



**JNI** 13<sup>es</sup> 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

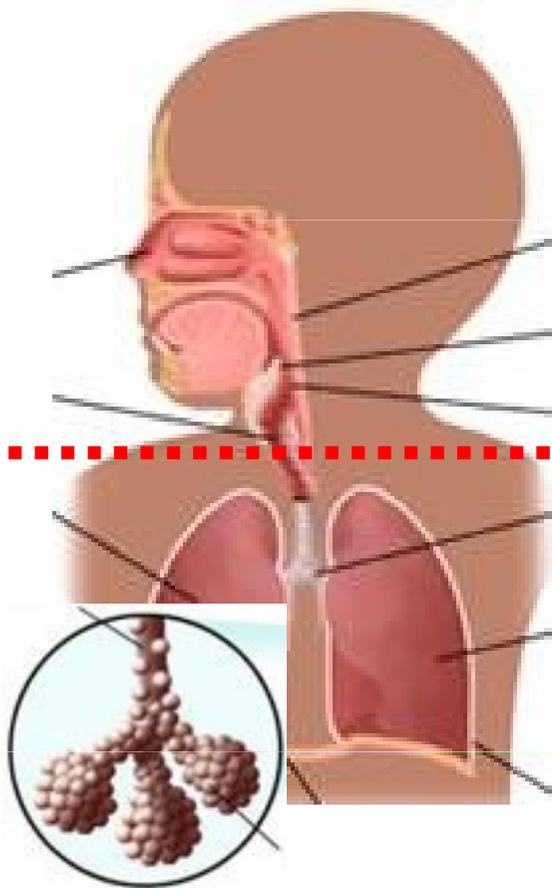
## Louis BERNARD

- 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 ?

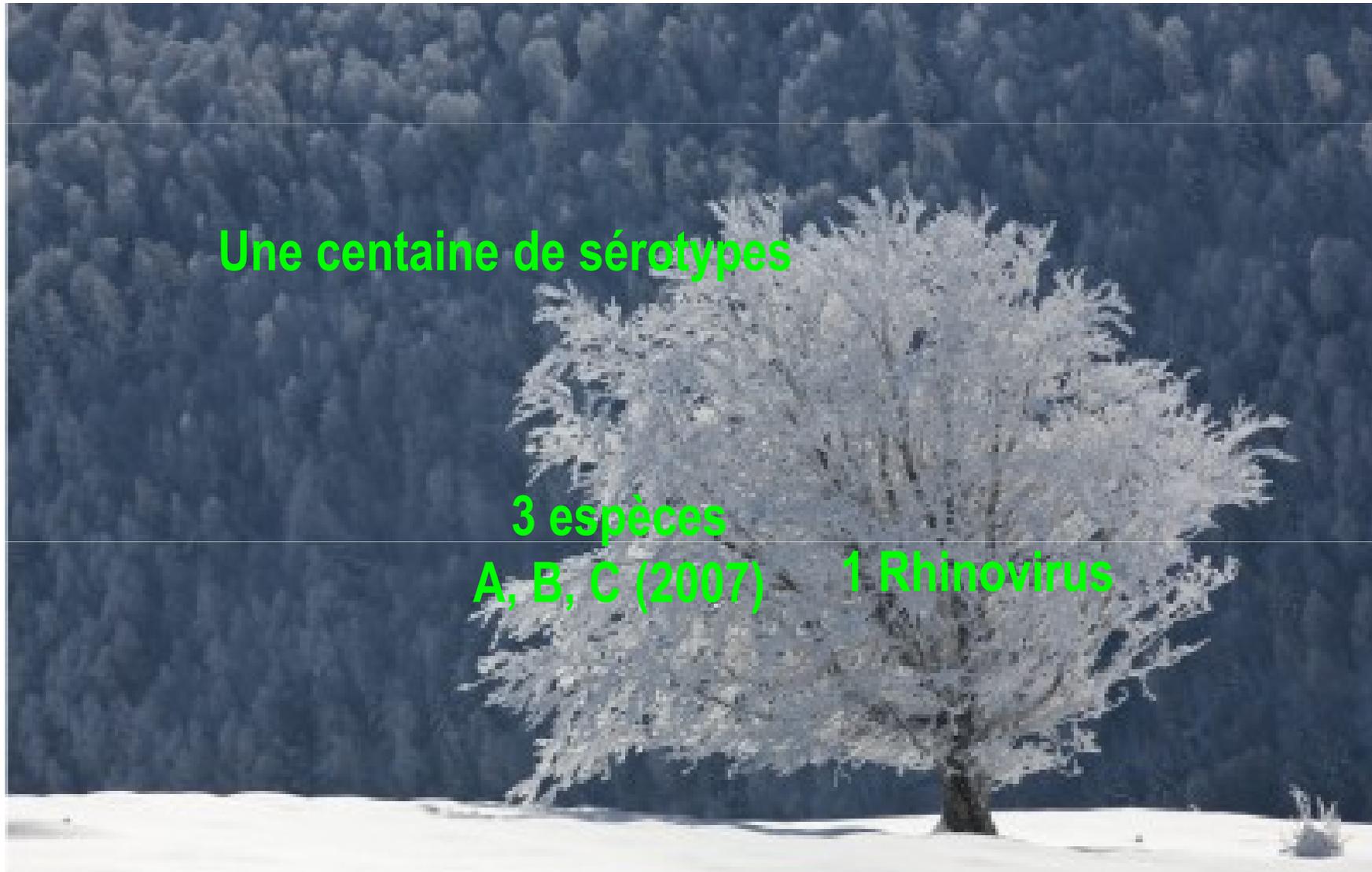


## Difficultés d'interprétation et de comparaison des études publiées :

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



Une centaine de sérotypes

3 espèces

A, B, C (2007)

1 Rhinovirus

# 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

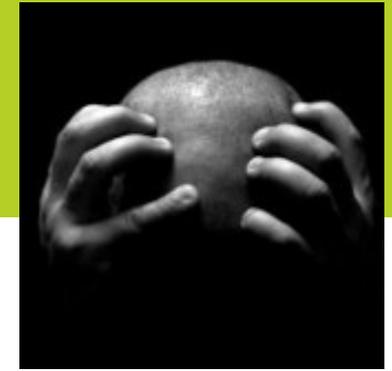
SARS-CoV

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 »

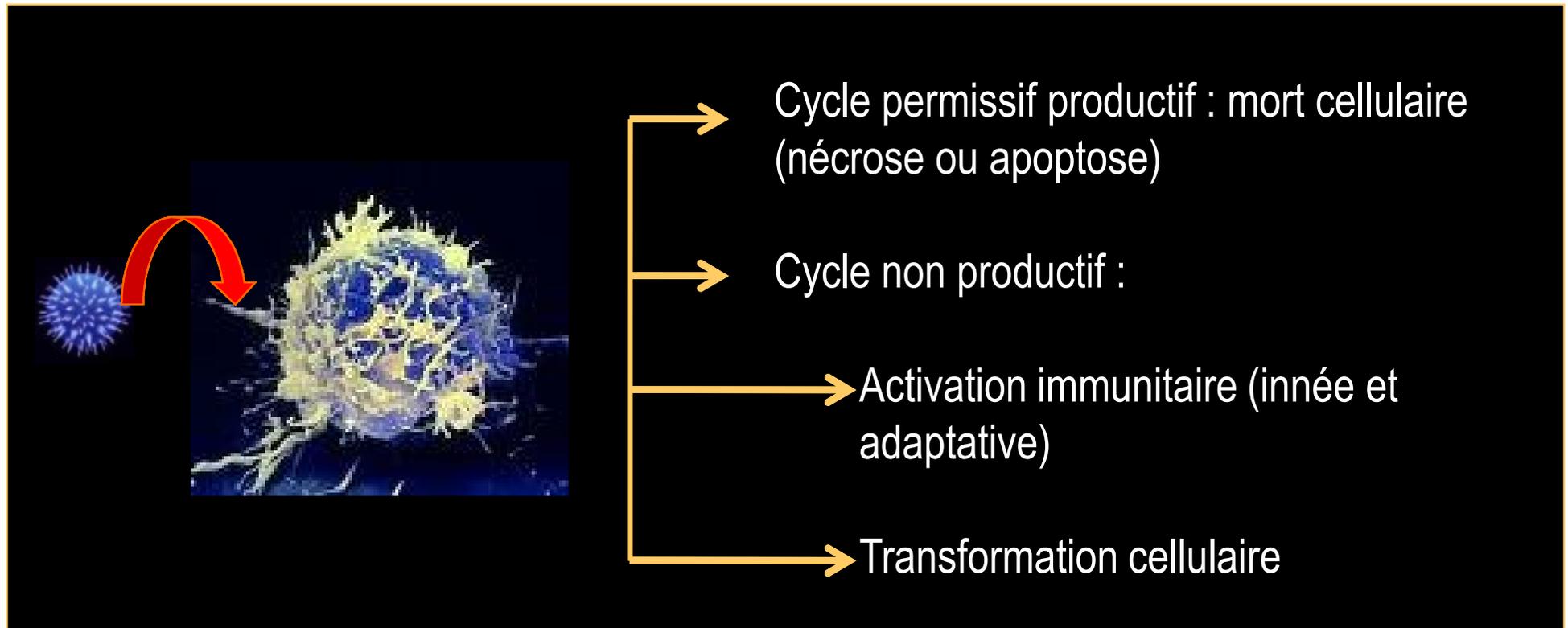
Choix de la cible : pas facile..... peu pertinent

- 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%)

<sup>a</sup> From ref. 8 with permission.

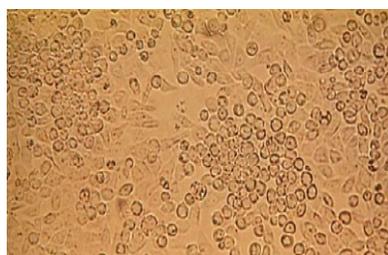
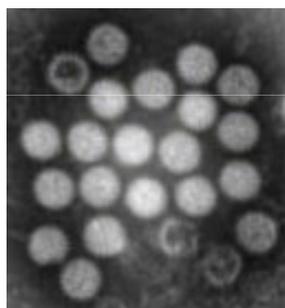
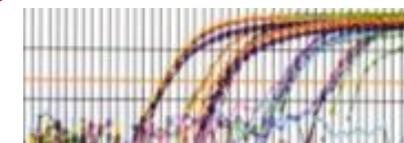
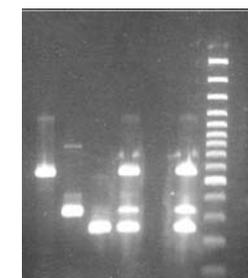
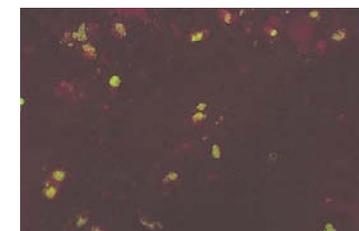
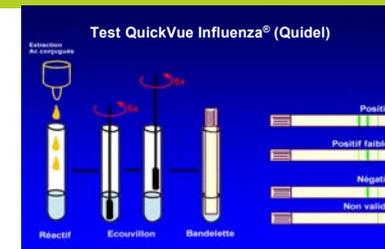
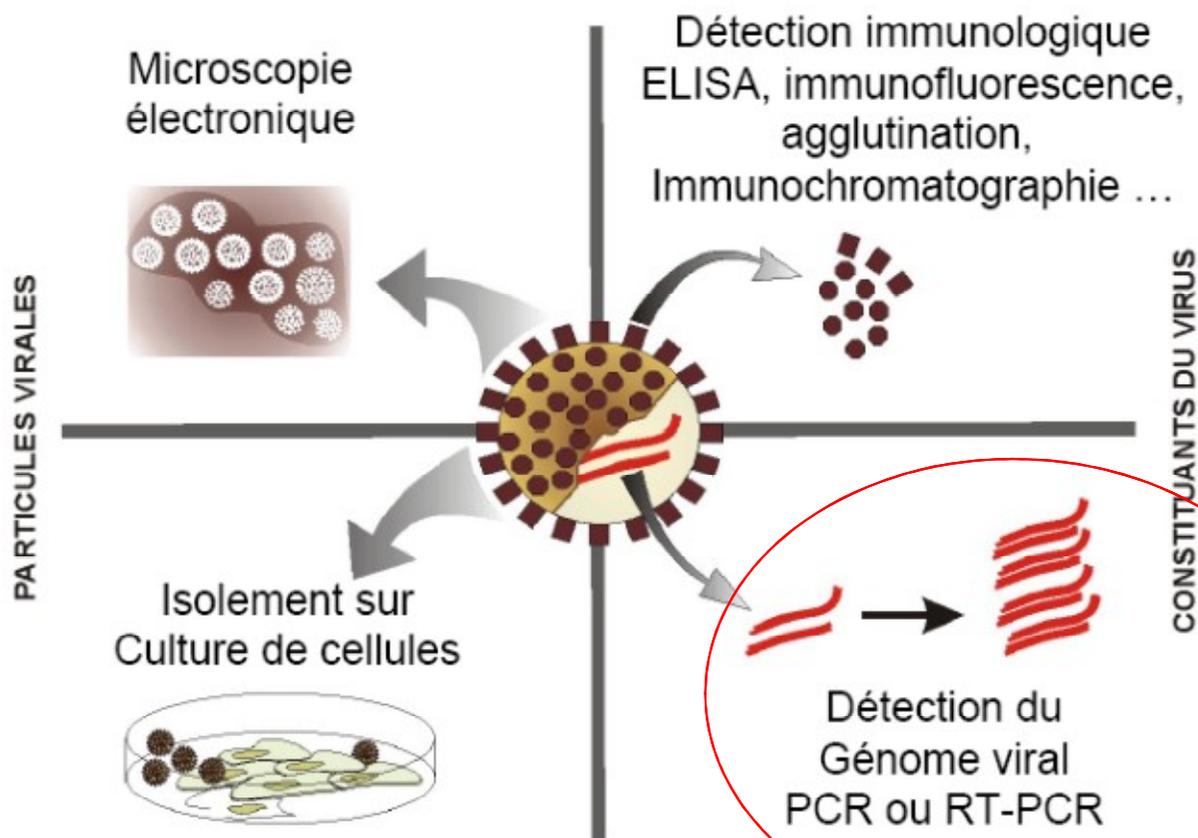
*Bradburne et al., Br Med J, 1967*

# Diagnostic virologique des infections respiratoires aiguës

=

## détection des virus respiratoires

### Techniques de diagnostic direct



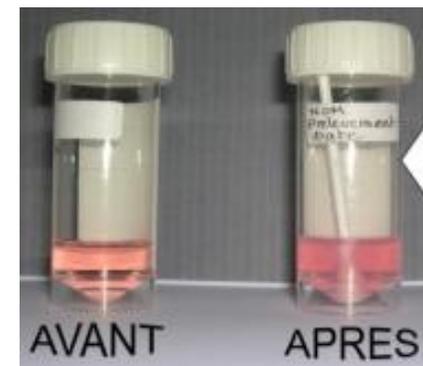
Techniques sensibles ++

# 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 commerciale 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 »

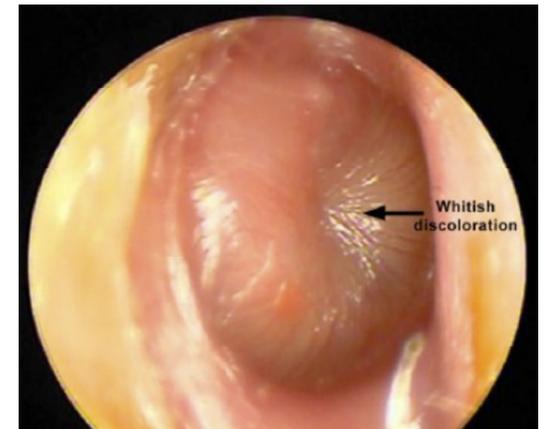
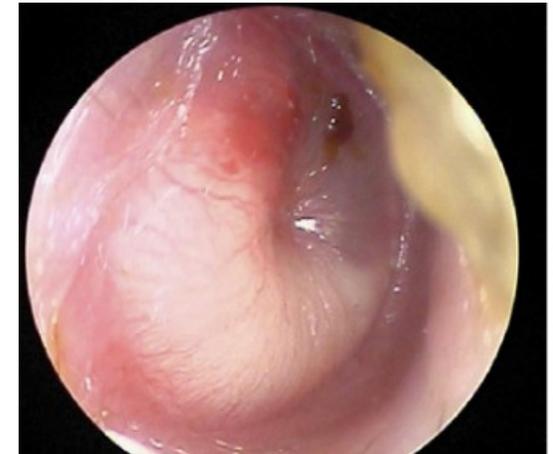
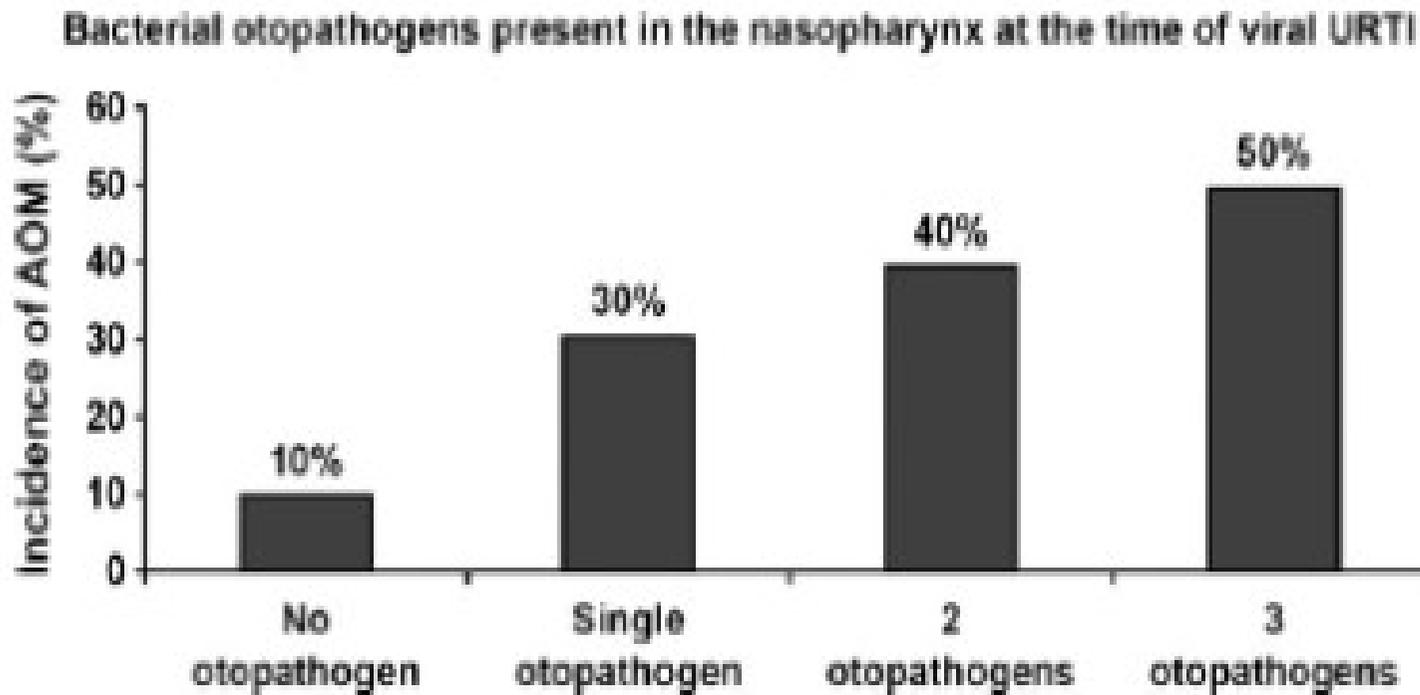
# Apport et impact des techniques moléculaires en virologie respiratoire

- 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

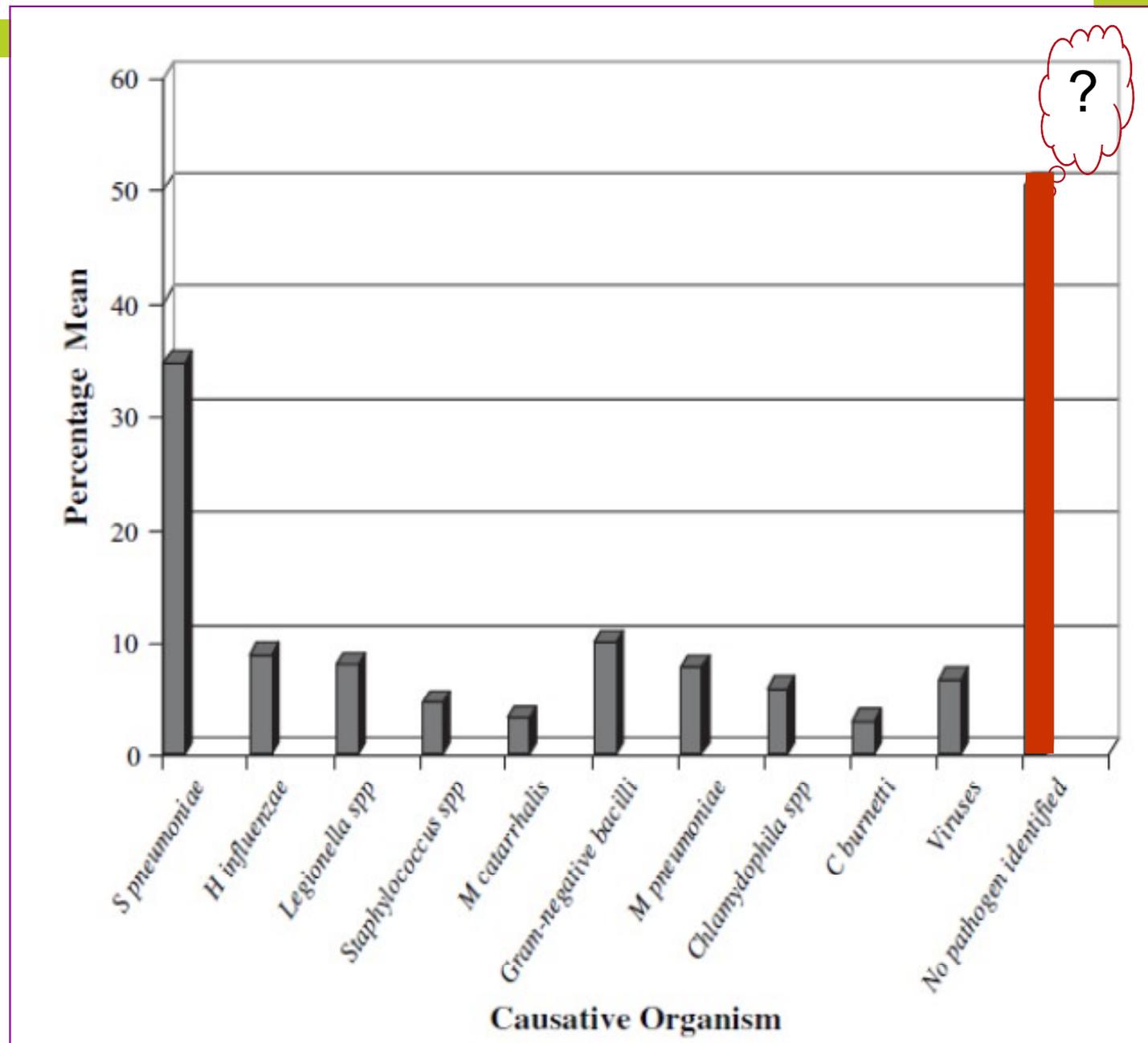
**1295 épisodes: virus respiratoire = 63%**



**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

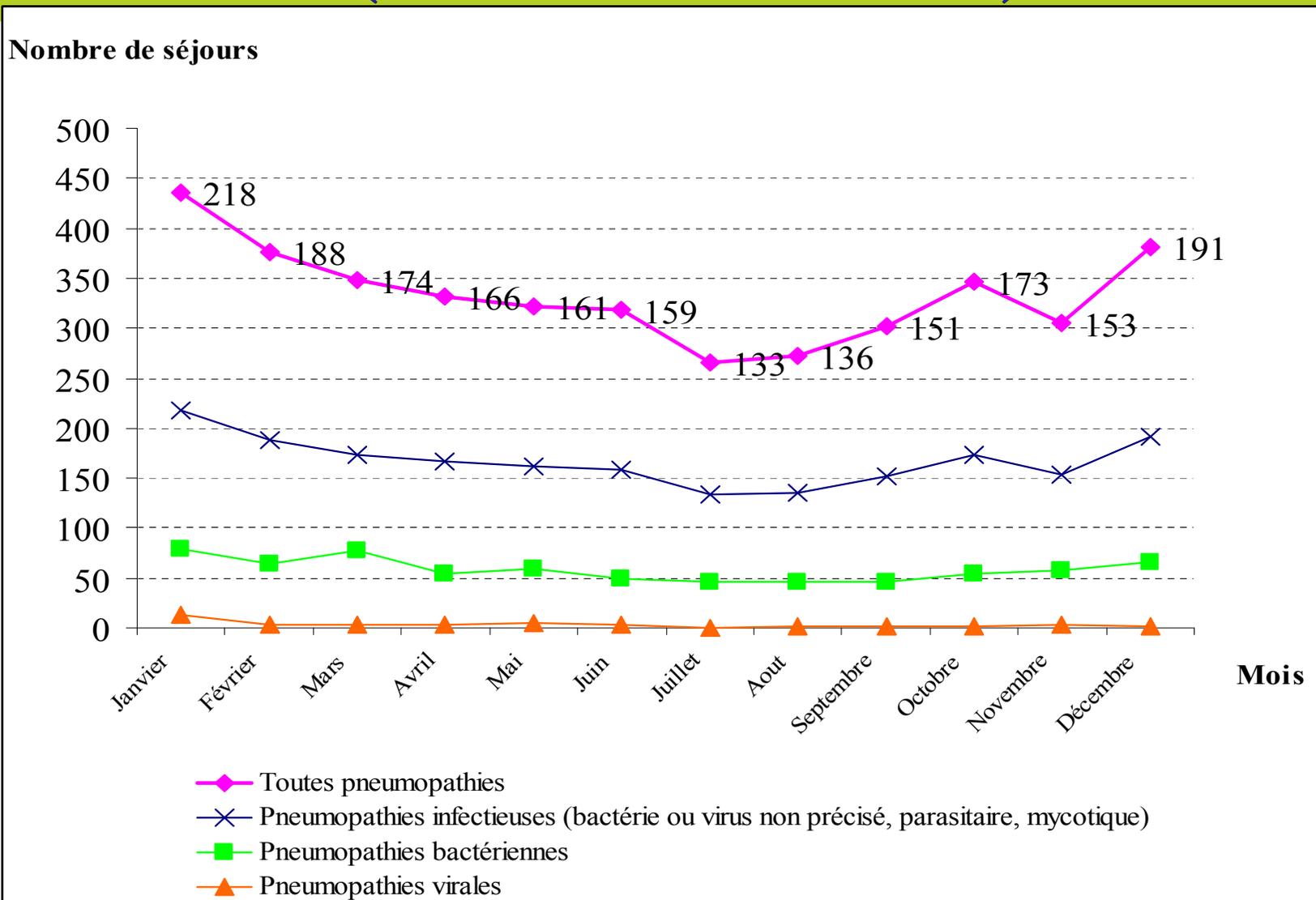
131 patients

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 %)

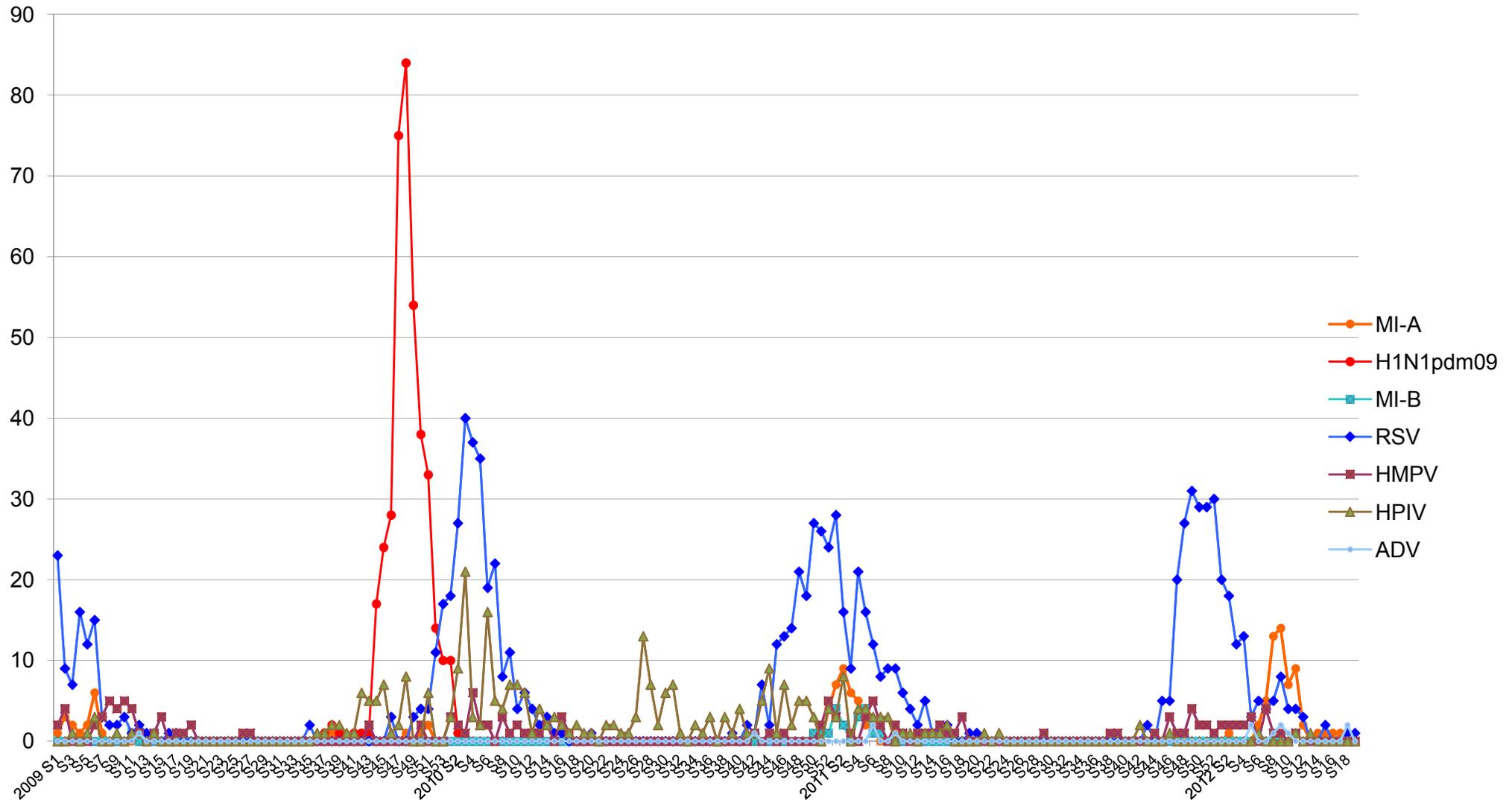
# Pneumopathies hospitalisées au CHU de Tours (données PMSI 2011)



*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 <sup>a</sup>
Pleurisy pain	6 (27 %)	20 (44 %)	NS <sup>a</sup>
Shaking chills	1 (4 %)	21 (47 %)	<0.001
Mental confusion	1 (4 %)	3 (7 %)	NS <sup>a</sup>
Myalgia or rhinorrhoea or odynophagia	10 (45 %)	9 (20 %)	0.04
Headache	1 (4 %)	1 (2 %)	NS <sup>a</sup>
Dry cough	10 (45 %)	9 (20 %)	0.04
Productive sputum	11 (50 %)	27 (60 %)	NS <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 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)

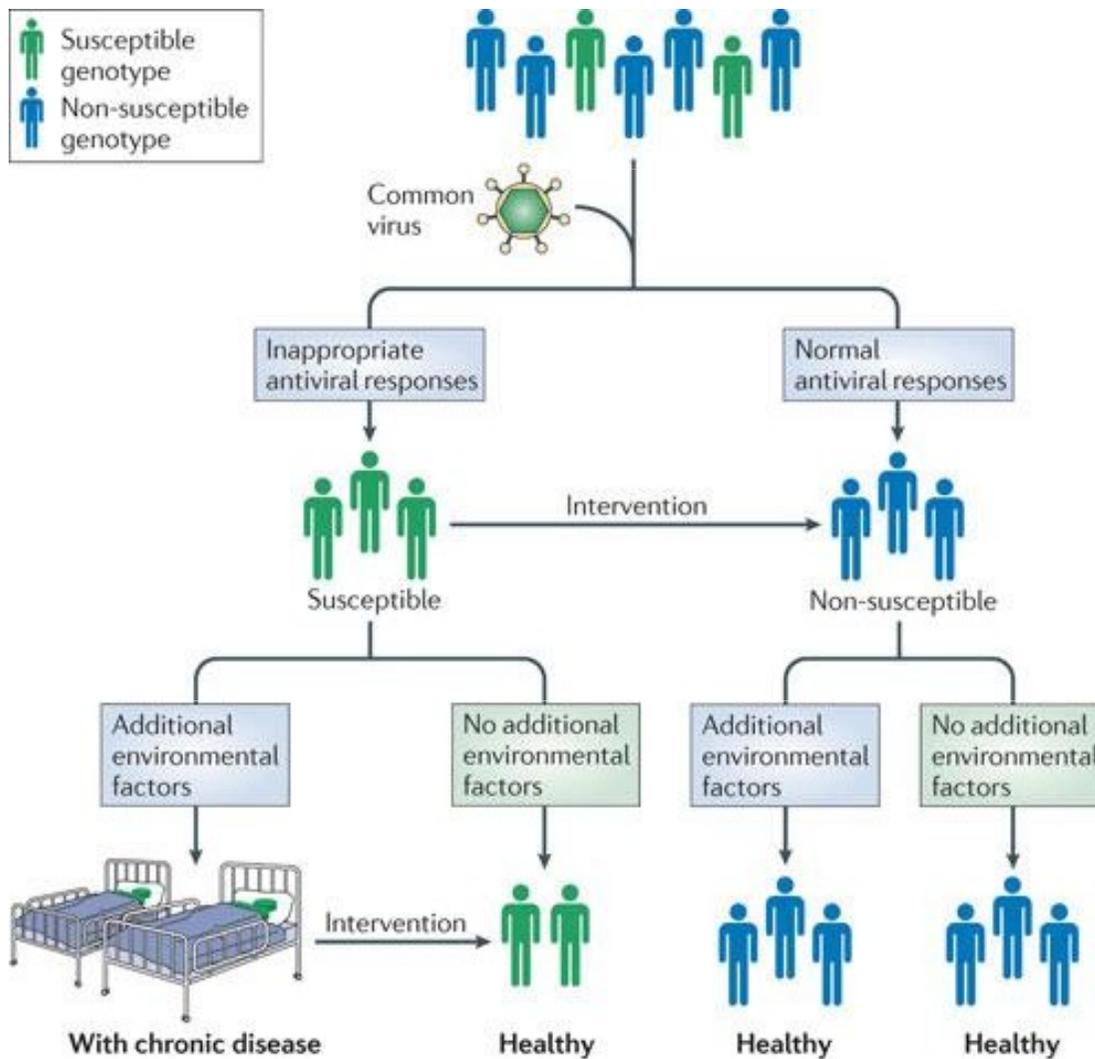
*Mahony JB et al., J Clin Microbiol 2009* : multiplex respiratoire, réduction de la **durée d'hospitalisation** (1,5 jours).

# 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.

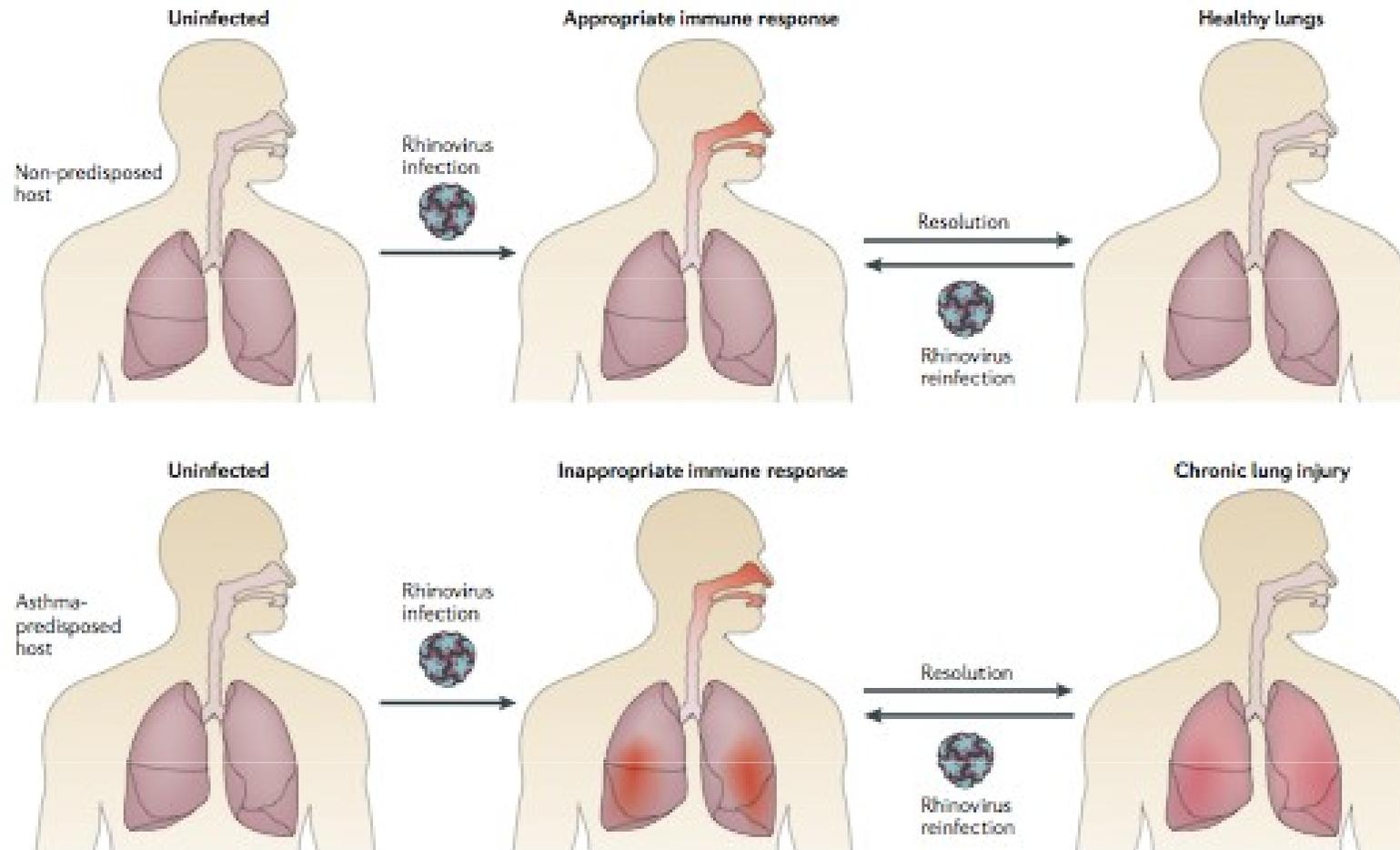
# Rôle des infections virales « banales » dans la genèse des maladies complexes : rôle du « virome »



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

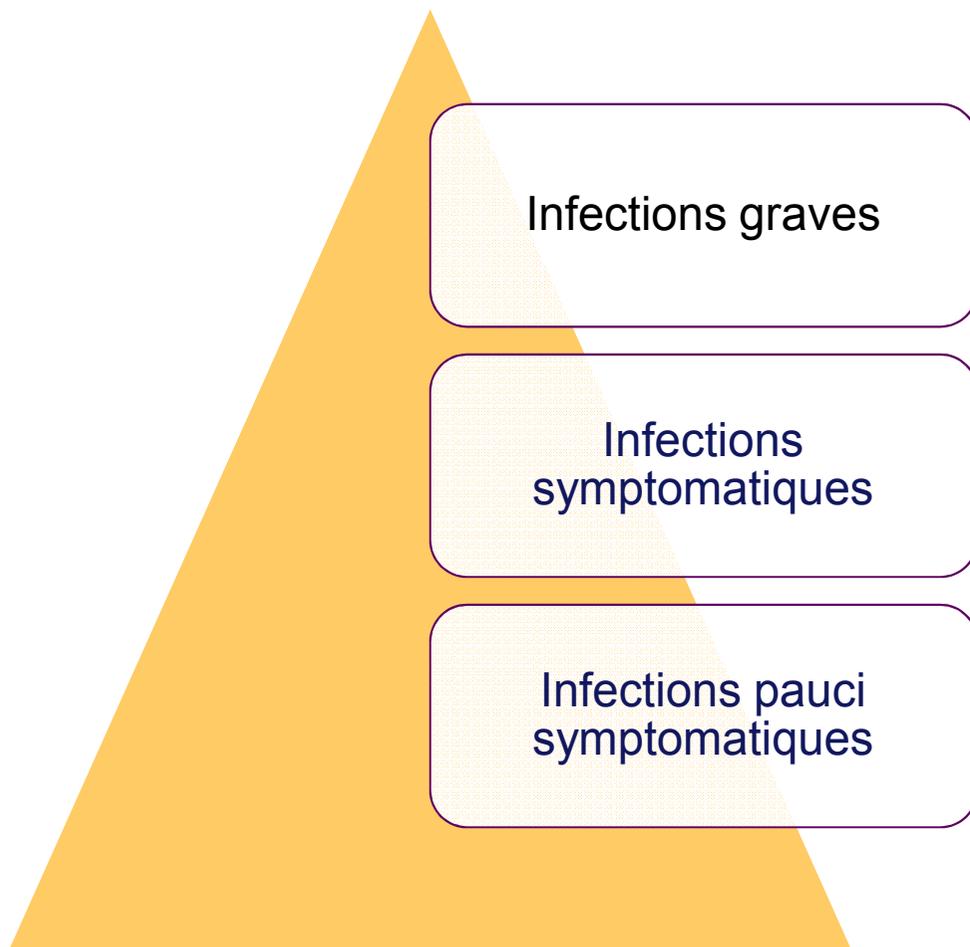
Fréquence +++ des infections virales des muqueuses respiratoires et intestinales : « viromes » interagissant en quasi-continuité avec l'hôte et son système immunitaire :  
 Infection virale : la « norme » plutôt que « l'accidentelle rupture de l'homéostasie des muqueuses »

# 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 ≠ 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

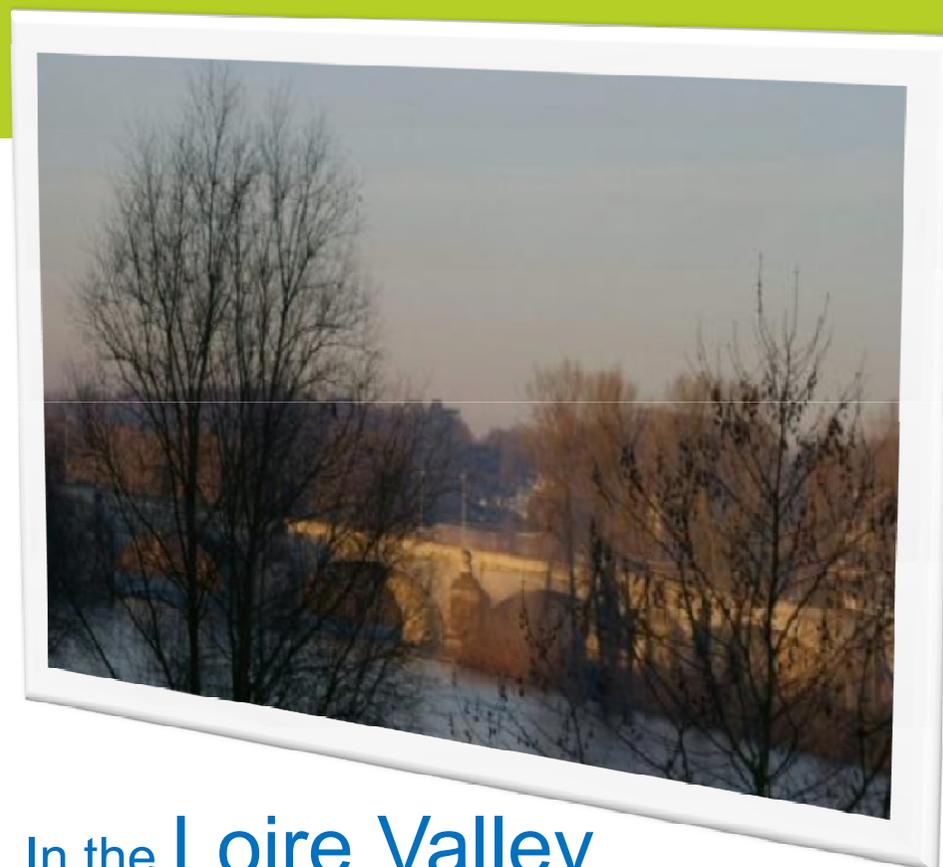
# Conclusion (2)



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**