



JNI 13^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie
Tours et le GÉRICCO

Du mercredi 13 au
vendredi 15 juin 2012
VINCI - Centre International
de Congrès



Virus respiratoires émergents



Jeudi 14 juin 2012 14h45

**Pr Louis BERNARD
CHRU Tours**

**Remplacement du Pr Astrid VABRET
Virologie
CHU de Caen**

Déclaration de liens d'intérêts de 2010 à 2012

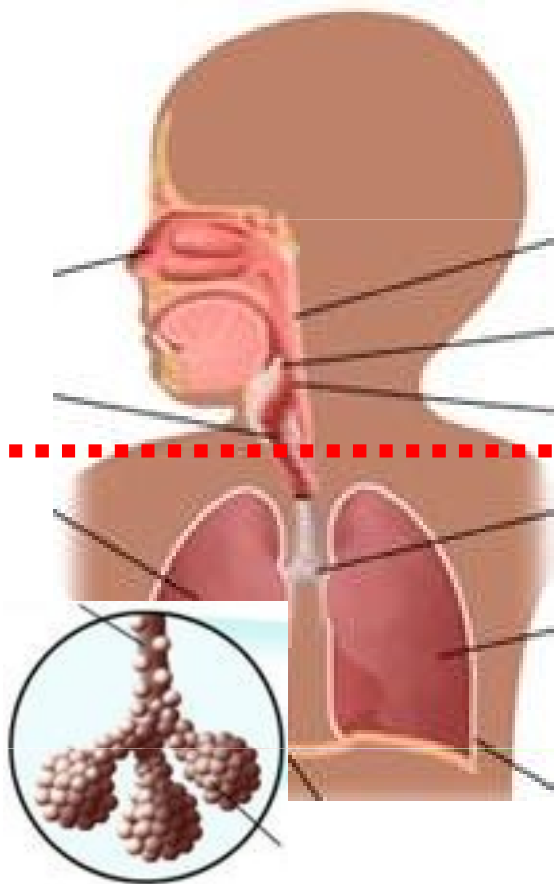
Louis BERNARD

- Intervenant au titre d'orateur :
 - laboratoire Astellas, Pfizer
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques
Abbott, Pfizer, Gilead, Janssen, BMS
- Soutien Institutionnel :
 - Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (n=4)
 - Programme Aériobio : soutien de la Région Centre
 - Programme ANSES de recherche
- Expert pour le Haut Conseil de Santé Publique

Viroses respiratoires



Enfant ++



Rhinite
Rhino-pharyngite
Otite
Conjonctivites
Laryngite

Infections
respiratoires hautes

Trachéite
Bronchite
Bronchiolite
Exacerbation d'asthme
Exacerbation de BPCO
Pneumopathie

Infections
respiratoires
basses

Syndrome grippal :
Fièvre
Frissons
Céphalées
Courbatures
Asthénie
Anoréxie



De quoi parle t'on ? définitions non consensuelles

« *Life is made up of sobs, sniffles, and smiles, with sniffles predominating* » (Adams, 1967)

Rhume , « Common cold » :

- infection aiguë la plus fréquente dans la population
- 40% absentéisme professionnel, 30% absentéisme scolaire (*Predy, CMAJ, 2005*)
- Coût social +++
- Investissement industriel +++ : antihistaminiques, décongestionnant, antibiotiques, vitamines, etc...

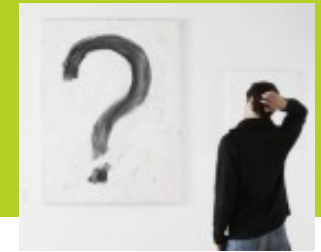
Monto, 1974. Monto, 1994. Simasek, 2007 :

- Enfant 1-4 ans : 8 rhumes / an
- Enfant 5-9 ans : 6 rhumes / an
- 10 – 19 ans : 5 rhumes /an
- Adultes : 2 à 4 rhumes / an



Qu'est-ce qu'un rhume ?

« J'ai pris mon rhume en grippe » (S. Guitry)



« respiratory infection metaanalysis » PubMed : 627 références, inclus les revues systématiques, les revues de la littératures , etc...

Cochrane DatabaseSystRev. 2011. 3 revues systématiques sur le « common cold » : critères individuels retenus ?

Albalawi ZH et al., Intranasal ipratonium bromide for the common cold.

Syndrome bénin, auto-limité
6 critères : congestion nasale, éternuement, gorge douloureuse, fièvre peu élevée, céphalées, malaise

Singh M et al. Heated, humidified air for the common cold

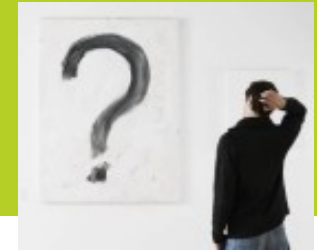
2 scores pour évaluer la rhinothermie :
3 critères : résistance nasale, drainage nasal, éternuements

8 critères : + gorge douloureuse, toux, céphalées, malaise, frissons

Singh M et al., Zinc for the common cold

4 critères individuels : Toux, congestion nasal, drainage, et gorge douloureuse

De quoi parle t-on ?

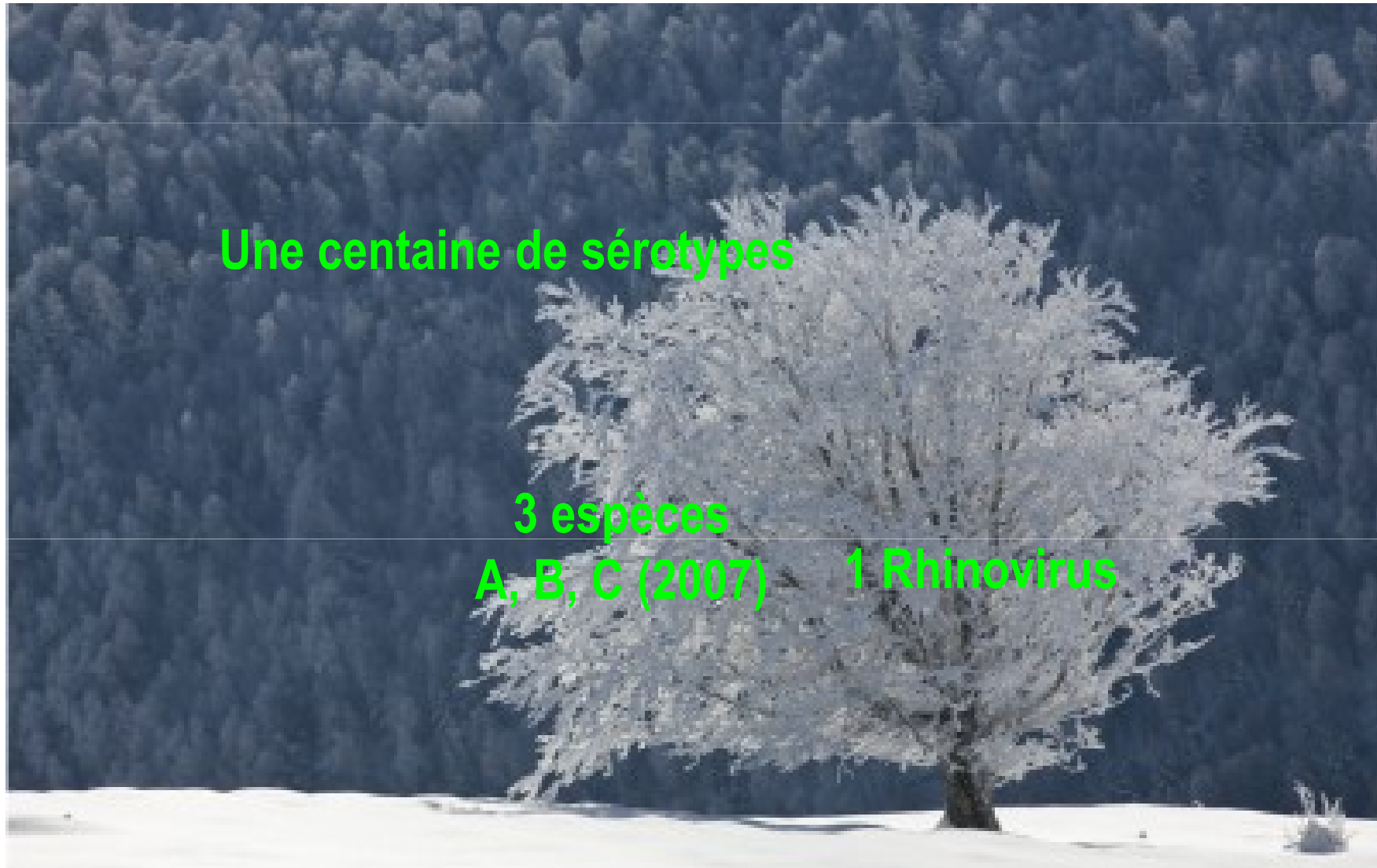


Difficultés d'interprétation et de comparaison des études publiées :

1. Exacerbations de maladies chroniques : asthme, mucoviscidose, BPCO ?
2. Bronchiolites et pneumopathies ?
3. Syndrome grippal ?

Les principaux virus respiratoires

15 « cibles » virales... 15 « virus » : 15 arbres qui cachent 15 forêts



Les principaux virus respiratoires



Virus « anciens »

Virus influenza humains
MIA H3N2 et H1N1, MIB, MIC

Virus respiratoire syncytial A / B

Virus parainfluenza 1 – 4

Rhinovirus / Entérovirus

Coronavirus 229E et OC43

Adénovirus

Virus de la rougeole

Herpes virus : HSV -1, CMV, VZV..

Virus « nouveaux » après 2001

Métapneumovirus
hMPV A / B

Coronavirus NL63 et HKU1

Bocavirus humain

Polyomavirus WU et KI

Virus émergents

SARS-CoV

Influenza aviaire H5N1

Influenza H1N1-variant
2009

AdV14p1

Les « virus respiratoires » : le casse-tête



Ils sont nombreux

Ils appartiennent à des familles, des genres, des espèces différentes :

- Ils sont nus ou enveloppés : conditions de survie hétérogènes, temps d'excrétion différents
- Leur génome est ARN ou ADN
- Leur potentiel évolutif est hétérogène : temps de réplication, taux de mutation, possibilités de recombinaison ou de réassortiments ?
- Leur mode circulatoire est varié : endémie, épidémies +/- régulières
- La physiopathologie de l'infection est variée : rôle de la charge virale ? Action pro-inflammatoire ? Action allergène ?
- Interaction virus-bactérie variée : associations de malfaiteurs ?

Les principaux virus respiratoires

Pas de technique de détection virale « universelle »

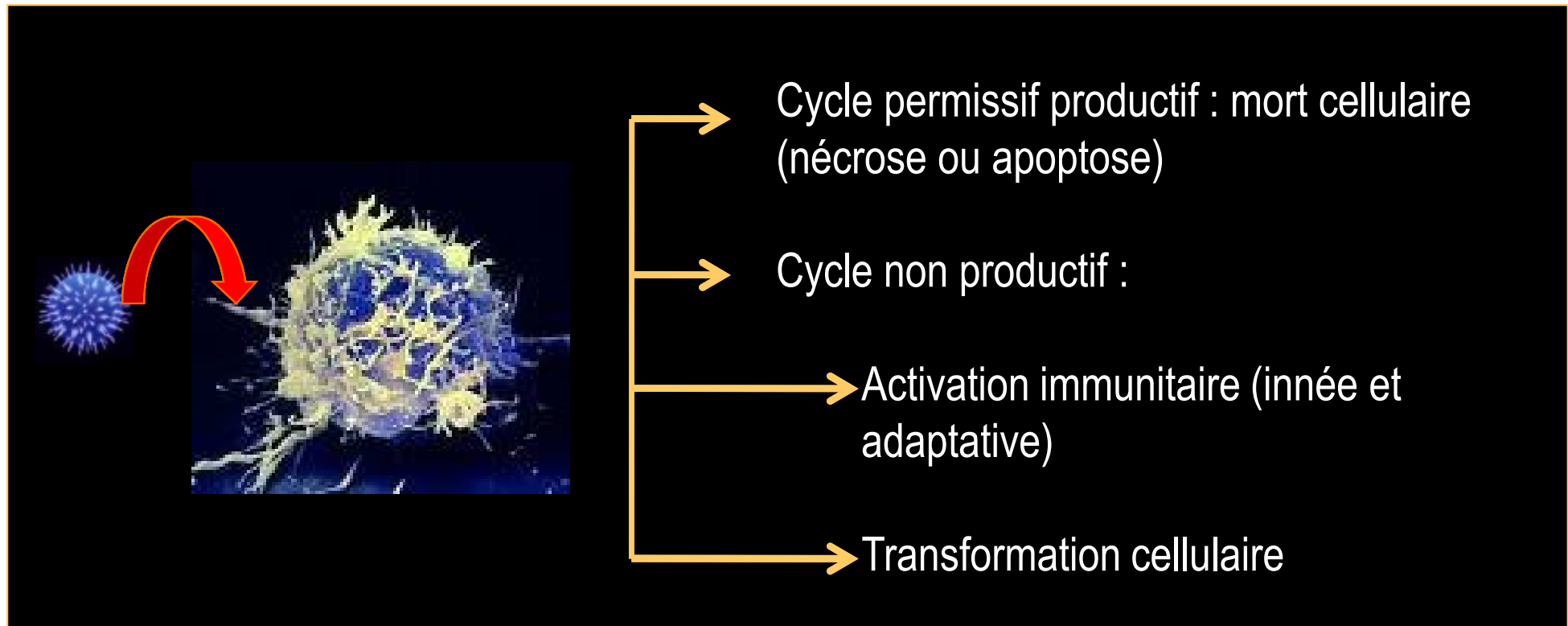
Choix de la cible : pas facile..... peu pertinent

- Selon la symptomatologie
- Selon les caractéristiques du patient : âge, immunocompétence, délai de consultation
- Selon la saison

Arrivée des techniques moléculaires :

- Absence de recommandations de prescription
- Examens hors nomenclature

Devenir de la cellule infectée : conséquence de l'infection virale



Notion de portage
« sain » dépassée

Notion de
commensalité
inexistante en
virologie médicale

Toute infection
virale doit être
prise en compte ?

Lien de cause à effet ? L'éternelle question....

Postulats de Koch, revus par Rivers : pas facile, pas toujours possible (modèle animal expérimental disponible)

Les études épidémiologiques d'inoculation à volontaires sains ont montré que les rhinovirus et les coronavirus sont responsables de pathologies respiratoires hautes

	Coronaviruses		Rhinoviruses	
	229E	B814	Type 2 (HGP or PK)	DC
No. of volunteers inoculated	26	75	213	251
No. of volunteers getting colds	13 (50%)	34 (45%)	78 (37%)	77 (31%)
Incubation period (days)				
Mean	3.3	3.2	2.1	2.1
Range	2-4	2-5	1-5	1-4
Duration (days)				
Mean	7	6	9	10
Range	3-18	2-17	3-19	2-26
Maximum no. of handkerchiefs used daily				
Mean	23	21	14	18
Range	8-105	8-120	3-38	3-60
Malaise (%)	46	47	28	25
Headache (%)	85	53	56	56
Chill (%)	31	18	28	15
Pyrexia (%)	23	21	14	18
Mucopurulent nasal discharge (%)	0	62	83	80
Sore throat (%)	54	79	87	73
Cough (%)	31	44	68	56
No. of volunteers with colds of indicated severity				
Mild	10 (77%)	24 (71%)	63 (80%)	36 (47%)
Moderate	2 (15%)	7 (20%)	12 (15%)	28 (36%)
Severe	1 (8%)	3 (9%)	4 (5%)	13 (17%)

^a From ref. 8 with permission.

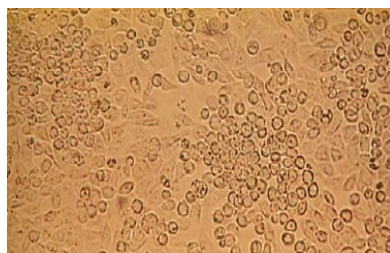
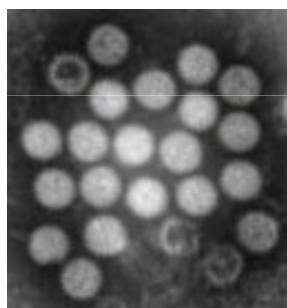
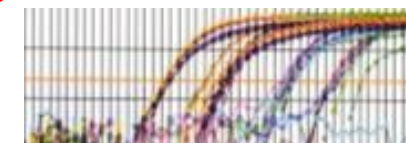
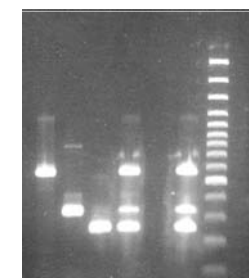
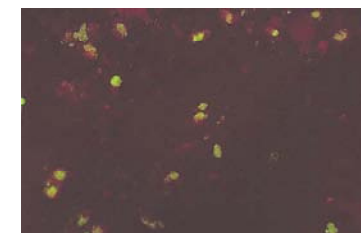
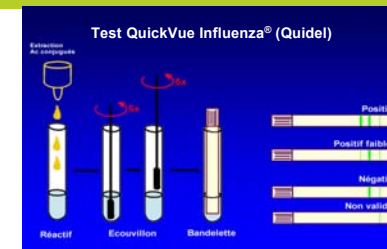
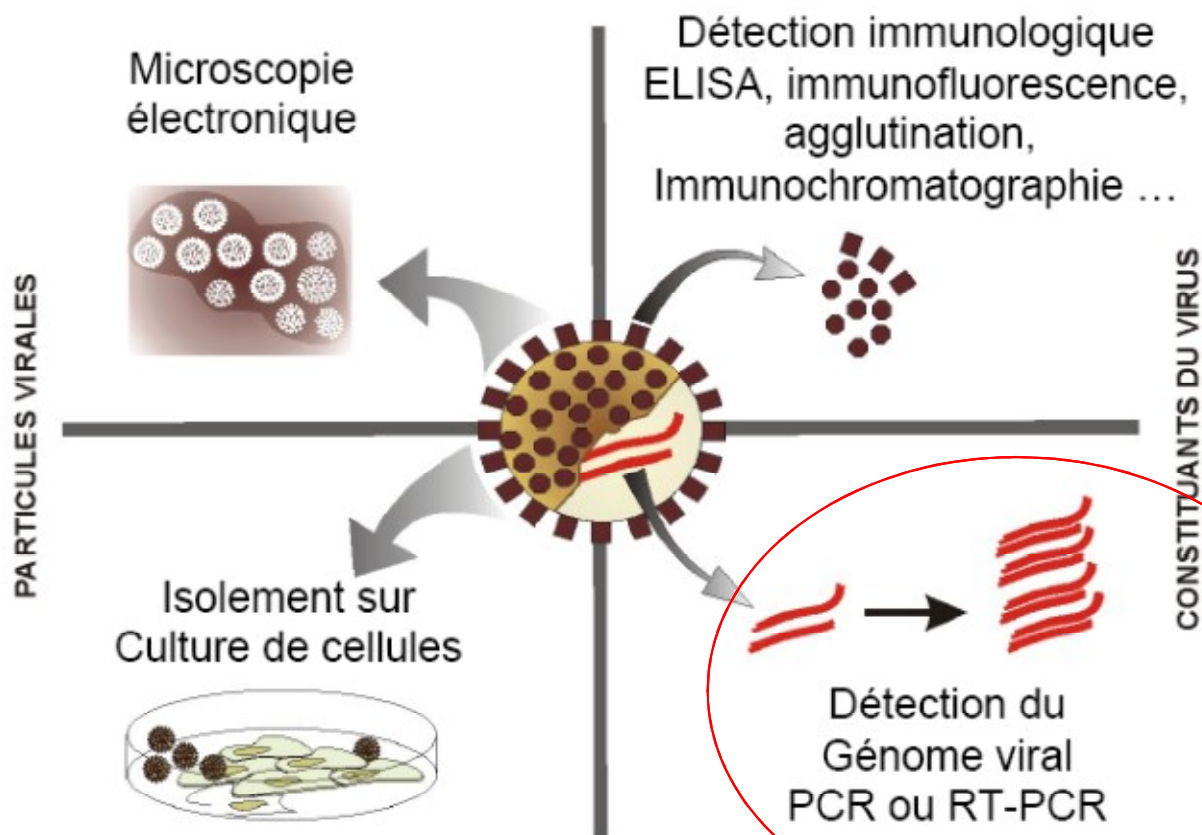
Bradburne et al., Br Med J, 1967

Diagnostic virologique des infections respiratoires aiguës

=

détection des virus respiratoires

Techniques de diagnostic direct



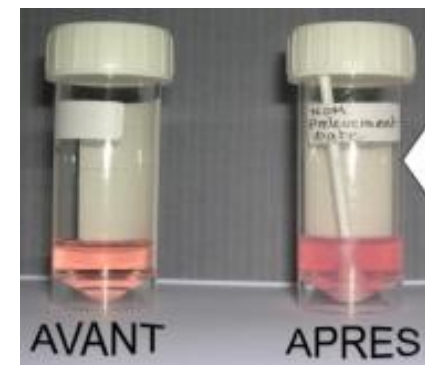
Techniques sensibles ++

Le prélèvement respiratoire idéal ?

Réalisé le plus tôt possible après l'apparition des symptômes

Réalisé au lieu de réplication du virus : voies respiratoires hautes et / ou basses : écouvillonnage nasal, oro-pharyngé, naso-pharyngé, lavage nasal, ponction trachéale, aspiratoire bronchique, lavage broncho-alvéolaire, biopsies bronchiques, biopsies pulmonaires.... + Expectoration

Bonnes conditions de réalisation : matériel (choix des écouvillons), milieu de transport, délai d'acheminement, identification, étanchéité de l'emballage, prescription renseignée, conservation 4°C



Techniques moléculaires + / - « multiplexage »

- effet « booster » de l'épidémie de SRAS en 2003 et de la pandémie grippale de 2009
- développement de trousse commerciales permettant la détection d'un panel de 12 à 15 virus respiratoires, incluant parfois les bactéries intra-cellulaires
- élargissement du diagnostic virologique en milieu hospitalier, surtout pour services de réanimation ou cas graves : étiquetage de la maladie, mesure d'isolement, antiviral.
- MAIS :
 - absence à ce jour de recommandations dans un cadre diagnostique
 - examen « hors nomenclature »

Apport et impact des techniques moléculaires en virologie respiratoire

- ① Découverte de nouveaux virus et de nouvelles techniques de détection
- ② Santé publique : gestion des crises sanitaires liées aux infections virales émergentes
- ③ Connaissances épidémiologiques
- ① Impact médical sur la prise en charge des patients infectés (hospitalisation +)
 - Limites d'interprétation : Tests quantitatifs ? Marqueurs de gravité ?
 - Impact sur la prise en charge : aspects médico – économiques
 - Optimisation de l'antibiothérapie
 - Traitement antiviral
 - Réduction des examens complémentaires
 - Durée d'hospitalisation

Acute Otitis Media and Acute Bacterial Sinusitis

Wald ER CID 2011;52(S4):S277–S283

1295 épisodes: virus respiratoire = 63%

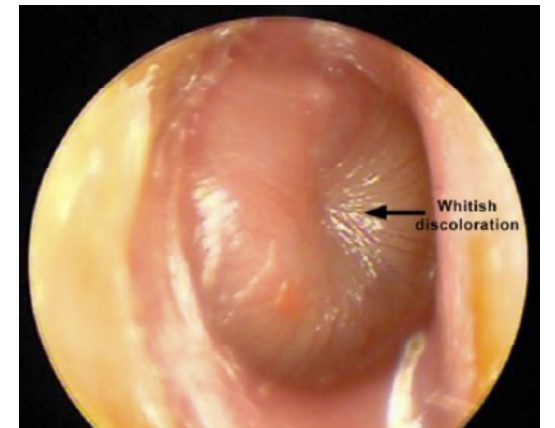
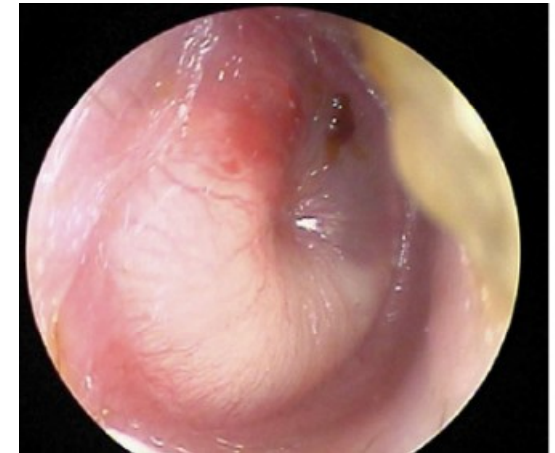
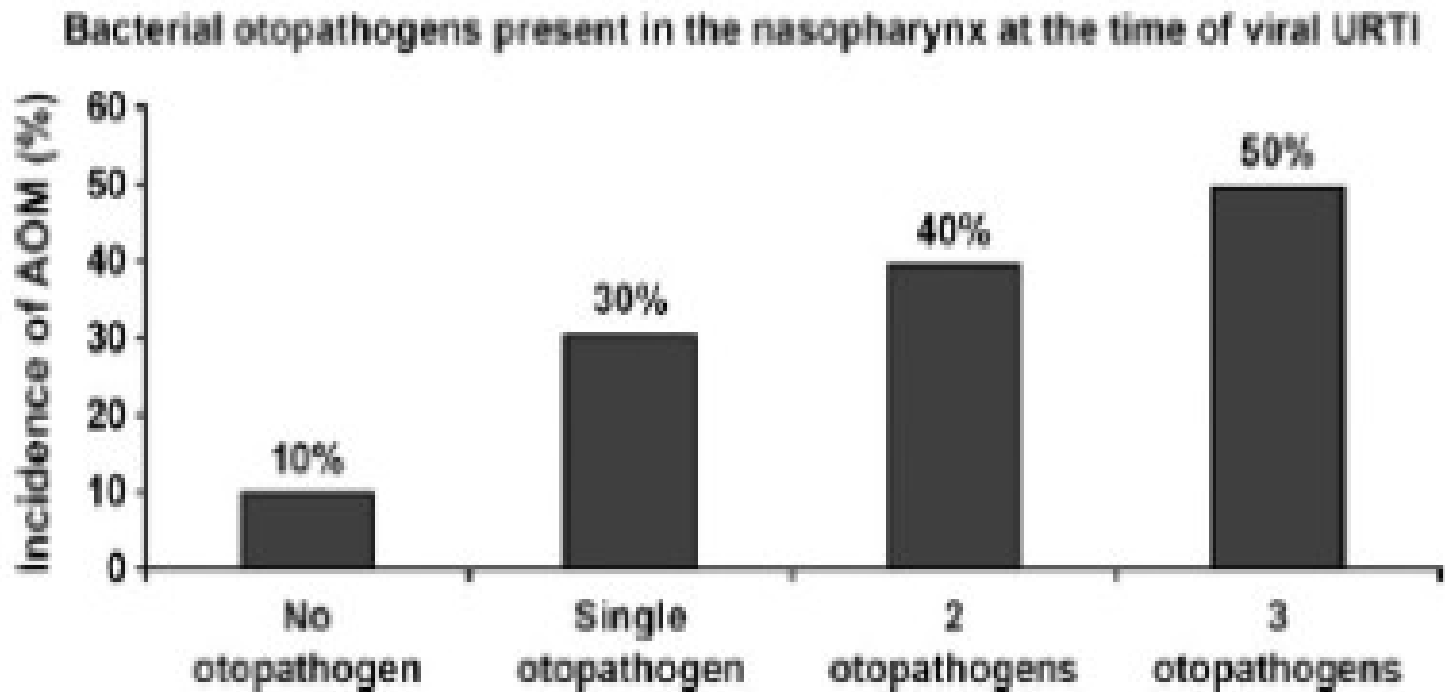
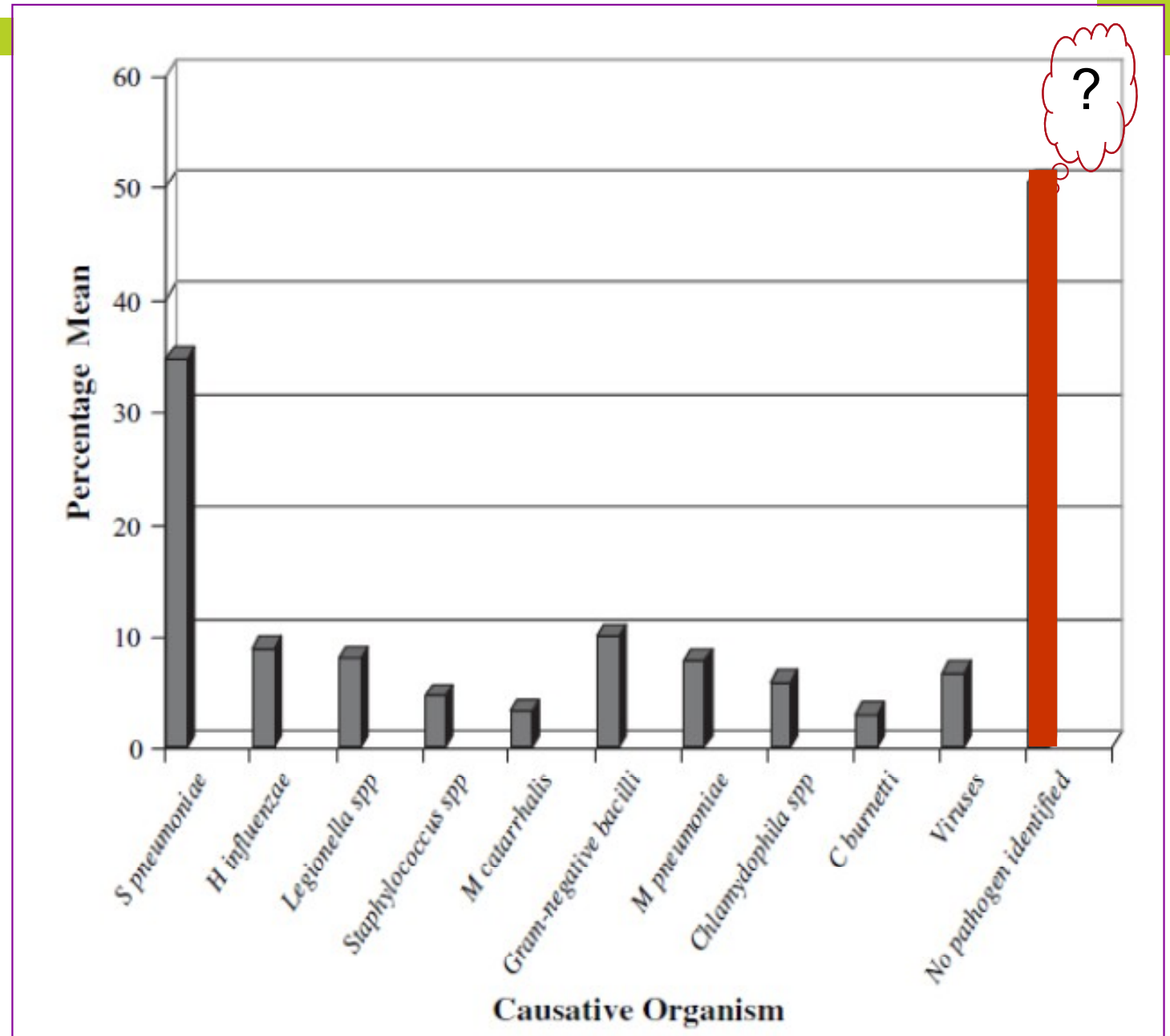


Figure 3. Risk of acute otitis media versus nasopharyngeal pathogens.

EPIDEMIOLOGIE DES PNEUMOPATHIES EN EUROPE

Analyse
de 46 articles



Etiologie des pneumonies communautaires

Avant les recherches du virus/PCR

3523 patients + pneumonie communautaire

- Etiologie = 42%
- Pneumocoque 18%

Cilloniz, Thorax 2011;66:340e346

Après les recherches du virus/PCR

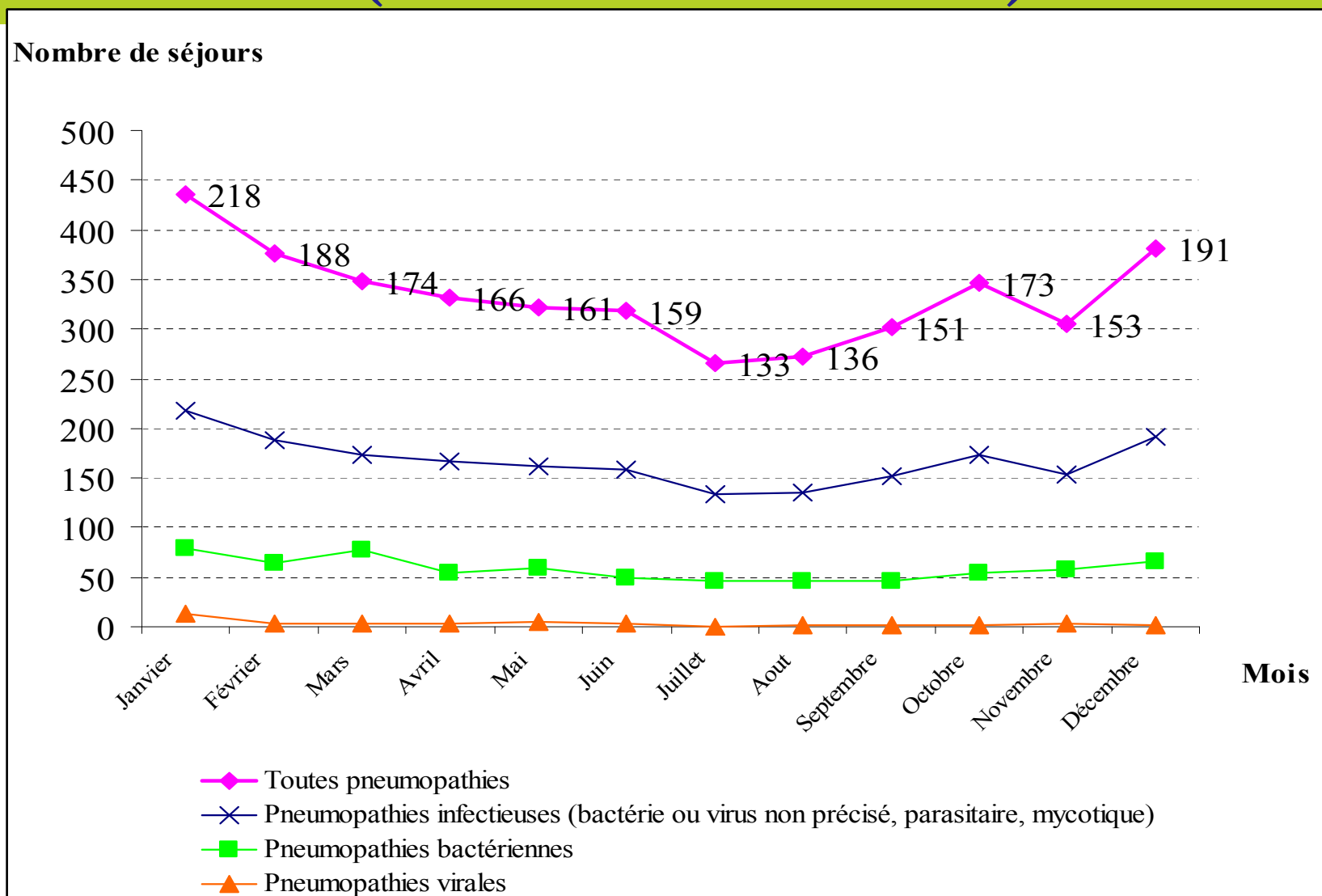
131 patients

Diagnostic conventionnel 66/131 (51 %) patients.

PCR 92/131 (70 %) patients.

- Bactéries: 45 (34 %)
- Virus 22 (17 %)
- Co-infections (virus –bactérie) = 25 (19 %)
- inconnu: 39 (30 %)

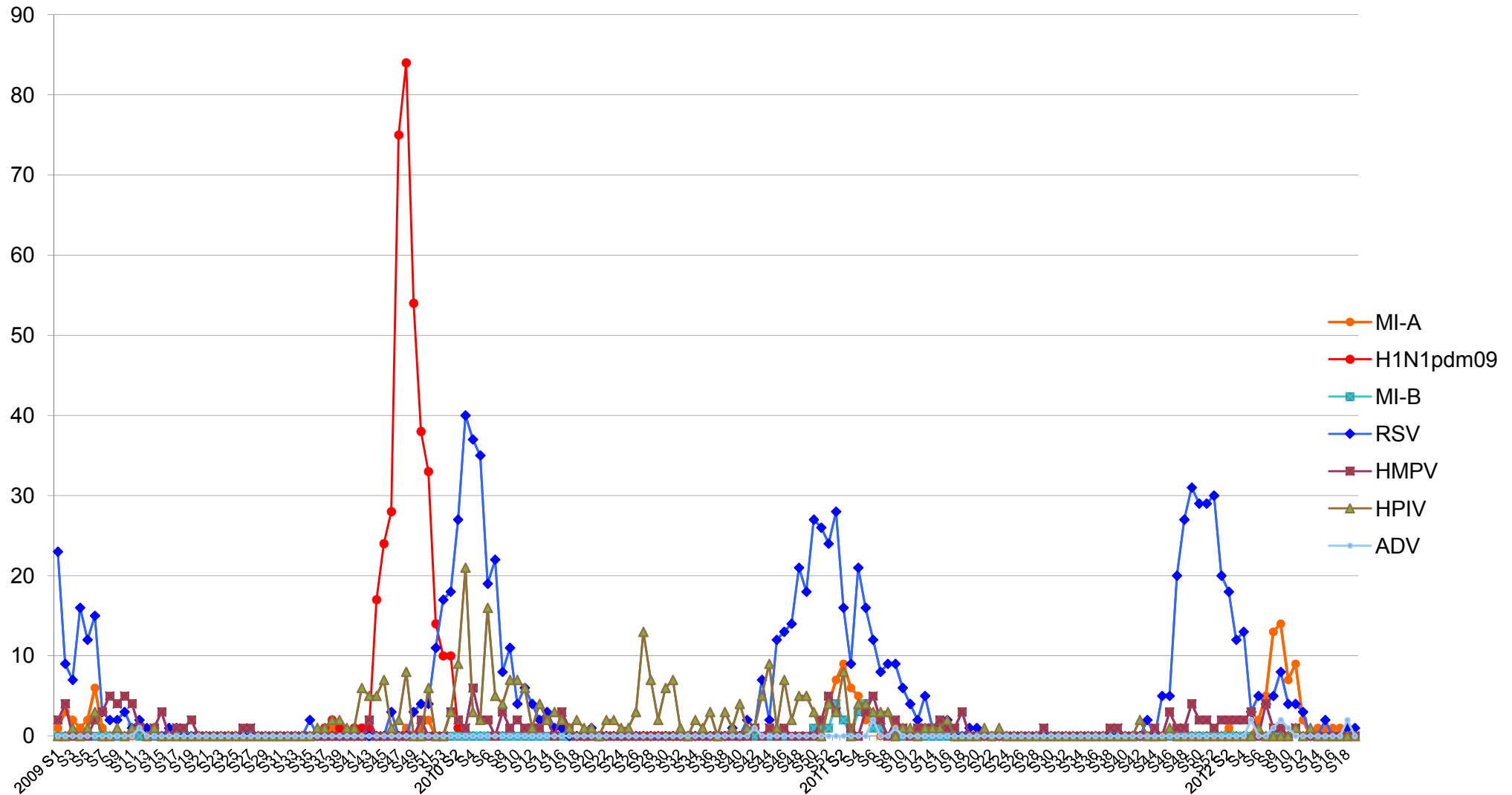
Pneumopathies hospitalisées au CHU de Tours (données PMSI 2011)



*L'ensemble des pneumopathies correspondaient à 2 003 séjours, pour 1 738 patients.
Il existait un pic saisonnier décembre-janvier.*

Distribution des virus respiratoires détectés au Laboratoire de Virologie du CHU de Tours, (janvier 2009 – avril 2012)

recherche de virus respiratoires 2009-2012



Le syndrome grippal n'est pas la grippe !

413 patients – Hivers 2009-2010
-2 hôpitaux (Tours –St Louis)

→ H1N1v (+) 16.5%
→ H1N1v (-) 61.9% (213) (+)



190 mono-infection

- 62.6% rhinovirus
- 24.2% parainfluenza viruses
- 5.3% adenovirus

23 infections mixtes.

Schnepf, PLoS ONE 2011 6(8): e23514.

Clinique Bactérien vs Viral (pneumopathies communautaires)

Table 3 Clinical characteristics of bacterial pneumonia (BP) versus viral pneumonia (VP)

	VP, <i>n</i> =22	BP, <i>n</i> =45	<i>p</i> -value (VP and BP)
Hours with symptoms [range]	127 [31–223]	99 [57–140]	NS ^a
Pleurisy pain	6 (27 %)	20 (44 %)	NS ^a
Shaking chills	1 (4 %)	21 (47 %)	<0.001
Mental confusion	1 (4 %)	3 (7 %)	NS ^a
Myalgia or rhinorrhoea or odynophagia	10 (45 %)	9 (20 %)	0.04
Headache	1 (4 %)	1 (2 %)	NS ^a
Dry cough	10 (45 %)	9 (20 %)	0.04
Productive sputum	11 (50 %)	27 (60 %)	NS ^a

^a Not significant

A. Sangil, 2012 Eur J Clin Microbiol Infect Dis

Pneumopathie

Clinique Bactérien vs Viral en réanimation

100 patients immunodéprimés (2007-2009)

- 65 hémopathies malignes
- 22 traitement immunosuppresseurs
- 13 tumeurs solides

PCR multiplex /ImmunoFluorescence

Détection virale = 47% avec PCR multiplex (8% avec IF)

Clinique-évolution : **NS**

- Ventilation mécanique (58% vs. 76%),
- Choc (43% vs. 53%)
- Dialyse (26% vs.23%)
- SAPS II (35 vs. 38),
- Durée de séjour en réa (6 vs. 7j)
- Mortalité en réa (17% vs. 28%).

Schnell D. Respiratory Medicine (2012)

Pneumopathie en réanimation

Bactérien vs Viral

Table 2 Results of immunofluorescence and a multiplex molecular assay for respiratory viruses.

Variables		Immunofluorescence	MMA	P value
Influenza	All	2	14	0.012
	A	2	11	0.0035
	B	0	3	/
RSV		3	4	0.99
PIV	All	1	6	0.063
	1	NA	0	/
	2	NA	1	/
	3	NA	4	/
	4	NA	1	/
hMPV		1	6	0.063
Adenovirus		1	4	0.018
Rhinovirus		0	15	/
Coronavirus		0	3	/
All virus		8	52	/
All patients		8 (8%)	47 (47%)	0.006

Data are number (percent). Results are from the univariate analysis.

MMA, multiplex molecular assay; hMPV, human meta-pneumovirus; NA, not available; PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus.

Détection virale = 47%

Pourquoi un diagnostic virologique ? (1)

Poehling et al. NEJM 2006 : reconnaissance de la grippe chez seulement 28% des enfants hospitalisés et 17% des consultants externes en utilisant des critères cliniques

Molécules antivirales en développement : virus spécifique
Identification virale nécessaire aux études d'efficacité vaccinales

Pourquoi un diagnostic virologique ? (2)

Coût / Bénéfice :

Hendrickson et al., Pediatr Ann 2005 : diagnostic respiratoire rapide, réduction de la **durée d'hospitalisation** (50%), réduction de l'utilisation des **ATB** (30%), réduction des **examens complémentaires** (20%)

Brittain-Long R, BMC Medicine 2011: réduction de l'utilisation des **ATB** 4.5% (diagnostic immédiat) vs 12,3% (diagnostic J8)

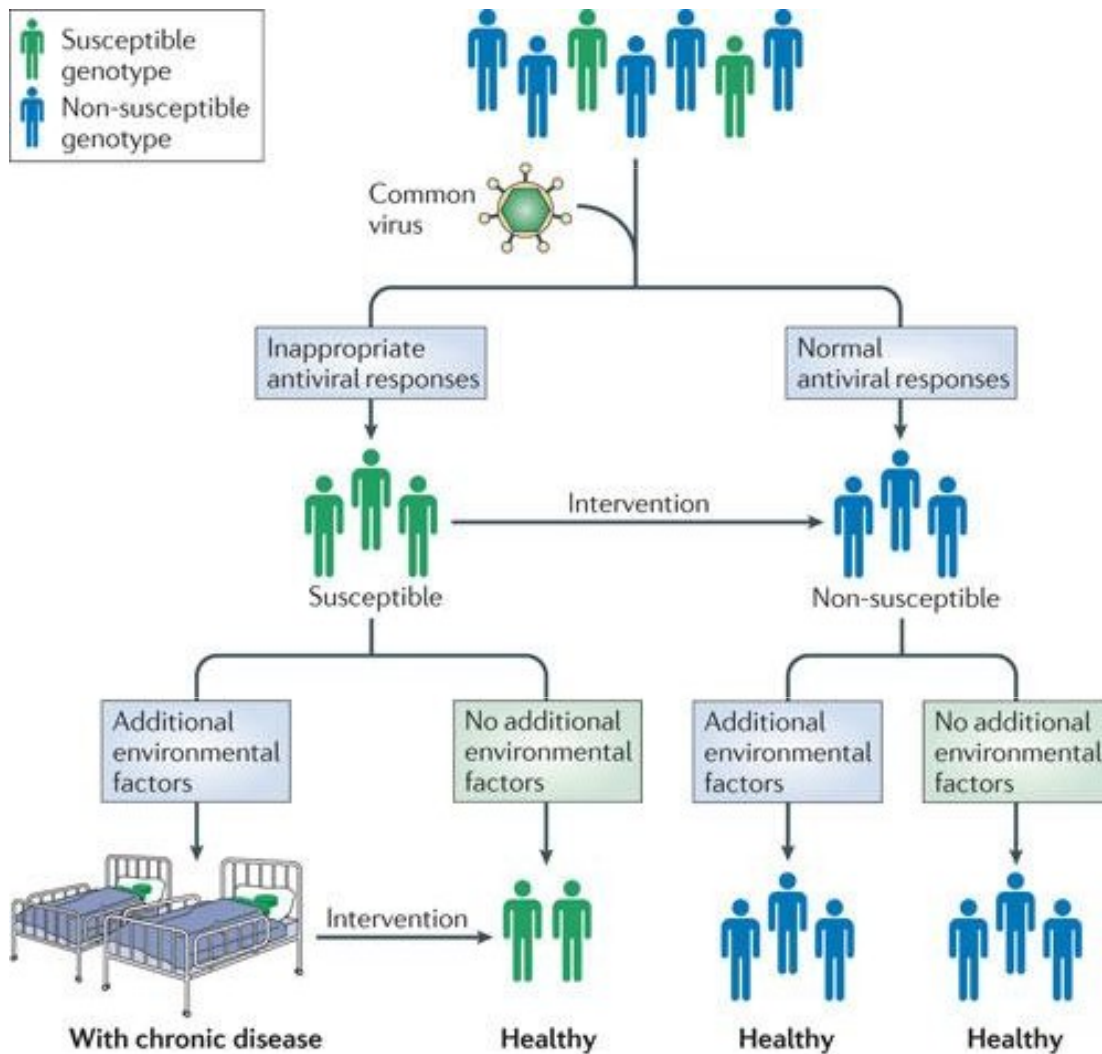
Mahony JB et al., J Clin Microbiol 2009 : multiplex respiratoire, réduction de la **durée d'hospitalisation** (1,5 jours).

Pourquoi un diagnostic virologique ? (3)

- **Importance d'étudier et de comprendre l'impact des co-infections**
 - Co-infection virale
 - Co-infection bactérienne (pneumocoque, staphylocoque)
- **Pathologie associées/provoquées**
 - Asthme (Rhinovirus)
 - Pousse de BPCO
 - Fièvre immunodéprimé (Parainfluenza virus, Herpes)

Allergy Asthma Immunol Res. 2012 May;4(3):116-121.

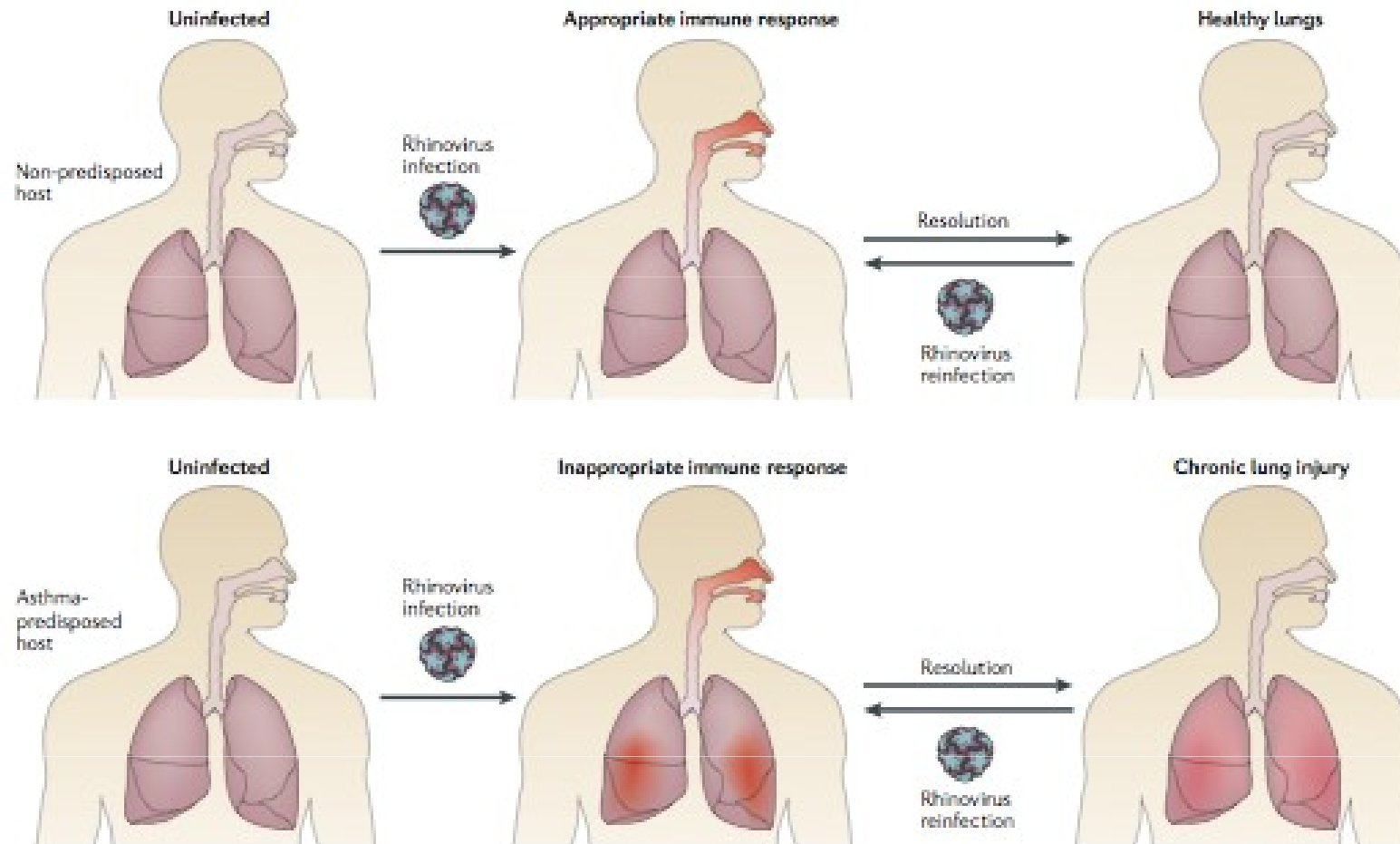
Rôle des infections virales « banales » dans la genèse des maladies complexes : rôle du « virome »



Diabète de type 1 et enterovirus (coxsackie B), Maladie de Crohn et norovirus, asthme et rhinovirus....

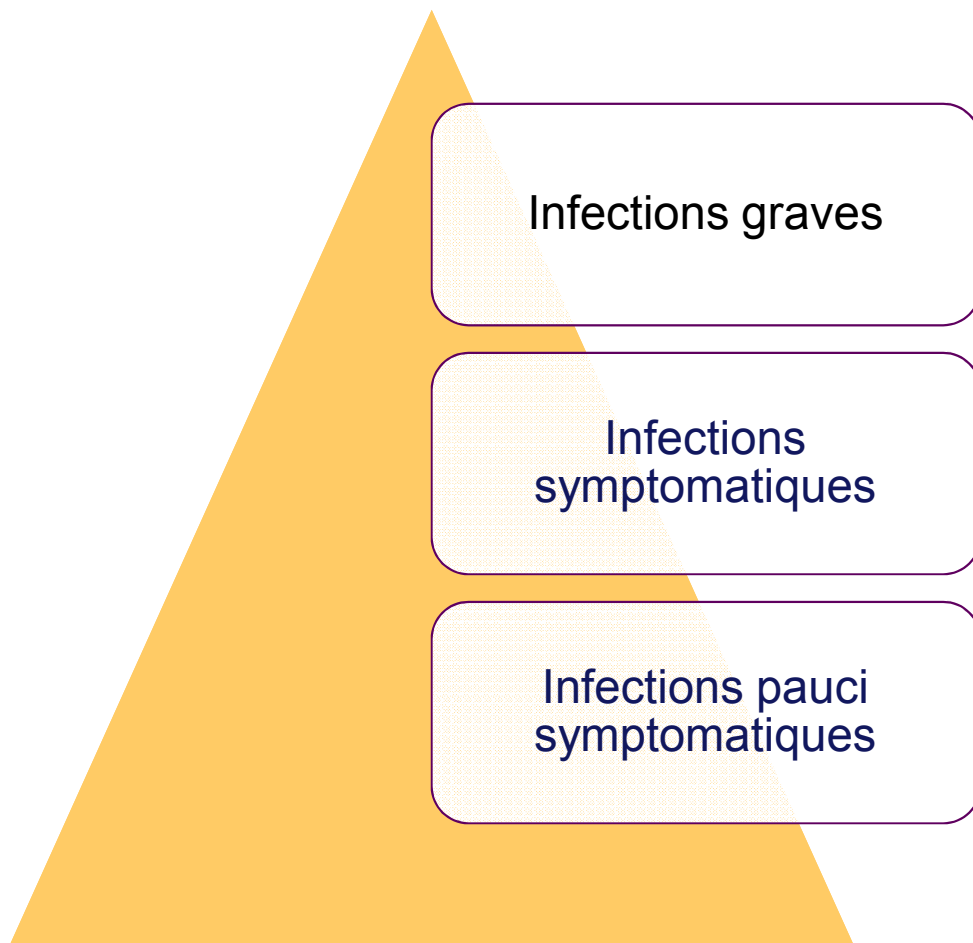
Fréquence +++ des infections virales des muqueuses respiratoires et intestinales : « viromes » interagissant en quasi-continuité avec l'hôte et son système immunitaire :
Infection virale : la « norme » plutôt que « l'accidentelle rupture de l'homéostasie des muqueuses »

Rhinovirus et asthme



Chez l'individu prédisposé (polymorphisme génétique de la réponse immune), infections répétée à rhinovirus + sévères conduisant à une inflammation chronique et un « remodelage » des voies respiratoires

Principe de l'iceberg appliqué aux infections respiratoires virales (> 200 virus)



1. Absence de parallélisme clinique – virologie
2. Infection \neq Maladie
3. Le diagnostic virologique est indispensable à l'étiquetage « viral » de l'infection
4. 3 populations à risques :
 - âges extrêmes de la vie
 - immunodéprimés
 - pathologies respiratoires sous-jacentes

Conclusion (1)

- Viroses respiratoires : un cadre nosologique très large avec un grand nombre de virus incriminés
- Période de progrès technologique / Mise à disposition de tests moléculaires multiplex :
 - ✓ Réponse +++ aux contraintes pour la détection virale
 - ✓ Soulève de nouvelles questions
- Etudes en cours pour validation
- Manque +++ de cadre de prescriptions et de recommandations

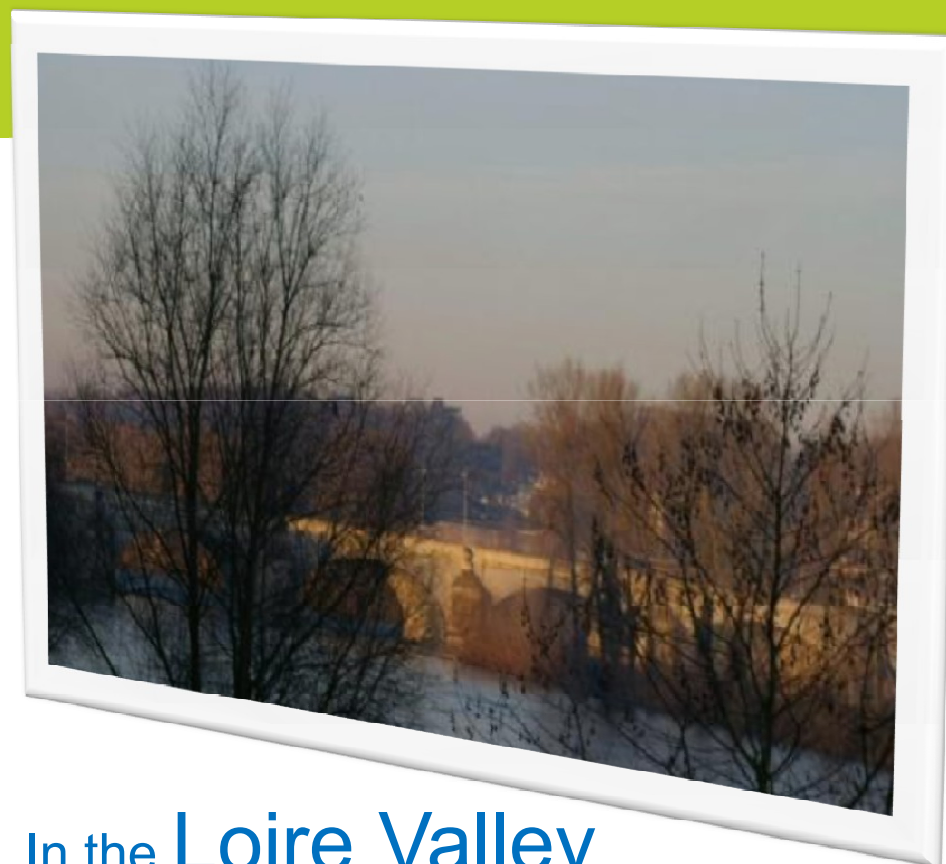
Conclusion (2)



Evolution vers un diagnostic microbiologique (virus et bactéries)
« syndromique » :

- syndromes respiratoires
- syndromes gastro-intestinaux
- syndromes neuro-méningés
- syndrome infectieux chez l'immunodéprimés
- prise en charge du suivi post-greffe...

Collaborations inter-disciplinaires indispensables entre cliniciens et microbiologistes pour implantation des tests.



City of **Tours** In the **Loire Valley**



VAL DE LOIRE
PATRIMOINE MONDIAL



MERCI