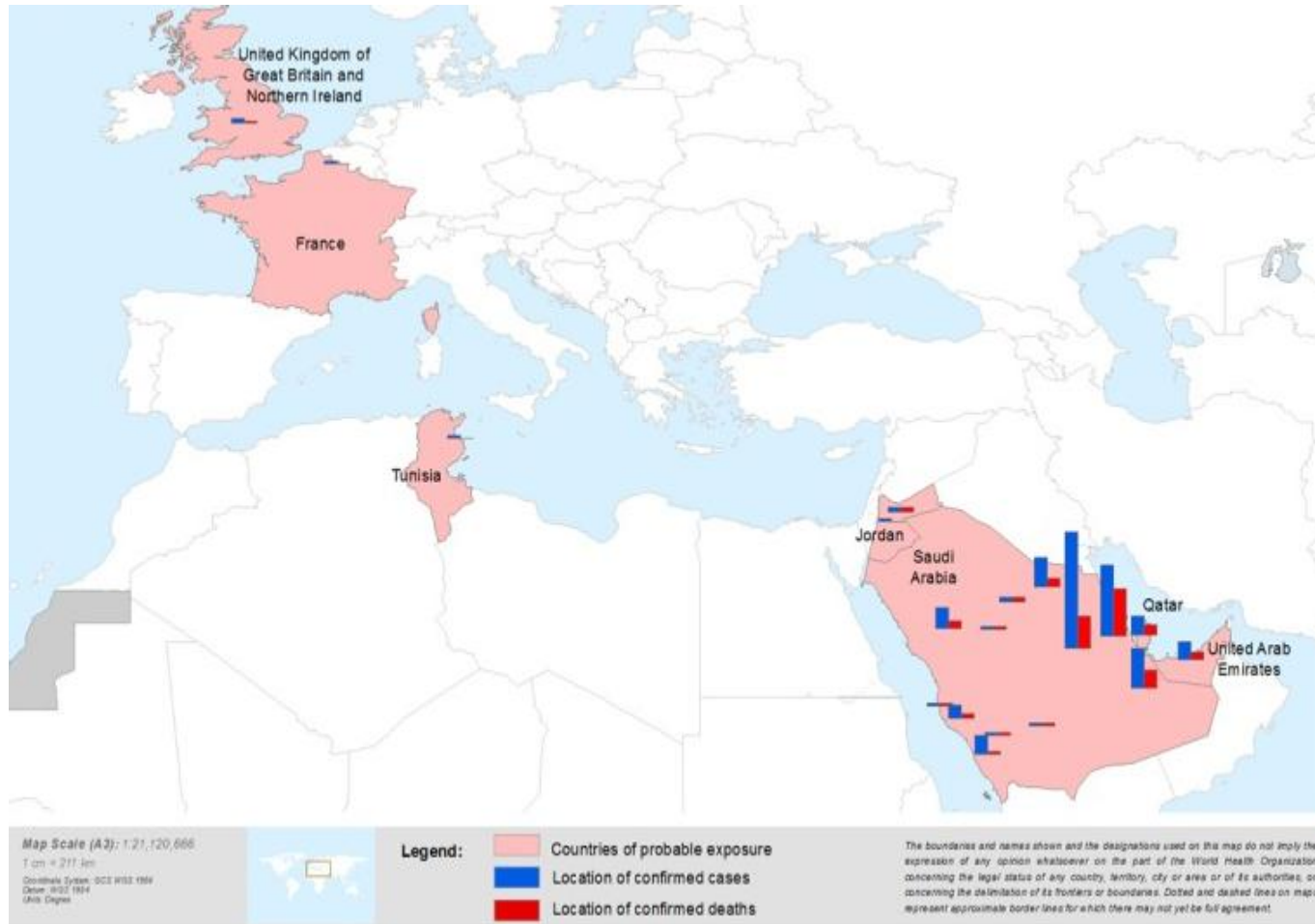
QU'EST-IL ARRIVÉ DEPUIS?

- 5 cas de décembre 2003 à janvier 2004:
 - 4 fois sur 5 liés aux civettes
 - bénins
 - sans transmission secondaire

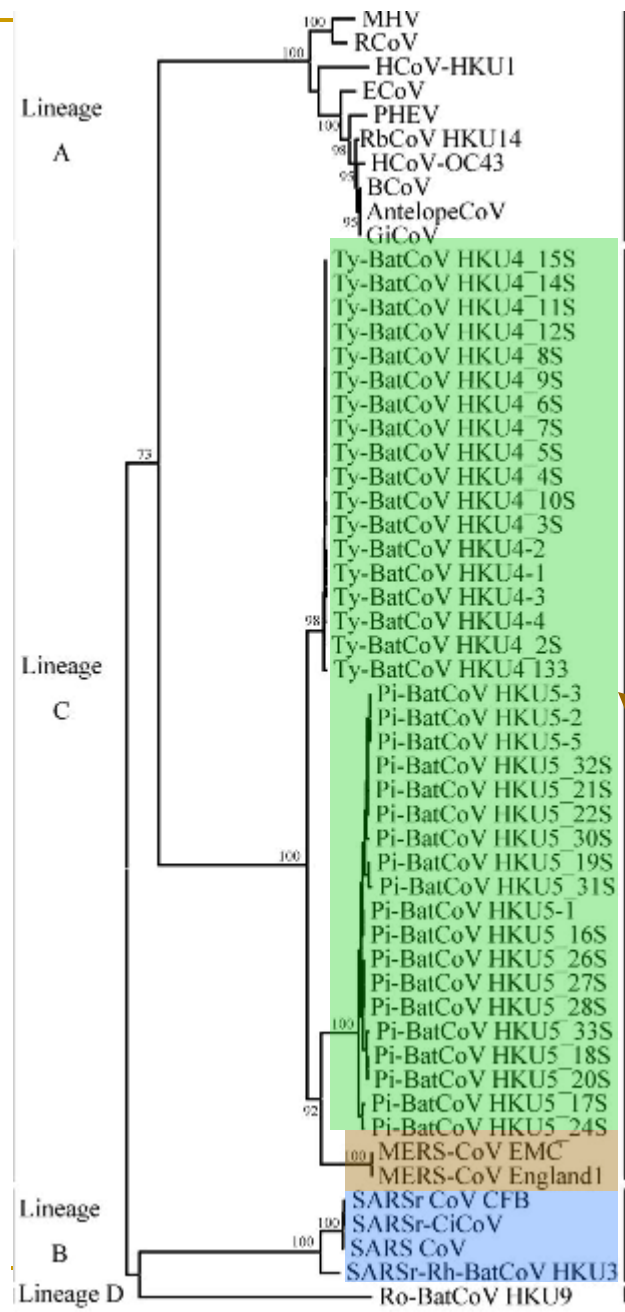
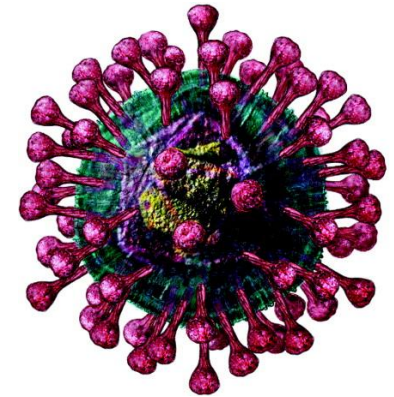
- Nous avons eu beaucoup de chance!!!
 - agent peu transmissible

2012 le retour... au moyen orient MERS-CoV

180 cas à ce jour, 42% mortalité



Séquençage du gène de la spicule: protéine de l'enveloppe.



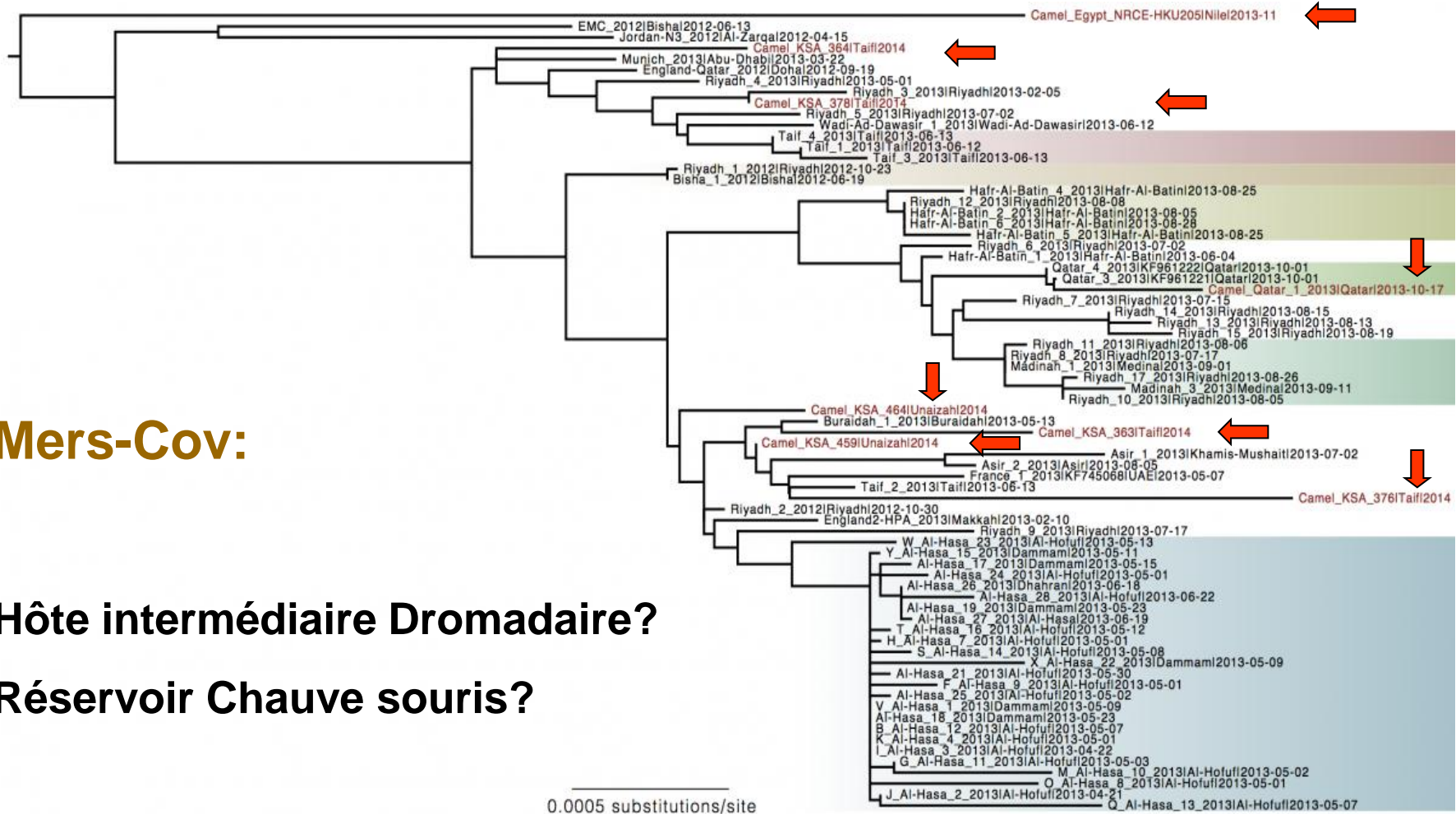
**Chine
(Chauve souris)**

**Mutation
A1020H**

Récepteur DPP4 cellules système respiratoire

**Moyen Orient 2012 (humains)
Chine 2003 (humains)**

Séquençage du gène de la spicule: protéine de l'enveloppe.



Mers-Cov:

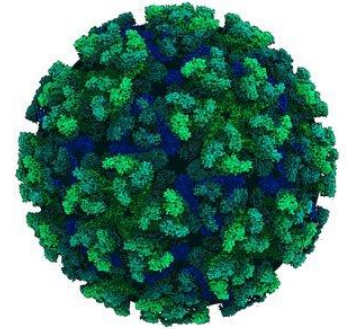
Hôte intermédiaire Dromadaire?

Réservoir Chauve souris?

2005: Chikungunya

- Alphavirus (famille *Togaviridae*)

Virus à ARN >0; connu depuis 1950



- Vecteurs *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*

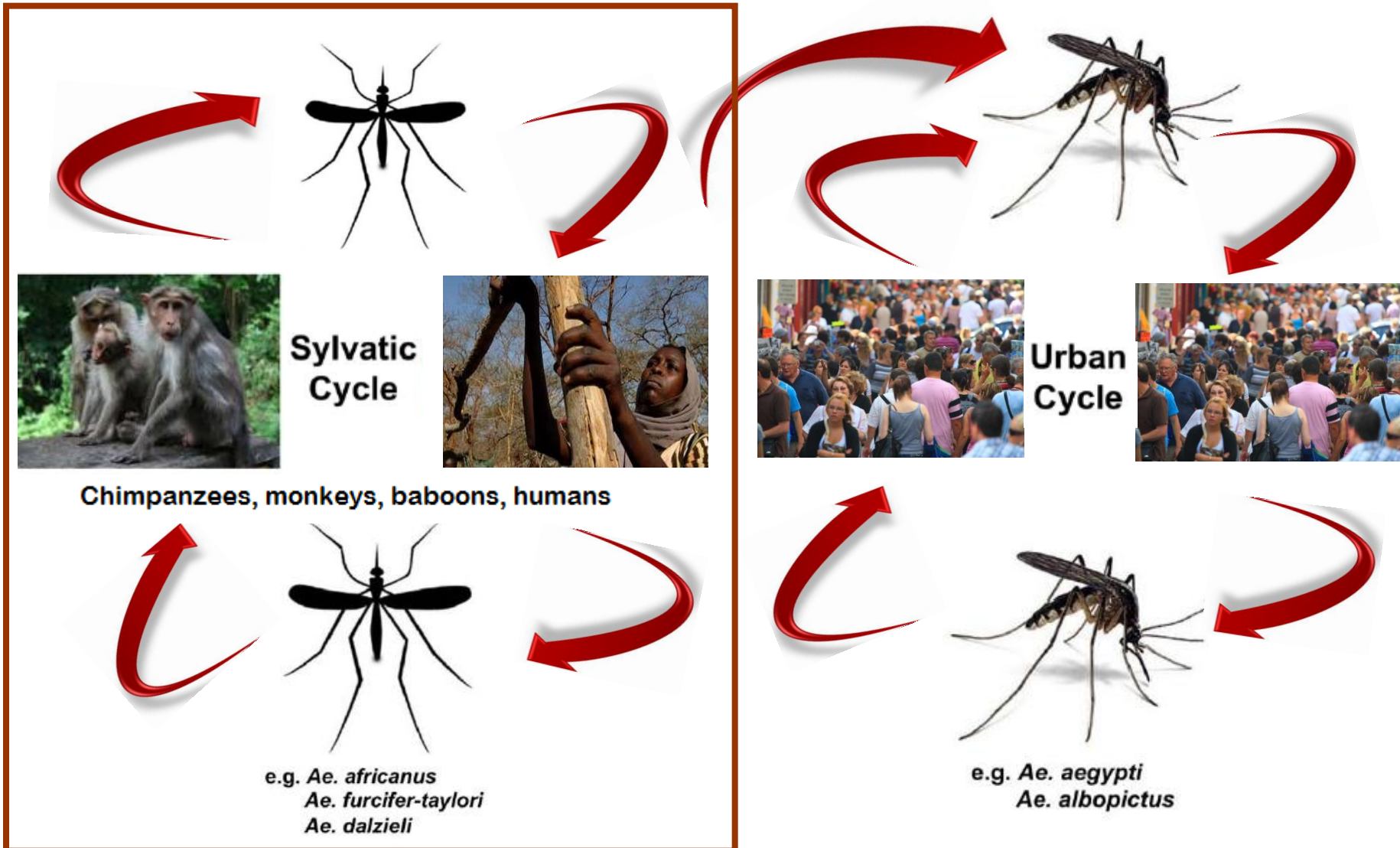


Aedes albopictus



Aedes aegypti

Chikungunya - cycle



LES CAUSES DE L'ÉMERGENCE

- **Microévolution du génome viral**

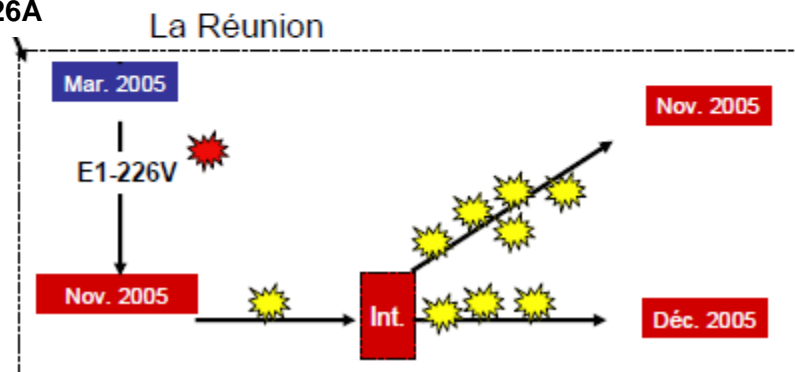
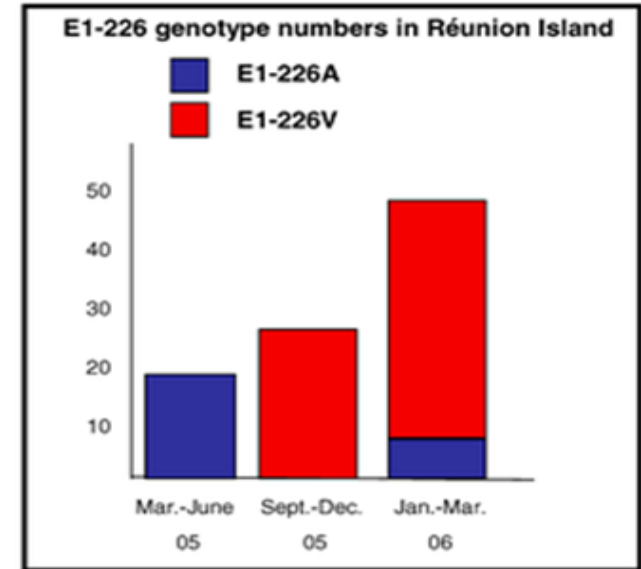
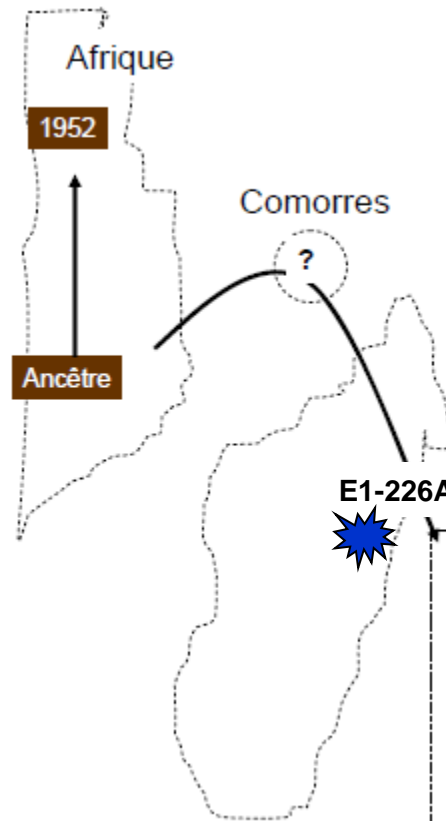
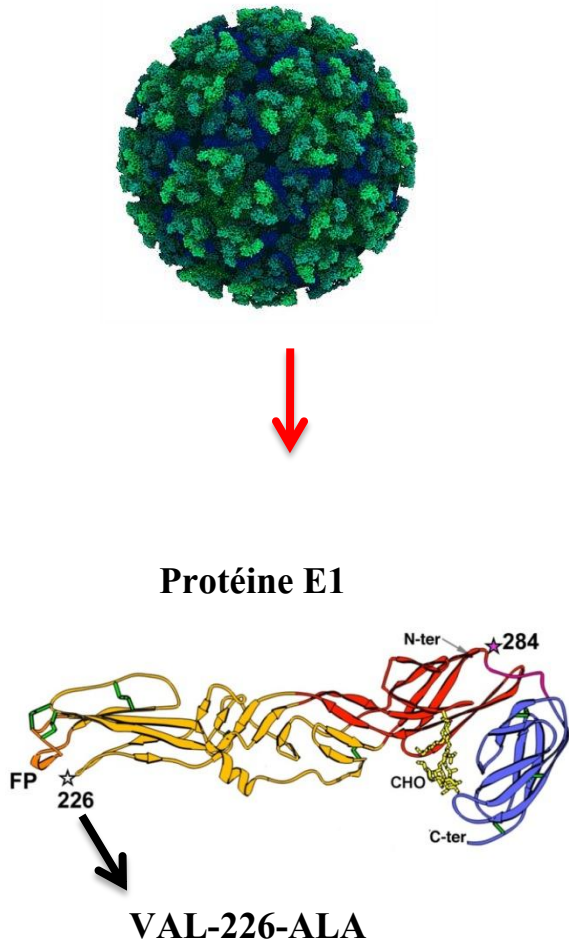
- adaptation à un vecteur anthropophile, résistant et efficace: *Aedes albopictus*

- **Réchauffement climatique (Kenya 2004)** => Prolifération vecteurs



- **Implantation en territoire « naïf »:** îles de l'océan Indien
La Réunion, Comores, Mayotte, Seychelles

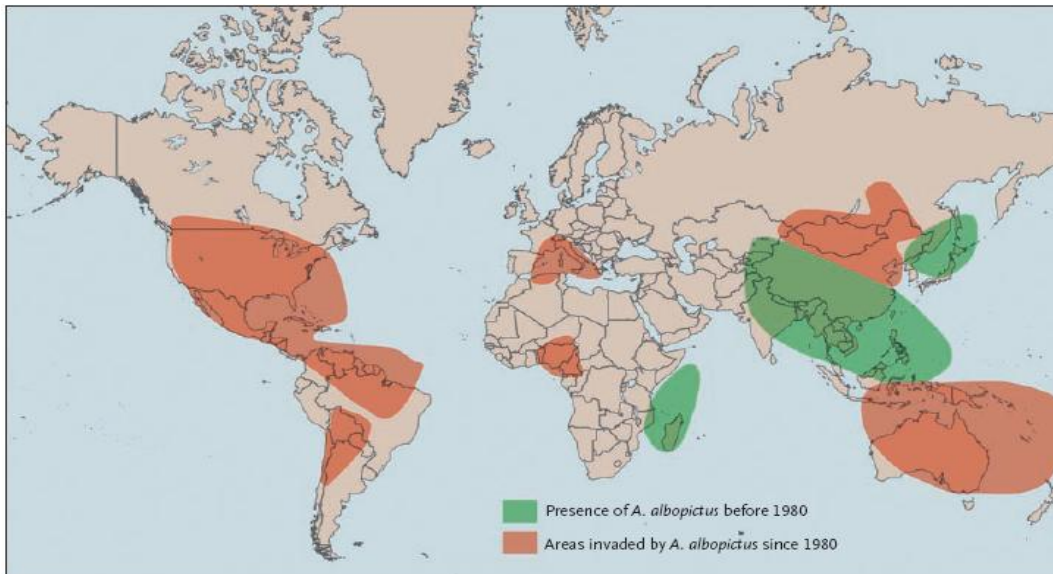
Chikungunya adaptation du virus au vecteur



Extension du Chikungunya



Charrel AD et al. New England J Med 2007



World Distribution of the *Aedes albopictus* Mosquito.



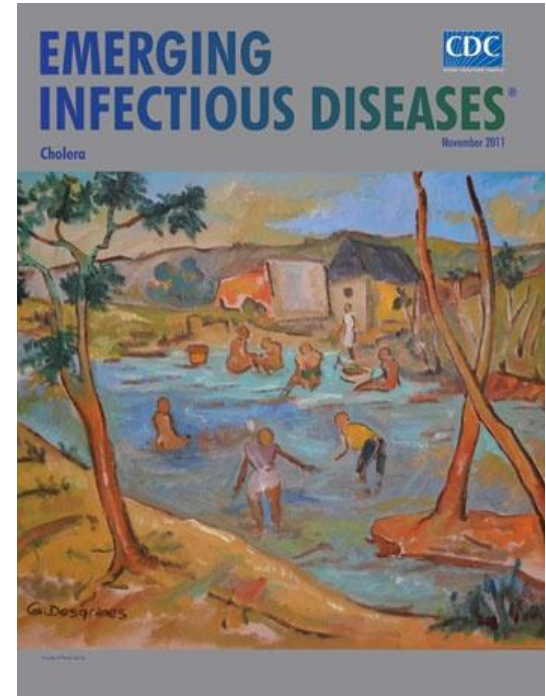
2010: 2 cas de Chikungunya autochtones en France continentale

DISPATCHES

Chikungunya Virus, Southeastern France

Marc Grandadam, Valérie Caro,
Sébastien Plumet, Jean-Michel Thiberge,
Yvan Souarès, Anna-Bella Failloux,
Hugues J. Tolou, Michel Budelot,
Didier Cosserat, Isabelle Leparc-Goffart,
and Philippe Desprès

In September 2010, autochthonous transmission of chikungunya virus was recorded in southeastern France, where the *Aedes albopictus* mosquito vector is present.



Grandadam et al. Emerg Infect Dis 2011

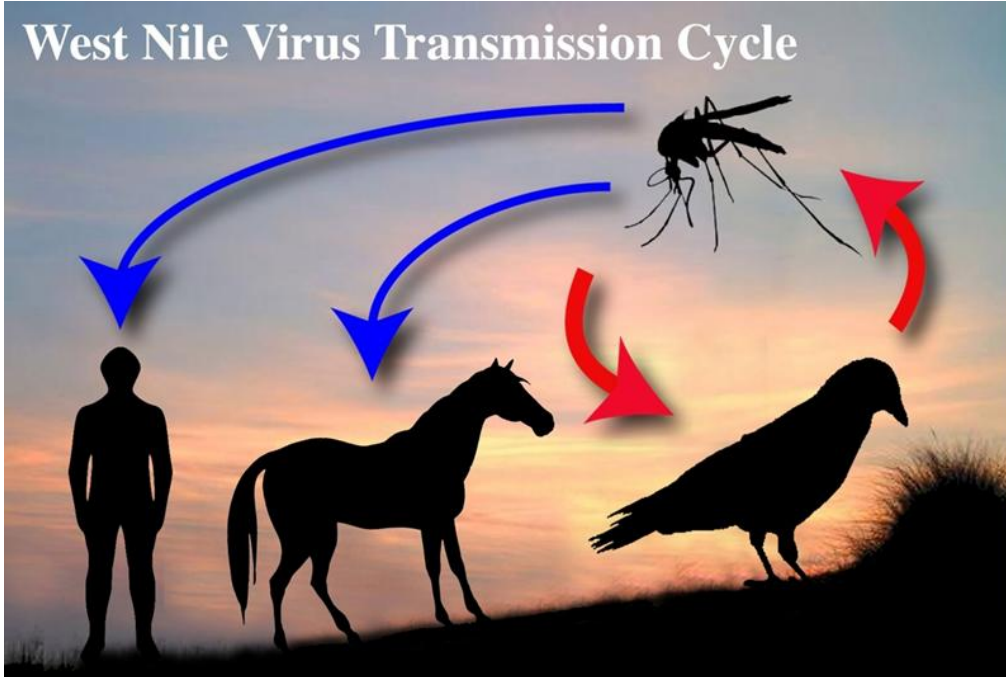
2013: 10 cas de Chikungunya autochtones aux Antilles (St Martin)

WEST NILE VIRUS

- Encéphalite fébrile connue depuis 1937
 - Flavivirus* virus à ARN>0
 - Transmission par les moustiques (*Culex*, *Aedes*)
 - Réservoir: oiseaux sauvages

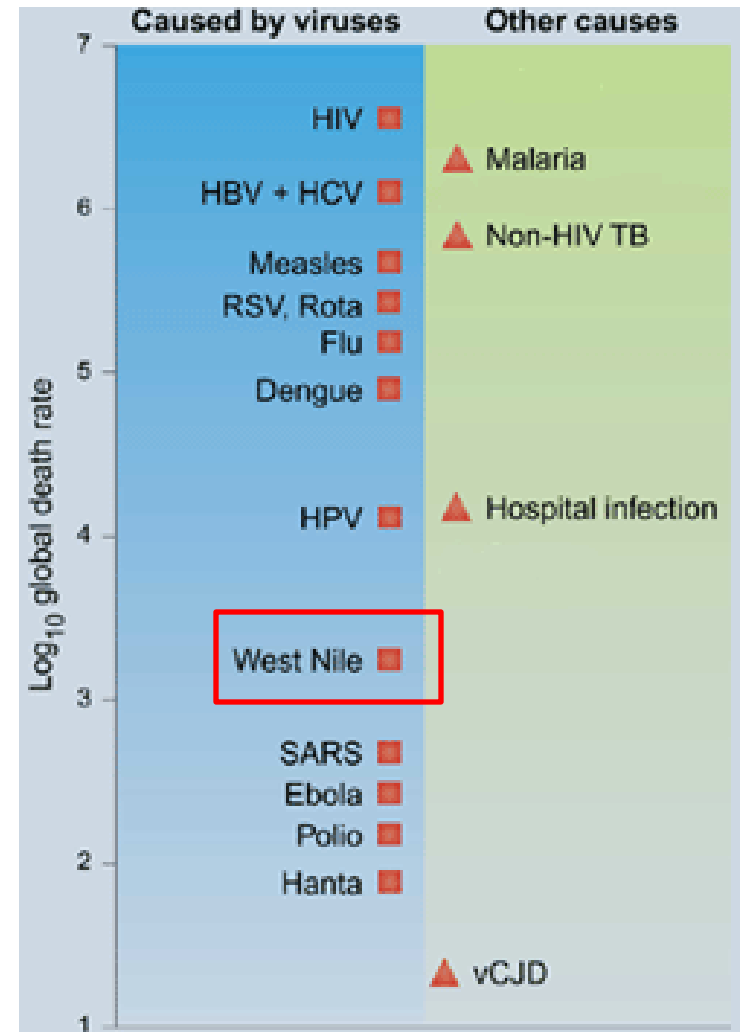


West Nile Virus Transmission Cycle



WEST NILE VIRUS

1999	États-Unis	149 cas	18 décès
1999	Canada		1 décès
2000	Israël	120 cas	10 décès
2001	Canada	10 cas	
2002	États-Unis	4156 cas	284 décès
2002	Canada	416 cas	
2003	États-Unis	9858 cas	264 décès
2003	Canada	1000 cas	7 décès
Août 2003	France (Var)	7 cas	
Août 2006	Canada	1 cas	
Août 2010	Grèce	60 cas	4 décès
Août 2010	Russie	140 cas	6 décès
Juil.-sept. 2012	Tunisie	15 cas	1 décès



WEST NILE VIRUS



1999



2000



2001



2002



2003



2004



2005

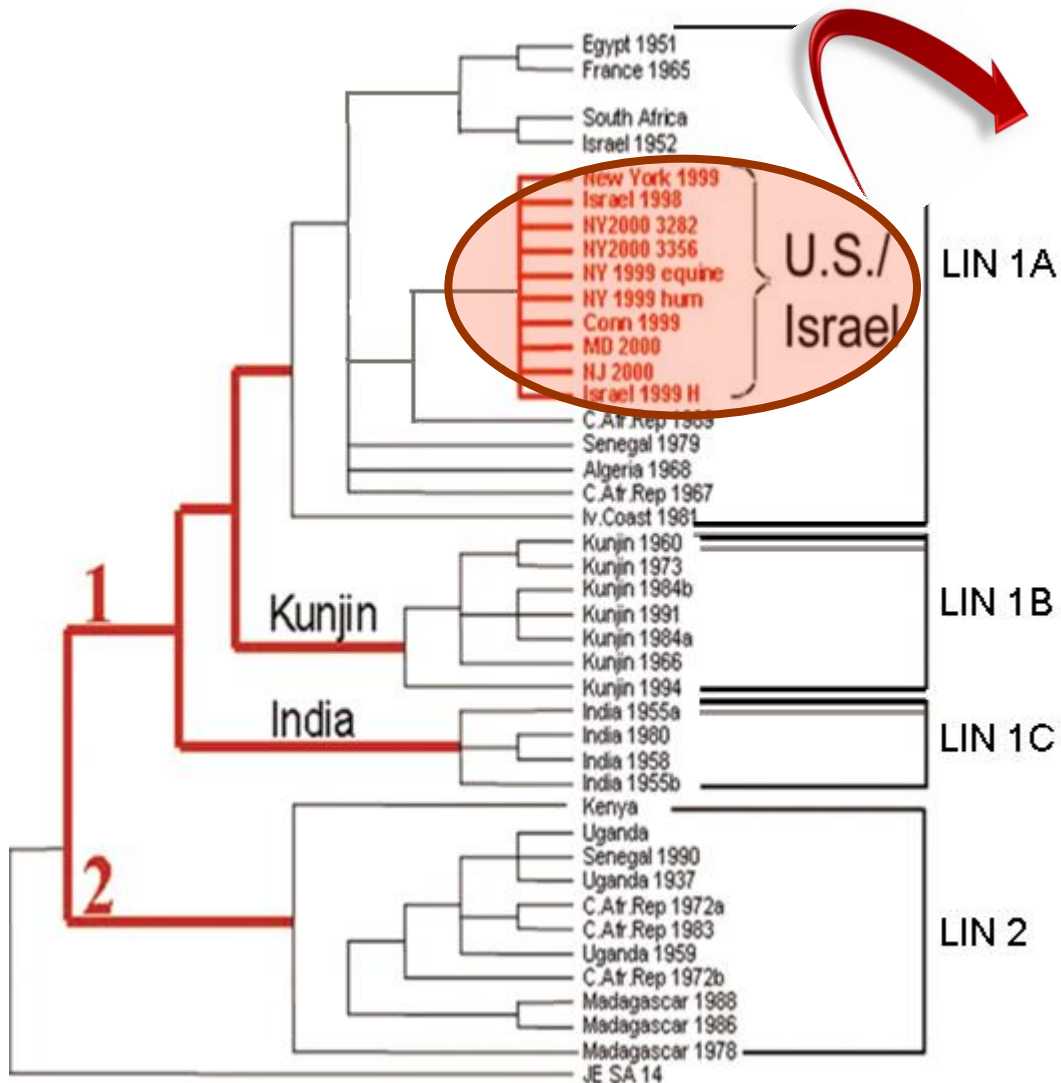


2006



2007

WEST NILE VIRUS



**NS3 - ARN Réplicase
THR-249-PRO**

DIFFUSION DU WEST NILE VIRUS

COMMENT ?

Migrations d'oiseaux ?

Voyageur infecté?

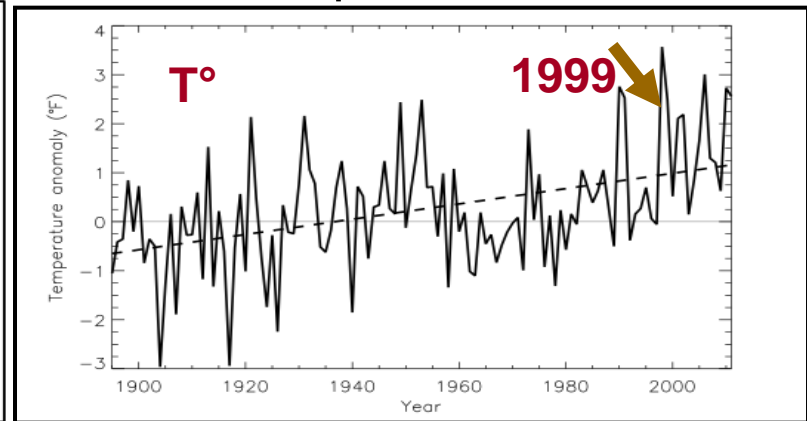
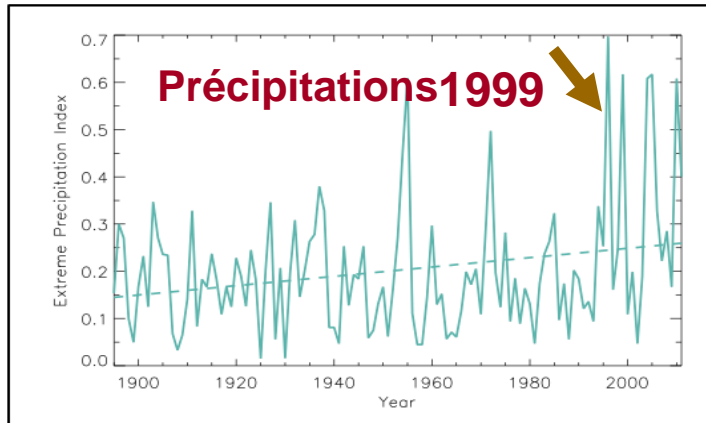
Arrivée accidentelle de moustiques infectés ?

Importation d'oiseaux?

POURQUOI ?

Capacité répliquative du virus (THR-249-PRO).

Conditions climatiques favorables aux moustiques



GRECE: Janvier à Octobre 2012

HCDCP, Weekly report 19 Oct-2012



HELLENIC CENTRE FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (HCDCP-KEELPNO)

MINISTRY OF HEALTH

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL REPORT
WEST NILE VIRUS INFECTION, GREECE, 2012
- 19 Oct. 2012 -

Table 1. Number of cases with laboratory diagnosed WNV infection, Greece, period 2012 until 18.10.2012 (16:00)

	Number of cases with central nervous system manifestations ^[1]	Number of cases without central nervous system manifestations	Total number of cases	Number of deaths ^[2]
Cases diagnosed by 18.10.2012 (16:00)	109	52	161	16

^[1] Cases presenting with encephalitis and/or meningitis

^[2] The number of deaths is included in the total number of cases

CONCLUSION

- Les deux causes principales de la diversité génétique virale sont:
 - les mutations (y compris les échanges génétiques) et
 - la taille des populations virales et hôtes.

- Quand les deux populations augmentent, le nombre de variants viraux en fait autant.

- La taille des populations virales est dépendante de celle des populations d'hôtes (animaux et hommes) et du territoire tissulaire dans lequel le virus peut se multiplier.

CONCLUSION

- L'adaptation est une des caractéristiques essentielles du monde biologique.
- Les agents infectieux sont soumis à l'évolution et accompagnent les modifications de nos conduites et de notre environnement.

Il y aura donc des maladies nouvelles :
c'est un fait et c'est fatal !

Charles Nicolle 1929.



CONCLUSION

COMMENT SE PREPARER?

- **Anticiper** par des actions multidisciplinaires
- Accorder de l'importance à la **veille internationale**
- Développement du concept « **ONE HEALT** »

Merci pour votre attention



2013 Coronavirus au Moyen Orient