

Infections virales respiratoires

Introduction

- très fqtes: 80% des IR sont virales, essentiellement l'enfant
- En règle générale bénignes, ms en fct° virus ou terrain (immunodéprimés++) peuvent avoir des critères de gravité.
- => PB de SANTE PUBLIQUE → Organisation de [réseaux de surveillance](#)
- Nbx virus mpliqués: > 200 sérotypes. + Coinfections possibles.

Virus à tropisme presque exclusivement respiratoire

«virus respiratoires conventionnels»

Détectables par techniques rapides: leur recherche est couramment prescrite

	Influenza (grippe)	Parainfluenzae, VRS, Métapneumovirus	Adénovirus
Famille	Orthomyxoviridae	Paramyxoviridae	Adenoviridae
Sérotypes	A, B et C (anodin)	Para: 3; VRS: A,B; Méta: A et B	> 50 (pas ts respi) surtt 1à7 et 21
Acide nucléique	ARN	ARN	ADN
Enveloppe	Oui	Oui	non

VRS = V. Respiratoire Syncitial

Plus difficiles à détecter

	Rhinovirus	Coronavirus
Famille	Picornaviridae	Coronaviridae
Sérotypes	> 100. Inf neuro	dt Coronavirus de SRAS (S respi aigue sévère)
Acide nucléique	ARN	ARN
Enveloppe	Nu	Oui

+ Nouveau: Bocavirus

Virus à tropisme respiratoire limité ou occasionnel

- Paramyxoviridae: V de la **rougeole**: catarrhe oculo-nasal (encombrement) + fièvre avant éruption.
- Picornaviridae: Certains **Entérovirus** et **Parechovirus**, ms symptomatologie aspécifique.
- Herpesviridae:
 - V. **varicelle** - zona (pneumopathie varicelleuse = complication varicelle adulte)
 - V. **herpes** simplex: pneumonie du NN
 - **EBV**: commence par une pharyngite

Chez l'immunodéprimé (transpl, allogreffé de MO, Sida..)

→ virus «**opportunistes**»

- Ts les virus respi classiques, (en particulier les **Adénovirus**), avc des formes **plus graves**
- Maus aussi **Cytomégalovirus**

Epidémiologie

→ Virus **ubiquitaires**

Modalités de survenue:

Mode épidémique.

Grippe A: ts les 2-3 ans

B: 3-6 ans

Pandémie 3x / siècle avc virus inconnu.

VRS et MPV: hiver

Mode endémique.

Adénovirus (Hiv et print), Bocavirus (aut hiv), entérovirus (pic estival)

Transmission:

- Essentiellement par voie **directe**, interhumaine, respiratoire (aérosols+++). V. a besoin de **⊕ permissives** → **ds l'épithélium cilié des voies respi supérieurs**
- Parfois **indirecte**: mains et objets souillés (VRS, Rhinovirus) => infections nosoc
- Epidémies favorisées par la vie en collectivité => rôle des enfants ds la contamination de l'entourage.

Particularités:

→ **Nbx** sérotypes **sans immunité croisée** (Rhinovirus, ADV) = à chaque infection par 2 sérotypes, cò si **nv virus**.

→ **Instabilité antigénique** pr certains virus (Grippe, Rhinovirus)

==> Chez des gens immunocompétents, à l'âge adulte: essentiellement **Rhinovirus, Grippe, ADV** -> pas bcp

==> Mais âges extrêmes: ts les virus.

Physiopathologie

Porte d'entrée: **oropharynx**

Tropisme: épithélium cilié de la muqueuse respi → ⊕ permissives

Evolution en 3 phases:

1. **Réplication virale avec nécrose** ⊕ d'abord localement puis progress° éventuelle par contiguïté, (et exceptionnellement virémie, ms très rare que V. passe ds le sg).
2. Phase **immuno-inflammatoire** avec les cytokines
3. Phase de **réparat°**: sans séquelle le plus svnt, ms complications possible lorsque l'épithélium est abrasé (nu) par la destruction ⊕ due au virus → surinfections, aggravation de pathologies respiratoires chroniques.

Clinique

Incubation courte

Début brutal

Signes cliniques témoins de l'agression de la **muqueuse** respi:

→ **Congestion nasale, toux +/- fièvre**, st les **signes les + constants**

guérison **spontanée** rapide sf complications

Tous l'arbre respi peut être atteint, mais **spécificité** selon les virus

Rhinites - Rhinopharyngites:

40% des IR

- **Rhinovirus** → **Rhume** (50% des cas) / **Otites** associées et exacerbation des crises **d'asthme**.
- **Coronavirus** → 8 à 10% des cas.
- **Adenovirus** → **association évocatrice** = **rhinite + pharyngite + conjonctivite**

Bronchiolites:

obstruct° des bronches distales et bronchioles

- **VRS (virus respi scincitial)** → c'est le virus du petit enfant (0% des 1° avt 2 ans). Peut donner des **formes respi minimes (rhinite précède bronchio)**, ms ds certains cas: tableaux **d'insuffisance respiratoire aigüe (IRA)**, surtt chez les enfants à risque (anciens préma ou patho associées)
- **Metapneumovirus** → fréquence encore mal apprécier
- **Rhinovirus**

Laryngites:

Fièvre + Toux + voie rauque + dyspnée inspiratoire ds formes graves

Penser au virus **PARAINFLUENZAE** 1, 2, 3 ou 4. (agents+++ d L-ites aigues enfant et NN)

«Syndromes grippaux»

fièvre + toux + «courbatures»

Influenzavirus A, B (et C) mq d'autres aussi en particulier **VRS** chez PA

Pneumonies

fièvre + toux + signes d'atteinte respi basse

D'abor **Adenovirus** → **Fomes généralisées avec localisat° pulmonaire**

Puis **SRAS (syndrome respi aigü sévère)** du au **Coronavirus**

→ Révélé en Chine du sud, qlqs décès. On n'en parle plus depuis 2002.

Résumé

➤ Pour un même virus, la symptmato peut varier:

→ en fonction de l'**âge**:

☞ enfant < 2 ans: bronchite

☞ adulte immuno comp: rhinite

☞ PA: symptomato pseudo-grippale voire pneumopathie sévère

→ en fonction de l'**état immunitaire**

➤ AU TOTAL: **impossible** de fr un **diagnostic étiologique sur la seule clinique !!!**

Diagnostic

Différentiel

- Rhinites allergiques (jms microbiologique)
- Infections bactériennes ou parasitaires (Candida, aspergillus)
- Corps étranger (laryngites)

Virologique

Essentiellement par **DIAGNOSTIC DIRECT** = mise en évidence du **virus** ou de ses **constituants**.

Méthodes conventionnelles	Méthodes en plein dvlppt	Domaine exclusif de la recherche
- Détection des Ag viraux (le + rapide et moins cher) - Isolement du virus par culture ⇄ (bcp + long)	Détection du génom viral par techniques de bio mol (mais chère)	Visualisation de la morpho virale : ME permettant de classer les virus

Résultat dépend de la qualité du prélèvement: il faut des ⇄ !!!

Diagnostic direct:

Le prélèvement

- Quand? Le plus tôt possible
- Quoi? ANP (aspirat° naso pharyngée) que chez l'enfant++, Ecouvillonnage nasal, et plus invasifs si patho + grave: LBA, Aspiration trachéo-bronchique.
- Doit être riche en ⇄ de l'épith cilié respiratoire.
- Transport: RAPIDE, ds récipient stérile (ex écouvillon «virocult»)

⇄ **Délect° des Ag viraux**

Simple, nbx tests commercialisés, répond à la nécessité d'un **diagnostic rapide**.

➤ **Principe**: déposer prélèvement sur lame, révéler présence Ag viraux par Ac monoclonaux spécifiques couplés à un fluorochrome.

➤ «**screen**» = recherche ds une même réaction des 2 virus de la grippe (A et B), des virus Parainfluenza et des Adénovirus → spécificité permettant une **recherche couplée**.

→ Si +, ensuite rechercher lequel / si c'est -, aucun d'autre eux. VRS se recherche à côté.

⇄ **Isolement du virus en culture** ⇄

=> Technique de **référence** ms **lourde** et résultats **tardifs**.

→ On observe l'effet cytopathique: les ⇄ se modifient morphologiquement

Intérêts: pas de prescription orientée nécessaire (on envoie comme ça en culture paf pouf), permet **l'isolement des souches** (prippe+++).

Mais certains V sont difficilement voire non cultivables.

⇄ **Délect° génome viral par techniques de BioMol**

Très **sensible**, elle **peut détecter ts les virus**; et l'on peut étudier la **variabilité des souches** par **séquençage**. Objectif recherche: généraliser lea **PCR multiplex** = ds une même réaction, on pourra rechercher parasites, bactéries et virus.

Inconvénients: **Prescription orientée**, non adaptée à l'urgence, **lourde et chère++**.

⇄ **ME**

Visualise la morphologie du virus. Non adapté au diag de routine (domaine de la recherche).

Diagnostic indirect:

Recherche d'Ac pas intéressante pr la prise en charge immédiate car 10 jours d'attente.

→ Plus une technique de **diagnostic épidémiologique**.

Résumé:

I° **Virales Respiratoires** = **cause majeure de consultation!**

Intérêt de faire un diag étio, si possible rapide pour:

- **prouver la responsabilité virale** → ainsi PAS BESOIN ANTIBIOTIQUES
- **adapter le traitement**: spécifique ou symptomatique
- prendre les **mesures d'isolement nécessaires**

Prévention

Mesures générales:

- Hygiène: lavage des mains, port de masques..
- Eviter les collectivités en période d'épidémies
- Isolement selon possibilité
- Campagnes d'information, de vaccinations

Grippe:

vaccination

- à privilégier+++ / aux antiviraux

VRS: prophylaxie

Gammaglobulines monoclonales anti VRS par injections IM répétées avant et ptd l'épidémie.

→ Chez l'enfant à risque: Grds préma, bronchodysplasies, cardiopathies..

Traitement

D'abord **symptomatique**: kiné, désobstruction nasale, hydratation, alimentation fractionnée, humidification de l'atmosphère...

La grippe a un ttt **spécifique**: curatif (Tamiflu, Relenza) et prophylactique (vaccin)

Essais en cours pr **antiviraux spécifiques** pr les autres (**Rhinovirus**..)

Réseaux de surveillance

En France

GROG = groupes régionaux d'observat° de la grippe	Réseau sentinelle de l'unité 444 de l'INSERM	Réseau RENAL = réseau national des laboratoires	CNR Nord et Sud = Centres nationaux de référence: Ly, Pa
---	--	---	--

Internationaux

CNR va communiquer avec le réseau européen

Européens: EISS, communique avec l'OMS

International: OMS, se réunit ts les ans en février pr en fct° des souches de la compo du vaccin de l'année suivante.

- La Grippe -

Définition

En 3 points =

- Infection **respiratoire aigüe**,
- d'origine **virale**,
- évoluant sous forme **d'épidémies**, parfois mondiales = **pandémies**.

Historique

- Descriptions cliniques de grippe très anciennes: 30n de pandémies entre 1510 et 1930
- 3 Pandémies au 20eme siècle: «grippe espagnole», «grippe asiatique», «grippe de Hong-Kong»
- Pandémies du 21eme siècle: «grippe mexicaine», «grippe porcine», grippe A/H1N1

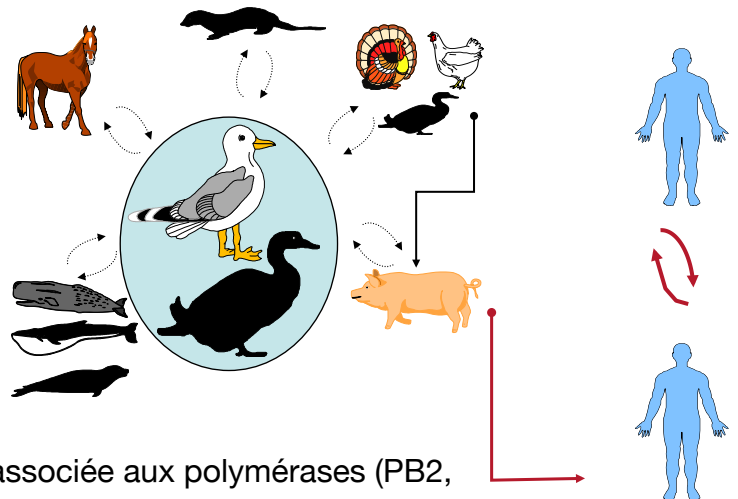
Virus grippaux

Il n'y a pas un ms **plusieurs** virus grippaux! Ts sont classés (taxonomie) et différenciés:

Famille:	<i>Orthomyxoviridae</i>
Genre:	Influenza
3 Type:	Virus Influenza A, B et C (B et C strictement humains)
Sous-types:	UNIQUEMENT pr A → sous types « animaux » (porc, oiseau) et « humains »

Distribution et transmission des virus grippaux de type A

- ❖ Hôte de départ = oiseau (d'où «aviaire»)
- ❖ Puis ont passé la **barrière de l'espèce**: passage chez le porc entre autres → va être **inféodé à cet hôte**.
- Va y avoir des modif: devient≠ de celui chez l'oiseau.
- ❖ Puis du porc vers l'homme

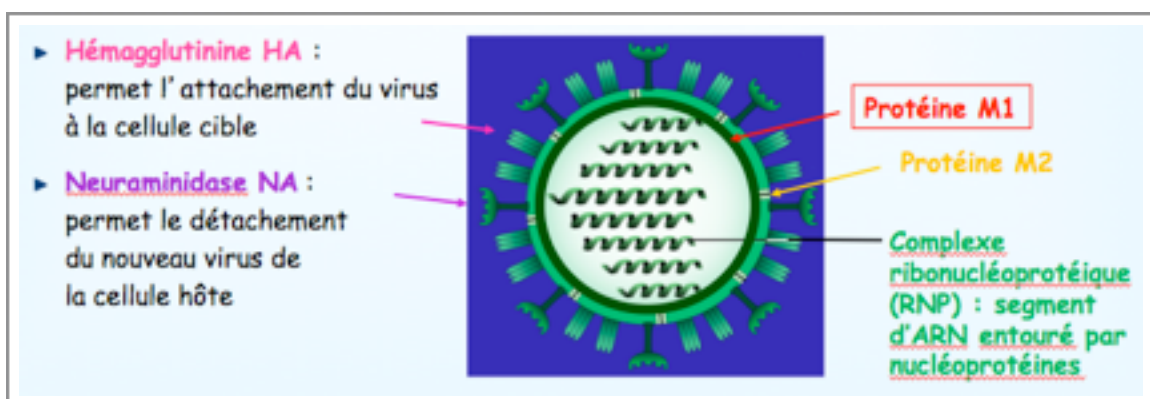


Structure du virus

Génome: ARN, simple brin, polarité négative, **segmenté**: 8 segments (7 pr C) codant chacun pr 1 à 2 gènes.

Capside: hélicoïdale (**nucléoprotéines** NP) associée aux polyméras (PB2, PB1, PA)

Enveloppe où sont ancrées les molécules de HA et NA (2 prot de surface très imp):



Dénomination d'un virus grippal

→ Indications permettant l'identification:

- **Type** A, B ou C
- Espèce **animale d'origine** (si souche non humaine)
- **Origine géographique** du 1er isolement
- **numéro d'ordre** de la souche
- **année** d'isolement
- en plus pr les virus de **type A: Ag de surface** → Hémagglutinine (16 types) et Neuraminidase (9 types)

Virus grippaux ayant déjà infecté l'homme:

C ms svt inaperçus, B (quasi que chez humain), A: AH1N1 (grippe espagnole), H2N2 (asiatique), H3N2 (de Hong Kong), H5N1 et ...

Cycle viral:

- Attachement (grâce à son **Hémagglutinine**)
- Endocytose
- Migration de l'endosome
- Modif du pH ds l'endosome: Fusion des membranes
- → Pénétration des **nucléocapsides** ds le noyau: à partir de l'ARN viral négatif, **Transcription** (sthse d'ARN messagers) et **Réplication** (ARN positif synthétisé, modèle de futurs génomes pr les futurs virus)
- Traduction
- Bourgeonnement: emporte les 8 segments d'ARN et de nucléoprot
- Dissémination (le détachement se fait par la **Neuraminidase**)

Mots clés: HA (permet au virus de s'attacher), Génome segmenté, NA (permet au virion de se détacher).

Réponse immunitaire: oui mais..

➤ Lorsque qu'on est infecté → SI synthétise des AC contre les différents prot du virus:

- internes: les nucléoprotéines
- de matrice: hémagglutinine = AC anti-HA **neutralisants dc protecteurs** car empêche de **rentrer** ds la \mathbb{C} ; et neuraminidase = AC anti-NA non neutralisants ms limite la qté de virus produit.

➤ Mais **variations antigéniques** de HA et NA, mineures ou majeures

→ 2 types de variations antigéniques: mineure et majeure.

Variations mineures: «glissement antigénique» à l'origine des **épidémies**: virus a changé ms SI peut le reconnaître par **immunité croisée**, ms il y aura tjs de nouvelles personnes ne l'ayant jms vu, qui seront contaminées (d'où épidémie).

Mécanisme: Erreurs lors de la réplication → mutations ds le gène viral codant pr les prot de surface HA ou NA. Les «mutations silencieuses» n'auront pas d'impact, les autres entraîneront ces «variations mineures».

Variations majeures: «cassure antigénique» à l'origine des **pandémies**: AUCUN SI ne peut le reconnaître. (absence d'immunité croisée).

Mécanisme: Introduc° d'un nouveau gène viral codant pr une nouvelle HA (+/-NA):

- ☞ Soit circulation chez l'homme d'un **virus mosaïque** contenant un nouveau gène d'HA : ce virus résulte d'un **échange** de segment de génome viral **entre virus d'origine animale et virus d'origine humaine** co-infectant même cellule

☞ Soit circulation chez l'homme d'un **virus d'origine animale** totalement **nouveau** pour l'homme, et qui contient un nouveau gène d'HA (nv car inconnu)

Résumé

Variations mineures:

Mécanisme génétique :

mutations ds gène codant HA (+/-NA)

Conséquences antigéniques :

«glissement» antigénique

Conséquences épidémiologiques:

apparition de **nouveaux variants** responsables d'**épidémies** par diminution de l'immunité croisée. Certaines personnes sont protégées, d'autres non)

Virus de **type A et B**

Variations majeures:

Mécanisme génétique :

nouveau gène codant HA (+/-NA)

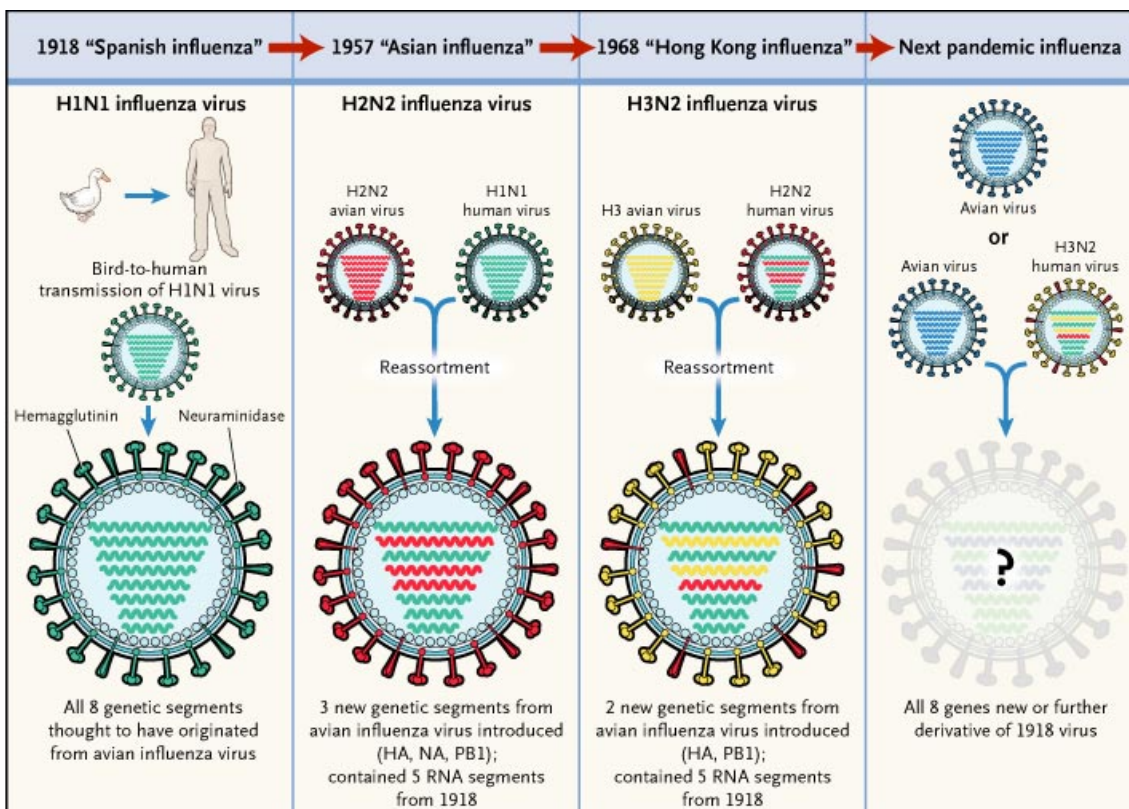
Conséquences antigéniques :

«cassure» antigénique

Conséquences épidémiologiques:

apparition de **nouveaux sous-types** responsables de **pandémies** (anticorps inefficaces : personne n'est protégé)

Uniquement les virus de **type A**



- **Grippe aviaire:** H5N1 avait passé la barrière d'espèces: de volaille à humain, mais **sans transmission inter-humaine**.

Craintes:

- Cassure antigénique: réassortiment du virus aviaire A/H5N1 avec un virus humain circulant
- Glissement antigénique (A/H5N1): adaptation à l'hoùe
- **Gripe A / H1N1:** pas aviaire (ni origine ni réassortiment) mais transmise de porc à homme: H1N1sw déjà réassortiment de 4 virus porcins → «ultra mosaïque». (bien sûr si on remonte aux origine → oiseau).

Epidémiologie

➤ Caractéristiques:

- **haut pouvoir de diffusion**

- mortalité non négligeable: plusieurs milliers de décès chaque année en France

- variations antigéniques+++ : cas sporadiques voire épidémies parfois mondiales

➤ Pandémies: sous-type A. LA majorité de la pop° est alors atteinte. Intervalle de 10ans.

➤ Epidémies inter-pandémiques: ts les 2/3 ans pr grippe A, 3-5 ans pr B. Touche les sujets «naïfs» qui n'ont jms vu ces virus. Période automne hiver.

Physiopath

→ **contamination directe inter-humaine**

porte d'entrée = lieu de réplication = voies aériennes.

On a donc: **inflammation** du tractus respiratoire supérieur: rhino-pharynx, trachée, bronche; et **destruction** des ciliées et à mucus.

Portage viral

- **avant** les symptômes: **1 à 2j**

- **après** les symptômes: **4 à 5j**

= **Période de contagiosité.**

Plus imp chez l'enfant et plus prolongé chez l'immunodéprimé.

Clinique

L'incubation est **très courte cad 1 à 2j**. (= tps entre le moment où l'on se contamine et le moment d'apparition des signes cliniques).

Particularité de la grippe: prédominance des signes généraux

☞ début brutal +++

☞ symptômes **généraux** : fièvre élevée, frissons, douleurs diffuses (courbatures, rachialgies, myalgies, ...)

☞ puis symptômes locaux : irritation conjonctivale-laryngotrachéale, bronchique → Toux

☞ fièvre : 3 à 5 jours, allure diphasique («V» grippal)

Evolution

FAVORABLE: on guérit en qqs jours. Une asthénie peut persister 1 à 2 semaines.

→ Prq pb de SP?

1- Touche **bcp** de personnes

2- Il peut y avoir des **complications**, de 3 types:

)-> dues au **virus**: grippe maligne avc destruction des ciliées respi = IRA

)-> liée à une **surrinfection** bactérienne: otite ou pneumonie après grippe

)-> décompensations de **patho sous-jacentes** (cardiaque, pulmo..)

Diagnostic

➤ Il est **clinique+++**

➤ Mais on peut être amené à fr un diag Bio: pour reconnaître le début d'une épidémie ou lors de formes cliniques rares, sévères.

→ Méthodes du diag bio: il est **direct** (= recherche de la présence du virus ds l'organisme)

Prélèvement nasal, détection de l'Ag grippal++ ou du génome viral.

Vaccination

- ⌘ La **séroprotection** est obtenue en **2 à 3 semaines** et **dure 6 à 12 mois**
- ⌘ /\ L'efficacité n'est pas de 100%!!
- ⌘ Les effets secondaires sont **mineurs** (douleur au point d'injection)
- ⌘ Indications:
 - sujets à **haut risque** : > 65 ans, pathologie chronique, ...
 - sujets au **contact de personnes à haut risque** (entourage familial, **personnel soignant**).
 - personnel de **certains groupes industriels** (éviter le tx d'absentéisme)
- ⌘ Contres indications: Allergie aux protéines de l'oeuf (car préparation ds oeufs de poules embryonnés de 11j → excellent milieu de culture).

Composition du vaccin:

- vaccin **inactivé** comportant des particules virales fragmentées
- Composition **adaptée** aux **nouveaux variants** (grâce à la surveillance épidémiologique, et décidé par l'OMS)
- Composition **ré-évaluée chaque année** => vaccination annuelle (octobre)
- 3 souches :
 - 2 sous-types A (H1N1= grippe porcine, H3N2)
 - 1 type B

NB: Ces 2 dernières années: même vaccin car pas de changement de virus.

Armes thérapeutiques

- Vaccin: contient de l'**hemagglutine des 3 souches** → le SI fabrique des Ac contre les 3 types dc on bloque l'entrée du virus ds la ⌘
- TTT: **Inhibiteur de la neuraminidase** = empêche le virus de se détacher de la ⌘ et d'aller infecter les autres. /\ **donner ds la 1ere heure de la maladie pr limiter la qté de ⌘ infectées.**

Conclusion

- Infection **respiratoire aiguë**
- D'origine **virale**
- Evoluant sous forme d'**épidémies**, parfois mondiales (**pandémies**) car les virus sont très **variables**
- Contre laquelle un **vaccin** existe, dt la composition est **réadaptée** chaque **année**.