



Virus respiratoires et pneumonies en réanimation

Paul Loubet
14 Juin 2018



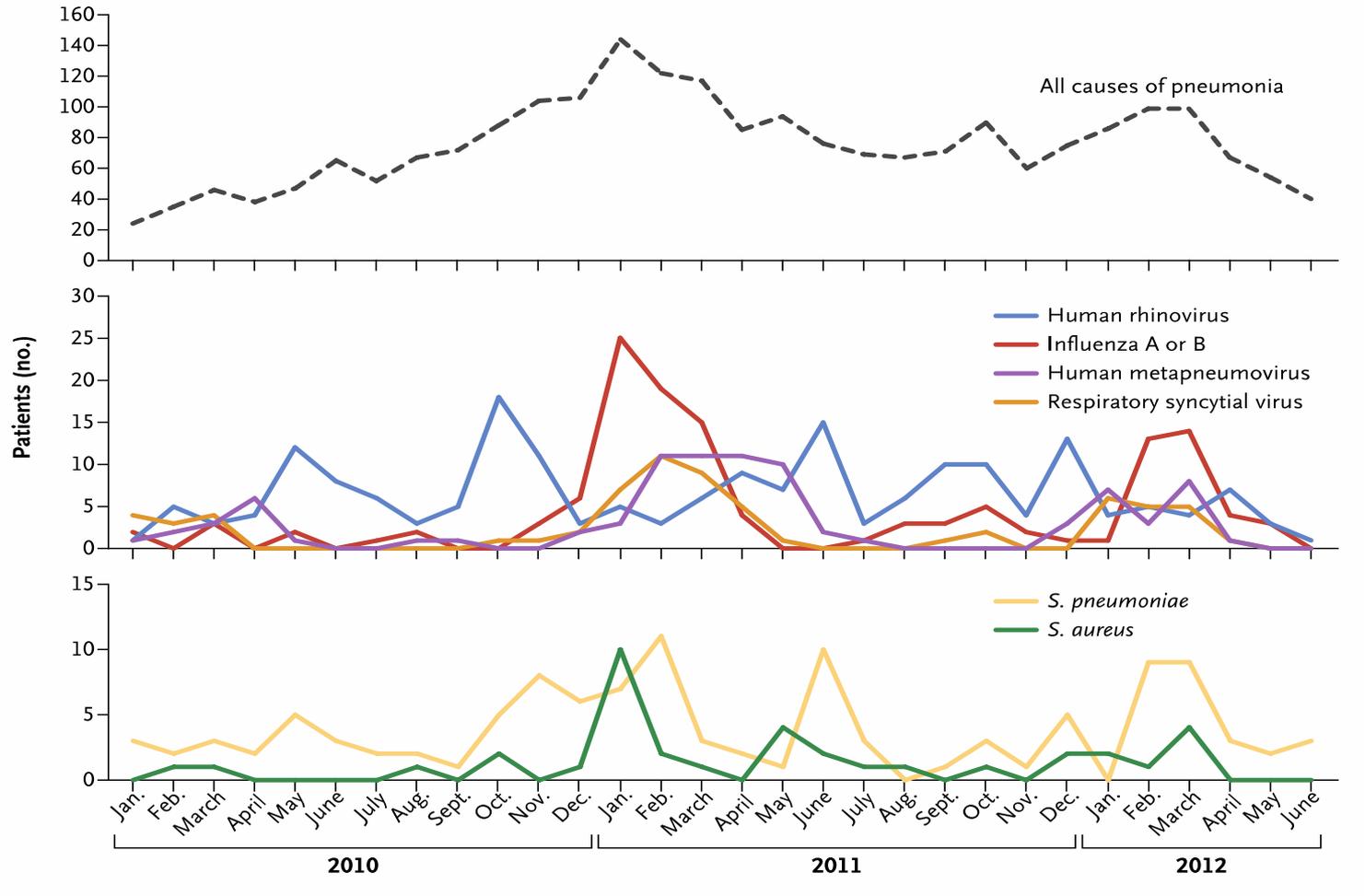
Pneumonies & Virus respiratoires

- **Pneumonies Communautaires :**
 - Burk et al (Eur respir rev 2016) : 31 études, 10 762 patients, **25% virus**
- **Pneumonies Communautaires admises en réanimation**
 - Choi (AJRCCM 2012) : 64 PAC, **40% virus**
 - Karhu (CID 2014) : 49 PAC, **49% virus**
- **Pneumonies Nosocomiales (admises ou diagnostiquées en réa)**
 - Choi et al. (AJRCCM 2012) : 134 PAH, **36% virus**
 - Hong et al. (Plos One 2014) : 262 PAH, 41% LBA, **23% virus** (35% si LBA)
 - Shorr et al. (Respi Medecine 2016) : 174 NVPAH, **22% virus**
 - Loubet et al. (J Clin Virol 2017) : 99 PAH, **32% de virus**

Pneumonies & Virus respiratoires

Virus

B Pathogens Detected, According to Month and Year



Part d

Physiopathologie de la co-infection Virus/Bactérie

- Lésions respiratoires
- Exposition des récepteurs
- Inflammation systémique

- **Influenza**

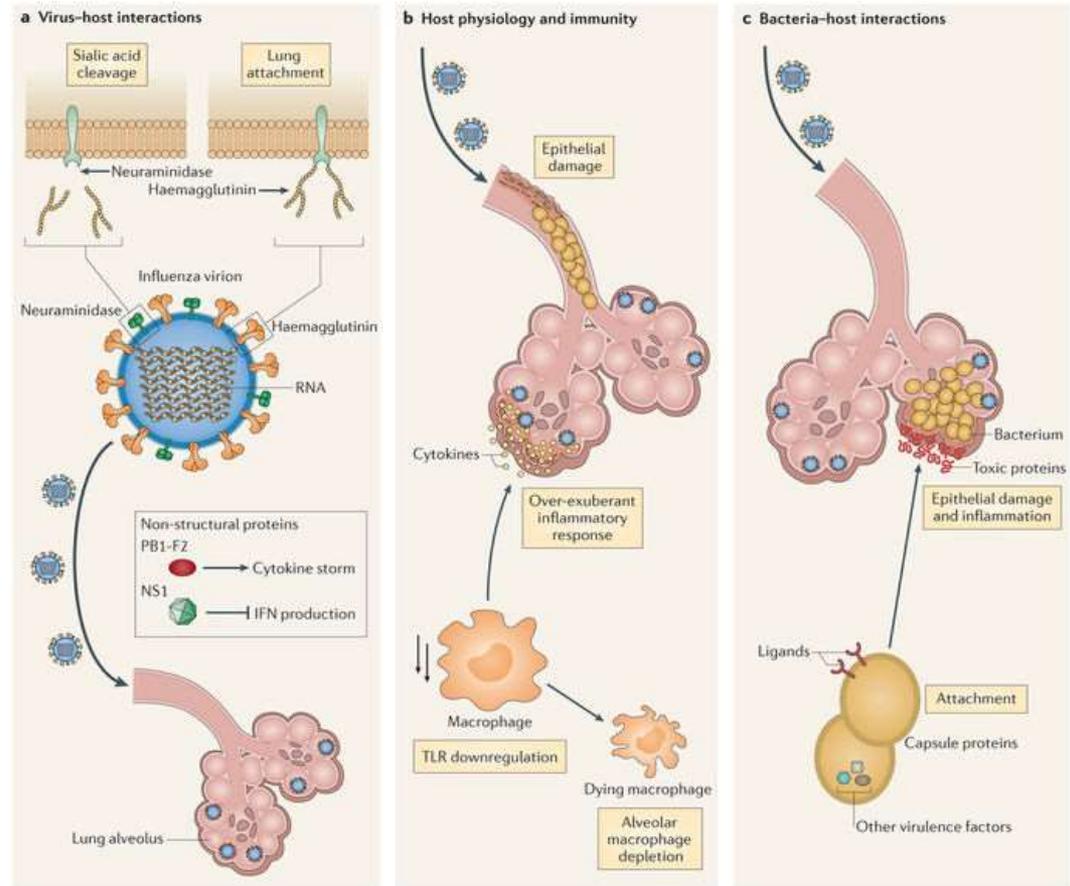
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*

- **VRS**

- *Streptococcus pneumoniae*

- **Rhinovirus**

- *Streptococcus pneumoniae*



McCullers 2014

Nature Reviews | Microbiology

Conséquences de la co-infection Virus/Bactérie

- **Augmentation de la gravité des PAC admises en réanimation : mortalité et/ou VM > 7 jours (Voiriot et al. Critical Care 2016)**
- **Allongement de la durée de séjour des pneumonies nosocomiales (Loubet et al. J Clin Virol 2017)**
- **Associé à mortalité et choc septique quelque soit infection: registre USA, 290 000 patients (Miggins et al. Plos One 2011)**

Présentation clinique & radiologique

- **Clinique PAC (Voiriot et al. Critical Care 2016)**
 - Moins d'état de choc
 - PaO₂/FiO₂ similaire
 - Score de gravité plus élevés
- **Clinique Nosocomiale (Hong et al. Plos One 2014) : pas de différence**
- **Radiologique (Hong et al. Plos One 2014)**
 - Atteinte bilatérale prédominante
 - Diffuse ou multifocale
 - Pas de pattern radiologique évident associé à un virus en particulier

Hôte à risque

- **Patient immunodéprimé ++**
 - **40%** dans les **PAC** admises en réa (Karhu et al. Clin Inf Dis 2014, Voiriot et al. Critical Care 2016)
 - **60 à 75%** dans les pneumonies **nosocomiales** (Hong et al. Plos One 2014; Loubet et al. J Clin Virol 2017)
- **Maladie structurelle chronique pulmonaire**
- **Age**

Tests diagnostiques

Sérologie

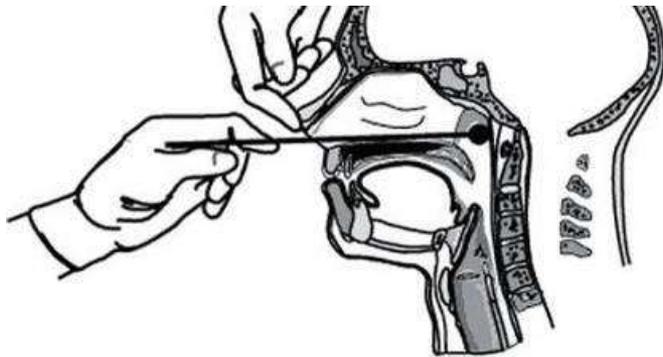
Culture

Immunofluorescence

Immuno-chromatographie

Biologie moléculaire : PCR multiplexe

Tests diagnostiques : PCR multiplexe



Virus et bactéries respiratoires (Recherche par PCR)

Prélèvement: Ecouvillon nasal

Adénovirus	Négative
Entérovirus	Négative
Virus Influenza A	Négative
Virus Influenza B	Négative
Virus Parainfluenza 1	Négative
Virus Parainfluenza 2	Négative
Virus Parainfluenza 3	Négative
Virus Parainfluenza 4	Négative
Métapneumovirus	Négative
Virus respiratoire syncytial A	Négative
Virus respiratoire syncytial B	Négative
Rhinovirus	Négative
Coronavirus	Négative
Coronavirus 229E	Négative
Coronavirus NL63	Négative
Coronavirus OC43	Négative
Bocavirus	*Positive
Mycoplasma pneumoniae	Négative
Chlamydia pneumoniae	Négative
Legionella pneumophila	Négative
Bordetella pertussis	Négative
Bordetella parapertussis	Négative



Tests diagnostiques : PCR multiplexe

	xTAG® Respiratory Viral Panel FAST v2 (Luminex)	Respifinder® SMART 22 FAST (Pathofinder)	Allplex™ Respiratory Panel Assays (Seegene)	FilmArray® Respiratory Panel 2 plus (BioFire)	ePlex® Respiratory Pathogen Panel (GenMark Dx)	DiagCORE® Respiratory Panel 2 (STAT Dx)
Format	Série (laboratoire de biologie moléculaire)	Série (laboratoire de biologie moléculaire)	Série (laboratoire de biologie moléculaire)	Cartouche	Cartouche	Cartouche
Type de PCR	PCR point final	PCR point final	PCR temps réel (semi-quantitatif)	Point final	Point final	PCR temps réel (semi-quantitatif)
Durée de l'analyse	4 heures	4 heures	4,5 heures	45 minutes	70 minutes	70 minutes
Marquage CE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	En cours
Virus						
Influenza (A & B)	x	x	x	x	x	x
VRS (A & B)	x	x	x	x	x	x
Rhinovirus/Entérovirus	x	x	x	x	x	x
Métapneumovirus	x	x	x	x	x	x
Coronavirus						
NL63	x	x	x	x	x	x
229E	x	x	x	x	x	x
OC43	x	x	x	x	x	x
HKU1	x	x		x	x	x
Parainfluenza (1 à 4)	x	x	x	x	x	x
Adénovirus	x	x	x	x	x	x
Bocavirus	x	x	x		x	x
MERS*-Coronavirus				x	x	
Bactéries						
Mycoplasma pneumoniae		x	x	x	x	x
Chlamydia pneumoniae		x	x	x	x	x
Bordetella pertussis		x	x	x	x	x
Bordetella parapertussis			x	x		
Legionella pneumophila		x	x		x	x
Haemophilus influenzae			x			
Streptococcus pneumoniae			x			

Acquisition nosocomiale

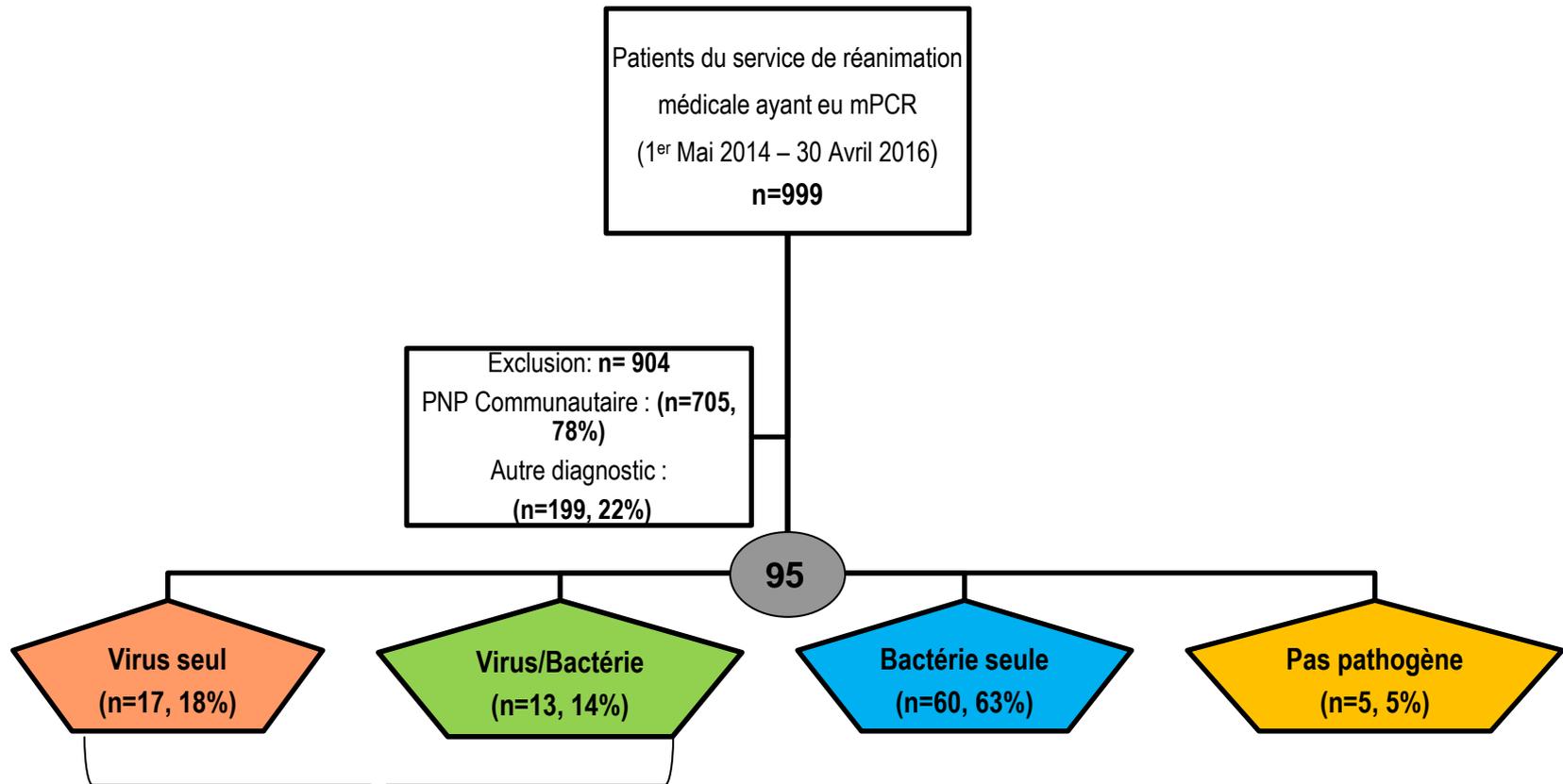
Connue pour Influenza et VRS, autre virus ?

Notion de durée d'**incubation** et d'**excrétion**

Durée d'excrétion	
Rhinovirus	7 jours immunocompetent Plusieurs mois greffés pulmonaires
Metapneumovirus	10-12 jours
VRS	10 jours
Influenza	2 à 20 jours

Définition du caractère nosocomial ? 48h ?

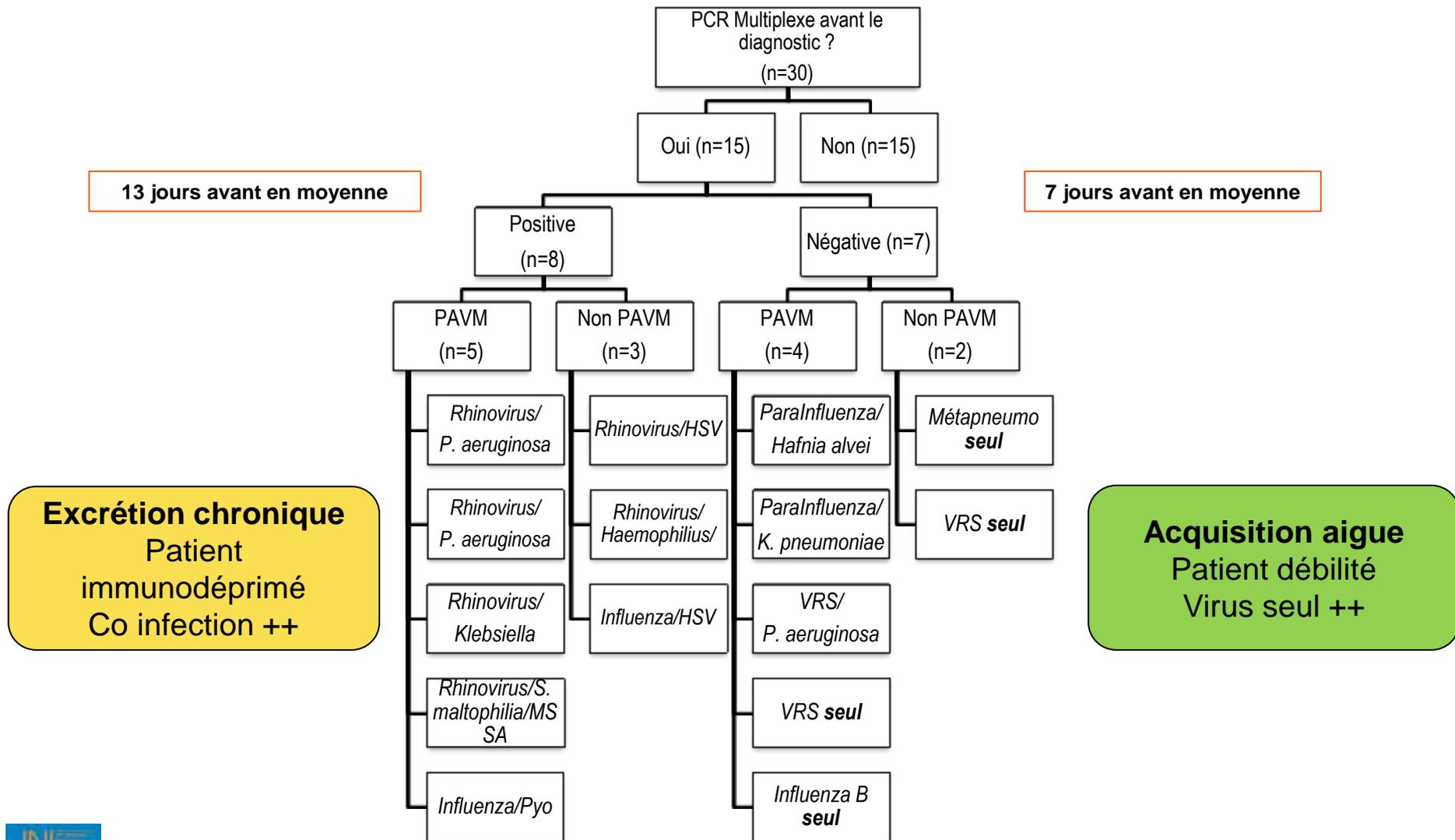
Acquisition nosocomiale : Expérience à Bichat



30 PNP avec virus
(32%)

100% prélèvements
pulmonaires profonds

Acquisition nosocomiale : Expérience à Bichat



Excrétion chronique
 Patient immunodéprimé
 Co infection ++

Acquisition aiguë
 Patient débilité
 Virus seul ++

Traitement

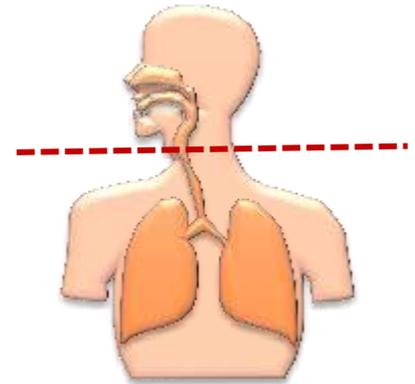
- **Influenza** : Inhibiteurs de la neuraminidase
- **VRS** : Ribavirine

Traitement : Perspectives thérapeutiques

Fabricant	Drogue	Spectre viral	Type de drogue	Essai / Population / Effectif
Daiichi Sankyo	Laninamivir (CS-8958)	Influenza	Inhibiteur de la neuraminidase	Phase 3 contre oseltamivir chez 1002 adultes infectés par virus influenza
Ansun Biopharma	DAS181	Influenza Parainfluenza	Inhibiteur de fusion	Phase 2 contre placebo chez 174 adultes infectés par virus influenza
Alnylam	ALN-RSV01	VRS	siRNA inhibiteur de la réplication	Phase 2b contre placebo chez 73 transplantés pulmonaires infectés par le VRS
Alios - Janssen	Lumicitabine (ALS-008176)	VRS hMPV	Analogue nucléosidique	Phase 1 contre placebo chez 35 adultes volontaires sains infectés par le VRS
Gilead Sciences	Presatovir (GS-5806)	VRS	Inhibiteur de la pénétration virale	Phase 1 contre placebo chez 54 adultes volontaires sains infectés par le VRS
Johnson & Johnson	JNJ-53718678	VRS	Inhibiteur de fusion	Phase 1 contre placebo chez le volontaire sain
Novartis	RSV604	VRS	Inhibiteur de la réplication	Phase 1 contre placebo chez le volontaire sain
Shire -ViroPharma	Pleconaril	Rhinovirus	Inhibiteur de la réplication	Phase 3 contre placebo chez 1002 adultes infectés par rhinovirus
Biota Pharmaceuticals	Vapendavir	Rhinovirus	Inhibiteur de la réplication	Phase 2 contre placebo chez 455 adultes asthmatiques infectés par rhinovirus

Questions qui persistent

- Pathogénicité de tous les virus ? (Rhinovirus)
- Présence dans appareil respiratoire bas ?
- Durée d'excrétion et de contagiosité ?
- Modalités d'acquisition ?
- Impact pronostique ?



Conclusion

- ✓ **Amélioration des techniques de diagnostic**
- ✓ **Fréquence non négligeable des virus respiratoires et des co-infections**
- ✓ **Patients à risque**
- ✓ **Rôle dans la co-infection autre pathogène**
- ✓ **Recherche en cours : temporalité, clairance, traitement**

Merci de votre attention