



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.

Infections respiratoires virales émergentes

Vincent Foulongne^a, Michel Segondy^{a,*}

RÉSUMÉ

Les infections respiratoires virales sont des affections particulièrement fréquentes et de sévérité variable. Ces dernières années, les progrès des techniques de biologie moléculaire ont permis d'identifier des virus respiratoires présents depuis longtemps chez l'homme mais jusqu'alors inconnus. Il s'agit notamment du metapneumovirus humain (HMPV), des « nouveaux » coronavirus humains HCoV-NL63 HCoV-NH et HCoV-HK, du bocavirus humain (HBoV) et des nouveaux polyomavirus humains KI et WU. À côté de ces virus nouvellement identifiés, on a pu observer au cours de ces dernières années l'émergence chez l'homme de nouveaux virus responsables d'infections respiratoires. Ces virus récemment introduits dans l'espèce humaine proviennent d'un réservoir animal. Ils présentent généralement un pouvoir pathogène majeur avec un taux élevé de mortalité. Ces virus sont les henipavirus (virus Hendra et Nipah), les hantavirus du nouveau monde responsables du syndrome pulmonaire à hantavirus, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et le virus de la grippe aviaire H5N1. Ce dernier virus fait planer la menace d'une pandémie meurtrière faisant ressurgir le spectre de la grippe espagnole de 1918-1919, responsable de 20 à 50 millions de morts

Infections respiratoires – metapneumovirus – bocavirus – coronavirus – henipavirus – hantavirus – polyomavirus – SRAS – grippe aviaire H5N1.

1. Introduction

Les infections respiratoires aiguës communautaires représentent une pathologie extrêmement fréquente. Ces infections sont le plus souvent d'origine virale et affectent plus particulièrement les enfants. Ces infections transmises par voie aérienne sont habituellement très contagieuses et, selon le niveau immunitaire de la population vis-à-vis des virus en cause, elles sévissent sous forme de cas sporadiques ou sous forme épidémique.

De nouvelles infections respiratoires d'origine virale ont été identifiées au cours des dernières années et deux cas de figure peuvent être différenciés.

Dans le premier cas de figure, il s'agit de virus présents depuis longtemps chez l'homme mais n'ayant été que récemment identifiés grâce au développement des techni-

ques virologiques. Il ne s'agit donc pas d'infections virales émergentes *sensu stricto* mais de l'implication de virus nouvellement découverts dans des infections restées jusque-là d'étiologie non identifiée.

Dans le deuxième cas de figure, il s'agit d'infections virales réellement émergentes, c'est-à-dire causées par un agent infectieux d'introduction récente chez l'homme.

2. Infections respiratoires dues à des virus récemment identifiés

Dans les pays tempérés, l'entrée dans la saison hivernale et jusqu'au printemps s'accompagne d'une recrudescence

SUMMARY

Viral respiratory infections emerged

Viral respiratory infections are very frequent diseases with variable degrees of severity. During the past few years, new respiratory viruses have been discovered by means of molecular biology techniques. In fact, these so far unidentified viruses have been present in humans for a long time but remained unidentified. These viruses are mainly represented by the human metapneumovirus (HMPV), the coronaviruses HCoV-NL63, HCoV-NH and HCoVHKU1, the human bocavirus (HBoV), and the newly described human polyomaviruses WU and KI. Beside these newly identified viruses, new respiratory viruses have emerged in humans within the last years. These viruses have been introduced from animal reservoirs and they generally present a high degree of pathogenicity with high level of mortality in humans. These emerging respiratory viruses are represented by the henipaviruses (Hendra and Nipah viruses), the New World hantaviruses associated with the Hantavirus Pulmonary Syndrome, the coronavirus responsible for the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV), and the avian influenza virus H5N1. This latter constitutes a major threat, with the risk of a murderous pandemic offering some parallels with the 1918-1919 Spanish flu which caused 20-50 millions deaths worldwide.

Respiratory infections – metapneumovirus – bocavirus – coronavirus – henipavirus – hantavirus – SARS – avian flu H5N1.

^a Pôle d'infectiologie – Laboratoire de virologie

Centre hospitalier universitaire – Hôpital Saint-Eloi
80, av. A.-Fliche
34295 Montpellier cedex 5

*Correspondance

m-segondy@chu-montpellier.fr

article reçu le 27 avril, accepté le 17 septembre 2007.

© 2007 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

très importante d'infections respiratoires en particulier chez les jeunes enfants. Certaines années, les services de soins sont parfois submergés par l'admission d'enfants avec des signes respiratoires d'infection. La frustration des cliniciens et microbiologistes est souvent grande devant ces cas d'infections respiratoires car fréquemment, aucun agent étiologique ne peut être identifié. En effet, on estime qu'environ 30 % des infections respiratoires basses de l'enfant ne sont pas renseignées d'un point de vue étiologique [27]. Cette absence de cause identifiée peut générer une prescription antibiotique accrue et une hospitalisation plus longue. Il existe plusieurs explications à cette carence, la première est que ces pathologies respiratoires ne sont pas systématiquement explorées d'un point de vue virologique. La deuxième est que les techniques de recherches virales sur les prélèvements respiratoires n'ont pas toutes les mêmes performances en fonction des virus recherchés. Il est en effet assez simple de faire une recherche par immunofluorescence ou culture pour les virus respiratoires classiques comme les virus influenzae, le virus respiratoire syncytial, les virus parainfluenzae, les adénovirus et les entérovirus, mais cela est déjà plus fastidieux pour les rhinovirus ou les coronavirus par exemple (tableau I). Enfin la troisième raison est la découverte récente de virus pouvant être responsables d'une proportion significative d'infections respiratoires. Ainsi depuis 2001, le recours extensif à la biologie moléculaire a permis la découverte d'une dizaine de nouveaux virus pouvant être impliqués dans des infections respiratoires : metapneumovirus humain

(HMPV), bocavirus humain (HBoV), anellovirus, mimivirus et nouveaux types ou espèces de coronavirus, rhinovirus ou polyomavirus, humains.

2.1. Le metapneumovirus humain

C'est en 2001, qu'une équipe de chercheurs hollandais a décrit pour la première fois un nouveau pneumovirus chez des enfants souffrant de pathologies respiratoires [55]. Ces chercheurs avaient colligé depuis plusieurs années des échantillons respiratoires qui après inoculation sur des cultures cellulaires produisaient un effet cytopathogène mais pour lesquels toutes les recherches étiologiques étaient restées infructueuses. C'est grâce au recours à des techniques moléculaires d'amplification aléatoire par PCR (technique de « *random priming PCR* »), que de nouvelles séquences génomiques virales ont pu être détectées dans ces échantillons. Ces séquences se sont révélées proches de celles d'un pneumovirus aviaire (virus de la trachéite du dindon), membre du genre *Metapneumovirus* dans la famille des *Paramyxoviridae*. Le nom de metapneumovirus humain (HMPV) fut donc proposé par les auteurs. Des études sérologiques ont montré que le HMPV circulait dans la population depuis au moins cinquante ans. Cela suggère une divergence avec les souches infectant l'animal et un éventuel passage de la barrière d'espèce très ancien [53]. Sur le plan génétique, le HMPV est proche du virus respiratoire syncytial, il présente deux génotypes majeurs A et B, eux-mêmes subdivisés en deux sous-groupes [53]. Il n'a pas été constaté de différence significative dans le pouvoir pathogène ou l'épidémiologie des différents génotypes [5].

Le portage asymptomatique du virus est rare et il est désormais bien établi que le HMPV est un agent étiologique important d'infections respiratoires basses et hautes. La population cible est représentée par les enfants de moins de cinq ans [15, 60]. Des réinfections sont possibles au cours de la vie chez les patients plus âgés avec le plus souvent une expression clinique *a minima* [40, 54].

La prévalence du HMPV dans les infections du tractus respiratoire est de 5 à 15% selon les études et les variations saisonnières ou géographiques [7, 15, 19, 22, 54]. Il occupe ainsi le second rang des étiologies derrière le VRS dans les bronchiolites et pneumonies des jeunes enfants. Les manifestations cliniques liées à une infection par le HMPV ne présentent pas de singularité par rapport aux autres virus respiratoires. On retrouve ainsi fréquemment fièvre, toux, dyspnée, hypoxie, associées à des signes radiologiques non spécifiques évocateurs d'infection virale. Les facteurs de risques associés aux formes sévères d'infection tels que la prématurité, l'immunodépression, les pathologies cardiaques ou respiratoires sous-jacentes sont identiques à ceux constatés dans le cas du VRS [28].

Comme la plupart des virus respiratoires, le HMPV peut être associé au spectre complet des infections respiratoires. L'infection à HMPV conduit ainsi également à des tableaux de rhinites, pharyngites, conjonctivites et otites [60]. Son implication dans l'exacerbation de l'asthme reste encore discutée [26]. Si l'infection chez l'enfant est la plus fréquente, le HMPV peut également être isolé chez l'adulte. Chez celui-ci, l'infection est le plus souvent asymptomatique ou modérée mais quelques formes plus sévères peuvent être observées notamment chez les patients les plus âgés ou encore chez

Tableau I – Virus respiratoires en 2007.

Virus respiratoires anciennement identifiés
<p>Classiquement recherchés en pratique courante</p> <p>Virus influenza A (H1N1, H3N2) Virus influenza B Virus respiratoire syncytial (VRS) Virus parainfluenza types 1, 2, 3 Adénovirus Entérovirus</p> <p>Non classiquement recherchés en pratique courante</p> <p>Virus influenza C Rhinovirus Coronavirus: HCoV-OC43, HCoV-229E Virus parainfluenza type 4 Parechovirus</p>
Virus respiratoires nouvellement identifiés
<p>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)</p>
Virus respiratoires émergents
<p>Henipavirus (virus Hendra et Nipah) Hantavirus du nouveau monde SARS-CoV Virus influenza A H5N1</p>
<p>N.B. Les virus n'ayant pas un tropisme spécifiquement respiratoire mais pouvant occasionner une pneumopathie après dissémination par voie sanguine (cytomégalovirus, virus de la varicelle, virus de la rougeole, etc.) ont été exclus de ce tableau.</p>

des patients avec des antécédents cardio-pulmonaires. De la même façon, certaines études montrent que l'infection à HMPV peut être plus prolongée ou particulièrement sévère chez les patients immunodéprimés [28].

Si de rares études suggèrent la possibilité d'infection disséminée, les manifestations de l'infection par le HMPV semblent à ce jour limitées au système respiratoire.

Le HMPV est un virus largement ubiquitaire qui a été isolé sur tous les continents. Dans les pays tempérés, le virus circule essentiellement à la fin de l'hiver et au début du printemps. Le pic d'incidence du HMPV coïncide ou suit de près les pics épidémiques du VRS. Cette distribution saisonnière des virus respiratoires avec parfois un chevauchement dans la circulation de différents virus explique que de nombreuses études aient rapporté des cas de co-infections impliquant notamment le HMPV avec le VRS [44]. Peu d'études sur le mode de transmission sont disponibles mais la dissémination du virus survient vraisemblablement comme pour le VRS par contact étroit avec des sécrétions contaminées. La période d'incubation est de 3 à 5 jours, avec une excrétion virale qui peut durer environ une semaine. Des cas de transmissions nosocomiales ont été rapportés [28].

Des études sérologiques ont démontré que près de 90 % des enfants ont été infectés par le HMPV avant l'âge de cinq ans [14, 55]. Cette séroprévalence devient proche de 100 % chez l'adulte. On retrouve très fréquemment chez les nouveau-nés des anticorps acquis par passage transplacentaire. Le rôle protecteur de ces anticorps n'est pas clairement établi.

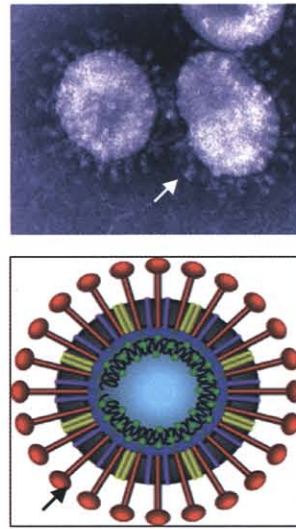
Il n'existe pas de traitement antiviral efficace même si, comme pour le VRS, la ribavirine a montré une activité *in vitro*. Le traitement est donc symptomatique. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-HMPV pourrait être un recours dans les cas graves selon un schéma déjà utilisé pour le VRS [28]. Des solutions vaccinales sont en cours d'évaluation.

La culture du HMPV est assez fastidieuse et de médiocre sensibilité, ce sont donc les techniques moléculaires de RT-PCR qui permettent actuellement le diagnostic de cette infection. Des approches par RT-PCR en temps réel permettent de détecter et de quantifier les deux génotypes du virus [37]. Il existe d'ailleurs des solutions commerciales de détection moléculaire du HMPV seul ou en association avec d'autres agents pathogènes respiratoires. Des kits de détection d'antigènes par ELISA sont désormais disponibles et il est également possible de développer des approches par immunofluorescence grâce à des anticorps monoclonaux commerciaux. Ces techniques immunologiques, moins sensibles que les approches moléculaires mais plus accessibles pour les laboratoires non spécialisés, pourraient trouver leur place dans la démarche diagnostique des infections respiratoires.

2.2. Les « nouveaux » coronavirus humains

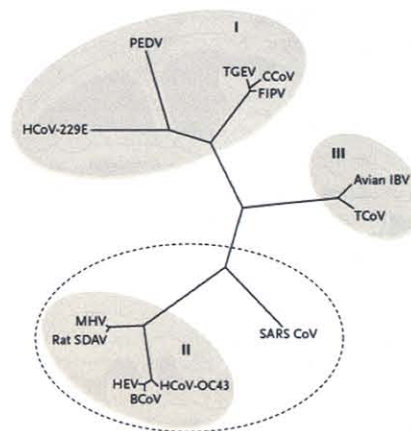
Les coronavirus (genre *Coronavirus*, famille des *Coronaviridae*) sont des virus enveloppés à ARN d'assez grande taille (120-160 nm). Leur nom provient de la forme en couronne (corona) qui les caractérise (figure 1). Le genre *Coronavirus* est divisé en 3 groupes et comprend de nombreuses espèces qui infectent les oiseaux et beaucoup de mammifères dont l'homme (figure 2). L'arbre respiratoire, le tube

Figure 1 – Morphologie des coronavirus.



Le nom de coronavirus vient de l'aspect en couronne donné par les glycoprotéines de l'enveloppe virale (flèches).

Figure 2 – Arbre phylogénétique des coronavirus.



Les coronavirus humains (HCoV) sont classés dans les groupes I (HCoV-229E) et II (HCoV-OC43). Parmi les « nouveaux » coronavirus, le HCoV-NL63 et le HCoV-NH sont génétiquement très proches du HCoV-229E et ont été classés dans le groupe I alors que le HCoV-HKU1 a été classé dans le groupe II. Le SARS-CoV, initialement classé dans un nouveau groupe IV, est actuellement rattaché au groupe II.

digestif et le tissu nerveux sont les cibles préférentielles des coronavirus. Les différents coronavirus sont le plus souvent restreints dans leur spectre d'hôtes mais des passages inter-espèces peuvent survenir. Chez l'homme, deux sérotypes de coronavirus humain (HCoV), le HCoV-OC43 et le HCoV-229E sont décrits depuis les années soixante comme agents étiologiques responsables d'environ 10 à 30 % des infections respiratoires hautes telles que les rhinites ou les sinusites. L'intérêt porté au genre *Coronavirus* a été largement exacerbé en 2003 avec la découverte du coronavirus humain impliqué dans le syndrome respiratoire aigu sévère

(SARS-CoV) qui a brutalement émergé en 2002. Ce regain d'intérêt pour les coronavirus a permis la caractérisation de nouveaux coronavirus humains en 2003 avec le HCoV-NL63, puis en 2005 avec le HCoV-NH et le HCoV-HKU1.

2.2.1. Les coronavirus humains NL63 (HCoV-NL63) et New Haven (HCoV-NH)

En 2003, le HCoV-NL63 fut découvert simultanément par deux équipes hollandaises indépendantes [17, 56]. Des approches de biologie moléculaire ont permis la description de ce virus dans les sécrétions respiratoires d'enfants et d'adultes immunodéprimés souffrant d'infection respiratoire. La technique utilisée, dénommée VIDISCA (*viral discovery cDNA AFLP*), est une approche élégante et universelle pour la caractérisation de nouvelles séquences virales dans des prélèvements biologiques. Dans cette technique, les prélèvements sont préalablement filtrés puis centrifugés pour concentrer les éventuelles particules virales. Les acides nucléiques extraits sont alors soumis à une restriction enzymatique, puis des adaptateurs oligonucléotidiques sont liés à ces produits de digestion et vont servir d'amorces pour une amplification par PCR. La séquence des produits d'amplification peut ensuite être aisément obtenue et comparée avec les banques de données.

Après la découverte en Hollande du virus HCoV-NL63, celui-ci fut isolé un peu partout dans le monde [3, 52, 57]. Une équipe américaine identifia également grâce à des sondes spécifiques de régions conservées un autre nouveau coronavirus humain le HCoV de New Haven (HCoV-NH) [16], ce virus s'avéra être un variant très proche du HCoV-NL63. Les virus HCoV-NL63 et HCoV-NH sont phylogénétiquement très proches du virus HCoV-229E et appartiennent au groupe 1 du genre *Coronavirus*. Ces « nouveaux » coronavirus donnent toutefois un tableau clinique d'infection respiratoire plus sévère, et sont associés à une hospitalisation plus fréquente que les coronavirus antérieurement connus [29]. Chez l'enfant, l'incidence des infections par le virus NL63 est comprise, selon les études, entre 2 et 10 % ; elle est donc plus élevée que celle des coronavirus « historiques » HCoV-OC43 et HCoV-229E. Le virus a également été retrouvé chez des patients plus âgés ou des patients immunodéprimés avec parfois des formes sévères [29, 57].

Les manifestations cliniques associées à l'infection par le HCoV-NL63 vont de la simple fièvre, toux et rhinite à la laryngotrachéite sévère, la bronchiolite ou la pneumonie. Le HCoV-NL63 paraît particulièrement impliqué dans les laryngotrachéites sévères (croup) [58]. D'autre part, comme pour la plupart des coronavirus, le portage du virus peut être très prolongé même après la disparition des symptômes. Un lien possible entre la présence du HCoV-NL63 et la maladie de Kawasaki fut également proposé mais non confirmé voire controversé [29, 57].

Le HCoV-NL63 ne peut pas être considéré comme un virus émergent, mais certains points méritent toutefois notre attention. De nombreuses souches apparentées circulent dans le monde dont certaines sont le fruit d'événements de recombinaisons. De plus, si le virus HCoV-NL63 est plus proche des coronavirus du groupe 1 (HCoV-229E) que des coronavirus du groupe 2 (HCoV-OC43, HCoV-HKU1) ou du SARS-CoV, il partage notamment avec le SARS-CoV le même récepteur cellulaire ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*) pour son entrée dans la cellule hôte. Ainsi l'émer-

gence d'une souche recombinante, entre le HCoV-NL63 et le SARS-CoV ou encore d'autres coronavirus animaux, est théoriquement possible [57].

2.2.2. Le coronavirus humain HKU1 (HCoV-HKU1)

Le coronavirus humain HKU1 a été identifié en 2005 à Hong Kong grâce à une technique moléculaire utilisant des sondes moléculaires dégénérées initialement dédiées à la recherche du SARS-CoV [63]. Ce virus fut identifié chez une personne âgée de retour de Chine puis chez des enfants présentant une infection respiratoire basse. Ce virus dénommé HCoV-HKU1 appartient au groupe II des coronavirus mais est bien différent du HCoV-OC43. Le virus n'est à ce jour caractérisé que par son génome car il n'a pu être cultivé. Le spectre des manifestations cliniques imputables au HCoV-HKU1 semble peu différent de celui observé pour HCoV-NL63 avec des infections respiratoires basses et hautes qui sont souvent associées à des manifestations digestives [47]. Dans une étude réalisée en France, la prévalence de ce virus était de 4,4 % [51], mais l'évaluation de l'incidence réelle de ce virus nécessite de plus amples études.

À l'exception du HCoV-HKU1, les coronavirus peuvent être obtenus en culture mais leur détection est plus classiquement réalisée par RT-PCR. Des kits de détection moléculaires devraient rapidement être développés.

2.3. Le bocavirus humain (HBoV)

Les virus appartenant à la famille des *Parvoviridae* sont de petits (20 à 30 nm) virus nus à ADN qui infectent de nombreuses espèces d'oiseaux et de mammifères mais également des arthropodes. Ces virus se répliquent dans des cellules en cours de division, ils ont notamment un tropisme pour les cellules du tractus respiratoire et digestif, pour les cellules hématopoïétiques, ainsi que pour le placenta et le fœtus. A ce jour, le seul représentant pathogène pour l'homme était le parvovirus B19, agent étiologique du mégalérythème épidémique.

Depuis 2005, un nouveau parvovirus probablement pathogène pour l'homme, le bocavirus humain (HBoV) a été identifié en Suède [2]. La caractérisation du HBoV résulte de l'utilisation d'une technique de criblage moléculaire, appelée DNase-SISPA (*DNase sequence-independent single primer amplification*), réalisée sur des aspirations nasopharyngées issues de patients présentant une infection respiratoire. Ces prélèvements ont été traités sous forme de pools pour un enrichissement en particules virales et une élimination des acides nucléiques non viraux par ultracentrifugation, ultrafiltration et traitement à la DNase I. Une réaction d'amplification utilisant des amorces universelles de séquence aléatoire a été réalisée sur les acides nucléiques extraits ; les produits d'amplification obtenus ont été clonés et séquencés. Des séquences homologues à celles de virus connus ont été identifiées. Il s'agissait du parvovirus bovin (BPV) et du virus minute canin (MVC), deux virus appartenant à la famille des *Parvoviridae*, à la sous-famille des *Parvovirinae* et au genre *Bocavirus* (bovine/canine). Le nom de bocavirus humain (HBoV) a donc été proposé pour ce virus nouvellement identifié.

Depuis, le HBoV a été détecté, dans des proportions allant de 1 à 20 %, chez des patients présentant une infection respiratoire, souvent en association avec d'autres pathogènes

respiratoires [3, 4, 20, 31]. Des taux de co-infection parfois supérieurs à 50% ont été rapportés dans les différentes études. Ce taux très élevé de co-infection permet bien sûr de s'interroger sur la responsabilité réelle de ce virus dans les affections respiratoires aiguës. Si l'importance relative du HBoV et son spectre clinique ne sont pas encore clairement établis, certaines évidences commencent à s'imposer. Le HBoV est rencontré fréquemment chez les enfants de moins de 5 ans présentant une infection respiratoire aiguë, alors que son isolement est rare ou absent chez des enfants non symptomatiques [31]. Le virus peut être détecté toute l'année mais l'incidence maximale des infections à HBoV est observée pendant l'hiver et le début du printemps. Le mode de transmission n'est pas établi, mais il s'agit vraisemblablement d'une transmission par voie aérienne et des cas d'infections nosocomiales ont été signalés. L'âge médian des enfants infectés est inférieur à 3 ans. De rares cas ont été rapportés chez l'adulte, notamment chez des sujets immunodéprimés. Les tableaux cliniques associés à l'infection à HBoV sont d'intensité variable, allant de l'atteinte respiratoire mineure à la bronchiolite sévère ou la pneumopathie. Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont une toux, quasi constante, de la fièvre et une rhinorrhée avec parfois dyspnée et sifflements. Ces signes respiratoires peuvent être accompagnés de diarrhées ou de rashes [21]. De plus, de très récentes études suggèrent également l'implication du HBoV dans les gastroentérites des jeunes enfants avec une proportion significative de détection du HBoV dans les selles [59]. Il est intéressant de noter que dans les selles également, HBoV est fréquemment détecté en association avec d'autres pathogènes du tractus digestif.

Le diagnostic d'une infection à HBoV repose sur la détection de l'ADN viral par PCR. Il n'existe pas à l'heure actuelle de système connu de culture cellulaire permettant la multiplication du virus *in vitro* [18].

2.4. Les nouveaux polyomavirus KI et WU

Deux équipes indépendantes ont identifié en Suède [1] et conjointement aux Etats-Unis et en Australie [23], deux nouveaux virus distincts dans des sécrétions respiratoires. Ces virus ont été appelés respectivement le KI (Karolinska Institute) virus (KIV) et le WU (Washington University) virus (WUV). Les techniques utilisées, similaires à celles ayant permis l'identification du HBoV, ont mis en évidence des séquences virales proches des deux *Polyomavirus* humains connus à ce jour ; le BK virus (BKV) et le JC virus (JCV). Ces deux nouveaux *Polyomavirus* sont donc respectivement le troisième (KIV) et le quatrième (WUV) représentants de la famille des *Polyomaviridae* capables d'infecter l'homme. Ces nouveaux virus ont été détectés dans des sécrétions respiratoires avec des prévalences de l'ordre de 1 à 2%. Lors de ces études, l'analyse d'échantillons de sang et d'urine n'a pas permis de mettre en évidence de séquences virales de WUV ou de KIV dans ces liquides biologiques, suggérant une biologie différente de celle des *Polyomavirus* humains JCV et BKV. Bien que peu de virus de la famille des *Polyomaviridae* soient impliqués dans des manifestations respiratoires, nombreux sont ceux – comme cela a été observé pour JCV et BKV – qui peuvent transiter par le tractus respiratoire. La pathogénicité respiratoire de ces nouveaux *Polyomavirus* reste donc encore à démontrer. Par ailleurs, considérant le

caractère persistant et le potentiel oncogène des polyomavirus, il paraît légitime de s'intéresser de près à ces virus, notamment dans des pathologies tumorales ou dans les infections chez l'immunodéprimé.

2.5. Autres virus récemment identifiés

Le rôle des géotypes de rhinovirus récemment identifiés tels le HRV-QPM [38] ou le HRV-C [34] reste à déterminer. Signalons enfin que d'autres virus d'identification très récente, comme les anellovirus (TTV like virus) [39] ou les mimivirus [33], sont également suspectés de jouer un rôle dans des pathologies respiratoires.

3. Infections respiratoires dues à des virus d'introduction récente chez l'homme

3.1. Virus Hendra et Nipah

3.1.1. Virus Hendra

Un nouveau virus appartenant à la famille des *Paramyxoviridae* a été identifié à Hendra, dans les faubourgs de Brisbane en Australie en septembre 1994, au cours d'une épidémie survenue chez des chevaux. L'épidémie s'est déclarée après l'introduction d'un jument malade dans une écurie hébergeant 23 chevaux. La jument est morte 2 jours plus tard, 19 autres chevaux sont tombés malades et 12 en sont morts avec une atteinte respiratoire sévère : pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire. Un entraîneur et un garçon d'écurie qui s'étaient occupés de la jument malade ont présenté un syndrome grippal une semaine plus tard et l'entraîneur est décédé de problèmes respiratoires et rénaux [43].

Rétrospectivement, le virus a été identifié comme ayant causé la mort de deux chevaux et de leur propriétaire en août 1994 à MacKay, à 1 000 km au nord de Brisbane. Ce patient a développé une méningite et est décédé 14 mois plus tard d'une atteinte neurologique avec présence du virus dans l'encéphale.

Toujours en Australie, le virus a été retrouvé en janvier 1999, et octobre 2004 en étant responsable dans chaque cas de la mort d'un cheval. Un vétérinaire ayant autopsié un cheval a développé la maladie mais a évolué vers la guérison. Les études sur la faune de la région ont démontré que ce sont des chauves-souris frugivores de l'espèce *Pteropus* qui constituent le réservoir du virus [24].

3.1.2. Virus Nipah

Le virus Nipah, génétiquement proche du virus Hendra, a été identifié en 1999 en Malaisie. Entre septembre 1998 et avril 1999, 265 personnes ont été touchées et 125 (47%) sont décédées. Une épidémie a été identifiée également à Singapour en mars 1999 avec 11 cas et un décès [8].

D'autres épidémies ont été identifiées en Inde (janvier-février 2001) et au Bangladesh (avril-mai 2001, janvier 2003, janvier-février 2004, février-avril 2004, janvier 2005), avec au total 201 cas recensés et 114 décès (57%).

Le tableau clinique se présente comme un syndrome pseudo-grippal avec une forte fièvre. Des signes respiratoires

peuvent être présents en phase précoce de la maladie, mais les complications sont essentiellement neurologiques avec une encéphalite pouvant aboutir à un coma.

Les sujets contaminés avaient été en contact étroit avec des porcs. Ces derniers lorsqu'ils sont infectés présentent une atteinte respiratoire et neurologique. Le réservoir de virus est également représenté par des chauves-souris frugivores de l'espèce *Pteropus* [66].

Ces deux virus définissent actuellement le genre *Henipavirus* dans la famille des *Paramyxoviridae*. L'émergence de ces virus chez l'homme paraît résulter de modifications environnementales (déforestation, empiètement de l'habitat humain...) aboutissant à une augmentation des contacts entre l'homme et les chauves-souris par l'intermédiaire des animaux domestiques tels que le cheval (*Hendravirus*) ou le porc (*Nipahvirus*).

3.2. Syndrome pulmonaire dû aux hantavirus

Le syndrome pulmonaire à hantavirus (*Hantavirus pulmonary syndrome*, HPS) a été individualisé en 1993 aux Etats-Unis, dans la région des « *Fours Corners* » située à la jonction des états de l'Arizona, du Colorado, du Nouveau-Mexique et de l'Utah. La maladie a d'abord touché des populations d'Indiens Navajos habitant cette région. Les patients atteints ont présenté un syndrome grippal évoluant vers des signes respiratoires sévères entraînant un décès dans environ 40% des cas [25].

Un virus a pu être isolé dans des échantillons prélevés chez ces patients. Il s'agissait d'un virus apparenté aux virus Hantaan [9, 25].

Les virus Hantaan étaient jusqu'alors connus comme les agents responsables de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR) en Asie et en Europe. Les virus du genre *Hantavirus* sont des virus à ARN, enveloppés, appartenant à la famille des *Bunyaviridae*. Le hantavirus associé au HPS

a d'abord été baptisé *four corners virus* puis, rapidement, lui a été attribué le nom de *sin nombre virus* (virus sans nom), afin que le nom d'une région très touristique des Etats-Unis ne soit pas associé à un virus mortel. Ce virus était le premier représentant identifié parmi les nombreux hantavirus du Nouveau Monde.

Il a été rapidement mis en évidence que le virus infectait des souris sylvestres et qu'il était transmis sous forme d'aérosols à partir de leurs excréta. L'année 1993 avait été marquée par une pullulation de ces souris en raison d'une pluviosité accrue liée au phénomène El Niño. La survenue d'un hiver rigoureux ayant poussé les souris à pénétrer dans les habitations avait favorisé le contact de la population avec les souris et leurs excréta, entraînant un nombre important de cas : 42 cas reconnus dans 12 états des Etats-Unis entre mai et octobre 1993 [10].

La maladie a continué à sévir depuis cette date. A ce jour, près de 500 cas ont été recensés aux Etats-Unis, avec un taux global de mortalité de 35%. Différents hantavirus infectant diverses espèces de souris sylvestres peuvent être responsables de cette maladie. Des cas de HPS ont été recensés sur tout le territoire américain, du Canada jusqu'en Argentine et au Chili [36] (*tableau II*).

La maladie se manifeste par un syndrome pseudo-grippal associant principalement fièvre, céphalées, myalgies, toux et troubles digestifs. L'atteinte respiratoire se manifeste par des râles crépitants à l'auscultation et, sur le plan radiographique, par des infiltrats interstitiels et alvéolaires et un épanchement pleural. Le traitement fait essentiellement appel à l'assistance respiratoire nécessitant une hospitalisation en soins intensifs.

Le diagnostic spécifique repose essentiellement sur la mise en évidence d'ARN viral par RT-PCR et sur le sérodiagnostic par la mise en évidence d'IgM et IgG spécifiques.

Dans les pays concernés, les campagnes de prévention font appel à l'information de la population sur les risques liés à la présence des souris porteuses d'hantavirus et sur les mesures à prendre pour éviter au maximum le contact avec ces souris et leurs déjections.

3.3 Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)

Le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) ou SARS (*severe acute respiratory syndrome*) est, comme son nom l'indique, une maladie sévère des voies respiratoires due à un virus jusqu'alors inconnu et qui s'est propagé de manière épidémique au cours du premier semestre 2003 avec plus de 8000 personnes atteintes dans 27 pays et près de 800 décès (*tableau III*). Grâce à une mobilisation internationale sans précédent, l'agent causal, jusqu'alors totalement inconnu, a pu être identifié en un temps record et les mesures d'isolement et de quarantaine prises suite à l'alerte déclenchée par l'OMS le 12 mars 2003 ont permis d'endiguer l'épidémie.

3.3.1. Chronologie de l'épidémie

Les premiers cas de SRAS sont apparus en Chine dans la province de Guandong en novembre 2002. Un premier rapport officiel parvenu à l'OMS le 11 février 2003 faisait état d'une flambée de pneumonie atypique ayant affecté 305 personnes et entraîné 5 décès dans cette province. Ce document signalait par ailleurs que 30% des personnes atteintes étaient du personnel soignant.

La maladie a été ensuite identifiée à Hong Kong ou elle a

Tableau II – Hantavirus du Nouveau Monde responsables du HPS.

Virus	Hôte	Localisation
Sin nombre	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Centre et Ouest Etats-Unis et Canada
Monongahela	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Est des Etats-Unis et Canada
New York	<i>Peromyscus leucopus</i>	Est des Etats-Unis
Bayou	<i>Oryzomys palustris</i>	Sud-Est des Etats-Unis
Black creek canal	<i>Sigmondon hispidus</i>	Floride
Andes	<i>Oligoryzomys longicaudatum</i>	Argentine, Chili
Laguna negra	<i>Calomys laudra</i>	Paraguay, Bolivie
Bermejo	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	Argentine
Juquitiba	?	Brésil
Choclo	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	Panama

été « exportée » par un médecin contaminé au contact de patients dans la province de Guandong. Ce médecin avait résidé au 9^e étage d'un grand hôtel et, en quelques jours, des personnes ayant séjourné à cet étage furent contaminées [35]. La maladie se répandit ensuite rapidement par l'intermédiaire des transports aériens. Les principales zones de flambée secondaire ont été Hong Kong, Hanoï, Singapour et Toronto, avec une augmentation rapide du nombre de cas, en particulier chez les professionnels de santé et leurs proches. Dans ces zones, le SRAS a d'abord pris racine en milieu hospitalier où le personnel ignorant encore tout de cette nouvelle maladie s'est trouvé exposé sans aucune protection. Des transmissions secondaires en dehors du milieu de la santé ont été ensuite observées dans ces zones [12].

Au 15 mars, plus de 150 cas avaient été notifiés à l'OMS. Les recommandations émises par l'OMS concernant les voyages et les mesures à prendre pour endiguer la propagation de l'épidémie (détection rapide des cas, isolement, port de masques...) ont permis de stopper rapidement la transmission du virus [45]. Le 5 juillet 2003 la chaîne de transmission d'homme à homme paraissait interrompue et l'OMS considérait que l'épidémie était endiguée.

Depuis, deux chercheurs ont été contaminés en laboratoire, l'un à Singapour en septembre 2003, l'autre à Taiwan en décembre 2003. Quatre autres cas sont survenus dans la province de Guangdong en décembre 2003 et janvier 2004 mais ces cas sont restés isolés, sans propagation épidémique.

En France, plus de 400 cas suspects ont été enregistrés mais seuls, 7 cas étaient des cas probables ou avérés de SRAS et un patient est décédé. Pour 5 de ces cas, la source de contamination était l'épidémie survenue dans l'hôpital français de Hanoï et les 2 autres patients étaient en provenance de Nankin, en Chine.

3.3.2. Le virus

Dès le 17 mars 2003, l'OMS avait mis en place un réseau de 11 laboratoires (dont l'Institut Pasteur en France) afin d'identifier l'agent responsable de cette maladie et de mettre au point un test diagnostique.

Plusieurs laboratoires annonçaient dès le 27 mars avoir identifié un nouveau coronavirus comme agent du SRAS, ce qui était confirmé par le réseau de laboratoires de l'OMS le 16 avril. Ce nouveau coronavirus a été dénommé SARS-CoV [13, 32, 41]. Ce virus génétiquement différent des coronavirus connus à ce jour, avait été initialement classé dans un nouveau groupe IV mais il est actuellement considéré comme appartenant au groupe II (*figure 2*).

Un réservoir animal du SARS-CoV a été activement recherché. Le virus a été retrouvé chez la civette, un animal vendu et consommé en Chine et il semble que l'épidémie humaine ait cet animal pour origine. Il n'est cependant pas certain que cet animal soit le réservoir de virus car il pourrait aussi n'en être qu'un hôte accidentel et des chauves-souris pourraient représenter le réservoir de virus [48, 62, 64].

Des études expérimentales ont montré que le virus pouvait conserver son pouvoir pathogène pendant environ 48 heures dans le milieu extérieur, sur des surfaces sèches à température ambiante. Cette survie est d'au moins 24 heures dans les urines et 48 heures dans les selles.

3.3.3. Épidémiologie

Le SARS-CoV est essentiellement propagé par l'intermédiaire des gouttelettes de sécrétions respiratoires favorisées par la toux qui se produit au cours de la maladie. La transmission par voie fécale paraît possible mais moins fréquente.

Les modélisations épidémiologiques indiquent que le SRAS ne présente qu'une contagiosité modérée, le nombre de cas secondaires par cas index s'échelonnant entre 2,2 et 3,3, ce qui est très inférieur à ce qui s'observe dans la plupart des autres maladies à transmission respiratoire, la grippe par exemple. Il semble de plus que la majorité des individus infectés ne soient pas transmetteurs de la maladie [12]. A Singapour, par exemple, aucune transmission de la maladie n'a été mise en évidence à partir de 81 % des cas probables de SRAS. En revanche, certains individus, qualifiés de « super contaminateurs », ont été à l'origine de nombreux cas secondaires. A coté de cet effet de super contamination, certains types de contact présentent un grand risque de transmission, il s'agit en particulier de contacts rapprochés non protégés lors des soins. Les contacts avec les sécrétions respiratoires lors de manœuvres d'intubation par exemple ont été identifiés comme un risque majeur de contamination. Les précautions d'hygiène hospitalière sont donc très importantes pour limiter le risque de transmission en milieu hospitalier.

L'importance de l'inoculum viral joue probablement un rôle majeur dans la contamination. Les individus contaminants sont donc les sujets malades, dans la deuxième quinzaine de la maladie car c'est à ce moment là que la charge virale culmine dans les sécrétions respiratoires.

L'épidémie de SRAS est donc liée à des conditions particulières. Il faut qu'il y ait des individus malades excréant une quantité importante de virus et l'existence d'une communauté fermée (milieu hospitalier principalement mais aussi militaires, groupes de voyageurs...) où les interactions entre personnes favorisent la transmission.

La mise en œuvre de mesures permettant l'isolement des patients dès les premiers symptômes est donc essentielle pour limiter la propagation de la maladie.

3.3.4. Aspects cliniques

La durée d'incubation est de 4 à 7 jours (extrêmes : 2-10 jours). La maladie se manifeste au départ par un accès fébrile (> 38 °C) qui peut être élevé et associé à des frissons,

Tableau III – Cas recensés de SRAS et décès associés.

Pays	Nombre de cas	Nombre (%) de décès
Chine (sans Hong Kong)	5 327	349 (7 %)
Hong Kong	1 755	299 (17 %)
Taiwan	346	37 (11 %)
Singapour	238	33 (14 %)
Vietnam	63	5 (8 %)
Canada	251	43 (17 %)
Etats-Unis	27	0 (0 %)
France	7	1 (14 %)
Monde (27 pays)	8 096	774 (9,6 %)

des céphalées, des myalgies. Les signes respiratoires sont inconstants et modérés au début de la maladie. Les manifestations digestives (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) sont peu fréquentes. Après 3 à 7 jours, s'installe l'atteinte des voies respiratoires inférieures se manifestant essentiellement par une dyspnée et/ou une toux qui peuvent s'accompagner d'une hypoxémie. L'atteinte respiratoire est suffisamment grave pour justifier le recours à l'intubation et la ventilation assistée dans 10 à 20% des cas. Les anomalies radiologiques apparaissent souvent pendant la phase d'état et se traduisent par des infiltrations focales précoces évoluant vers des infiltrations interstitielles diffuses, bilatérales, avec de classiques aspects en verre dépoli [6].

Sur le plan biologique, on observe souvent une leucopénie. Une thrombocytopénie est assez fréquente à l'acmé de la pathologie respiratoire. Une augmentation des transaminases (2 à 6 fois la limite normale supérieure) peut s'observer au début de la maladie. La fonction rénale reste normale chez la plupart des malades.

L'évolution vers le décès est variable selon les études, elle est globalement d'environ 10%. Certaines co-morbidités (diabète, pathologies respiratoires ou cardio-vasculaires chroniques) augmentent le risque de mortalité. L'âge est aussi un facteur important: la mortalité chez les sujets de plus de 60 ans atteignant près de 50% dans certaines séries alors qu'il ne semble pas que des décès par SRAS soient survenus chez des enfants de moins de 8 ans.

3.3.5. Diagnostic

Le diagnostic de certitude du SRAS repose sur la mise en évidence du virus. Le virus est recherché essentiellement dans les sécrétions nasopharyngées. Chez les malades intubés, il peut être recherché dans les aspirations endotrachéales. Le virus peut être recherché également dans le sang, les selles ou les urines. La détection du virus se fait par RT-PCR. La charge virale est habituellement faible au début de la maladie, elle augmente ensuite pour devenir maximale vers le 12-14^e jour d'évolution. En cas de suspicion, une première recherche négative ne doit pas faire écarter le diagnostic, mais les examens doivent être répétés.

Le diagnostic de SRAS peut également être confirmé par le sérodiagnostic. La détection d'anticorps anti-SARS-CoV par ELISA est habituellement positive 3 semaines après le début de la maladie. La recherche d'IgM spécifiques par immunofluorescence peut se positiver vers le 10^e jour après le début de la maladie.

3.3.6. Traitement

Le traitement est symptomatique. L'oxygénothérapie est à envisager en fonction de la désaturation, les dispositifs créant des aérosols devant être prohibés en raison du risque majeur de dissémination. La corticothérapie est envisagée en fonction du risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Un traitement antibiotique est généralement administré devant l'impossibilité d'exclure d'emblée une pneumopathie bactérienne. Les mesures d'isolement font partie intégrante du traitement.

3.4. La grippe H5N1

3.4.1. Les virus de la grippe

La grippe est une maladie banale sévissant chaque année sous forme épidémique: la grippe saisonnière. Elle est due aux virus Influenza de type A ou de type B. C'est le virus de type A qui est responsable de la majorité des épidémies de grippe saisonnière, le virus de la grippe B sévissant plutôt sous forme de cas sporadiques ou d'épidémies d'extension plus limitée.

Les virus influenza A ne sont pas strictement humains. En fait, ce sont les oiseaux sauvages qui représentent le réservoir de virus, ces virus pouvant par ailleurs infecter certaines espèces animales: oiseaux domestiques, chevaux, porcs, etc.

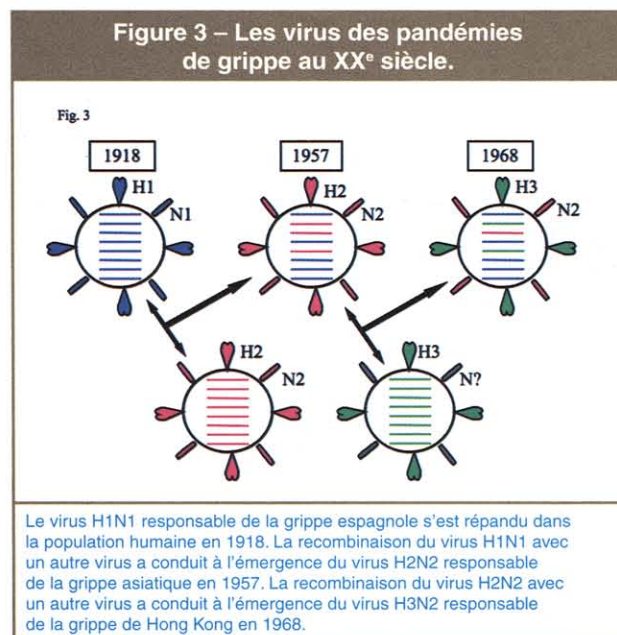
En fonction de leurs antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase), on distingue différents sous-types de virus de grippe A. Dans le réservoir aviaire, il existe 16 sous-types d'hémagglutinine (H1 à H16) et 9 sous-types de neuraminidase (N1 à N9). Un nombre limité de sous-types du virus influenza A peuvent infecter l'homme, les virus responsables d'épidémies de grippe saisonnière sont les sous-types H1N1 et H3N2.

3.4.2. Epidémies et pandémies de grippe A

Les épidémies de grippe A surviennent chaque année pendant la période hivernale, entre novembre et avril dans l'hémisphère Nord, entre mai et octobre dans l'hémisphère Sud, touchant 5 à 20% de la population. Dans les régions tropicales, la grippe sévit sur un mode sporadique tout au long de l'année avec un pic saisonnier pouvant être observé à la saison humide. Cette résurgence périodique de la grippe A résulte de son instabilité génétique se traduisant par une variabilité de ses antigènes de surface. Il en résulte qu'après quelques années, le virus n'est plus reconnu par les anticorps issus d'une infection antérieure et il est donc possible d'être infecté par plusieurs variants du virus de la grippe A au cours de sa vie.

A côté de l'émergence continue de nouveaux variants résultant de la dérive antigénique du virus, peut survenir l'émergence d'un nouveau sous-type de virus Influenza A dans la population humaine. L'apparition de ce nouveau sous-type, contre lequel la population humaine n'a pas

Figure 3 – Les virus des pandémies de grippe au XX^e siècle.



d'immunité, est à l'origine des pandémies de grippe A qui vont affecter toute la population mondiale.

Trois pandémies de grippe sont survenues au cours du XX^e siècle.

La pandémie de « grippe espagnole » dans les années 1918-1919 a profondément marqué les esprits en raison de son caractère meurtrier, 20 à 50 millions de décès lui étant imputés. Cette pandémie a résulté de l'introduction du virus H1N1 dans la population humaine. On sait maintenant que ce virus H1N1 était d'origine aviaire [49].

La pandémie de « grippe asiatique » survenue en 1957 résultait de la recombinaison du virus H1N1 avec un virus aviaire de type H2N2. Le virus recombinant de type H2N2 ayant hérité des gènes H2 de l'hémagglutinine et N2 de la neuraminidase (figure 3). La mortalité associée à cette pandémie est estimée à environ 4 millions de décès.

La pandémie de « grippe de Hong Kong » est survenue en 1968. Elle était due à l'apparition d'un virus recombinant entre le virus H2N2 et un autre virus d'origine aviaire portant une hémagglutinine de type H3, le virus recombinant étant de sous-type H3N2 (figure 3). On estime que cette pandémie a été responsable d'environ 2 millions de décès.

À la suite des pandémies, le virus Influenza A persiste dans la population pour donner les épidémies de grippe saisonnière. Le virus H2N2 a été remplacé par le virus H3N2 à partir de 1968, le virus H1N1 est toujours présent dans la population.

Sur le plan clinique, les formes pandémiques sont en règle générale plus sévères que les formes saisonnières, avec une fréquence plus élevée de formes malignes associées à une mortalité élevée. L'épidémie de grippe espagnole en est l'exemple le plus frappant.

3.4.3. De la grippe aviaire à la grippe humaine

Ce sont les canards sauvages qui constituent le réservoir de virus pour les virus influenza A. Parmi les nombreux virus aviaires, il a été individualisé des souches hautement pathogènes à l'origine d'épizooties meurtrières (peste

aviaire) chez les volailles. Ces souches hypervirulentes sont porteuses d'une hémagglutinine de type H5 ou H7.

Les virus aviaires ne sont habituellement pas transmissibles à l'homme. En effet, l'hémagglutinine des virus aviaires reconnaît comme récepteur l'acide sialique en liaison α 2-3 au galactose, alors que l'hémagglutinine des virus humains reconnaît l'acide sialique en liaison α 2-6. En fait, des récepteurs de type α 2-3 existent chez l'homme mais ils sont localisés essentiellement au niveau des alvéoles pulmonaires, alors que les récepteurs de type α 2-6 sont localisés au niveau des voies respiratoires supérieures [46]. Les virus aviaires peuvent donc dans certaines conditions infecter l'homme au niveau pulmonaire mais, en l'absence de réplication dans les voies respiratoires supérieures, il n'y a pas de transmission interhumaine. Toutefois des mutations survenant sur le gène de l'hémagglutinine peuvent modifier cette affinité et permettre l'adaptation de virus aviaires aux récepteurs de type α 2-6, le virus devenant par là même transmissible d'homme à homme.

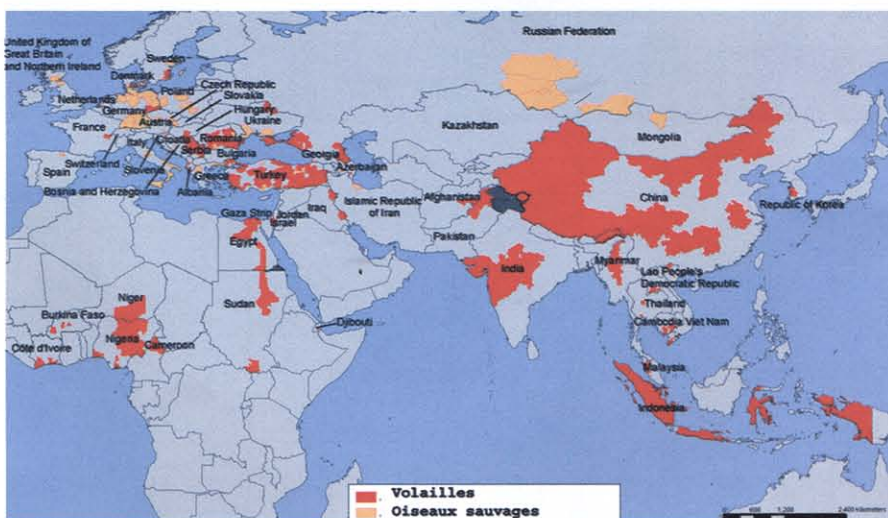
Le génome du virus H1N1 à l'origine de l'épidémie de grippe espagnole a pu être séquencé et les études phylogénétiques ont montré que ce virus était d'origine aviaire et avait muté avant de diffuser dans la population humaine.

3.4.4. La grippe humaine H5N1

3.4.4.1. Chronologie

En 1997, une épizootie de peste aviaire s'est répandue à Hong Kong dans les élevages de poulets. Des cas de transmission à l'homme ont été observés. L'infection a été identifiée chez 18 personnes en contact avec les volailles et 6 sont décédées. Les analyses virologiques initiales réalisées chez le premier patient atteint ont documenté une infection par un virus influenza A de sous-type H5N1, jamais observé chez l'homme auparavant. L'abattage massif des poulets dans la région de Hong Kong a rapidement conduit à l'extinction de l'épizootie et des transmissions à l'homme. Il n'a pas été documenté de transmission interhumaine [42].

Figure 4 – Epizootie de grippe aviaire H5N1.



Situation mondiale au 31 décembre 2006.

Source: Organisation mondiale de la Santé animale (OIE, <http://www.oie.int>).

Des épizooties à virus H5N1 sont réapparues à Hong Kong en 2002-2003, avec comme particularité une forte mortalité pour les oiseaux aquatiques domestiques et sauvages (canards, oies, aigrettes...) jusqu'ici épargnés. Deux cas humains dont un mortel ont été observés.

La peste aviaire à virus H5N1 a commencé à se répandre en Asie du Sud-est à partir du début 2004, touchant rapidement la Chine, la Corée du Sud, le Vietnam, le Laos, le Cambodge, la Thaïlande et l'Indonésie, des cas humains avec une mortalité de l'ordre de 50% étant régulièrement observés dans ces pays. Le virus responsable de l'épizootie asiatique et des cas humains associés, apparu à Hong Kong en 2002, est antigéniquement différent du virus de 1997 [61].

Le virus a pris ensuite la direction de l'Ouest, passant par la Mongolie, la Sibérie, l'Ukraine, la Turquie et en 2006 plusieurs pays d'Europe (dont la France) et d'Afrique ont déclaré des foyers d'infection (figure 4).

En ce qui concerne les cas humains, au 10 septembre 2007, 328 cas humains dont 200 mortels (mortalité globale : 61%) ont été déclarés dans 12 pays (tableau IV). L'Indonésie reste actuellement le pays le plus touché.

3.4.4.2. Aspects cliniques et physiopathologiques

La grippe humaine H5N1 touche surtout les enfants, adolescents et adultes jeunes, avec un âge médian de 14 ans. Les signes initiaux sont similaires à ceux de la grippe saisonnière : fièvre, céphalées, myalgies, rinorrhée, toux. On observe fréquemment des signes digestifs : douleurs abdominales, diarrhées, vomissements. Des atteintes neurologiques sont observées moins fréquemment. La grippe à virus H5N1 se caractérise par son évolution en 5 à 7 jours vers une pneumonie grave avec une défaillance polyviscérale souvent fatale.

Dans la grippe humaine H5N1, on retrouve des charges virales très élevées au niveau pharyngé et le virus est retrouvé également dans le sang et le rectum. Il a été observé une corrélation entre l'évolution fatale et une charge virale élevée avec présence du virus dans le sang. Une réponse inflammatoire intense avec une production à taux élevés de

cytokines et chimiokines joue probablement un rôle central dans la pathogenèse de cette infection virale [11].

3.4.4.3. Similitudes avec la grippe espagnole

L'ARN du virus responsable de la pandémie de grippe espagnole a pu être retrouvé dans du matériel autopsique conservé ainsi que dans le cadavre d'un individu décédé de la grippe espagnole et enterré dans le sol gelé (permafrost) de l'Alaska. Le génome viral a ainsi pu être séquencé et les analyses phylogénétiques ont montré que le virus de 1918 était un virus de type A, sous-type H1N1, beaucoup plus proche des virus de la grippe aviaire que des virus de la grippe humaine. A partir de plasmides exprimant différents fragments du génome viral, un ADN correspondant à la totalité du génome viral a été injecté dans des cellules de lignée d'origine humaine qui ont produit un virus identique à celui de 1918. Il s'agit donc d'une véritable ressuscitation en laboratoire du virus de la grippe espagnole. La virulence de ce virus a pu être étudiée [49]. Des souches H1N1 humaines (Texas et N. Cal) et une souche H1N1 aviaire (duck/Alberta) ont été étudiées en parallèle. Des virus hybrides exprimant des gènes du virus « 1918 » et des gènes de la souche Texas ont été utilisés pour déterminer les gènes responsables de la virulence. Les études ont montré que le virus « 1918 » était létal pour les souris qui présentaient un œdème pulmonaire, une bronchiolite, une alvéolite et une bronchopneumonie. Les taux du virus « 1918 » dans les poumons étaient 39 000 fois plus élevés que ceux de la souche Texas. Le virus « 1918 » était également létal pour les embryons de poulet, ce qui est une caractéristique des souches hautement pathogènes de grippe aviaire. L'étude de la réplication virale dans des cellules pulmonaires humaines a montré que la production du virus « 1918 » était au moins 50 fois plus importante que celle de la souche Texas. Les études réalisées avec les différents virus hybrides ont montré que plusieurs gènes du virus « 1918 », en particulier l'hémagglutinine et la polymérase étaient indispensables à cette grande capacité répliquative et au pouvoir pathogène. Il a d'autre part été mis en évidence que ce virus déclenchait une réaction immunitaire intense, avec des réponses inflammatoires, cytotoxiques et d'apop-

Tableau IV – Grippe H5N1 humaine : nombre de cas et décès par pays au 10/09/2007 (source : OMS).

Pays	2003		2004		2005		2006		2007		Total	
	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès
Azerbaïdjan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	8	5
Cambodge	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	7	7
Chine	1	1	0	0	8	5	13	8	3	2	25	16
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Egypte	0	0	0	0	0	0	18	10	20	5	38	15
Indonésie	0	0	0	0	20	13	55	45	31	27	106	85
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	3	2
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Thaïlande	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	25	17
Turquie	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	7	4	100	46
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	56	34	328	200

tose responsables des lésions pulmonaires létales : œdème massif, nécrose, hémorragies. Cette étude indique que tous les gènes du virus agissent en coopération pour déclencher cette réponse de l'organisme à l'infection [30].

Il apparaît donc de grandes similitudes entre les infections humaines causées par le virus de la grippe espagnole et par le virus H5N1. Il s'agit dans les deux cas de souches hautement pathogènes d'origine aviaire, touchant préférentiellement les individus jeunes, et responsables d'une pneumonie virale souvent fatale. Une réplication intense du virus au niveau pulmonaire entraînant une réponse inflammatoire massive à l'origine des lésions organiques explique de manière identique le pouvoir pathogène des deux virus. En cas d'adaptation à la transmission interhumaine, le virus H5N1 pourrait donc être responsable d'une pandémie comparable par bien des aspects à celle de 1918-1919.

3.4.4.4. Perspectives

A ce jour, des cas de transmission d'homme à homme ont pu être ponctuellement suspectés [50], mais le virus ne fait pas aujourd'hui l'objet d'une transmission interhumaine efficace. Toutefois, l'étude génétique des souches isolées chez l'homme a montré que certaines mutations pouvant favoriser cette transmission s'étaient produites [65]. Le risque d'une pandémie résultant d'une meilleure adaptation du virus à la transmission interhumaine apparaît donc bien réel dans les années à venir. Une inconnue majeure concerne la virulence du virus après adaptation à l'homme. Le virus de la grippe espagnole, directement responsable de 20 à 50 millions de morts, présentait un taux global de mortalité de l'ordre de 2%. L'adaptation du virus H5N1 à l'homme, si elle se produisait, devrait s'accompagner d'une perte de virulence. Une pandémie impliquant un virus responsable d'un taux de mortalité de l'ordre de 60%, comme le virus H5N1 actuel, serait une catastrophe absolument sans précédent dans l'histoire de l'humanité.

L'abattage massif des élevages de volaille et la mobilisation d'un réseau international de laboratoires font partie des moyens mis en œuvre pour prévenir une éventuelle pandémie. Des candidats vaccins contre le virus AH5N1 devraient entrer en phase d'essais cliniques. Des mesures de restriction de la circulation des individus, avec en particulier l'arrêt des transports aériens, le port de masques par la population et l'utilisation de stocks d'antiviraux efficaces (oseltamivir) font partie des mesures envisagées pour ralentir la pandémie pendant la préparation des stocks de vaccins.

4. Conclusion

Il apparaît de plus en plus clairement que de « nouveaux » virus respiratoires circulaient en fait dans la population depuis très longtemps mais que nous étions jusqu'à présent incapables de les identifier. Les progrès dans les techniques moléculaires vont vraisemblablement permettre de résoudre rapidement ce que certains appellent le « virome » humain, c'est-à-dire l'ensemble des virus capables d'infecter l'homme, ce qui ouvre des perspectives particulièrement prometteuses en termes de diagnostics et de prise en charge. Toutefois, l'émergence récente de nouveaux virus pathogènes pour l'homme illustre bien que ce virome humain ne saurait être une notion figée.

Bien qu'appartenant à des familles de virus très différentes, les virus ayant récemment émergé dans la population humaine présentent certaines caractéristiques communes. Ce sont des virus infectant naturellement certaines espèces animales et leur introduction chez l'homme, pouvant faire intervenir un hôte intermédiaire, résulte généralement de modifications environnementales (changements climatiques, déforestation...) ou comportementales (migrations, tourisme, pratiques de soins...). Ces virus, qui ne sont pas adaptés à l'espèce humaine, présentent généralement un pouvoir pathogène majeur pour l'homme avec un taux de mortalité important. Ces virus respiratoires émergents ont le plus souvent une faible capacité de transmission interhumaine ce qui limite heureusement l'extension des épidémies. Malgré cela, certains de ces virus représentent une menace considérable. L'épidémie de SRAS a soulevé une inquiétude justifiée en raison de son extension rapide. Une mobilisation internationale sans précédent et la mise en œuvre de mesures de Santé publique (isolement, port de masques...) ont permis toutefois une régression rapide des contaminations et un arrêt de la propagation du virus. Une résurgence de la maladie est toujours possible, mais un déclenchement rapide des mesures de prévention devrait en atténuer considérablement les conséquences. Le virus H5N1 représente actuellement une menace majeure pour l'humanité en raison de son grand pouvoir pathogène et du risque réel d'adaptation rapide à la transmission interhumaine. L'hypothèse d'une pandémie meurtrière est sérieusement envisagée par les autorités sanitaires des différents pays qui mettent en place des plans de lutte visant à limiter l'impact d'une telle pandémie si elle venait à se déclarer.

Références

- [1] Allander T., Andreasson K., Gupta S., Bjerkner A., Bogdanovic G., Persson M.A.A., Dalianis T., Ramqvist T., Andersson B., Identification of a third polyomavirus, *J. Virol.* 81 (2007) 4130-4136.
- [2] Allander T., Tammi M.T., Eriksson M., Bjerkner A., Tiveljung-Lindell A., Anderson B., Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102 (2005) 12891-12896.
- [3] Arden K.E., Mcerlaen P., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackey I.M., Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses and bocavirus during acute respiratory tract infections, *J. Med. Virol.* 78 (2006) 1232-1240.
- [4] Bastien N., Brandt K., Dust K., Ward D., Li Y., Human bocavirus infection, Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 12 (2006) 848-850.
- [5] Boivin G., Mackay I., Sloots P., Madhi S., Freymuth F., Wolf D., Shemer-Avni Y., Ludewick H., Gray G. C., Leblanc E., Global genetic diversity of human metapneumovirus fusion gene, *Emerg. Infect. Dis.* 10 (2004) 1154-1157.
- [6] Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A., Rachlis A.R., Rose D.B., Dwosh H.A., Walmsley S.L., Mazzulli T., Avendano M., Derkach P., Ephtimos I.E., Kitai I., Mederski B.D., Shadowitz S.B., Gold W.L., Hawryluck L.A., Rea E., Chenkin J.S., Cescom D.W., Poutanen S.M., Detsky A.S., Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area, *JAMA* 289 (2003) 2801-2809.
- [7] Bouscambert-Duchamps M., Lina B., Trompette A., Moret H., Motte J., Andreoletti L., Detection of human metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis, *J. Clin. Microbiol.* 43 (2005) 1411-1414.

- [8] Centers for disease control and prevention (CDC), Update: outbreak of Nipah virus, Malaysia and Singapore, 1999, *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 48 (1999) 335-337.
- [9] Centers for disease control and prevention (CDC), Outbreak of acute illness, Southwestern United States, 1993, *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 42 (1993) 421-424.
- [10] Centers for disease control and prevention (CDC), Update: outbreak of hantavirus infection, Southwestern United States, 1993, *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 42 (1993) 816-820.
- [11] De Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang D.M., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., Qui P.T., Cam B.V., Hado Q., Guan Y., Peiris J.S., Chinh N.T., Hien T.T., Farrar J., Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytopenia, *Nat. Med.* 12 (2006) 1203-1207.
- [12] Donnelly C.A., Ghani A.C., Leung G.M., Hedley A.J., Fraser C., Riley S., Abu-Raddad L.J., Ho L.M., Tach T.Q., Chau P., Chan K.P., Lam T.H., Tse L.Y., Tsang T., Liu S.H., Kong J.H., Lau E.M., Ferguson N.M., Anderson R.M., Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong, *Lancet* 361 (2003) 1761-1766.
- [13] Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., Rabenau H., Panning M., Kolesnikova L., Fouchier R.A., Berger A., Burguère A.M., Cinatl J., Eickmann M., Escriou N., Grywna K., Kramme S., Manuguerra J.C., Müller S., Rickerts V., Stürmer M., Vieth S., Klenk H.D., Osterhaus A.D., Schmitz H., Doerr H.W., Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 1967-1976.
- [14] Ebihara T., Endo R., Kikuta H., Ishiguro N., Yoshioka M., Ma X., Kobayashi K., Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan, *J. Med. Virol.* 70 (2003) 281-283.
- [15] Esper F., Martinello R. A., Boucher D., Weibel C., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S., A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years, *J. Infect. Dis.* 189 (2004) 1388-1396.
- [16] Esper F., Weibel C., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S., Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children, *J. Infect. Dis.* 191 (2005) 492-498.
- [17] Fouchier R.A., Hartwig N.G., Bestebroer T.M., Niemeyer B., De Jong J.C., Simon J.H., Osterhaus A.D., A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 6212-6216.
- [18] Foulongne V., Segondy M., Human bocavirus: a new respiratory pathogen, *Future Virol.* 2 (2007) 173-181.
- [19] Foulongne V., Guyon G., Rodière M., Segondy M., Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 25 (2006) 354-359.
- [20] Foulongne V., Olejnik Y., Elaert S., Perez V., Rodière M., Segondy M., Human bocavirus in French children, *Emerg. Infect. Dis.* 12 (8) (2006) 1251-1253.
- [21] Foulongne V., Segondy M., Le bocavirus humain (HBoV) : un nouveau pathogène respiratoire ?, *Rev. Fr. Lab.* 386 (2006) 37-39.
- [22] Freymuth F., Vabret A., Legrand L., Etteradossi N., Lafay-Delaire F., Brouard J., Guillois B., Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis, *Pediatr. Infect. Dis.* 22 (2003) 92-94.
- [23] Gaynor A.M., Nissen M.D., Whitley D.M., Mackay I.M., Lambert S.B., Wu G., Brennan D.C., Storch G.A., Sloots T.P., Wang D., Identification of a novel Polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections, *PLoS Path.* 3 (2007) e64.
- [24] Halpin K., Young P.L., Field H.E., Mackenzie J.S., Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus, *J. Gen. Virol.* 81 (2000) 1927-1932.
- [25] Hughes J.M., Peters C.J., Cohen M.L., Mahy B.W., Hantavirus pulmonary syndrome: an emerging infectious disease, *Science* 262 (1993) 850-851.
- [26] Jartti T., Van Den Hoogen B.G., Garofalo R.P., Osterhaus A.D., Ruuskanen O., Metapneumovirus and acute wheezing in children, *Lancet* 360 (2002) 1393-1394.
- [27] Juven T., Mertsola J., Waris M., Leimonen M., Meurman O., Roivanen M., Eskola J., Saikku P., Ruuskanen O., Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19 (2000) 293-298.
- [28] Kahn J.S., Epidemiology of human metapneumovirus, *Clin. Microbiol. Rev.* 19 (2006) 546-57.
- [29] Kahn J.S., The widening scope of coronaviruses, *Curr. Opin. Pediatr.* 18 (2006) 42-47.
- [30] Kash J.C., Tumpey T.M., Proll S.C., Carter V., Perwitasari O., Thomas M.J., Basler C.F., Palese P., Tautenberger J.K., Garcia-Sastre A., Swayne D.E., Katze M.G., Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus, *Nature* 443 (2006) 578-581.
- [31] Kesebir D., Vasquez M., Weibel C., Shapiro E.D., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S., Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus, *J. Infect. Dis.* 194 (2006) 1276-1282.
- [32] Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., Zaki S.R., Peret T., Emery S., Tong S., Urbani C., Comer J.A., Lim W., Rollin P.E., Dowell S.F., Ling A.E., Humphrey C.D., Shieh W.J., Guarner J., Paddock C.D., Rota P., Fields B., DeRisi J., Yang J.Y., Cox N., Hughes J.M., LeDuc J.W., Bellini W.J., Anderson L.J., A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 1953-1966.
- [33] La Scola B., Marrie T.J., Auffray J.P., Raoult D., Mimivirus in pneumonia patients, *Emerg. Infect. Dis.* 11 (2005) 449-452.
- [34] Lau S.K., Yip C.C., Tsoi H.W., Lee R.A., So L.Y., Chan K.H., Woo P.C., Yuen K.Y., Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children, *J. Clin. Microbiol.* (2007) [ahead of print].
- [35] Lee N., Hui D., Wu A., Chan P., Cameron P., Joynt G.M., Ahuja A., Yung M.Y., Leung C.B., To K.F., Lui S.F., Szeto C.C., Chung S., Sung J.J., A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 1986-1994.
- [36] Levi S., Morzunov S.P., Rowe J.E., Euria D., Pini N., Calderon G., Sabatini M., St Jeor S.C., Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina, *J. Infect. Dis.* 177 (1998) 529-538.
- [37] Mackay I.M., Jacob K.C., Woolhouse D., Walker K., Symmis M.W., Whitley D.M., Sloots T.P., Molecular assays for detection of human metapneumovirus, *J. Clin. Microbiol.* 41 (2003) 100-105.
- [38] Mc Erlean P., Shackleton L.A., Lambert S.B., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M., Characterization of a newly identified human rhinovirus HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis, *J. Clin. Virol.* 39 (2007) 67-75.
- [39] Maggi F., Piffery M., Fornai C., Andreoli E., Tempestini E., Vatteroni M., Presciuttini S., Marchi S., Pietrobello A., Boner A., Pistello M., Bendenelli M., TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relation to viremia and disease severity, *J. Virol.* 77 (2003) 2418-2425.
- [40] Osterhaus A.D.M.E., Fouchier R., Human metapneumovirus in the community, *Lancet* 361 (2003) 890-891.
- [41] Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M., Guan Y., Yam L.Y., Lim W., Nicholls J., Yee W.K., Yan W.W., Cheung M.T., Cheng V.C., Chan K.H., Tsang D.N., Yung R.W., Ng T.K., Yuen K.Y., Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome, *Lancet* 361 (2003) 1319-1325.
- [42] Pollack C.V., Kam C.W., Mak Y.K., Update: isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from human beings Hong Kong 1997-1998, *Ann. Emerg. Med.* 31 (1998) 647-649.
- [43] Selvey L.A., Wells R.M., McCormack J.G., Anford A.J., Murray K., Rogers R.J., Lavercombe P.S., Selleck P., Sheridan J.W., Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus, *Med. J. Aust.* 162 (1995) 642-645.
- [44] Semple M.G., Cowell A., Dove W., Greensill J., McNamara P.S., Halfhide C., Shears P., Smyth R.L., Hart C.A., Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis, *J. Infect. Dis.* 191 (2005) 382-386.
- [45] Seto W.H., Tsang D., Yung R.W., Ching T.Y., Ng T.K., Ho M., Ho L.M., Peiris J.S., Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS), *Lancet* 361 (2003) 1519-1520.
- [46] Shinya K., Ebina M., Yamada S., Ono M., Kasai N., Kawakita Y., Avian flu: influenza virus receptors in the human airway, *Nature* 440 (2006) 435-436.
- [47] Sloots T.P., McErlean P., Speicher D.J., Arden K., Nissen M.D., Mackay I.M., Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children, *J. Clin. Virol.* 35 (2005) 99-102.

- [48] Song H.D., Tu C.C., Zhang G.W., Wang S.Y., Zheng K., Lei C. et al., Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102 (2005) 2430-2435.
- [49] Tumpey T.M., Basler C.F., Aguilar P.V., Zeng H., Solorzano A., Swayne D.E., Cox N.J., Katz J.M., Tautenberger J.K., Palese P., Garcia-Sastre A., Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus, *Science* 310 (2005) 77-80.
- [50] Unchusak K., Auewarakul P., Dowell S.F., Kitphati R., Auwanit W., Puthavathana P., Uprasertkul M., Boonak K., Pittayawonganon C., Cox N.J., Zaki S.R., Thawatsupha P., Chittaganpitch M., Khontong R., Simmerman J.M., Chunsutthiwat S., Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1), *N. Engl. J. Med.* 355 (2007) 2189-2194.
- [51] Vabret A., Dina J., Gouarin S., Petitjean J., Corbet S., Freymuth F., Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases, *Clin. Infect. Dis.* 42 (2006) 634-639.
- [52] Vabret A., Mourez T., Dina J., Van Der Hoek L., Gouarin S., Petitjean J., Brouard J., Freymuth F., Human coronavirus NL63, France, *Emerg. Infect. Dis.* 11 (2005) 1225-1229.
- [53] Van Den Hoogen B.G., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D.M.E., Fouchier R.A.M., Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus, *Virology* 295 (2002) 119-132.
- [54] Van Den Hoogen B.G., Van Doormun G.J.J., Fockens J.C., Cornelissen J.J.P., Beyer W.E., De Groot R., Osterhaus A.D., Fouchier R.A., Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients, *J. Infect. Dis.* 188 (2003) 1571-1577.
- [55] Van Den Hoogen B.G., De Jong J.C., Groen J., Kuiken T., De Groot R., Fouchier R.A.M., Osterhaus A.D., A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease, *Nat. Med.* 7 (2001) 719-724.
- [56] Van Der Hoeck L., Pyrc K., Jebbink M.F., Vermeulen-Oost W., Berkhout R.J., Wolthers K.C., Wertheim-Van Dillen P.M., Kaandorp J., Spaargaren J., Berkhout B., Identification of a new human coronavirus, *Nat. Med.* 10 (2004) 368-373.
- [57] Van Der Hoek L., Pyrc K., Berkhout B., Human coronavirus NL63, a new respiratory virus, *FEMS Microbiol. Rev.* 30 (2006) 760-773.
- [58] Van der Hoek L., Sure K., Ihorst G., Stang A., Pyrc K., Jebbink M.F., Petersen G., Forster J., Berkhout B., Uberla K., Croup is associated with the novel coronavirus NL63, *PLoS Med.* 2 (2005) e240.
- [59] Vicente D., Cilla G., Montes M., Perez-Yarza E.G., Perez-Trallero E., Human bocavirus, a respiratory and enteric virus, *Emerg. Infect. Dis.* 13 (2007) 636-637.
- [60] Williams J.V., Harris P.A., Tollefson S.J., Halburnt-Rush L.L., Pingsterhaus J.M., Edwards K.M., Wright P.F., Crowe J.E., Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children, *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 443-450.
- [61] Webster R.G., Guan Y., Poon L., Krauss S., Webby R., Govorkovai E., Peiris M., The spread of the H5N1 bird flu epidemic in Asia in 2004, *Arch. Virol. Suppl.* 19 (2005) 117-129.
- [62] Wendong L., Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., Wang H., Cramer G., Hu Z., Zhang H., Zhang J., McEachern J., Field H., Daszak P., Eaton B.T., Zhang S., Wang L.F., Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses, *Science* 310 (2005) 676-679.
- [63] Woo P.C., Lau S.K., Huang Y., Tsoi H.W., Chan K.H., Yuen K.Y., Phylogenetic and recombination analysis of coronavirus HKU1, a novel coronavirus from patients with pneumonia, *Arch. Virol.* 150 (2005) 2299-2311.
- [64] Xu R.H., He J.F., Evans M.R., Peng G.W., Field H.E., Yu D.W., Lee C.K., Luo H.M., Lin W.S., Lin P., Li L.H., Liang W.J., Lin J.Y., Schnur A., Epidemiologic clues to SARS origin in China, *Emerg. Infect. Dis.* 10 (2004) 1030-1037.
- [65] Yamada S., Suzuki Y., Suzuki T., Le M.Q., Nidom C.A., Sakai-Tagawa Y., Muramoto Y., Ito M., Kiso M., Horimoto T., Shinya K., Sawada T., Kiso M., Usui T., Murata T., Lin Y., Hay A., Haire L.F., Stevens D.J., Russell R.J., Gambelin S.J., Skehel J.J., Kawaoka Y., Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors, *Nature* 444 (2006) 378-382.
- [66] Yob J.M., Field H., Rashdi A.M., Morrissy C., van der Heide B., Rota P., bin Adshar A., White J., Daniels P., Jamaluddin A., Ksiazek T., Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia, *Emerg. Infect. Dis.* 7 (2001) 439-441.