

Virus et Infections Associées aux Soins

Dr C. ZANDOTTI

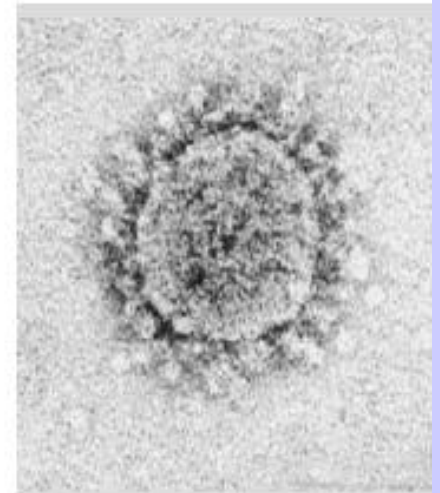
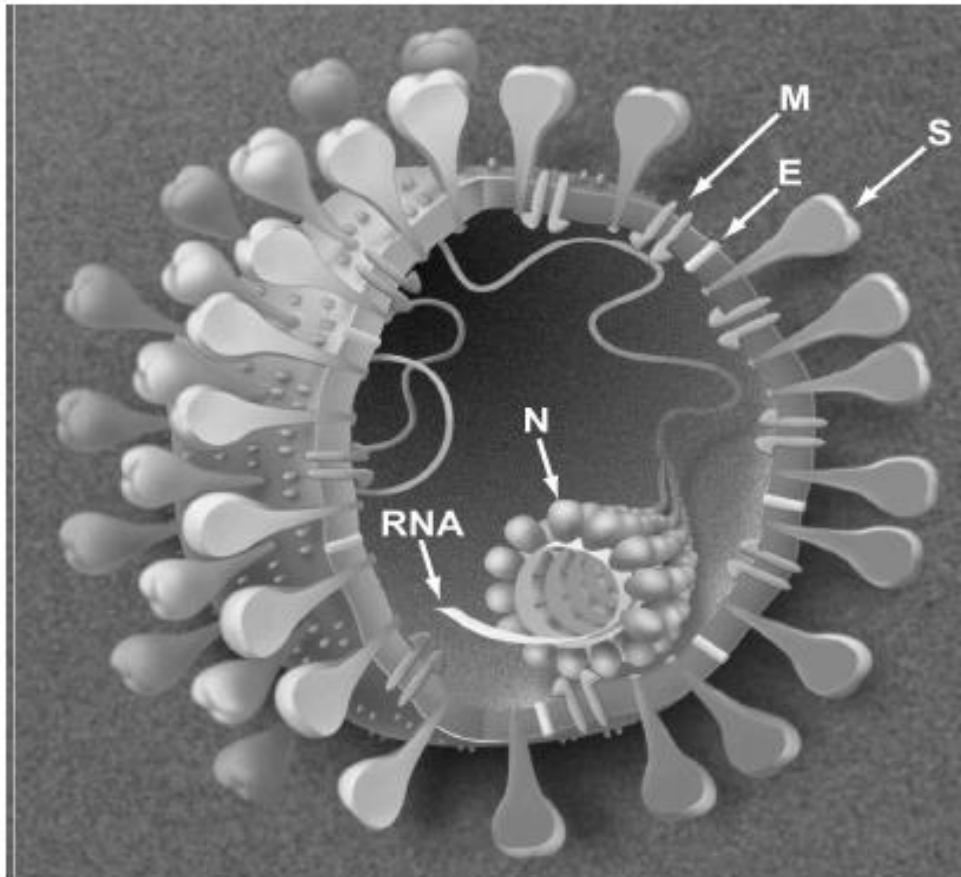
Laboratoire de Virologie IHU Méditerranée

Responsable EOHH CLIN Timone

Particularités des Virus

- Parasites intra-cellulaires stricts
- Petite taille: ME
- Culture uniquement sur cellules
- Diagnostic difficile: biologie moléculaire

Représentation schématique d'un virus



Coronavirus

Problématique

Avant...

- ⦿ Diagnostic et prise en charge des infections virales difficiles :
 - ➔ Imprécision clinique
 - ➔ Diagnostic virologique : nombreuses limites technologiques
 - ➔ Evolution spontanée souvent favorable
 - ➔ Traitements quasi-inexistants

Diagnostic virologique : souvent retardé ou d'exclusion

Aujourd'hui.....

- ⦿ Prise en charge des infections virales chroniques graves : HIV, HCV, infections opportunistes des immunodéprimés, âges extrêmes
- ⦿ Evolution spectaculaire des outils diagnostiques, notamment des techniques moléculaires
- ⦿ « *Les nouveaux virus apparaissent à un rythme sans précédent* »
(Le Figaro Sciences, août 2007)

Diagnostic virologique précis souvent possible

Particularités des IN virales

- Prévalence
 - 5% ? Sous-estimée
 - Résultat de enquête nationale de prévalence juin 2006:
 - 15 803 micro-organismes/31 virus : 0,2%
- Variabilité de période d'incubation
 - 24 heures à plusieurs mois
 - INV révélées après l'hospitalisation

Durée d'incubation des INV : variable +++

AGENT INFECTIEUX OU MALADIE VIRALE	INCUBATION
Adénovirus	6-10 jours
Coronavirus	3 jours
Cytomégalo virus	10-21 jours
Entérovirus	5-14 jours
Fièvres hémorragiques	7-18 jours
Grippe	1-3 jours
Hépatites A et E	10-60 jours
Hépatites B et D	50-150 jours
Hépatite C	20-90 jours
Herpès simplex	2-15 jours
Mononucléose infectieuse	15-50 jours
Oreillons	15-21 jours
Parvovirus B19	4-20 jours
Rage	8-90 jours
Rhinovirus	1-4 jours
Roséole (HHV-6)	7-15 jours
Rotavirus	1-2 jours
Rougeole	9-14 jours
Rubéole	15-20 jours
Varicelle (VZV)	13-21 jours
Virus de l'immunodéficience humaine	20-180 jours
Virus respiratoire syncytial	2-6 jours

- Populations cibles

- Âges extrêmes
- Immunodéprimés, polytransfusés, hémodialysés
- Soignants

- Contagiosité

- Pas de colonisation virale
- Vecteurs de virus

- Transmission
 - Par visiteur
 - Par personnel soignant
 - Réactivation d'une infection chez l'ID
- Réservoir: homme
 - Atteint d'une infection aiguë et excréant du virus
 - Porteur d'une infection inapparente
 - Atteint d'une infection chronique avec ou sans signes cliniques (hépatite B)

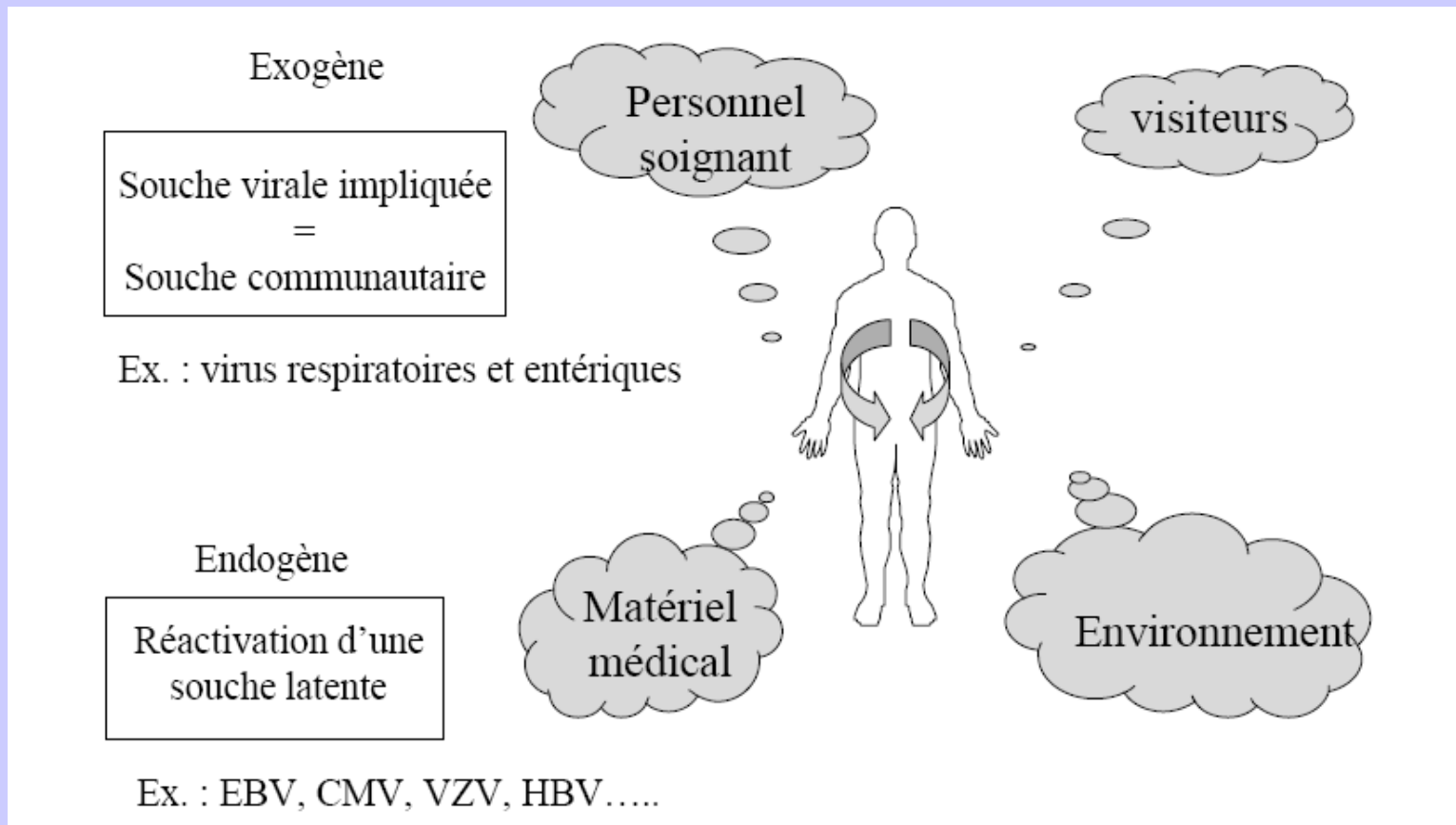
Voies de Transmission

Respiratoire Cutané-muqueuse	Féco-Orale	Parentérale
VRS Virus influenza Rhinovirus Virus parainfluenza Coronavirus Metapneumovirus Adénovirus VZV, rougeole Etc.....	Rotavirus Calicivirus Astrovirus Hépatite A, E Adenovirus Enterovirus (polio) Etc....	Hépatite B, C HIV HTLV CMV, EBV, Parvovirus...

Ne pas oublier :

- transmission par voie sexuelle
- transmission verticale, de la mère à l'enfant
- transmission par vecteurs : moustiques, tiques, rongeurs,....

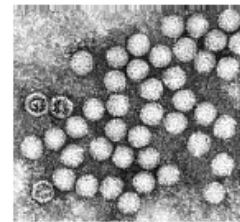
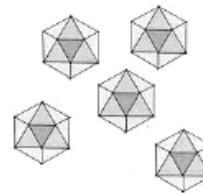
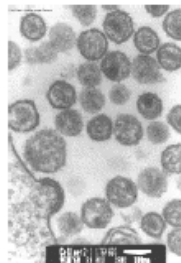
Sources de contamination possibles



- Spectre pathologique
 - Respiratoire
 - Digestif (GEA, hépatites)
 - Systémique
- Moyens de prévention (vaccins) et de traitement (antiviraux)
- Résistance des virus aux agents chimiques

Survie des virus

- Maintien de l'infectiosité dans le milieu extérieur : important
 - ➔ la transmission directe et indirecte des infections virales
 - ➔ le conditionnement et l'acheminement des prélèvements au laboratoire
 - ➔ la détection qualitative ou quantitative du virus
- Virus nus et virus enveloppés :
 - ➔ les virus nus sont dits résistants (sensibles à la dessiccation)
 - ➔ les virus enveloppés sont dits fragiles (thermosensibles++)



Mais....

Exceptions ? : virus de l'hépatite B, SARS-CoV

SHA et Virus

- virucide sur les virus enveloppés (herpes simplex virus, HIV, virus de la grippe, virus respiratoire syncytial, virus de l'hépatite B) et à un degré moindre sur les virus nus.
- amélioration constante des produits et augmentation du nombre de produits virucides sur la majorité des virus pouvant être véhiculés par les mains.
- Norme virucidie : NFEN 14476 (adénovirus, poliovirus)

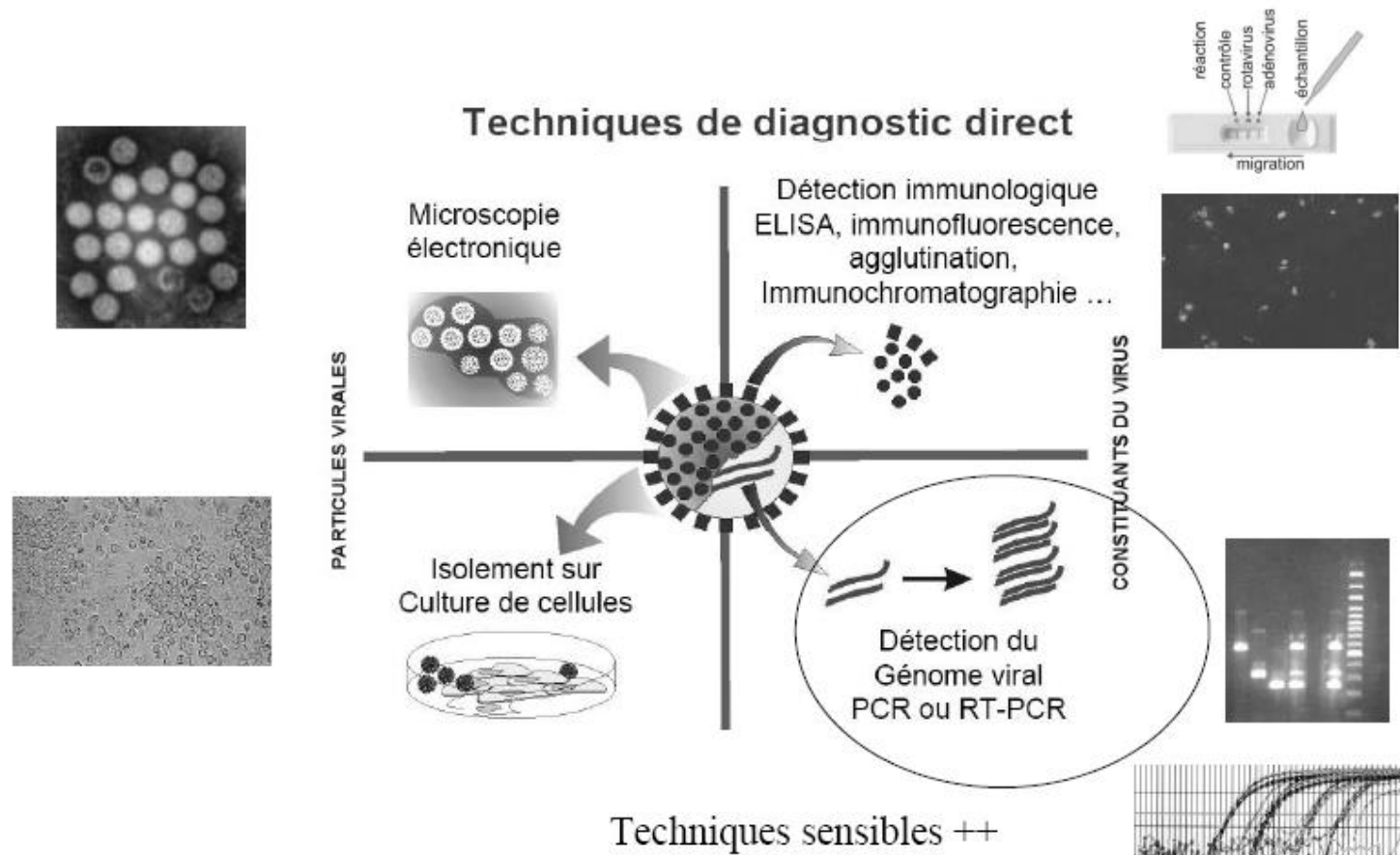
Différences entre IN virales et IN bactériennes et fongiques

	IN bactériennes et fongiques	IN virales
Incubation	habituellement < 48-72H	très variable selon les agents (quelques heures à quelques mois)
Principales manifestations cliniques (en termes de fréquence)	infections urinaires infections du site opératoire infections sur cathéters bactériémies pneumonies	infections gastro-intestinales infections du tractus respiratoire hépatites infections cutané-muqueuses
Populations à risque	patients soumis à des traitements invasifs (intubation-ventilation, sondages, explorations endoscopiques, implantation de matériel étranger...) opérés immunodéprimés sujets âgés	nouveau-nés et jeunes enfants sujets hospitalisés en service de long séjour immunodéprimés transplantés hémodialysés hémophiles hémodialysés personnel soignant
Prise en compte dans les enquêtes de surveillance	très correcte	fortement sous-estimée
Principaux éléments de prévention et de traitement spécifiques	antibioprophylaxie antibiothérapie curative traitements antifongiques	vaccination traitements antiviraux

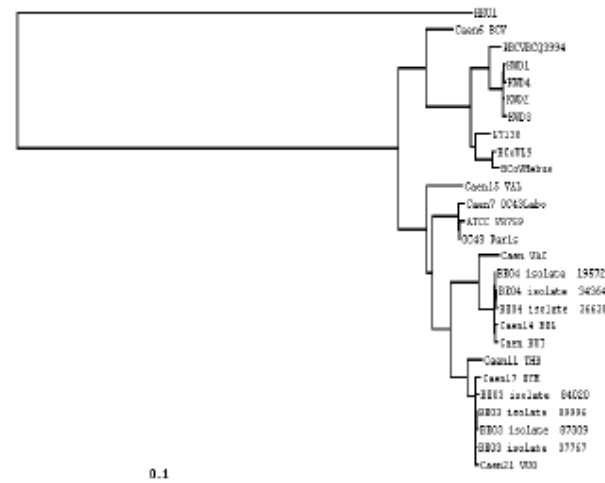
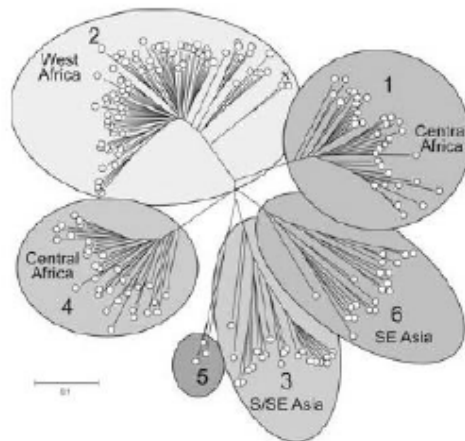
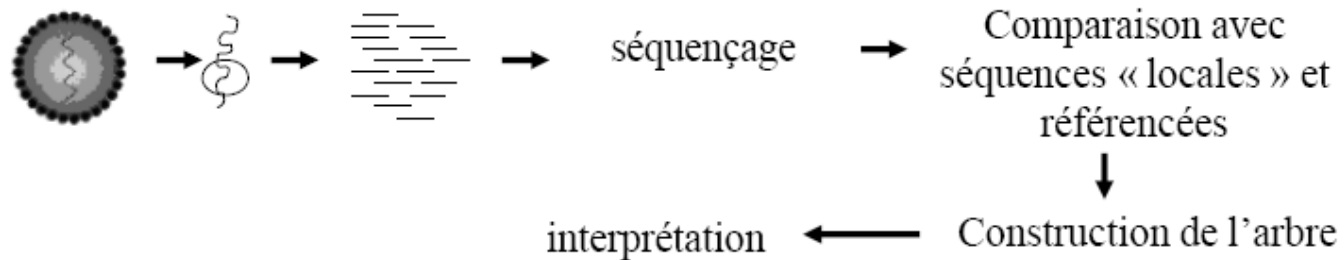
Rôle du laboratoire

- Reconnaissance des patients porteurs de virus à l'hôpital
 - Identifier les patients atteints: tests rapides (POC)
 - Mesures d'isolement
 - Qualification des dons d'organes
- Confirmation du caractère nosocomial d'une épidémie
 - Analyse de l'identité des souches isolées
- Prise en charge virologique des patients infectés
 - Charge virale, détection des résistances

Outils diagnostiques : détection directe des virus



Outils diagnostiques : analyse phylogénique



Outils diagnostiques : analyse phylogénique

- L'interprétation de l'arbre dépend :
 - ➔ du choix de la région du génome amplifiée
 - ➔ du nombre de séquences étudiées
 - ➔ de la pertinence de ces séquences
- Conclusions :
 - ➔ transmission exclue
 - ➔ transmission possible
- Il est impossible d'apporter un diagnostic de certitude (arguments)

Prévention des INV

- **Moyens de prévention non spécifiques**
 - Précautions standard (PS)
 - hygiène des mains +++
- **Moyens de prévention spécifique (PC)**
 - Isolement:
 - Isolement septique
 - Explication aux malades, soignants, familles
 - Notification dans le dossier

– Vaccinations

- Hépatite B (loi du 18/01/1991)
- grippe
- HAV, VZV, ROR

– Chimio prophylaxie

- Antirétroviraux dans les AES
- Antiherpétiques chez l'immunodéprimé
- Antigrippaux en cas d'épidémie

– Immunoglobulines

- Ig anti HBS chez le non vacciné
- Ig anti VZV

Principales infections nosocomiales virales

- **Gastro-entérites**
 - +++ avant 3 ans, collectivités
 - rotaV, caliciV, astroV, adenoV
 - Transmission féco-orale par contact indirect (manuportage++, objets ou surfaces contaminés)
- **Viroses respiratoires**
 - En pédiatrie et en gériatrie
 - VRS, influenzaV, parainfluenzaV, adénoV...
 - Transmission aérienne et manuportée

- **Hépatites virales**
 - HBV et HCV++
 - Exposition au sang ou autre fluide biologique
 - Polytransfusés, dialysés, transplantés, hémophiles, soignants
 - Évolution vers cirrhose et KC foie
- **Infections par les rétrovirus**
 - AES
- **Infections cutanéomuqueuses**
 - Varicelle, herpes, rougeole, enterovirus...
 - kératoconjonctivites

En conclusion

- Forte hétérogénéité des IN virales
- Risque viral très sous-estimé
- Âges extrêmes de la vie /Répercussions sur le personnel soignant
- Nécessité de développer des techniques de diagnostic rapide pour identifier les porteurs
- Prendre en compte les virus dans les programmes de prévention
- Précautions standard+++, vaccinations et précautions complémentaires d'hygiène si besoin

Virus de la grippe : INFLUENZAVIRUS

- Orthomyxoviridae: Influenzavirus A (+H1N1), B, C
- Epidémies hivernales de gravité variable
 - Risque : recombinaison/pandémie
- Transmission:
 - Aérienne
 - Indirecte: mains ou objets souillés
- Incubation courte, 1 à 2j
- Excrétion virale pendant 5j (> chez ID)

- Transmission DIRECTE

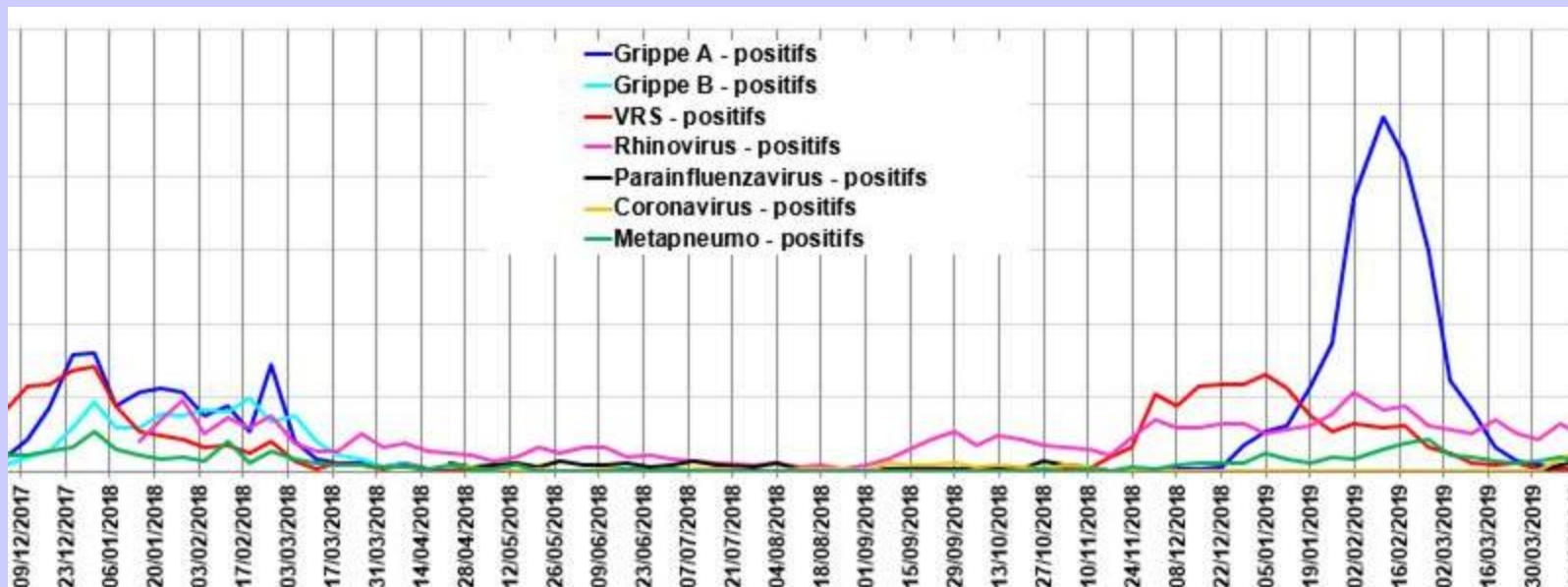


- Transmission INDIRECTE



- Épidémies explosives en l'absence de vaccination: 25 à 80% des patients et du personnel
- Surcoût ++ (83 000 dollars, *Serwint, 1993*)
- Diagnostic
 - Détection des AG viraux en IF ou tests rapides (POC)
 - Culture virale
 - RT-PCR
 - Sérologie: rétrospectif

Cas de Grippe APHM/IHU 2017/2018 et 2018/2019



Influenza V et IN

- En pédiatrie, personnes âgées, soins intensifs, services de transplantation
- En période hivernale
- Cas index: visiteurs, patients de consultation, soignants
- Clinique identique (IRA) mais formes graves chez les sujets fragiles:
 - Atteinte pulmonaire (surinfections++)
 - Complications cardiaques, neurologiques
 - Femme enceinte: risque de mort in utéro

Prévention

- **Avant l'épidémie:**
 - Vaccination saisonnière annuelle
 - Formation et /ou information des équipes de soins
- **Dès le début de l'épidémie:**
 - Identification rapide des cas: tests POC
 - Mesures barrières : HSCP 25/07/2015
 - Place des antiviraux

Vaccination antigrippale

- Vaccination saisonnière annuelle, mi-octobre-novembre
- Vaccin inactivé sans adjuvant
- Très peu d'effets secondaires
- Efficacité de 30 à 70%
- **Stratégie du « cocooning »** +++, nombreuses publications sur vaccination du personnel soignant/diminution mortalité et morbidité des patients
- Circulaire du 21/11/2014 : vaccination des personnels de santé
- A l'APHM: **MOBIVAC** collaboration EOHH et services de Médecine du Travail

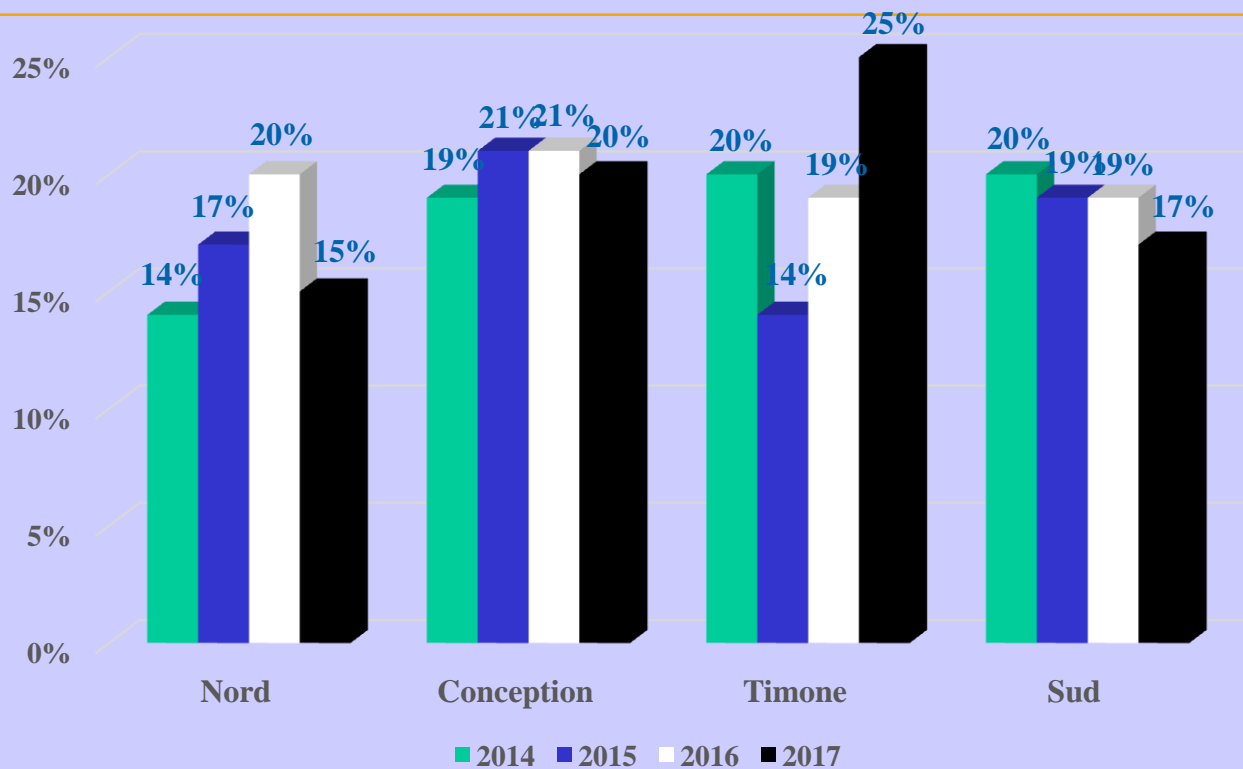
Propositions hiver 2017-2018

CHU Timone

EOHH Timone et Médecine du Travail

- Mobivac 2017/2018/2019
 - Rendre les services autonomes
 - Distribution des vaccins et des fiches de recueils
 - Vaccination sous la responsabilité d'un médecin du service (réfèrent CLIN?)
 - Vaccination possible dans le service de Médecine du Travail

TAUX DE COUVERTURE VACCINALE ANNUELLE PAR SITE



Vaccin anti grippal 2018: OMS

La composition des vaccins antigrippaux pour la saison grippale 2018-2019 dans l'hémisphère Nord:

- *un virus de type A/ Brisbane/02/2018(H1N1)pdm09*
- *un virus de type A/Kansas/ 14/2017 (H3N2)*
- un virus de type B/Colorado/06/2017 (lignée B/Victoria/2/87)
- un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata/16/88).

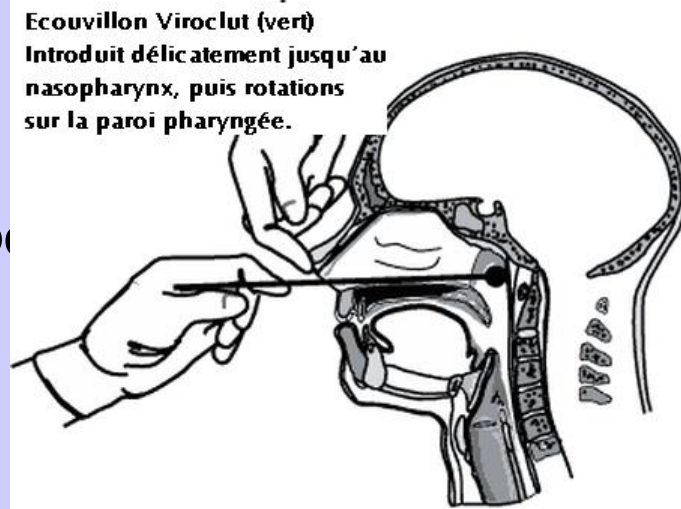
Influvac tetra retenu par l'APHM

Prévention

- Avant l'épidémie:
 - Vaccination saisonnière annuelle
 - Formation et /ou information des équipes de soins
- **Dès le début de l'épidémie:**
 - Identification rapide des cas: tests POC
 - Mesures barrières : HSCP 25/07/2015
 - Place des antiviraux

Prélèvements

- Précoce
- Aspiration/écouvillon naso-pharyngée, écouvillon pharyngé, crachat, LBA
- Bons POC:
 - Demande orientée pour recherche grippale
 - Demande pour recherche de virus respiratoires
- Transport rapide au laboratoire

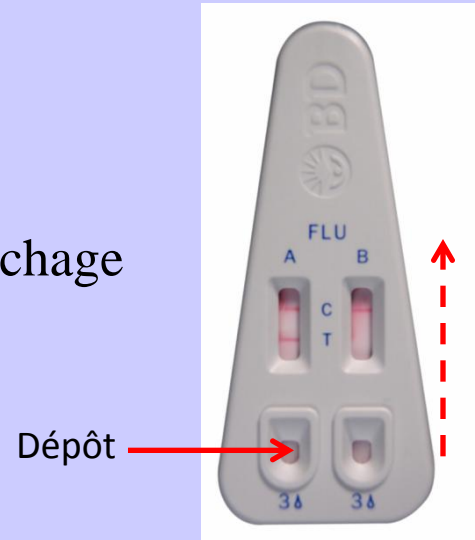


Diagnostic DIRECT

→ Diagnostic RAPIDE: test antigénique

- Point Of Care (24h/24, IHU et hôpital Nord)
- écouvillon nasal, aspiration naso-pharyngée, crachat, mouchage
- résultat en 30 minutes
- détection de *influenza A et B virus*
- VPP est excellente
- sensibilité de détection de *influenzavirus A et B variable* (10 à 80%)
 - fonction du variant circulant
 - meilleure chez l'enfant et pour type A

N'élimine pas le diagnostic si négatif ++++

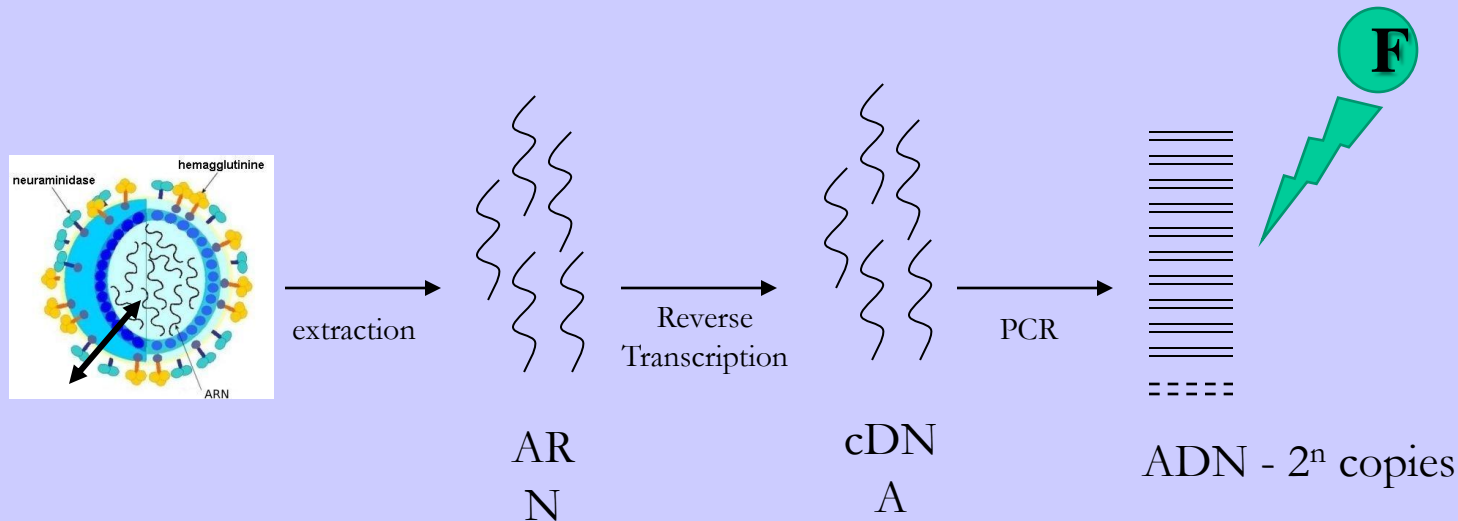


influenzavirus A
POSITIF



Diagnostic DIRECT

→déttection du génome viral par RT-PCR temps réel





POC 7j/7 24h24

Genexpert (Cepheid)

→ RT-PCR grippe A/B + VRS en 25 min

fast-track >>
DIAGNOSTICS
TESTS FOR EVERYONE

NEW KIT

FTIyo Respiratory 21
Lyophilized. Even easier. Sensitive
21 pathogens in 5 tubes

The advertisement features a stylized illustration of human lungs in the background, with a red horizontal bar across the top containing the text 'NEW KIT'.

Routine sous 24h jours ouvrés

21 pathogènes respiratoires

→ RT-PCR grippe A/H1N1/B, VRS, métapneumovirus, rhinovirus, entérovirus, para influenza, adénovirus, coronavirus, bocavirus, mycoplasme pneumoniae

Mesures barrières

- Hygiène des mains: SHA ++++
- Précautions standard
- Utilisation des masques
- Isolement type gouttelettes
- Réduction des contacts avec les personnes malades:
 - Chambre seule +++ ou cohorting
 - Limitation des visites
 - Séparation spatiale d'au moins 2 mètres entre infectés/autres patients: salles d'attente

Prévention et traitement

- Vaccination
 - Vaccin trivalent inactivé
 - Préconisée pour le personnel soignant (*Carman, Lancet, 2000*)
- Chimiothérapie antivirale
 - Antineuraminidases zanamivir et oseltamivir
- Mesures non spécifiques:
 - Isolement type gouttelettes
 - Hygiène des mains, SHA
 - Masques
 - Pas de visite des personnes infectées dans services « à risque »

	HABITAT PREFERENTIEL	MODE(S) DE TRANSMISSION	PORTE(S) D'ENTREE A L'HOPITAL	PRINCIPALES PATHOLOGIES NOSOCOMIALES	MENTION PARTICULIERE
VIRUS A ADN					
Adénovirus (ADV)	Humain (formations lymphoïdes, TD)	Gouttelettes Contact indirect (manuportage)	Cutanéo-muqueuse Digestive Respiratoire	Infection respiratoire haute et basse Bronchite, bronchiolite Kérato-conjonctivite Gastro-entérite	Vigilance par rapport aux appareils d'ophtalmologie mal désinfectés pouvant être à l'origine d'épidémies de kérato-conjonctivite.
Cytomégalovirus (CMV)	Humain (cellules mononucléées, cellules épithéliales salivaires, rénales, cellules endothéliales)	Contact direct Contact indirect	Cutanéo-muqueuse Sanguine Endogène	Fièvre prolongée Syndrome mononucléosique Infection chronique chez l'immunodéprimé (rétinite, pneumopathie, colite ...)	
Virus de l'hépatite B (HBV)	Humain (foie)	Contact direct Contact indirect	Percutanée Sanguine	Hépatite aiguë Hépatite chronique Association au cancer primitif du foie	Vaccination obligatoire du personnel soignant.
Virus herpès simplex (HSV)	Humain (ganglions nerveux sensitifs)	Contact direct Contact indirect (manuportage)	Cutanéo-muqueuse Endogène	Infection cutanéomuqueuse Kérato-conjonctivite Méningo-encéphalite Infection chronique chez l'immunodéprimé	
Virus varicelle-zona (VZV)	Humain (ganglions nerveux sensitifs)	Aéroporté Gouttelette Contact direct	Cutanéo-muqueuse Respiratoire Endogène	Varicelle – Zona Méningo-encéphalite Infection chronique ou grave (pneumopathie) chez l'immunodéprimé	
VIRUS A ARN					
Entérovirus	Humain (TD) Environnemental (eau)	Gouttelettes Contact indirect (manuportage)	Digestive Respiratoire	Méningite – poliomyélite Infection respiratoire Bronchite- angine –herpangine Infection cutanée Infection oculaire Péricardite ...	
Myxovirus influenzae (virus de la grippe)	Humain (arbre respiratoire)	Gouttelettes Contact indirect (manuportage)	Cutanéo-muqueuse Respiratoire	Grippe commune Grippe maligne Bronchite, bronchiolite	Vaccination très fortement recommandée chez le personnel soignant en contact avec des patients fragiles ou âgés

	HABITAT PREFERENTIEL	MODE(S) DE TRANSMISSION	PORTE(S) D'ENTREE A L'HOPITAL	PRINCIPALES PATHOLOGIES NOSOCOMIALES	MENTION PARTICULIERE
VIRUS A ARN					
Rhinovirus	Humain (arbre respiratoire)	Gouttelettes Contact indirect (manuportage)	Cutanéo- muqueuse Respiratoire	Rhume banal Infection ORL Bronchite, bronchiolite	
Rotavirus	Humain (TD) Environnemental (eau, aliments)	Contact direct Contact indirect (manuportage)	Digestive	Gastro-entérite Déshydratation	
Virus des fièvres hémorragiques (Ebola, Marburg, Lassa...)	Réservoir animal encore mal connu	Contact indirect	Percutanée Sanguine	Fièvres hémorragiques virales de gravité variable	Epidémies nosocomiales dans les pays en développement en raison du non respect des précautions élémentaires d'hygiène vis-à- vis du risque sanguin.
Virus de l'hépatite A (HAV)	Humain (TD) Environnemental (eau, aliments)	Contact direct Contact indirect (manuportage)	Digestive		
Virus de l'hépatite C (HCV)	Humain (foie)	Contact indirect	Percutanée Sanguine	Hépatite chronique	Transmission nosocomiale souvent consécutive à un non respect des règles d'hygiène (exposition à des traces de sang, partage de matériel, utilisation multipatients de solutions injectables à usage unique...).
Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)	Humain (lymphocytes T)	Contact direct Contact indirect	Percutanée Sanguine	Immunodéficience SIDA	
Virus parainfluenza (PIV)	Humain (arbre respiratoire)	Gouttelettes Contact indirect (manuportage)	Cutanéo- muqueuse Respiratoire	Infection respiratoire haute et basse	
Virus respiratoire syncytial (RSV)	Humain (arbre respiratoire)	Gouttelettes Contact indirect (manuportage)	Cutanéo- muqueuse Respiratoire	Infection respiratoire haute et basse (en particulier bronchiolite)	

	HABITAT PREFERENTIEL	MODE(S) DE TRANSMISSION	PORTE(S) D'ENTREE A L'HOPITAL	PRINCIPALES PATHOLOGIES NOSOCOMIALES	MENTION PARTICULIERE
VIRUS A ARN					
Virus du SRAS (Sars-CoV)	Réservoir animal encore mal connu	Gouttelettes (contact rapproché)	Respiratoire	Infection respiratoire grave	Epidémie en 2003 ayant fait plus de 800 morts dont un grand nombre de cas nosocomiaux (personnels de santé contaminés à partir de patients infectés)
Virus West Nile	Moustiques (arbovirose)	Contact direct	Percutanée (piqûre de moustique) Sanguine	Fièvre isolée Méningite Méningoencéphalite	Transmission possible par les produits sanguins provenant
AGENTS TRANSMISSIBLES NON CONVENTIONNELS OU PRIONS					
PrP ^{sc}	Humain (système nerveux, oeil)	Contact direct	Peropératoire Percutanée (hormones de croissance ...)	Encéphalopathie spongiforme de pronostic constamment mortel	
PrP ^{sc} forme variante	Humain (système nerveux central, oeil, amygdales, formations lymphoïdes associées au tube digestif) Animal (bovins)	Contact direct Contact indirect	Peropératoire Sanguine	Encéphalopathie spongiforme de pronostic constamment mortel	Contamination possible par des produits sanguins contaminés provenant de donneurs en phase d'incubation de la maladie.

* TD : tube digestif

Prélèvements : toujours précieux

- Choix du prélèvement : en fonction
 - du virus suspecté : site(s) prélevé(s)
 - des outils diagnostiques disponibles : conditionnement
- « Bon » prélèvement :
 - recueil correct : ex. richesse en cellules du prélèvement respiratoire, etc
 - conditionnement :
 - ✓ toujours stérile, hermétique, permettant d'éviter les aérosols à l'ouverture
 - ✓ milieu de transport (dilution), température (4°C)
 - identification +++
 - emballage et acheminement : réglementation relative aux transports, not. pour agent dangereux (classification OMS, 1 à 4)
- Demande d'examen +++ : contexte (épidémie, enquête..), date et heure, signes cliniques, date de début des SC

Varicelle-ZonaV et IN

- Contagiosité++, T aérienne et cutanée
- Gravité pour les patients ID
- Prévention:
 - Éviction/isolement (chambre P-)
 - Antiviraux: aciclovir 7° au 14° j post exposition
 - VZIG en ATU
 - Vaccination:
 - vaccin vivant atténué
 - Prophylaxie dans les 72h post contagé

SRAS 2003

- Automne 2002- juillet 2003
- 28 pays, 8098 cas dont 774 mortels
- 1707 soignants (21%)
- SARS-CoV, transmission aérienne (gouttelettes) ++ et digestive

Intérêt des mesures d'hygiène: masques et surblouses (taux de 4,1 à 0,7, *Nishiura, 2005*)

Virus de l'hépatite C

- Flaviviridae
- Virus strictement humain
- Survie à l'extérieur de l'hôte: objets souillés par du sang, seringues, matériel mal décontaminé
- Prévalence estimée à 2% (140 M patients)
- Longue période asymptomatique

INV à VHC

- Transmission:
- 1/ T directe de patient à soignant:
 - Henderson: 44 cas de contaminations/2357 AEV (1,9%)
- 2/ T directe de soignant à patient:
 - rare, par chirurgien ou anesthésiste VHC +

3/ T indirecte de patient à patient:

- Produits sanguins labiles (100 à 400 000 personnes infectées en France); risque résiduel: 1/860000 unités de sang transfusées
- Transplantations (risque faible)
- Hémodialyse: 15 à 42% selon les centres, incidence de séroconversion de 1,8 à 4,3%/an
- Partage de produits ou de matériel
- inconnu

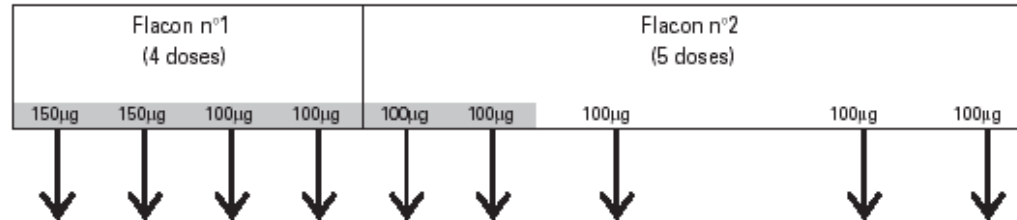
RESPECT DES PRECAUTIONS STANDARD

Transmission du VHC

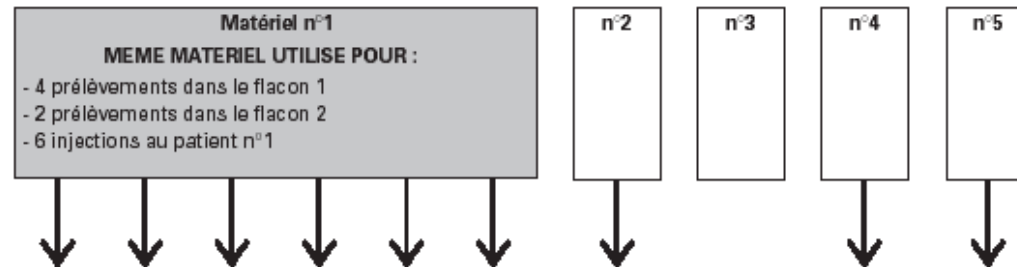
partage d'un flacon multidose d'un analgésique central

Modalités de partage de flacon de Fentanyl® entre les 4 patients

Flacon de Fentanyl®



Matériel d'injection
(seringue et aiguille)



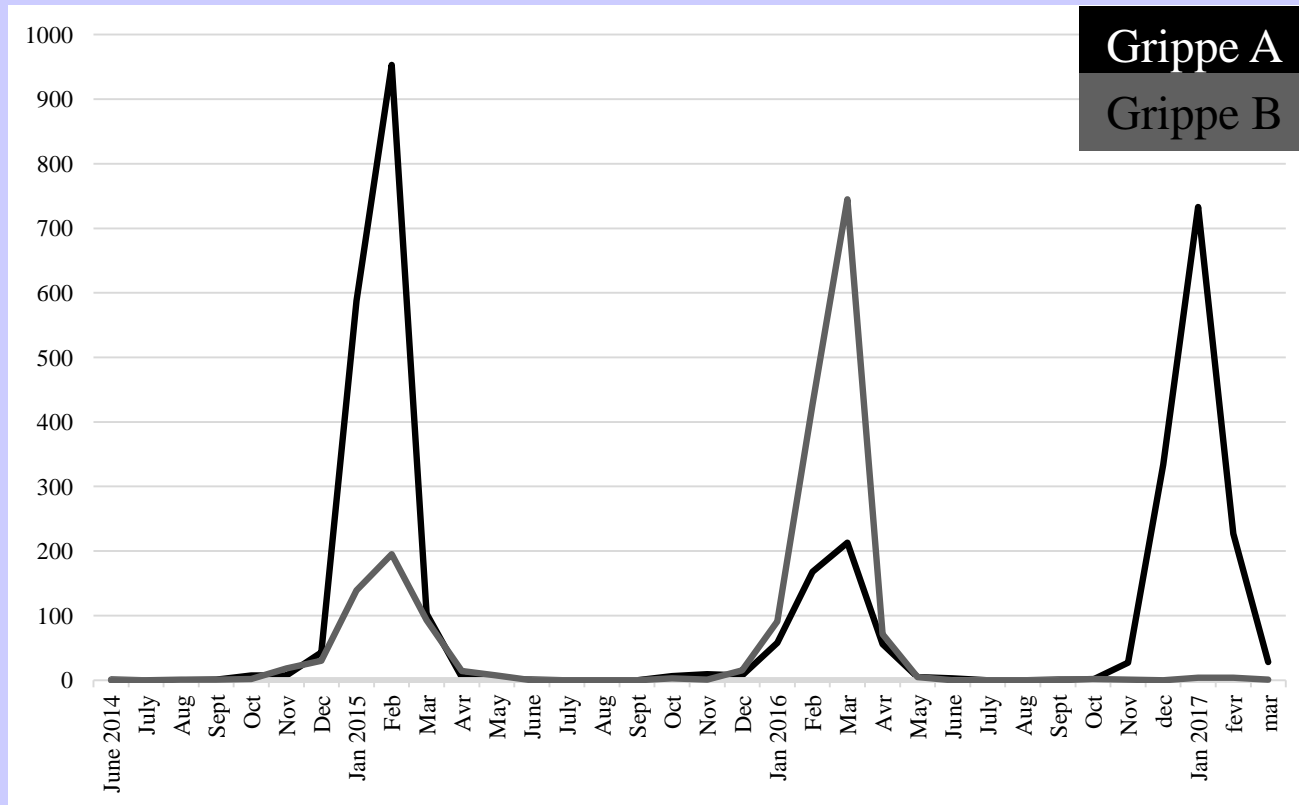
Patients



Virus transmis par transplantation

- Virus West Nile: donneur contaminé par transfusion, 4 receveurs infectés, 3 ME dont 1 DC (USA, 2002)
- HTLV-1: 3 cas de PST
- Rage
- HHV8

Cas de grippe A/PHM/IHU 2014-2017



Grippe APMH août 2017 - août 2018

