

UE9 Agents infectieux
06/02/2013 15h30/17h
Pr Le Goff
Ronéotypeur : Bastien Garnier
Ronéoelectrice : Odile Huynh

Cours n°15 : Virus responsables d'infections respiratoires

Plan :

I.Introduction

II.La grippe

1. Les 3 types de virus grippaux
2. Variabilité des virus grippaux
3. Quelques dates marquantes
4. Réassortiment de virus grippaux
5. Transmission
6. Epidémiologie
7. Histoire naturelle de la grippe
8. Symptomatologie
9. Complications
10. Diagnostic urgent de grippe
11. Traitement
12. Indications du traitement
13. Effets secondaires du vaccin
14. Contre-indications

III.Les paramyxovirus

1. Le VRS
2. Le métapneumovirus humain (hMPV)
3. Les virus parainfluenza (PIV)

IV.Les coronavirus

V.Les picornaviridae

VI.Les syndromes grippaux

VII.Les virus à ADN

1. Les adénovirus

VIII.Les autres virus

1. Le bocavirus
2. Les polyomavirus
3. Les herpès virus
4. Le virus de la rougeole
5. Les hantavirus

IX.Conclusion

Le prof était censé mettre les diapos sur didel le lendemain mais bien sur il ne l'a pas fait. Essayez d'aller checker sur didel, il devrait les mettre un jour ou l'autre. (J'avais mis des photos mais à l'impression on voyait rien du coup je les ai enlevées). Il m'a dit que le plus important était de bien connaître la grippe et pour l'examen, il dit de regarder les annales donc a priori c'est à peu près le même genre de questions qui va tomber, après je refuse toute responsabilité si ça n'a rien à voir ! Voilà bon courage !

I.Introduction :

La première diapo est une diapo clé avec l'ensemble des virus pouvant donner des infections respiratoires :

- les virus qui sont associés de façon certaine à des infections respiratoires : Adenoviridae, Parvoviridae, Paramyxoviridae, Oxomyxoviridae, Coronaviridae, Picornaviridae.
- les virus donnant des infections respiratoires soit de façon opportuniste, soit qu'on détecte mais dont on n'est actuellement pas certains de leur pathogénicité respiratoire : Herpesviridae, Polyomaviridae.

La grande majorité des infections respiratoires sont liées à des virus ARN. On a les **virus à ARN** simple brin :

- avec une polarité négative (ils ont besoin de passer par un intermédiaire ARN positif pour synthétiser les protéines). Exemple : les **Paramyxoviridae** et les **Oxomyxoviridae**
- avec une polarité positive. Exemple : les **Coronaviridae** et les **Picornaviridae**.

Des **virus à ADN** peuvent aussi donner des infections respiratoires :

- les **adénovirus (famille des Adenoviridae) +++**
- un virus de la famille des **Parvovirus**
- les virus de la famille des **Herpès**
- un virus de la famille des **Polyomavirus**

Tous les virus sont susceptibles d'atteindre l'ensemble de l'arbre respiratoire (rhinite au niveau nasal, puis laryngite, pharyngite, trachéite ; et au niveau de l'arbre respiratoire inférieur : bronchite, bronchiolite, pneumonie).

Les noms de genres des différents virus donnant des infections respiratoires sont :

- pour la famille des virus à ARN : le virus **Influenza**, **Parainfluenza**, le **virus respiratoire syncytial (VRS)**, le **Metapneumovirus (hMPV)**, le **Rhinovirus**, **Entérovirus**, **Paréchovirus**, les **Coronavirus**.
- pour la famille des virus à ADN : **l'Adénovirus**, le **Bocavirus** et les **Polyomavirus**.
- d'autres virus peuvent donner des infections respiratoires de façon plus anecdotique mais qui ont leur importance : les herpes virus, la rougeole (qui est une maladie qui a réémergé en France ces 3 dernières années), les hantavirus (avec notamment une alerte dans le parc des Yosémites en Californie).

Le problème des infections respiratoires virales est que même si un certain nombre de virus sont associés à une symptomatologie particulière, il n'y a **pas de relation exclusive** entre la symptomatologie et les virus (diagnostic étiologique « clinique » difficile).

Sur la diapo, les virus qui sont le plus fréquemment retrouvés sont au milieu ; et les virus qui peuvent également être associés à des infections respiratoires sont à droite.

Symptôme	Virus associés	Autres virus
Rhinite	Rhino, Corona	Influenza, VRS, PIV, Adv, Entéro, hMPV
Pharyngite	Rhino, Adv, VRS, Influenza A et B	Epstein-Barr virus
Laryngite	PIV	Influenza, VRS, Adv,
Bronchite	Rhino, VRS, PIV	Influenza, VRS, Adv, hMPV, Corona
Bronchiolite	VRS, hMPV	Influenza, Adv, Rhino, Corona, Entéro
Pneumonie	Influenza, Adv	PIV, VRS, hMPV, Rougeole, Varicelle, CMV, Hantavirus
Syndrôme grippal	Influenza	Tous

Globalement (sauf quelques petites exceptions), on peut retrouver toutes les étiologies dans tous les syndromes ; il est très difficile de déterminer uniquement sur des critères cliniques l'origine de l'infection. Pour :

- la rhinite : les agents les plus communs sont les Rhinovirus et les Coronavirus
- la pharyngite : Rhino/Adeno/VRS/Parainfluenza/grippeA/grippeB
- la laryngite : le Parainfluenza +++
- la bronchite : le Rhinovirus/VRS/Parainfluenza
- la bronchiolite : le VRS et son cousin le Metapneumovirus (hMPV)
- la pneumonie : le virus de la grippe (Influenza) et l'adénovirus
- le syndrome grippal : le virus Influenza. Et on verra par la suite que tous les virus peuvent être à l'origine d'un syndrome grippal.

Ce tableau montre la complexité de la symptomatologie et comment il est difficile de relier un virus à un symptôme, particulièrement la grippe qui ne donne pas forcément un syndrome grippal.

L'**étiologie** et la **symptomatologie** sont également variables en fonction :

- de l'**épidémiologie**, c'est-à-dire de la **saison**, de la **région** (même au sein d'un territoire comme la France, l'épidémiologie peut varier en fonction des régions)
- de la **population** : les enfants et les adultes ne sont pas susceptibles aux mêmes infections virales
- des **co-morbidités**, en particulier type asthme, BPCO ou mucoviscidose, ou les patients immunodéprimés (par exemple on aura des infections respiratoires bénignes chez l'immunocompétent et malignes chez l'immunodéprimé).

II. La grippe :

1. Les 3 types de virus grippaux

Il y a **3 types de virus grippaux** : A, B, et C.

- Le **type A** infecte l'homme et de nombreux mammifères terrestres et marins, les oiseaux étant le réservoir naturel du virus (et ne sont généralement pas malades).
- Le **type B** infecte l'homme et le phoque.
- Le **type C** infecte lui l'homme, le porc et le chien. Il est peu recherché chez l'homme car il est peu pathogène et confère une immunité protectrice.

Ce sont des virus à ARN enveloppés, avec 2 protéines majeures à la surface du virus : la **neuraminidase** et l'**hémagglutinine**, indispensables à l'entrée du virus dans la cellule. Le virus de la grippe est un **virus à ARN segmenté** : 8 segments codent pour différentes protéines.

- La **neuraminidase** a une activité enzymatique de **sialidase** : elle coupe la liaison entre l'acide sialique et l'hémagglutinine, ce qui permet l'entrée du virus dans la cellule. Cette coupure permet :
 - de **faciliter l'entrée** du virus une fois qu'il s'est attaché
 - de **relarguer** le virus puisqu'au moment du bourgeonnement du virus à la surface de la cellule, les acides sialiques conservent le virus et la neuraminidase permet le **relargage du virus** et donc la **dissémination** de l'infection. *Wikipédia : Après réplication du virus dans la cellule, la neuraminidase du virus scinde à la surface des cellules infectées les liaisons de résidus d'acide sialique lié à l'hémagglutinine elle-même ancrée à la surface cellulaire. Cela permet le relargage du virus qui se dissocie de la membrane cellulaire et peut ainsi infecter d'autres cellules.*
- L'**hémagglutinine** permet elle l'attachement du virus à la membrane cytoplasmique des cellules à infecter, plus particulièrement aux acides sialiques, qui sont des récepteurs cellulaires. Il existe **deux types d'acides sialiques** :

- ceux liés au galactose en **alpha 2,3**
- ceux liés au galactose en **alpha 2,6**

Cette répartition en alpha 2,3 ou alpha 2,6 est différente entre l'homme et les oiseaux et donc explique le tropisme variable des virus Influenza qu'ils soient aviaires ou humains.

2. Variabilité des virus grippaux

Les virus grippaux sont très variables grâce :

- aux **glissements antigéniques** faits de mutations partielles donnant des souches épidémiques (liées aux erreurs de réplication de l'ARN virale) : du fait que ce soit un génome à ARN, on a une **variabilité importante** puisque l'étape de réplication de l'ARN est associée à des enzymes qui sont peu fidèles et qui induisent donc des **erreurs de la réplication**.
- aux **échanges de fragments** de gènes entre différents virus avec apparition de nouvelles protéines hémagglutinines et neuraminidases (si une cellule est infectée par 2 virus, il peut y avoir, lors de la maturation des virions, échange de fragments et donc **recombinaison de virus**.) Ces échanges de fragments peuvent conduire à une **pandémie** qui est une **forte augmentation dans l'espace et le temps des cas de grippe suite à la circulation d'un virus de composition antigénique nouvelle sans immunité préexistante de la population**. (*C'est ce qu'il s'est passé en 2009 avec un nouveau virus H1N1. La population n'était pas immunisée et donc il y a eu une diffusion importante du virus. Heureusement le virus était peu pathogène et la mortalité a été limitée.*) : La neuraminidase comporte **9 sous-types de N1 à N9** et l'hémagglutinine **16 sous-types de H1 à H16**, donc toutes les combinaisons sont théoriquement possibles in vivo. Cela génère une variabilité considérable, qui est à la source des différentes épidémies voire endémies qui surgissent chez l'homme.

3. Quelques dates marquantes

Quelques dates (à ne pas retenir) pour voir l'évolution des virus, et souligner que parmi toutes les neuraminidases et hémagglutinines possibles, très peu sont représentées dans la population humaine :

En 1918-1919, un virus à H1N1 (grippe espagnole) a été responsable de 40 millions de morts.

Après on a eu des pandémies H2N2 puis des pandémies H3N2.

En 77 un nouveau virus H1N1 a circulé jusqu'en 2009 ; et en 2009 un nouveau virus H1N1 circule, plus proche de celui de 1919, ce qui explique pourquoi, de façon exceptionnelle, la population des personnes de plus de 65ans était mieux protégée que les jeunes puisqu'elle avait déjà rencontré le virus entre 1918 et 1977.

Il y a eu d'autres risques pandémiques avec des virus H5N1, H9N2, H7N7 qui ont donné lieu à quelques décès humains.

En 2004-2005, une nouvelle émergence d'un virus H5N1 avec une forte mortalité a déclenché des craintes de pandémies car il est très pathogène et peu adapté à l'homme. Contrairement aux autres virus, il a la possibilité d'une infection généralisée alors que les autres restent très localisés au niveau de l'arbre respiratoire. Le virus H5N1 est donc très surveillé.

Si on regarde bien de 1918 jusqu'à nos jours, on n'a que les hémagglutinines H1, H2 et H3 et les neuraminidases N1 et N2 qui sont représentées de manière réelle dans la population. Les autres H5 H9 H7 et les autres neuraminidases n'ont pour l'instant pas donné lieu à des pandémies humaines.

4. Réassortiment de virus grippaux

Le problème de la grippe est lié à cette circulation entre les différentes espèces et notamment entre l'**homme**, le **porc** et les **oiseaux**. La particularité des virus grippaux est qu'ils ont un tropisme soit humain, soit aviaire.

- Au niveau **aviaire**, ils s'attachent aux acides sialiques de type **alpha 2,3**
- Chez l'**homme** ils s'attachent plutôt aux acides sialiques de type **alpha 2,6**. *Il y a chez l'homme aussi des acides sialiques de type alpha 2,3 mais plutôt au niveau de l'arbre pulmonaire. Au niveau de l'arbre respiratoire supérieur, il s'agit plutôt d'acides sialiques de type alpha 2,6 ; et pour que le virus pénètre dans l'organisme, il est plus facile qu'il se multiplie au niveau supérieur qu'au niveau inférieur, donc les virus aviaires alpha 2,3 infectent difficilement l'homme car ils sont peu adaptés à se répliquer au niveau de l'arbre supérieur. C'est la raison pour laquelle le virus H5N1 n'a pas diffusé dans la population humaine puisqu'il ne pouvait pas se répliquer dans des cellules avec des récepteurs alpha 2,6. En revanche, un individu qui se contaminait avec une charge virale importante devenait très malade puisqu'il y avait une diffusion directe du virus au niveau pulmonaire.*
- Le **porc**, lui, est **susceptible aux deux types de virus** qui s'attachent aussi bien aux récepteurs **alpha 2,3** qu'**alpha 2,6**. C'est donc un hôte intermédiaire parfait pour faire des **recombinaisons**. *C'est notamment ce qu'il s'est passé en 2009 où on a des virus aviaires et des virus humains qui se sont mélangés entre eux chez le porc et qui ont donné un virus sortant qui avait une nouvelle composition et qui avait un tropisme pour les récepteurs alpha 2,6.*

Et récemment aux USA, où il y a fréquemment des foires agricoles avec un contact rapproché entre la population humaine et les animaux, on a vu l'émergence d'un nouveau virus H3N2 qui pour l'instant n'a pas diffusé, n'a pas donné lieu à une pandémie mais qui a donné lieu à de nouveaux cas d'infections respiratoires de type grippe sévère.

5. Transmission

- Transmission **directe** entre deux individus par les sécrétions respiratoires (les gouttelettes de Pflüge au moment de la toux ou de l'éternuement)
- Le virus pénètre dans le corps par le **nez**, la **bouche**, éventuellement les **yeux** (on peut avoir des cas de conjonctivites).
- C'est un virus **assez contagieux**
- Il ne faut pas perdre de vue qu'il peut y avoir des **porteurs asymptomatiques** qui peuvent également le transmettre sans être malade.
- D'autre part, il y a également une **transmission indirecte** (notamment nosocomiale ++): le virus peut garder son caractère infectieux sur des surfaces, sur les mains.

6. Epidémiologie

- La grippe est ubiquitaire, elle donne des épidémies mondiales pendant l'hiver.
- On voit sur la carte du Monde un gradient Nord-Sud avec les pays du Nord (Canada, USA, Scandinavie, France...) beaucoup plus touchés que les pays du Sud (par exemple l'Afrique, où les épidémies de grippe sont quasiment inexistantes).

- La transmission du virus est variable entre les adultes et les enfants : dans un groupe d'adulte, la transmission surviendra dans 1 cas sur 10 alors que dans un groupe d'enfants, elle surviendra dans 1 cas sur 3. On constate notamment une décroissance ou un arrêt de l'épidémie pendant les vacances scolaires puisque les enfants ne sont plus ensemble à l'école (stagnation de l'épidémie), mais dès que l'école reprend, l'épidémie reprend. Les enfants sont un vecteur très important de grippe.
- La grippe est responsable d'une mortalité qui est certaine. En France, elle est estimée à **28 décès pour 100 000 personnes infectées** ; et 10 000 à 40 000 décès sont constatés chaque année aux USA à cause de la grippe, que ce soit directement lié au virus de la grippe ou à cause des complications notamment les complications bactériennes.
- En fonction des continents, on a une répartition différente des virus ; et dans chaque région, les virus varient chaque année.
- Actuellement, en France, d'après les données du **réseau GROG** (correspond à un réseau de médecins volontaires qui font des prélèvements au cabinet pour déterminer si en présence d'un syndrome grippal, il s'agit bien de la grippe), on est quasi au seuil épidémique et le pic, selon les prévisions, sera atteint la semaine prochaine, puis à partir de la semaine suivante, on aura le début de la décroissance. Cette année, quasiment toutes les régions ont été concernées par l'épidémie en même temps et les deux types, A et B sont représentés sans prédominance de l'un ou l'autre.
- Le **réseau sentinelle**, lui, rapporte le nombre de syndromes grippaux qui sont définis dans ce réseau par :
 - une fièvre supérieure à 39°C
 - un début brutal
 - des myalgies.

/!\ Attention : la définition de syndrome grippal peut varier d'un institut à un autre, d'une publication à une autre, donc le terme de syndrome grippal en lui-même ne veut pas dire grand chose.

- Le réseau sentinelle montre également à la même semaine une forte prévalence des syndromes grippaux (la différence avec le réseau GROG est que dans le réseau sentinelle ils ne font pas de prélèvement, donc on ne met pas en évidence le virus de la grippe. C'est pour cela qu'on parle de « syndromes grippaux », qui peuvent être dus à d'autres virus que ceux de la grippe).
- L'épidémie est **variable** chaque année (les **virus**, la **période**, et l'**intensité**). *L'année dernière, on avait beaucoup plus de virus de type A que de type B alors que cette année on a un mélange des deux. Les périodes ne sont pas les mêmes non plus : on a atteint le pic d'épidémie fin février l'année dernière alors qu'on l'a atteint début février cette année. L'explication de cette variabilité de début d'épidémie est assez peu connue mais on sait qu'elle est liée aux conditions climatiques.*
- La grippe est surveillée de façon très précise par des centres nationaux de référence (**CNR**) (un à Paris, l'autre à Lyon) et par **4 centres OMS** (à Londres, Atlanta, Genève et Melbourne).

Les CNR et les centres OMS surveillent les **épidémies**, **l'évolution des virus notamment les glissements antigéniques** et **l'apparition de nouveaux virus qui pourraient entraîner l'apparition d'une pandémie**. C'est cette surveillance très étroite qui permet chaque année :

- de **revoir la composition du vaccin**
- d'**alerter les autorités** en risque de pandémie, ce qui a été relativement bien fait en 2009.

7. Histoire naturelle de la grippe

- Une infection des **voies aériennes supérieures**...
- ... puis des **voies aériennes inférieures**.
- L'**incubation** est de **2 jours**.
- Il y a un **portage viral** qui commence **1 à 2 jours avant** le début des symptômes et qui persiste classiquement entre **4 et 5 jours après** la fin des symptômes. Ce portage viral peut être plus long :
 - chez l'enfant (en moyenne 10 jours)
 - chez le patient immunodéprimé (dépend du taux d'immunodépression, on a déjà observé des portages jusqu'à 6 mois).
- Un individu est considéré **contagieux** tant qu'il est **positif** pour le virus. Le problème de cette positivité est très compliqué parce que pendant longtemps on faisait de la détection par de la culture, donc on détectait du virus infectieux ; alors que maintenant on fait la détection par des techniques moléculaires donc on détecte le génome viral, et on n'est pas certain que cela corresponde à un caractère infectieux...

8. Symptomatologie

Du plus fréquent au moins fréquent :

- **fièvre > 38°C** (caractéristique), mais très fréquemment encore plus élevée
- **début brutal**

- **asthénie**
- **myalgies**
- **frissons**
- **céphalées**
- **toux**

- **rhinite**

Les signes cliniques moins fréquents sont :

- **expectoration**
- **pharyngite**
- **otite,**
- **troubles digestifs**

« Lorsque vous vous trouvez **en période d'épidémie de grippe** comme c'est le cas actuellement, devant un syndrome grippal avec **fièvre, début brutal, toux et myalgies** vous êtes presque certains d'avoir la grippe.»

Chez les enfants, parfois, les troubles digestifs peuvent dominer, on peut ne pas avoir de toux ; et chez d'autres patients, on aura seulement une rhinite et une fièvre et pas de myalgies, pas de frissons, pas de céphalées.

⇒ Donc le virus influenza peut donner des **signes cliniques très différents**.

9. Complications

Il y a des **complications** associées au virus Influenza :

- principalement chez les **patients à risque** +++
- une **pneumonie virale**
- des **surinfections bactériennes** qui donnent **des pneumonies bactériennes** avec principalement les bactéries Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae et Staphylococcus aureus, qui représentent 1 à 10% des infections symptomatiques.
- des **bronchiolites**
- des **exacerbations d'asthme et de BPCO**, pouvant être très sévères et conduire à la réanimation.
- des **emphysèmes** et des **pneumothorax** (plus rarement)
- des **encéphalopathies** et un **syndrome de Reye** (encore plus rarement) : ce dernier correspond à une atteinte cérébrale non inflammatoire et à une atteinte hépatique, fréquemment observée après prise d'aspirine qui n'est désormais plus recommandée chez l'enfant de moins de 16ans dans le contexte d'un syndrome viral.

10. Diagnostic urgent de grippe

- **critères d'indications** définis par le **COREB** (=groupement de coordination de la gestion du risque épidémiologique et biologique) suite à la pandémie H1N1 de 2009.
- par des **prélèvements** à visée virologique, quand :
 - ✓ **patients à risque** : nécessitent un traitement antiviral en cas de syndrome grippal en contexte d'épidémie.
 - plus de 65ans
 - antécédents respiratoires ou cardiaques
 - hémopathies, néoplasie
 - maladies cérébrovasculaires, pathologies neurologiques chroniques
 - insuffisances hépatiques, rénales, syndrome néphrotique
 - immunodépression
 - obésité, grossesse, diabète (risque d'infection plus élevé que les autres patients)
 - ✓ **patients présentant des signes de gravité** : nécessitent un traitement
 - pneumopathie, détresse respiratoire
 - signes de mauvaise tolérance hémodynamique
 - signes de sepsis
 - ✓ **patients hospitalisés pour pneumopathie** : en période d'épidémie de grippe, nécessitent traitement + isolement pour éviter la contamination des autres patients.

=> nécessitent tous un traitement, une hospitalisation voire un isolement donc un diagnostic urgent doit être réalisé. S'il n'y a pas d'indications à traiter, il n'y aura pas d'indication à faire un diagnostic.

11. Traitement

- Donner des **inhibiteurs de neuraminidase**.
- Dans une cellule infectée non exposée aux inhibiteurs de neuraminidase, les virions sont relargués dans l'espace extra-cellulaire alors qu'en présence d'inhibiteurs de neuraminidase, on a une agglutination de particules virales car le virus devient **incapable de couper la liaison**

avec l'**acide sialique**, qui est la molécule qui permet au virus de s'attacher et de pénétrer dans la cellule.

- Donc avec le traitement, on a une **absence de diffusion de l'infection virale** et donc une **diminution de la symptomatologie**.
- 2 molécules sur le marché :
 - ✓ l'**Oseltamivir** (Tamiflu) par voie orale
 - ✓ le **zanamivir** (Relenza) par voie inhalée

12. Indications du traitement

- elles reprennent les indications du diagnostic : les **patients à risque**
- + les patients avec **syndrome grippal caractérisé et forme de grippe sévère ou compliquée** avec au moins un facteur de gravité :
 - hypothermie, hyperthermie malgré la prise d'antipyrétiques
 - des pulsations > 120
 - une fréquence respiratoire élevée
 - des troubles de la vigilance
 - une détresse respiratoire
- donner le traitement **dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes** (indication de l'AMM). Cependant des études (observationnelles) récentes de patients qui ont été admis en réanimation montrent qu'il y a malgré tout un bénéfice sur la mortalité de donner le traitement même au-delà des 48h.
- L'AMM de l'inhibiteur de neuraminidase propose un **traitement prophylactique** avec des doses plus faibles mais globalement maintenant plus personne ne considère qu'il faut donner les **doses prophylactiques** car c'est un **risque de sélectionner les virus résistant au traitement**.

=> Donc :

- ⇒ soit patient à risque qui a été exposé de manière certaine à un individu infecté par la grippe et on veut le protéger de l'infection grippale : dans ce cas on donne un traitement curatif même si on est hors AMM
 - ⇒ soit on attend que l'infection soit déclarée et on donne un traitement à doses curatives
 - ⇒ mais on ne donne plus de traitement à doses prophylactiques.
- L'autre manière de se protéger est de se **vacciner** :
 - La vaccination consiste en un **vaccin inactivé trivalent avec 2 virus de type A et 1 virus de type B**. Le vaccin actuel (2012-2013) comporte 3 virus : un virus **H1N1**, un virus **H3N2** et un virus de **type B**. *La composition par rapport à 2011-2012 est différente pour le virus H3N2 et le virus B. Le virus H1N1 lui est le même et reste le même depuis l'épidémie de 2009. Donc si on voulait se protéger entre 2011-2012 et 2012-2013, il fallait se revacciner parce que les virus étaient différents.*
 - Ces préparations sont complexes puisqu'elles sont réalisées à partir de cultures d'œufs de poule embryonnés.
 - Pour l'instant, pas d'autres systèmes n'ont été mis au point mais d'ici 10 à 15ans, on aura d'autres vaccins puisque les vaccins actuels posent un problème de production lié aux nombres d'œufs qu'il faut inoculer.
 - Schéma de production : entre le moment où la composition vaccinale est déterminée et la production du vaccin il se déroule environ 8 à 9 mois => La production actuelle du vaccin du virus contre la grippe est un vrai problème, elle est trop longue. *C'est la raison pour laquelle en 2009, le vaccin a été produit de manière différente, le temps*

étant limité, la stratégie avait été de produire moins d'antigènes mais de donner un adjuvant, ce qui a été à la source d'une polémique, les gens considérant que ces adjuvants étaient à la base de complications.

- De plus, c'est un vaccin qui ne protège pas de manière absolue : protège entre 60 et 70%. (Donc un individu vacciné a un risque moindre de faire une infection symptomatique mais il n'est pas exclu qu'il en fasse une. En revanche, on peut espérer que l'infection soit moins sévère puisqu'il y aura une immunité partielle.)
- Un individu qui a fait une grippe clinique, qui a été infecté par le virus grippal, a fait une réponse immunitaire qui est bien meilleure qu'un individu qui aurait été vacciné qui comporte que l'hémagglutinine. Un sujet infecté sera lui exposé à toutes les protéines et aura une réponse immunitaire plus globale (humorale et cellulaire) qui pourra peut être protéger contre d'autres variants nouveaux. Mais chez les personnes à risque, étant donné qu'il y a une variation de la composition antigénique, si on veut espérer une protection, il est recommandé de revacciner.

13. Effets secondaires du vaccin

- **Fréquents** (comme tous les autres vaccins) :
 - ✓ **locaux** : oedèmes, douleurs, érythèmes
 - ✓ **généraux** : malaise, céphalées, fièvre, myalgies
- **Rares** :
 - ✓ le **syndrome de Guillain-Barré** (qui correspond à la réponse immunitaire en réponse à cette injection importante d'antigènes). C'est également une complication exceptionnelle de la grippe saisonnière et il est plus fréquent de faire ce syndrome après une grippe qu'après une vaccination.

14. Contre-indications

- **l'allergie à l'œuf**
- **une réaction allergique sévère à une vaccination antérieure.**

III. Les paramyxovirus :

- Ce sont également des virus enveloppés avec un ARN simple brin mais contrairement à la grippe leur **génome est relativement stable et ne donne pas lieu à des variations antigéniques importantes**, et donc il n'y a **pas de pandémies** pour ce type de virus.
- Sur le plan structural, ils sont assez pléomorphes avec (comme pour le virus de la grippe) **2 glycoprotéines** (pour certains virus, une seule) à la surface du virus, **une pour l'attachement** et **une pour la fusion** de la membrane virale avec la membrane cellulaire.
- La famille des paramyxovirus se divise en 2 sous-familles :
 - ✓ la **sous-famille des Pneumoviridae** avec le **genre** :
 - **Pneumovirus**, avec le **virus respiratoire syncytial (VRS)** comme espèce
 - **Métapneumovirus** avec le **métapneumovirus humain** comme espèce
 - ✓ la **sous-famille des Paramyxovirinae** avec le **genre** :
 - **Respirovirus** avec le **parainfluenza de type 1** et le **parainfluenza de type 3** comme espèces

- **Morbidivirus** avec le **virus de la rougeole** comme espèce, qui se transmet par voie aérienne (mais qui n'est pas à proprement parler une infection de type respiratoire même si on a des cas de pneumonies)
- **Rubalavirus** avec le **virus des oreillons** et les **virus parainfluenza type 2**, et **parainfluenza type 4** comme espèces
- **Henipavirus** avec les **virus hendra et nipah** comme espèces, qui sont des virus plutôt animaux mais qui peuvent franchir la barrière d'espèces et donner des infections graves chez l'homme ; **respiratoires** pour le **virus hendra**, et **cérébrales** pour le **virus nipah**.

1. Le VRS :

- C'est un des virus les plus importants après celui de la grippe et le plus important de la famille des paramyxoviridae.
- Il contient **2 groupes** : le **VRS A** et **VRS B**.
- Il se caractérise par une épidémie hivernale qui varie **très peu sur la période** (mais on peut avoir une variabilité d'intensité) d'une année sur l'autre contrairement à la grippe. En effet l'épidémie de VRS commence généralement fin novembre pour se finir fin janvier (sur les diapos, les courbes de période de 2011-2012 et 2012-2013 se superposent).
- Le VRS est l'agent de la **bronchiolite**. La bronchiolite débute début novembre et fait 400 000 à 500 000 cas par an en France.
- La **transmission est principalement aérienne** mais de la même façon que pour la grippe, on peut avoir une **transmission indirecte**, le virus gardant son caractère infectieux pendant 20 minutes sur la peau, 60min sur les vêtements et 6h sur les surfaces non poreuses. Donc le VRS est également responsable **d'infections nosocomiales** notamment chez les enfants.
- Au niveau du pouvoir pathogène :
 - ✓ **incubation** qui dure **2 à 4 jours**
 - ✓ la symptomatologie commence par une **rhinite** pendant 1 à 3 jours suivie par la **bronchiolite** qui correspond à **2 phénomènes** qui, les 2 associés, conduisent à une **obstruction bronchiolaire** :
 - la **destruction des cellules ciliées** par l'infection virale
 - une **réponse inflammatoire « inadaptée »**
 - ✓ Les symptômes sont généralement plus sévères chez le jeune enfant < 2ans :
 - **rhume**
 - **fièvre** (modérée) (moins forte que lors de la grippe)
 - **toux sèche**
 - **dyspnée obstructive** avec **polypnée, tirage et sifflements**
 - **perte d'appétit**
 - **otite, troubles digestifs**
- évolution favorable en **10 jours**
- mais parfois (formes graves, 0,5 à 2% des infections à VRS conduisent à l'hospitalisation), il y a nécessité d'**hospitaliser** l'enfant pour **insuffisance respiratoire grave** :
 - ✓ **prématurés**
 - ✓ **nourrissons < 2-3 mois**
 - ✓ **co-morbidités respiratoires ou cardiaques** (notamment les *bronchodysplasies, les mucoviscidoses ou d'autres obstructions respiratoires*) ; l'**immunodépression**
- La **mortalité** est de **0,005 à 0,2%** des patients infectés et de **1 à 3%** des cas hospitalisés.
- Chez l'adulte immunodéprimé, on peut observer une **pneumonie de type grippale**.
- Le VRS conduit chez l'adulte à des **exacerbations d'asthme et de BPCO** qui peuvent conduire à la réanimation.

- **Pas de vaccin** contre le VRS *même si il y a eu et il y a toujours des tentatives de développement (des vaccins ont été mis sur le marché mais ont été retirés car ils conduisaient à une symptomatologie plus grave qu'une infection).*
- **Traitement** symptomatique :
 - **kinésithérapie** pour désobstruction bronchique
 - **oxygène + ventilation mécanique** en cas d'infection sévère
 - dans les **rare cas d'infection vraiment très sévère** : parfois il est tenté un traitement à visée antivirale :
 - _par des **aérosols de Ribavirin** (controversé) qui est un antiviral à spectre large
 - _par des **immunoglobulines intraveineuses**
 - _par des **anticorps monoclonaux humanisés** : le **Palivizumab**, contre la protéine de fusion, mais qui a une indication AMM relativement limitée chez les **enfants prématurés** ou ceux présentant une **dysplasie broncho-pulmonaire, sous forme de prophylaxie** de l'infection et pas en traitement curatif (pas de preuve de son bénéfice en curatif).
- Globalement, chez les sujets à risque, les nourrissons et ceux qui présentent des problèmes respiratoires, l'enjeu est de **prévenir** ces infections par le lavage des mains, éviter les contacts physiques entre les sujets à risque et les personnes présentant des signes d'infection respiratoire.
- Comme pour la grippe, on peut avoir **d'autres agents** qui donnent des bronchiolites :
 - **De novembre à février : VRS +++ ;**
 - alors que le **reste de l'année** (beaucoup moins de cas de bronchiolites) : le **rhinovirus**, le **virus de la grippe** ou le **métapneumovirus** par exemple.
- Les agents de la bronchiolite **varient aussi en fonction de l'âge** :
 - le VRS est l'agent principal chez les enfants <6 mois
 - en revanche, pour les patients qui ont un âge supérieur, on retrouve le VRS, le métapneumovirus, le virus parainfluenza
 - pour les enfants de 2 à 5ans : l'adénovirus +++

=> Donc le VRS est l'agent majeur de la bronchiolite principalement en périodes d'épidémies de bronchiolites et principalement chez le jeune enfant, mais d'autres virus respiratoires peuvent également en être responsables.

2. Le métapneumovirus humain (hMPV) :

- Fait partie de la même famille que le VRS, c'est un proche cousin.
- A été découvert en 2001, isolé aux Pays-Bas chez de jeunes enfants présentant des infections respiratoires aiguës.
- Il est totalement similaire à un métapneumovirus aviaire mais il ne se rencontre que chez l'homme (*c'est la raison pour laquelle il a été appelé métapneumovirus humain ou hMPV.*)
- Au niveau épidémiologique :
 - c'est un **virus ubiquitaire**
 - qui donne des **épidémies automno-hivernale** avec une période plus large que le VRS.
 - La **séroprévalence dans la population est très importante** : >90% des enfants >5ans présentent des anticorps contre ce virus.
- Au niveau clinique :
 - Il est responsable d'infections respiratoires hautes et basses chez le nourrisson et le jeune enfant
 - représente **5 à 15% des bronchiolites du nourrisson hospitalisées**
 - Chez le patient âgé ou immunodéprimé, il peut donner des **pneumopathies sévères**.
- Son caractère pathogène fait encore débat.

3. Les virus parainfluenza (PIV) :

- Il y en a **4** : **PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4.**
- **PIV-3** est le virus le **plus fréquent** et représente **50%** des infections à PIV de l'enfant :
 - donne des épidémies à **l'automne et au printemps**
 - est responsable de rhinites, laryngites et rarement de pneumonies.
- **PIV-1** est le 2^e PIV le plus fréquent et représente **20 à 30%** des infections à PIV de l'enfant :
 - **PIV-1 et 2** donnent des **épidémies de 3 à 4 semaines en automne** mais pas forcément chaque année (des années où on en détecte quasiment pas)
 - ils sont à l'origine de laryngites, trachéites, rhinopharyngites, bronchites et pneumonies.
- Le PIV est plutôt un **pathogène de l'enfant.**
- Chez l'adulte, il donne rarement des infections. En revanche, chez le patient **immunodéprimé** : on a des tableaux très variés, **du portage asymptomatique à une pneumonie sévère.**

IV. Les coronavirus :

- Ce sont des gros virus à ARN (font de 27 à 32Kb alors que tous ceux évoqués précédemment sont tous <10Kb) à polarité positive, enveloppés.
- Particularité : ils sont **très résistants dans le milieu extérieur** (*il y a deux exceptions de persistance dans le milieu extérieur de manière importante chez les virus enveloppés : les coronavirus et le virus de l'hépatite B*) : *Il y a 10 ans, l'épidémie de Sars avait pu avoir lieu de manière mondiale : la contamination s'était disséminée dans un hôtel international via la contamination de surface d'un ascenseur à Hong-Kong.*
- Les coronavirus humains se divisent en **4 groupes** : **OC43, HKU1, 229 E, NL63.**
- Ces virus sont **très fréquents**, la majorité de la population a déjà rencontré ces virus.
- Infections **saisonniers**
- Infections **respiratoires hautes et basses**
- Touchent **toutes les tranches d'âge**
- Va du **rhume à la pneumonie sévère chez l'immunodéprimé**
- On peut se réinfecter et être plusieurs fois malades avec ces virus
- Ces virus sont souvent associés à des **symptômes digestifs**, ils sont résistants à l'acidité de l'estomac.
- Sont représentés dans de **nombreuses espèces animales** et, comme pour le virus de la grippe, peuvent donner lieu à des **recombinaisons**. C'est notamment ce qu'il s'est passé avec le **Sars** : le réservoir étant une chauve-souris, il y a eu transmission à la civette palmée (hôte intermédiaire) puis à l'homme.
- On a un franchissement de barrières d'espèces avec un virus animal qui a infecté l'homme.
- L'épidémie à partir de Hong Kong était sévère avec plus de 800 morts et 8000 cas probables (taux de mortalité assez élevé). Chez les patients hospitalisés chez qui on avait détecté le Sars, il y a eu plus de 50% de mortalité.
- Heureusement le virus a été identifié rapidement, et par des mesures d'isolement drastiques, la transmission interhumaine a été interrompue en juillet 2003.
- Depuis, il est très surveillé ; parfois détecté mais il n'y a pas eu de nouveaux cas humains ni de transmission interhumaine.

V. Les Picornaviridae :

- Ce sont des **petits virus** avec un ARN simple brin à polarité positive avec 7,5Kb.
- C'est un virus nu donc résistant et **persistant sur le milieu extérieur** et donnant lieu à des **transmissions indirectes**.
- Les picornaviridae comprennent plusieurs genres :
 - **rhinovirus** : ceux qui sont principalement associés à des infections respiratoires. Ils comportent **3 espèces : A, B et C**, avec **plus de 100 sérotypes**. On a donc besoin d'un certain nombre d'années pour rencontrer l'ensemble de ces virus, ce qui explique pourquoi chaque année en permanence, chacun d'entre nous fait des rhinites.
 - **entérovirus**
 - **parechovirus**.
- Ils donnent quelques pics épidémiques à l'automne et au printemps mais sont endémiques tout au long de l'année, donc on a des infections principalement au rhinovirus toute l'année.
- Les principaux signes cliniques sont :
 - rhinite
 - sinusites
 - otites
 - bronchites, bronchiolites
 - exacerbation d'asthme et de BPCO qui peuvent conduire à des états sévères
- Des questions se posent sur la pathogénicité différente entre les espèces A, B, et C *mais pour l'instant rien n'est confirmé sachant que l'espèce C a été découverte il y a seulement quelques années*.
- Ce qui est assez surprenant, c'est qu'il semblerait qu'il y ait une **interférence épidémiologique négative avec la grippe**, c'est-à-dire que lorsque vous avez une prévalence élevée de rhinovirus, vous n'avez pas de grippe et lorsque vous avez une prévalence élevée de grippe, vous n'avez pas de rhinovirus. On peut malgré tout parfois observer des co-infections grippe et rhinovirus chez un individu.

VI. Les syndromes grippaux :

On ne peut pas se baser uniquement sur la clinique pour définir si c'est une grippe. Par exemple, en 2009, lors de la pandémie H1N1, on déclare le seuil épidémique H1N1 dès septembre par l'intermédiaire du réseau sentinelle qui rapporte un très grand nombre de syndromes grippaux. Or on se rend compte plus tard que la majorité des syndromes grippaux étaient en fait dus aux rhinovirus et pas au H1N1 et que l'épidémie H1N1 est en fait arrivée beaucoup plus tard, ce qui a entraîné des conséquences au niveau de la gestion des patients. On ne peut donc conclure à une épidémie de grippe qu'en réalisant des **prélèvements**.

VII. Virus à ADN :

1. Les adénovirus :

- C'est une famille importante au niveau de la pathogénie mais pas forcément au niveau de la fréquence des infections.
- Ce sont des virus nus, à ADN double brin avec un génome de 30 à 38Kb.

- Ce sont des **virus très divers avec 7 espèces de A à G** et on compte aujourd'hui plus de **68 types différents**.
- C'est une très grande famille avec l'infection de nombreuses espèces et notamment des mammifères dont les hommes et d'autres primates *avec observation il y a quelques années d'une transmission avec passage de la barrière espèces entre une colonie de singes dans un zoo et l'homme.*
- Tous les virus de la famille des adénoviridae ne donnent pas des infections respiratoires. Globalement, **2 espèces sont associées aux infections respiratoires** : les espèces de **type B et C**, les autres étant associées à d'autres signes cliniques :
 - **Les infections de type B** qui donnent des pharyngites et des pneumonies. Ces virus donnent des épidémies assez localisées dans des communautés. *Les infections peuvent donc être bénignes ou sévères voire mortelles avec des pneumonies.*
 - **Les infections de type C** qui donnent chez l'enfant des infections respiratoires symptomatiques ou asymptomatiques et conduisent à une persistance de l'infection dans le tube digestif ou dans les tissus lymphoïdes de la sphère ORL et qui peuvent se réactiver au cours de l'enfance et donner lieu à une **dissémination**.
- **50%** des infections à adénovirus sont **asymptomatiques**
- Lorsqu'il y a une **atteinte respiratoire**, on observe :
 - de la fièvre
 - une rhinopharyngite
 - une association de rhinite et de conjonctivite, ce qui est assez caractéristique de l'adénovirus
 - une otite
 - une laryngite
 - une bronchiolite
 - une pneumonie, l'adénovirus représentant 1 à 3% des pneumonies de l'enfant dont 8% hospitalisées, ce qui montre la sévérité de cette infection malgré sa sous-représentation par rapport à d'autres virus tels que la grippe ou le VRS.
- Ces virus donnent des **infections sévères voire très sévères chez les patients immunodéprimés**, notamment les greffés de cellules souches hématopoïétiques, avec des infections respiratoires mais aussi disséminées au niveau du foie et de l'encéphale. Donc on a très souvent un taux de mortalité élevé, de l'ordre de 50%.

VIII. Les autres virus :

1. Le bocavirus :

C'est un **parvovirus**, donc à ADN simple brin qui donne des infections respiratoires symptomatiques bénignes principalement au cours de la primo-infection chez l'enfant. Il est ubiquitaire, donne lieu à des infections très tôt dans l'enfance et, dans un certain nombre de cas, donne lieu à une infection symptomatique. Globalement ce sont des infections bénignes, il y a déjà eu quelques cas de pneumonies à bocavirus mais c'est relativement rare.

2. Les polyomavirus :

Jusqu'à 5 ou 6ans, on ne connaissait que 2 polyomavirus humains ; maintenant on en connaît jusqu'à **8** et notamment, il y a en a 2 qui ont été découverts en 2006 et 2007 : les **pneumovirus KI et WU** qui ont été isolés dans des sécrétions respiratoires chez des enfants présentant une infection

respiratoire. On détecte les polyomavirus jusqu'à 15-20% dans les sécrétions respiratoires des patients symptomatiques mais sans que le pouvoir pathogène soit vraiment établi.

- Globalement, ils donnent une infection relativement **bénigne** qui doit aussi être en lien avec la primo-infection dans l'enfance.
- On observe chez les patients **immunodéprimés**, notamment les greffés de cellules souches, des **réactivations fréquentes** du fait que ces virus donnent lieu à des **infections persistantes latentes et qui se réactivent au moment de l'immunodépression**.

3. Les herpès virus :

- Ils sont la plupart du temps observés chez des **patients immunodéprimés**.
- Ils donnent lieu à des infections persistantes, toute la vie. L'individu qui s'infecte par un herpès virus le conserve de manière définitive et en contexte d'immunodépression, on a des réactivations qui peuvent conduire chez certains patients à **des pneumopathies avec soit l'herpès 1, le cytomégalovirus ou le virus HHV6**.
- Globalement, on observe désormais moins ce genre d'infections car on a des antiviraux et des prophylaxies antivirales.
- Ce sont des pathogènes importants mais relativement restreints à cette population de patients immunodéprimés.
- Un autre virus de la famille herpès, le **virus de la varicelle et du zona**, est important car il peut donner lors de la primo-infection chez l'adulte ou la femme enceinte une **pneumonie**. Si on rencontre le virus durant l'enfance, le risque de pneumonie varicelleuse est nul ; mais si l'individu rencontre le virus à l'âge adulte, ce risque apparaît et ce type de pneumonie peut être grave.

4. Le virus de la rougeole :

Ce virus donne une **maladie éruptive bénigne** mais aussi des **infections respiratoires sévères** de type **pneumonie**, notamment s'il s'agit d'une **primo-infection chez l'adulte, ce qui a été observé cette année, puisqu'un certain nombre de calendriers vaccinaux n'avaient pas été respectés, et certaines communautés contre la vaccination et d'autres communautés défavorisées ont favorisé le développement du virus puis la diffusion à la population générale**.

5. Les hantavirus

Epidémie à hantavirus en septembre 2012. Les hantavirus infectent des petits rongeurs et se retrouvent ensuite dans les urines et dans les selles vaporisés sous forme de poussière. Ils ont donc donné lieu à une épidémie avec de nombreux cas en Californie dans le parc des Yosémites qui a donné 3 décès par le syndrome pulmonaire à hantavirus. On ne le rencontre pas encore en Europe mais ils font partis des **pathogènes émergents**.

IX. Conclusion :

Tous les virus présentés se retrouvent en pathologie humaine mais dans les 5-10 prochaines années, on va continuer à découvrir d'autres virus émergents qui donneront lieu à des infections respiratoires.