

Les viroses respiratoires saisonnières : données virologiques sur les virus responsables

Pr Imène FODHA

Laboratoire de bactériologie-virologie
CHU Sahloul, Sousse
Faculté de pharmacie de Monastir

SSPT – Tunis, le 10 octobre 2013

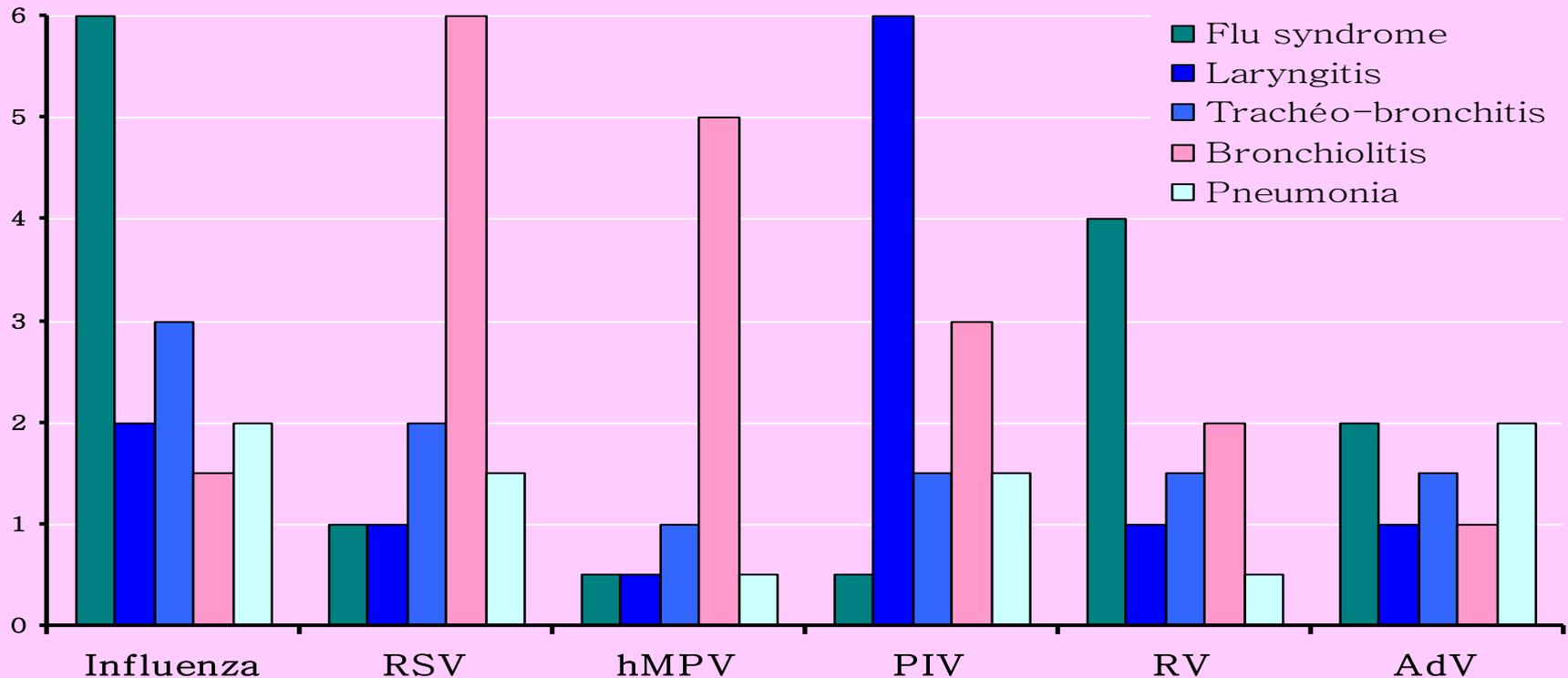
Introduction

- Maladies saisonnières : pic hivernal ou automnal/printanier de survenue +/- brutale selon les virus
- Propagation +/- rapide d'une région à une autre
- Impact sur la vie sociale et collective: flambée de consommation des médicaments, augmentation de l'absentéisme.
- Gravité: Complications voire décès (sujets vulnérables)

Agents étiologiques des viroses respiratoires

On confond fréquemment la grippe avec différentes infections respiratoires provoquées par des virus autres que les virus influenza et touchant les voies aériennes supérieures ou inférieures : rhinites, rhino-pharyngites, angines, laryngo-trachéites, bronchites, bronchiolites, pneumonies

Cliniquement, il n'existe aucune spécificité étiologique



- Grand polymorphisme des syndromes cliniques dus à chacun des virus
- Plusieurs virus peuvent engendrer le même type de tableau clinique

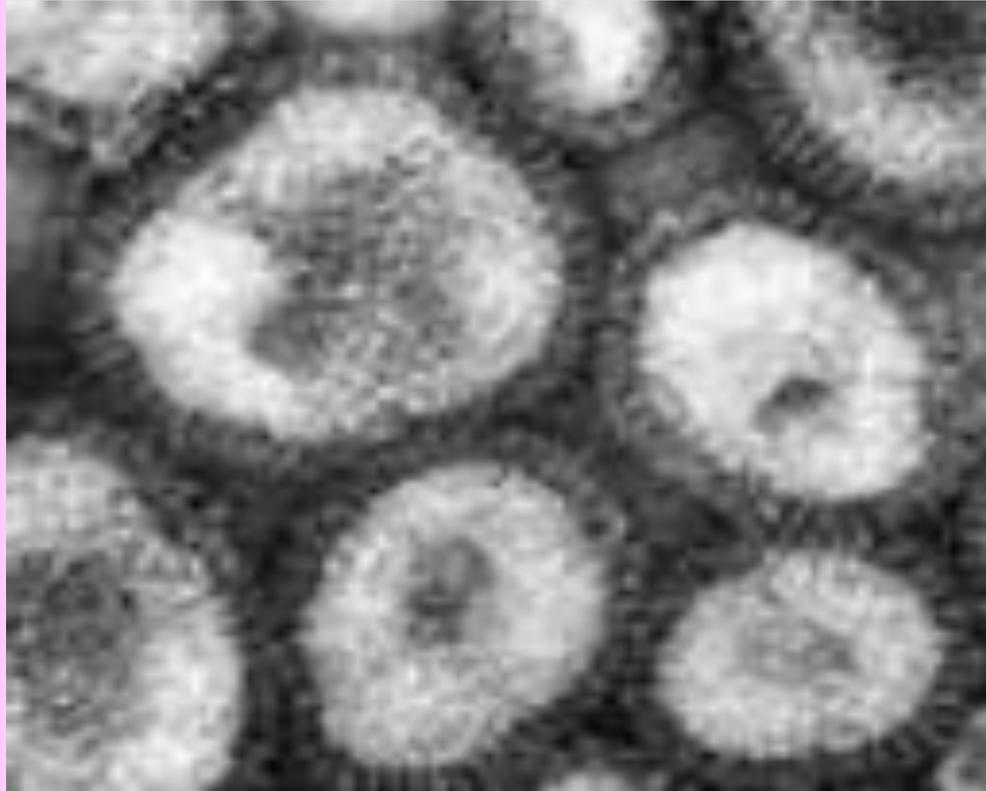
Agents étiologiques

- Virus respiratoires « classiques » : virus influenza, Virus Respiratoire Syncytial, virus parainfluenza, adénovirus, rhinovirus
- Virus émergents (coronavirus, métapneumovirus,...)

Virus respiratoires classiques

- **Virus influenza A, B**
- **Virus parainfluenza 1, 2, 3**
- **Virus respiratoire syncytial**
- **Adenovirus**
- **Rhinovirus**

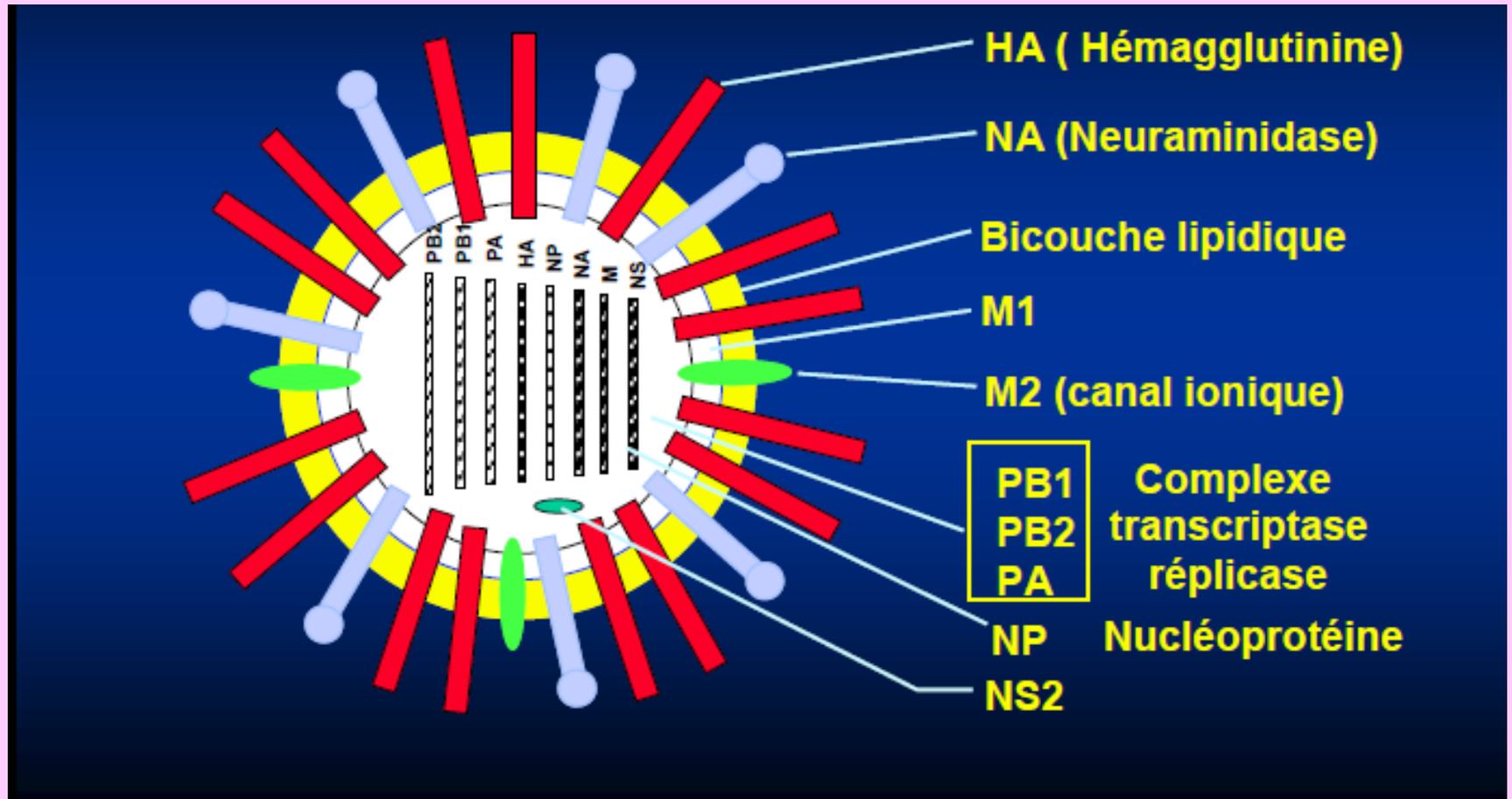
Virus *Influenza*



Classification

- Famille *Orthomyxoviridae* : virus à ARN (-) segmenté , se liant au mucus (grec *myxa*) par leur hémagglutinine
- 3 types: Influenza A, B et C : différences antigéniques (NP et M) et spécificité d'hôte
- Sous-types basés sur des différences antigéniques de l'HA et de la NA : H1N1, H3N2
- Espèce (ou souche) : **A/Fujian/411/2002(H3N2)**
B/Shanghai/361/2002(H1N1)

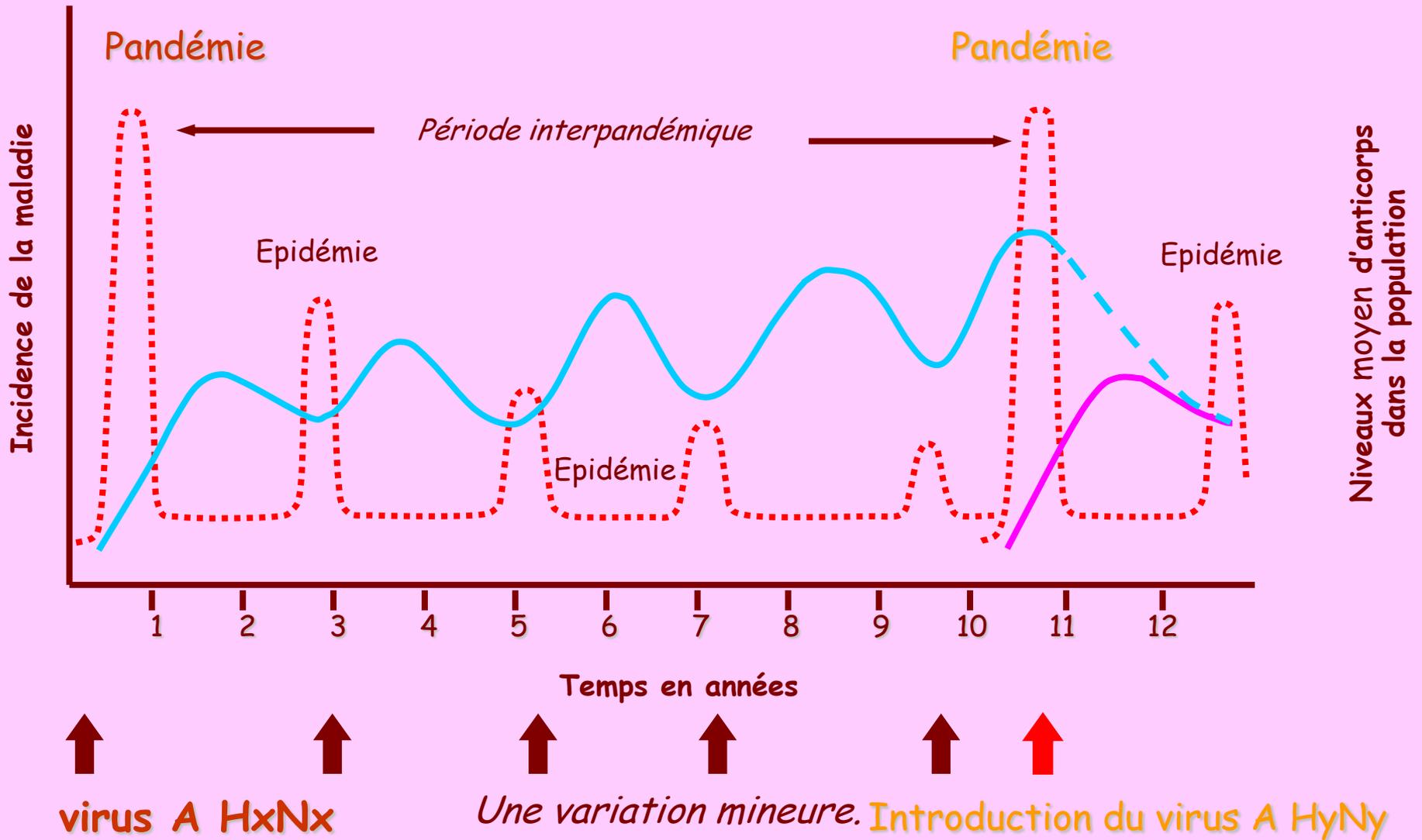
Structure: virus influenza A



Epidémiologie

- Epidémies saisonnières annuelles => 3-5 millions de cas graves et **jusqu'à 500 000** décès/an
- Répercussions économiques considérables: hospitalisations- dépenses de santé - perte de productivité (absentéisme)
- Hospitalisations et décès:
 - Pays industrialisés : groupes à risque, personnes âgées (>65 ans) – porteurs de maladies chroniques
 - Pays en développement : mortalité élevée
- Les pandémies ont lieu tous les 10 à 40 ans
- Jusqu'à 50 % de la population mondiale peut être affectée, avec un taux de létalité élevé

- Incidence de la grippe
- Taux moyen d'anticorps dans la population anti-A HxNx
- Taux moyen d'anticorps dans la population anti-A HyNy



Virus de la grippe aviaire A H5N1

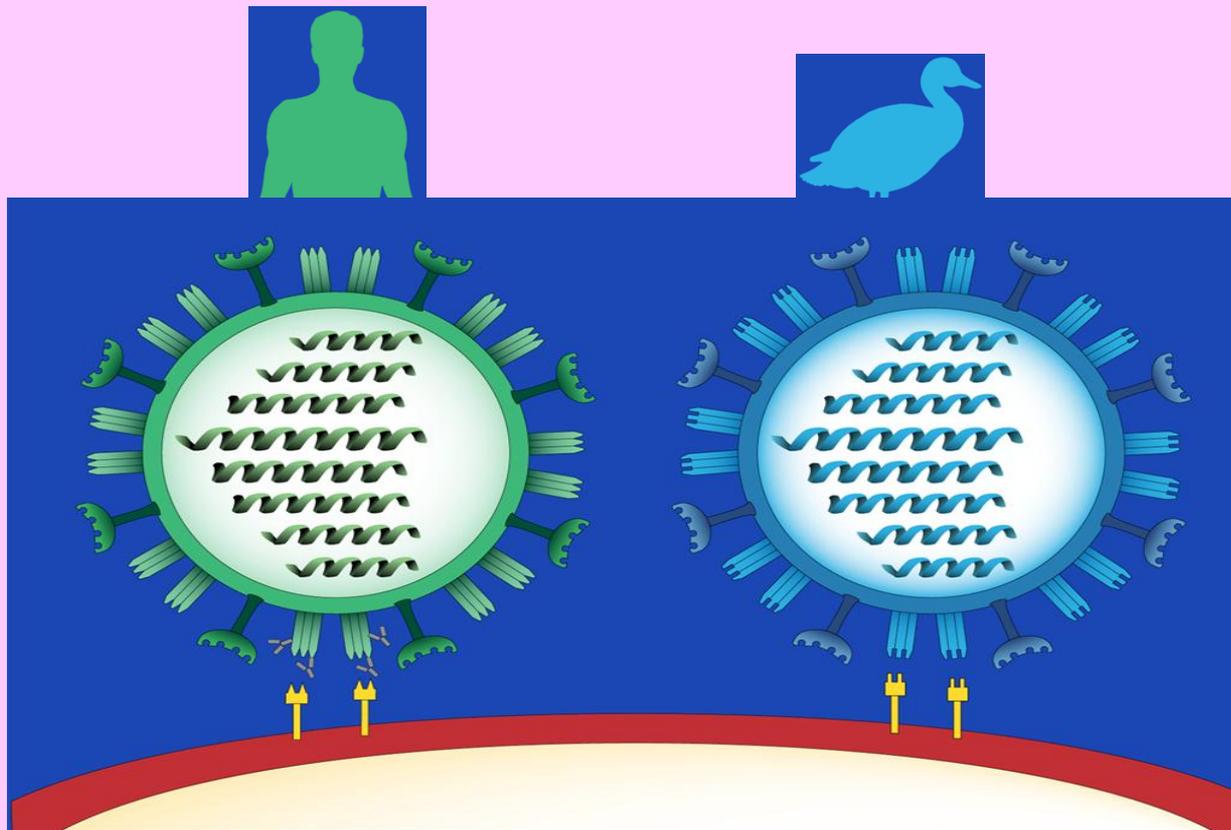


Scénario pour l'apparition d'une nouvelle grippe humaine pandémique

Échange génétique entre 1 virus humain et 1 virus aviaire

- 1. Les 2 virus doivent infecter la même cellule**
- 2. Les 2 virus doivent échanger des gènes**
- 3. Des facteurs de virulence doivent être acquis par le nouveau virus réassortant....**

1. Les 2 virus infectent la même cellule



HA humaine

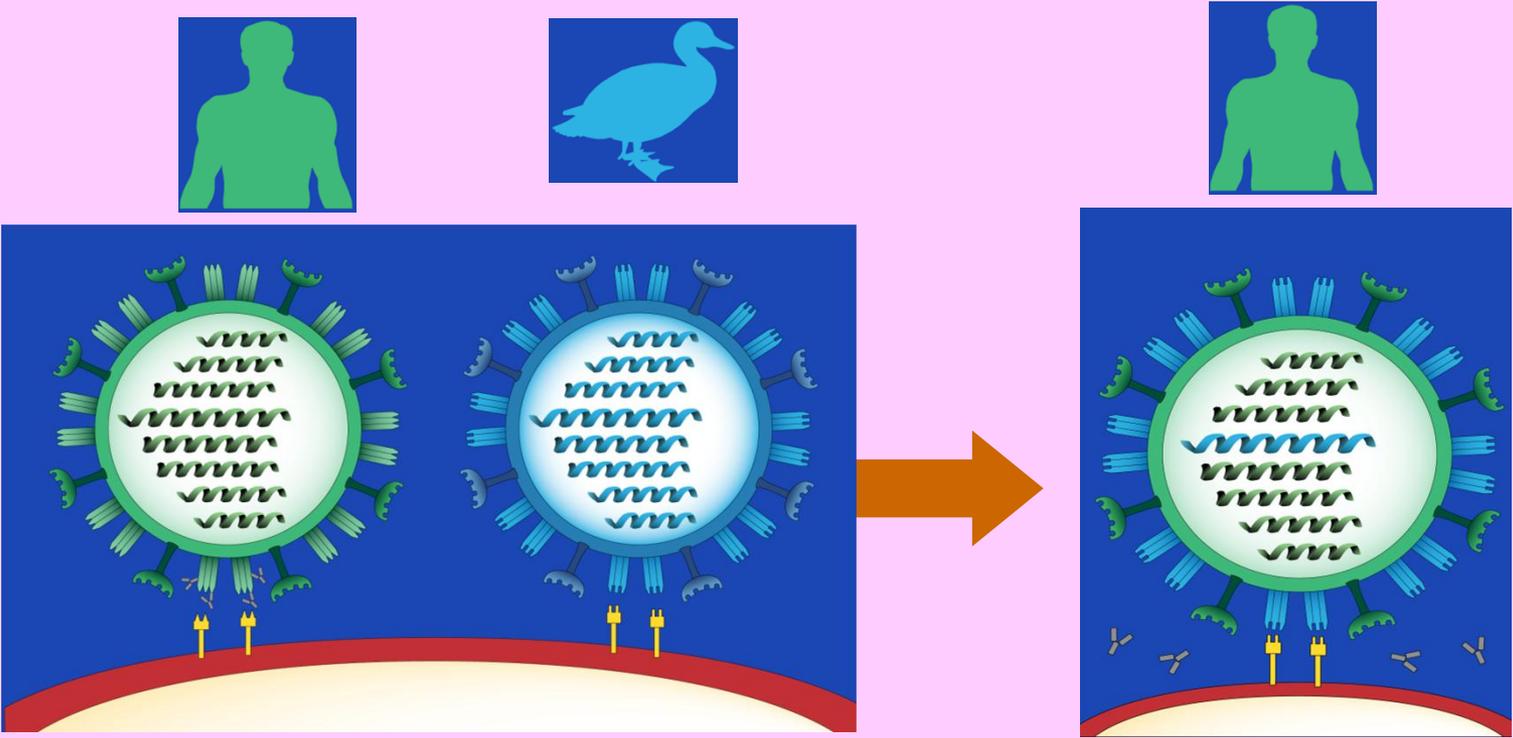
Récepteur : AS lié au galactose en $\alpha 2,6$

HA aviaire

AS lié au galactose en $\alpha 2,3$

les cellules du porc ont les 2 types de récepteurs

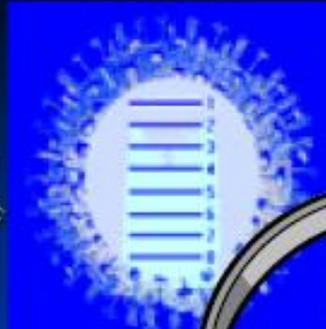
2. Les 2 virus échangent des gènes par réassortiment



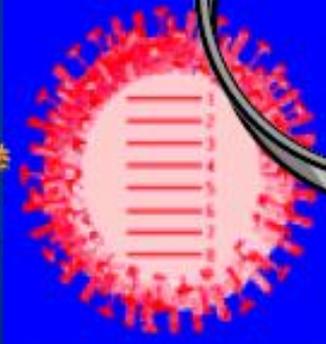
Reassortiment



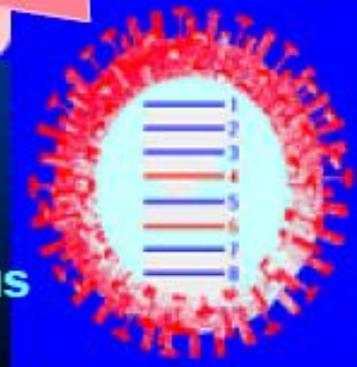
Humain virus



Avian virus
A(H5N1)



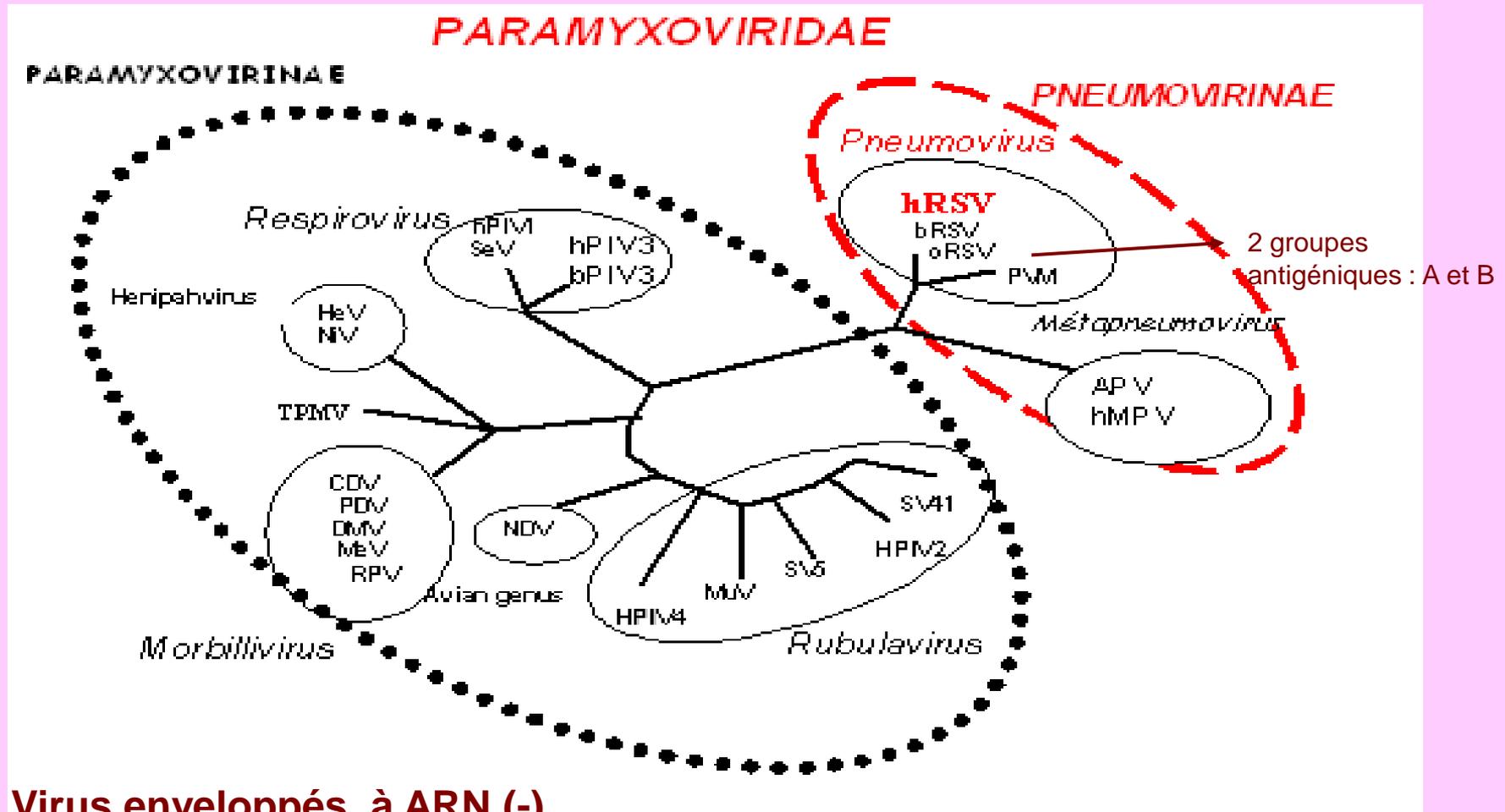
Nouveau virus
reassortant



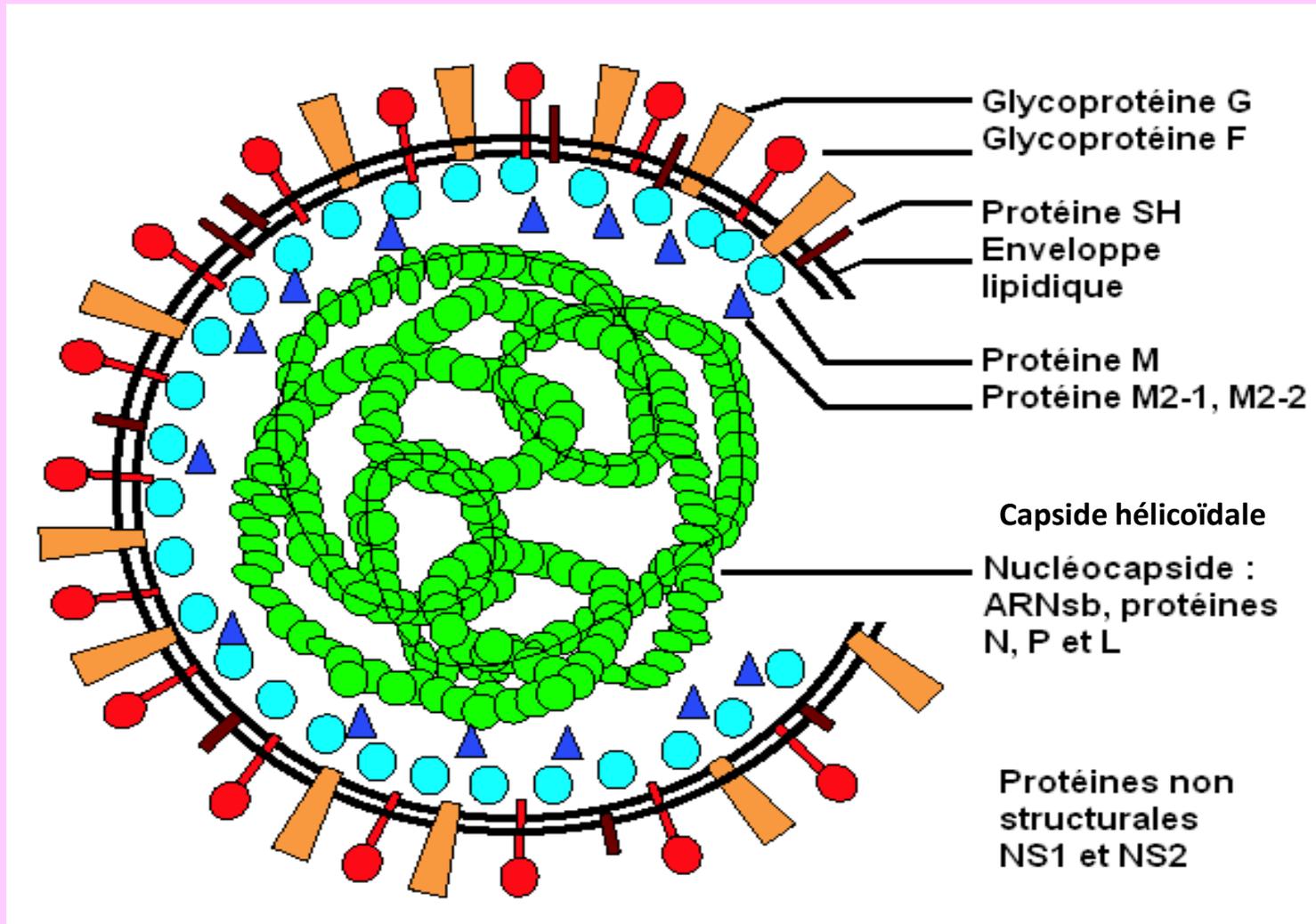
Virus Respiratoire Syncytial (VRS)



Classification



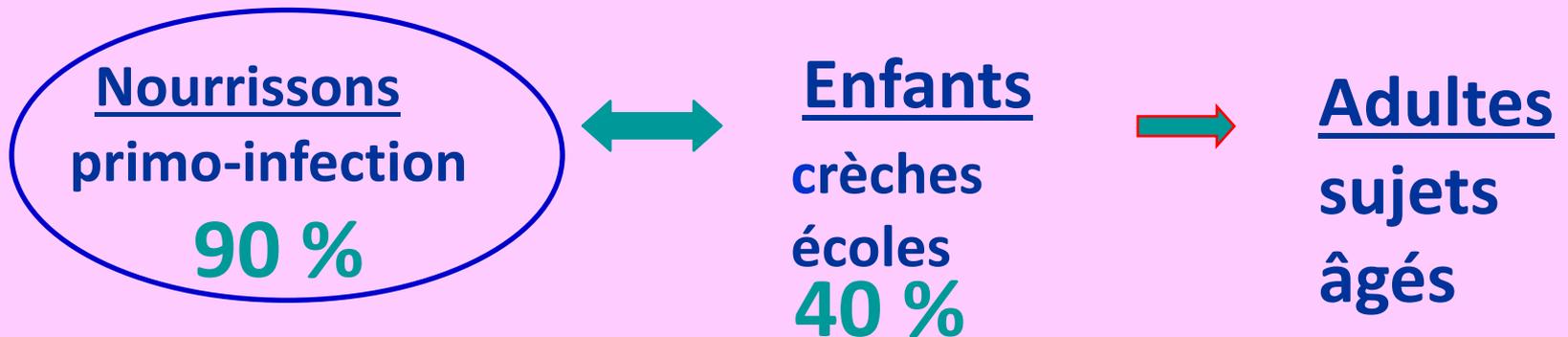
Structure du virion



Epidémiologie

- Infections respiratoires contagieuses et épidémiques: mois les plus froids en climat tempéré, saison chaude et humide en climat tropical
- Tous âges , mais prédilection pour le nourrisson
- Réservoir humain

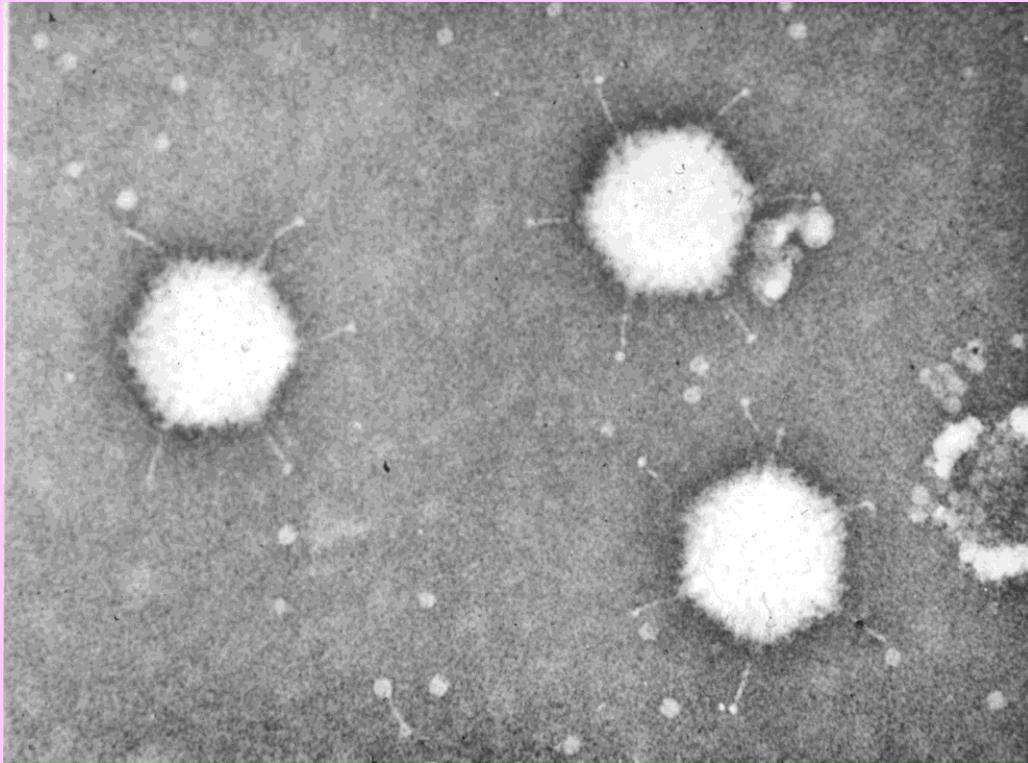
Réservoir ?
enfant, adulte



Fréquence de l'infection

- > 69 % des nourrissons < 1 an ont été infectés par le VRS
- > 95 % sont infectés par le VRS avant 2 ans
- > 50 % des 5-15 ans font une réinfection chaque année
- Incidence chez les enfants hospitalisés pour IRA en Tunisie : 21%

ADENOVIRUS (AdV)



AdV

- Famille : *Adenoviridae*
- Virus nus de 70-90 nm, à ADNdb
- 51 sérotypes classés en 6 espèces (A-F)

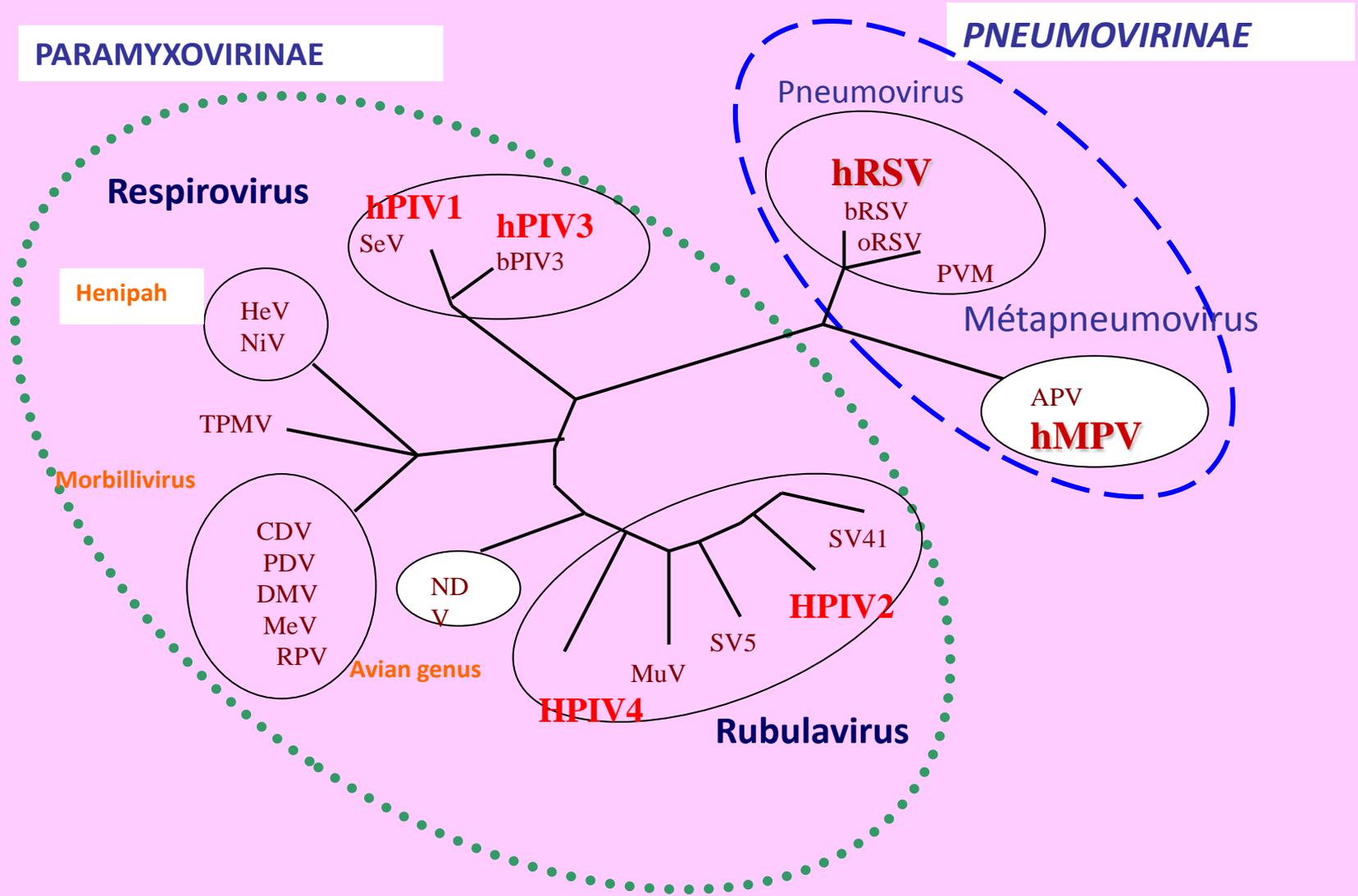
AdV

- Infections souvent asymptomatiques, acquises avant l'âge de 5 ans
- Infections RESPIRATOIRES, oculaires, intestinales, ...
- Infections tout au long de l'année, prédominant en automne et au printemps

Virus parainfluenza

Virus enveloppés de 150-350 nm
ARN monocaténaire de polarité (-)

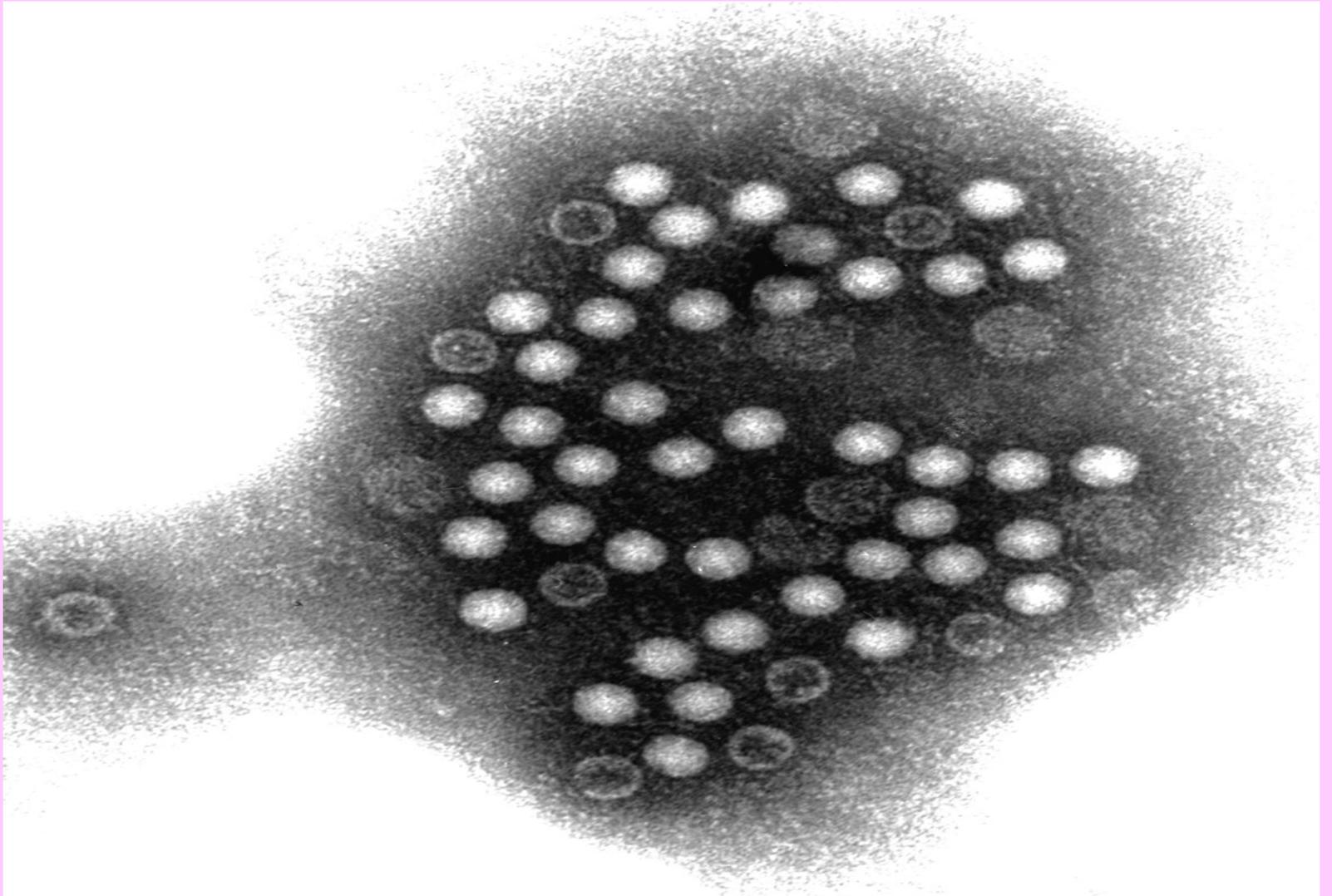
Paramyxoviridae



Les infections à virus *parainfluenza*

- **S'observent essentiellement chez l'enfant <5 ans**
 - PIV 3 : 60 % à 2 ans,
 - PIV 1, PIV 2 : rare < 5 mois, 80 % à 5 ans
 - PIV 4 : 30 % à 5 ans
- **Surviennent majoritairement à l'automne et au printemps**

Rhinovirus



Caractères généraux des *rhinovirus*

- Famille des *Picornaviridae*
- virus nus de 25-30 nm à ARN+
- Plus de 110 sérotypes

Domaine pathologique des rhinovirus

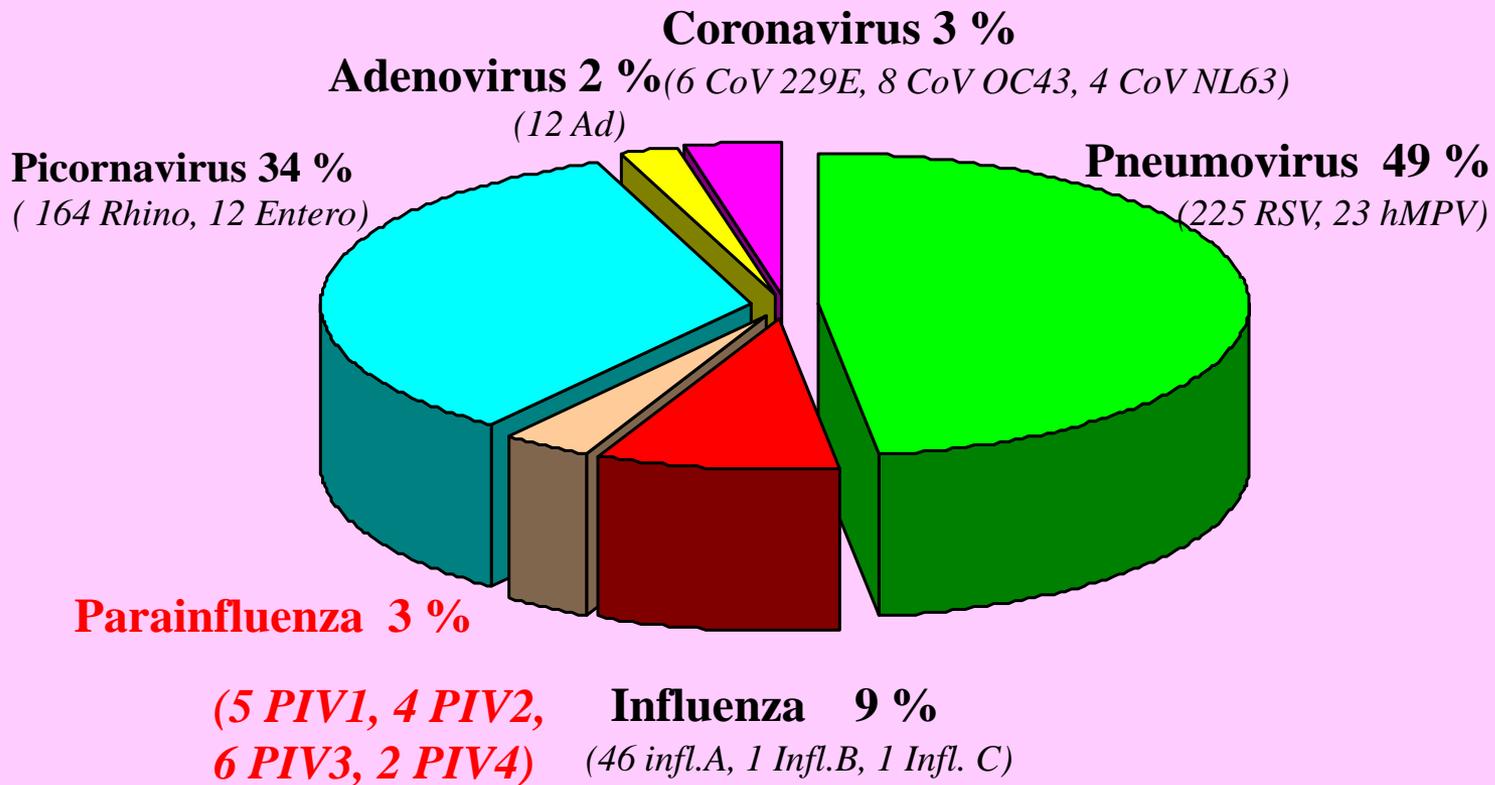
- Largement *sous estimé* dans les études anciennes n'utilisant pas les outils moléculaires
- Agents classiques du rhume, mais aussi
 - chez l'enfant : de **bronchiolite et pneumonie**
 - chez l'adulte : de **bronchite et pneumonie**
 - de crises d'asthme et exacerbations de BPCO

Virus respiratoires émergents

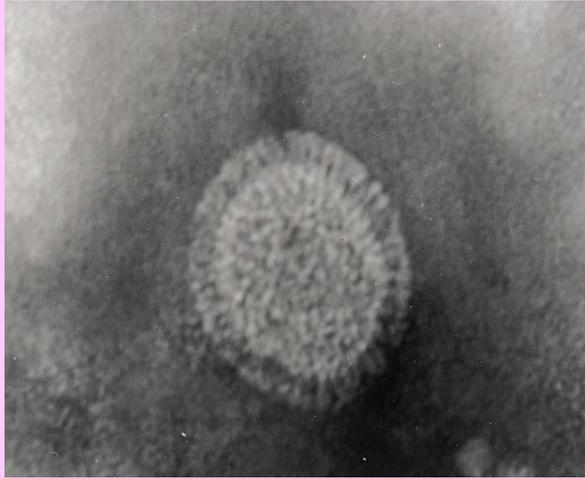
Métapneumovirus (hMPV)

Coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV)

**% de virus detectés chez 448 enfants venus à l'hôpital
entre Novembre 2003 to Mars 2004**



(% of the positive samples)



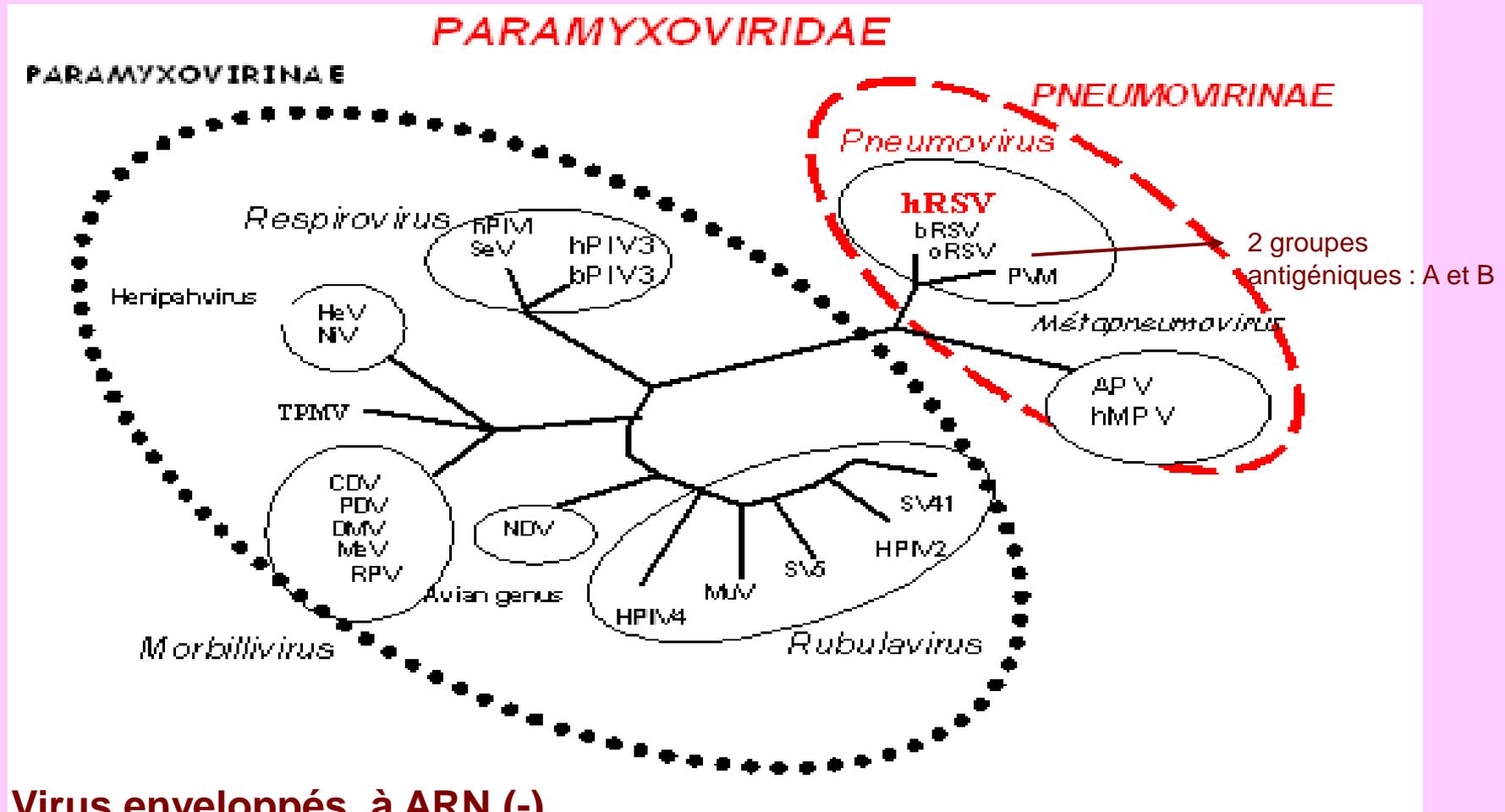
Métapneumovirus humain

hMPV

Isolé pour la 1ère fois en Hollande en 2000
dans le nez d'un enfant atteint d'IRB

Van Den Hoogen B, Nature Med 2001;7:719

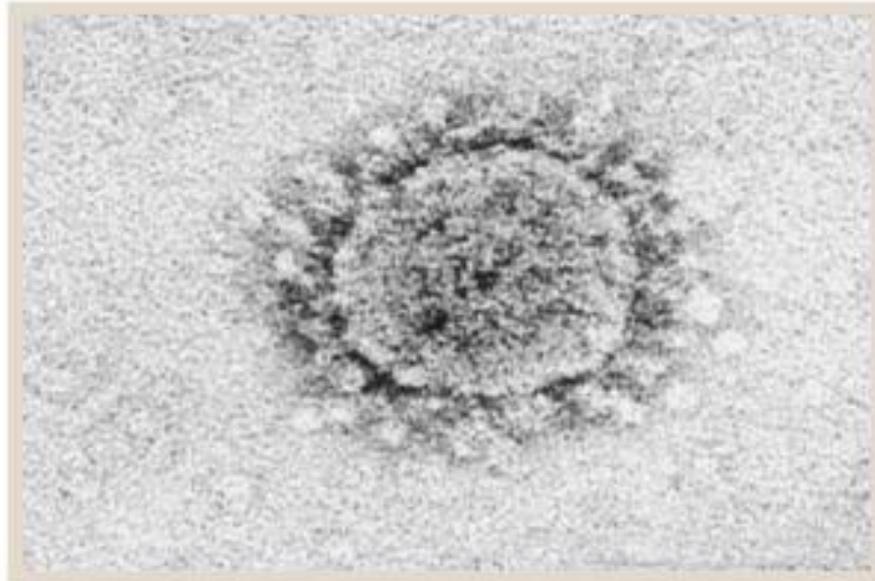
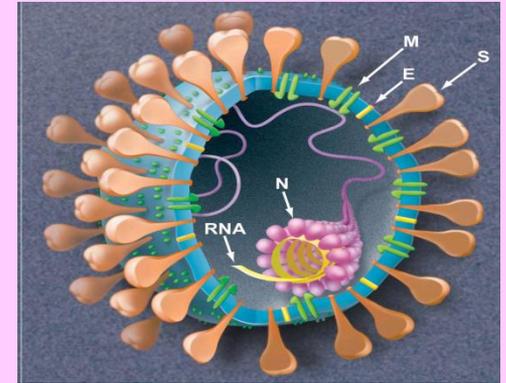
Classification



Virus enveloppés, à ARN (-)

Country	Year of report (period)	Population	hMPV detection, n/N (%)
The Netherlands	2000 (winter)	Children with ARTI	7/68 (10)
Australia	2001 (year-long)	Children with ARTI	3/200 (1.5)
Canada	2001 (winter)	Persons of all ages	0/862 (2.3)
United Kingdom	2001 (winter)	Persons of all ages with ILI	9/405 (2.2)
Finland	2000-01(SepJun)	Hospit.child <16 y with wheezing	10/132 (9)
France	2001-02 (Nov-Mar)	Hospitalized children with ARTI	19/337 (6.6)
United States	2001-02 (Nov-Mar)	Children aged <5 years	19/296 (6.4)
Spain	2000-02 (Nov-Feb)	Children aged <3 yrs with ARTI	6/147 (4.1)
Canada	2001-02 (Dec-May)	Hospit children ≤ 3 yrs with ARTI	(5.8)
Australia	2001-02 (summer & winter)	Children aged <16 years with asthma and URTI	3/179 (2) 9/150 (6)
Hong Kong	2001-02 (year-long)	Hospit. children ≤ 18 yrs with ARTI	32/587(5.5)
United States	1999-01 (winter)	young and elderly subjects with ARTI	44/984 (4.5)
Italy	2000-02 (winter)	Hospit. children ≤ 2 yrs with ARTI	23/90 (25)
Germany	2002 (Jan-May)	Hospit children ≤ 2 years with ARTI	11/63 (17.5)
Canada	2001-02 (winter)	Persons of all ages with ARTI	66/445 (14.8)
The Netherlands	2000-02 (year-long)	Persons of all ages with ARTI	48/685 (7.0)

les Coronavirus



- Famille des *Coronaviridae*
- Virus à ARN, enveloppés
- Coronavirus initialement décrits chez le poulet en 1937
- Chez l'homme, les premiers isolats ont été obtenus dans les années 1960 à partir de sécrétions respiratoires de sujets enrhumés.
- Virus ubiquitaires : Ac apparaissent dès la petite enfance et leur prévalence augmente rapidement avec l'âge

SARS-CoV

- Jusqu'aux années 2000, surtout connus comme de banals agents du rhume en médecine humaine
- Avril 2003 : nouveau coronavirus identifié chez des patients souffrant de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) ; désigné comme SARS-CoV (Coronavirus associé au SARS)

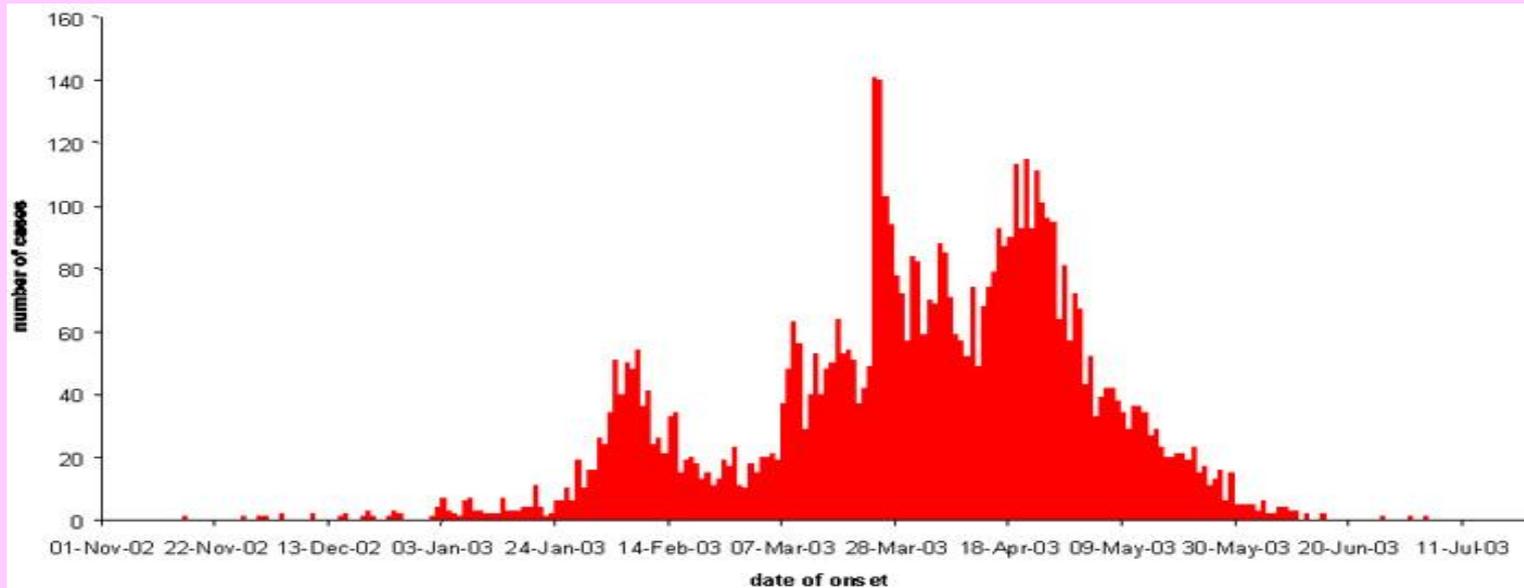
Novembre 2002-Janvier 2003 : dans la province de Guangdong premiers cas de pneumonies atypiques progressant rapidement vers une détresse respiratoire

Map of China

Locations of provinces, autonomous regions and municipalities.

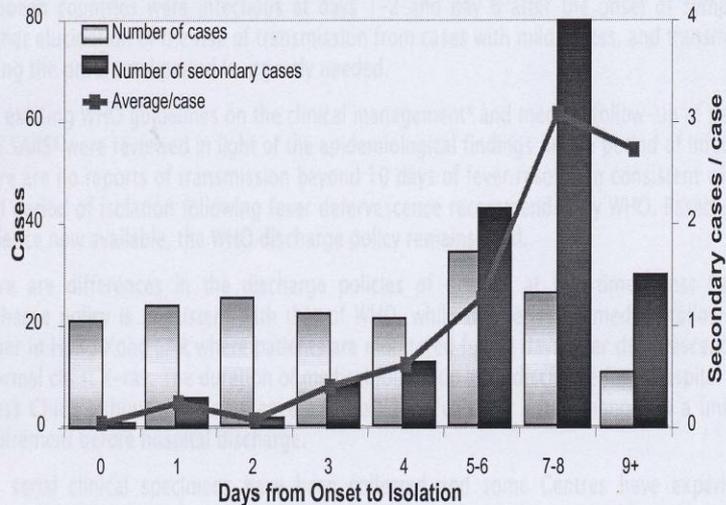


- **Février 2003**: diffusion mondiale en Chine et vers Hong Kong, Singapour, au Vietnam, au Canada et en Europe
- **Mars 2003** : mise en place des stratégies pour contenir l'épidémie
 - identification du SARS-CoV
 - Notification par l'OMS de la fin de l'épidémie : **Juillet 2003**



* This graph does not include 2,527 probable cases of SARS (2,521 from Beijing, China), for whom no dates of onset are currently available.

Figure 1. Secondary cases of SARS by days to isolation of the source case. Singapore, reported to 15 April, 2003



SRAS :

8.640 cas

808 deces

Taux de mortalité :

< 35 ans : 0%

35-64 ans : 7%

> 65 ans : 47%

Origine du SARS CoV : transmission d'un virus animal génétiquement modifié ?



SRSS-CoV (civette)



Délétion dans le gène N



SARS-CoV

Le réservoir, sauvage, du virus est encore inconnu (rongeurs sauvages?)

MERS-CoV

- Détecté en Arabie Saoudite en 2012
- Responsables d'infections dont les manifestations sont proches de celles du SARS
- La majorité des personnes infectées ont voyagé dans la péninsule arabique ou y résidaient. De ce fait, l'OMS a baptisé ce nouveau virus « le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient » ou MERS-CoV, sous son acronyme anglais (« *Middle East respiratory syndrome coronavirus* »).
- À l'échelle mondiale, de septembre 2012 à ce jour, l'OMS a été informée au total de 130 cas confirmés en laboratoire d'infections par le MERS-CoV, parmi lesquels 58 décès

Caractéristiques épidémiologiques des viroses respiratoires saisonnières

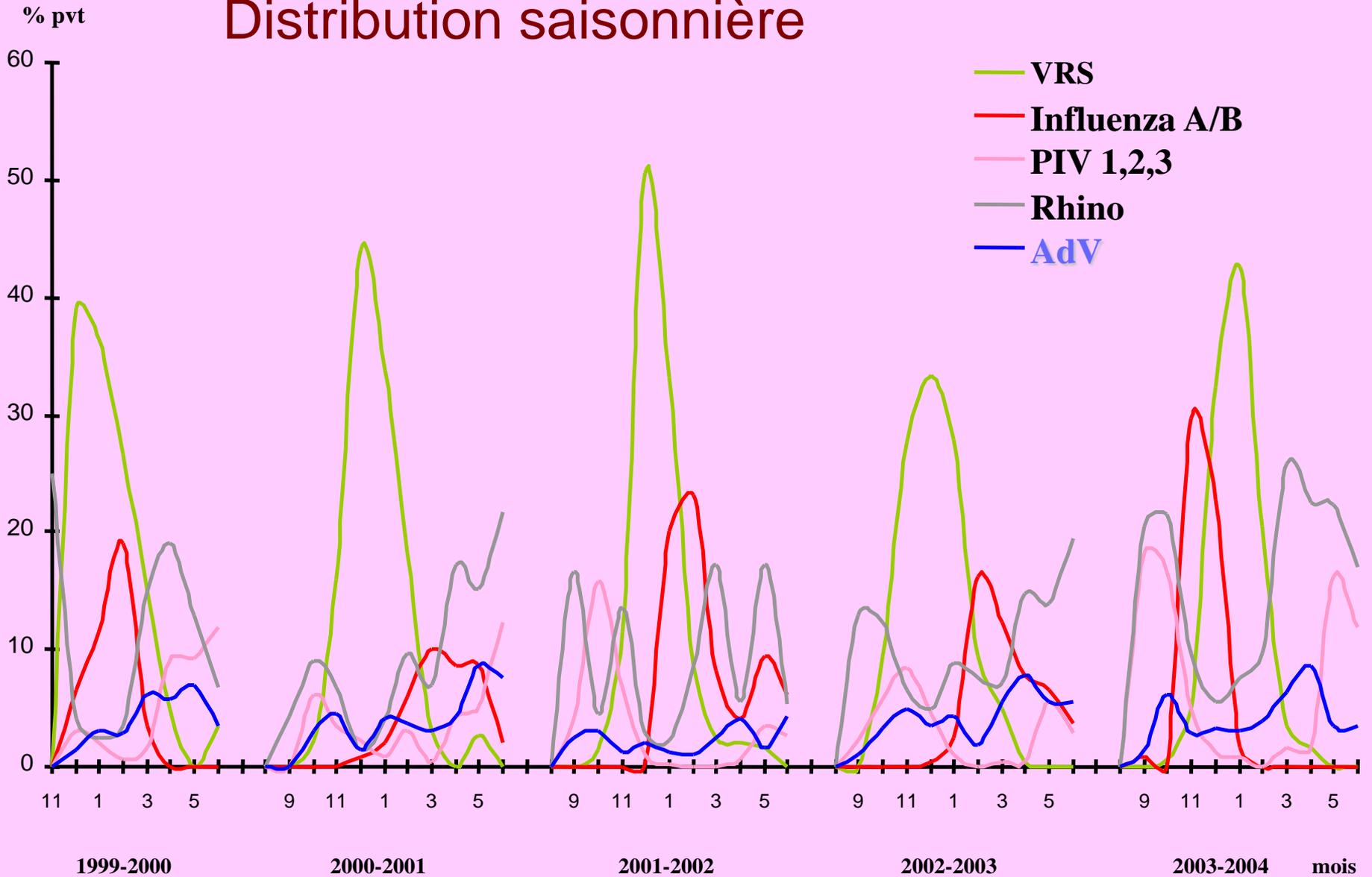
Modes de transmission

Aérienne inter-humaine

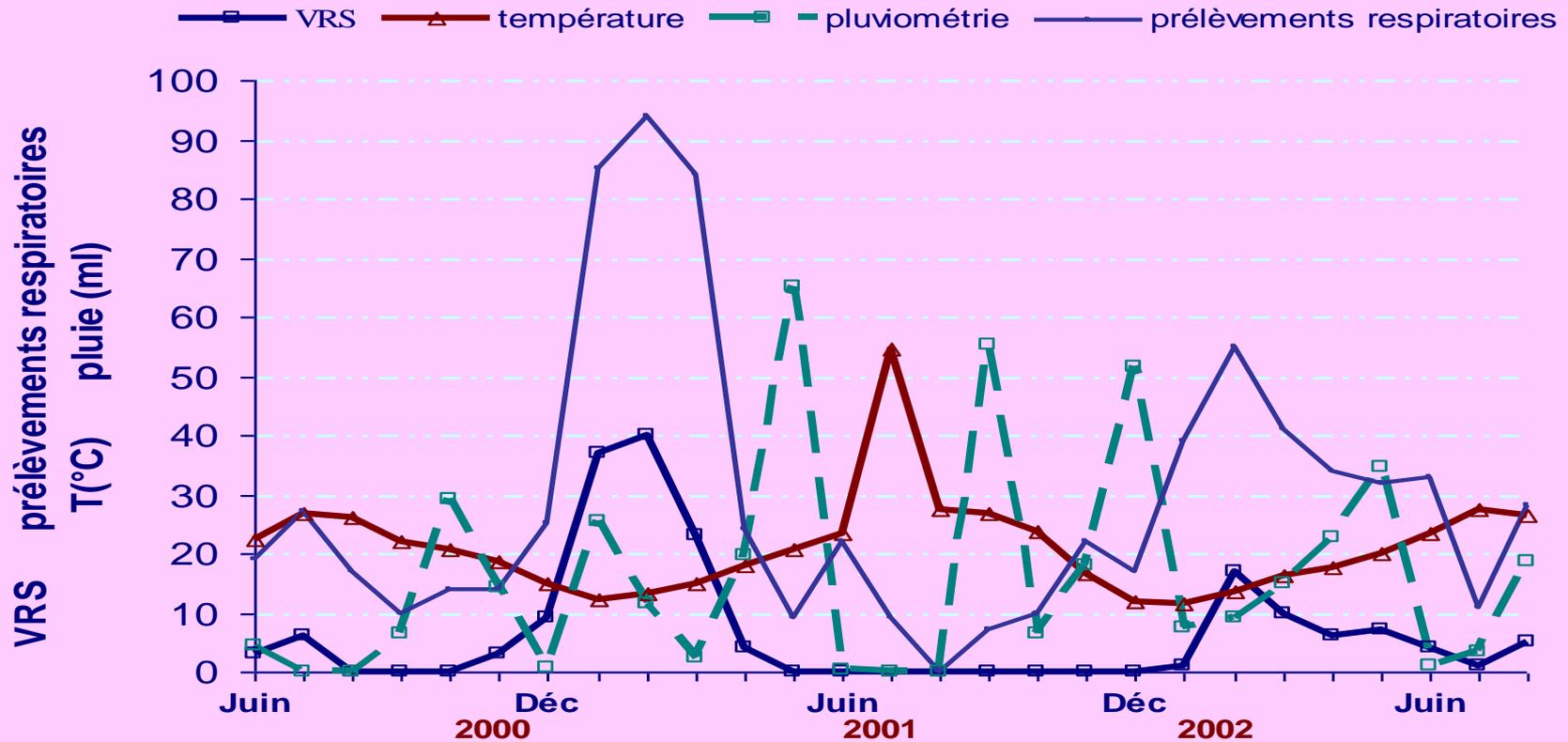
- Excrétion nasale: 3 - 10 jours
- Survie du virus : 1h à 1j
- Transmission par les gouttelettes nasales de façon :
 - directe : inoculation par nez, bouche, oeil...
 - indirecte : contamination des mains, objets, poussières..



Distribution saisonnière



Répartition mensuelle des infections à VRS, des températures et de la pluviométrie en Tunisie



Détection du VRS inversement corrélée à la température ($p= 0.026$)

- Pas de corrélation significative avec la pluviométrie

Epidémies à hMPV et hRSV (hiver 2002-2003)

Nb virus

30

25

20

15

10

5

0

S 46

S 48

S 50

S 52

S 2

S 4

S 6

S 8

S 10

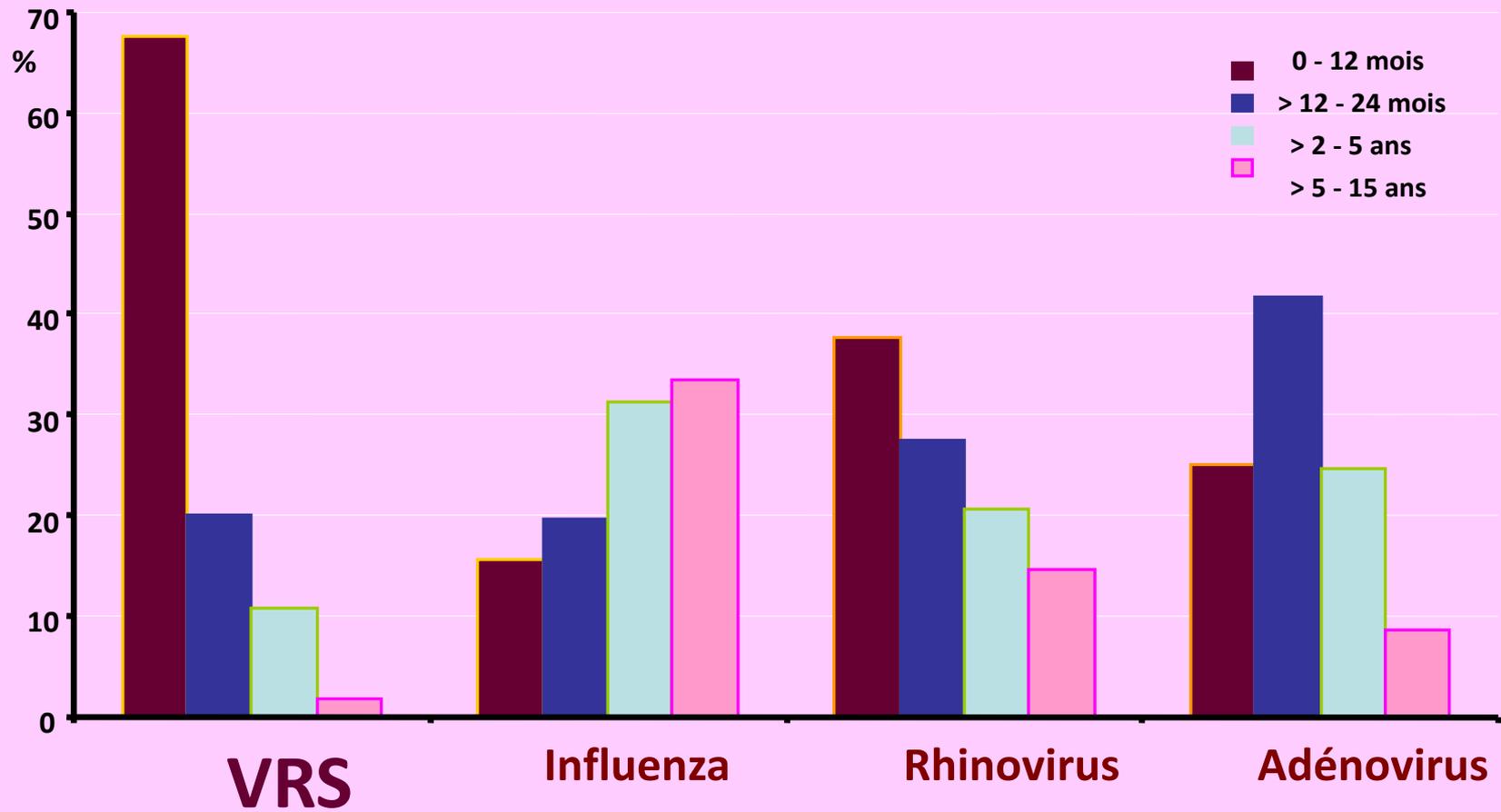
Semaines



Infections virales respiratoires en fonction de l'âge

	Virus les plus fréquents
NRS	<u>VRS</u> - PIV – RhinoV - AdV – hMPV
Enfants	<u>PIV – Influenza A/B</u> -AdV – VRS - RhinoV
Adolescents / adultes	<u>Influenza A/B</u> – RhinoV - AdV - VRS
Personnes âgées	<u>VRS - Influenza A/B</u> -AdV – RhinoV - PIV

IRA infantiles

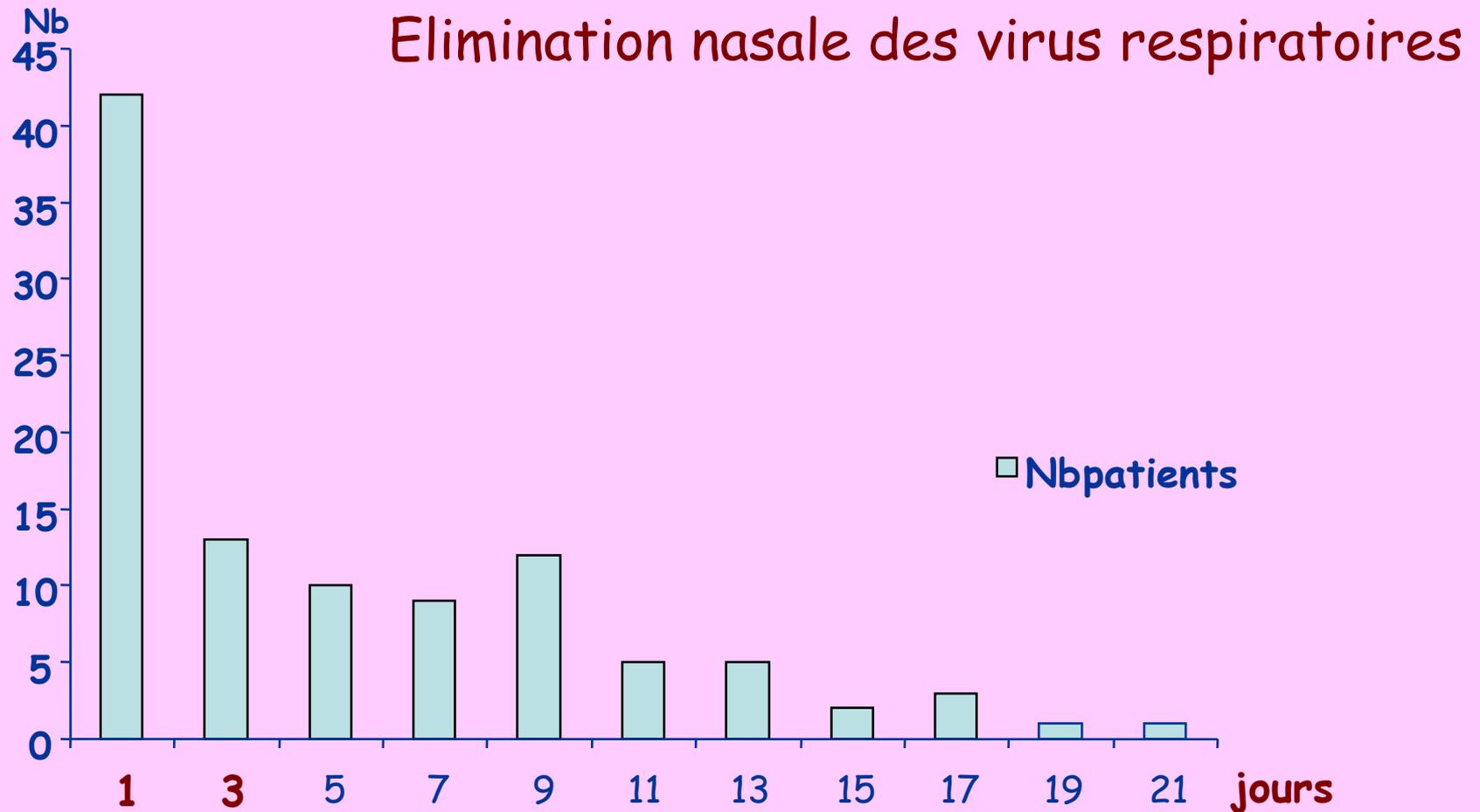


Diagnostic virologique des viroses respiratoires

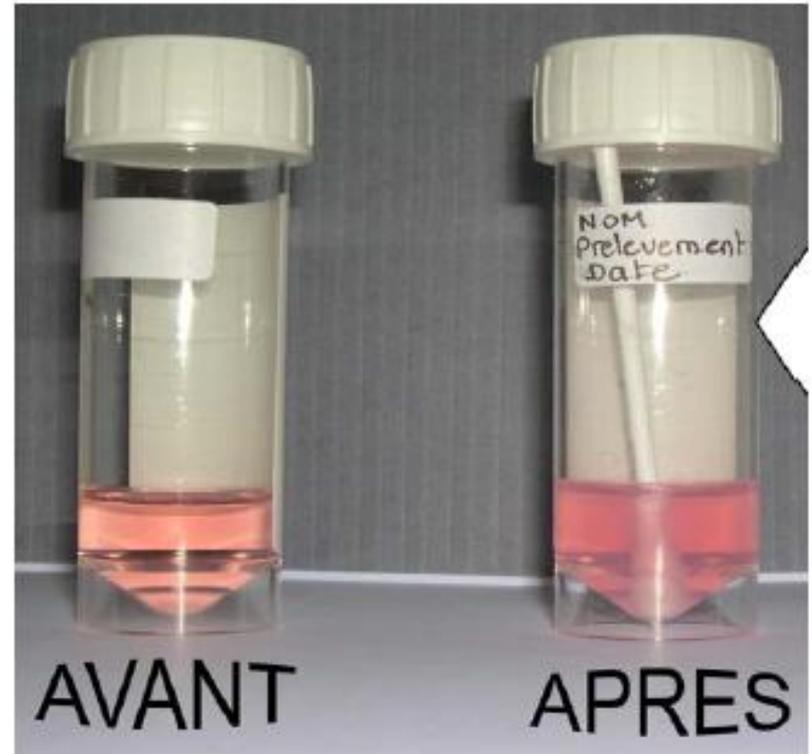
Prélèvements

- Aspiration nasale ou naso-pharyngée
- Ecouvillonnage nasal (à placer dans un milieu de transport)
- Aspiration bronchique
- LBA

Faire le pvt le plus tôt possible après le début de la maladie



Hall C.B., J. Pediatr . 1976;89:11-15.



La qualité du prélèvement conditionne l'efficacité du diagnostic

Méthodes de diagnostic

- Détection antigénique+++
 - **Immunofluorescence** (VRS, IVA/B, AdV, PIV1-4)
 - **ELISA** (VRS, IVA/B, AdV)
 - **Agglutination de particules de latex** (IVA/B)
 - **Immuno-chromatographie** (VRS, IVA/B)
- Isolement en culture (RhinoV)
- Détection génomique (PCR classiques ou multiplex) : indispensables pour hMPV/CoV

IFD : Mise en évidence du VRS sur sécrétions nasopharyngées

Fluorescence
granulaire
intracytoplasmique



Conclusion

- Viroses respiratoires saisonnières : préoccupation majeure surtout pour les âges extrêmes (nourrissons - personnes âgés)
- 3ème cause de mortalité infantile
- Généralement bénignes chez l'adulte, sauf si terrain débilité (bronchite chronique, asthme).
- Importance des mesures préventives pour s'en prémunir

MERCI