

Virus et Infections Associées aux Soins

Dr C. ZANDOTTI

Laboratoire de Virologie IHU Méditerranée

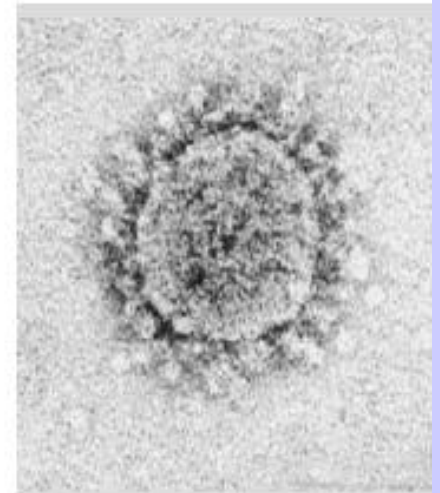
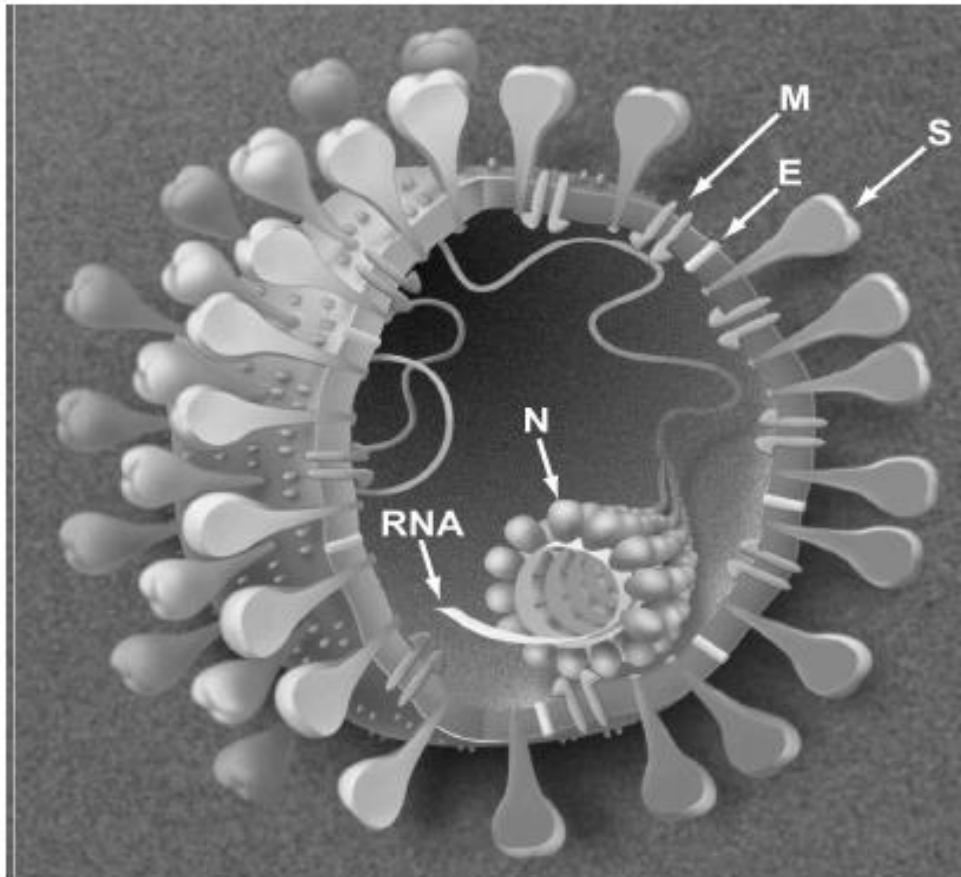
Responsable EOHH CLIN Timone

Septembre 2020

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 l'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 Cutanéomuqueuse

VRS
Virus influenza
Rhinovirus
Virus parainfluenza
Coronavirus
Metapneumovirus
Adénovirus
VZV, rougeole
Etc.....

Féco-Orale

Rotavirus
Calicivirus
Astrovirus
Hépatite A, E
Adenovirus
Enterovirus (polio)
Etc....

Parentérale

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

Exogène

Souche virale impliquée
=
Souche communautaire

Ex. : virus respiratoires et entériques

Personnel
soignant

visiteurs

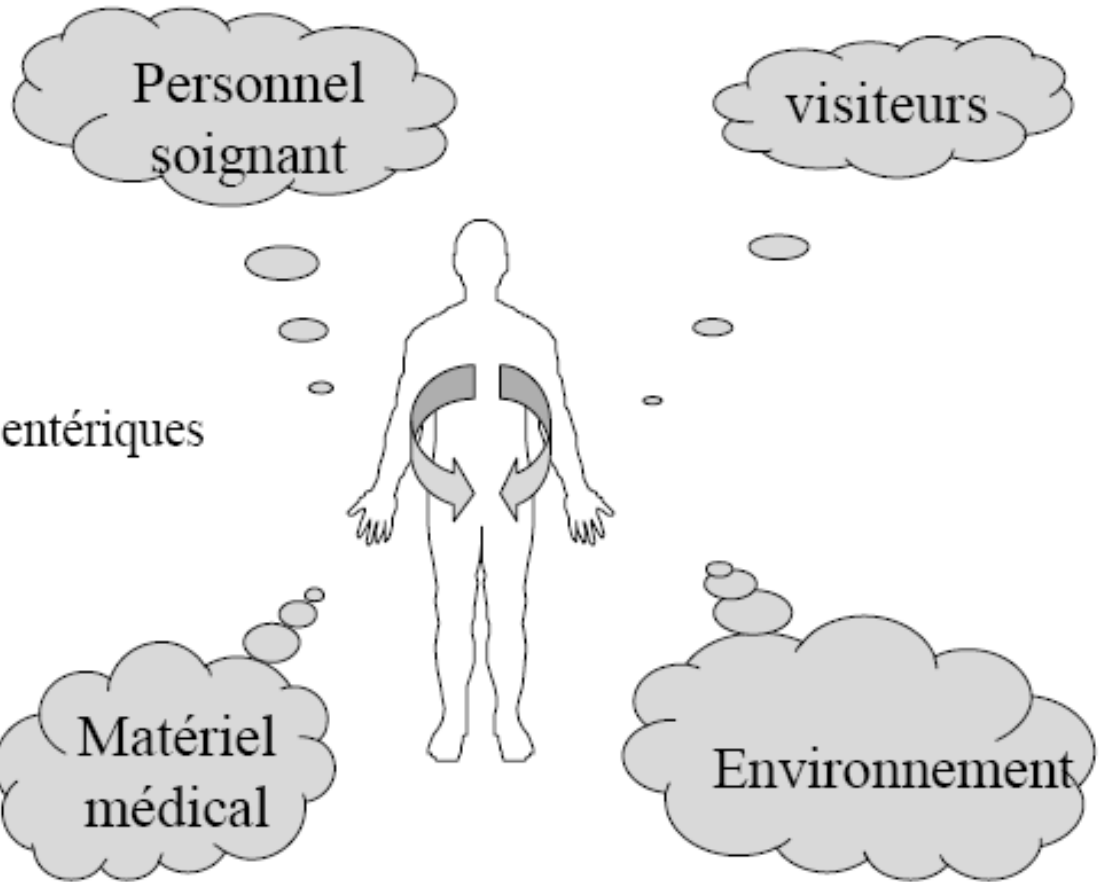
Endogène

Réactivation d'une
souche latente

Matériel
médical

Environnement

Ex. : EBV, CMV, VZV, HBV.....



- **Spectre pathologique**

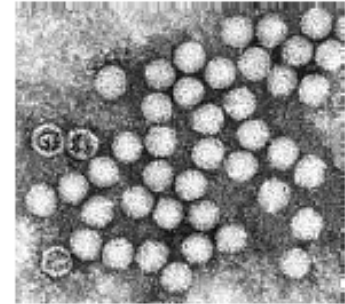
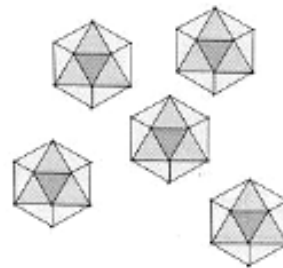
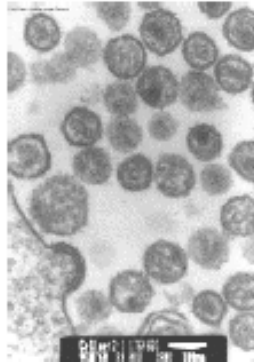
- Respiratoire
- Digestif (GEA, hépatites)
- Systémique

- **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 cutanéomuqueuses
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

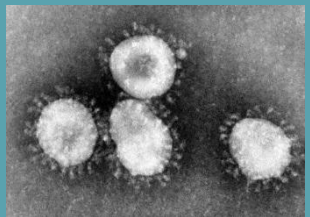
Rôle du laboratoire

- 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

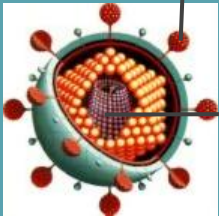
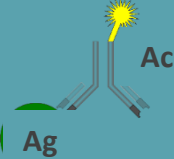
Diagnostic d'un virus

DIRECT

Microscopie
électronique
(famille du virus)

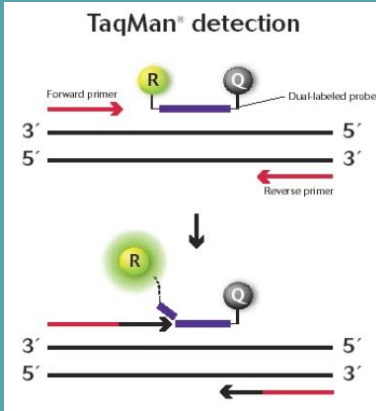


Détection des
protéines
(antigènes Ag)

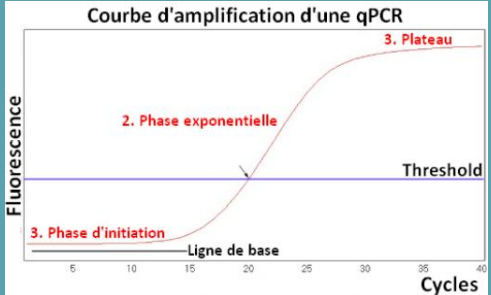


Détection du génome ADN ou ARN
Biologie moléculaire

TaqMan® detection



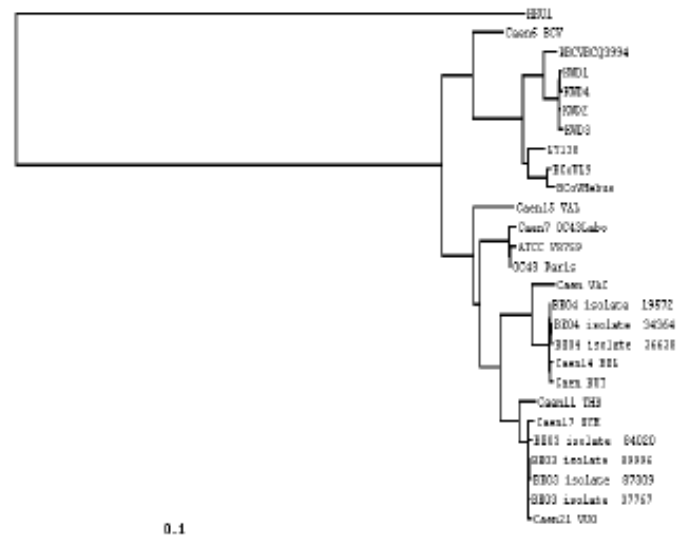
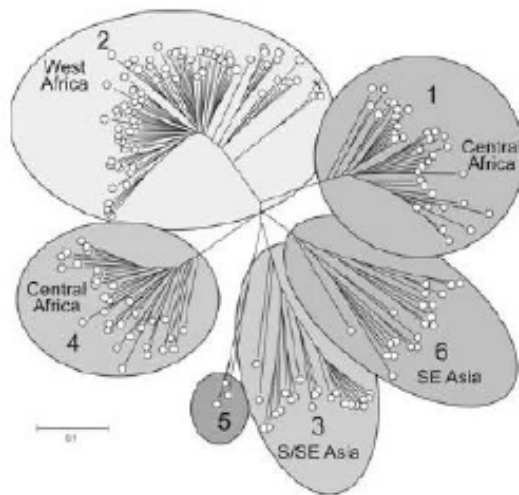
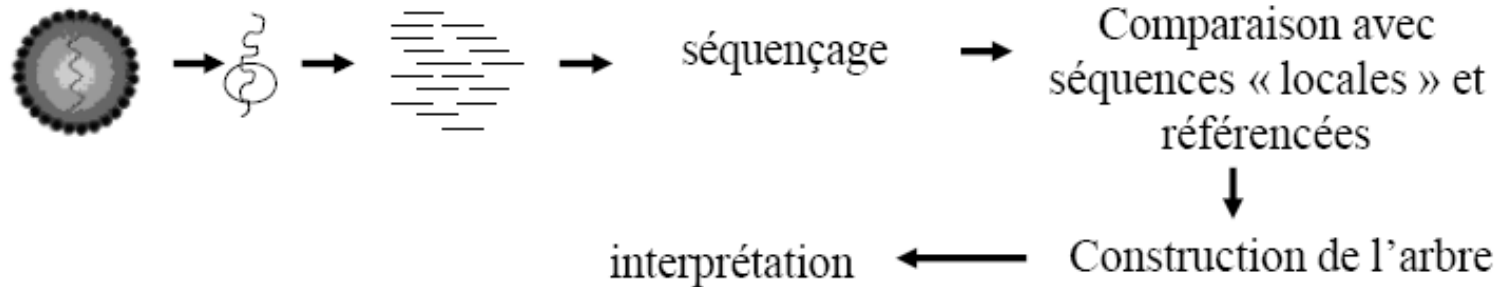
Courbe d'amplification d'une qPCR



INDIRECT

Détection des anticorps (Ac) = SEROLOGIE

Outils diagnostiques : analyse phylogénétique



Prévention des IASV

- **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

– **Chimioprophylaxie**

- Antirétroviraux dans les AEV
- 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
- Rotavirus, 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, SARS-CoV-2...
- 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...
 - Kératoconjunctivites

En conclusion

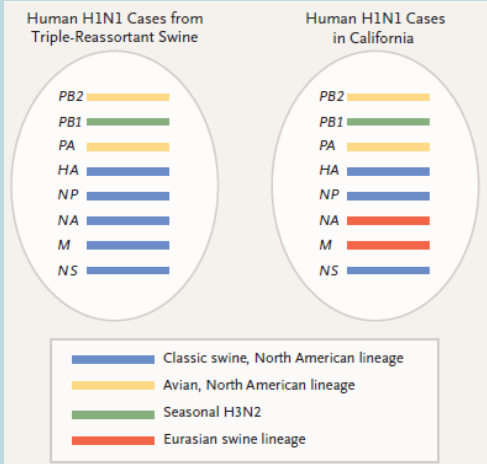
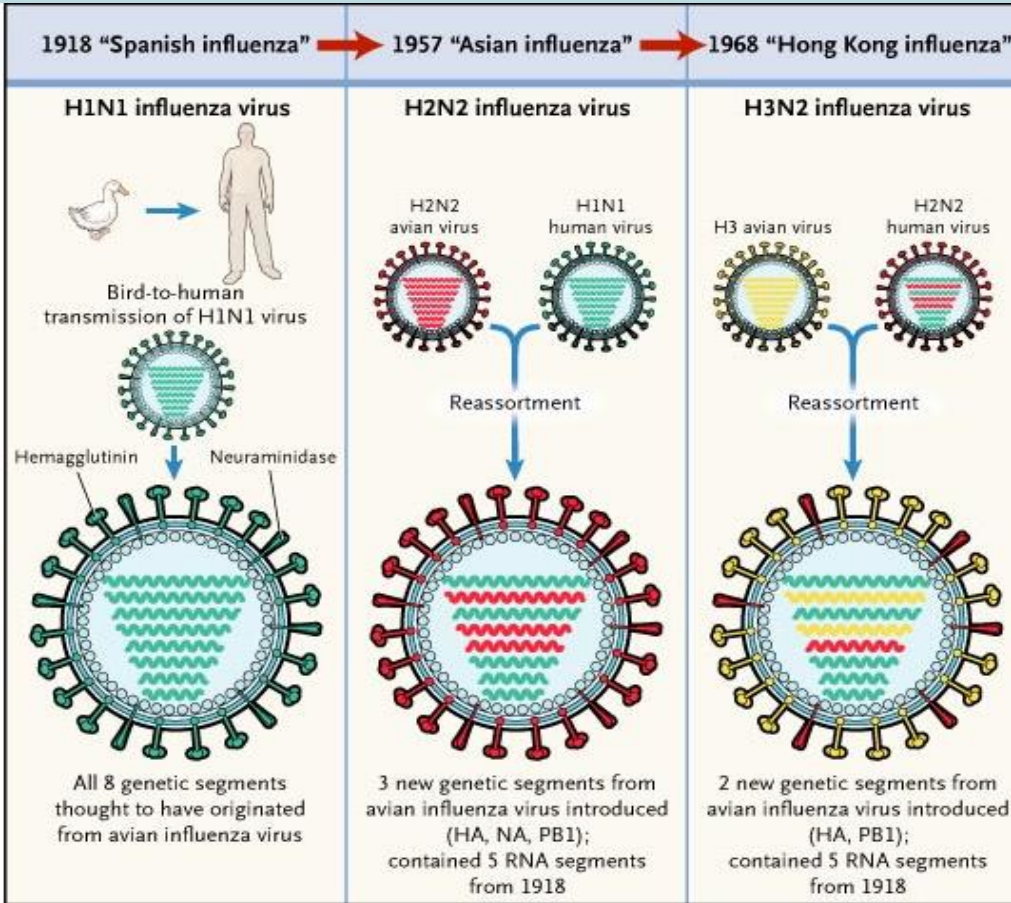
- Forte hétérogénéité des IN virales
- Risque viral très sous-estimé
- Âges extrêmes de la vie /Répercussions sur le personnel soignant
- Nécessité de développer des techniques de diagnostic rapide pour identifier les porteurs
- Prendre en compte les virus dans les programmes de prévention
- Précautions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

Virus de la grippe : INFLUENZAVIRUS

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

Pandémies de grippe A

2009
Souche
épidémique
A/H1N1



- **Transmission DIRECTE**

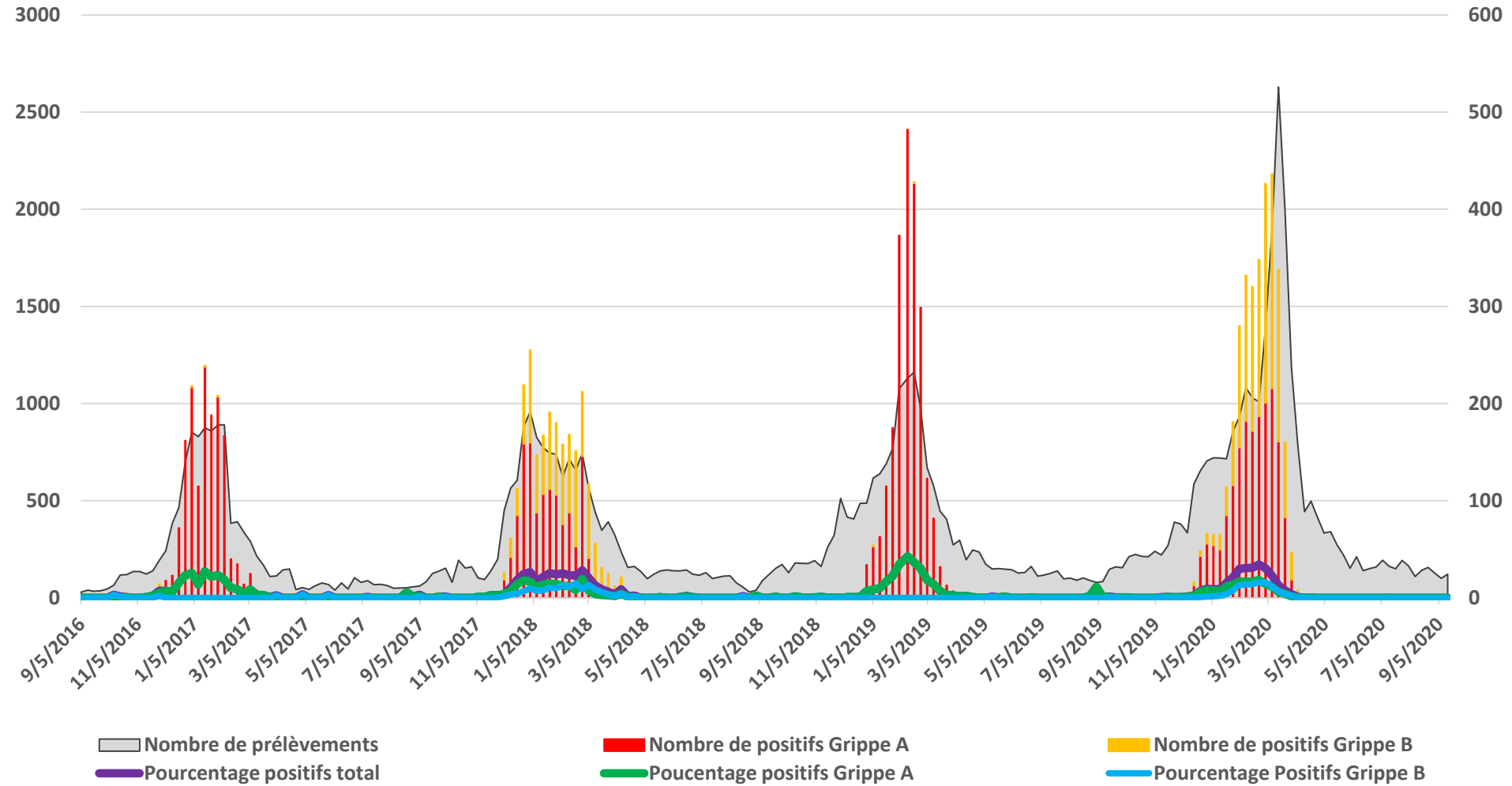


- **Transmission INDIRECTE**



- 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

Evolution Grippe Sept 2016 - Sept 2020



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

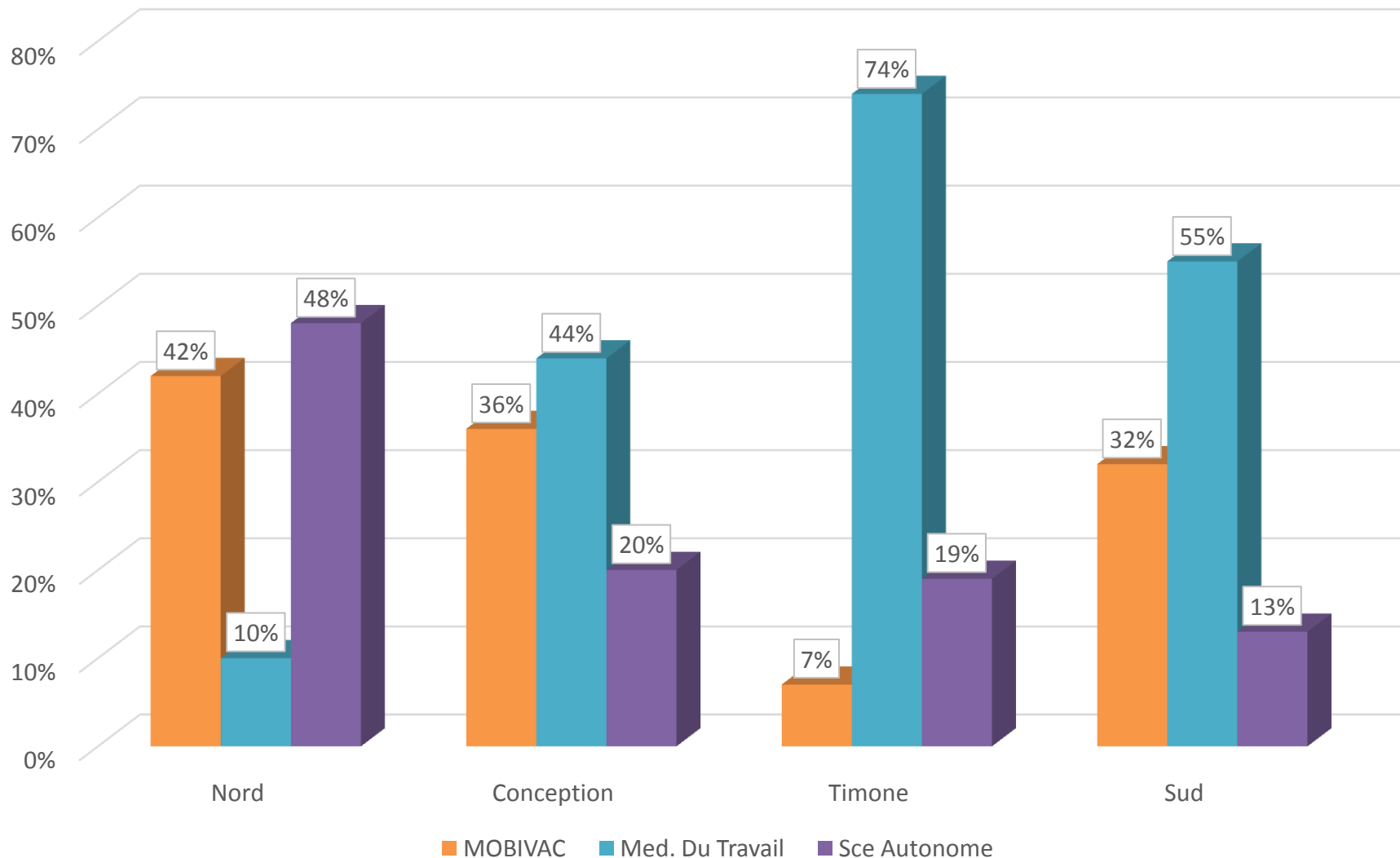
- Vaccination saisonnière annuelle, mi-octobre-novembre
- Vaccin inactivé sans adjuvant
- Très peu d'effets secondaires
- Efficacité de 30 à 70%
- **Stratégie du « cocooning »** +++, nombreuses publications sur vaccination du personnel soignant/diminution mortalité et morbidité des patients
- Circulaire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

Propositions hiver 2019-2020
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



REPARTITION DES VACCINES PAR METHODE ET PAR SITE

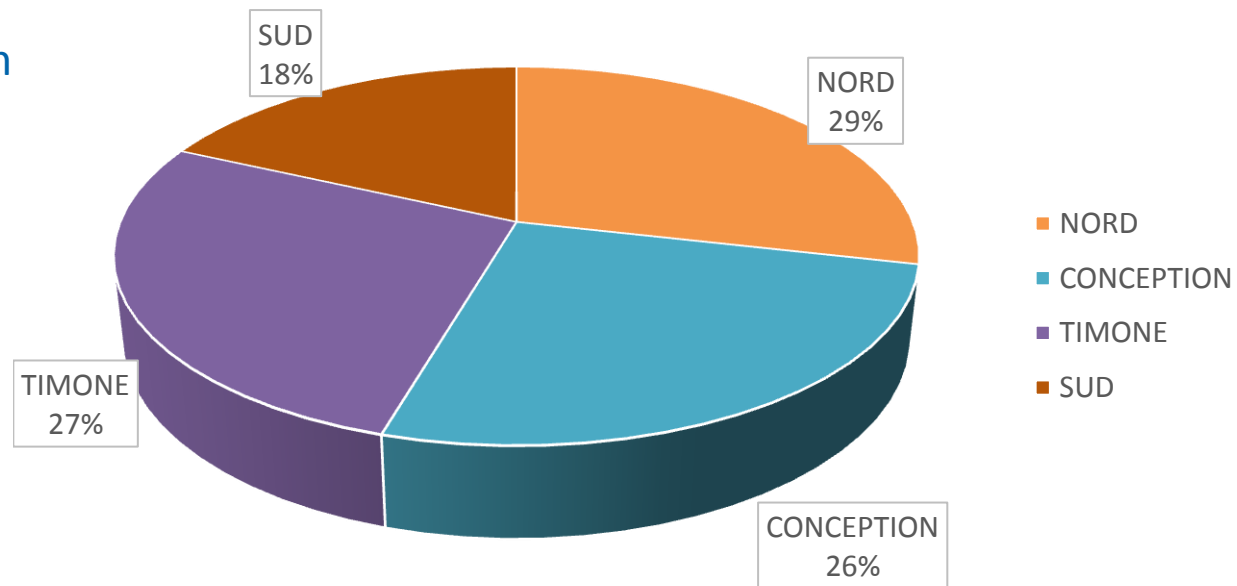




LA CAMPAGNE 2019

20,52 % de vaccinés pour l'année 2019
(4197 vaccinés)

Répartition des 4197 vaccinés par site



Classement par profession

- 1°– Praticiens
- 2°– Sages-femmes
- 3° – Internes
- 4°– Externes
- 5°– IDE
- 6°– Contacts Fréquents
- 7°– AS
- 8°- Contacts Rares

RAPPEL

2018 → 3020 Vaccinés (17,12%)
2017 → 3411 Vaccinés (20,03%)

Vaccin anti grippal 2020: OMS

La composition des vaccins antigrippaux pour la saison grippale 2020-21 dans l'hémisphère Nord:

- AG VIR GRIPPE A/GUANGDONG/1536/2019 H1N1
- AG VIR GRIPPE A/HONG KONG/2671/2019 H3N2
- AG VIR GRIPPE B/PHUKET/3073/2013
- AG VIR GRIPPE B/WASHINGTON/02/2019

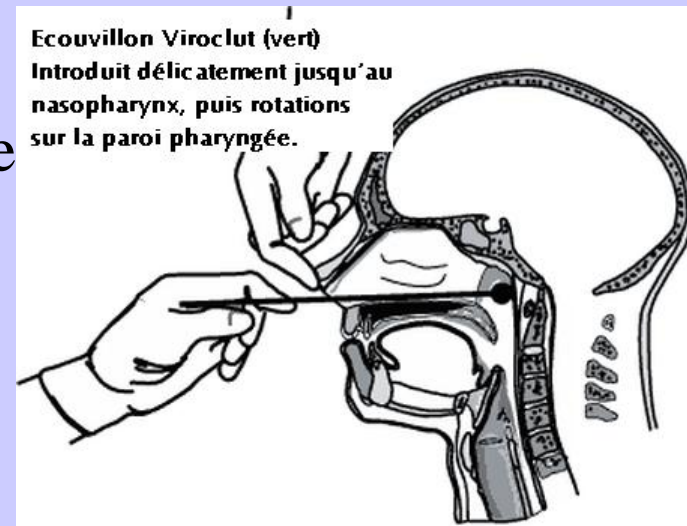
VAXIGRIPTETRA retenu par l'AP-HM

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 grippe
 - Demande pour recherche de virus respiratoires
- Transport rapide au laboratoire

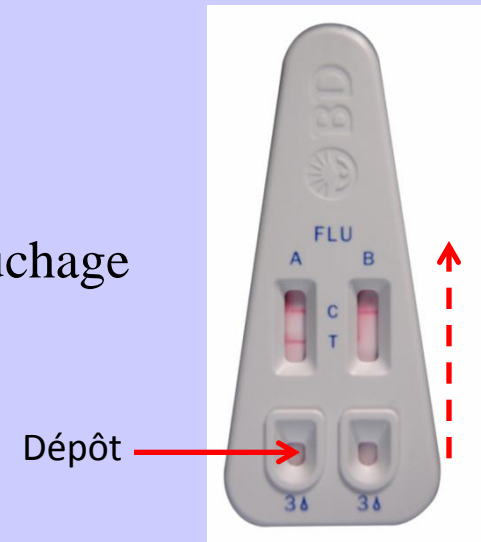


Diagnostic DIRECT

→ 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 ++++

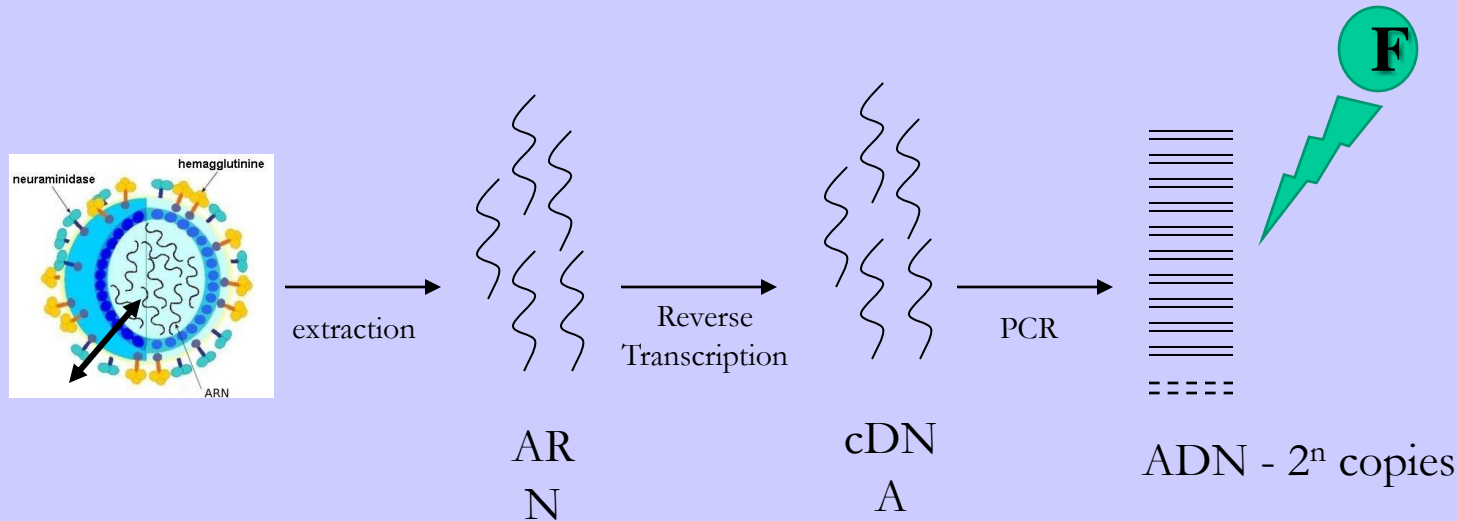


influenzavirus A
POSITIF



Diagnostic DIRECT

→ Détection du génome viral par RT-PCR temps réel





POC 7j/7 24h24

Genexpert (Cepheid)

→ RT-PCR grippe A/B + VRS en 25 min



Routine sous 24h jours ouvrés

21 pathogènes respiratoires

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

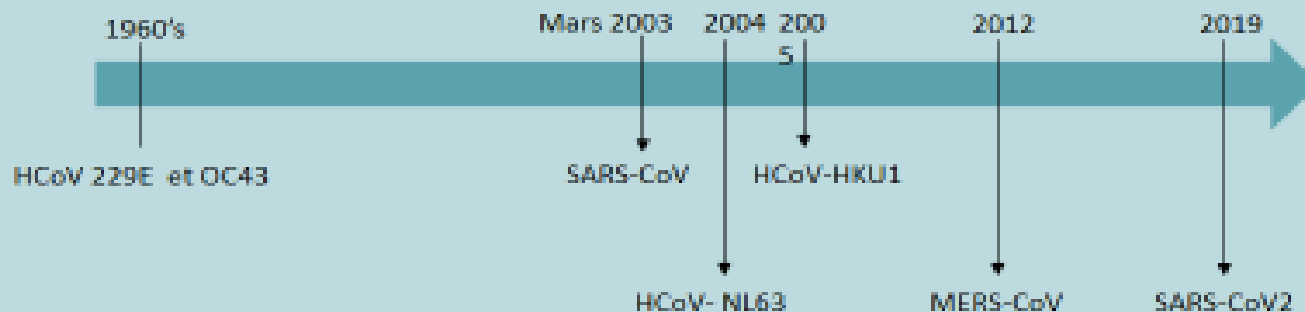
Mesures barrières

- 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

SARS-CoV 2

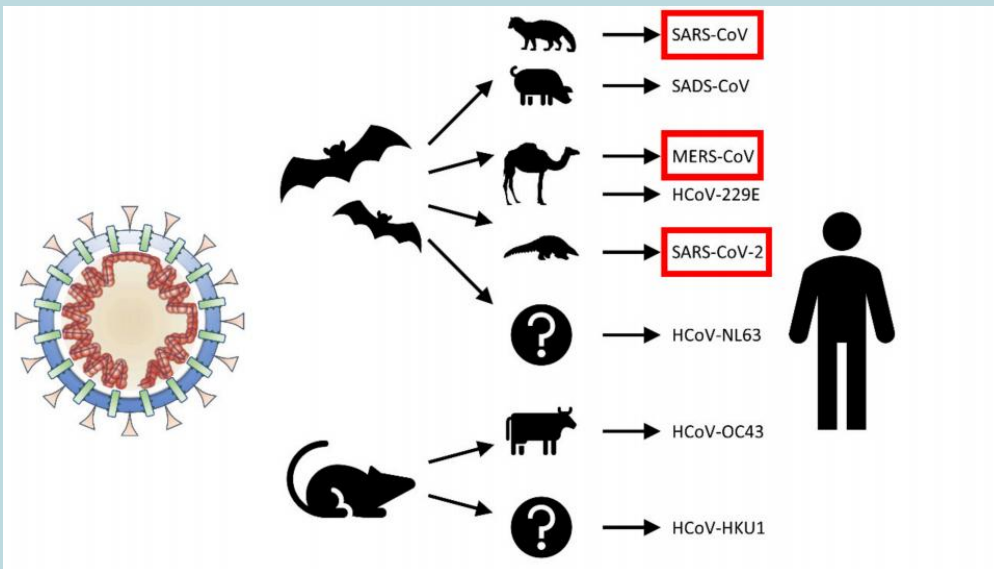
Coronavirus HUMAINS

- Famille : *Coronaviridae*
- Genre :
 - *Alphacoronavirus* : 229E, NL63
 - *Betacoronavirus* : OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV

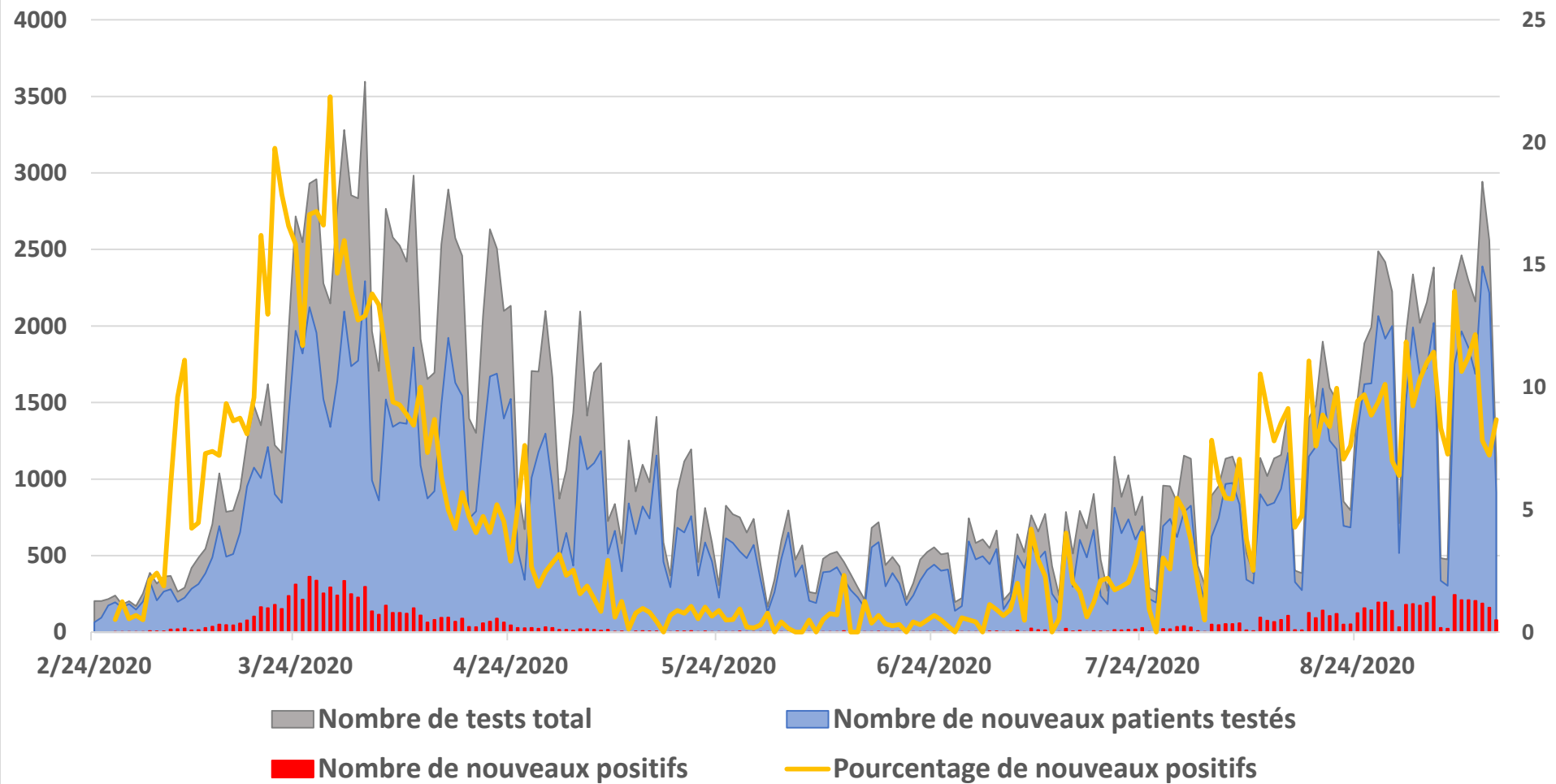


Origine SARS-CoV-2

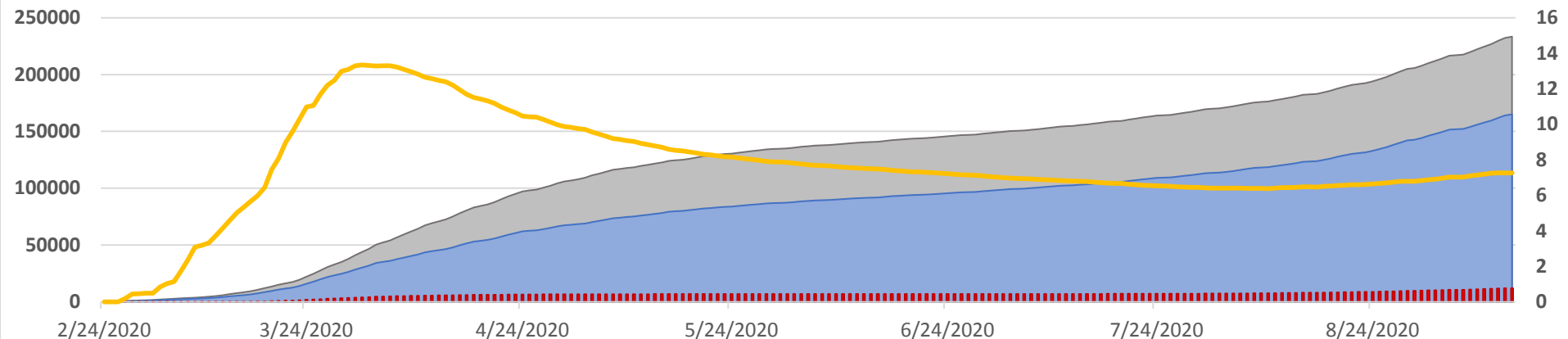
- SRAS-CoV-2 est d'origine animale naturelle et n'est pas un virus manipulé ou construit.
- Réservoir écologique du virus du SARS-CoV-2 chez les chauves-souris.
- Contact limité entre les humains et les chauves-souris → probable transmission du SARS-CoV-2 aux humains par le biais d'un hôte intermédiaire = autre espèce animale plus susceptible d'être manipulée par les humains.
- Cet animal hôte intermédiaire pourrait être un animal domestique, un animal sauvage non identifié.



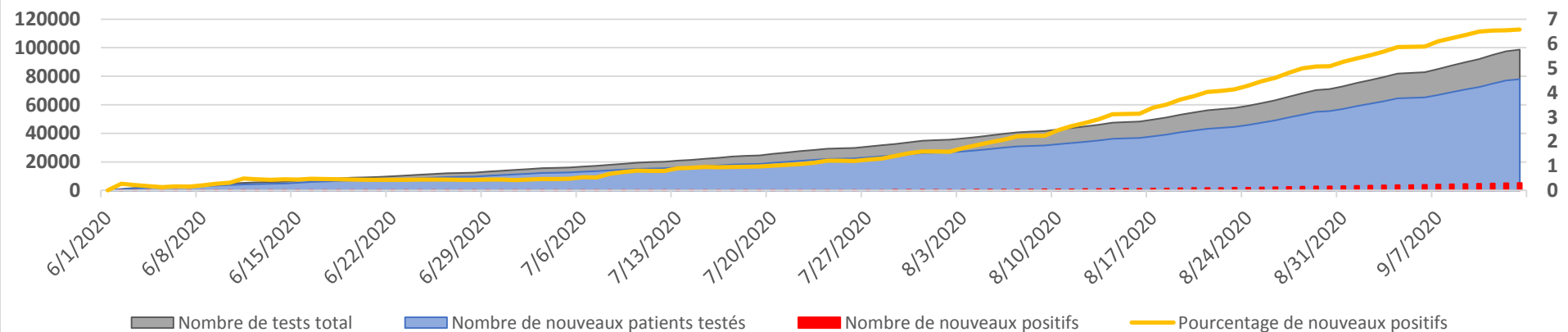
SARS-CoV-2 Données quotidiennes



SARS-CoV-2 Données cumulées depuis Février 2020



SARS-CoV-2 Données cumulées depuis le 01/06/2020



Transmission SARS-CoV-2

Transmission DIRECTE



1/ Transmission par gouttelettes respiratoires: Toux, éternuement...

→ diamètre >5-10µm

Transmission contact <1 m

2/ Transmission aéroportée

→ diamètre <5µm

Transmission contact >1 m

Contextes spécifiques:

intubation endotrachéale, nébulisation, trachéotomie et réanimation cardio-pulmonaire

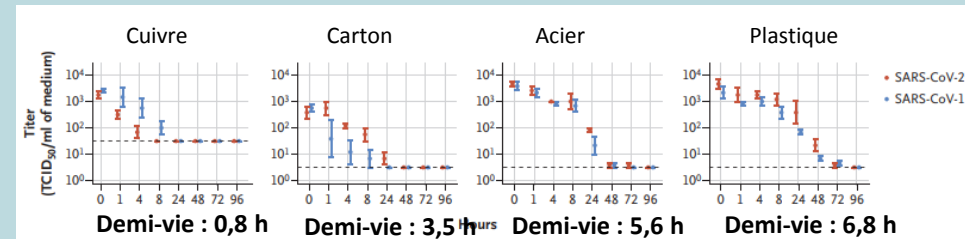


Viable dans aérosol au moins 3h

Aérosol par nébulisation dans un tambour de Goldberg → création d'un aérosol avec des particules < 5µm

Différent des conditions normales de toux humaine

Transmission INDIRECTE



Viabilité du SARS-CoV et SARS-CoV-2 dans les aérosols et différentes surfaces

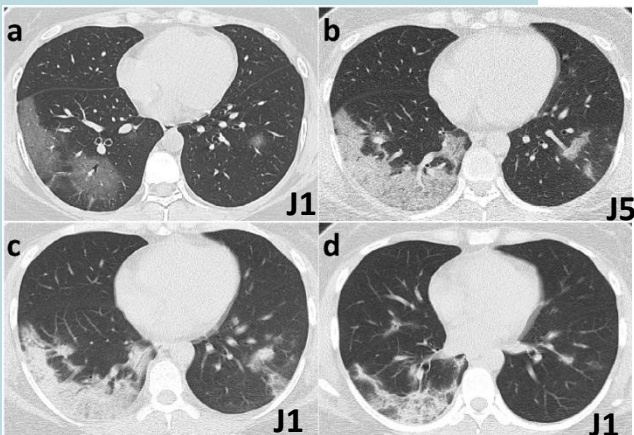


Charge virale importante déposée sur des surfaces

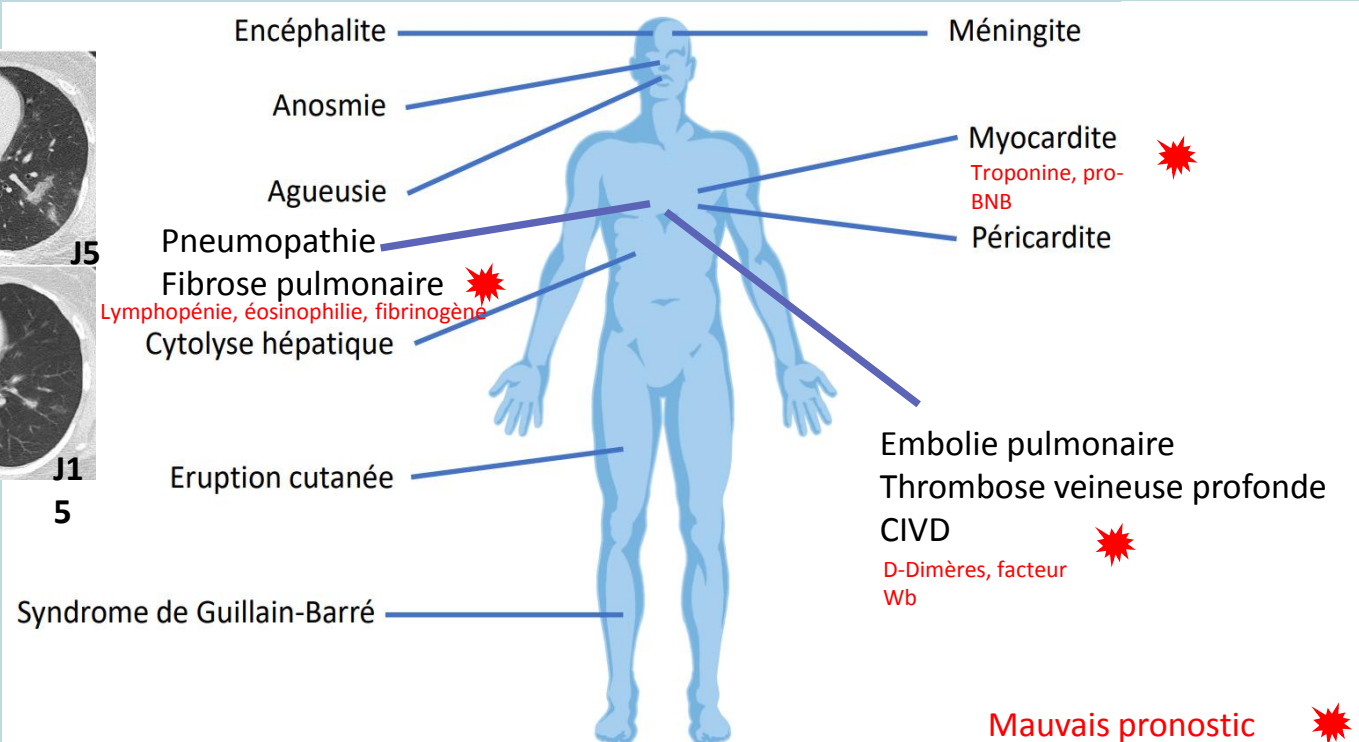
Détection ARN → virus viable?

van Doremalen N et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020

Signes cliniques SARS-CoV-2 – syndrome pseudogrippal



Opacité pulmonaire
en verre dépoli
caractéristique



- Bangash MN et al. COVID-19 and the liver: little cause for concern. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar 20
- Lechien JR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6.
- Hua A et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. Eur Heart J. 2020 Mar 30
- Sala S et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. Eur Heart J 2020 Apr 8
- Moriguchi T et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020 Apr 3.
- Zhao H et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol. 2020 Apr
- Joob B et al. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. J Am Acad Dermatol. 2020 Mar 22

Comorbidités SARS-CoV-2

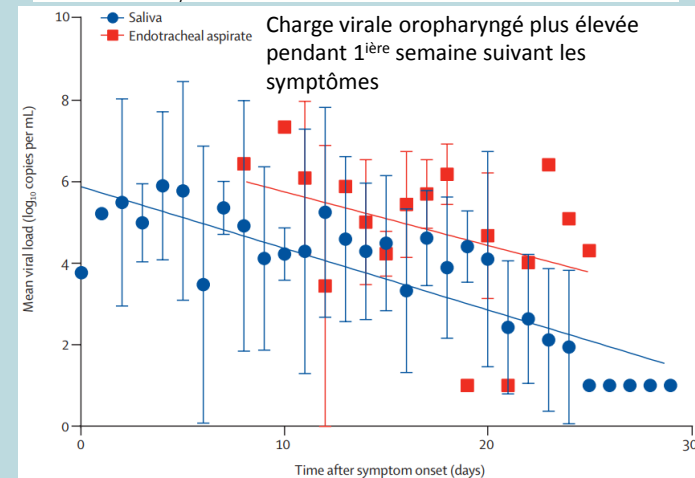
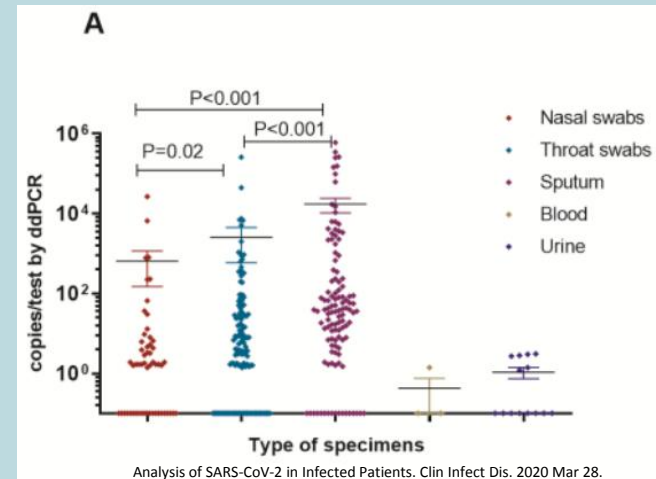
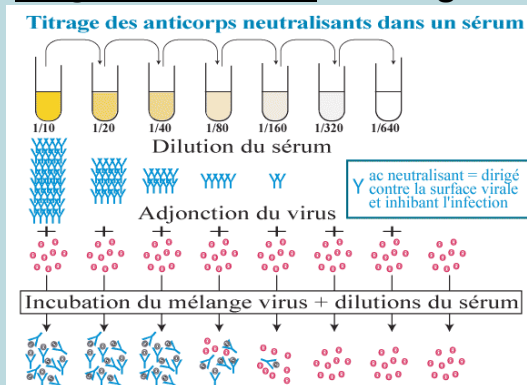
Haut conseil de Santé Publique (HCSP)

- Age > 70 ans
- Antécédents cardiovasculaires: HTA compliquée, AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque (NYHA III, IV)
- Diabète non équilibré ou présentant des complications
- Pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale
- Insuffisance rénale chronique dialysée
- Cancer évolutif sous traitement
- Facteurs de risques présumés:
 - Immunodépression congénitale ou acquise
 - Cirrhose stade B (Child-Pugh)
 - Obésité (IMC > 30kg/m²)
 - Antécédent de splénectomie ou syndrome drépanocytaire majeur ou syndrome thoracique aigu
 - Grossesse au troisième trimestre

Diagnostic SARS-CoV-2

- Écouvillon nasopharyngé et oropharyngé, lavage broncho-alvéolaire, aspiration trachéale ou nasopharyngée, expectoration
- SARS-CoV-2 : agent biologique du groupe 2
- Diagnostic direct: amplification génome RT-PCR
- Sensibilité scanner thoracique 98% vs 71% RT-PCR
- Faux négatifs: prélèvement tardif/début symptômes, écouvillonnage mal réalisé

- Diagnostic indirect: sérologie de référence



Merci de votre attention

