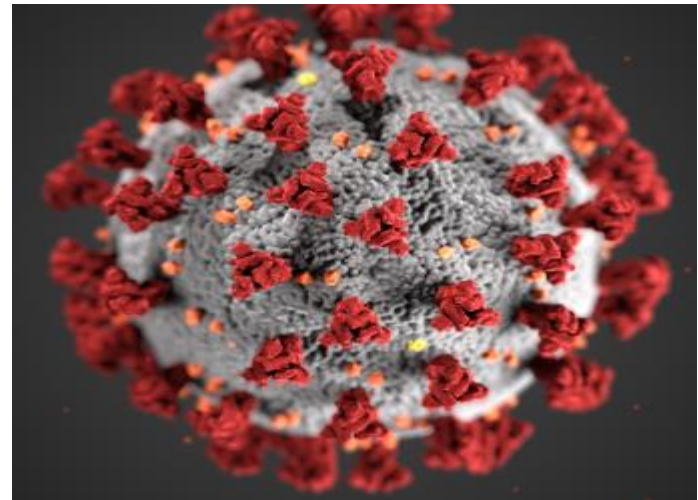
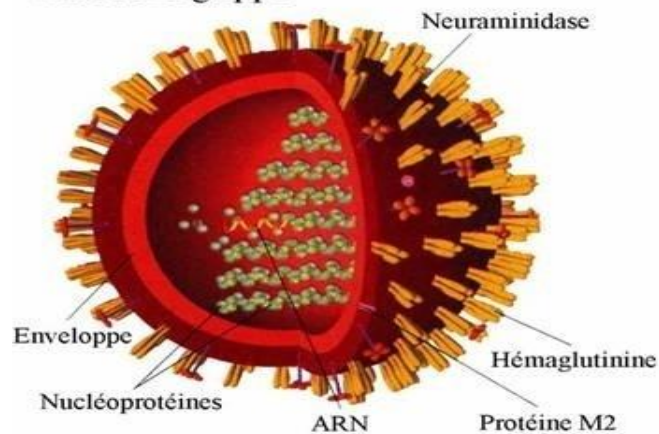


PNEUMOPATHIES VIRALES

Virus de la grippe



INTRODUCTION

Les infections respiratoires virales sont des affections particulièrement fréquentes et de sévérité variable.

Elles sont transmises par voie aérienne et sont habituellement très contagieuses.

Elles sévissent sous forme de cas sporadiques ou sous forme épidémique.

Les techniques de biologie moléculaire ont permis d'identifier des virus respiratoires présents depuis Longtemps chez l'homme mais jusqu'alors inconnus.

DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION BASSE

- Association de:
 - Toux souvent grasse.
- Au moins un signe général suggestif d'infection :
 - Fièvre, sueurs, céphalées, arthralgies, maux de gorge, rhinite.
- Au moins un signe fonctionnel ou physique d'atteinte respiratoire basse
 - Dyspnée, douleurs thoraciques, signes auscultatoires diffus ou en foyer

Questions aux quelles il faut répondre

1. S'agit-il d'une infection respiratoire haute ou basse ?
2. En cas d'infection respiratoire basse s'agit-il d'une bronchite ou d'une pneumonie ?
3. Y a-t-il des signes de gravité ?
4. Y a-t-il une indication d'antibiothérapie ?

- **Trachéite**

Inflammation de la trachée

- **Bronchite**

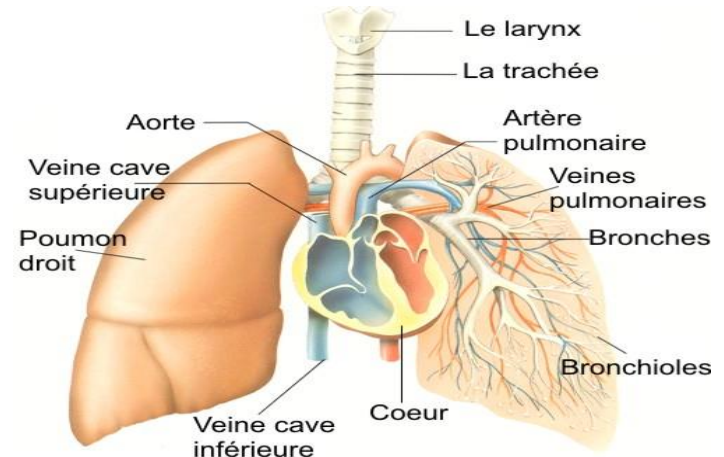
Inflammation des bronches

- **Bronchiolite**

Inflammation des bronchioles terminales

- **Pneumonie ou pneumopathie**

Atteinte inflammatoire des alvéoles et du tissu interstitiel



QUELS SONT LES VIRUS RESPONSABLES

Virus respiratoires anciennement identifiés

Classiquement recherchés en pratique courante

Virus influenza A (H1N1, H3N2)
Virus influenza B
Virus respiratoire syncytial (VRS)
Virus parainfluenza types 1, 2, 3
Adénovirus
Entérovirus

Non classiquement recherchés en pratique courante

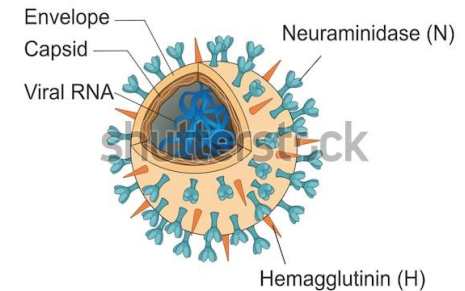
Virus influenza C
Rhinovirus
Coronavirus: HCoV-OC43, HCoV-229E
Virus parainfluenza type 4
Parechovirus

Virus respiratoires nouvellement identifiés

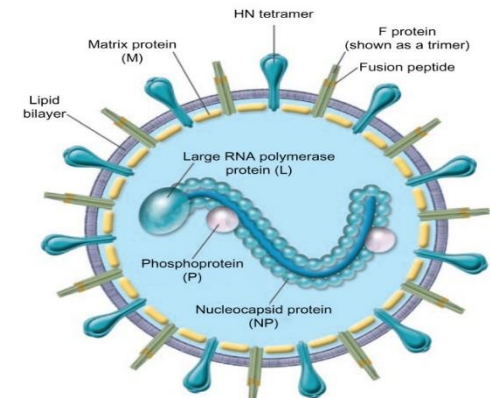
Metapneumovirus humain (HMPV)
Coronavirus : HCoV-NL63, HCoV-NH, HCoV-HKU1
Bocavirus humain (HBoV)
Polyomavirus WU et KI
Anellovirus (TTV like virus)
Mimivirus
Nouveaux génotypes de rhinovirus (HRV-QPM, HRV-C)

Virus respiratoires émergents

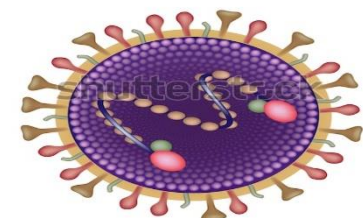
Henipavirus (virus Hendra et Nipah)
Hantavirus du nouveau monde
SARS-CoV
Virus influenza A H5N1



www.shutterstock.com · 1019321716



Respiratory Syncytial Virus



www.shutterstock.com · 147789485

QUELS SONT LES VIRUS RESPONSABLES

Chaque syndrome clinique respiratoire viral est en général caractéristique d'un groupe de virus respiratoires



Rhume → Rhinovirus, Coronavirus
Laryngite → V. parainfluenza
Bronchiolite → VRS, Métapneumovirus
Pneumonie → Adénovirus
Grippe → V. influenza



Pas de spécificité étiologique
Plusieurs virus différents peuvent être responsable du même syndrome

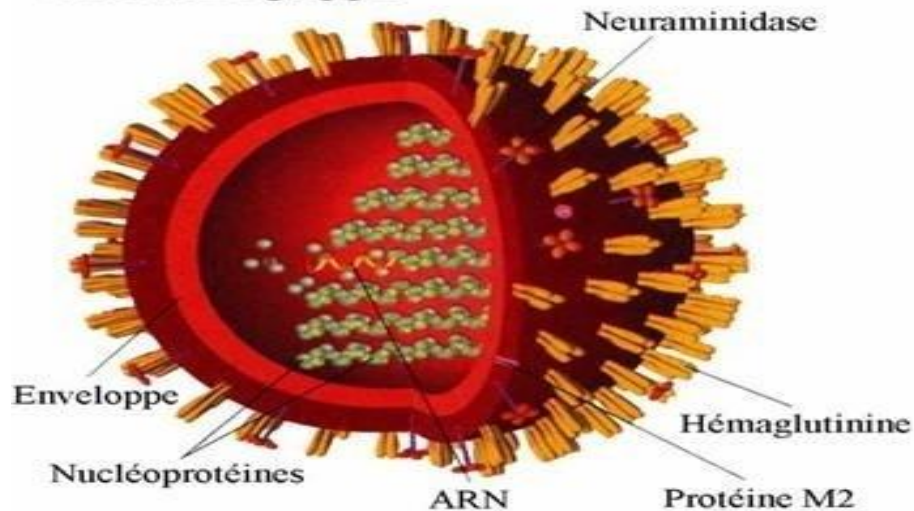


Importance du DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

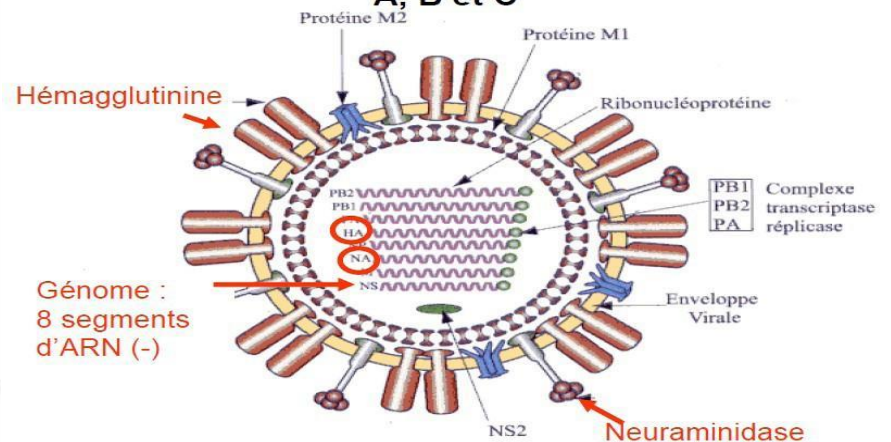
ORTHOMYXOVIRUS INFLUENZÆ

(virus de la grippe)

Virus de la grippe



Structure des virus Influenza
A, B et C



INTRODUCTION

- Infection virale aigüe respiratoire contagieuse
 - Evolue selon un mode épidémique
 - Peut entraîner des pandémies.
- En général bénigne
 - Peut être **maligne et mortelle** chez le sujet âgé et les sujets ayant des affections cardiaques ou respiratoires sous jacentes

comprend les virus de la grippe humaine et animale.

INTRODUCTION

Environ 30 pandémies ont été décrites et la pandémie de 1918-19 aurait tué 20 millions de personnes.

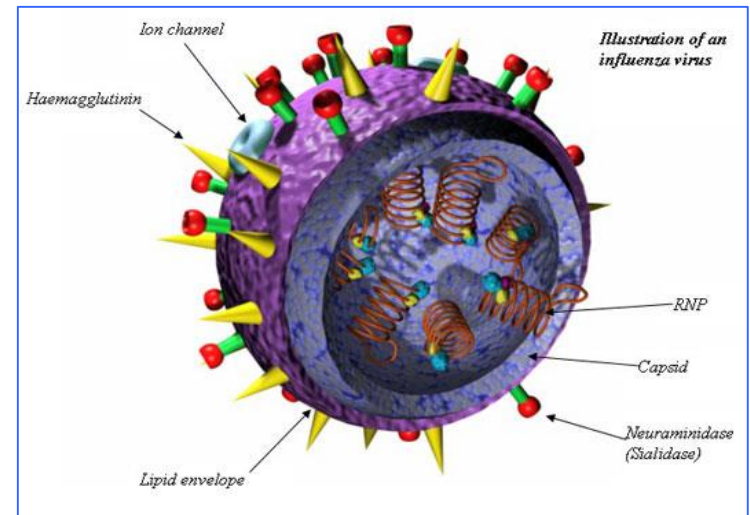
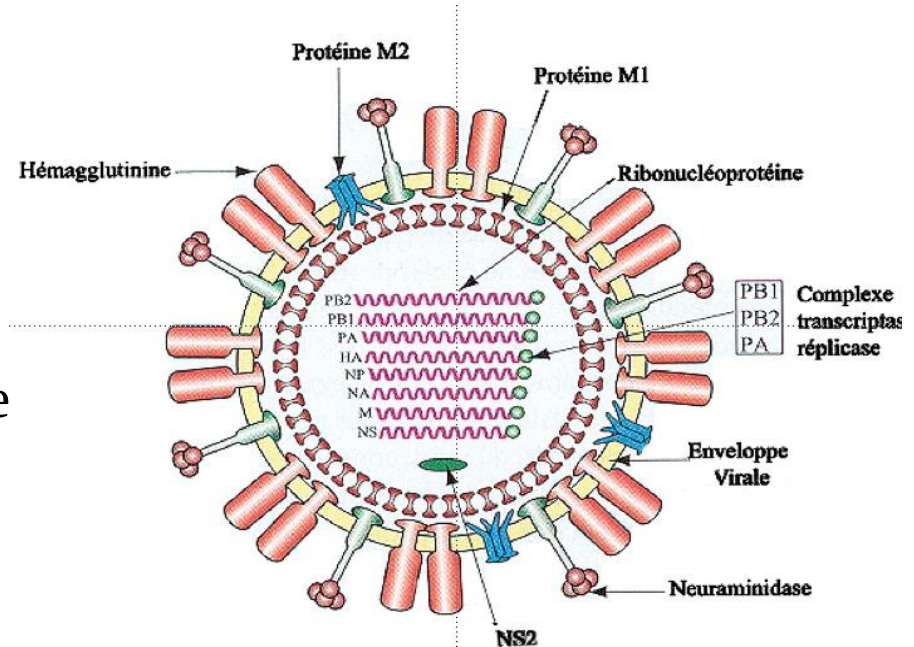
1918 grippe espagnole (H1N1) pandémie la plus sévère.

1931-33 isolement du 1er virus grippal porcin et humain(H1N1)

Chez l'homme on distingue les virus influenza type A, type B, type C.

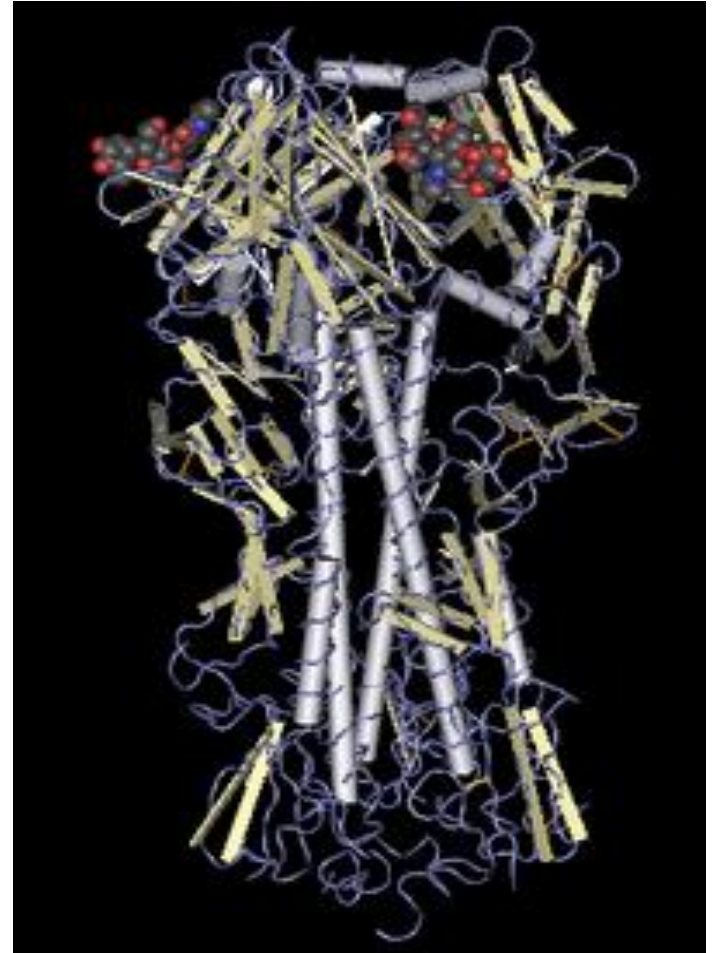
STRUCTURE DU VIRUS

- La famille des Orthomyxoviridae
 - Genre Influenzavirus
 - Trois types A, B et C différents par l'antigénicité de leurs nucléoprotéine
- Forme sphérique ou ovale
- Mesure : 80 à 120 nm
- Enveloppé
- Génome segmenté : ARNs simple brin de polarité (-)
- Nucléocapside à symétrie hélicoïdale



HEMAGGLUTININE (H)

- Glycoprotéine antigénique
- Permet la fixation du virus à la cellule cible.
- Deux sous unités, HA1 et HA2.
- HA1 : attachement de la particule virale à la cellule cible
- HA2 : libération du contenu viral dans la cellule



NEURAMINIDASE (N)

Se situe à la surface de la particule virale.

Romp la liaison entre HA et Acide sialique:

- Libérer le nouveau virion
- Eviter l'agrégation des virions
- Détacher les virions du mucus



STRUCTURE DU VIRUS

Les virus A

- Sont rencontrés chez l'homme et chez divers animaux.
- Distribution chez différente espèce animale, notamment les mammifères et les oiseaux.
- Pouvoir pathogène potentiellement élevé, il est le seul à être subdivisé en sous types.

Les sous types : dépend de la nature des protéines HA et NA

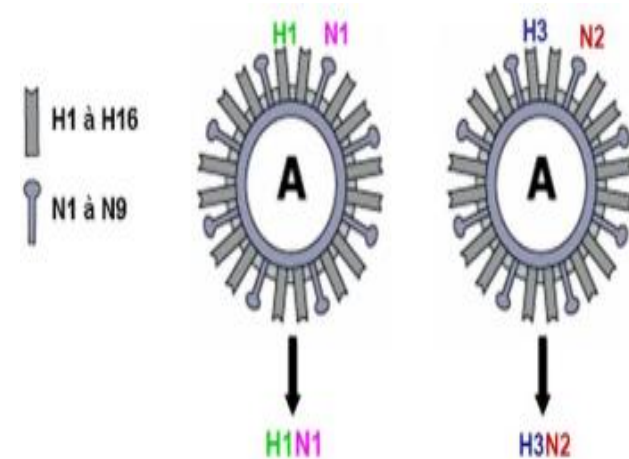
- 16 Protéines HA : H1 à H16
- 09 Protéines NA : N1 à N9

L'association HA+NA $\Rightarrow$ sous type

Les deux sous-types circulants actuellement sont :

H1N1, H3N2

Pour un même type ou sous type de virus , il existe différentes souches $\Rightarrow$ variants.



STRUCTURE DU VIRUS

Les virus B

- Le virus B est spécifique de l'homme et surtout l'enfant.
- Il n'existe pas à ce jour de subdivision du genre en espèces.
- Le virus B est moins virulent et provoque moins de complications que le virus A.

Le virus C

- Il est répandu dans la population humaine et aussi chez quelques espèces animales vivant au contact de l'homme (chat, chien).
- Il peut jouer un rôle non négligeable dans les infections respiratoires saisonnières.

NOMENCLATURE DU VIRUS

La nomenclature des virus grippaux obéit à des règles internationales :

HA et **NA** interviennent dans la nomenclature des virus de type A qui incluent le: type de virus, l'origine géographique, le numéro de la souche virale, l'année de l'isolement et le sous-type (H et N).

Ainsi le nouveau variant de 2009 A (H1N1) est identifié de la sorte :

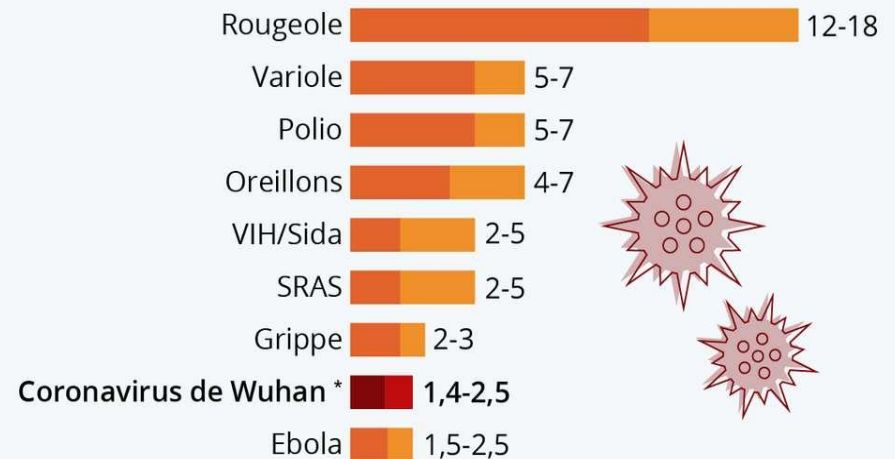
A/California/04/2009 (H1N1)

SURVIE DU VIRUS

- Surfaces dures non poreuses: **24-48 heures**
- Plastique, acier inoxydable: **> 24 heures**
- Transmissible par les mains **plus de 24 heures**
- Vêtements, papier et tissus : **8 à 12 heures**
- Humidité : 35-40%,
- Température : 28°C

Quelle est la contagiosité du virus?

Nombre moyen de personnes auxquelles un malade risque de transmettre la maladie



Sélection de maladies.

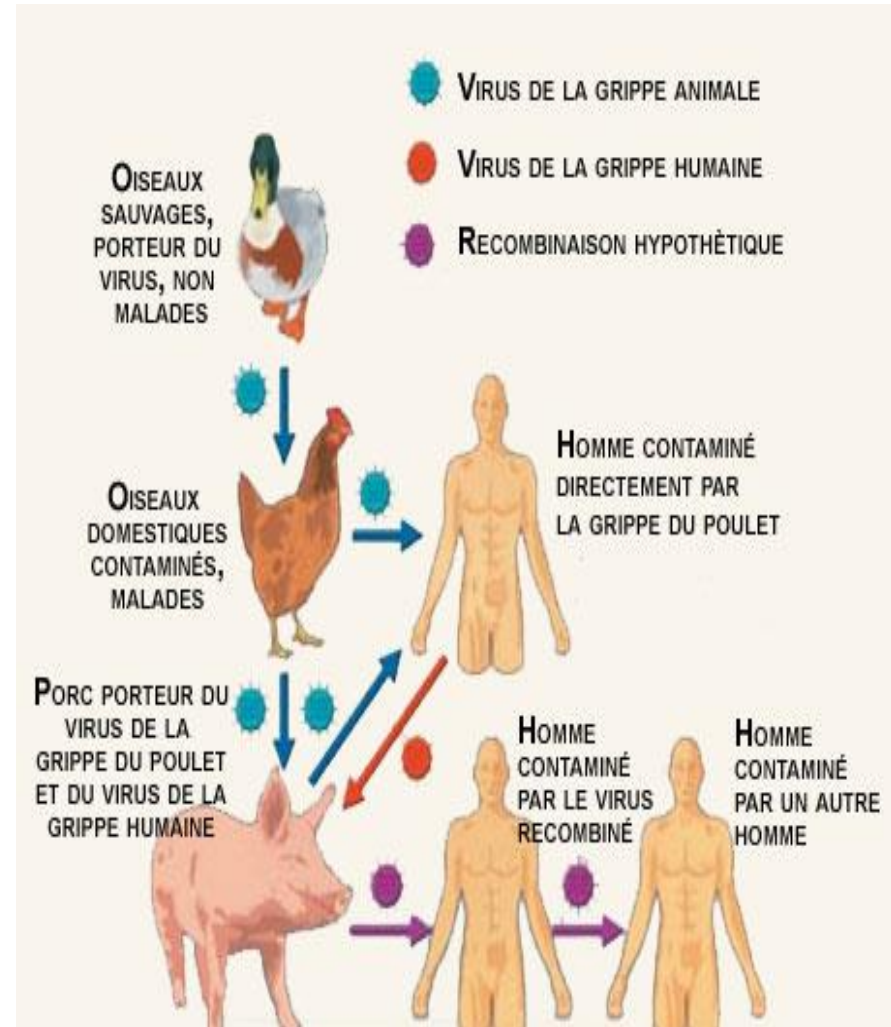
* Basé sur les dernières estimations de l'OMS (23 janvier 2019).

Source : OMS via Spiegel.de



Transmission du virus animal à l'homme

- Contact direct avec les animaux malades
- Contact avec les environnements contaminés par les animaux malades
- Le Patient est contagieux 1-2 jours avant et 5-7 jours après l'apparition des symptômes
- La dose infectante est très basse: 100 à 300 virus.



TRANSMISSION INTERHUMAINE

Virus ubiquitaire Très contagieux

Facilement transmis par :

Contact avec une personne ayant la grippe

Le virus semble se transmettre d'humain à humain par:

Contact étroit

Personnes partageant le même lieu de vie :

Famille, travail, école, amis proches, voisi de classe, dans un moyen de transport ...et

Contact direct < à 1 mètre au moment d'un toux, éternuement, discussion

Le confinement: favorise la transmission

Rappel des modes de transmission du virus de la grippe



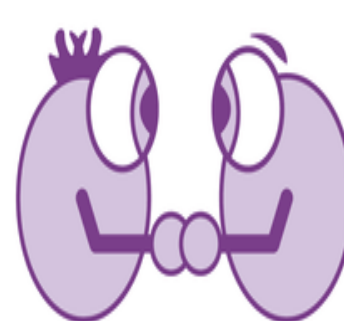
La toux



La salive



Les postillons

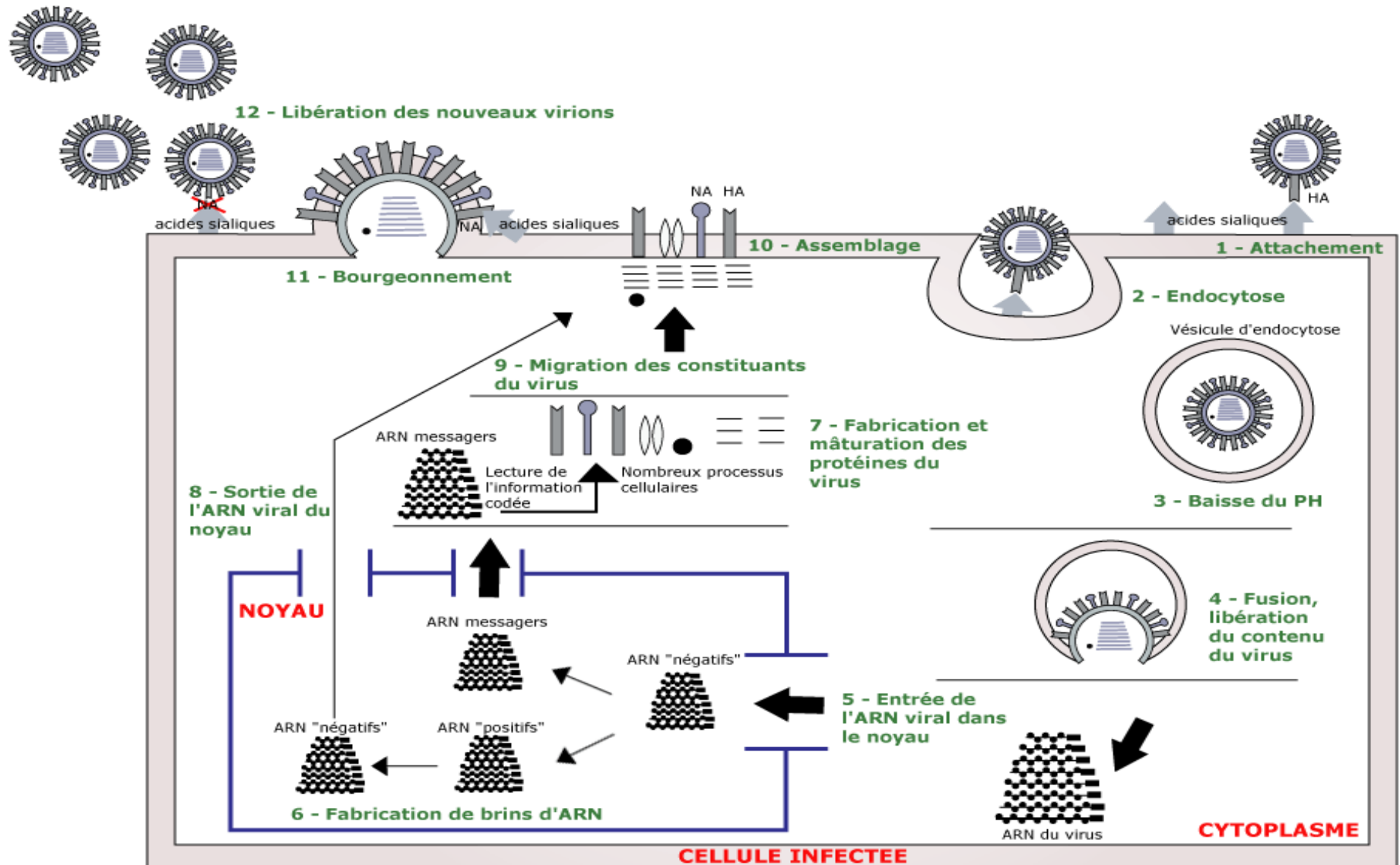


Les mains



Les éternuements

CYCLE DE RÉPLICATION

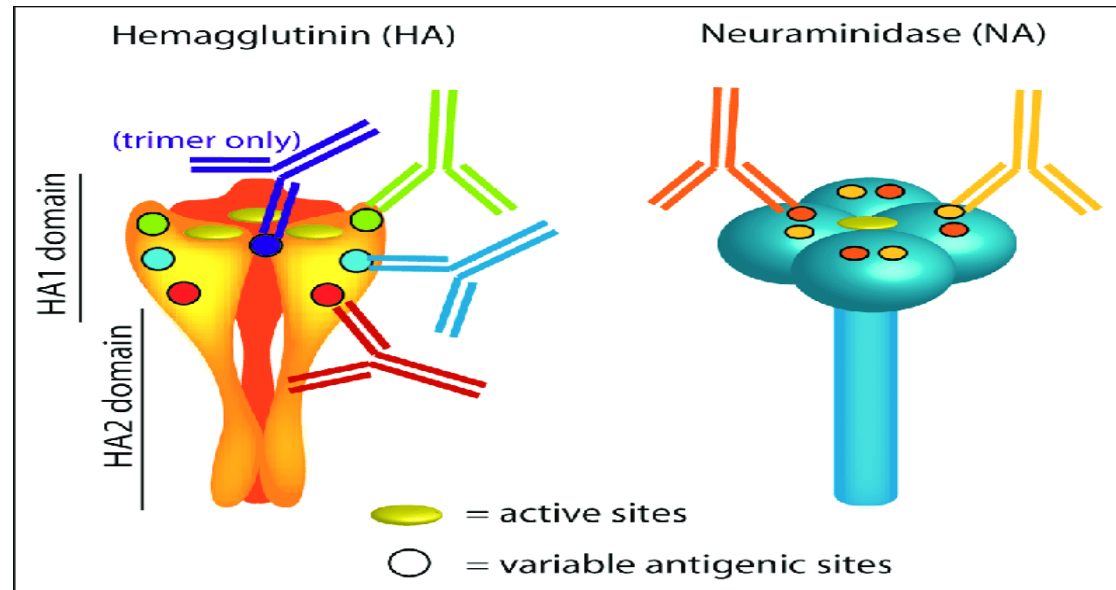


MÉCANISMES DE VARIATION DU VIRUS

Deux grandes mécanismes sont à l'origine de ces modifications

- Glissement antigénique
- Cassure antigénique

Les variations peuvent toucher plus particulièrement l'HA mais également la NA

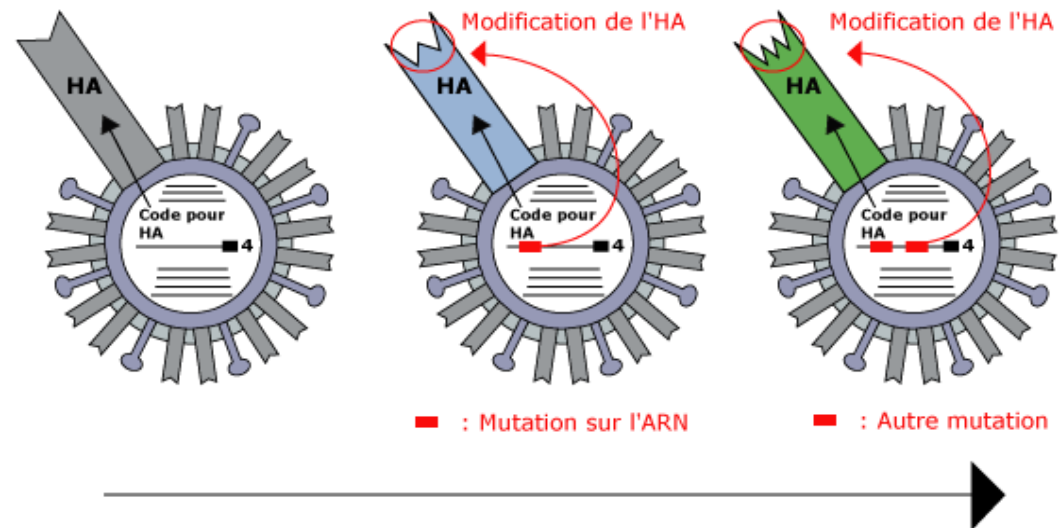


LE GLISSEMENT ANTIGÉNIQUE (DRIFT)

Modification mineure, portant sur quelques acides aminés de HA ou la NA

Phénomène constant : rencontré pour tous les types de virus grippaux.

Glissements antigéniques au cours du temps



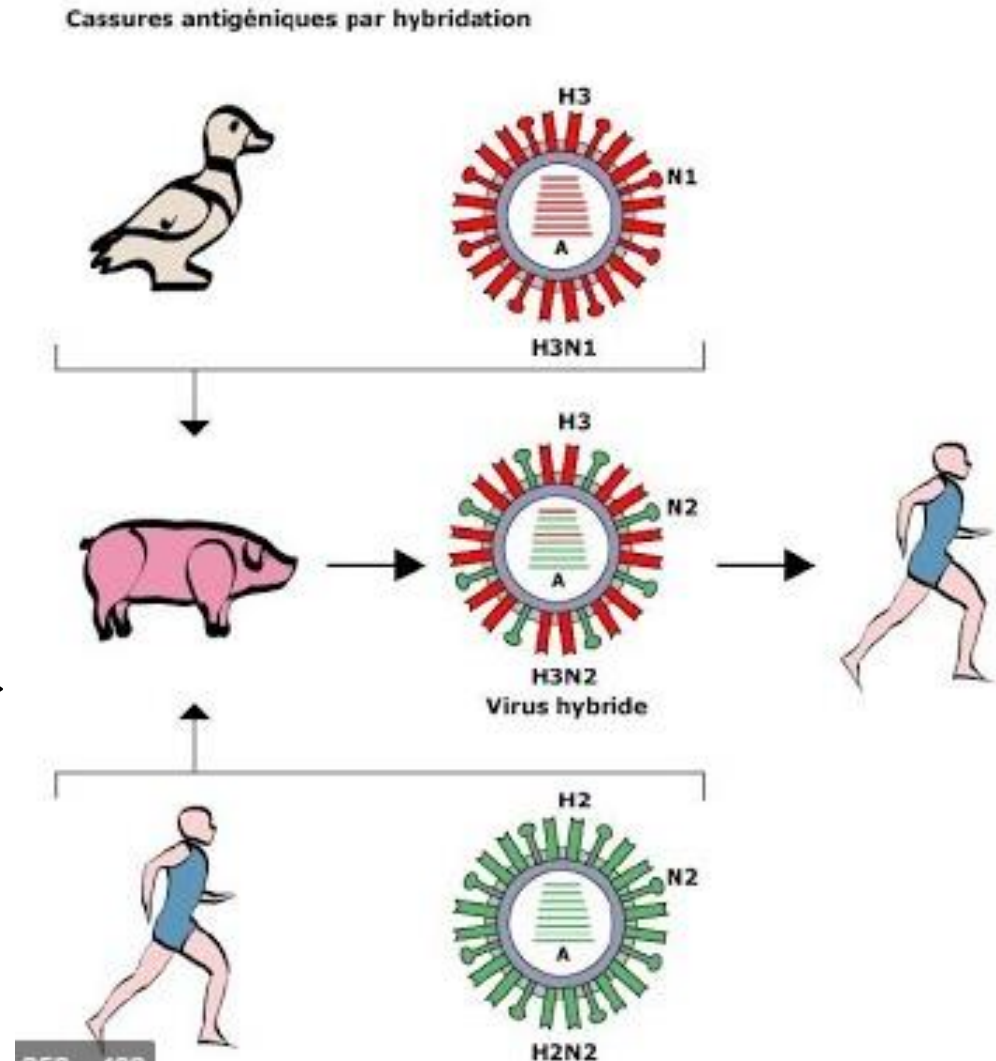
L'ARN polymérase viral; enzyme peu fidèle , commet un grand nombre d'erreurs lors de la réplication car elle ne possède ni fonction de relecture, ni fonction de correction qui ont lieu physiologiquement dans la cellule eucaryote sur ADN double brins , ne peuvent se faire sur l'ARN monocaténaire.

LE GLISSEMENT ANTIGÉNIQUE (DRIFT)

- Les mutations peuvent être bénéfiques si elles affectent un site antigénique donnant ainsi naissance à un nouvel antigène viral $\Rightarrow$ *C'est le phénomène de glissement antigénique*
- L'accumulation de ces mutations $\Rightarrow$ nouveaux variants viraux $\Rightarrow$ échappement partiel à la reconnaissance des Ac $\Rightarrow$ déclenchement d'épidémie.
- Pour le virus de type A: 1% de la séquence antigénique de L'HA mute en 1 an.
- Ce phénomène qui oblige la mise au point d'un vaccin dont la composition doit être réactualisée chaque année

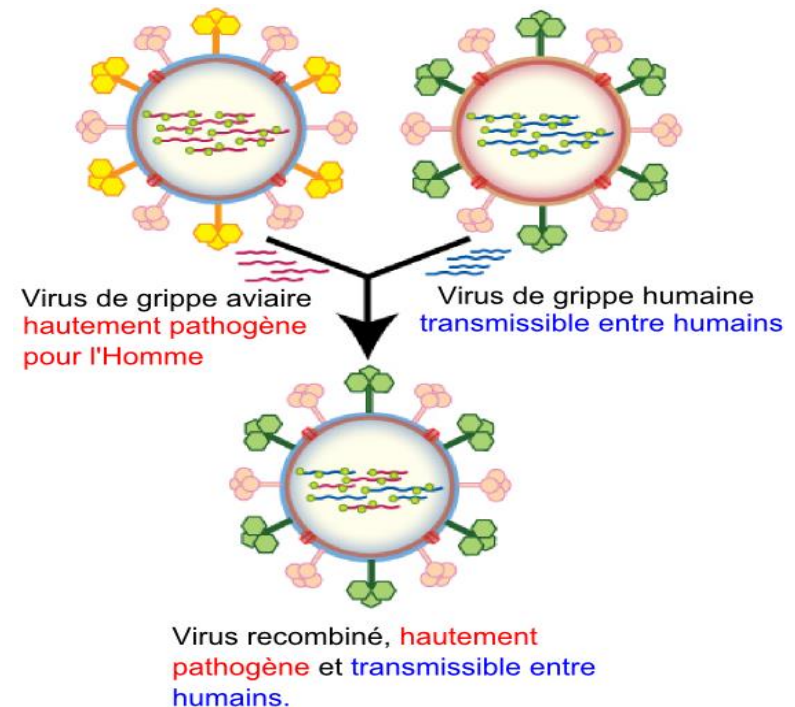
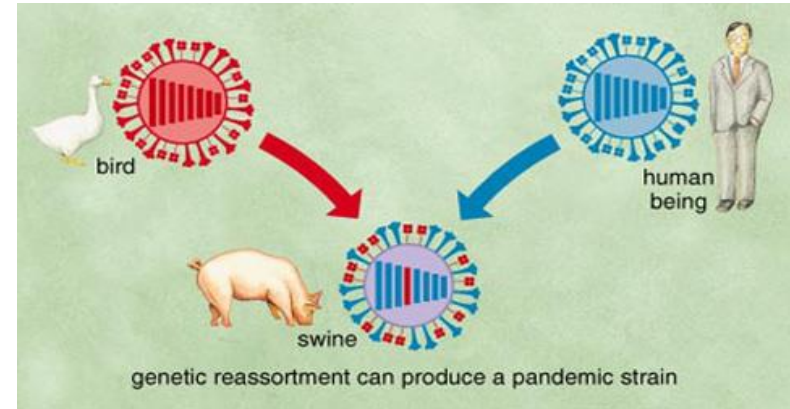
LA CASSURE ANTIGÉNIQUE (SAUT)

- Variation antigénique brutale majeure des protéines de surfaces (HA ou NA)
- Phénomène ponctuel, rare (10-30ans)
- N'existe que pour le type A $\Rightarrow$ sous types



LA CASSURE ANTIGÉNIQUE (SAUT)

- N'est possible que grâce au caractère segmenté du génome des virus grippaux
- Remplacement complet d'un ou plusieurs gènes d'une souche virale par un gène équivalent d'une autre souche virale $\Rightarrow$ nouveau s/type $\Rightarrow$ pandémies de grippe
- Une recombinaison génétique entre le virus de la grippe A/H5N1 et le virus humain circulant $\Rightarrow$ nouveau virus hautement pathogène pour l'homme.



LA CASSURE ANTIGÉNIQUE (SAUT)

- Apparition d'un nouveau virus grippal qui pourra échapper totalement à la reconnaissance antigénique du système immunitaire humain $\Rightarrow$ C'est le phénomène de cassure antigénique
- Si en plus il possède le segment des « gènes internes d'adaptation » propre à l'homme, il cumulera ainsi l'avantage d'une bonne capacité à se répliquer chez l'homme $\Rightarrow$ pandémie

DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

- La stratégie pour les premiers test de laboratoire :
 - Diagnostiquer rapidement une infection par le virus grippal A
 - Exclure les autres infections respiratoires virales communes

MEV du virus grippal ou de ses Ag sur différent prélèvements

Prélèvements:

- Rhinopharyngées obtenus par aspiration (03jours)
- Écouvillonnage nasal , pharyngée

Le prélèvement doit être placé dans un milieu de transport et garder au froid (+4)



Diagnostic virologique :

❑ Diagnostic direct:

- L'immunofluorescence:
- Les méthodes immuno-enzymatiques
- Technique de RT-PCR
- La culture virale

❑ Diagnostic indirect (sérologique)

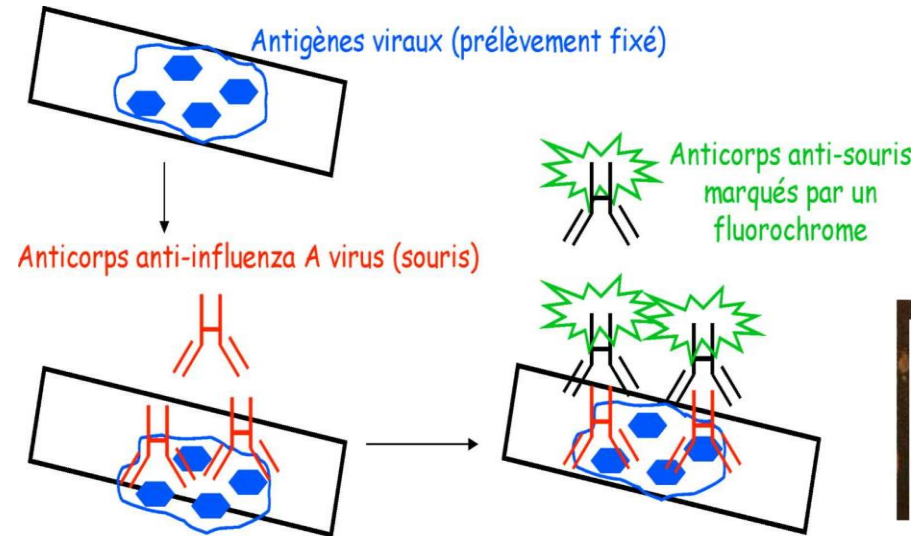
Détection rapide de l'antigène viral :

L'immunofluorescence :

Rapidité: 3- 4 H

Sensibilité < culture et PCR

Spécificité: attention aux artéfacts

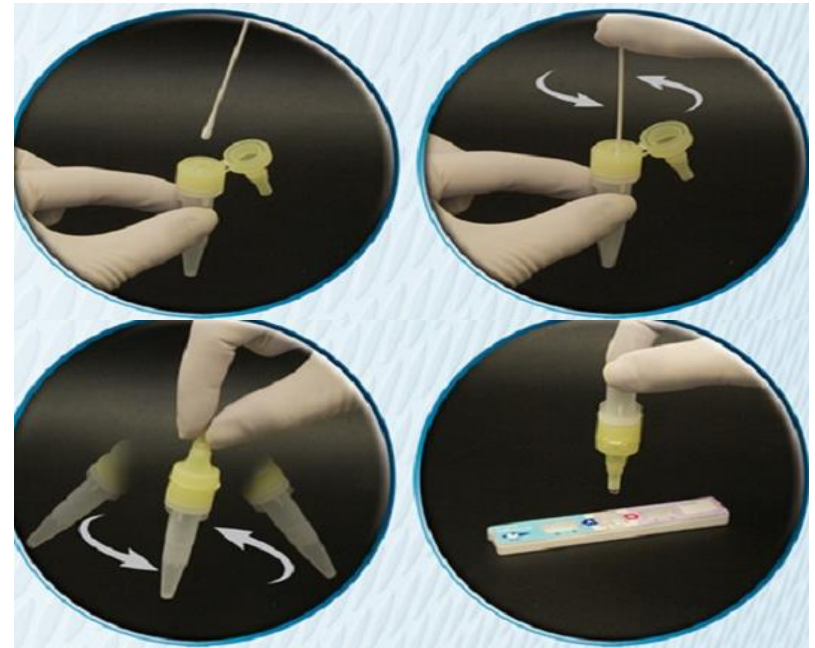


Immunochromatographie

Rapidité: < 1H

Sensibilité: 80% / culture

Spécificité: > 95% / culture

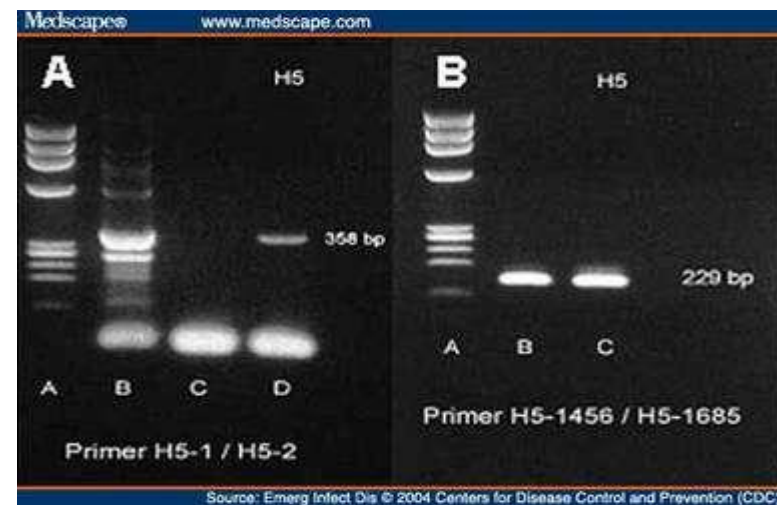


Technique de RT-PCR

Technique d'amplification en chaîne par polymérisation après transcription inverse

Elle permet d'amplifier le génome viral, de détecter spécifiquement un ARN viral et donc d'identifier le type et le sous-type viral .

Les résultats sont disponibles en quelques heures



Diagnostic direct :

La culture virale

- Technique sensible ,
- Identification et caractérisation antigénique et génétique approfondies du virus ,
- Étudie la sensibilité vis a vis des antiviraux ,et la
- Préparation de vaccins .
- Elle est réservée aux laboratoires spécialisés .



L'inoculation :

- Œuf de poule embryonné d'une dizaine de jours
 - Culture de cellules rénales de chien (cellules MDCK) ,
- Résultats en 2 à 10 jours.

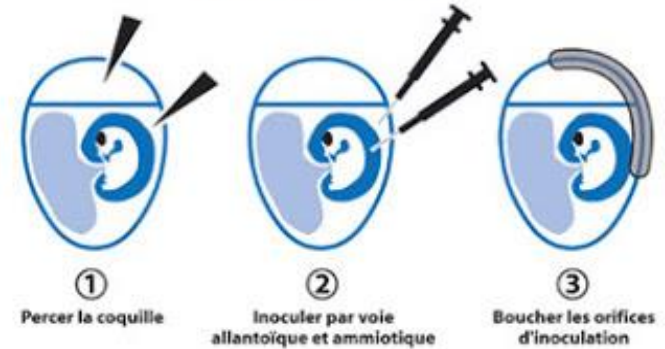
Diagnostic direct :

L'identification du virus :

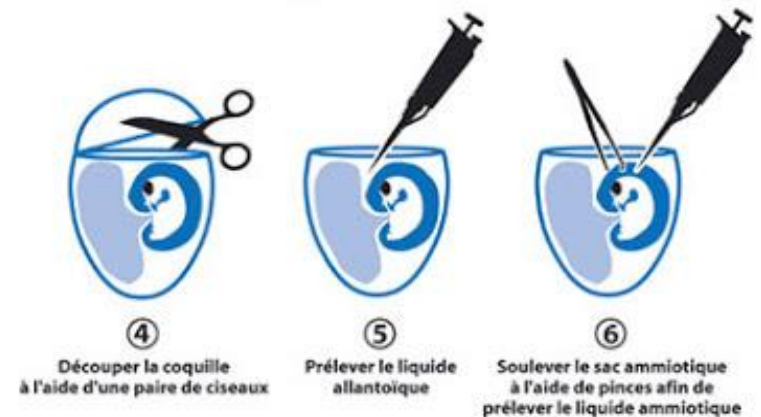
- Technique d'IF des cellules infectées
- Inhibition de l'hémagglutination dans le milieu de culture (surnageant), à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques

Tout diagnostic d'infection par le virus influenza A, et dont on soupçonne qu'il est d'origine aviaire, doit être confirmé par un laboratoire de référence pour la grippe aviaire de l'OMS, en période d'alerte interpandémique ou pandémique.

L'inoculation



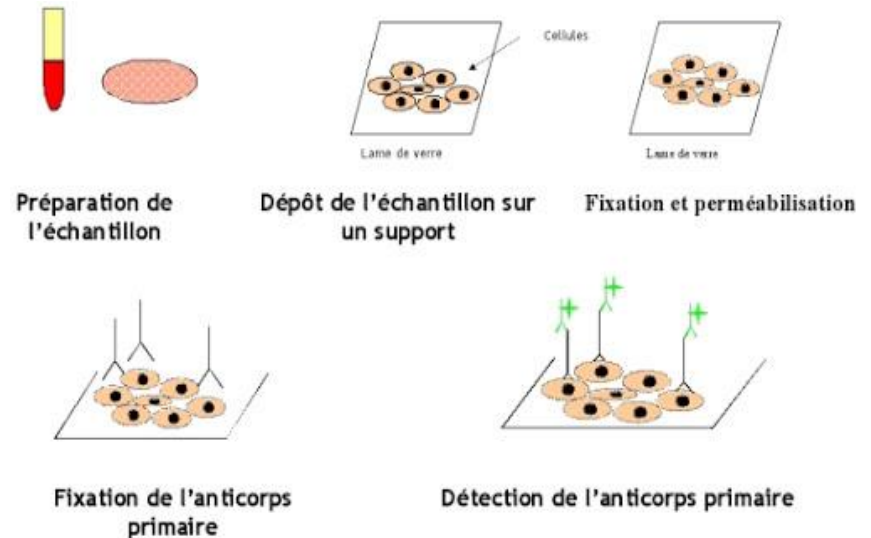
La récolte



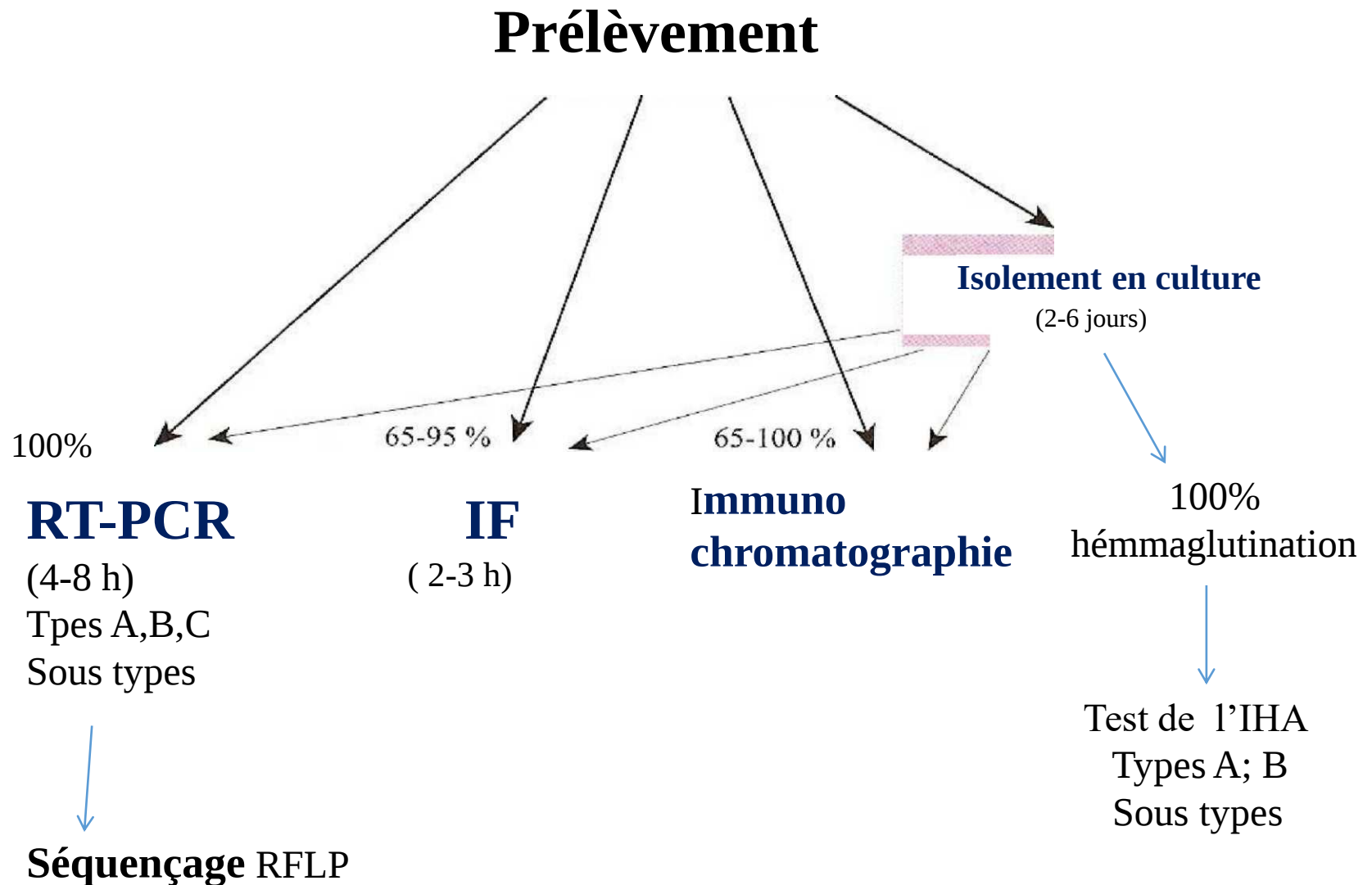
Diagnostic direct :

L'identification du virus :

Technique d'IF des cellules infectées, d'inhibition de l'hémagglutination dans le milieu de culture (surnageant) , à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques



Diagnostic direct :



Diagnostic direct :

Diagnostic indirect (sérologique)

La sérologie présente peu d'intérêt en pratique clinique, réalisée sur 2 prélèvements (un en phase aigue et l' autre pendant la convalescence).

L' identification sérologique du virus influenza A repose sur la mesure d'anticorps spécifiques par :

- Méthode immunoenzymatique,
- Inhibition de l'hémagglutination
- Les anticorps apparaissent une dizaine de jours après la contamination.
- la sérologie doit présenter une augmentation du taux d'AC dans le second sérum, et mettre en évidence une augmentation de titre d'un facteur 4 ou plus

Traitement et prévention :

Réseaux de surveillance de la grippe :

- Centres Nationaux de Référence (CNR)
- Centres Mondiaux de Référence

Rôle :

- les CNR détectent et déclarent les débuts d'épidémies, l'évolution de celle ci.
- Ils recueillent des prélèvements ou des souches virales adressées par les laboratoires et les médecins sentinelles.
- Ils identifient les souches actives, les comparent aux souches de référence, vérifient l'adéquation de la composition vaccinale.

Prévention :

Le traitement préventif :

3 sortes de souches de virus circulent actuellement.

- Souches de grippe A H1N1 et H3N2 (qui « dérivent » régulièrement)
- Souche de grippe B.

La surveillance des variations observées dans les souches circulantes permet de réactualiser la composition du vaccin chaque année.

Ces 3 types de souches sont multipliés sur œuf de poule embryonné puis inactivés. les virus possèdent les variants d'HA et de NA indiqués par l'OMS, en fonction des résultats de la surveillance épidémiologique de l'année.



Prévention :

La vaccination antigrippale n'est pas obligatoire mais recommandée chez les sujets à risque.

- Personnes de plus de 65 ans.
- Affections chroniques respiratoires, cardiovasculaires, rénales ou métaboliques (diabète)
- Personnel soignant

L'efficacité de la protection n'est pas de 100%, puisque le vaccin se trouve toujours « en retard d'une mutation », et que la réponse à la vaccination se traduit par la production d'Ig dans le sang, mais pas ou peu d'IgA sécrétoires, plus efficaces contre la multiplication locale du virus.

Traitement

Le traitement curatif: les antiviraux

La Rimantadine:

Sa cible est une protéine qui tapisse l'intérieur de l'enveloppe virale (protéine M). Elle est active uniquement sur la grippe A. mais les souches virales développent rapidement des mutations de résistance à cette molécule. Peu utilisée en pratique.



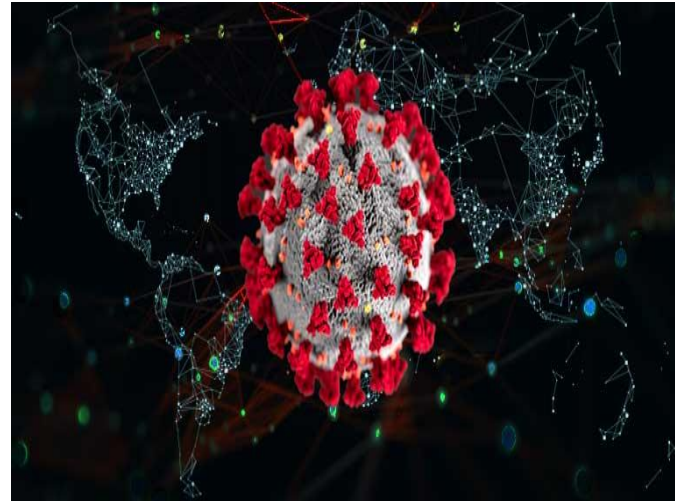
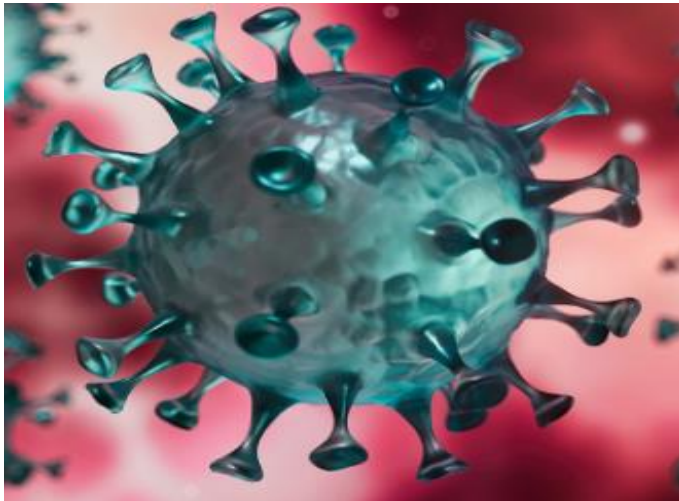
Les inhibiteurs de la neuraminidase:

Zanamivir (Relenza) / Oseltamivir (Tamiflu)

Actifs sur les souches de type A et B. Doivent être administrées précocement dans les 24-48 premières heures des symptômes. Actives en ttt prophylactique (en cas de contagion par ex). Bien tolérées, pas de résistances cliniques décrites.



CORONAVIRUS



Introduction

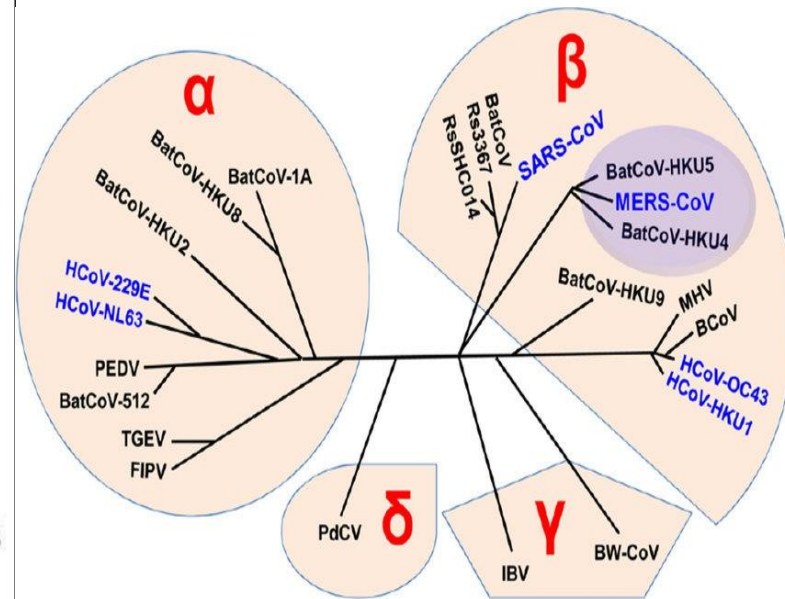
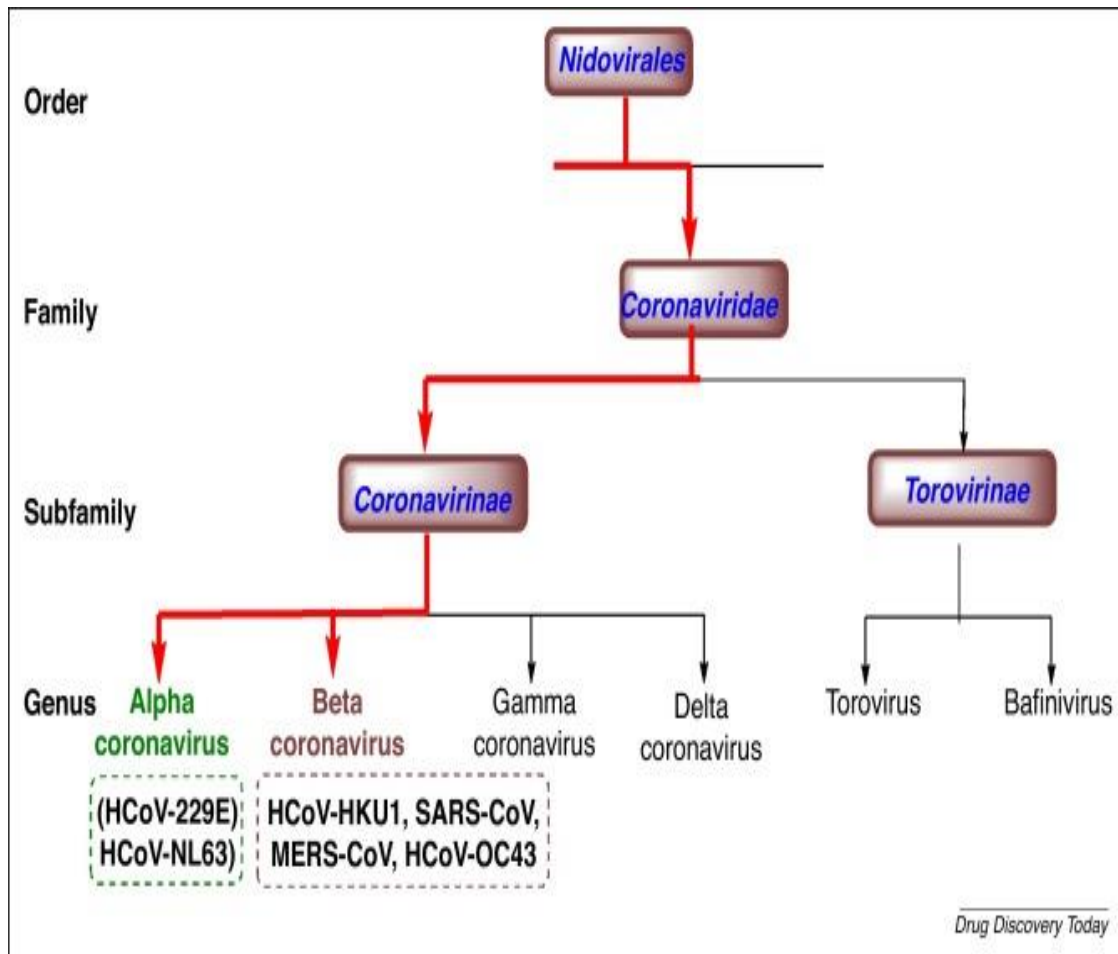
Les coronavirus humains (HCoV) sont à l'origine d'infections respiratoires plus ou moins sévères selon la population étudiée.

Les coronavirus humains décrits:

- Deux coronavirus dits « classiques », les HCoVOC43 et -229E ont été identifiés dans les années 1960.
- Deux HCoV-NL63 et -HKU1, sont dits « nouveaux » car ils ont été identifiés plus récemment, au début des années 2000
- Deux HCoV « émergents »,
 - le SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus)
 - le MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome coronavirus),

les seuls à être associés à un syndrome de détresse respiratoire aigu ou SDRA

Classification



Nouveau virus : **SARS- CoV-2 (2019)**

Classification

4 groupes de sous-virus : alpha, bêta, gamma et delta.

Les coronavirus alpha et bêta touchent l'Homme et les autres principalement les oiseaux

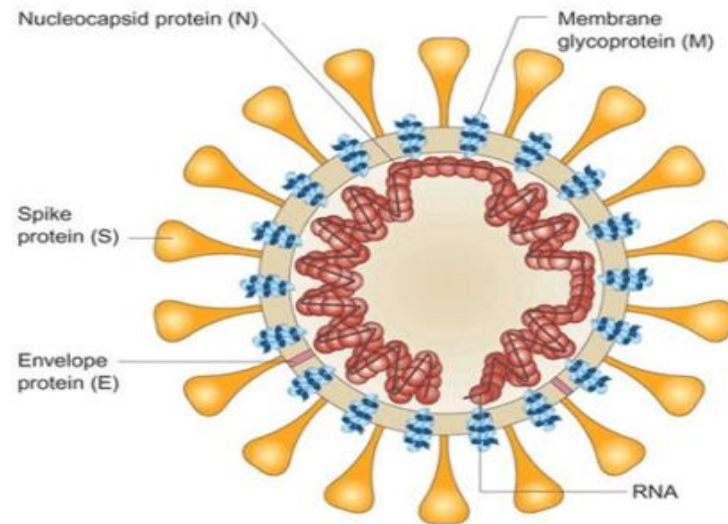
4 CORONAVIRUS	SARS	MERS	SARS-NCOV-2
CoV-229E, CoV-OC43, CoV-NL-63, CoV-HKU1 Responsables de 15-30% des rhumes	Syndrome respiratoire aigu sévère Découvert en 2002 en Chine Létalité : 9,6%	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient Découvert en 2012 en Arabie Saoudite Létalité : 34%	Nouveau coronavirus Découvert en 2019 en Chine Létalité : 3,4% (monde) Valeur provisoire
Des millions de cas	8 098 cas	2 374 cas	Plus de 100 000 cas
Transmissions par inhalation de gouttelettes et aérosols par des personnes infectées Transmission par les surfaces/mains contaminées	Transmission par des gouttelettes par des personnes infectées Transmission par les surfaces/mains contaminées	Transmission interhumaine limitée Transmissions par les chameaux ou en consommant leur lait ou viande	Transmissions par des gouttelettes et aérosols par des personnes infectées avec et sans symptômes Transmission par les surfaces/mains contaminées

Structure du virus

Virus enveloppés pléomorphes dont la taille varie de 80 à 200 nanomètres (nm).

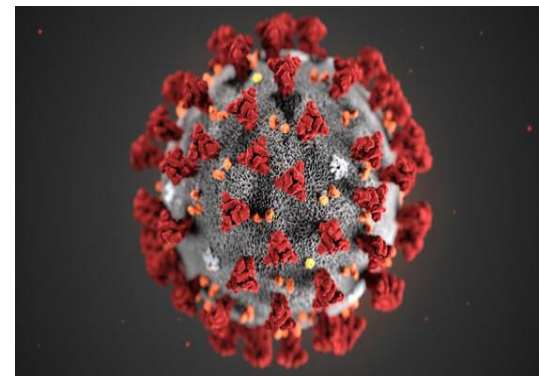
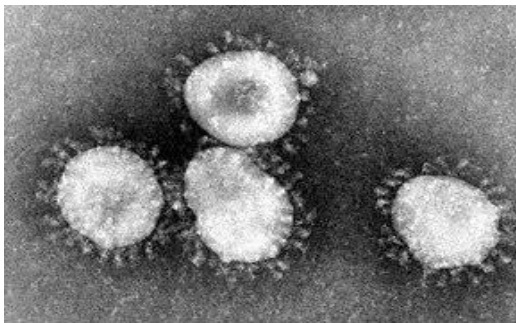
le terme « corona » signifiant «couronne »

Un génome ARN positif simple brin, non segmenté et polyadénylé



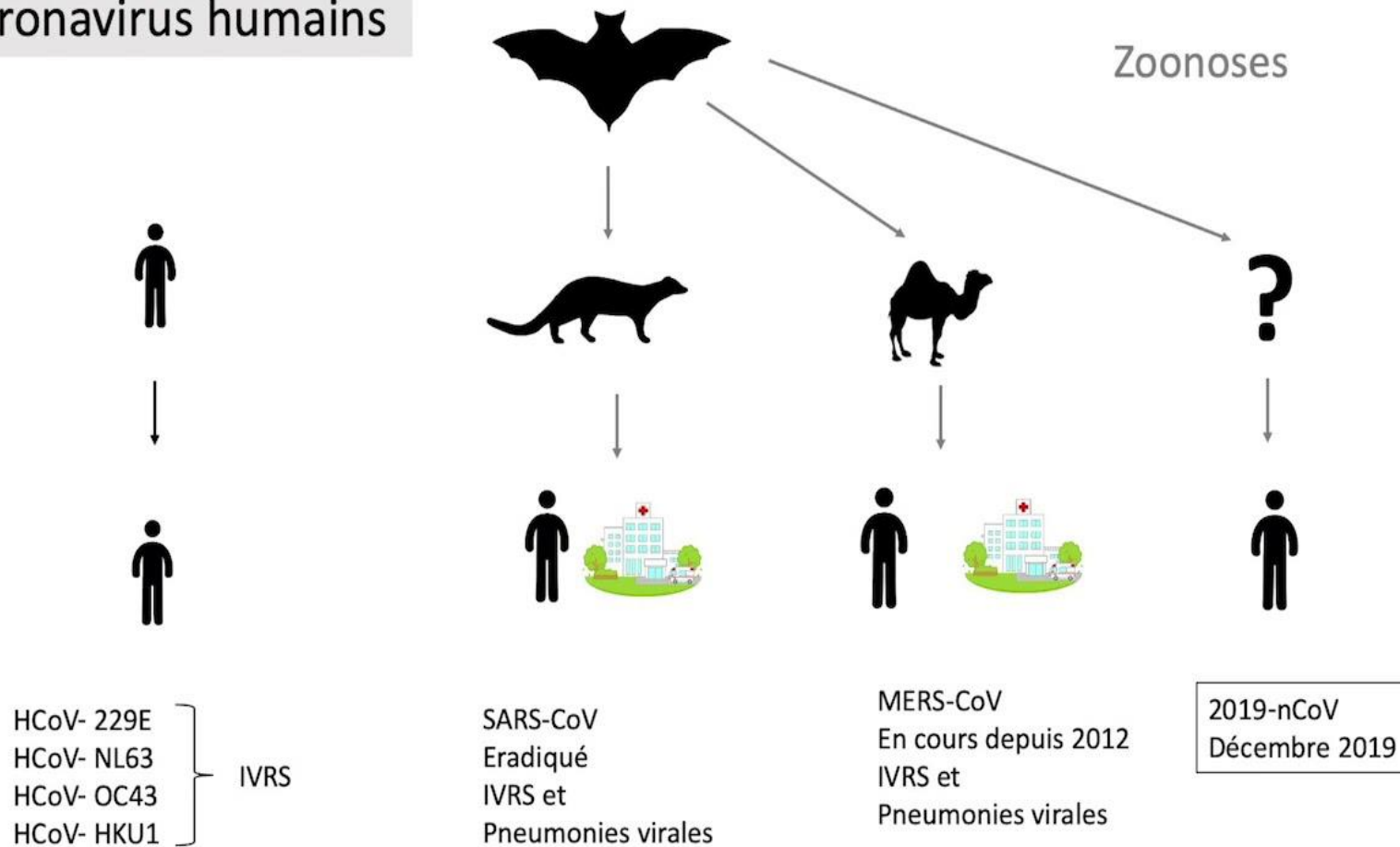
J Peiris, Y Guan & K Yuen, Severe acute respiratory syndrome. *Nature Medicine Supplement*, 2004, 10 (12)

Figure 1. Schematic diagram of coronavirus structure.



Transmission

Coronavirus humains



Survie du virus

Durée de vie (en heures) du COVID-19 sur une surface



C'est une estimation "moyenne" par étude *in vitro*

Van Doremalen et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. NEJM

CORRESPONDENCE

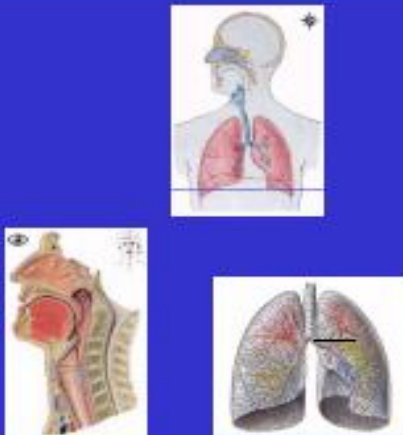
Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2
as Compared with SARS-CoV-1

On ne sait pas avec certitude combien de temps le virus responsable de la COVID-19 survit sur les surfaces mais il semble qu'il se comporte comme les autres coronavirus. Les études préliminaires tendent à montrer que les coronavirus peuvent **persister sur les surfaces quelques heures à plusieurs jours**. Ceci peut dépendre de différents paramètres (ex. le type de surface, la température ou l'humidité ambiante)

Pathologies liées au virus

Pathologies liées aux coronavirus humains classiques

Appareil respiratoire



RHUME

bronchite
bronchiolite
pneumopathies

Système Nerveux central



site de persistance ?
inf. démyélinisantes ?

Appareil digestif



portage sain ?
diarrhées ?
entérocolite ?

Pathologies liées au virus

Les symptômes du **coronavirus**

sources : Institut Pasteur, Ministère de la santé, Organisation mondiale de la santé

SYMPTÔMES COURANTS

mal de tête, malaise

nez qui coule

toux, mal de gorge

essoufflements

douleurs thoraciques

douleurs musculaires

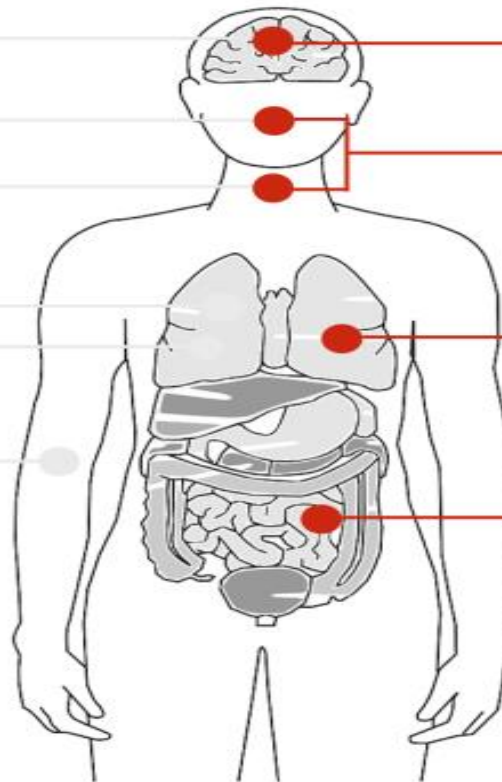
CAS LES PLUS SÉVÈRES

forte fièvre

difficultés respiratoires

pneumonie

insuffisance rénale



Détection des coronavirus

Prélèvements :

Prélèvements des voies respiratoires supérieures (nasopharyngés et oropharyngés) et inférieures (carotides, aspirations trachéales, lavage broncho alvéolaire).

Les prélèvements des voies inférieures ont une meilleure valeur diagnostique.

Les écouvillons en dacron doivent être utilisés, les kits devraient contenir un milieu de transport pour virus.

Un seul test négatif n'exclut pas le diagnostic, et les prélèvements doivent être répétés devant une forte suspicion clinique.

Le transfert au laboratoire doit être rapide à +4. Si le délai dépasse 72heures, conserver à – 20 ou idéalement à – 80.

Détection des coronavirus

Le diagnostic doit être effectué dans des laboratoires assurant une sécurité biologique selon les recommandations des experts (laboratoires de niveau de sécurité P2 ou P3).

La RT-PCR, technique de biologie moléculaire reposant sur l'amplification et la détection spécifiques des gènes.

La détection des antigènes par des tests rapides est également possible (tests immuno-chromatographiques).

Confirmation diagnostique :

1. PCR positive pour deux gènes séparés ou séquençage positif
2. Isolement du virus en culture cellulaire
3. Sérologie positive sur sérum (techniques ELISA).

Traitement et prévention

Il n'existe à l'heure actuelle **aucun traitement antiviral spécifique ni vaccin efficace.**

A côté du traitement symptomatique d'appoint, les protocoles thérapeutiques utilisés dans plusieurs pays recommandés par certaines scientifiques reposent sur une association de chloroquine(ou hydroxychloroquine) et d'azithromycine.

Le traitement symptomatique d'appoint est primordial et permet de réduire le risque de complications : localisations secondaires, infections rénale et respiratoire aiguës. Il repose sur : hydratation, équilibre hydro-électrolytique, oxygénation, lutte contre la défaillance d'organe.

Les patients sévèrement atteints nécessitent une prise en charge dans les services de réanimation.

Traitement et prévention

La prévention reste le meilleur moyen :

1. Dépistage précoce et identification précoce des patients infectés ;
2. Prévention de la transmission en milieu hospitalier et les établissements de soins : le port de masques adaptés : masques type FFP-2 ou FFP-3, ou à défaut de masques chirurgicaux.
3. Réduction de la transmission du virus dans la population : Suspendre tout contact rapproché avec une personne infectée confirmée et limiter très fortement les autres contacts:
4. Mesures collectives (Mesures de distanciation sociale)
5. Mesures individuelles (lavage des mains....)



Moyens de protection



Masque de protection respiratoire FPP Filtering Facepiece	Masque chirurgical
Couche en polypropylène non tissé Demi masque/complet + dispositif de filtration	3 plis, polypropylène non tissé Masque
Filtration entre 80 et 98% des aérosols, particules de 0,3µm de diamètre aérodynamique Evite l'inhalation d'aérosols contaminés par le porteur → Protège le porteur	Réduit l'émission de gouttelettes respiratoires par le porteur Evite la transmission de gouttelettes de plus de 5µm → Protège les autres
1 utilisation Moins de 8h	1 utilisation
Norme européenne 89/686/CEE Equipement de Protection Individuelle EPI	Dispositif médical
85L/min de débit d'air	28L/min de débit d'air

Pourquoi un diagnostic virologique?

- Rattacher un syndrome clinique respiratoire à une étiologie virale.
- Traiter et prévenir les infections virales respiratoires.
- Comprendre l'épidémiologie des maladies respiratoires virales.