

Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Coup d'œil sur...

Pathologies virales émergentes en pneumologie

Emerging viral diseases in pulmonary medicine

J. Brouard*, A. Vabret, D. Nimal, N. Bach, V. Tripey, F. Freymuth

Service de pédiatrie, avenue Clémenceau, CHU de Caen, 14033 Caen cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Maladies transmissibles émergentes ; Syndrome respiratoire aigu sévère ; Grippe

Keywords : Communicable diseases, emerging; Severe acute respiratory syndrome; Influenza

Historiquement, les premières techniques de mise en évidence des virus respiratoires étaient basées sur l'isolement en culture. Les techniques de biologie moléculaire, outil plus récent, augmentent la sensibilité de la détection, elles permettent l'identification de virus difficile, voire impossible à isoler par les techniques traditionnelles. Théoriquement, le diagnostic de n'importe quel virus, dont une partie de la séquence génétique est connue, est accessible. Certains sont couramment recherchés : virus influenza type A ou B (IAV, IBV), virus respiratoire syncytial (hRSV), virus para-influenza 1, 2, 3 (PIV1, PIV2, PIV3), adénovirus. Pour d'autres, la difficulté de leur détection ne permet pas sa réalisation en pratique usuelle : ICV, PIV4, des coronavirus HCoV 229E et HCoV OC43, et de nombreux rhinovirus humains (HRV).

Depuis environ 10 ans, la pathologie respiratoire virale s'est enrichie de nouveaux agents auxquels on donne le nom de virus émergents. La pandémie du syndrome de l'immunodéficience humaine a rappelé la permanence de la menace infectieuse. Une maladie virale émergente peut-être définie comme : une maladie nouvelle avec un virus décrit pour la première fois ; une maladie connue mais nouvelle dans une population ou dans une zone jusque-là vierge de cette affection ; une maladie résurgente ou ré-émergente après une période de silence prolongée. Le phénomène est illustré par l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) survenue en 2003, liée à un nouveau coronavirus (le SARS-CoV), et par certaines épi-

démies de gripes humaines liées à des IAV d'origine aviaire, telles que, par exemple, l'épidémie à IAV H7N7 survenue en Hollande en 2003 et l'épidémie à IAV H5N1 survenue en 2003–2004. L'origine des virus respiratoires émergents n'est pas facile à déterminer.

- Soit l'origine est zoonotique du fait d'un franchissement de barrière d'espèces. Ce passage interespèce est favorisé par de nombreuses circonstances : variations environnementales (promiscuité de différentes espèces), climatiques, potentiel évolutif du virus. La recherche du réservoir animal est capitale pour la prévention des émergences en vue d'une éradication potentielle de la maladie. La réussite du passage interespèce de certains virus a eu des conséquences graves en santé publique humaine : pandémies grippales (grippe espagnole de 1918 virus influenza A/H1N1), pandémie de sida et plus récemment le SARS ;
- soit l'augmentation d'incidence n'est que secondaire à la mise en œuvre de nouvelles techniques d'identification, le virus n'est pas vraiment nouveau et les études sérologiques rétrospectives le prouvent. Ce cas de figure est typiquement celui du métapneumovirus humain.

1. Virus influenza de type A et pandémies grippales

Les oiseaux aquatiques marins sont le réservoir de tous les IAV (Orthomyxoviridae) ayant pu être associés à des pandémies grippales ou potentiellement susceptibles d'en provoquer. Ces virus ont un génome de type ARN et segmenté, 2 caracté-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : brouard-j@chu-caen.fr (J. Brouard).

ristiques qui leur confèrent un grand potentiel d'évolution génétique, par mutation, réassortiment ou recombinaison. L'acquisition de ces nouveaux caractères peut engendrer des épidémies extensives de grippe dans des populations évidemment non protégées. La transmission directe à l'homme d'un virus aviaire profondément modifié par mutation est une réalité qui vient d'être démontrée puisque le virus de la grippe espagnole est un virus aviaire, et non un réassortant humain-aviaire [1]. En 2003 et 2004, plusieurs épisodes de contaminations humaines par des virus influenza aviaires se sont produits. L'épizootie aviaire à virus influenza A/H5N1 qui sévit actuellement en Asie sous forme d'épidémies extensives dans les élevages de volaille, et qui a provoqué des cas mortels de gripes chez l'homme est la plus préoccupante [2]. En décembre 2002, le virus influenza A/H5N1 était isolé chez des oiseaux sauvages retrouvés morts dans des parcs naturels de Hong Kong. Les virus influenza aviaires sauvages sont réputés non pathogènes chez les oiseaux aquatiques marins, alors qu'ils sont très virulents pour les volailles domestiques (peste aviaire connue depuis l'antiquité). Depuis décembre 2003, le virus aviaire A/H5N1 a disséminé dans de nombreux pays d'Asie (Cambodge, Chine, Hong Kong, Indonésie, Japon, Malaisie, Corée du Sud, Thaïlande, Vietnam) créant une épizootie aviaire majeure. Certaines espèces de mammifères ont également été contaminées, la contamination résulte d'un contact rapproché ou de la consommation de volailles infectées, mais apparemment pas d'une transmission interspèce.

D'autres IAV aviaires ont pu contaminer l'homme ces dernières années. L'épizootie aviaire à IAV hautement pathogène de type H7N7, qui est survenue en Hollande en février 2003, a été très bien étudiée : elle est peu pathogène pour l'homme même si un décès fut rapporté [3]. Il existe d'autres cas de contamination de sujets au contact d'oiseaux infectés (H9N2, H7N2, H7N3, H10N7...).

Les cas humains d'infection à IAV aviaire H5N1 sont extrêmement peu nombreux au regard de l'importance de l'épizootie aviaire, soulignant bien le caractère peu contagieux de l'infection actuelle. Mais la létalité de l'infection humaine est très élevée. Les IAV aviaires A/H5N1 actuels ont ainsi acquis d'importants facteurs de virulence. L'infection touche aussi bien les sujets jeunes en bonne santé, que les personnes fragilisées. Le tableau est hyperfébrile, les signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (rhinite, pharyngite, conjonctivite) sont discrets, sinon absents, comme au début d'une grippe banale, les signes d'atteinte du tractus respiratoire inférieur (dyspnée, toux) sont précoces et rapidement confirmés par les signes radiologiques de pneumonie. Dans les cas mortels, l'évolution se fait vers la pneumonie bilatérale accompagnée de détresse respiratoire et d'une atteinte multiorganes, avec insuffisance rénale, élévation des transaminases, lymphopénie et thrombopénie. L'identification virale est réalisée à partir de l'ARN (non infectieux) extrait des prélèvements, et non des techniques de culture ou d'immunofluorescence, qui exposent plus à la contamination par aérosols. Des méthodes de PCR en temps réel sont disponibles pour permettre d'identifier en moins de 3 heures un IAV de type H5. Le port de masques et le lavage des mains demeurent donc des mesures fondamen-

tales de prévention. Au stade actuel préépidémique, il est essentiel de détecter le plus tôt possible et d'isoler de manière appropriée les sujets infectés en provenance de pays où sévit l'épizootie aviaire. Des procédures spécifiques ont été mises en place par la Direction générale de la santé et des groupes d'experts. Les antiviraux de la classe des antineuraminidases (Tamiflu®) peuvent prévenir l'infection à IAV aviaire H5N1 ou la juguler s'ils sont administrés très précocement. Leur utilisation, inappropriée ou à une très large échelle, est potentiellement susceptible d'induire des résistances.

2. Coronavirus respiratoires

Les premiers coronavirus respiratoires humains ont été découverts dans les années 1960 : HCoV-229E et HCoV-OC43. Les études publiées dans les années 1970 montrent que leur séroprévalence est élevée, atteignant 100 % à l'âge de 5 ans, et que la circulation de ces virus est classiquement épidémique et printanière. Trois nouveaux coronavirus humains ont été récemment identifiés. Fin mars 2003, le coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère, le SARS-CoV, a été responsable de l'épidémie de pneumopathie atypique qui a touché une trentaine de pays de novembre 2002 à juillet 2003 [4]. D'emblée, certains avaient souligné que le SARS touchait peu les enfants, ce qui est intrigant pour une virose respiratoire [5]. Les séries pédiatriques suggèrent que la maladie est d'autant moins agressive que l'enfant est jeune. Une prise en charge précoce avec antiviral et corticothérapie semble bénéfique. Ces cas sont à transmission interhumaine (rarement un taux d'attaque fut si élevé chez les soignants), cependant malgré la fréquentation scolaire d'enfants atteints, aucun cas intrascolaire n'a été retrouvé. La fin de la transmission interhumaine est déclarée par l'OMS en juillet 2003. Le SARS-CoV peut être détecté par biologie moléculaire dans les sécrétions respiratoires, les selles, et les urines de malades, jusqu'environ 30 jours après le début des signes, indiquant que le SARS est une infection systémique avec de multiples sites de réplication.

Les coronavirus classiques type 229E et OC43 sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses, en général bénignes. Ces virus sont considérés comme étant les principaux agents du rhume. Le récent HCoV-NL63 semble être un pathogène respiratoire plus fréquent. Les études rétrospectives réalisées sur des prélèvements respiratoires provenant de patients souffrant de diverses infections de l'arbre respiratoire et trouvés négatifs pour les autres virus détectent ce HCoV-NL63 dans 3 à 9 % des prélèvements [6]. Le HCoV-HKU1 semble aussi fréquent, mais l'atteinte respiratoire est moins typique alors que les signes digestifs sont souvent associés [7].

3. Métapneumovirus humain

Le métapneumovirus humain (hMPV) a été découvert par une équipe hollandaise en 2001 dans le nez de jeunes enfants atteints d'infection respiratoire aiguë [8]. Les études sérologiques rétrospectives ont prouvé que ce virus circulait déjà en

Hollande en 1958 ; il est proche des métapneumovirus aviaires. L'incidence de l'infection à hMPV est de 5 à 10 % des étiologies infectieuses virales chez l'enfant hospitalisé. Si l'on compare la prévalence des infections à hMPV chez l'enfant au regard des autres atteintes virales, on peut dire qu'elle est plus faible que celle de l'infection à hVRS (de 40–50 % des virus), environ du même ordre (10–15 %) que celles des infections à virus influenza et à rhinovirus, et 2 fois plus fréquente que celles des infections à virus para-influenza ou adénovirus. La présence de hMPV chez les enfants asymptomatiques semble rare. Les signes cliniques des infections à hMPV chez le jeune enfant sont comparables à ceux observés dans l'infection à hRSV [9].

4. Bocavirus

Le bocavirus humain (HBoV) a été découvert en 2005 dans des échantillons respiratoires provenant d'enfants hospitalisés dans un tableau de bronchite sifflante d'évolution favorable en une semaine [10]. La séquence génétique du HBoV étant connue, on peut donc désormais disposer de techniques PCR pour les rechercher dans les prélèvements respiratoires. Une étude récente montre que l'incidence des infections à HBoV est de 5 %, et que dans plus de la moitié de ces cas un autre virus était associé.

5. Conclusion

La gamme des virus susceptibles d'agresser l'épithélium respiratoire et de provoquer des maladies respiratoires s'élargit donc aujourd'hui. Par ailleurs, les modifications génétiques sont incontournables chez les virus à ARN, et on peut prédire l'apparition inévitable de nouveaux IAV ou CoV... Ces perspectives justifient largement la mise en place d'une surveillance attentive des infections virales respiratoires chez les

patients hospitalisés et dans la communauté. En octobre 1995, l'Organisation mondiale de la santé a créé une division « Surveillance et contrôle des maladies émergentes et autres maladies transmissibles ». Depuis, on a découvert de nombreux virus comme le virus Nipah (1998) ou celui, plus médiatisé, responsable du SARS (fin 2002). Sans aucun doute, la surveillance va contribuer dans les années à venir à sortir de l'ombre encore bien d'autres maladies aujourd'hui inconnues, qui seront étiquetées « émergentes ».

Références

- [1] Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310:77–80.
- [2] Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472–7.
- [3] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587–93.
- [4] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, et al., SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1947–58.
- [5] Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701–3.
- [6] Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human Coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1225–9.
- [7] Vabret A, Dina J, Gouarin S, et al. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:634–9.
- [8] Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719–24.
- [9] Bach N, Cuvillon D, Brouard J, et al. Infections respiratoires aiguës à métapneumovirus humain chez l'enfant : études descriptives et comparatives avec le virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr* 2004;11:212–5.
- [10] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:12891–6.