



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

CHAIRE DE MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES
Année académique 2019-2020

Philippe SANSONETTI

Ultima Verba...

Cours les mercredis de 16h à 17h30, suivis des séminaires
Amphithéâtre Maurice Halbwachs

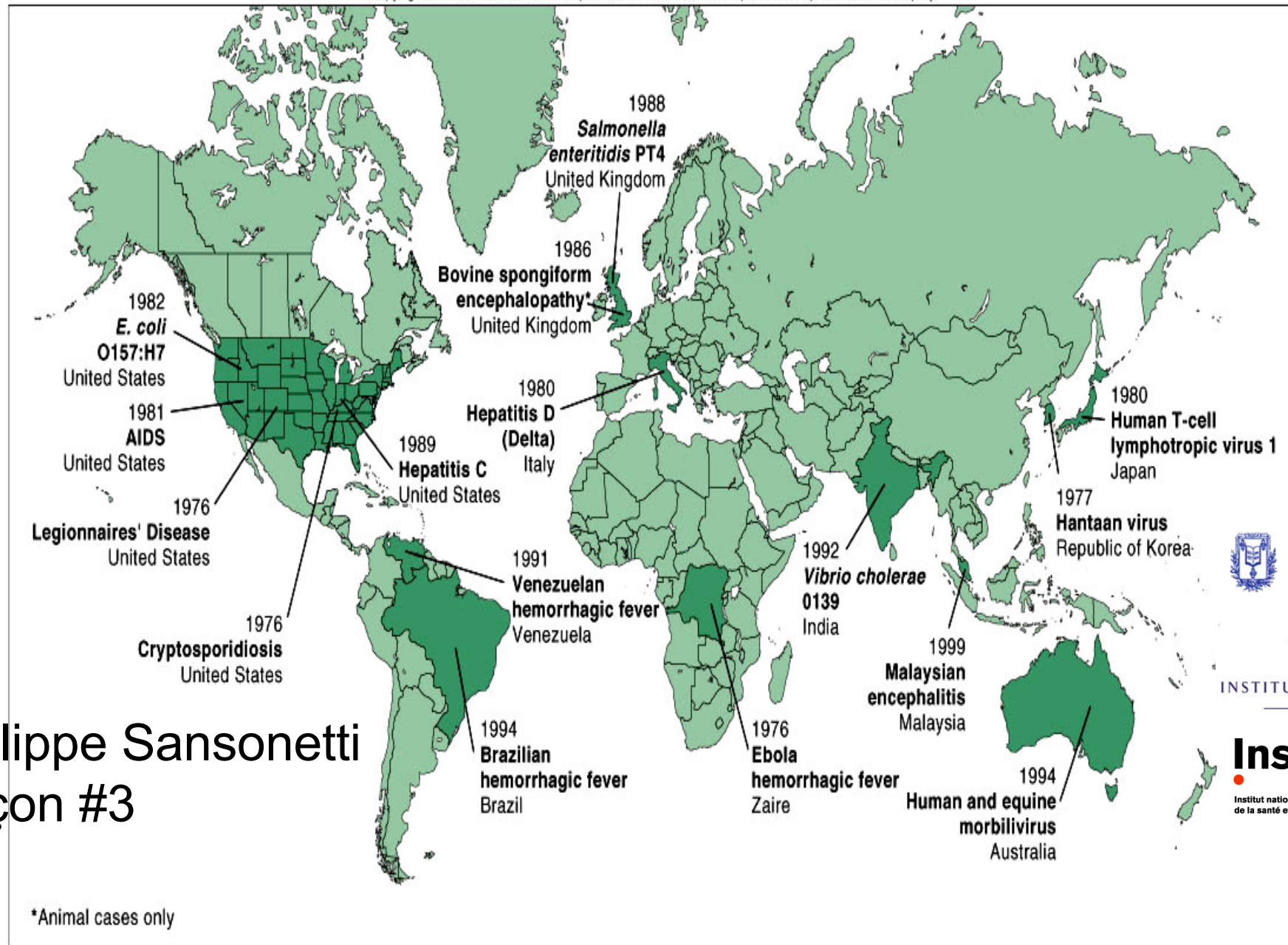
18 décembre 2019

Cours : Infections émergentes, le « Destin des maladies infectieuses » revisité

Séminaire : Des moustiques, des virus et des hommes

Louis LAMBRECHTS, *Institut Pasteur*

Infections émergentes: le « Destin des maladies infectieuses » revisité



Philippe Sansonetti
Leçon #3

L'âge d'or...

1953: Sir Macfarlane Burnet prédit "l'élimination virtuelle des maladies infectieuses comme facteur essentiel de la vie de la société"

1978: William H. Stewart, *Surgeon General* - équivalent d'un ministre de la santé aux Etats Unis – déclare: « le moment est venu de fermer le livre des maladies infectieuses et de déclarer gagnée la guerre contre les pestilences »
Réalité ou légende ? (Spellberg B. 2008. Clin Infect Dis)

1979: OMS déclare la variole éradiquée...

Plupart des vaccins pédiatriques de première génération disponibles et vaccination universelle engagée

Nouveaux antibiotiques, antifongiques, antiviraux découverts à rythme soutenu

Des « signaux » négatifs ...

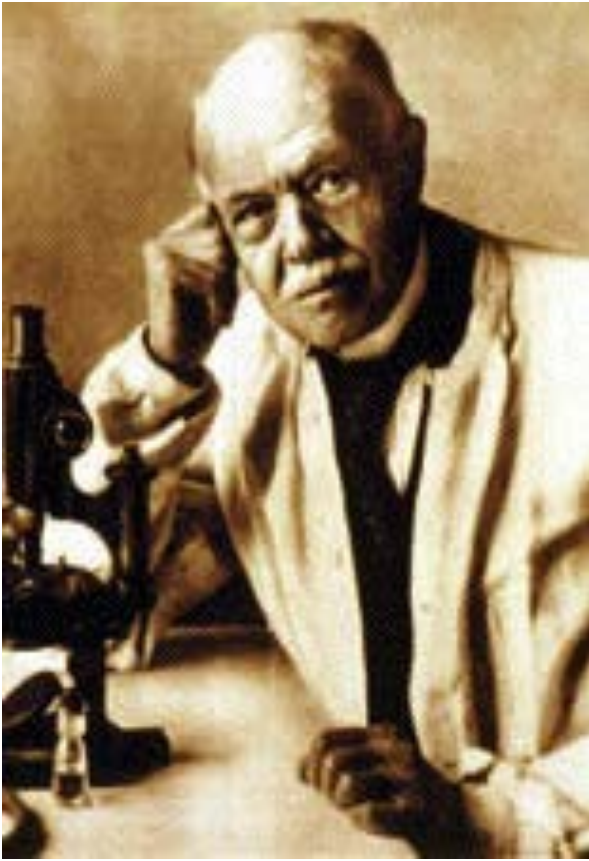
Dès le début des années 60 = antibiorésistance

1976: Yambuku, Zaïre (RDC), 1^{ère} épidémie/découverte du Virus Ebola

1976: Philadelphie, Pennsylvanie, épidémie *Legionella pneumophila* lors d'un congrès d'anciens combattants dans un hôtel/air conditionné

1978: Californie/Haïti, émergence du SIDA (l'EMERGENCE...), Maladie transmissible sexuellement et par injections (transfusions, drogue)...

Signaux plus ou moins bruyants: "La nature a horreur du vide..."
On entrait dans l'ère des émergences infectieuses



Charles Nicolle, 1866-1936
Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut Pasteur
de Tunis
Professeur au Collège de
France,
Chaire de Médecine et
Physiologie
Prix Nobel de Physiologie ou
Médecine, 1928

Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Comment les reconnaitrons nous ces maladies nouvelles, comment soupçonnerons nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leur costume de symptômes ?

La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables

**Charles Nicolle,
Le Destin des Maladies Infectieuses (1933)**

Quid des prévisions de Charles Nicolle ?

De 1940 à 2004: 335 maladies émergentes détectées

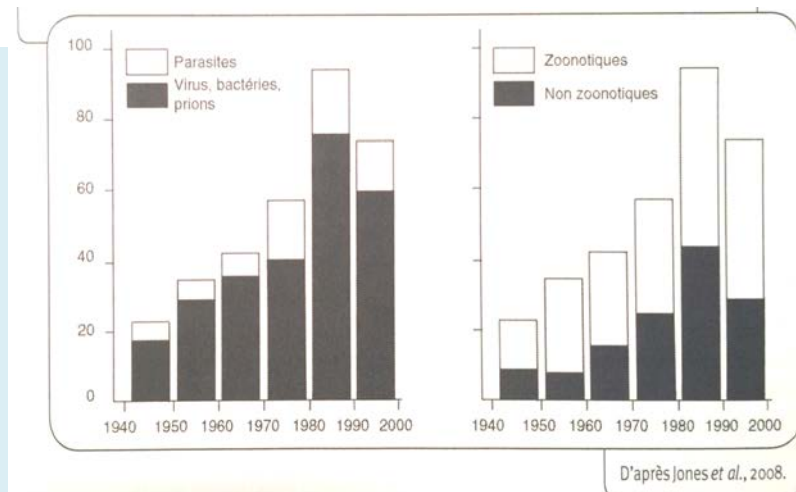
Croissance régulière jusqu'à un pic dans les années 80 (100), largement en rapport avec l'émergence du SIDA (Jones KE et coll. 2008. Nature)

Dominées par infections bactériennes et virales (>3/4), dont zoonoses (>2/3), beaucoup issues de la faune sauvage (VIH, Nipah, Hendra, Lassa, Marburg, Ebola, SRAS, MERS ...)

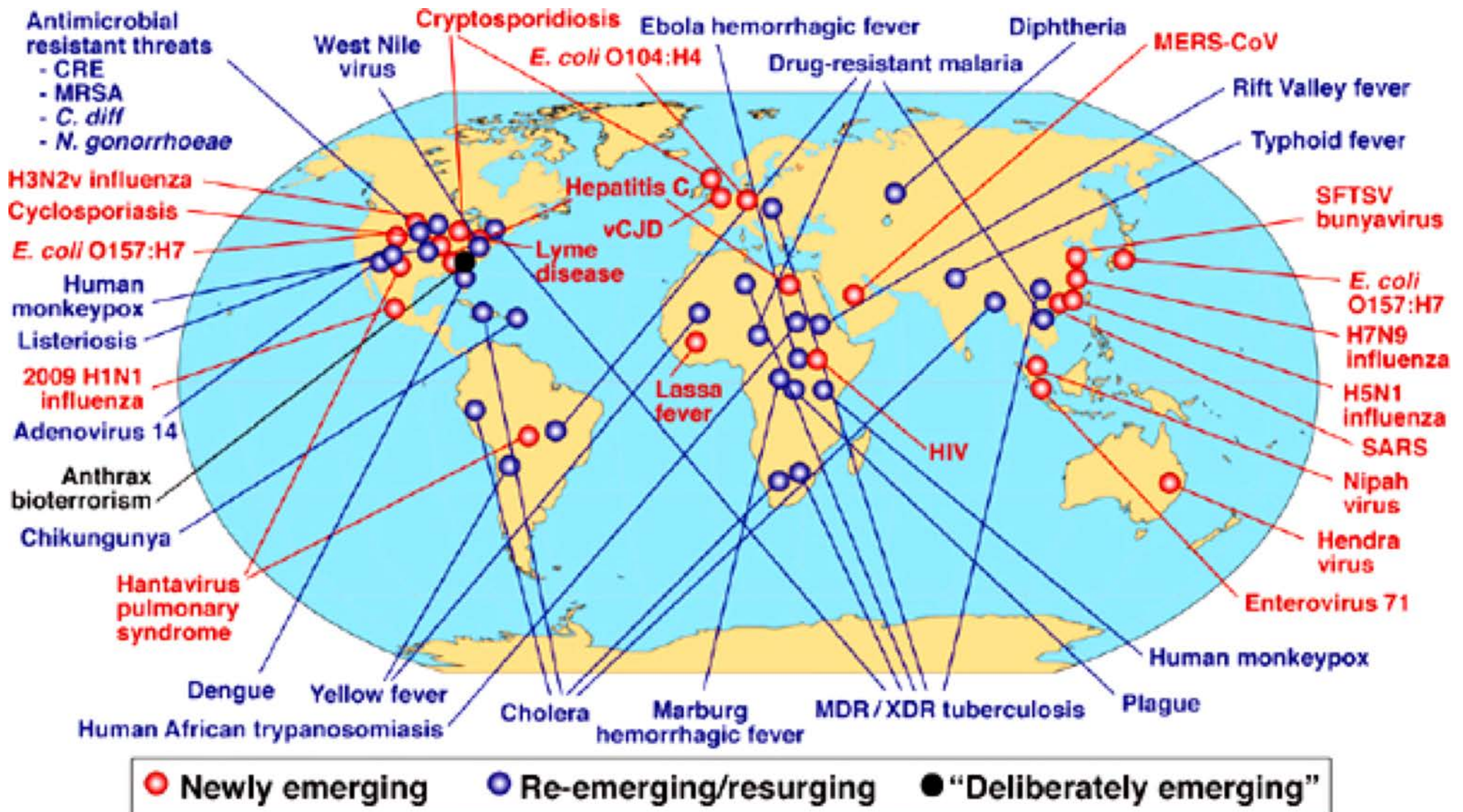
Concept "one world - one health" (OMS-OIE)

On définit comme "émergentes" des infections nouvellement apparues dans la population ou des maladies ayant déjà existé mais présentant soudain un profil d'accroissement rapide d'incidence ou d'extension géographique

Morse SS. 1995. Emerg Infect Dis



Emergences, 30 dernières années



Ere des émergences = quatrième rupture dans le domaine des maladies infectieuses

Espèce humaine = espèce animale la plus "parasitée": 1400 espèces de microbes et parasites répertoriés (Cleveland et coll. 2001)

1^{ère} rupture = Néolithique (75 000 ans avant JC): début d'organisation socioéconomique des populations de cueilleurs-pêcheurs-chasseurs.: sédentarisation, domestication animale/élevage, agriculture. Généralisation de peuplements humains permanents de taille croissante (coqueluche, tuberculose, rougeole, etc...)

2^{ème} rupture = 1^{er} siècle après JC: urbanisation et échanges commerciaux à l'échelle du continent eurasiatique (rencontre Empire romain et Empire chinois). "Unification microbienne de l'Eurasie" (peste, variole, lèpre)

3^{ème} rupture = XV^{ème} siècle: conquêtes maritimes. "Unification microbienne Nouveau Monde-Ancien Monde" (variole, rougeole, typhus, syphilis, choléra, grippe), "commerce triangulaire" et introduction du paludisme aux Amériques

4^{ème} rupture = "Anthropocène": multiplication des émergences et globalisation (VIH, SRAS/MERS, fièvres hémorragiques, antibiorésistance, etc...)

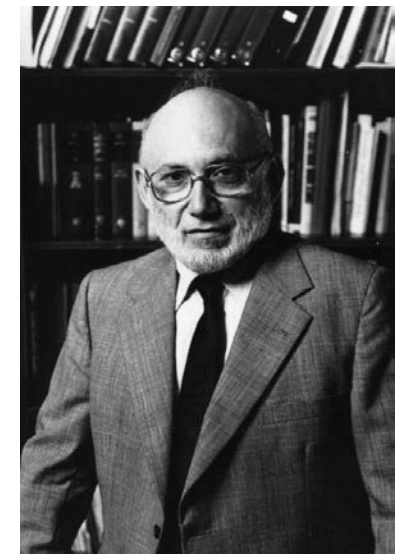
1^{er} rapport sur maladies émergentes

EMERGING INFECTIONS

Microbial Threats to Health in the United States

Joshua Lederberg, Robert E. Shope, Stanley C. Oaks, Jr., *Editors*

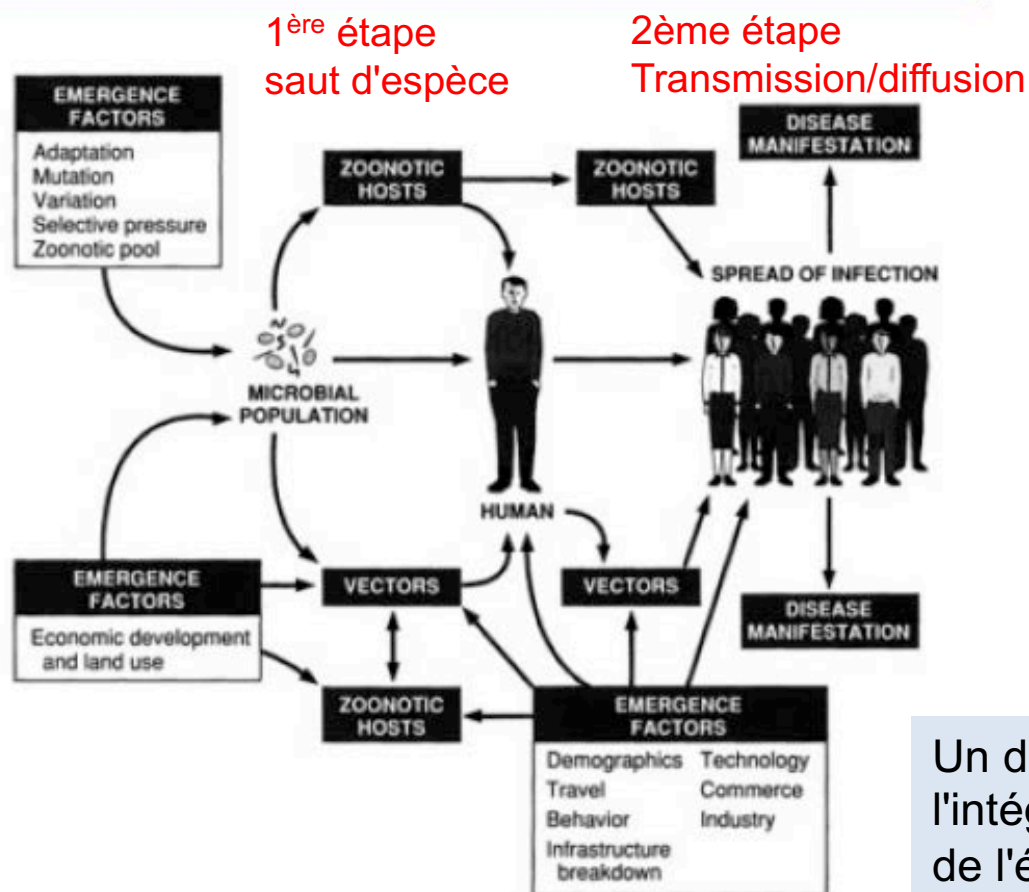
National Academy Press, 1992



Joshua Lederberg

FACTORS IN EMERGENCE

48



Un des premiers schémas résumant l'intégration des mécanismes multiples de l'émergence infectieuse

Trois stades émergence d'une épidémie (surtout virale)

Les trois stades de l'émergence d'une maladie virale

Parrish, C.R. et coll.2008. Microb. & Mol. Biol. Rev., 72:457-470

1 - Episode (accidentel) d'infection d'un nouvel hôte sans transmission secondaire. Notion de « spill over » (débordement) et de « dead end » (impasse infectieuse)

2 - Débordements successifs donnant lieu à une chaîne locale/limitée de transmission dans la nouvelle population touchée.

L'épidémie potentielle s'éteint spontanément

Notion d'«outbreak » (flambée)

3 - L'épidémie s'installe, voire se transforme en pandémie du fait d'une transmission très efficace au sein de la nouvelle population hôte + adaptation secondaire du pathogène (mutations...)

Variables peuvent affecter le processus d'émergence à chaque étape:

- Type et intensité contact entre réservoir (donneur) virus et nouvel hôte (receveur)
- Barrières hôte à Infection (cellulaires, tissulaires, d'organe), combinées aux facteurs viraux permettant infection efficace nouvel hôte
- Déterminants passage efficace nouvel hôte à nouvel hôte (mode de contamination (vecteur))

La capacité de saut d'espèce et transmission est-elle écrite ?

Saut d'espèce/émergence = événement rare car complexe, multifactoriel, variable selon pathogènes = robustesse de la barrière d'espèce

Spécificité au niveau du récepteur:

Nécessaire mais pas suffisante pour virus Influenza: changement d'affinité de HA pour son récepteur = première étape de l'adaptation de la souche aviaire H5N1 au mammifère (furet) + autres étapes (ARN polymérase)

Nécessaire et (semble-t-il) suffisante pour virus Corona

Insuffisante = 2 récepteurs pour le VIH (CD4 et CCR5) + plusieurs autres étapes dans la biologie cellulaire de la réplication du virus

La capacité de saut d'espèce et transmission est-elle écrite ?

Importance relative (taux de succès) du degré de parenté d'espèces hôtes contre la fréquence de contacts: VIH1 (chimpanzé-homme) contre Corona/SRAS/MERS (chauve-souris/civette/camélidés-homme)

Est-ce que des virus appartenant à la même famille et infectant un large spectre d'hôtes différents ont plus de chance de sauter la barrière d'espèce ? Peut-être, mais toujours jusqu'à présent reconnu à postériori

Capacité d'évolution des virus: haut taux de mutation, schémas de co-évolution hôte-virus

Transmissibilité essentielle pour le succès épidémique/pandémique

Relation +/- importante avec la virulence

Génétique de la transmissibilité mal connue

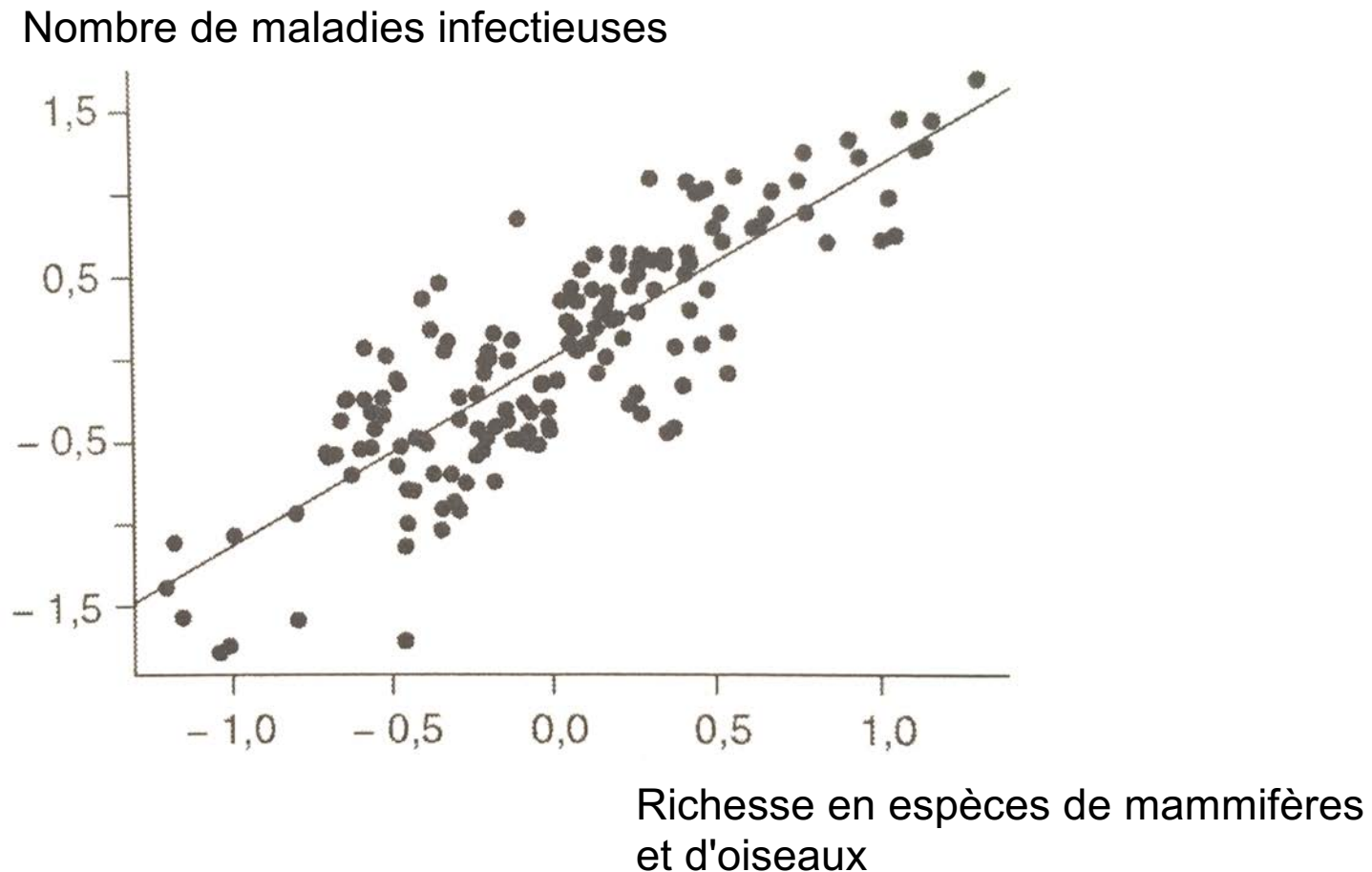
Mécanismes de transmission pas toujours bien connus

Compétence vectorielle (si vecteur)

Emergence et biodiversité (1)

Zones émergence maximale marquées par combinaison:

- plus grande biodiversité animale et végétale
- plus grande diversité culturelle (ex. diversité linguistique)
- plus grande diversité en maladies infectieuses endémiques



Emergence et réduction biodiversité (2)

Perte de biodiversité = aussi accroissement du risque d'émergences

Perte "effet de dilution": richesse / diversité faune locale crée impasses où pathogène potentiel se "dilue" dans espèces incompetentes qui ne peuvent lui servir de réservoir

Si maladie transmise par vecteur (tique, arthropode) se nourrissant de manière indiscriminée sur espèces diverses, leur capacité de transmission sera d'autant restreinte:

Maladie de Lyme, virus West Nile, Hantavirus (Keesing et coll. 2010)

Augmentation des interactions homme, faune domestique et sauvage = intensification agriculture et élevage

Mesure potentiel de développement d'une épidémie

R_0 = Taux de reproduction de base ou Seuil épidémique

Nombre moyen d'infections secondaires produites lorsqu'un individu infecté est introduit dans une population où l'ensemble des individus sont sensibles
Synthétise le potentiel de transmission d'un agent infectieux par un individu durant toute la période de son infection au début d'une épidémie

$R_0 > 1$: survenue d'une épidémie

$R_0 < 1$: extinction de l'épidémie potentielle

$$R_0 = p \times c \times D$$

p = probabilité de transmission de l'infection au cours d'un contact

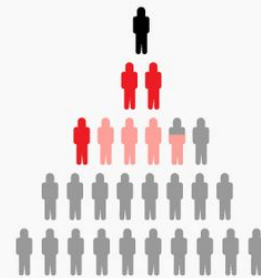
c (en personnes par jour) = nb moyen de contacts par unité de temps

D (en jours) = durée moyenne de la phase infectieuse

λ = taux de croissance (vitesse à laquelle le nombre de cas augmente)

Ω = Fraction de la population infecté

Mesurer potentiel de développement épidémies

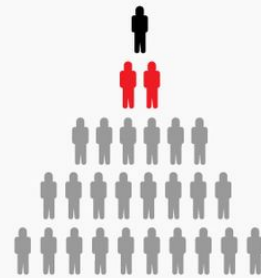


ZIKA
3-6.6

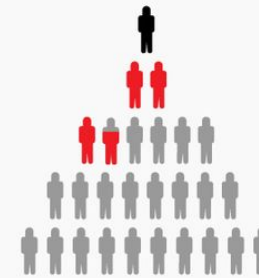
*An early estimate based on the Colombia outbreak in 2015



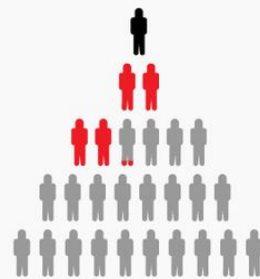
MEASLES
11-18



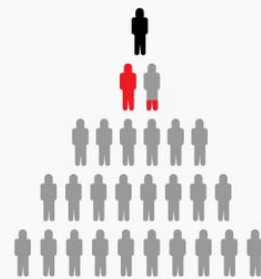
EBOLA
2



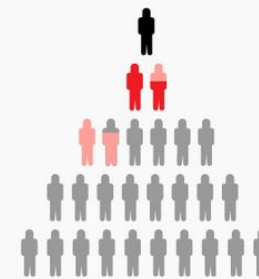
HIV
3.6-3.7



CHIKUNGUNYA
4.1



SEASONAL FLU
1.3



NOROVIRUS
1.6-3.7

*An estimate based on Réunion Island in 2006

SOURCES: Travel Medicine, PLOS One, JAMA Pediatrics, MDPI, NCBI, New England Journal of Medicine, "The Spread and Control of Norovirus Outbreaks Among Hospitals in a Region"

- Grippe espagnole (1918): $R_0 = 2-3$
- Grippe (1957 & 1968): $R_0 = 1,5-2$
- Tuberculose: $R_0 = 10 !$

Pourquoi des maladies infectieuses émergent-elles ?

Facteurs biologiques

- **Microbes: adaptation** = mutations, acquisition de gènes étrangers
- **Hôte**: sensibilité humaine à l'agent infectieux (génétique, environnement)
- **Vecteurs**: compétence

Facteurs humains, sociaux, économiques et politiques

- Voyages internationaux, commerce
- Développement économique et occupation des terres
- Pauvreté et inégalités sociales, en particulier devant l'éducation
- Guerres et insécurité alimentaire
- Mauvaise gouvernance

Facteurs physiques

- Climat et conditions météorologiques
- Catastrophes naturelles (inondations, séismes)

Facteurs inconnus

- Génie des maladies infectieuses (Charles Nicolle)

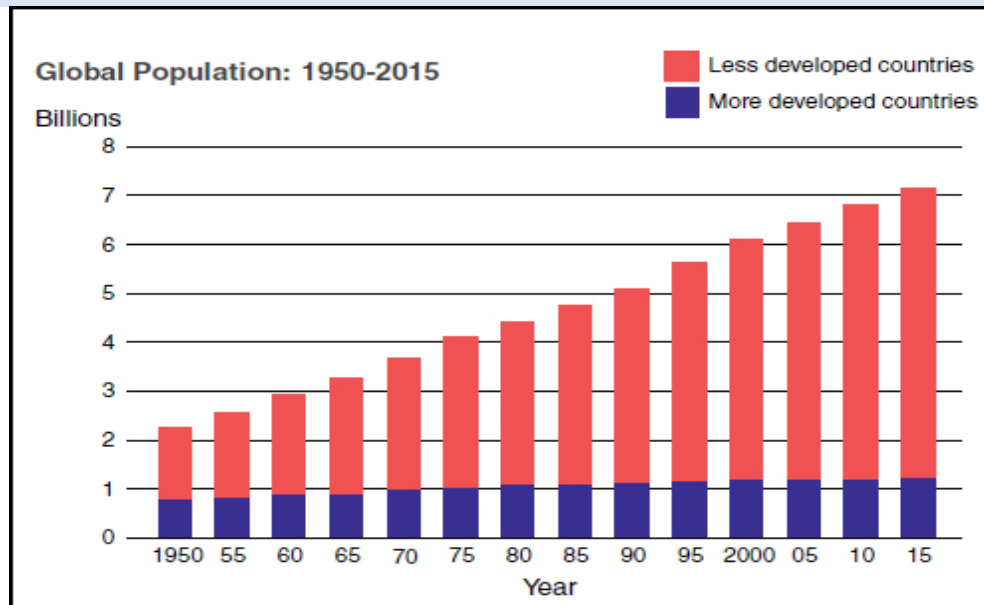
Echanges commerciaux internationaux



Année	Nb passagers aériens (milliard)
2006	2,1
2014	3,3
2018	4,3

Données IATA 2019

Augmentation de la population mondiale, urbanisation galopante (75% en 2050), les futurs défis seront urbains



2025 = 7,962 mds

2050 = 9,294 mds

Concentration/accentuation de tous les paramètres de risque

Défis urbains:

Salubrité (égouts, traitement des eaux usées)

Accès à l'eau potable

Pollution de l'air, microparticules

Protection contre les vecteurs: sévérité du

"cycle urbain" des maladies infectieuses

(fièvre jaune, dengue)

◆	Agglomération	◆	Population	◆	Année	◆	Pays
1	Tokyo		42 796 714		(2015)	<input type="checkbox"/>	Japon
2	Jakarta		30 326 103		(2015)	<input type="checkbox"/>	Indonésie
3	Lagos		26 829 561		(2015)	<input type="checkbox"/>	Nigeria
4	Delhi		25 753 486		(2015)	<input type="checkbox"/>	Inde
5	Karachi		25 475 231		(2015)	<input type="checkbox"/>	Pakistan
6	Le Caire		25 439 541		(2015)	<input type="checkbox"/>	Égypte
7	Shanghai		24 256 800		(2015)	<input type="checkbox"/>	Chine
8	Manille		24 697 302		(2014)	<input type="checkbox"/>	Philippines
9	Bombay		24 300 967		(2015)	<input type="checkbox"/>	Inde
10	Séoul		24 220 552		(2015)	<input type="checkbox"/>	Corée du Sud
11	New York		23 632 722		(2015)	<input type="checkbox"/>	États-Unis
12	Mexico		22 879 830		(2015)	<input type="checkbox"/>	Mexique
13	Sao Paulo		21 853 705		(2015)	<input type="checkbox"/>	Brésil
14	Pékin		21 516 000		(2015)	<input type="checkbox"/>	Chine
15	Osaka-Kyoto-Kobé		19 777 590		(2015)	<input type="checkbox"/>	Japon
16	Bangkok		18 927 786		(2015)	<input type="checkbox"/>	Thaïlande
17	Los Angeles		18 550 288		(2015)	<input type="checkbox"/>	États-Unis
18	Calcutta		15 644 040		(2015)	<input type="checkbox"/>	Inde
19	Chongqing		15 294 255		(2015)	<input type="checkbox"/>	Chine
20	Moscou		14 837 510		(2015)	<input type="checkbox"/>	Russie

11/20 = mégapoles de pays pauvres ou émergents

Changements climatiques et émergence infections humaines: maladies à transmission vectorielle

Systèmes vectoriels = trois éléments fondamentaux:

Agent infectieux

Vertébré hôte / réservoir

Vecteur

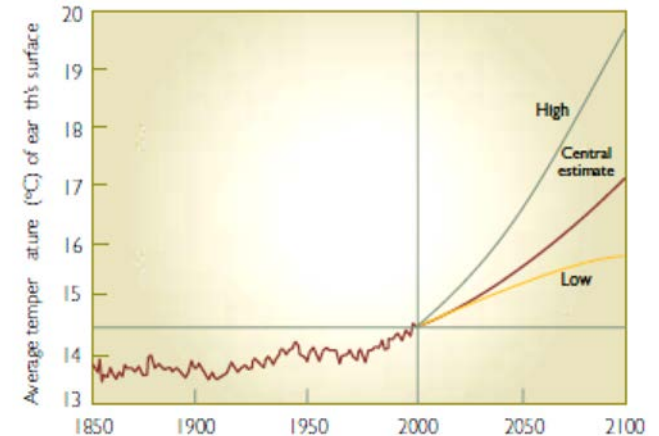
Impact changements climatiques possible sur les trois:

- Agent infectieux: adaptation génétique nouvelles conditions climatiques éventuellement associée à gain global "fitness" (nouveaux génotypes plus virulents, plus transmissibles, "fitness" augmentée chez hôte / vecteur)

- Répartition, abondance, éthologie, dynamique et structure génétique populations vertébrés réservoirs (animaux sauvages ou domestiques) influant capacités amplificatrices / disséminatrices (proximité avec l'homme)

- **Répartition, abondance, éthologie, dynamique et structuration génétique populations arthropodes vecteurs**

Facteur probablement le plus rapidement réactif aux changements climatiques (réchauffement, précipitations, sécheresse)



Risques partagés d'émergence infectieuse

Pays à hauts revenus:

Agriculture intensive, chaîne alimentaire industrielle, traçabilité
Environnements architecturaux complexes, à risque (hôpital)
Changements écologiques/climatiques, pollution

Pays à bas revenus:

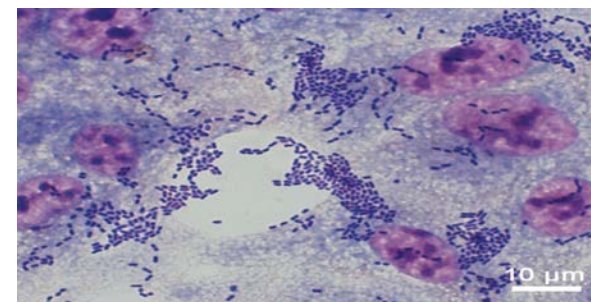
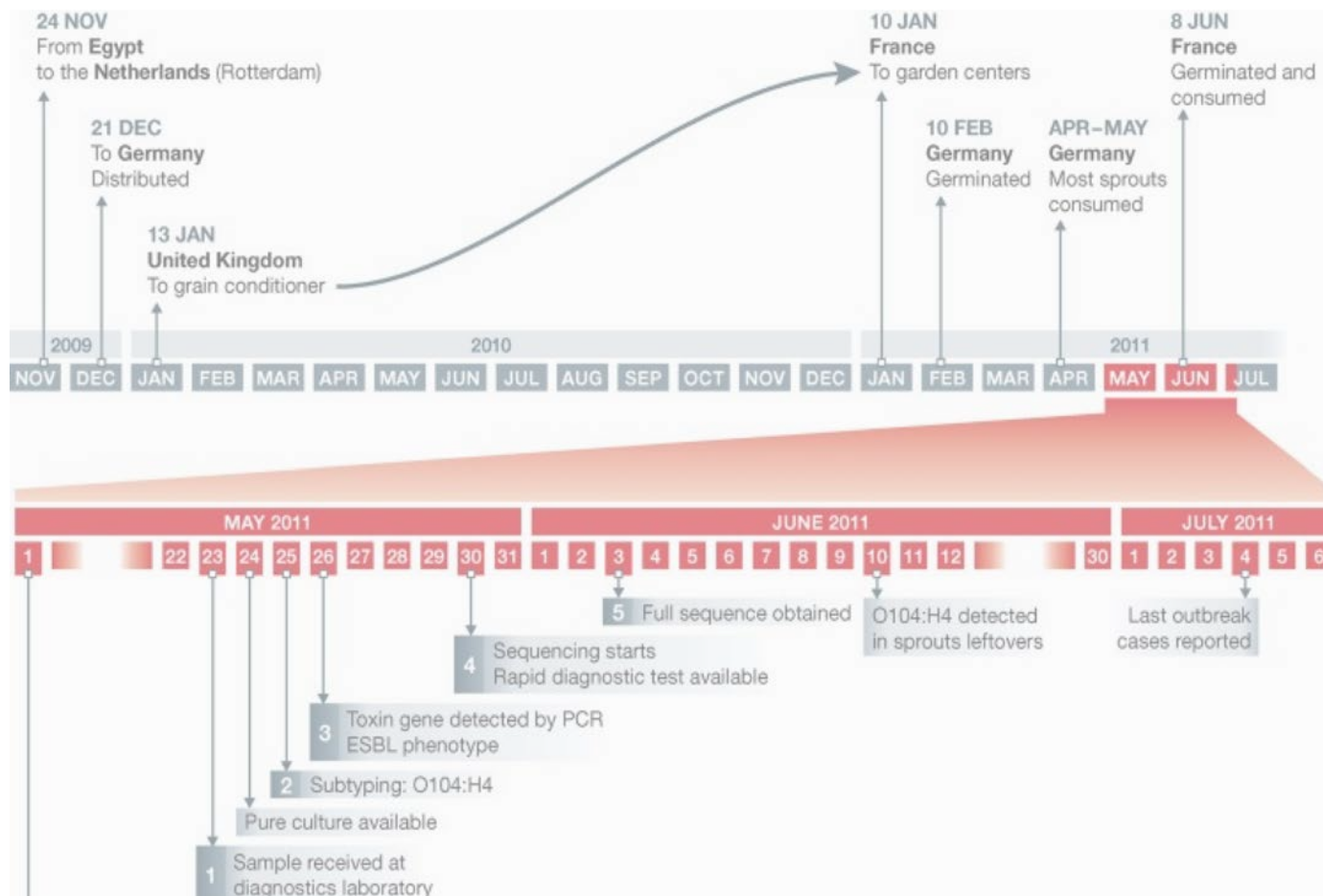
Concentrations populations mégapoles, hygiène précaire
Pollution massive air urbain / domestique (microparticules = première cause pneumonies de l'enfant)
« Invasion » des zones forestières, augmentant risques de rencontre nouveaux vecteurs et animaux réservoirs porteurs d'agents infectieux
Introduction (+/- maîtrisée) chaîne alimentaire industrielle, chaîne du froid
Systèmes de santé précaires, gouvernances défailiantes

The enemy within us: lessons from the 2011 European *Escherichia coli* O104:H4 outbreak

Helge Karch, Erick Denamur, Ulrich Dobrindt, B. Brett Finlay, Regine Hengge, Ludgers Johannes, Eliora Z. Ron, Tone Tønjum, Philippe J. Sansonetti, Miguel Vicente



E. coli entérohémorragiques



Cases (deaths) May 1 – July 4

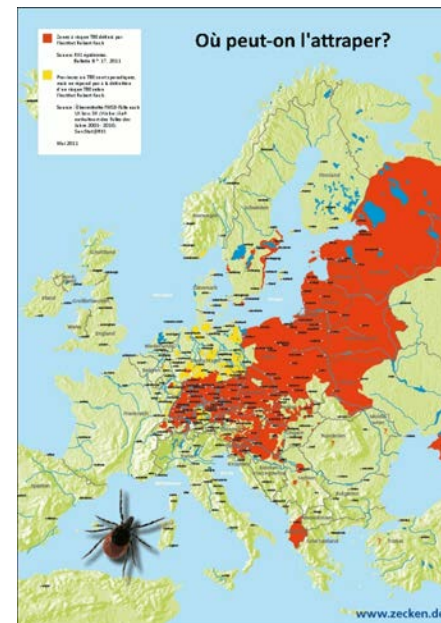
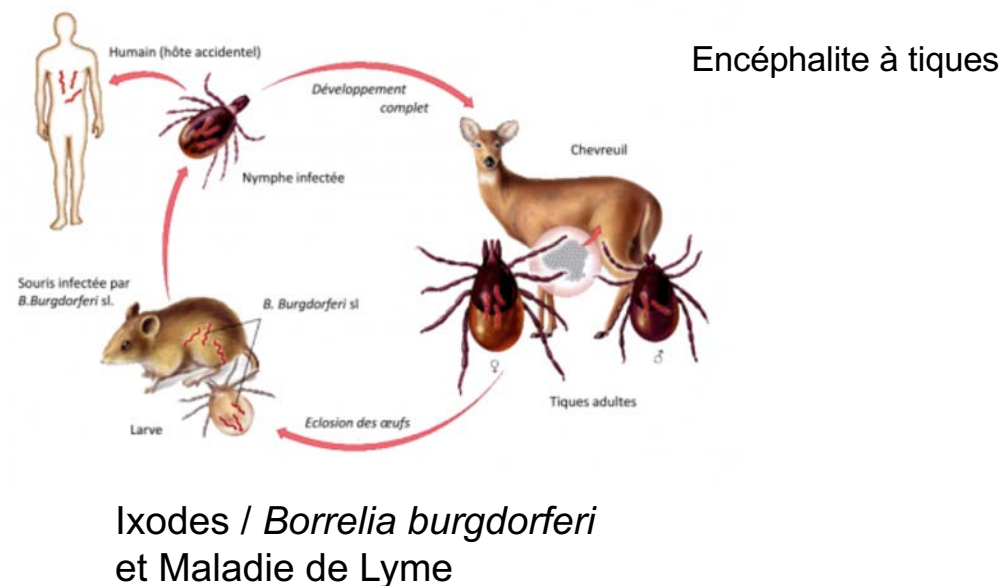
Changements écologiques et crise climatique

Maladies transmises par les tiques

Les maladies transmissibles par les tiques n'ont pas été retenues

Il ne semble pas que le réchauffement climatique soit un facteur favorisant directement la prolifération de ces espèces déjà bien implantées avec des cycles surtout actifs au printemps et à l'automne

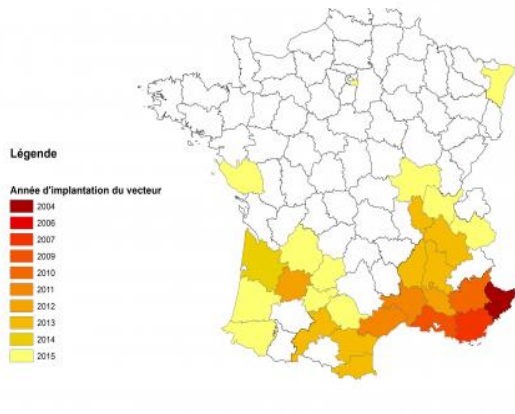
L'augmentation actuelle de l'incidence humaine des zoonoses transmises par les tiques (Maladie de Lyme, Encéphalite à tiques, rickettsioses...) semble plus liée à des conditions écologiques: extension et la fragmentation du domaine forestier européen, prolifération des animaux réservoirs (cervidés et rongeurs)



Changements écologiques et crise climatique

Dynamique implantation
2004-2015

Risques de réémergence de la Dengue en France



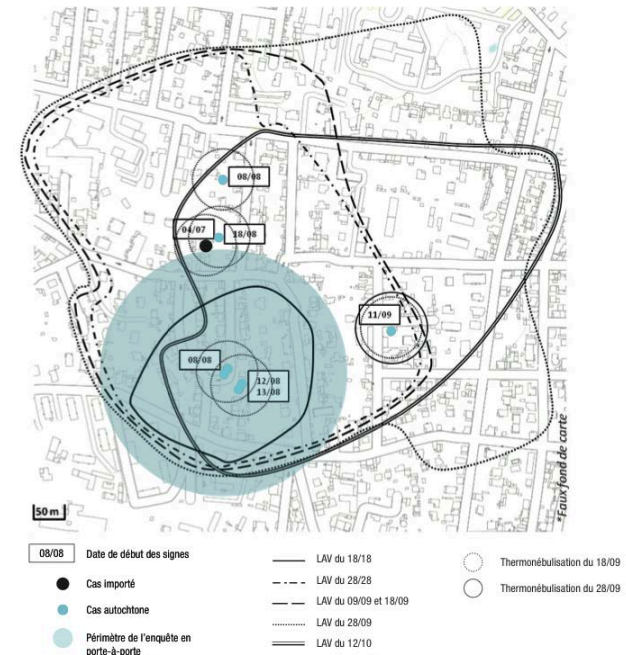
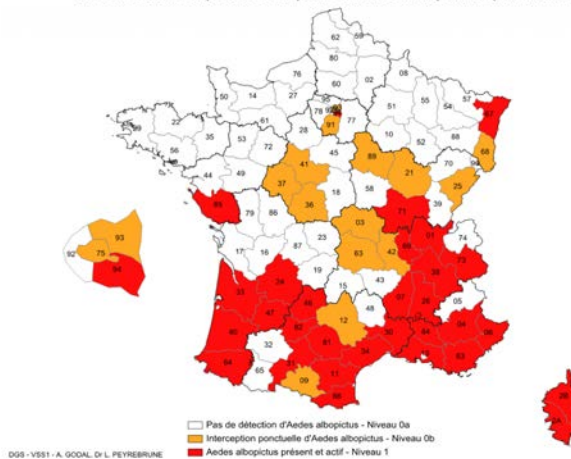
Aedes albopictus



Août-septembre 2015: 7 cas autochtones de Dengue (DENV-1) à Mas, banlieue de Nîmes. Cas index identifié = voyageur de retour de Polynésie Française

Implantation 2016

Présence du moustique *Aedes albopictus* en France métropolitaine (situation au 1er janvier 2016)



Villes et habitats pas prêts à faire face à ces situations nouvelles

Un cas d'école = émergence du virus Nipah, 1998-99

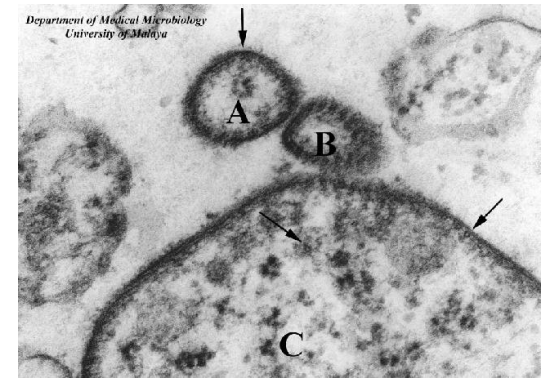
Virus Nipah = paramyxovirus, proche virus Hendra identifié en 1994 en Australie (chevaux et homme)

Encéphalites mortelles et infiltrats pulmonaires chez éleveurs de porcs en Malaisie (1998-1999)

Epidémie chez employés d'abattoirs à Singapour (1999)

Identifié en 1999 = 'Université de Malaisie (Lim et coll. 1999. Singapore Med J)

1,1 million porcs abattus



- September 1998 – May 1999
- 283 human cases of acute encephalitis
 - 109 deaths
 - Case fatality ratio 39%
- Paul Chua isolated a novel paramyxovirus from a patient in Sungai Nipah village



Animaux réservoirs, animaux intermédiaires, vecteurs

Chauve-souris = réservoir animal naturel

Virus Nipah en Malaisie

Déforestation massive

Occupation territoires gagnés sur forêt

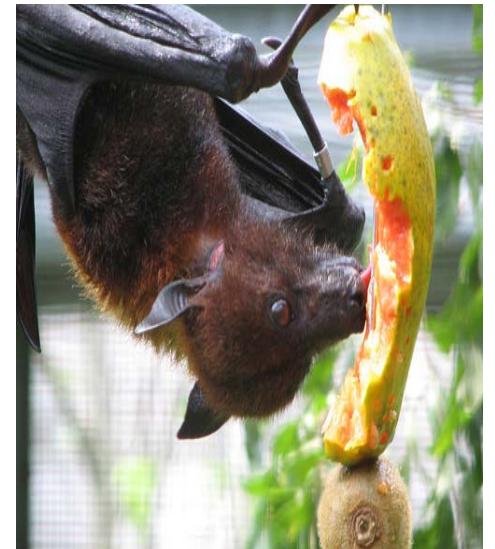
= Agriculture intensive (vergers, palmier dattiers, manguiers)

= Développement parallèle élevage intensif du porc

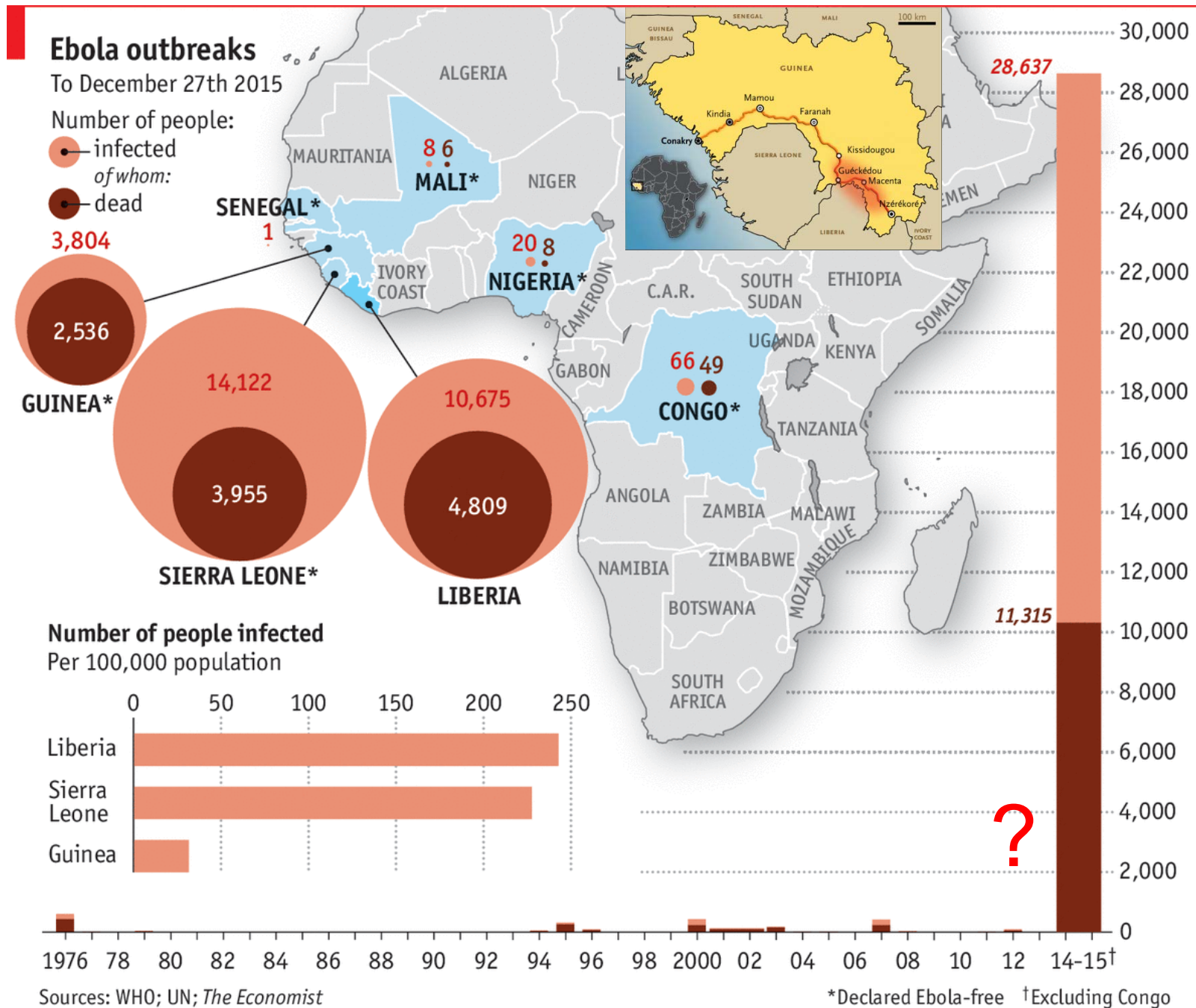
- Coexistence fréquente deux situations

Chauve-souris (*Pteropus*), grande roussette ("fruit bat") = réservoir naturel virus Nipah

Colonisation massive vergers = infection des porcs devenant réservoir animal secondaire = infection humaine

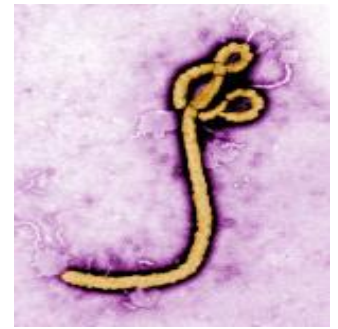


Ebola: maladie infectieuse emblématique de l'émergence



Facteurs de l'émergence ?

Guinée épiceutre après cas index



1ère étape: Guinée

Saut d'espèce (région sylvatique) = probable exacerbation de l'épizootie (saison sèche durée exceptionnelle, compétition alimentaire grands singes/chauve souris)
+ intrusion forestière humaine croissante du fait de la crise économique/sociale rurale entraînant insécurité alimentaire, "bush hunting intensif"

2ème étape:

Expansion locale, puis loco-régionale incluant **Sierra-Leone et Liberia** voisins, puis urbaine = hors contrôle

- Extrême pauvreté (revenu moyen = 1€/jour)
- Précarité des systèmes de santé, insuffisance qualitative et quantitatives des personnels médicaux et paramédicaux, infrastructures inexistantes ou délabrées (guerre civile, échec des politiques de développement), équipements/matériels (gants, seringues jetables, protections) inexistantes
- Manque de confiance des populations dans les médecins, les étrangers, recours à des guérisseurs
- Négation de l'existence d'un agent contagieux
- Non respect des mesures d'isolement de base: retours hôpital-domicile de patients en incubation, malades cachés, poursuite des rites funéraires

Sciences sociales à intégrer/comportements humains

Intérêt de comprendre les comportements humains, sociaux et culturels qui sous-tendent l'émergence

Intérêt tout aussi essentiel d'analyser les comportements humains, sociaux et culturels face à l'émergence une fois survenue et reconnue

Socio-anthropologie duale:

Les populations dans l'inquiétude voire la peur

- Celles directement concernées par l'épidémie
- Celles qui même à distance ont compris que la globalisation du monde moderne peut à terme les exposer

Les attitudes réactives aux mesures de prévention: isolement, vaccination (H1N1)...

Les intervenants: personnel soignant, chercheurs

Ethique de la recherche clinique en période de crise

- Sécurité des approches préventives et thérapeutiques (Sansonetti. 2015. Le retour des Epidémies, PUF)
- Equité scientifique Nord-Sud: partage des données, publications, formation, durabilité (Costello & Zumla. 2000. BMJ)
- Recherche du scoop (premier à publier)

Anticipation, contrôle des émergences

Anticipation de l'émergence ?

Surveillance globale

Veille "hot spots"

Nouvelles méthodologies diagnostiques

Evaluation du potentiel épidémique/pandémique lors d'événements de "spill over"

Prise en charge d'une émergence avérée

Identification de l'agent infectieux

Diagnostic précoce, POC

Analyse de la dynamique (morbidité, mortalité, transmissibilité = modélisation)

Mesures d'isolement adaptées à la transmissibilité, identification d'individus résistants

Place du vaccin

Place des thérapeutiques

Ethiques des études cliniques en situation d'urgence

Anticipation émergence « from the black swan to the perfect storm » ?



Anticiper "black swann" et "perfect storm": organisation

Identifier des "hot spots" concentrant les conditions de survenue d'un saut d'espèce/émergence

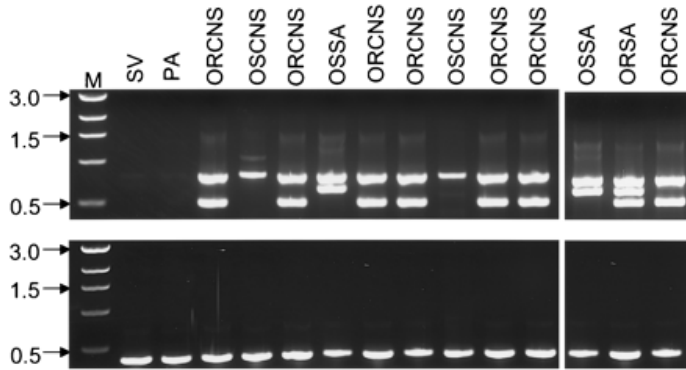
Identifier la présence de pathogènes potentiels dans réservoirs animaux et vecteurs ainsi que des passages chez l'homme

Some progress in recent years

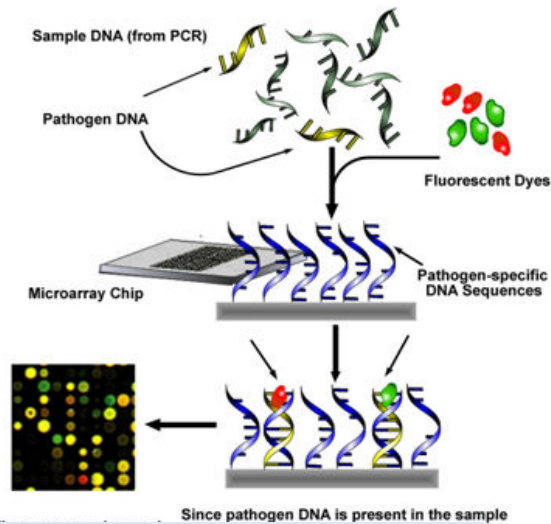


- ProMED
- GPHIN, HealthMap
- WHO GOARN, GLEWS
- WHO Revised IHR(2005)
- FAO/OIE/WHO Tripartite collaborations
- CDC: FETP, Global Disease Detection (GDD)
- DoD AFHSC/GEIS, DTRA

Anticiper "black swann" et "perfect storm": outils



PCR multiplex



Microarray
DNA
(équivalent immuno)

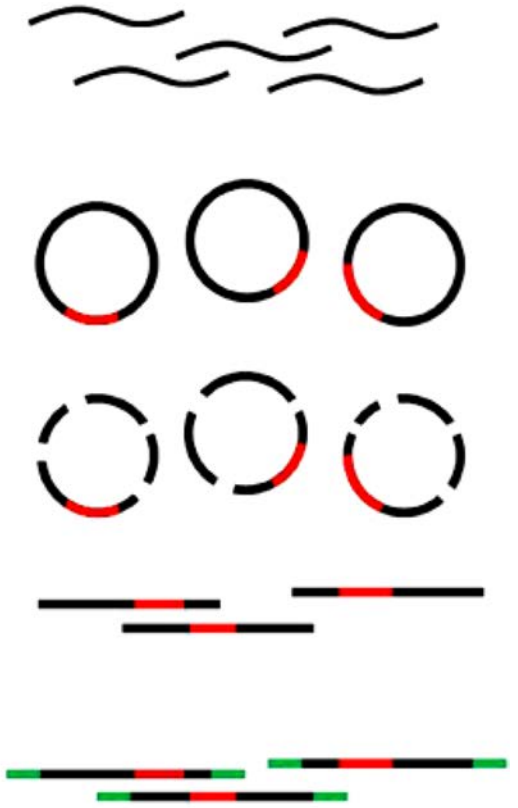
Genomic DNA of defined length
(e.g. 1.5, 3, 5, 10, 15 or 20 kb)

Ligation to linkers at both ends
and circularization via linkers

Fragmentation, e. g. by
restriction enzymes

Enrichment of fragments
containing the linker, e. g. via a
biotin label fused to the linker

Preparation of a sequencing
library by addition of adapters



Séquençage de nouvelle génération

Predict = stratégie de surveillance ciblée sur les "hot spots"

Exemple: campagnes de détection de virus par USAID: Predict 1/2

Stephen S Morse (Columbia & UC, Davis)

Rationnel:

1407 pathogènes humains

58 % zoonotiques

130/177 pathogènes émergents récents étaient zoonotiques (Woolhouse et coll. 2005. Emerg Infect Dis)

"Pre-empt or combat, at their source, the first stages of the emergence of zoonotic diseases that pose a significant threat to public health (potentially pandemic infection)"

Developing global capacity to anticipate and prevent emerging zoonotic diseases from wildlife pathogens"

"Hot spots" surveillés:

Chasse

Rencontres/conflits bétail-faune sauvage

Evènements rapportés: morbidité/mortalité (homme/animaux)

Exploitation forestière/déforestation

2012-2013



Bilan PREDICT

Echantillons prélevés chez 35 000 animaux

200 nouveaux virus identifiés au sein de la faune sauvage: corona, boca, herpes, retro, adeno, rhabdo

Pathogènes humains retrouvés dans la faune sauvage et pathogènes d'origine animale retrouvés chez l'homme ("spill-over")

Rendement +++ des approches de diagnostic moléculaire au niveau des grandes familles virales

Mais pas de détection anticipée d'un événement d'émergence

Diagnostic de pathogènes en possible "attente de saut d'espèce" voire de "spill over" n'est pas suffisant

Devant masse d'information, comment extraire signaux pertinents du bruit de fond ?

Sur quel(s) pathogène(s) potentiel(s) focaliser ?

Nécessité de développer des algorithmes plus puissants d'évaluation

- **Pérennité de la surveillance**

- **Définition de paramètres d'anticipation de l'émergence d'un pathogène "candidat au saut d'espèce"**

A Novel Rhabdovirus Associated with Acute Hemorrhagic Fever in Central Africa

Gilda Grard^{1,2*}, Joseph N. Fair^{3*}, Deanna Lee^{4,5*}, Elizabeth Slikas⁶, Imke Steffen⁶, Jean-Jacques Muyembe⁷, Taylor Sittler^{4,5}, Narayanan Veeraraghavan^{4,5}, J. Graham Ruby^{8,9}, Chunlin Wang¹⁰, Maria Makuwa⁷, Prime Mulembakani⁷, Robert B. Tesh¹¹, Jonna Mazet¹², Anne W. Rimoin¹³, Travis Taylor³, Bradley S. Schneider³, Graham Simmons⁶, Eric Delwart⁶, Nathan D. Wolfe³, Charles Y. Chiu^{4,5,14*}, Eric M. Leroy^{1,2*}

1 Viral Emergent Diseases unit, Centre International de Recherches Médicales de Franceville, Franceville, Gabon, **2** MIVEGEC, UMR (IRD 224 - CNRS 5290 - UM1 - UM2), Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier, France, **3** Global Viral Forecasting, Incorporated, San Francisco, California, United States of America, **4** Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, California, United States of America, **5** UCSF-Abbott Viral Diagnostics and Discovery Center, San Francisco, California, United States of America, **6** Blood Systems Research Institute, San Francisco, California, United States of America, **7** Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, **8** Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland, United States of America, **9** Department of Biochemistry, University of California, San Francisco, California, United States of America, **10** Department of Biochemistry, Stanford University, Stanford, California, United States of America, **11** Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, United States of America, **12** Department of Epidemiology, University of California at Davis, Davis, California, United States of America, **13** Department of Epidemiology, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California, United States of America, **14** Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Francisco, San Francisco, California, United States of America

2012

BACV



Identification ultraprécoce de l'émergence d'un nouveau pathogène:

3 cas de fièvres hémorragiques, 2 rapidement mortelles dans le Bas-Congo (RDC), 1 survivant, 1 forme asymptomatique (pbt plus)

Utilisation du séquençage profond

Identification d'un Rhabdovirus = Bas-Congo Hemorrhagic Fever (BACV). Contamination = fluides corporels. Réservoir ?

Rhabdovirus responsables de syndromes grippaux ou d'encéphalites (rage). **Pas jusqu'à présent de fièvre hémorragique** (Septicémie/hémorragie chez le poisson = Novirhabdovirus)

De la théorie à la pratique...

Les programmes d'Agences internationales

- ONU: "Objectifs de développement du millénaire" (en santé publique)
- OIE (Office International des Epizooties): programmes en santé animale = consolidation des services vétérinaires et programmes de recherche et développement en santé animale, y compris le développement de stratégies d'éradication des grandes épizooties pandémiques (peste ovine/bovine)
- Intervention croissante de fondations privées: Wellcome Trust, Fondation Bill & Melinda Gates

Résultats demeurent contrastés face à des réalités complexes et intensifiées: changements environnementaux, climatiques, intensification de l'agriculture et de l'élevage du fait du boom démographique, intensification des échanges commerciaux, usage incontrôlé des antibiotiques en milieu médical, vétérinaire et en élevage

De la théorie à la pratique...

Renforcement qualitatif et quantitatif des moyens de surveillance sanitaire globale

Deux objectifs:

Meilleur suivi développement épidémies émergentes

Meilleure évaluation mesures sanitaires prises afin de contrôler épidémies

Anticipation de la survenue d'émergences spécifiques brutales (VIH, Ebola, grippe aviaire hautement pathogène comme H5N1) = exercice actuellement impossible malgré suivi des déterminants biologiques (surtout épizooties) et déterminants anthropologiques, socio-économiques et environnementaux




Les outils ne permettent pas encore d'anticiper "the black swann" et/ou "the perfect storm" (Paté-Cornell, 2012)

Le pourront-ils ?

Incertitude à propos de certaines étapes du "cahier des charges" du saut d'espèce/émergence

Détection des évènements de "spill over" dans des "hot spots" où le passage de pathogènes épizootiques est vraisemblable et suivi

Perennité de la surveillance: Veille ciblée soutenue au saut d'espèce

Rétrovirus ARN		PNH → Homme PNH → Homme	{ morsures Contact sanguin	SIV / HIV STLV-1 / HTLV-1	Epidémique Endémique
Bunyavirus ARN		Rongeurs → Homme Rongeurs → Homme Rongeurs → Homme Rongeurs → Homme	{ Inhalation poussières contaminées { Contacts	Hantaavirus Sin nombre virus Junivirus Machupovirus	Sporadique Epidémique Endémo- épidémique
Paramyxovirus ARN		Chauve- souris { Homme Chevaux Porcs Humans	Contacts	Morbillivirus équin (Hendra virus) Nipahvirus	Epidémique Epidémique

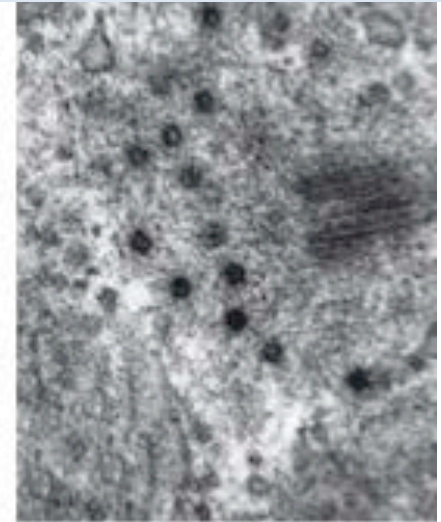
Une surveillance microbiologique et immunologique soutenue au sein des populations humaines à risque est essentielle au dépistage précoce et au suivi des épisodes de passage de la barrière d'espèce.

D'après Antoine Gessain,
Institut Pasteur

Perennité de la surveillance: Veille ciblée soutenue au saut d'espèce

Travail exemplaire de veille à l'émergence du groupe d'Antoine Gessain, Institut Pasteur

Les "foamy virus" (FV) ou Spumavirus (virus spumeux) ont été décrits pour la première fois en 1954 comme des agents cytopathiques transmissibles sur des cellules dérivées de rein de macaque.



Les FV constituent le seul genre de la sous-famille *Spumaretrovirinae*.

Les FV sont considérés comme les plus anciens des virus ARN des vertébrés (co-spéciation avec les primates de l'Ancien Monde depuis plus de 30 millions d'années).

Génome: ~ 12 Kb, LTR, *gag*, *pol*, *env* + gènes accessoires (*Tas*, *Bet*, etc.) et quelques caractéristiques moléculaires spécifiques.

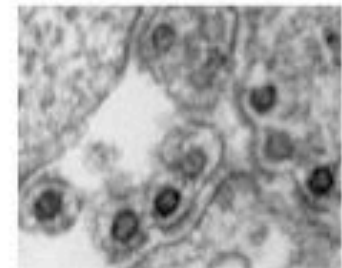
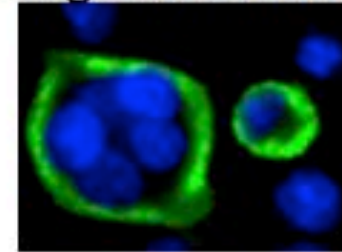
Fort effet cytopathique *in vitro* sur de nombreuses lignées cellulaires

Tropisme *in vivo* : lymphocytes CD4+, CD8+, monocytes. Récepteur inconnu

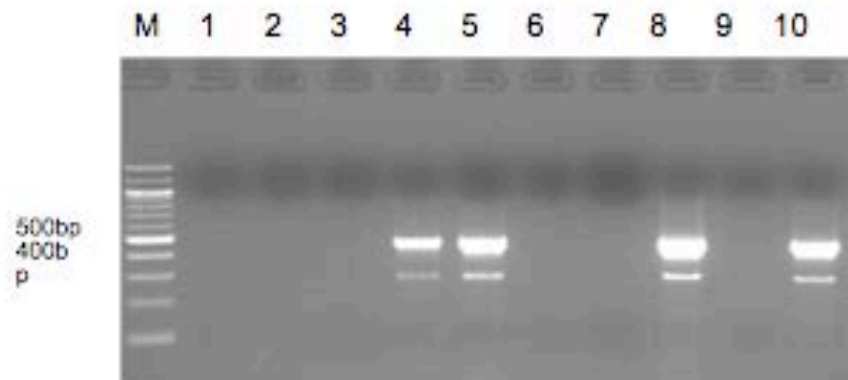
Spumavirus (Foamy virus): prêts pour l'émergence ? Forêt équatoriale, Cameroun

Parmi les 1266 personnes testées, un total de 13 a été trouvé infecté par un FV (Sérologie + et PCR +). Anamnèse de morsure de singe lors d'une chasse (cicatrices)

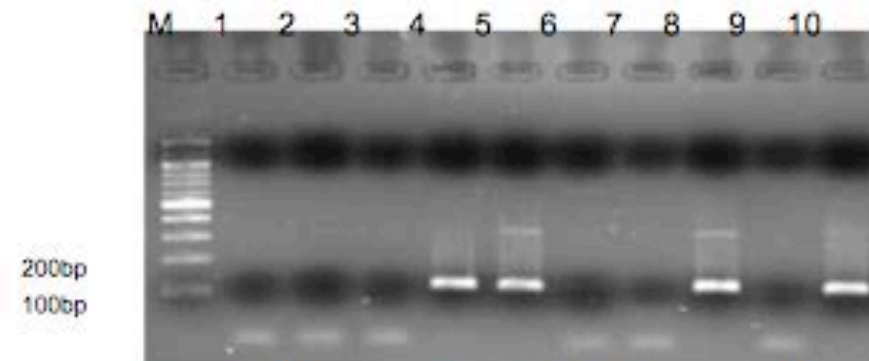
Sérologie



Polymerase chain reaction



425 bp du gène de l'*integrase*. 1, 2, 4, 5, 7, 8: échantillons; 3, 6, 9: contrôles négatifs; 10: contrôle positif.



109 bp de la région LTR. 1, 2, 4, 5, 7, 8: échantillons; 3, 6., 9: contrôles négatifs; 10 contrôle positif.

Nouveaux modèles de prise en charge des urgences



Emergence modèle général de prise en charge des émergences

S'applique aux pathogènes les plus menaçants (Ebola, Marburg, Nipah, SARS, MERS, Peste pulmonaire, Grippe H1N1/H5N1 Flu et autres à venir...) en absence d'un vaccin

Objectifs et principes:

Principal objectif = bloquer la chaîne de transmission

Principes principaux =

- Coordination claire de la réponse (nationale et internationale)
- Mobilisation sociale, éducation (socio-anthropologie essentielle)
- Soins sécurisés et respectueux de la personne
- Recherche efficace des cas (tests POC) et identification des contacts: quarantaine « revisitée », mise en place de lits d'isolement à différents échelons
- Développement d'approches thérapeutiques et préventives (sérothérapie, candidats vaccins), encadrement méthodologique et éthique très strict
- Soutien logistique adapté
- Evaluation Evaluation des interventions

Emergence modèle général de prise en charge des émergences

Besoin de recherche accru: fondamentale et sociale

Renforcement surveillance globale, diagnostic précoce, communication/alerte
Modélisation de la dynamique/sévérité des épidémies à leur stade précoce =
Essentiel pour décider/ajuster les stratégies de contrôle

Education des populations, compréhension des spécificités culturelles en regard de la perception du risque d'émergence et des nécessités de mesures contraignantes pour prévenir l'extension (exemple: compréhension-sécurisation des rites funéraires pour Ebola (Nielsen et al. 2015. MMWR))

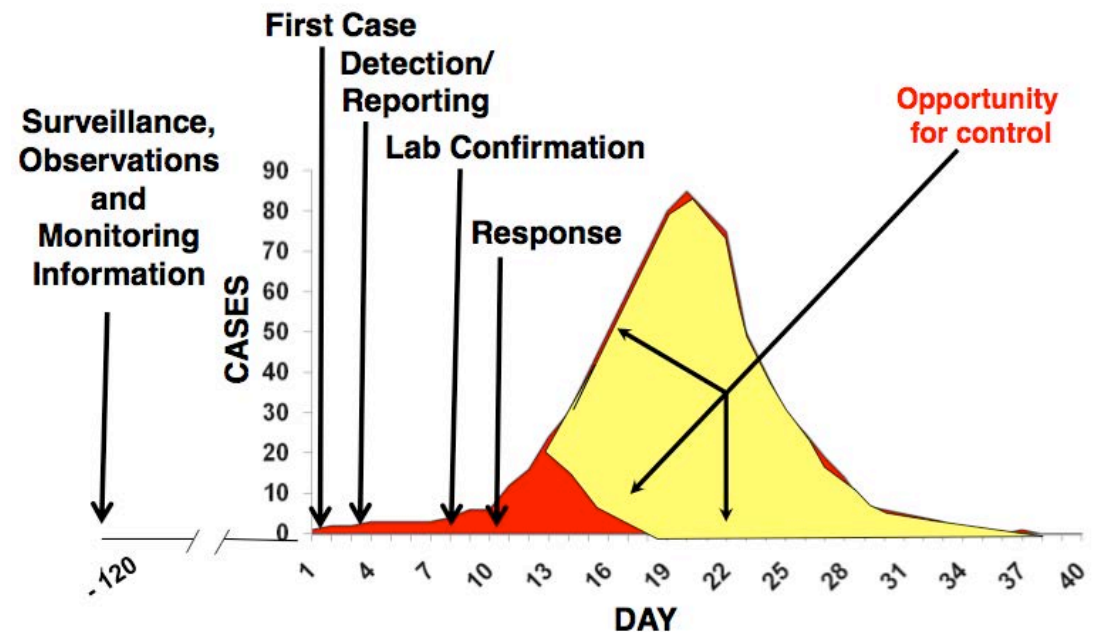
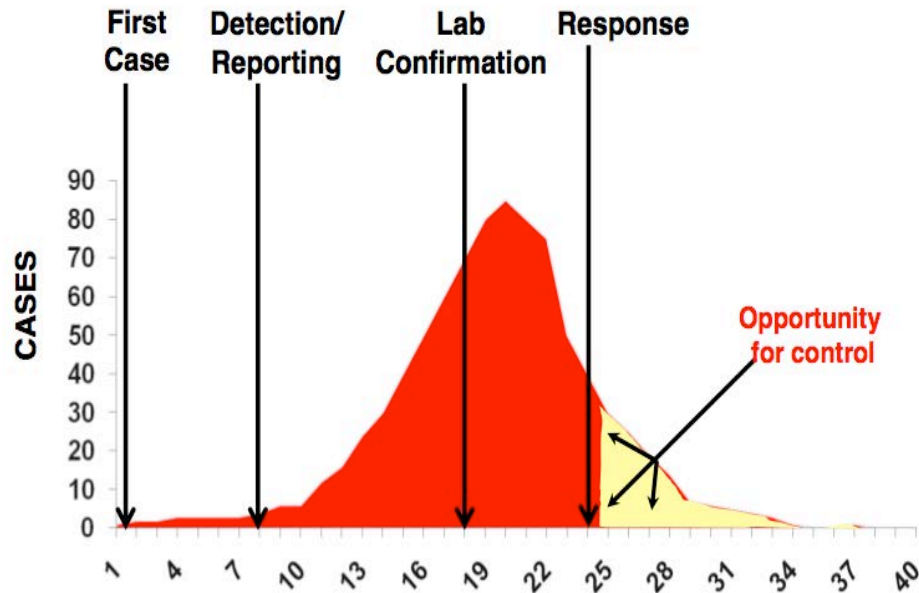
Besoin de nouveaux antiinfectieux (antiviraux, antibactériens), voire de nouvelles approches de sérothérapie efficaces au niveau individuel mais aussi collectif en diminuant la circulation de l'agent pathogène

Besoin de vaccins

Comment développer un vaccin au cours d'une émergence dans un temps compatible avec l'urgence de la situation ?

Nouvelles stratégies de découverte, R&D, évaluation de la sécurité, validation
Disponibilité pour la prochaine réémergence

Veille/anticipation/diagnostic précoce = opportunité de contrôle plus précoce: "tuer l'épidémie émergente dans l'oeuf"



Et le vaccin dans tout ça ?

Malgré certaines difficultés, la vaccination demeure en théorie, lorsqu'un vaccin efficace est disponible, l'intervention la plus efficace et la plus rentable en matière de rapport coût-bénéfice, en santé publique

La récente épidémie d'infection par le virus Ebola en Afrique de l'Ouest repose de manière aigüe, après le SIDA, le problème de la place de la vaccination dans le contrôle global d'une épidémie ou d'une pandémie

Si l'on observe les grandes émergences récentes, aucune n'a été contrôlée par un vaccin. Même dans le cas de la pandémie récente de grippe H1N1, le rôle réel du vaccin - très rapidement développé - dans la régression de la pandémie est difficile à cerner

Peut-on viser à l'élimination/éradication d'une maladie transmissible sans un vaccin efficace ?

Contrôler une épidémie (ré)émergente sans vaccins ?

Possible si médicament guérit sujets infectés, contrôle le réservoir, donc bloque la circulation du pathogène

Exigences:

Identification des malades et porteurs asymptomatiques (différent vaccination)

Rapport coût/efficacité et capacité de déploiement

« cost of good » vs « cost of sale » = prix médicaments > vaccins (x30 voire +)

Partenariats Public Privé (PPP) = objectif de diminuer le coût des médicaments au point de les rendre compétitifs avec celui des vaccins

Ex de succès: = Hépatite C

Prix d'un traitement curatif de l'Hépatite C dans pays à revenu élevé = 84 000 USD

Prix d'un traitement curatif de l'Hépatite C en Egypte = 300 USD (12 semaines):

Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) avec Pharco Pharmaceuticals (Egypte)

Développent traitement combiné = Générique du Sofosbuvir + ravidasvir = molécule développée par Pharco (El-Akel W et al. 2017. J Viral Hepat)

VIH/SIDA: coût des trithérapies ramené à 300 USD/an, difficulté = extension planétaire

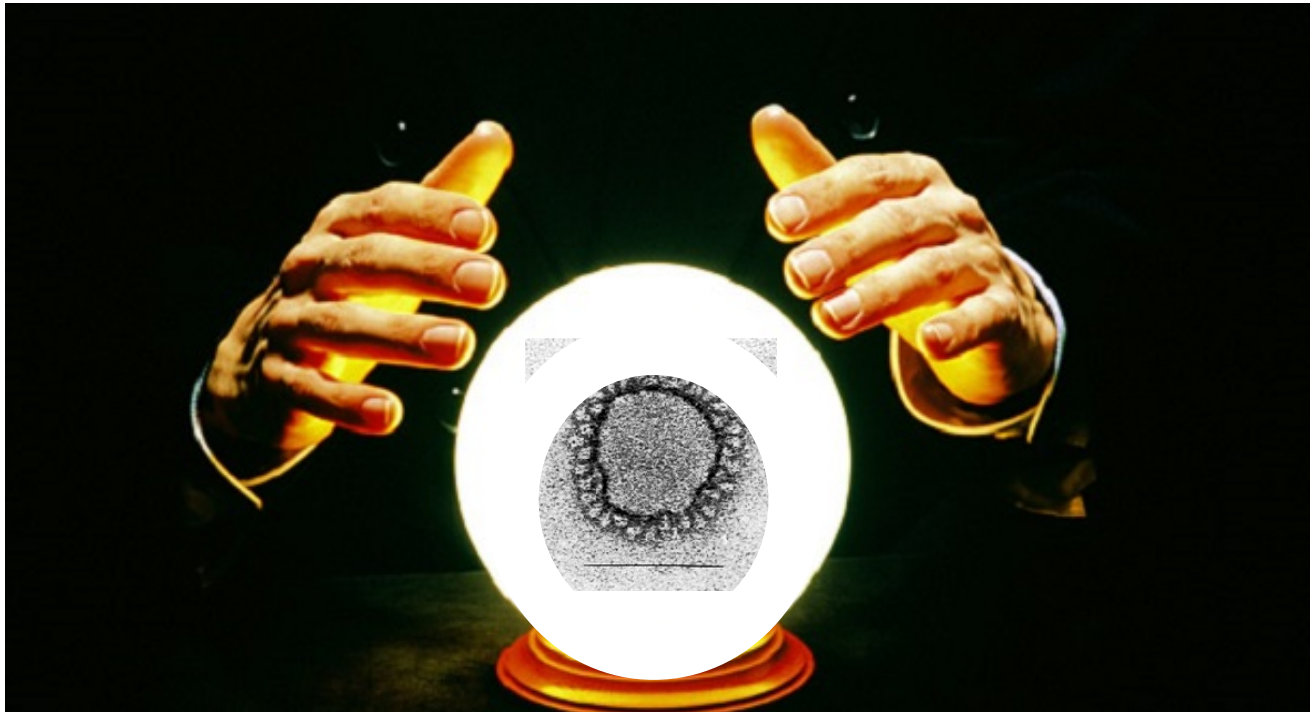
Place demeure pour un vaccin, situation similaire pour Tuberculose et Paludisme

Risque résistance à suivre très étroitement

Changement des règles de propriété intellectuelle (génériques)

+ transferts technologiques

Peut-on prédire l'avenir des
maladies infectieuses ?



Non, mais ça n'empêche pas de
continuer à essayer de le faire...