



**HAL**  
open science

**Caractéristiques des infections respiratoires causées par  
le Métapneumovirus humain chez l'adulte : étude  
rétrospective menée sur des données recueillies au  
laboratoire de virologie du CHU de Toulouse de janvier  
2013 à mars 2017**

Morgane Le Parc

► **To cite this version:**

Morgane Le Parc. Caractéristiques des infections respiratoires causées par le Métapneumovirus humain chez l'adulte : étude rétrospective menée sur des données recueillies au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse de janvier 2013 à mars 2017. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01876479

**HAL Id: dumas-01876479**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01876479v1>**

Submitted on 18 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Caractéristiques des infections respiratoires causées par  
le métapneumovirus humain chez l'adulte : étude  
rétrospective menée sur des données recueillies au  
laboratoire de virologie du CHU de Toulouse de janvier  
2013 à mars 2017**

Morgane Le Parc

► **To cite this version:**

Morgane Le Parc. Caractéristiques des infections respiratoires causées par le métapneumovirus humain chez l'adulte : étude rétrospective menée sur des données recueillies au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse de janvier 2013 à mars 2017. Sciences pharmaceutiques. 2018. <dumas-01876479>

**HAL Id: dumas-01876479**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01876479>**

Submitted on 18 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2018

Thèse N° 62

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
BIOLOGIE MEDICALE**

Tenant lieu de

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME d'ETAT de  
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté et soutenu publiquement le 06 juillet 2018 à Toulouse par

**LE PARC Morgane**

Née le 20/06/1991 à Château-Gontier

**CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS RESPIRATOIRES  
CAUSEES PAR LE METAPNEUMOVIRUS HUMAIN CHEZ L'ADULTE  
ETUDE RETROSPECTIVE MENEES SUR DES DONNEES RECUEILLIES AU  
LABORATOIRE DE VIROLOGIE DU CHU DE TOULOUSE DE JANVIER 2013 A  
MARS 2017**

Directeur de thèse : Docteur MANSUY Jean-Michel

**JURY**

Madame le Professeur DUBOIS Véronique

Présidente

Monsieur le Professeur IZOPET Jacques

Assesseur

Madame le Docteur MENGELLE Catherine

Assesseur

Monsieur le Docteur MANSUY Jean-Michel

Directeur de thèse



UNIVERSITE DE BORDEAUX  
**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2018

N° 62

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
BIOLOGIE MEDICALE**

Tenant lieu de

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME d'ETAT de  
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté et soutenu publiquement le 06 juillet 2018 à Toulouse par

**LE PARC Morgane**

Née le 20/06/1991 à Château-Gontier

**CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS RESPIRATOIRES  
CAUSEES PAR LE METAPNEUMOVIRUS HUMAIN CHEZ L'ADULTE**

**ETUDE RETROSPECTIVE MENEES SUR DES DONNEES RECUEILLIES AU  
LABORATOIRE DE VIROLOGIE DU CHU DE TOULOUSE DE JANVIER 2013 A  
MARS 2017**

Directeur de thèse : Docteur MANSUY Jean-Michel

**JURY**

Madame le Professeur DUBOIS Véronique	Présidente
Monsieur le Professeur IZOPET Jacques	Assesseur
Madame le Docteur MENGELLE Catherine	Assesseur
Monsieur le Docteur MANSUY Jean-Michel	Directeur de thèse

# REMERCIEMENTS

## **A Madame le Professeur Véronique DUBOIS,**

Je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury et je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail.

Soyez assurée de ma plus sincère gratitude, et veuillez accepter l'expression de mon plus grand respect.

## **A Monsieur le Professeur Jacques IZOPET,**

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury et de participer à la critique de ce travail.

Je vous prie d'accepter l'expression de toute ma considération et de mon profond respect.

## **A Madame le Docteur Catherine MENGELLE,**

Je vous remercie chaleureusement d'avoir participé à l'élaboration de cette thèse, et d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Merci pour vos conseils, y compris au cours de mon internat, merci pour votre expertise et vos nombreuses relectures, mais aussi pour l'implication et l'enthousiasme que vous avez placé dans ce travail.

## **A Monsieur le Docteur MANSUY Jean-Michel,**

Je vous remercie sincèrement de m'avoir proposé ce travail, de m'avoir fait confiance pour le mener à bien, et d'avoir accepté de le diriger.

Merci pour vos précieux conseils, vos nombreuses relectures, votre investissement et vos encouragements tout au long de ce travail.

Merci à **tous les biologistes** et à **tous les techniciens** qui m'ont accueillis et formés au cours de ces quatre années d'internat à Toulouse, Bordeaux et Albi.

A **Chloé Dimeglio**, merci 1000 fois pour ton aide plus que précieuse dans la réalisation de mon analyse statistique.

A **Muriel**, merci, merci pour tout ! Tu m'as été d'une aide incroyable dans chacune des étapes de mise en place de cette soutenance, mais pas que... merci également pour ta présence, ta bonne humeur et ta gentillesse pendant cet internat.

---

A **mes Parents**, merci Maman, merci Papa. C'est grâce à vous si je suis arrivée jusqu'ici. Grâce à votre soutien infaillible, grâce à vos conseils qui ont toujours été les bons, grâce à ce foyer plein d'amour que vous avez su construire pour nous.

Malgré la distance vous êtes toujours présents à mes côtés, à mon écoute, à chaque étape, petite ou grande. Merci pour tout.

A **Erwan et Nolwenn**, merci de m'avoir supporté quand j'étais insupportable... et c'est peu dire ! Merci pour tous ces souvenirs qui me viennent à l'esprit en écrivant ces mots... Je sais le bonheur que j'ai de vous retrouver à chaque fois. Je suis très fière de vous.

Un grand merci aussi à vos doudous qui participent à votre bonheur.

Merci à la **famille Bories** (Isabelle, Bernard, Camille, Arthur, Philippine, Achille et Auguste), de m'avoir accueilli (surtout Auguste je dirais !). Merci pour tous ces bons moments partagés.

---

**Aux premiers amis**, à mes côtés depuis plus de 10 ans maintenant...

A ma Clémence, le temps passe mais rien ne change. De nos premières pailles à la framboise sur les bancs du lycée jusqu'à notre expérience commune à la Réunion, tu as toujours été à mes côtés. Ne tardes pas trop à rentrer...

Agathe, Camillou, Esther, Eva, Doud, Alex, Justine, François, Jojo... Les souvenirs me reviennent pèle mèle; des pré-soirées rue de l'Héronnière jusqu'au Calysto, un steak dans une boîte de DVD..., des vacances à Belle-Ile, en Grèce, à Serignan, une barre de parking

un peu trop basse..., des fous rires... merci pour ces folles années nantaises, pour votre soutien et pour tout ce qu'il nous reste à partager encore, encore et encore !

**Aux Toulousains**, à ceux rencontrés dès les premières heures et avec qui j'ai découvert les joies de la vie à l'internat et à Toulouse, et à tous ceux rencontrés au cours des différents semestres et/ou des biens nombreuses soirées... Vous avez tous contribué à rendre ces années magiques.

A mes 1ères rencontres, mes co-VP soirées, parce que je nous revois il y a plus de 4 ans, et le chemin que nous avons parcouru : **Alice-Anne**, merci ma poulette pour ces belles années, nous avons évolué au fil de ces années, mais dans le fond rien n'a changé. **Ann Lise**, merci pour cette belle amitié, parce que les choses sont si simples à chaque fois que l'on se retrouve, j'ai hâte de te voir un peu plus dans peu de temps. **Marie Céline**, c'est toujours un bonheur d'être à tes côtés. Que ce soit autour d'un verre (souvent d'ailleurs...), aux fêtes de ton village (super moment !), au téléphone pour m'expliquer la régression logistique (merciiii)... Ne changez rien !

A Agnès, Ali (j'espère d'autres fameux repas de garde à tes côtés), Angèle, Anne Lise, Anne-So, Anthony, Arnaud (et tes jolies chemises), Benoit, Barny, Camille C (j'ai comme l'impression qu'on se suit depuis le temps !), Camille M, Camille V, Catoch (je sais que tu adores que je t'appelle comme ça !), Cédric, Claudia (momojito est bientôt de retour !), Clémence, Elodie, Etienne, Flo et Jen, Grégoire, Guigui, Hadrien, Hélène, Hugo, Imane, Isabelle (mon petit rayon de soleil Ninja), Julien L, Justine, Karen, Laura, Laurie (mon super coach, un énorme merci pour ton aide précieuse, promis dans peu de temps je te rendrais la pareille !), Louis-tho, Ludo, Marion, Michael, Pauline, Pierre-Yves, Raph, Samuel Z, Serri, Sheshe, Tiphaine, Thibaut (« Ca m'a rappelé le Tarn, la maison, et j'étais content »), Thomas.

**Aux Bordelais**, Adrien, Cécile (ma Brendaaaaa et meilleure co-interne de ma viiiie), Cyrielle, Juju (je ne sais pas pourquoi, là, à 1 heure de l'impression, je te revois à Coursan bronzer dans une baignoire...), Léna, Laurent, Marine J, Morgane, Samuel A.

**Aux Réunionnais** qui ont fait de cette année de disponibilité une des plus belles expériences de ma vie ! Mais pourquoi on est rentré d'ailleurs !? A très vite !



## **A toi mon doudou**

Il m'est difficile de résumer en quelques mots.

Je ne remerciais jamais assez la connexion internet médiocre de l'internat, et le talent de répartition de Camille M. qui sont pour beaucoup dans notre rencontre.

Tu as été mon plus grand soutien dans ce travail, et je t'en remercie infiniment. Promis c'est fini....

Mais surtout, merci d'être là, merci d'être toi, merci pour tout ce que l'on vit. Je sais que l'aventure ne s'arrêtera pas là, et j'ai hâte de découvrir la suite à tes côtés.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>1<sup>ère</sup> partie : Connaissances actuelles sur le Méta-pneumovirus humain</b> .....	<b>17</b>
I – Généralités.....	17
1) Découverte du Méta-pneumovirus humain .....	17
2) Taxonomie.....	17
II) Structure et organisation du virus.....	18
1) Morphologie des particules virales.....	18
2) Organisation génomique .....	20
3) Le cycle viral et les protéines impliquées.....	21
4) Les différents génotypes du Méta-pneumovirus humain .....	29
IV) Epidémiologie .....	30
1) Répartition géographique et saisonnière .....	30
2) Séroprévalence.....	30
V) Pathogénèse virale .....	31
1) Physiopathologie .....	31
A – Transmission.....	31
B – Pathogénèse .....	31
2) Réponse du système immunitaire.....	33
A – Immunité innée .....	33
B – Immunité acquise .....	33
VI) Manifestations cliniques .....	34
1) Chez l'enfant .....	35
2) Chez l'adulte.....	36
3) Chez la femme enceinte.....	36

4) Populations à risque.....	37
A – Les sujets âgés.....	38
B – Les sujets immunodéprimés.....	39
C – Terrain respiratoire : Asthme et BPCO.....	41
D – Patients en établissements de soins au long cours.....	41
5) Co-infections.....	42
VII) Outils du diagnostic virologique.....	43
1) Culture cellulaire.....	43
2) Amplification génomique.....	44
3) La détection directe des antigènes viraux.....	46
A - L'immunofluorescence directe.....	46
B – Les techniques immuno-enzymatiques.....	47
4) Sérologie.....	47
VIII) Modalités thérapeutiques et prophylactiques.....	47
1) Thérapeutique.....	47
A – Symptomatique.....	47
B – Médicamenteux.....	48
2) Prophylaxie.....	49
A – Candidats vaccinaux.....	49
B - Mesures générales de prévention.....	51
<b>2<sup>ème</sup> partie : Etude rétrospective des infections respiratoires causées par le</b>	
<b>Métapneumovirus humain diagnostiquées de janvier 2013 à mars 2017 au CHU de</b>	
<b>Toulouse chez l'adulte.....</b>	<b>52</b>
I) Patients et méthode.....	52
1) Patients.....	52
2) Méthode.....	52
A – Recueil des données.....	52
B – Les données collectées.....	53
C – L'analyse statistique.....	54
II) La PCR multiplex respiratoire au CHU de Toulouse.....	55
1) La technique utilisée au CHU: Anyplex™ II RV16 Detection.....	55
A – Généralités.....	55
B - Le principe de la technologie TOCE.....	56
C - Etapes et protocole.....	57

2) Epidémiologie des infections respiratoires chez les adultes hospitalisés au CHU de Toulouse .....	60
III) Caractéristiques des infections respiratoires causées par le Métapneumovirus humain chez les adultes au CHU de Toulouse.....	64
1) Résultats .....	64
A – Etude descriptive globale des infections.....	64
B – Les infections graves à Métapneumovirus humain .....	75
2) Discussion.....	82
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>93</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>101</b>

## LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Définitions .....	101
ANNEXE 2 : Recommandations pour la prévention de la grippe et des infections respiratoires virales saisonnières [105].....	104
ANNEXE 3 : Mesures de prévention contre les infections respiratoires virales chez les patients atteints d'hémopathie maligne [106].....	105
ANNEXE 4 : Recommandations vaccination antigrippale (2017-2018) [122] .....	105
ANNEXE 5 : Exacerbation de BPCO: Indications et Choix de l'antibiotique [119].....	107
ANNEXE 6 : Prise en charge des bronchites [118].....	107
ANNEXE 7 : Prise en charge des Pneumonies aiguës communautaires (PAC) [119] .....	108

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La Taxonomie des Mononegavirales [13].....	18
Figure 2 : Le Métagpneumovirus humain en microscopie électronique [12].....	19
Figure 3 : La structure du Métagpneumovirus humain [6].....	19
Figure 4 : Organisation génomique des membres de la sous-famille des Pneumovirinae [14] .....	20
Figure 5 : Représentation schématique du cycle viral du Métagpneumovirus humain [10].....	21
Figure 6 : Représentation schématique de la protéine de fusion (F) du Métagpneumovirus humain [11].....	25
Figure 7 : La fusion membranaire chez les Paramyxovirus [11].....	25
Figure 8 : La réplication du Métagpneumovirus humain [11].....	28
Figure 9 : L'hybridation des amorces DPO et du « lanceur = pitcher » avec la cible (Seegene) .....	56
Figure 10 : L'extension (Seegene).....	56
Figure 11 : Le clivage et l'hybridation de la « portion de marquage » = « tagging portion » (Seegene).....	57
Figure 12 : L'extension et la génération du signal (Seegene).....	57
Figure 13 : Evolution de la prescription de PCR multiplex respiratoire entre 2013 et 2017....	60
Figure 14 : Proportion de PCR multiplex respiratoires positives entre 2013 et 2017 .....	61
Figure 15 : Le Métagpneumovirus humain parmi les PCR multiplex respiratoires positives entre 2013 et 2017 .....	61
Figure 16 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire entre 2013 et 2014.....	62
Figure 17 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire entre 2014 et 2015.....	62
Figure 18 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire entre 2015 et 2016.....	63
Figure 19 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire entre 2016 et 2017.....	63
Figure 20 : Incidence des infections à Métagpneumovirus humain selon l'âge du patient .....	65
Figure 21 : La saisonnalité des infections à Métagpneumovirus humain.....	67
Figure 22 : La répartition des infections à Métagpneumovirus humain au cours de l'année ....	67
Figure 23: Les différents types de prélèvements reçus pour la réalisation de la PCR multiplex respiratoire .....	70
Figure 24 : Les diagnostics cliniques établis chez les patients infectés par le Métagpneumovirus humain.....	71
Figure 25 : Co-infections détectées chez les patients positifs pour le Métagpneumovirus humain .....	72
Figure 26 : Durée d'hospitalisation des patients infectés par le Métagpneumovirus humain ...	72
Figure 27 : Services d'hospitalisation des adultes infectés par le Métagpneumovirus humain	73
Figure 28 : Le recours à la ventilation chez les patients infectés par le Métagpneumovirus humain .....	73
Figure 29 : Les stades de la BPCO d'après GOLD (Global Initiative for Chronic Lung Disease) [119].....	102

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la technique Anyplex™ II RV16 Detection .....	55
Tableau 2 : Les étapes de la rétro-transcription .....	58
Tableau 3 : Les virus respiratoires détectés par la technique Anyplex™ II RV16 Detection..	58
Tableau 4 : La composition du mix de PCR.....	59
Tableau 5 : La détection des différents virus respiratoires par la technique Anyplex™ II RV16 Detection.....	59
Tableau 6 : Les principales comorbidités présentées par les patients.....	65
Tableau 7 : Incidence des principaux signes cliniques.....	68
Tableau 8 : La prise en charge médicamenteuse des patients.....	74
Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques des infections graves et non graves .....	76
Tableau 10 : Etude des facteurs de risque d'infection grave à Métapneumovirus humain : analyse univariée .....	79
Tableau 11 : Etude des facteurs de risque d'infection grave à Métapneumovirus humain : analyse multivariée .....	80

# LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ADNc** : ADN complémentaire
- AdV** : Adénovirus
- ANCA** : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
- ARN** : Acide ribonucléique
- ARNm** : ARN messenger
- ATB** : Antibiotique
- BPCO** : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
- C3G** : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération
- CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire
- CMV** : Cytomégalovirus
- CRP** : Protéine C-Réactive
- CSH** : Cellules souches hématopoïétiques
- EBV** : Virus Epstein Barr
- ECP** : Effet cytopathogène
- GAG** : Glycosaminoglycane
- HM** : Hémopathie maligne
- HSV** : *Herpes Simplex viridae*
- IC** : Intervalle de confiance
- IF** : Immunofluorescence
- IFB** : Institut Fédératif de Biologie
- IFN** : Interféron
- IL** : Interleukine
- IMC** : Indice de masse corporelle
- IRA** : Infection respiratoire aiguë
- IRB** : Infection respiratoire basse
- IRH** : Infection respiratoire haute
- IRM** : Imagerie à résonance magnétique
- IUC** : Institut Universitaire de Cancérologie



**IV** : Intraveineux

**LAM** : Leucémie aiguë myéloïde

**LBA** : Liquide de lavage broncho-alvéolaire

**MERS** : Middle East Respiratory Syndrome = Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

**MPV** : Métapneumovirus

**MPVh** : Métapneumovirus humain

**NK** : Natural Killer

**OMA** : Otite moyenne aiguë

**OR** : Odd Ratio

**PAC** : Pneumonie aiguë communautaire

**PCR** : Polymerase Chain Reaction = Réactions de polymérisation en chaîne

**PIV** : Parainfluenza virus

**PNN** : Polynucléaire neutrophile

**PVL** : Leucocidine de Panton Valentine

**RT-PCR** : Retro-Transcriptase Polymerase Chain Reaction

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**UTO** : Unité de transplantation d'organes

**VRS** : Virus respiratoire Syncytial

**VZV** : Varicelle Zona Virus

# INTRODUCTION

Les infections respiratoires aiguës, « hautes » dans 75% des cas, « basses » dans 25% des cas, font partie des infections les plus courantes chez les individus de tout âge et représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde avec chaque année environ 4 millions de décès recensés. Elles sont une cause importante de consultation et de prescription d'antibiotiques souvent injustifiée car l'origine est virale dans près de 80% des cas [1].

Les virus responsables d'infections respiratoires aiguës connus à l'heure actuelle sont nombreux. On retrouve les virus respiratoires « classiques » qui ont pour la plupart été identifiés dans les années 1950 par les techniques traditionnelles de cultures cellulaires (virus Influenzae, virus Parainfluenzae, Virus Respiratoire Syncytial, Adénovirus, Rhinovirus, Coronavirus OC43 et 229E). On retrouve également les virus « nouvellement identifiés » mis en évidence par des techniques de criblage moléculaire (Métagneumovirus humain (2001), Bocavirus (2005), Coronavirus NL63 et HKU1). A ceux-là s'ajoutent les virus « émergents » tels que de nouveaux variants de grippe A mais aussi les Coronavirus responsables du MERS (2012). Et enfin, des virus qui n'ont pas un tropisme respiratoire prédominant mais qui sont susceptibles de provoquer de sévères atteintes respiratoires tels que le CMV, le VZV ou encore le virus de la rougeole [2].

A ce large panel d'agents étiologiques viraux responsables d'atteinte respiratoire s'ajoute le fait qu'ils sont à l'origine d'infections caractérisées par des symptômes variés et surtout non spécifiques. Il est donc impossible de faire un diagnostic étiologique en se basant uniquement sur la clinique.

C'est pourquoi l'approche moléculaire Multiplex syndromique améliore grandement le diagnostic étiologique des infections respiratoires et représente actuellement la méthode de diagnostic virologique de choix. En effet, ces techniques permettent la recherche simultanée d'un nombre important de pathogènes, et ainsi une optimisation de la prise en charge du patient et une meilleure maîtrise du risque infectieux [3][4].

Le Métagneumovirus humain, mis en évidence en 2001, serait à l'heure actuelle responsable de 4 à 16% des infections respiratoires aiguës selon les données de la littérature [5][6][7][8]. Cette prévalence semble stable dans le temps [5]. Il serait également responsable de près de 6% des hospitalisations pour infection respiratoire aiguë, il peut ainsi être considéré comme un véritable pathogène respiratoire pour l'Homme [5].

Plusieurs études ont décrit les infections causées par le Métapneumovirus humain chez l'enfant, mais peu ont permis d'évaluer son impact sur la population adulte.

La réalisation quotidienne (voire pluriquotidienne durant les périodes de circulation épidémique) de détections multiplex respiratoires par le laboratoire de virologie du CHU de Toulouse permet la mise en évidence de ce pathogène chez les patients admis au sein de l'hôpital. Ainsi nous avons pu étudier la place du Métapneumovirus humain parmi les autres virus responsables d'infections respiratoires aiguës chez l'adulte, ainsi que les caractéristiques des infections dont il est responsable.

Nous commencerons par présenter un état des lieux des connaissances actuelles sur le Métapneumovirus humain. Puis, par l'étude rétrospective des infections causées par ce virus chez l'adulte au CHU de Toulouse entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 mars 2017, nous avons pour objectifs :

- D'évaluer la place de ce virus parmi les autres virus à tropisme respiratoire touchant l'adulte
- De décrire les infections liées à ce virus
- De mettre en évidence les caractéristiques et les facteurs de risque des infections graves.

# 1<sup>ère</sup> partie : Connaissances actuelles sur le Métapneumovirus humain

## I – Généralités

### 1) Découverte du Métapneumovirus humain

Le Métapneumovirus humain (MPVh) a été décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois par l'équipe hollandaise du Pr Albert Osterhaus à la suite de l'isolement du virus chez 28 enfants qui présentaient des symptômes similaires à ceux observés lors d'infections par le Virus Respiratoire Syncytial (VRS), allant d'une infection bénigne des voies respiratoires supérieures, à de sévères bronchiolites et pneumonies [9].

La recherche du virus par culture cellulaire sur des cellules rénales de singes à partir des sécrétions respiratoires de ces enfants n'a pas permis à l'époque d'identifier un virus connu. Des particules de 150 à 600 nm ont pu être mises en évidence au microscope électronique. Par des outils de PCR et de séquençage, un génome viral très proche du MPV aviaire, connu pour être responsable de la rhinotrachéite de la dinde et du poulet, a alors été mis en évidence. Il a donc été identifié comme Métapneumovirus humain [9][10]. Plus précisément, il existe 4 sous-groupes de MPV aviaires identifiés actuellement (A, B, C, D), et le MPVh est très proche du sous-groupe C, avec seulement quelques différences structurales [10].

A posteriori plusieurs études ont montré que le MPVh circulait dans la population humaine depuis les années 1950 au moins, et il est supposé que lui et son équivalent aviaire, le MPV aviaire de type C, auraient divergé d'un ancêtre commun il y a environ 200 ans [10][11].

### 2) Taxonomie

Les analyses morphologiques, biochimiques et génétiques ont permis de classer le MPVh dans l'ordre des *Mononegavirales* (virus à ARN simple brin négatif non segmenté), dans la famille des *Paramyxoviridae* et la sous-famille des *Pneumovirinae* (comme le VRS).

Le MPVh est ainsi classé comme le 1<sup>er</sup> membre humain du genre des *Metapneumovirus* [9][10][12]

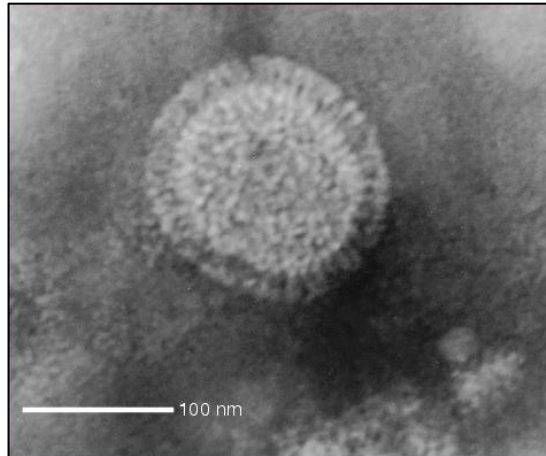
Ordre	Famille	Sous-familles	Genres	Espèces
<b>Mononegavirales</b>	<b>Paramyxoviridae</b>	<b>Pneumovirinae</b>	<i>Pneumovirus</i>	<i>Virus respiratoire syncytial humain</i> [1] Collins et al. 1995
				<i>Virus respiratoire syncytial bovin</i> [2] Buchholz et al. 1999
			<i>Metapneumovirus</i>	<b><i>Metapneumovirus humain</i></b> [3] Biacchesi et al. 2004
				<i>Metapneumovirus aviaire</i> [4] Naylor et al. 2004
		<b>Paramyxovirinae</b>	<i>Respirovirus</i>	<i>Virus Sendai</i> [5] Garcin et al. 1995
				<i>Virus parainfluenza humain type 1</i> [6] Newman et al. 2004
				<i>Virus parainfluenza humain type 3</i> [7] Durbin et al. 1997
				<i>Virus parainfluenza bovin type 3</i> [8] Haller et al. 2000
			<i>Morbillivirus</i>	<i>Virus de la rougeole</i> [9] Radecke et al. 1995
				<i>Canine Distemper Virus</i> [10] Gassen et al. 2000
				<i>RinderPest Virus</i> [12] Baron et Barrett 1997
			<i>Rubulavirus</i>	<i>Virus des Oreillons</i> [13] Clarke et al. 2000
				<i>Virus parainfluenza humain type 2</i> [14] Kawano et al. 2000
				<i>Virus parainfluenza humain type 4</i> [15] He et al. 1997
		<i>Avulavirus</i>	<i>Virus de la maladie de Newcastle</i> [16] Peeters et al. 1999	
		<i>Henipavirus</i>	<i>Hendra virus</i>	
			<i>Nipah virus</i> [17] Yoneda et al. 2006	

**Figure 1 : La Taxonomie des Mononegavirales [13]**

## II) Structure et organisation du virus

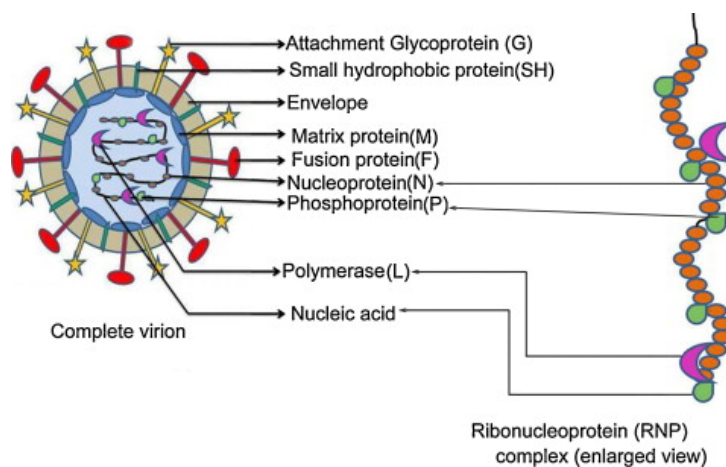
### 1) Morphologie des particules virales

Le MPVh est un virus pléiomorphe, présentant en microscopie électronique une morphologie compatible avec celle des *Paramyxoviridae*, et surtout proche de celle du VRS. Il s'agit d'une particule virale de 150 à 600 nm de diamètre, souvent sous forme sphérique, mais aussi sous la forme de particules filamenteuses [11].



**Figure 2 : Le Métopneumovirus humain en microscopie électronique [12]**

Ce virus est pourvu d'une enveloppe lipidique, dérivant de la membrane de la cellule hôte. Elle est hérissée de « spicules » de 13 à 17 nm correspondant aux glycoprotéines de surface transmembranaires [11]. Celles-ci sont de 3 types : la protéine d'attachement (G), la protéine de fusion (F), et une petite protéine hydrophobe (SH) [10]. L'intérieur de l'enveloppe est tapissé par les protéines de la matrice (M). Au sein de la matrice se trouve la nucléocapside de symétrie hélicoïdale constituée du génome viral associé à la nucléoprotéine (N), à la phosphoprotéine (P) et à la polymérase (L). Cette nucléocapside, comme chez les autres Paramyxoviridae tel que le VRS, est rarement observée du fait de la présence de l'enveloppe [10][11].



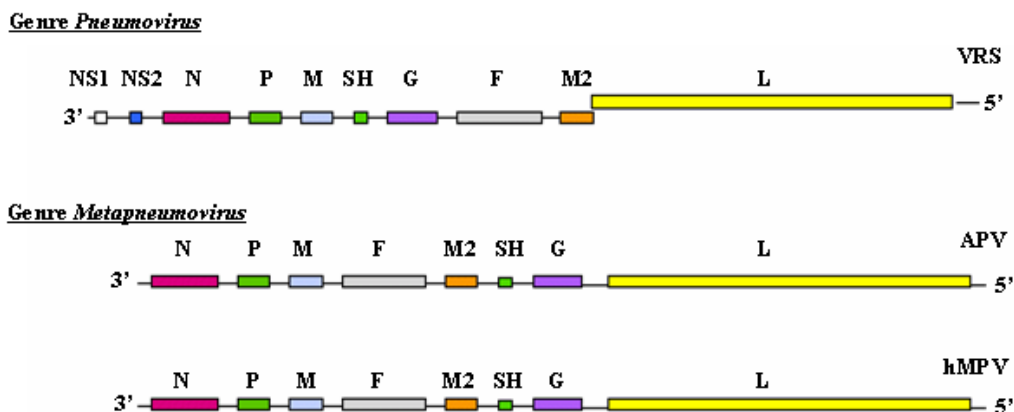
**Figure 3 : La structure du Métopneumovirus humain [6]**

## 2) Organisation génomique

Le génome est constitué d'un ARN simple brin, de polarité négative, non segmenté, d'une taille d'environ 13 kDa [12]. Il comporte 8 gènes, codant pour 9 protéines virales.

L'organisation du génome est très proche de celle du MPV aviaire (l'ordre des gènes notamment est identique), et surtout du type aviaire C. L'étude des séquences des gènes N, P, M et F démontre une homologie en acides aminés allant de 66 à 89%. On observe en revanche d'importantes différences au niveau des séquences en acides aminés des protéines G et SH avec seulement 21 et 28% d'homologie [10][12].

Les génomes des MPVh et VRS présentent également de nombreuses similitudes. Le VRS est d'ailleurs le pathogène humain le plus proche génétiquement du MPVh. On note tout de même quelques différences telles que la longueur totale du génome, l'absence des gènes codant pour les protéines non structurales NS1 et NS2 du VRS, ainsi qu'une inversion de la position de certains gènes. L'étude des séquences des gènes N, P, M et F démontre une homologie en acides aminés variant de 23 à 43% [10][12].

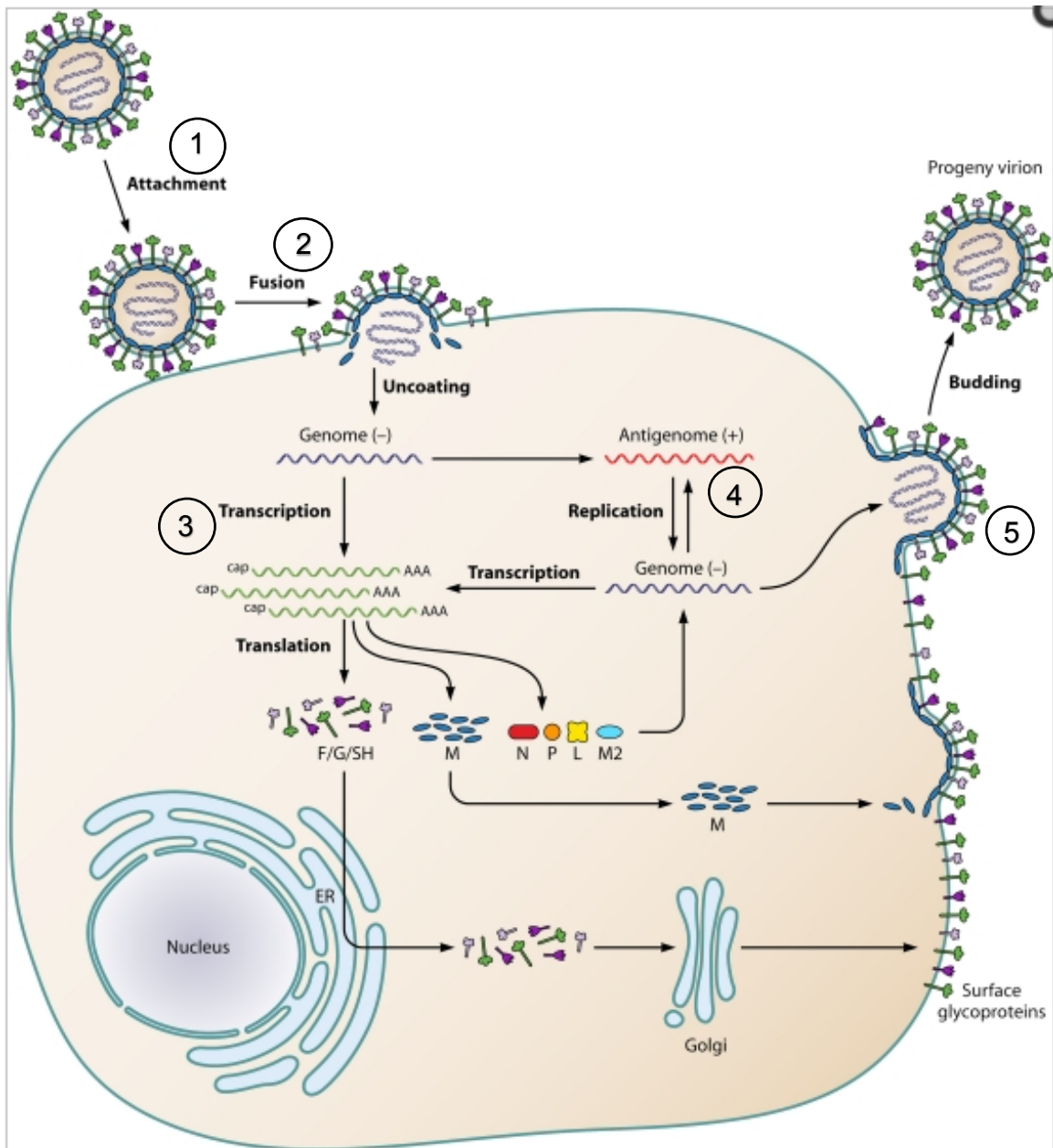


**Figure 4 : Organisation génomique des membres de la sous-famille des *Pneumovirinae* [14]**

### 3) Le cycle viral et les protéines impliquées

L'ensemble des étapes du cycle réplcatif du MPVh, et les rôles fonctionnels de chacune des protéines virales n'ont pas encore été complètement caractérisés.

Cependant par homologie avec les *Paramyxoviridae*, le cycle viral du MPVh suit les grandes étapes des virus à ARN de polarité négative [11].



**Figure 5 : Représentation schématique du cycle viral du Métapneumovirus humain [10]**



Les étapes du cycle viral	Les protéines impliquées et leurs propriétés
<p>❖ <b>① L'attachement</b> du virus aux cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire. Cette étape n'est pas totalement connue pour le MPVh, contrairement aux autres <i>Paramyxoviridae</i>.</p> <p><b>La protéine G</b>, en 1<sup>er</sup> lieu, interagirait de façon non spécifique avec les glycosaminoglycanes (GAG) cellulaires, et préférentiellement avec les GAG contenant des disaccharides héparane sulfate et chondroïtine sulfate B [11].</p> <p>Il semblerait que cette interaction entre la protéine G et les GAG cellulaires ne soit que le 1<sup>er</sup> évènement d'attachement, et qu'il serait suivi par d'autres étapes impliquant une ou plusieurs des trois glycoprotéines de surface (F, G et SH).</p> <p>En effet il a été rapporté que des virus mutants délétés de leurs gènes SH et G peuvent très bien se répliquer in vitro, et plus lentement in vivo [10][11].</p> <p>Cela suggère que la protéine F est aussi impliquée dans le processus d'attachement, soit en mécanisme alternatif à l'action de la protéine G, soit en une seconde étape du processus.</p> <p>En effet, chez le MPVh, la protéine F a la caractéristique unique au sein des <i>Paramyxoviridae</i> de contenir un motif conservé Arg-Gly-Asp (RGD), reconnu comme étant un site de liaison aux intégrines cellulaires. Il est proposé que l'intégrine <math>\alpha\beta 1</math> soit un récepteur cellulaire du MPVh, ce qui pourrait expliquer l'autonomie de F vis-à-vis de la protéine G [10][11].</p>	<p>❖ <b>Protéine G</b> codée par le gène G, est une glycoprotéine transmembranaire de 217 à 236 acides aminés [11][12].</p> <p><u>Structure</u> : Il s'agit d'un homotétramère constitué au niveau N-terminal d'une extrémité hydrophile correspondant à la partie cytoplasmique de la protéine, et au niveau C-terminal d'une région hydrophobe correspondant au peptide signal et au domaine d'ancrage transmembranaire. La majeure partie de la protéine est extracellulaire [11].</p> <p><u>Propriétés</u> : Il s'agit de la protéine la plus variable du virus avec seulement 37% d'homologie entre les différents groupes, ainsi qu'une variation entre les souches du même sous-groupe [12]. Ainsi, contrairement à celle du VRS, la protéine G n'apparaît pas comme un déterminant antigénique majeur [11].</p> <p>Une étude aurait démontré l'implication de la protéine G dans l'inhibition de la voie cytokines, chimiokines et interleukines, lui permettant de moduler la réponse immunitaire innée. Ce qui expliquerait pourquoi des virus délétés du gène G se répliqueraient plus lentement [11].</p>

**La protéine SH** codée par le gène SH, est une glycoprotéine transmembranaire de 179 acides aminés [11].

**Structure** : Elle forme un homopentamère de type canal transmembranaire. Elle est constituée d'un domaine hydrophile intra-cytoplasmique en N-terminal, d'une partie hydrophobe transmembranaire, et d'une extrémité hydrophile extracellulaire [11].

**Fonction** : Chez le MPVh, et chez tous les *Paramyxoviridae* qui en possèdent, elle n'est pas très bien connue [11]. A l'image de la protéine G il semblerait que la protéine SH ne soit pas essentielle à la réplication du virus, aussi bien in vitro qu'in vivo [10].

**Propriétés** : Elle est faiblement immunogène et n'induit pas la production d'anticorps protecteurs notamment car elle est faiblement conservée entre les différents groupes de MPVh (59% d'homologie en acides aminés) [11].

Cette protéine aurait un rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire innée et acquise [15].

## ❖ ② **La Fusion**

**La protéine F** est au cœur de ce processus de fusion qui se décompose en 3 phases, correspondant au repliement en 3 conformations successives de la protéine F [11] (voir figure 7 ci-après).

- Initialement, la protéine F est sous la forme d'un trimère en conformation de « pré-fusion ». Par l'intermédiaire d'un signal d'activation (dont la nature n'est pas encore connue pour tous les *Paramyxoviridae*), le peptide de fusion qui est exposé en N-terminal de F1 s'insère dans la membrane de la cellule hôte.
- La protéine F subit alors un changement de conformation grâce à l'interaction des régions HRA et HRB entre elles, permettant la formation d'une structure stable à six hélices dite de « post-fusion » assurant une grande stabilité à la protéine F.
- Ce repliement a permis un rapprochement des membranes externes virales et cellulaires. Etant alors suffisamment

❖ **Protéine F** codée par le gène F, est une glycoprotéine transmembranaire de 539 acides aminés [12].

**Structure** : (Voir figure 6 ci-après)

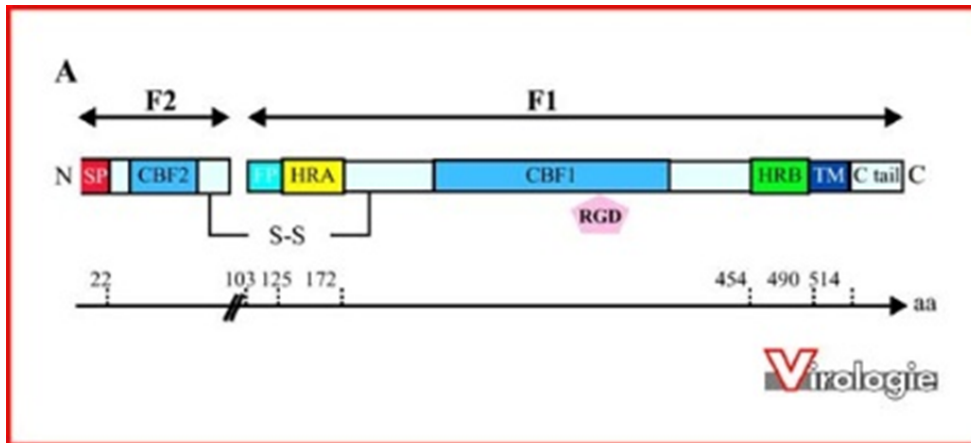
Elle est synthétisée sous la forme d'un précurseur F0 qui est clivé par une protéase cellulaire exogène dans le golgi afin de former un hétérodimère constitué de 2 sous-unités F1 et F2 reliées par un pont disulfure [10][11][12].

- La sous-unité F1 comprend plusieurs domaines fonctionnels :

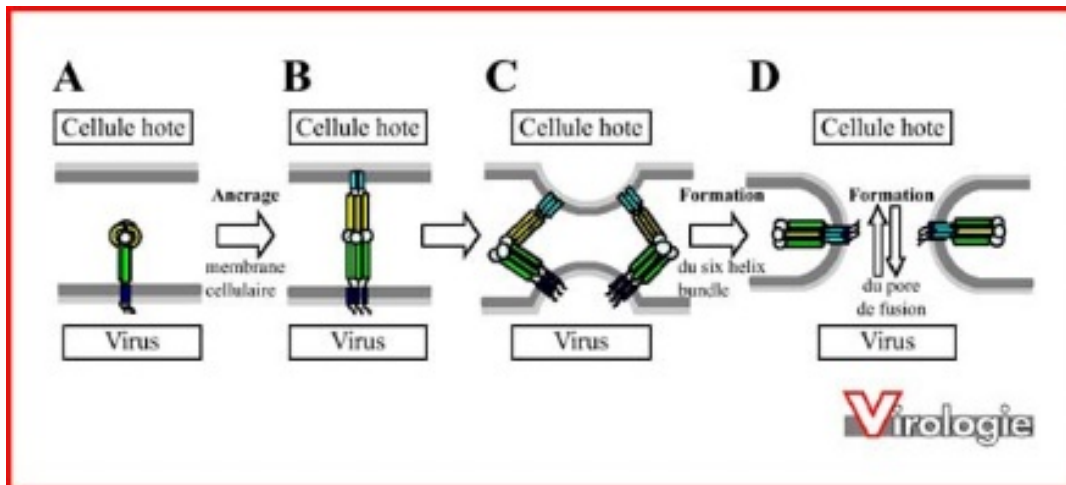
-En N-terminal un peptide de fusion (FP), de nature hydrophobe, sert de point d'ancrage transmembranaire en s'insérant dans la membrane de la cellule hôte.

-Deux domaines d'interaction « heptat repeat » (HRA et HRB), constitués d'une répétition de 7 acides aminés chargés ou hydrophobes capables d'interagir ensemble et de former une hélice, jouant un rôle de repliement de la protéine.

<p>proches elles vont fusionner et créer un pore par lequel la nucléocapside virale pénètre dans la cellule [11].</p>	<p>-Une région très conservée (CBF1) entre les deux régions HR qui est impliquée dans le repliement et l'homotrimérisation de F.</p> <p>-En C-terminal, un domaine transmembranaire d'ancrage (TM anchor) qui est inséré dans l'enveloppe virale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La sous-unité F2 comprend en N-terminal le peptide signal de la protéine F, et une région très conservée (CBF2) dont la fonction n'est pas bien définie à l'heure actuelle, comme celle de F2 de façon globale.</li> </ul> <p><u>Propriétés</u> : La protéine F est la protéine la plus conservée parmi les deux groupes de MPVh [12], le pourcentage d'homologie en séquence nucléotidique et en acides aminés est respectivement de 95 et 84%, mais elle est peu conservée au sein de la famille des <i>Paramyxoviridae</i> (le pourcentage d'homologie entre les séquences nucléotidiques de la protéine F du VRS et du MPVh allant de 30 à 34%) [11].</p> <p>Sa grande conservation au sein des génotypes du MPVh confère à la protéine F un rôle de déterminant antigénique majeur. Elle induit en effet chez l'hôte la production d'anticorps neutralisants et protecteurs impliqués dans la protection contre l'infection à MPVh, et dans la protection croisée entre les différents groupes [11][12][15].</p>
---	--



**Figure 6 : Représentation schématique de la protéine de fusion (F) du Métapneumovirus humain [11]**



**Figure 7 : La fusion membranaire chez les Paramyxovirus [11]**

Une fois la nucléocapside virale présente à l'intérieur du cytoplasme de la cellule hôte, les protéines N, P et L se dissocient de l'ARN viral et s'associent entre elle pour former le complexe polymérase. L'ARN génomique servira alors de matrice pour la transcription et la réplication virale qui se déroulent dans le cytoplasme de la cellule infectée [11].

### ❖ ③ Transcription et traduction

(voir **figure 8** ci-après)

La transcription de l'ARN génomique requiert l'action **des protéines virales N, P, M2 et de la polymérase L** [11].

Elle se déroule à partir du site unique d'entrée de la polymérase (L) à l'extrémité 3' du génome viral, selon un processus dits « d'arrêts-recommencements » ou de ré-initiations [11].

Avant de synthétiser les ARN messagers (ARNm) correspondants aux différentes protéines virales, l'ARN polymérase ARN dépendante virale (L) doit obligatoirement transcrire la séquence « leader » en 3' du génome. Par la suite elle peut continuer la transcription de 3' vers 5'. Elle transcrit alors les gènes de manière séquentielle, selon des facteurs d'initiation et de terminaison présents dans chacune des régions intergéniques.

Ces régions intergéniques sont composées de la séquence terminatrice du gène où se trouvent 4 à 7 uraciles responsables de la polyadénylation, mais aussi d'une courte région non transcrite, et d'un signal de commencement du gène comprenant la région de la coiffe et d'initiation de synthèse d'ARNm.

Ainsi lorsque la polymérase (L) en cours de transcription rencontre la série d'uraciles dans la séquence terminatrice du gène, elle libère l'ARNm nouvellement synthétisé et progresse jusqu'à la rencontre d'une séquence de commencement d'un nouveau gène. Cette étape d'élongation de la transcription serait favorisée par le facteur M2-1 qui aiderait la polymérase virale à ne pas se détacher au cours de la transcription [10].

Cependant la polymérase se détache parfois des régions intergéniques et est donc incapable d'initier la synthèse de l'ARNm du gène suivant. Ceci occasionne donc un arrêt de la transcription des gènes se situant sur le reste du génome jusqu'à

❖ **La nucléoprotéine N** codée par le gène N est une protéine de 394 acides aminés.

Structure : Légèrement plus petite que celle des autres *Paramyxoviridae* elle possède néanmoins des régions conservées chez l'ensemble des virus de l'ordre des *Mononegavirales*. Ces régions seraient probablement requises pour l'interaction entre la nucléoprotéine et l'ARN, ainsi que pour la formation de la structure en hélice.

Fonctions :

La protéine N à plusieurs rôles au sein de la particule virale.

- Elle protège l'ARN viral en participant à la constitution de la nucléocapside résistante aux RNAses [6].
- Elle s'associe avec les protéines P et L lors de la transcription et de la réplication.
- Elle interagit avec la protéine de matrice M lors de l'assemblage des particules.
- De plus la quantité de protéine N non assemblée à l'intérieur d'une particule virale permet de contrôler le niveau de la transcription et de la réplication génomique.

❖ **La phosphoprotéine P** codée par le gène P est une protéine de 294 acides aminés.

Elle est indispensable à la protéine N, car ensemble, elles permettent une encapsidation efficace du génome viral. En effet, en étant seule, la protéine N a tendance à former des agrégats, ce qui est évité par le rôle de chaperonne de la protéine P.

D'autre part la protéine P sert de lien entre la polymérase (L) et le complexe nucléocapside et

l'extrémité 5'. Par conséquent la quantité d'ARNm de chacun des gènes décroît selon leur position dans le génome par rapport à l'extrémité 3'. Les gènes proximaux sont donc plus favorisés et plus fréquemment transcrits que les gènes distaux. On parle d'un gradient d'expression d'ARNm viraux [11].

Finalement une fois que les ARNm ont été synthétisés, ils sont traduits en protéines en utilisant la machinerie cellulaire.

#### ❖ **4) La réplication** (voir *figure 8* ci-après)

La réplication du génome viral débute suite à la traduction des transcrits en protéines virales, et est dépendante de l'accumulation des protéines virales néo synthétisées [11].

Il est probable que l'expression du facteur M2-2 constitue un autre signal de transition entre la transcription et la réplication [11]. En effet plus la quantité de M2-2 produit augmente plus la transcription est inhibée et la réplication favorisée.

Cette étape est également menée par la polymérase virale.

Les extrémités 3' et 5' du génome viral comprennent de courtes séquences de régulation dites « régions leader et trailer », constituées de 12 nucléotides complémentaires et contenant les éléments de base du promoteur viral. En mode répliatif la polymérase virale se lie au promoteur viral et initie la synthèse d'un anti-génome de polarité positive qui consiste en une copie d'ARN parfaitement complémentaire et de même longueur que le génome de polarité négative [11].

Cet intermédiaire de polarité positive ne présente aucun cadre de lecture ouvert, aucune protéine ne peut être transcrite à partir de ce dernier. Son unique fonction est de servir de matrice pour la synthèse *de novo* de nouveaux génomes viraux de polarité négative.

génome viral (N : ARN) et possède donc deux sites de liaison [6].

- ❖ **L'unité de polymérase L** codée par le gène L est une longue protéine de 2005 acides aminés.

Par analogie avec les autres virus à ARN négatif, le dernier cadre de lecture ouvert (ORF) du génome du MPVh correspondrait à cette ARN polymérase ARN dépendante.

Effectivement, ce gène d'une longueur similaire à celui des autres *Paramyxoviridae* contient 6 domaines conservés au sein des virus à ARN négatif non segmenté. Ces motifs semblent être impliqués dans la conformation de la protéine L et être essentiels aux fonctions de polymérase.

Pour effectuer son activité de polymérase, la protéine L s'associe à la protéine P pour former un complexe interagissant avec le complexe (N : ARN).

- ❖ **Facteurs d'élongation de la transcription/ de régulation de la synthèse d'ARNm : M2-1 et M2-2** codés par le gène M2 qui est composé de deux cadres de lecture ouverts chevauchants.

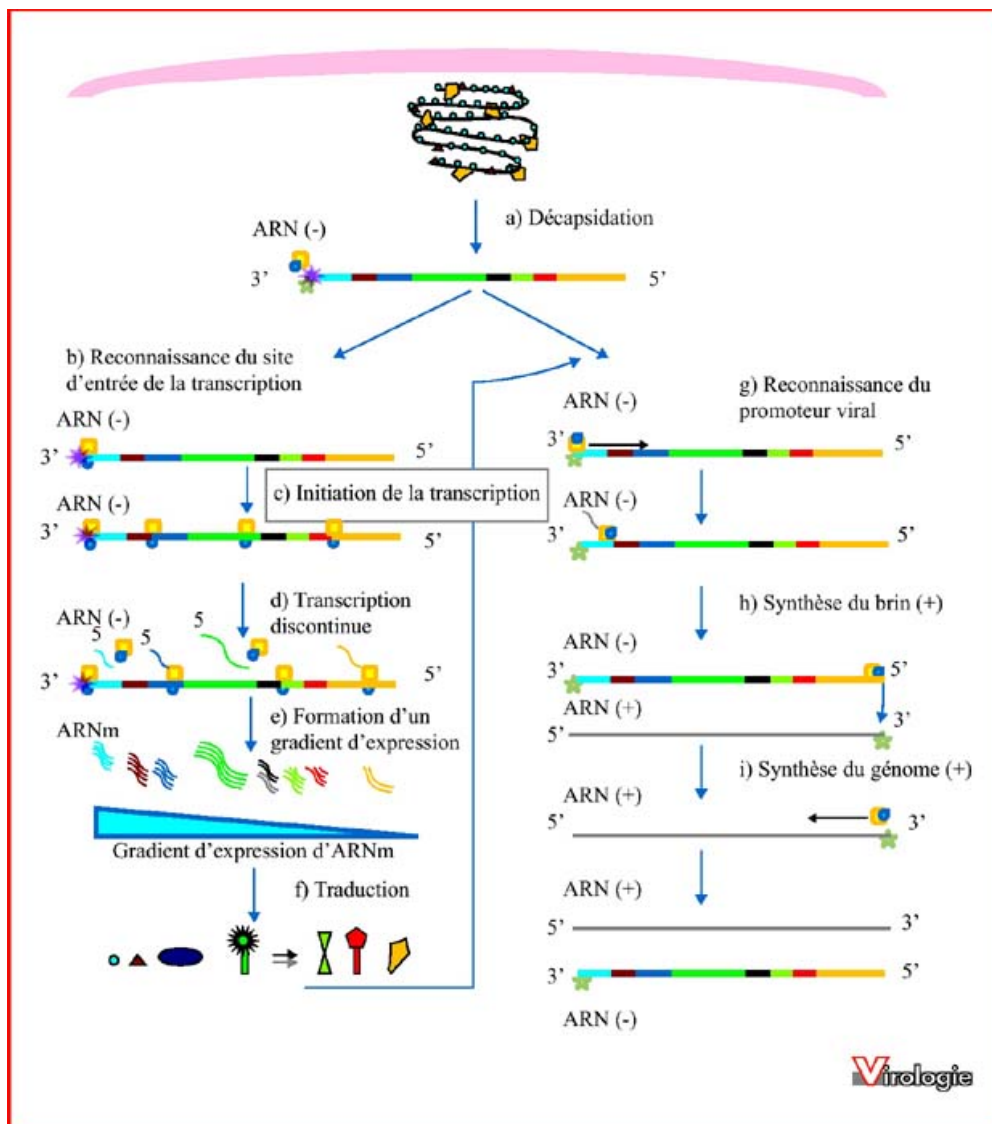
Le 1<sup>er</sup>, **M2-1** code pour une protéine de 187 acides aminés, et le 2<sup>ème</sup>, **M2-2**, plus court, code pour une protéine de 71 acides aminés.

M2-1 correspond au facteur d'élongation de la transcription et joue un rôle essentiel en se liant à la polymérase, facilitant ainsi son passage à travers les régions intergéniques, en l'empêchant de se détacher du génome et de terminer la transcription précocement.

M2-2 correspond au facteur de régulation de la transcription, et serait impliqué dans le contrôle de l'équilibre entre transcription de l'ARN viral et

sa réplication [6][10]. Cependant comme pour le VRS, des groupes de recherche ont montré que M2-2 favorise la réplication mais n'est pas indispensable.

En plus de ce rôle, le facteur M2-2 aurait un effet majeur de diminution de la réponse immunitaire innée de l'hôte [6].



**Figure 8 : La réplication du Métapneumovirus humain [11]**

#### ❖ 5 L'assemblage et le bourgeonnement

L'assemblage s'effectue en deux étapes distinctes. L'initiation de la 1<sup>ère</sup> étape serait déclenchée par l'accumulation de **protéine M** produite [11].

- Dans un premier temps, les protéines de surface F, G et SH synthétisées dans le réticulum endoplasmique subissent leurs dernières modifications dans le golgi et sont transportées jusqu'à la membrane plasmique de la cellule hôte infectée.
- Ensuite la protéine N s'associe au génome d'ARN (-), puis au complexe protéique P-L dans le cytoplasme de la cellule. La nucléocapside ainsi formée est transportée, probablement grâce à la protéine M, au niveau de la membrane cellulaire où se trouvent les protéines de surface.

Finalement le virus obtient son enveloppe par bourgeonnement à la surface de la cellule hôte, et les nouvelles particules virales sont libérées.

❖ **La protéine M** codée par le gène M est une protéine de 254 acides aminés.

Son rôle n'a pas été étudié de façon exhaustive chez le MPVh, mais en se basant sur d'autres travaux réalisés sur les *Paramyxoviridae*, il est possible de déduire que M est au centre de l'organisation de la morphologie des particules virales.

En effet, ces protéines constituent la matrice, et vont donc interagir avec la nucléoprotéine, la partie intra-cytoplasmique des protéines de surface, et la bicouche lipidique de l'enveloppe.

#### 4) Les différents génotypes du Métagneumovirus humain

L'analyse phylogénétique de plusieurs isolats de MPVh a permis de classer les souches en deux génotypes distincts A et B [6].

L'étude complète des génomes indique que ces deux génotypes sont identiques à 80% en nucléotides, et à 90% en acides aminés [12].

La variabilité entre ces derniers réside principalement dans les gènes G et SH (37 et 59% respectivement d'homologie entre les deux génotypes), alors que les gènes N, P, M et F sont très conservés (94,1 à 97,6% d'homologie entre les deux génotypes) [12][15].

Chacun de ces génotypes se sépare en deux sous-groupes distincts : A1 et A2 ainsi que B1 et B2. C'est à nouveau la protéine G qui diffère le plus entre les sous-groupes [6][10].



Ce degré de divergence entre les groupes et sous-groupes réduit donc les protections croisées entre eux [12].

Il n'a pas été démontré à ce jour de lien significatif entre le génotype détecté et la gravité de la maladie [16][17].

## **IV) Épidémiologie**

### **1) Répartition géographique et saisonnière**

Depuis sa découverte en 2001, les deux lignées génétiques du MPVh ont été isolées dans le monde entier, sur tous les continents, indépendamment de la situation économique du pays [8][10].

L'analyse génétique effectuée à partir de plusieurs isolats cliniques a permis de démontrer que malgré la prédominance d'un génotype particulier du MPVh au cours d'une saison hivernale, différentes souches appartenant à d'autres groupes peuvent circuler simultanément au sein d'une population [16]. Ainsi les différents sous-groupes de MPVh peuvent co-circuler au cours de l'épidémie d'un pays, comme à l'échelle mondiale [18], et le génotype prédominant change souvent d'année en année [7].

Les infections à MPVh peuvent survenir toute l'année, mais une tendance saisonnière hivernale a largement été mise en évidence [10][18].

Dans les pays tempérés de l'hémisphère Nord, la saison du MPVh a tendance à suivre de 1 à 2 mois celle du VRS et des virus grippaux [10]. L'épidémie démarre assez brutalement en octobre, elle culmine de décembre à mars, puis diminue progressivement jusqu'à début mai [19].

### **2) Séroprévalence**

Les primo-infections à MPVh surviennent principalement chez les jeunes enfants entre 6 et 24 mois, soit légèrement plus tard que celles causées par le VRS qui sont le plus souvent observées avant 6 mois [17][19][20].

La prévalence des anticorps contre le MPVh est de 25% chez les individus entre 6 mois et 1 an, elle passe à 55% entre 1 et 2 ans, à 70% entre 2 et 5 ans, et enfin à 100% après 5 ans [10].

Cependant des réinfections à MPVh sont fréquentes au cours de la vie [6], et des infections sévères sont également rapportées. Plusieurs hypothèses peuvent l'expliquer [15] :

- Une immunité résiduelle imparfaite suite à une primo-infection. On sait notamment que la présence d'anticorps détectables ne concerne plus que 85% des sujets de plus de 40 ans.
- Une infection par des génotypes différents, et donc une immunité croisée incomplète entre les différents types.
- Chez certains patients, une capacité du système immunitaire insuffisante pour contrôler la réplication virale.

Ainsi, le MPVh est ubiquitaire et concerne les individus de tout âge. Il semble cependant exister certains groupes de sujets à risque de réinfection et d'infection sévère à MPVh : les âges extrêmes de la vie (prématurés, personnes âgées), et les patients immunodéprimés [15].

## **V) Pathogénèse virale**

### **1) Physiopathologie**

#### **A – Transmission**

Le MPVh peut se transmettre par contact direct avec les sécrétions d'un patient contaminé, c'est-à-dire la salive, les gouttelettes de Pflügge ou les larges particules d'aérosol [21]. Mais aussi de manière indirecte par le matériel, les surfaces souillées ou les mains. Des cas d'infections nosocomiales ont aussi été rapportés [7][22].

La période d'incubation est classiquement de 3 à 6 jours [7][16].

L'ARN du MPVh est retrouvé dans les sécrétions 2 jours à 2 semaines après le début des symptômes [11][16]. Cependant la durée de contagiosité est inconnue car la détection d'ARN viral dans les prélèvements respiratoires de patients rétablis n'est pas une preuve en soit de la « viabilité » et donc de la contagiosité des particules virales [16].

#### **B – Pathogénèse**

On ne dispose pas à l'heure actuelle de données sur l'infection humaine à MPVh, en revanche il est possible d'extrapoler à partir d'études réalisées sur l'infection expérimentale de modèles animaux.

Le MPVh dissémine dans les voies respiratoires de l'hôte, entraînant une pathologie pulmonaire similaire à celle causée par le VRS. Cette atteinte de l'arbre respiratoire induit une stimulation du système immunitaire, une hyperréactivité pulmonaire et ainsi une obstruction des voies aériennes [23].

En 2004, la pathogénicité a tout d'abord été étudiée chez le macaque [24]. Il a été observé une atteinte clinique modérée des voies aériennes supérieures. En tant que pathogène respiratoire, le MPVh cible préférentiellement les cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures et inférieures ce qui génère [23]:

- Des lésions modérées de l'épithélium respiratoire : modification architecturale et desquamation conduisant à la dégradation des échanges gazeux et donc au risque ultime de détresse respiratoire.
- Une perte de la ciliation et une production exacerbée de mucus et d'un exsudat sérofibrineux constituant un véritable bouchon muqueux qui va obstruer plus ou moins complètement la lumière bronchiale déjà réduite par l'inflammation pariétale.
- Une inflammation de l'interstitium pulmonaire : formation d'un œdème intra et intercellulaire et un afflux de polynucléaires neutrophiles à l'origine de lésions focales. Ainsi, le degré d'atteinte pulmonaire est corrélé à la propagation du virus dans les voies respiratoires.

Grâce à un marquage immunologique, il a été montré que l'expression virale s'observait surtout au pôle apical des cellules cylindriques ciliées de l'arbre respiratoire, comme dans l'infection par le VRS, et plus rarement dans les pneumocytes de type 1, dans les macrophages alvéolaires et dans les cellules dendritiques [12].

La pathogénicité du MPVh a aussi été étudiée chez les souris et les rats [21][25] :

Initialement l'atteinte pulmonaire causée par le MPVh semble caractérisée par une inflammation interstitielle avec infiltration par des cellules mononucléées causant au bout de 2 à 3 jours une alvéolite. Le pic de l'inflammation est atteint en 5 à 7 jours (ce qui correspond à l'acmé de la réplication virale) suivi d'une diminution progressive. Cependant, au bout de 2 à 3 semaines l'inflammation persiste sous la forme d'un infiltrat péri-bronchiolaire et péri-vasculaire important. Une augmentation de la production de mucus peut alors générer une obstruction des voies respiratoires. Une hyperréactivité bronchique est aussi notable, et persistante. On peut expliquer cette infection persistante, caractérisée par une inflammation pulmonaire durable, par la persistance d'ARN viral dans le poumon et ce plus de 180 jours après la contamination. Cependant, cette persistance n'a pas été retrouvée chez d'autres modèles animaux et n'est donc peut-être pas extrapolable à l'humain.

## 2) Réponse du système immunitaire

### A – Immunité innée

Comme dans toutes les infections virales aiguës, la réponse immunitaire innée représente la 1<sup>ère</sup> ligne de défense [6]. Elle est activée lors de la reconnaissance du virus par les récepteurs cellulaires des polynucléaires neutrophiles, des macrophages, des cellules NK et des cellules dendritiques. Ceci permet d'activer les voies de signalisation qui permettent la production de cytokines, et la régulation de l'inflammation.

Les informations sur l'interaction entre le MPVh et le système immunitaire inné sont limitées à ce jour [10]. Il semblerait que bien qu'étant très proches, le MPVh et le VRS possèdent des physiopathologies différentes [10][12].

En effet, on estime que dans l'infection à VRS, la réponse inflammatoire joue un rôle capital dans le déclenchement de la maladie, notamment par l'augmentation de la production de nombreuses cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ ) entraînant une forte activation des polynucléaires neutrophiles et leur migration vers le poumon. Le MPVh quant à lui est un inducteur bien moins efficace de ces différentes cytokines [10][16][26]. Il en produirait 2 à 6 fois moins [12].

Chez la souris, l'infection à MPVh induit en revanche une augmentation des taux d'IL-2, d'IL-8, d'IL-4 et d'IFN- $\alpha$  dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et dans les poumons. Le MPVh semble être un puissant inducteur de la voie de l'IFN, sa production est en effet beaucoup plus importante que celle du VRS [6][10].

Ces résultats suggèrent que l'absence des protéines non structurales NS-1 et NS-2 chez le MPVh lui permettrait d'induire une production d'IFN plus forte que celle du VRS [26]. En effet, le VRS échappe à la réponse immunitaire innée grâce à l'inhibition de la signalisation de l'IFN par ces 2 protéines non structurales NS-1 et NS-2, alors que chez le MPVh, les protéines G, SH et M2-2 seraient responsables de l'échappement au système immunitaire inné de l'hôte [15].

### B – Immunité acquise

Par analogie avec le VRS, l'immunité acquise (cellulaire et humorale) est l'aspect le plus important dans l'infection à MPVh [15].

- Tout d'abord, **l'immunité cellulaire** via les lymphocytes T joue un rôle essentiel dans la clairance virale. En effet une déplétion en lymphocytes TCD4 ou TCD8 a pour conséquence des charges virales plus élevées après infection de la souris par le

MPVh ce qui suggère que les lymphocytes T contribuent au contrôle de l'infection [15].

La réponse immunitaire à médiation cellulaire semble donc être importante, et expliquerait la susceptibilité accrue des personnes âgées au MPVh, ainsi que les cas sévères voire létaux chez le sujet immunodéprimé [10]. Plusieurs publications évoquent également le fait que la lymphopénie, mais aussi l'utilisation de thérapie cytotoxique, sont des facteurs de risque d'infection sévère à MPVh, ce qui fait du lymphocyte T un déterminant majeur de la clairance du virus et de la guérison de l'infection à MPVh [10].

- Pour **l'immunité à médiation humorale**, une étude démontre la présence d'anticorps neutralisants chez les sujets de tous les groupes d'âge, avec une capacité de neutralisation restant élevée. On observe tout de même une faible diminution des titres d'anticorps à partir de 69 ans, et surtout de nombreuses réinfections à MPVh au cours de la vie, chez des sujets sains comme chez des sujets immunodéprimés et ce malgré la présence d'anticorps [10].

On ne sait pas à l'heure actuelle si ces réinfections sont liées à un affaiblissement de l'immunité et/ou à une immunité protectrice croisée faible entre les différentes souches de MPVh. Cependant, ces études permettent de formuler l'hypothèse selon laquelle la réponse immunitaire à médiation humorale, via les anticorps neutralisants, joue un rôle plutôt mineur dans le contrôle de l'infection à MPVh [15]. Ainsi, l'unique protection médiée par les anticorps n'est pas suffisante pour prévenir la réinfection [10].

## **VI) Manifestations cliniques**

Le MPVh est responsable d'une atteinte des voies respiratoires de sévérité variable, allant de l'atteinte légère des voies respiratoires supérieures, à la pneumonie sévère nécessitant une hospitalisation voire un support respiratoire [19], et en général ne pouvant pas être distinguée de celle causée par d'autres virus à tropisme respiratoire.

Une étude réalisée sur les cas de pneumonie nécessitant une hospitalisation en soins intensifs révèle un risque lié au MPVh plus faible que pour d'autres virus respiratoires : 14.6% pour le Rhinovirus, 5.8% pour le VRS, 4.0% pour le virus influenza B, 4.0% pour les coronavirus, 4.0% pour le CMV, et 0.4% pour le MPVh [27]. En revanche, chez le sujet âgé, certaines études ne montrent pas de différence significative entre la gravité des infections causées par le MPVh et celles causées par le VRS. En effet, chez ces patients, les infections à MPVh pourraient présenter la même sévérité (en se basant sur le pourcentage d'admission

en soins intensifs, le pourcentage de recours à la ventilation mécanique, ou sur la durée d'hospitalisation) que les infections causées par le VRS ou les virus grippaux [28].

## **1) Chez l'enfant**

La plupart des études portant sur le MPVh se sont intéressées aux infections contractées chez l'enfant. En effet, le MPVh est considéré comme un pathogène respiratoire majeur chez le jeune enfant, derrière le VRS et le Rhinovirus [19] et faire la distinction entre ces agents pathogènes en se basant uniquement sur la clinique est impossible [6][19].

Le MPVh serait à l'origine de 7 à 19% des cas d'infection aiguë du tractus respiratoire chez l'enfant [16], celui de moins de 5 ans étant le plus susceptible de développer une infection.

Il serait également responsable de 4,8 à 10% des hospitalisations pour infection respiratoire basse (IRB) [6][19][29], principalement pour détresse respiratoire dans un contexte de bronchiolite ou de pneumonie [19][29], avec un pic d'hospitalisation entre 3 et 5 mois.

Les patients atteints par le MPVh paraissent ainsi légèrement plus âgés que les enfants touchés par le VRS pour lequel le pic d'hospitalisation est situé entre 0 et 2 mois [30].

### **- Symptômes**

Chez l'enfant les formes asymptomatiques sont rares.

En effet, on retrouve souvent de la fièvre associée à des signes d'atteinte des voies respiratoires supérieures : rhinorrhée, toux, odynophagie, et/ou d'atteinte des voies respiratoires inférieures : dyspnée, respiration sifflante, hypoxie [6].

D'autres signes sont rapportés moins fréquemment : difficulté alimentaire, diarrhées, vomissements, myalgies, céphalées, érythème [19].

Les symptômes respiratoires s'amendent souvent en moins d'une semaine [16], alors que la durée moyenne de la fièvre est de 10 jours, cette dernière pouvant présenter des pics au cours de la maladie.

### **- Diagnostics cliniques**

Le MPVh serait plus souvent à l'origine d'une infection respiratoire basse que haute chez l'enfant. Les diagnostics cliniques les plus souvent posés étant ceux de bronchites ou bronchiolites avec ou sans pneumonie associée [18][19][30].

En cas d'infection respiratoire haute les diagnostics cliniques les plus fréquents sont : syndrome grippal, rhinite, pharyngite, otite moyenne aiguë [16].

## 2) Chez l'adulte

Le sujet adulte présente le plus souvent des réinfections à MPVh.

Peu d'études ont été réalisées à ce sujet, car de façon générale les adultes semblent moins susceptibles de développer une infection sévère à MPVh.

L'incidence est variable selon les études [19], la proportion d'infections à MPVh diagnostiquées chez l'adulte varie de 3 à 7.1%, ce qui est globalement similaire à la proportion d'infection causée par le VRS (5.5%) [16][21].

La proportion d'infections à MPVh diagnostiquées chez les adultes hospitalisés varie de 4.3 à 13.2%, elle est estimée à 9.6% pour le VRS et à 10.5% pour les virus influenzae [21].

### - Symptômes

Les infections observées sont souvent bénignes.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes, environ 40 à 70% des cas [16][21] (plus fréquentes que lors des infections à VRS et virus influenzae chez l'adulte), ainsi que les syndromes pseudo grippaux avec une toux plus ou moins purulente, une rhinorrhée, une respiration sifflante (fréquente), une odynophagie, voire une dyspnée légère [19]. La fièvre chez l'adulte est peu fréquente et moins rapportée que dans les infections à VRS ou virus grippaux [21][28].

### - Diagnostics cliniques

Le plus souvent il s'agit d'une atteinte des voies respiratoires supérieures [6][31] : syndrome pseudo-grippal, rhinite.

Toutefois des cas d'atteinte des voies respiratoires inférieures ont déjà été rapportés : bronchites, bronchiolites, pneumonies. En effet, même si la plupart des cas d'infections graves sont observés chez des patients présentant des comorbidités, des cas d'infection respiratoire sévère à MPVh ont été décrits chez des patients sans antécédent ou comorbidité associé [32].

## 3) Chez la femme enceinte

Deux cas graves d'infections à MPVh chez la femme enceinte ont été récemment décrits dans la littérature :

- Le cas d'une femme de 24 ans sans facteur de risque ou comorbidité apparente, hospitalisée à 30 SA pour fièvre et douleurs du flanc droit évoluant depuis 3 jours.

Cette patiente a développé une insuffisance respiratoire nécessitant son transfert en soins intensifs et une oxygénothérapie. L'infection n'a pas eu d'impact sur le bébé [33].

- Le cas d'une femme de 18 ans, admise dans une structure hospitalière à 36 SA pour fièvre, douleurs abdominales et contractions prématurées [34]. Rapidement elle a développé une insuffisance respiratoire nécessitant son transfert en soins intensifs. Une césarienne en urgence a dû être réalisée, car l'état respiratoire de la patiente nécessitait une intubation. Cette femme présentait des problèmes d'asthme et une obésité morbide (IMC = 50 kg/m<sup>2</sup>).

L'adaptation physiologique des voies respiratoires mais aussi de la réponse immunitaire observée au cours de la grossesse pourrait augmenter la susceptibilité des femmes enceintes aux infections respiratoires, et les prédisposer à des infections plus graves.

#### **4) Populations à risque**

Il semblerait que les facteurs de risque d'une infection sévère à MPVh soient assez proches de ceux observés pour le VRS mais aussi pour la grippe, et soient le plus souvent liés à une plus faible capacité du système immunitaire à contrôler la réplication virale et/ou à la présence de maladie(s) sous-jacente(s) [16]:

- Prématurité [17]
- Age supérieur à 65 ans [31]
- Troubles de l'immunité et maladies sanguines : cancer, transplantation d'organe solide ou de CSH, hémopathie maligne, maladies auto-immunes traitées par immunosuppresseurs... [32]
- Maladies respiratoires (asthme, BPCO...)
- Hospitalisation dans des établissements de santé au long cours [22][35], avec comme possibles vecteurs de transmission les résidents, mais aussi les non-résidents asymptomatiques (maison de retraite, institut pour patients en déficit mental ou physique, etc...)

Chez ces patients le risque de réinfection semble plus important. Certaines études montrent que 25 à 50% des adultes présentant une infection à MPVh possèdent une comorbidité [19] et les réinfections en elles-mêmes sont plus sévères, allant souvent jusqu'à la pneumonie, voire jusqu'au décès.

La majorité des patients nécessitant une hospitalisation en soins intensifs au cours d'une infection à MPVh présente un facteur de risque pour une infection respiratoire sévère [32].



C'est très souvent le développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui est responsable de cette hospitalisation en soins intensifs, et la plupart des patients nécessiteront un support respiratoire [32].

### **A – Les sujets âgés**

Le MPVh est un agent causal fréquent d'infection respiratoire aiguë chez le sujet âgé. En effet, plusieurs études rapportent que les sujets de plus de 65 ans présentent un risque plus élevé d'infection à MPVh. D'autre part, il est rapporté que ces infections sont plus sévères que celles contractées par l'adulte jeune, et qu'elles sont associées à un taux de létalité plus élevé. Au même titre que les infections liées au VRS ou aux virus grippaux chez le sujet âgé, les infections causées par le MPVh sont à l'origine de fréquentes hospitalisations en période hivernale [31].

Les sujets âgés sont plus susceptibles de contracter une infection respiratoire basse (IRB), souvent secondaire à une atteinte des voies respiratoires supérieures. En effet, une dyspnée associée à une respiration sifflante est fréquemment observée, et les diagnostics les plus souvent posés au cours d'une hospitalisation sont ceux de bronchite (60%) et de pneumonie (40%) [18].

Une publication évoque 6 cas d'infection à MPVh chez des sujets âgés, toutes survenues au mois de janvier. 50% des patients ont développé une bronchite plus ou moins associée à une pneumonie, et 50% des patients sont décédés [35]. Cette étude montre aussi que l'âge est à lui seul un facteur de risque d'infection grave à MPVh, et de létalité plus élevée. En effet un des cas de pneumonie évoqué est celui d'un patient de 89 ans, sans aucune pathologie sous-jacente, décédé des suites de cette infection. Des prélèvements post-mortem ainsi qu'une étude histo-pathologique ont permis de conclure en l'absence d'autres pathogènes que le MPVh au niveau du tissu pulmonaire.

Un cas de pneumonie associée à une myopéricardite a également été décrit [36] chez une femme de 76 ans. Cette patiente était hospitalisée pour syndrome pseudo grippal associé à une dyspnée aiguë. L'infection par le MPVh diagnostiquée a évolué vers une atteinte pulmonaire compliquée d'une myopéricardite aiguë. Ceci permet de formuler l'hypothèse selon laquelle chez le sujet âgé une infection à MPVh peut également contribuer au développement de troubles cardiovasculaires.

## **B – Les sujets immunodéprimés**

Les sujets immunodéprimés (enfants et adultes) sont plus sensibles aux infections microbiennes, et ont tendance à développer une symptomatologie plus sévère pouvant conduire au décès.

- CANCERS SOLIDES ET HEMOPATHIES MALIGNES

Le MPVh est décrit comme étant une cause importante d'infections respiratoires chez les patients atteints de cancer, avec une incidence et une symptomatologie semblable à celles observées pour d'autres virus à tropisme respiratoire [37][38].

Pour exemple, une étude réalisée dans un centre anti-cancéreux a mis en évidence le MPVh chez 2.7% des patients présentant des signes d'infections respiratoires. Le virus influenza était retrouvé chez 7.6% des patients, le VRS chez 3.8%, et les virus Parainfluenzae chez 2.7% des patients [37].

La symptomatologie est non spécifique et très variable, pouvant aller de l'IRH spontanément résolutive à la défaillance respiratoire et au décès [39]. Les symptômes fréquemment observés sont la toux, la fièvre, la respiration sifflante, et la dyspnée [37][39][40][41][42].

Le taux de létalité globale chez les patients atteints d'un cancer et contractant une infection à MPVh est de l'ordre de 4% (principalement des cas d'IRB), et semble moindre par rapport à celui observé pour d'autres virus tel que le VRS [38].

Les infections à MPVh ont majoritairement été décrites chez des patients atteints d'une hémopathie maligne et/ou greffés de CSH. L'incidence semble en effet plus importante chez ces patients, que chez les patients atteints de cancer solide [37][38]. Une publication rapporte notamment que parmi les patients cancéreux infectés par le MPVh, 50% étaient atteints d'une hémopathie maligne (HM), 31% étaient greffés de CSH, et 19% avaient un cancer solide [38]. Ainsi, 7 à 9% des IRA chez le sujet atteint d'HM seraient causées par le MPVh [43][44], et 3 à 9% chez les patients greffés de CSH [42][44][45].

Bien que l'on puisse observer des IRH et des IRB chez ces patients, avec là aussi une symptomatologie non spécifique, le risque d'évolution vers une IRB est plus important. En effet, 27 à 41% de ces patients infectés par le MPVh contractent initialement ou évolue secondairement vers une IRB [39][40][43][44][45][46]. La lymphopénie est décrite comme un facteur de risque majeur d'évolution vers une IRB. En effet, 69 à 100% des patients évoluant vers une atteinte respiratoire basse sont lymphopéniques [40][42][43][44][47].

Pour ces patients, l'hospitalisation est requise dans plus de 80% des cas [41], et plus précisément en soins intensifs dans 12 à 15% des cas [40][41].

La létalité semble également plus élevée chez ces patients qui sont plus susceptibles de développer une défaillance respiratoire, elle varie de 10 à 80% selon les études [47], et est significativement plus élevée en cas d'IRB [43]. Elle ne diffère pas significativement de la létalité observée pour les autres virus à tropisme respiratoire [43]. De nombreux décès sont rapportés dans la littérature [39][41][42][47][48][49], plusieurs sont décrits comme étant secondaires à une infection nosocomiale, c'est pourquoi l'isolement de ces patients doit être fortement considéré.

- TRANSPLANTATION D'ORGANES SOLIDES

- **Transplantation pulmonaire**

Les patients transplantés pulmonaire ont un risque accru de contracter une infection respiratoire. Le VRS ou encore l'adénovirus sont connus pour causer des infections respiratoires basses chez ces patients. On sait également que ces infections à répétition favorisent le développement d'un syndrome de bronchiolite oblitérante à l'origine de complications sur le long terme et d'une diminution globale de la survie [50].

Le MPVh est présent chez les patients transplantés pulmonaire, pouvant être à l'origine d'infections asymptomatiques ou symptomatiques [50]. Il serait notamment responsable de 6 à 12% des IRB chez le transplanté pulmonaire, ces dernières nécessitant une hospitalisation dans plus de 60% des cas [51][52].

Certaines études font cas d'infections graves, par exemple une pneumonie à MPVh associée à un choc septique chez une patiente transplantée pulmonaire de 59 ans qui a été traitée avec succès par de la Ribavirine en IV [53].

Le rôle du MPVh dans les complications aiguës comme le rejet de greffe, et dans les complications tardives comme le syndrome de bronchiolite oblitérante a été étudié de manière non concluante [53]. Ainsi, une étude rapporte un pourcentage significatif d'infections à MPVh associées à un dysfonctionnement du greffon (63% contre 72% pour le VRS). Cependant aucun syndrome de bronchiolite oblitérante n'a été mis en évidence alors qu'il a été observé dans 38% des infections à VRS. Les auteurs estiment ainsi que le MPVh est l'une des principales étiologies d'infection respiratoire aiguë chez le sujet transplanté pulmonaire, avec une incidence et un spectre clinique semblable au VRS, ce dernier semblant cependant associé à un risque plus important de complication à long terme [51]. Une autre publication conclue que le MPVh pourrait être ajouté à la liste des pathogènes associés à des rejets de greffe. Dans cette étude en effet, 1/3 des cas de détection du MPVh dans le LBA de patients transplantés pulmonaire étaient associés à des symptômes de rejet du greffon. Ainsi la détection du MPVh pouvait avoir une valeur prédictive sur la survie du greffon [50].

#### - **Autres transplantations d'organes solides**

Plusieurs cas d'infection à MPVh chez des patients greffés de rein ont été décrits, et la gravité semble variable. Une publication évoque le cas d'un patient de 39 ans greffé rénal ayant présenté un syndrome pseudo-grippal avec toux et de résolution spontanée [54] tandis qu'une autre étude rapporte un cas plus grave chez un patient de 43 ans nécessitant une hospitalisation en soins intensifs et une ventilation assistée pour IRB [55]. Enfin, une étude rapporte même des rejets de greffe et un décès [56].

### **C – Terrain respiratoire : Asthme et BPCO**

Les virus à tropisme respiratoire sont fréquemment détectés chez les patients asthmatiques, ainsi que chez les patients atteints de BPCO, bien que leur rôle dans le déclenchement d'une crise d'asthme ou d'une exacerbation de BPCO soit sujet à de nombreux débats.

- Plusieurs études confirment l'association entre l'infection à MPVh et le déclenchement de crises d'asthme notamment chez l'enfant [18][19][18][57][58]. Cette association n'est cependant pas toujours approuvée [59].
- Le MPVh pourrait aussi être responsable de cas d'exacerbations aiguës de BPCO. Selon les études, la prévalence du MPVh dans les cas d'exacerbation de BPCO varie entre 2 et 12% (VRS : 8 à 9%, grippe A : 4 à 6%, Parainfluenza : 2%) [60][61][62][63]. La symptomatologie et la gravité semblent similaires à celle observées lors d'exacerbations de BPCO causées par d'autres virus [60]. La plupart des cas nécessitent une hospitalisation prolongée pour IRB sévère [61][62]. Plusieurs hospitalisations en soins intensifs et un décès sont également rapportés [33].

### **D – Patients en établissements de soins au long cours**

Les personnes âgées vivant en maison de retraite ainsi que les patients présentant un handicap sévère physique et/ou mental hébergés dans des centres spécialisés sont fréquemment exposés à des infections nosocomiales.

Il a d'ailleurs été montré que l'incidence des infections causées par les Rhinovirus et les virus grippaux était élevée chez ces patients. Cependant, dans environ 50% des cas d'infections respiratoires, l'agent pathogène n'était pas identifié, faute d'enquête virologique.

Une étude japonaise a récemment rapporté que le MPVh pouvait être un de ces agents pathogènes [64]. Une autre étude de 2013 vient appuyer cette hypothèse [65]. Elle décrit la survenue de plusieurs infections à MPVh dans un établissement d'hospitalisation de long

séjour pour handicaps sévères. L'étude rapporte qu'à la suite d'un épisode fébrile observé chez un des patients hospitalisés, plusieurs cas similaires sont apparus (1 à 7 jours après). L'analyse phylogénétique par séquençage confirmait que les patients avaient été infectés par un virus de même phylogénie.

Dans ce type d'établissement, le personnel de soins est nombreux, et le nombre de visiteurs extérieurs est également important, ce qui augmente le risque d'introduction d'agents pathogènes. D'autre part, les patients résidents dans ces institutions souffrent souvent de nombreuses comorbidités, ont souvent reçu beaucoup de soins et de traitements, et ont ainsi des défenses immunitaires moindres.

Il en résulte ainsi un haut risque infectieux, une forte propagation de l'infection, des infections plus sévères, et un taux de létalité élevé lors d'infection à MPVh [35].

## 5) Co-infections

On sait que la plupart des virus à tropisme respiratoire sont isolés durant la même saison, et partagent les mêmes cibles. Ils sont donc souvent associés dans des co-infections, ce que les techniques de virologie moléculaire multiplex actuelles mettent aisément en évidence.

Sont décrites dans la littérature des co-infections virales, notamment avec le VRS (5 à 17% des infections à MPVh [16]), le Rhinovirus, le Bocavirus, les virus Influenzae... Mais aussi des co-infections avec des agents bactériens tels que *Streptococcus pneumoniae* [66] *Mycoplasma pneumoniae* ou encore *Chlamydia pneumoniae* [6].

Cependant il est clair que la majorité des cas d'infections à MPVh ne sont pas associés à un autre agent pathogène, ce qui permet de confirmer le rôle du MPVh en tant que pathogène respiratoire primaire.

D'autre part beaucoup d'études tentent de prouver le rôle d'un second pathogène respiratoire associé au MPVh comme facteur aggravant de la pathologie respiratoire. A ce jour ce rôle est encore discuté [6][16].

## VII) Outils du diagnostic virologique

### 1) Culture cellulaire

Cette technique est historique, actuellement utilisée par les laboratoires de recherche ou de référence. Elle est longue et laborieuse, mais est la seule à permettre d'isoler les souches virales. La sensibilité de cette technique pour la détection du MPVh est estimée à 68% et la spécificité à 99% [6].

Cette technique consiste en l'inoculation de prélèvements respiratoires sur une nappe cellulaire, et à surveiller périodiquement l'apparition d'un effet cytopathogène (ECP), lié à la multiplication virale. Celui-ci peut survenir plusieurs jours à plusieurs semaines après l'inoculation, d'où le risque de retard dans le diagnostic. De plus chaque virus ayant un tropisme cellulaire qui lui est propre, il n'existe pas de système de culture universel, le laboratoire doit donc entretenir plusieurs lignées cellulaires pour obtenir la multiplication d'un grand nombre de virus.

La croissance du MPVh en culture cellulaire est difficile et lente. L'ECP est inconstant, difficile à observer et non spécifique, il varie selon les souches [12] ce qui peut en partie expliquer la découverte tardive du MPVh.

Plusieurs lignées cellulaires de primates ont toutefois été décrites comme permissives au MPVh :

- **Cellules tMK** (cellules tertiaires de rein de singe) : ECP d'apparition tardive (plus de 14 jours après l'inoculation), liée à une réplication lente du MPVh, caractérisé par la formation de syncytia suivie d'une destruction rapide de la nappe cellulaire [9].
- **Lignée Hep-2** (cellules humaines issues d'un carcinome de larynx) : Utilisées pour isoler le MPVh à partir d'aspirations nasales, mais aucun ECP n'est observable. Une détection par RT-PCR est nécessaire pour affirmer la réplication du MPVh [8][18]. Cette lignée n'est pas utilisée en pratique courante d'autant plus que ces cellules ne peuvent être maintenues plus de 2 semaines en culture [8].
- **Cellules Vero** (cellules de rein de singe vert africain) : initialement décrites comme étant peu sensibles à l'infection par le MPVh [8][9], il apparait par la suite que le clone Vero 118 a été utilisé pour isoler les 4 sous-groupes du MPVh et a permis d'observer plus facilement un ECP [19]. Le clone Vero E6 possédant une importante longévité en culture a ensuite montré son efficacité pour isoler le MPVh et observer un ECP environ 1 semaine après l'inoculation [67].

- **Lignée LLC-MK2** (cellules de rein de singe rhésus) : Lignée la plus utilisée pour l'isolement du MPVh, elle permet d'observer un ECP en 3 à 23 jours selon l'inoculum et la souche isolée. Cet ECP est caractérisé par un arrondissement des cellules qui deviennent réfringentes puis se décollent du tapis cellulaire [9][18]. Cette lignée semble la plus appropriée à l'isolement du MPVh à partir de prélèvements cliniques. En effet, plusieurs équipes ont comparé la cinétique de répllication du MPVh sur les différentes lignées cellulaires permissives par RT-PCR quantitative et ont conclu à une meilleure efficacité de la culture sur cellules LLC-MK2 [68]. D'autre part cette lignée semble permettre d'isoler la totalité des souches du MPVh [69].

Une étude récente comparant la croissance du MPVh dans 19 lignées cellulaires a conclu que les lignées les plus adaptées étaient les cellules de conjonctive humaine Chang (clone **1-5C4**), et les cellules de rein de félin **CRFK** [70].

## 2) Amplification génomique

Le diagnostic d'une infection à MPVh repose actuellement en routine sur la détection génomique virale à partir d'un prélèvement d'origine respiratoire ; c'est une méthode spécifique et sensible pour la détection du virus. Il s'agit donc de la méthode de choix [6] [11][19].

L'utilisation de ce type de technique doit évidemment tenir compte de la variation génétique du MPVh, pour les choix d'amorces et de sondes. Ainsi, depuis la découverte de ce virus plusieurs protocoles sont décrits dans la littérature amplifiant des séquences des gènes L, M, F et N à l'aide d'amorces définies à partir de la souche prototype hollandaise NETH-001 [7]. Cependant, cette souche appartenant au sous-groupe A, certaines de ces techniques pouvaient manquer de sensibilité pour détecter le sous-groupe B.

La 1<sup>ère</sup> RT-PCR de détection du MPVh a été décrite en 2003, elle reposait sur l'amplification d'un fragment du gène L codant pour la polymérase virale [71]. A la même période une RT-PCR amplifiant le gène F et le gène M a été décrite [18]. Un peu plus tard, une RT-PCR amplifiant le gène N est rapportée, avec une bonne reproductibilité [72]. Une autre étude proposant une technique de PCR ciblant 5 gènes a montré que l'amplification des gènes N et L permettait d'avoir une meilleure sensibilité que l'amplification des gènes M, P et F [73].

Finalement, quelques années seulement après la découverte du MPVh, plusieurs études avaient déjà été réalisées afin de comparer les performances et sensibilités de plusieurs protocoles de RT-PCR.

Le gène N est actuellement fréquemment ciblé car il est hautement conservé entre les souches de MPVh et permet ainsi une détection des 4 sous types connus. Les techniques le ciblant ont une sensibilité 10 fois supérieure à celles ciblant d'autres gènes [7][19][72][73][74].

## **LES TECHNIQUES MULTIPLEX**

Les techniques de PCR multiplex sont basées sur la présence, dans un seul mélange réactionnel de PCR, des différents couples d'amorces permettant l'amplification des séquences génomiques des multiples agents pathogènes recherchés. Après la phase d'amplification, la ou les séquences amplifiées peuvent être identifiées par différentes méthodes [2].

Ces techniques multiplex possèdent de nombreux avantages :

- Il s'agit de tests rapides (< 5 heures), permettant la réalisation de plusieurs séries quotidiennes en période épidémique, favorisant un délai rapide de rendu des résultats aux cliniciens et ainsi une meilleure maîtrise du risque infectieux
- Leur réalisation ne requiert qu'un seul technicien
- Elles permettent l'analyse de plusieurs échantillons de manière concomitante
- Elles sont capables de détecter plusieurs cibles simultanément dans un même échantillon rendant ainsi possible la mise en évidence de co-infections
- Elles possèdent de façon générale une très bonne sensibilité et spécificité.

Des PCR multiplex **unitaires** sont également commercialisées. Par exemple, la trousse Xpert® Flu/RSV XC Cepheid® permettant la détection dans un prélèvement respiratoire des virus Influenza A et B et VRS A et B, mise en place au laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse et utilisée depuis février 2018. Ce test est utilisé dans des situations d'urgence afin de permettre un gain de temps dans la prise en charge des patients et une meilleure maîtrise des épidémies virales.

D'autres PCR multiplex unitaires sont en développement, certaines impliquant notamment le MPVh.



### **3) La détection directe des antigènes viraux**

Ces techniques sont décrites comme moins sensibles que la RT-PCR (73%) [10][75], mais restent d'un intérêt diagnostique face à la culture car plus rapides de mise en œuvre et plus sensibles. Elle peuvent ainsi être ainsi utilisées par les laboratoires n'ayant pas la capacité de réaliser les PCR en routine pour la détection du MPVh [76].

#### ***A - L'immunofluorescence directe***

Cette technique consiste à détecter des antigènes viraux dans un prélèvement d'origine respiratoire ou à partir d'une culture cellulaire à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques marqués à la fluorescéine.

Ce procédé est réservé aux laboratoires spécialisés en possédant l'expérience car la lecture des lames est délicate, et nécessite une lecture par un technicien expérimenté [76]. C'est une technique avantageuse car elle permet un diagnostic rapide, à un coût modéré, de plus la qualité du prélèvement peut être apprécié par la présence ou non de cellules du tractus respiratoire, de polynucléaires... [75].

Plusieurs trousse sont commercialisées, et plusieurs publications décrivent leur utilisation, ainsi que celle de « trousse maisons ».

Certaines décrivent que l'utilisation d'un anticorps monoclonal directement sur un prélèvement respiratoire pour la détection des antigènes viraux du MPVh ne permet que l'obtention d'une sensibilité de 38% par rapport à la PCR, et ce malgré une bonne spécificité (99%) [76][77]. D'autres publications rapportent que le recours à l'IF directe sur des prélèvements respiratoires est un succès, avec des sensibilités variant de 73,3 à 90 % par rapport à la PCR, et une spécificité variant de 97 à 100%. Elles concluent ainsi que l'IF directe pourrait être utilisée en routine pour un diagnostic rapide de l'infection à MPVh [75][78][79].

Enfin, une étude montre que même si la sensibilité de l'IF directe est moindre que celle de la RT-PCR, elle représente néanmoins une alternative simple et rapide aux tests moléculaires. Par conséquent, une combinaison des deux méthodes, avec l'IF directe comme test de première ligne suivi de la RT-PCR pour les échantillons négatifs à l'IF directe est pour certains la meilleure approche pour obtenir une détection rapide et sensible du MPVh [79]. Cependant, la mise en place récente d'outils de biologie moléculaire unitaires pourrait remettre en cause ce choix, à la condition de s'affranchir d'un coût réactif beaucoup plus élevé.

## ***B – Les techniques immuno-enzymatiques***

Ces techniques consistent à détecter la présence d'antigènes viraux à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques, marqués par une enzyme et adsorbés au fond des puits d'une microplaque.

Ces techniques disposent d'une lecture standardisée, ce qui rend la réponse plus objective que la technique d'immunofluorescence. Cependant, ces techniques ne permettent pas de vérifier la qualité du prélèvement.

Certaines études ayant recours à des « trousse maisons » décrivent de bons résultats et considèrent que les anticorps qu'ils produisent pourraient être utilisés pour générer des techniques d'immunodiagnostic simples utilisables dans les pays en développement, en particuliers quand les infrastructures et équipements nécessaires à l'utilisation des techniques moléculaires sont limités [80].

## **4) Sérologie**

La sérologie ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic d'une infection respiratoire aiguë compte tenu du délai nécessaire pour disposer de deux prélèvements sanguins distants objectivant une séroconversion [11].

Le seul intérêt de la sérologie reste les études épidémiologiques.

# **VIII) Modalités thérapeutiques et prophylactiques**

## **1) Thérapeutique**

### ***A – Symptomatique***

A ce jour, la prise en charge d'une infection à MPVh est essentiellement symptomatique. Elle est centrée sur des mesures hygiéno-diététiques : désobstruction rhinopharyngée, hydratation, antipyrétique, kinésithérapie respiratoire.

Le recours aux corticoïdes, aux bronchodilatateurs voire à l'oxygénothérapie en milieu hospitalier peut-être envisagé.

Le MPVh pouvant être responsable d'IRB, il faut noter qu'il existe des consensus quant à la prise en charge des exacerbations de BPCO, des bronchites et bronchiolites, et des pneumonies aiguës communautaires (**ANNEXES 5, 6 et 7**).

## **B – Médicamenteux**

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique contre le MPVh. Cependant, ce virus apparaît comme un pathogène respiratoire significatif, il est donc nécessaire de pouvoir prévenir mais aussi d'améliorer la guérison des infections dont il est responsable, ce à quoi de nombreuses équipes travaillent.

Du fait de sa ressemblance avec le VRS il est logique que les molécules employées pour lutter contre les infections à VRS aient été testées contre le MPVh.

Par exemple, **la Ribavirine**, analogue nucléosidique possédant une activité antivirale large spectre a montré in vitro [81] et chez le modèle animal souris [82] une efficacité significative contre le MPVh, équivalente à celle observée contre le VRS. Cette molécule est connue pour traiter les infections sévères à VRS chez les enfants, mais aussi pour limiter la maladie et réduire la mortalité lors d'infection à VRS chez les sujets immunodéprimés si le traitement est instauré précocement [34]. Cependant il s'agit d'un traitement cher, à l'origine d'effets indésirables importants, présentant un effet tératogène, et aucune étude sérieuse n'a pu démontrer son efficacité in vivo chez l'homme [15]. Plusieurs publications attestent toutefois de son utilisation dans la prise en charge d'infections graves à MPVh, seule ou associée à des **immunoglobulines polyclonales en IV** [83][84], molécules ayant aussi démontrées in vitro une activité antivirale contre le MPVh [81]. En effet l'association de la Ribavirine avec des immunoglobulines en IV permet d'être plus efficace contre l'infection à VRS chez le sujet immunodéprimé [81]. Cependant ces immunoglobulines présentent aussi des inconvénients : leur administration est difficile, leur coût est élevé, et elles ne sont pas recommandées en cas d'atteinte cardiaque.

L'association de la Ribavirine avec des **corticostéroïdes** chez le modèle animal n'a pas montré une amélioration significative par rapport à l'usage de la Ribavirine seule. Leur utilisation permet néanmoins de réduire l'inflammation pulmonaire, suggérant qu'associés à une thérapie antivirale adaptée les corticoïdes pourraient avoir un intérêt pour la prise en charge des infections sévères à MPVh [82].

D'autres traitements sont testés in vitro, et sur modèle animal :

- **NMSO3** : un sialil lipide sulfaté qui possède une activité in vitro [85] et sur modèle souris [86] et qui agit en empêchant l'attachement et la fusion du virus à la cellule hôte.
- **Anticorps monoclonaux** : Des anticorps monoclonaux sont à l'étude, ciblant la protéine de fusion (F) qui est très immunogène et à l'origine de la production

d'anticorps neutralisants et protecteurs. Cette protéine est également très conservée entre les types A et B, ce qui en fait une cible intéressante [87][88][89].

- **Inhibiteurs de fusion** : La protéine de fusion (F) étant une cible thérapeutique idéale, la séquence HR-1 de cette protéine a été synthétisée et utilisée pour inhiber l'infectiosité du MPVh en empêchant la fusion du virus avec la cellule hôte. Le but étant que le HR-1 synthétique piège le domaine HR-2 du virus. Ce modèle présenterait une efficacité *in vitro* et sur le modèle souris contre les 4 types de MPVh [90][91].
- **RNAi = RNA interference** : Il s'agit d'un processus médié par une endonucléase Dicer qui clive les doubles brins d'ARN en de petits fragments appelés siRNAs (Small interfering RNA). Leur utilisation permet une dégradation spécifique des séquences de l'ARNm viral complémentaires aux siRNAs. L'expression protéique virale est donc supprimée de manière très sélective [92]. Deux siRNAs ont été mis au point : siRNA45 qui cible la nucléoprotéine (N), et siRNA60 qui cible la phosphoprotéine (P). L'efficacité a été prouvée *in vitro*, et une inhibition partielle de la réplication virale a été observée chez la souris [93][94]. En revanche, un siRNA contre la protéine G sur l'ARNm viral n'a pas montré d'efficacité *in vitro* [95].

Le recours aux antibiotiques n'est évidemment pas indiqué en 1<sup>ère</sup> intention, néanmoins l'instauration d'une antibiothérapie se discute devant des signes faisant craindre une surinfection bactérienne ou devant une fragilité particulière (pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente, trouble de l'immunité...).

## 2) Prophylaxie

### **A – Candidats vaccinaux**

A l'heure actuelle aucun vaccin contre le MPVh ne possède un agrément et n'est commercialisé, mais de nombreuses stratégies sont envisagées et testées chez des modèles animaux [6][15].

- **Vaccins inactivés** : Un vaccin inactivé au formol testé sur le rat a montré une augmentation de l'atteinte pulmonaire, caractérisée par une pneumonie interstitielle après contact avec le virus [96]. Il apparaît alors important de trouver des candidats vaccins plus sûrs.
- **Sous-unités de protéines virales** : L'utilisation de la protéine F soluble sans domaine transmembranaire induit une production d'anticorps neutralisants et confère une

haute protection aux infections à MPVh chez le rat. Les animaux immunisés n'ont pas montré de maladie accrue comme observé avec les vaccins inactivés [97]. Il a aussi été montré in vitro que la protéine M activait la maturation des cellules dendritiques et la production de cytokines, ainsi des souris ont été immunisées avec des protéines F avec ou sans protéine M. Chez les animaux ayant reçu les deux protéines, on observe une charge virale pulmonaire plus basse que chez les souris ayant reçu uniquement des protéines F. D'autre part avec la protéine M le taux de cytokines est plus bas suggérant que cette addition permet une modulation de la réponse immunitaire à la suite de l'infection [98].

- **VLPs = Virus like particles** : Ces vaccins sont formés par l'assemblage de protéines structurales virales et l'absence de génome viral permet d'éviter la réplication. Ces particules sont non infectieuses mais miment la structure virale ce qui permet une présentation antigénique au système immunitaire. Les MPVh VLPs constitués de F+G ou F seule induisent la production d'anticorps protecteurs chez la souris, ce qui n'est pas le cas des VLPs constitués de G seule. Le taux d'anticorps produit est moins important avec F+G qu'avec F seule. Ces particules permettent aussi une réduction de la charge virale pulmonaire après infection [99][100].

- **Vaccins vivants atténués** : « L'atténuation » consiste au passage du virus à basse température de façon répétée permettant une accumulation de mutations au niveau du génome et ainsi une réduction de sa capacité de réplication. Ces vaccins ont l'avantage de mimer une infection naturelle et d'induire une large réponse immunitaire. Le challenge étant de réussir à générer un niveau suffisant d'atténuation du virus tout en maintenant son immunogénicité. Le problème étant que ces vaccins sont contre indiqués chez le sujet immunodéprimé. Des candidats vaccins ont été testés sur modèle animal. Il a été observé une diminution de la réplication virale au niveau des voies respiratoires, et une induction d'un fort taux d'anticorps anti-MPVh protégeant l'animal de l'infection [101][102].

- **Vaccins chimériques** : Dans ce modèle, les gènes codant les antigènes immunogènes majeurs du MPVh sont conservés, alors que d'autres gènes sont remplacés par les gènes correspondants d'un virus proche mais infectant un hôte naturel différent. Cette modification induit une restriction de la réplication du virus in vivo, du fait de l'incompatibilité de l'hôte, tout en conservant le caractère antigénique. Dans une étude, des virus chimères MPVh/MPV aviaire, correspondant à des MPVh recombinants dans lesquels les gènes N ou P ont été remplacés par ceux du virus aviaire, ont été expérimentés chez le singe. Il a été observé une diminution de la réplication (les recombinants P étant 10 à 1000 fois plus atténués que les recombinants N), mais le virus conservait une immunogénicité identique à celle de la souche sauvage d'origine [103].

- **Epitopes lymphocyte T cytotoxique** : Etant donné qu'un fort taux d'anticorps anti-MPVh ne protège pas l'homme des réinfections, il est supposé que la réponse immunitaire cellulaire contribue à la protection contre le virus. On sait que chez la souris infectée on observe une accumulation d'IFN gamma produit par les lymphocytes TCD8+ au niveau pulmonaire, et que l'homme infecté présente une réponse via les TCD8+ contre les protéines virales. Ainsi les épitopes de lymphocytes TCD8+ ont été testés comme candidat vaccin contre le MPVh. Une étude montre leur efficacité chez la souris avec une réduction de la charge virale pulmonaire après vaccination [104].

### ***B - Mesures générales de prévention***

Il n'existe pas de prévention réellement efficace, si ce n'est l'information sur le risque important de contamination interhumaine en saison hivernale.

Les précautions à prendre pour prévenir cette affection et en limiter la dissémination font l'objet de recommandations régulières par les instances de santé publique.

- **ANNEXE 2 : Recommandations pour la prévention de la grippe et des infections respiratoires virales saisonnières [105]**

Des mesures spécifiques sont préconisées chez les sujets à risque d'infection. En effet, en l'absence de thérapie antivirale et de vaccin, des recommandations quant aux mesures de préventions du risque de contamination et de transmission, et au dépistage systématique précoce sont proposées pour réduire l'incidence et la mortalité chez ces patients, notamment chez les ceux atteints d'hémopathie maligne [106].

- **ANNEXE 3 : Mesures de prévention en cas d'infection respiratoire virale chez patients atteints d'hémopathie maligne [106].**

# **2<sup>ème</sup> partie : Etude rétrospective des infections respiratoires causées par le Métapneumovirus humain diagnostiquées de janvier 2013 à mars 2017 au CHU de Toulouse chez l'adulte**

## **I) Patients et méthode**

### **1) Patients**

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au laboratoire de Virologie de l'Institut Fédératif de Biologie (IFB) du Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Toulouse. Elle concerne les patients d'âge supérieur ou égal à 15 ans pour lesquels le MPVh a été détecté par PCR multiplex Anyplex™ II RV16 Detection (Seegene, Corée) dans un ou plusieurs échantillon(s) d'origine respiratoire du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 mars 2017.

Ont été exclus les patients hospitalisés dans un autre établissement que le CHU de Toulouse (analyses envoyées par des Laboratoires extérieurs).

### **2) Méthode**

#### ***A – Recueil des données***

Une extraction des données à partir du système informatique de laboratoire MOLIS nous a permis de sélectionner, pour la période donnée, l'ensemble des patients pour lesquels une PCR multiplex respiratoire a été prescrite.

Ces 1<sup>ères</sup> données nous ont permis d'étudier la prévalence du MPVh, et de la comparer à celles des autres virus respiratoires détectés par la trousse Anyplex.

Parmi l'ensemble de ces patients nous avons uniquement conservé les patients de 15 ans et plus, hospitalisés au CHU de Toulouse, et pour lesquels le MPVh était détecté (seul ou associé à d'autres virus à tropisme respiratoire).

Les données biologiques (biochimie, hématologie, microbiologie) ont été recueillies sur le logiciel MOLIS.

Les données cliniques ont été colligées à partir du logiciel ORBIS de la société Agfa HealthCare utilisé sur les sites de Purpan et de Rangueil. Pour les patients hospitalisés à

l'Institut universitaire de Cancérologie (IUC) de Toulouse, les données cliniques sont issues des dossiers patients « papiers ».

L'ensemble de ces informations a été reporté sous Excel.

L'ensemble des analyses statistiques (test du Chi2, test exact de Fisher, test de Student, régression logistique univariée et multivariée) a été réalisé à l'aide du logiciel STATA® version 14.0 (StataCorp, Texas, USA).

## ***B – Les données collectées***

Concernant chaque patient nous avons retenu :

- L'âge et le sexe
- Les habitus, terrains à risque et comorbidités : tabagismes actif et sevré, alcoolisme, obésité (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>), diabète, splénectomie, atteinte cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, BPCO, asthme, cancer solide, hémopathie maligne (HM), greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), greffe d'organe solide, traitements immunosuppresseurs.
  
- Le motif de l'hospitalisation
- Les manifestations cliniques à l'entrée et au cours de l'hospitalisation
- L'examen clinique pulmonaire (auscultation) si disponible
- Les résultats de l'imagerie si disponible (radiographie thoracique, scanner thoracique)
- Le diagnostic clinique établi (**ANNEXE 1**)
- La présence d'un sepsis sévère ou d'un choc septique (**ANNEXE 1**)
- Le recours aux antibiotiques, antiviraux, immunoglobulines polyvalentes humaines
- Le recours à un support respiratoire (invasif ou non) au cours de l'hospitalisation
- L'évolution (favorable, transfert, décès)
- La durée de l'hospitalisation
  
- La date de prescription de la PCR multiplex
- Le service prescripteur
- Les paramètres biologiques : taux de lymphocytes, taux de polynucléaires neutrophiles, CRP (si plusieurs bilans biologiques étaient disponibles pour le patient, les données les plus proches du recueil de l'échantillon positif pour le MPVh ont été retenues)
- Le(s) type(s) de prélèvement(s) sur lequel(s) l'analyse a/ont été réalisée(s)



- Les autres analyses microbiologiques réalisées pour le patient au cours de cette hospitalisation : recherches virale, bactérienne, fongique, parasitaire.

### **C – L'analyse statistique**

Nous avons commencé par une étude de l'ensemble des données afin d'établir les caractéristiques des infections causées par le MPVh chez le sujet adulte hospitalisé au CHU de Toulouse, en utilisant des statistiques descriptives.

Ensuite nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux infections graves causées par le MPVh dans cette population :

- Dans un premier temps, afin de savoir si certains signes cliniques et biologiques, certains diagnostics, étaient associés à la gravité de l'infection, nous avons eu recours à des analyses bivariées utilisant des tests du Chi<sup>2</sup> ou test exact de Fisher (si  $n < 5$ ) pour les variables qualitatives ou quantitatives discrètes, et au test  $t$  de Student pour les variables quantitatives continues.
- Puis, le recours à une régression logistique nous a permis de tester l'association entre la survenue d'infections graves et les différentes variables explicatives (qualitatives et quantitatives) en prenant en compte les différents facteurs de confusion potentiels. La force de chaque association a été estimée par Odd-ratio (OR), leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) et les  $p$ -values. L'objectif étant de déterminer quels sont les facteurs qui augmentent de façon significative la probabilité de développer une infection grave à MPVh.

Pour cela, nous avons tout d'abord réalisé une régression logistique univariée afin de déterminer s'il existe une association entre chaque facteur de risque et le critère de jugement : survenue d'une infection grave.

Les variables qui présentaient une association avec le critère de jugement au seuil de significativité inférieur ou égal à 0,20 ( $p < 0,20$ ) ont été introduites dans un modèle multivarié afin de prendre en compte les biais de confusion. Certaines variables jugées cliniquement importantes pour l'analyse ont été conservées dans le modèle multivarié malgré un  $p > 0,20$ . Après une procédure pas à pas descendante, nous conservons un modèle multivarié parcimonieux final. Dans ce dernier modèle, seules les variables avec un seuil de significativité inférieur à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

## II) La PCR multiplex respiratoire au CHU de Toulouse

### 1) La technique utilisée au CHU: Anyplex™ II RV16 Detection

Durant la période étudiée de janvier 2013 à mars 2017, la même technique de PCR multiplex en temps réel a été utilisée pour la détection des virus à tropisme respiratoire : Anyplex™ II RV16 Detection (Seegene, Corée). Elle a été mise en service en août 2012, et a remplacé la technique RespFinder® (Eurogentec) précédemment utilisée au laboratoire (depuis 2010), son intérêt supplémentaire étant la détection des Entérovirus et Bocavirus.

#### A – Généralités

La technique Anyplex™ II RV16 Detection est un kit multiplex de PCR en temps réel basé sur la technologie TOCE (Tagging Oligonucleotide Cleavage Extension = Extension par clivage d'oligonucléotides de marquage) permettant l'amplification simultanée, ainsi que la détection et la différenciation des acides nucléiques de plusieurs pathogènes dans un seul et même canal de fluorescence.

Cette PCR est un test de diagnostic in vitro permettant la détection qualitative de 16 virus à tropisme respiratoire : Influenza A et B, VRS A et B, Adénovirus, Métapneumovirus humain, Coronavirus 229E, NL63 et OC43, Parainfluenza virus 1, 2, 3 et 4, Rhinovirus, Bocavirus et Enterovirus.

Principe	PCR multiplex en temps réel
Quantité d'échantillon	8 µL d'extrait de l'échantillon
Durée	5 heures
Etapes	4 étapes : Extraction, Rétro-transcription, Amplification, Analyse
Nombre d'échantillons par série	45
Nombre de cibles détectées	16

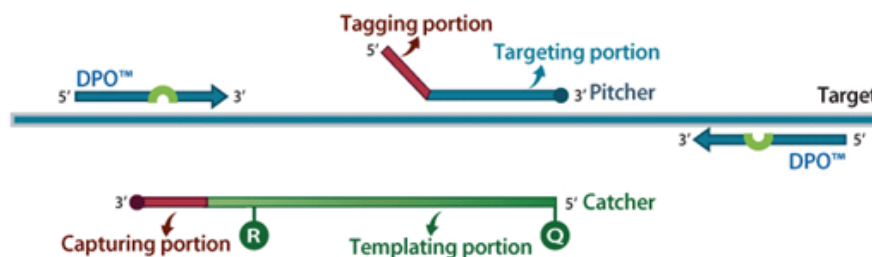
**Tableau 1 : Caractéristiques générales de la technique Anyplex™ II RV16 Detection**

Cette technique est validée pour détecter la présence de ces virus sur des prélèvements rhinopharyngés (aspiration, écouvillonnage), mais aussi sur des liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA).

### **B - Le principe de la technologie TOCE**

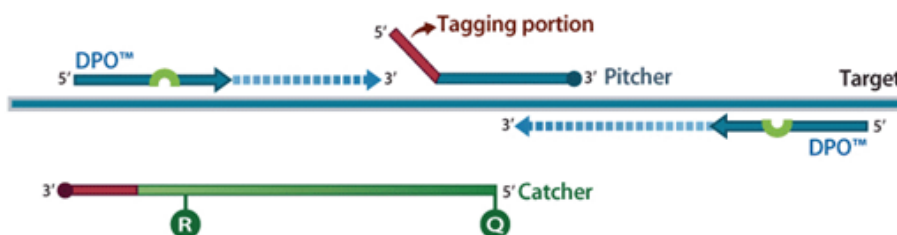
La technologie TOCE permet la détection de plusieurs cibles génétiques. Les composants clés de cette technologie sont : les paires d'amorces DPO, les « lanceurs » (= Pitchers) et les « receveurs » (= Catchers).

- Le DPO est une amorce spécifique de la cible brevetée Seegene qui fournit une amplification hautement spécifique de la région cible. Pour le MPVh, le gène ciblé est le gène F (la séquence exacte est brevetée).
- Le « lanceur » (=pitcher) est un oligonucléotide de marquage qui s'hybride spécifiquement avec la cible.
- Le « receveur » (=catcher) est un modèle artificiel marqué par la fluorescence.



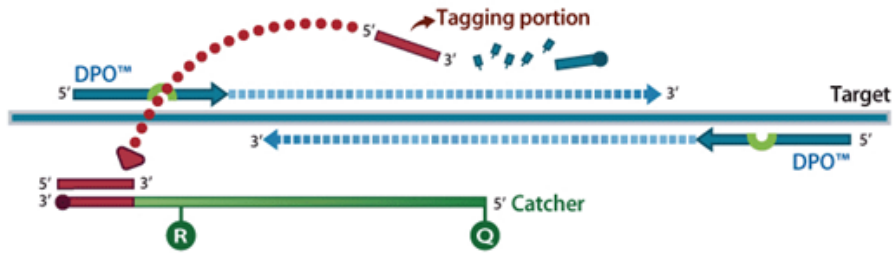
**Figure 9 : L'hybridation des amorces DPO et du « lanceur = pitcher » avec la cible (Seegene)**

Dans une réaction TOCE, l'activité d'amplification exercée par la polymérase clive spécifiquement une partie du « lanceur » liée à la cible qui est conçue pour être libéré : « Tagging portion = Portion de marquage ».



**Figure 10 : L'extension (Seegene)**

Cette portion ainsi libérée s'hybride à la partie de capture du « receveur ».



**Figure 11 : Le clivage et l'hybridation de la « portion de marquage » = « tagging portion » (Seegene)**

L'extension de la portion de marquage engendre la distension physique du Reporter (R) et du Quencher (Q) ce qui conduit au **signal fluorescent**.



**Figure 12 : L'extension et la génération du signal (Seegene)**

La détection de plusieurs cibles devient possible par le contrôle des températures de fusion entre la portion de marquage et le « receveur ». En effet, le duplex formé par cette hybridation aura un profil de température de fusion unique et prévisible. Dans le test TOCE, le point de détection est déplacé de la séquence cible au « receveur » de sorte qu'il fournit l'analyse prévisible de la température de fusion.

Ainsi, des « receveurs » multiples, avec des températures de fusion uniques peuvent être détectés par l'analyse de la température de fusion, dans la même réaction. Plusieurs cibles peuvent donc être détectées dans un seul canal de fluorescence, par variation de la température (cyclic-CMTA = cycle d'analyse de la température de fusion du receveur).

### **C - Etapes et protocole**

- A-** Les acides nucléiques sont extraits de tous les échantillons en utilisant le kit « DNA and viral NA Small volume kit » sur l'automate MagNA Pure 96™ (Roche Diagnostics, Meylan, France), selon le protocole DNA blooder SV. Il s'agit d'une technique d'extraction basée sur l'utilisation de billes magnétiques recouvertes de silice. La prise d'essai de l'échantillon utilisée est de 200 µL, le volume d'éluat de 100 µL.
- B-** Parmi les acides nucléiques extraits, les ARN sont utilisés pour la synthèse d'ADNc par rétro-transcription avec un prémélange de synthèse d'ADNc (Seegene). Pour cela on

utilise 8 µL des acides nucléiques extraits, qui associés aux hexamères, au tampon et au mix permettront d'obtenir un volume total de 20 µL.

Nombre de cycle	Température (°C)	Durée
1	25	5
1	37	60
1	95	2

**Tableau 2 : Les étapes de la rétro-transcription**

**C-** Les échantillons sont testés en utilisant le kit de détection Anyplex™ II RV16 Detection (Seegene) selon les instructions du fabricant.

Deux virus à ADN (Adénovirus et Bocavirus) et 14 virus à ARN sont amplifiés et détectés en utilisant un thermocycleur en temps réel : CFX 96™ Real Time PCR Detection system (Bio-Rad).

Les mélanges réactionnels pour la détection de virus sont divisés en deux panels A et B, chacun permettant la détection de 8 virus et d'un contrôle interne (utilisé pour vérifier l'absence d'inhibiteur de PCR dans chaque échantillon).

PANEL A	PANEL B
Adénovirus	Virus respiratoire syncytial A
Influenza virus A	Virus respiratoire syncytial B
Influenza virus B	Bocavirus
Parainfluenza virus 1	Métapneumovirus humain
Parainfluenza virus 2	Coronavirus 229E
Parainfluenza virus 3	Coronavirus NL63
Parainfluenza virus 4	Coronavirus OC43
Rhinovirus	Entérovirus
Contrôle interne	Contrôle interne

**Tableau 3 : Les virus respiratoires détectés par la technique Anyplex™ II RV16 Detection**

Pour chaque panel nous disposons d'un contrôle fournisseur permettant de vérifier la détection de chacun des virus. Celui-ci est passé à chaque réception d'un nouveau lot.

Enfin, à chaque passage d'une série d'échantillons, un contrôle interne de qualité indépendant (CIQI) produit au laboratoire de virologie à partir d'une culture cellulaire est ajouté afin d'évaluer notamment la qualité de l'étape d'extraction.

Composés	Volumes
RV16 A TOM ou B TOM	5µl
Anplex PCR master mix	5µl
Rnase	2µl
Echantillon	8µl
<b>Volume total</b>	<b>20µl</b>

**Tableau 4 : La composition du mix de PCR**

Le système de détection de la PCR en temps réel CFX96 (Bio-Rad) se fait dans les conditions suivantes:

- 1) Dénaturation à 95 °C pendant 15 min
- 2) Suivie de 50 cycles :
  - 94 °C pendant 30 s, 60 °C pendant 1 min et 72 °C pour 30 s.
  - Refroidissement du mélange réactionnel à 55 °C, en maintenant le mélange à 55 °C pendant 30 secondes
  - Chauffage du mélange de 55 °C à 85 °C : période pendant laquelle la fluorescence est mesurée en continu.

Fluorophore	PANEL A		PANEL B	
	Cible	T° de fusion (°C)	Cible	T° de fusion (°C)
<b>FAM</b>	PIV4	64 – 68.5	<b>MPVh</b>	<b>64 – 68.5</b>
	AdV	77 – 81.5	Bocavirus	77 – 81.5
<b>HEX</b>	PIV1	62.5 – 68	CoV 229 <sup>E</sup>	62.5 – 67.5
	PIV2	70 – 74	CoV NL63	70 – 74
	PIV3	77.5 – 81.5	CoV OC43	76.5 – 81.5
<b>Cal Red 610</b>	Influenza A	61.5 – 66.5	VRS A	62.5 – 67.5
	Influenza B	69 – 73	VRS B	69.5 – 73.5
	Rhinovirus	75.5 – 80.5	Entérovirus	77 – 81
<b>Quasar 670</b>	Contrôle interne	63.5 – 68.5	Contrôle interne	63.5 – 68.5

**Tableau 5 : La détection des différents virus respiratoires par la technique Anplex™ II RV16 Detection**

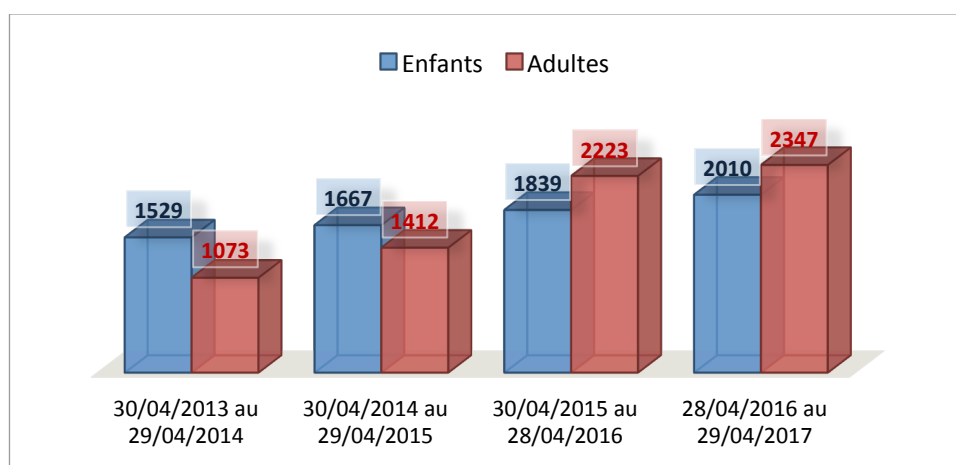
D- Le logiciel Seegene Viewer est utilisé pour analyser les résultats d'amplification.

## 2) Epidémiologie des infections respiratoires chez les adultes hospitalisés au CHU de Toulouse

Afin d'évaluer la prévalence du MPVh par rapport à celles des autres virus respiratoires responsables d'infections respiratoires aiguës chez l'adulte, nous avons étudié les résultats des PCR multiplex respiratoires réalisées au CHU de Toulouse entre 2013 et 2017.

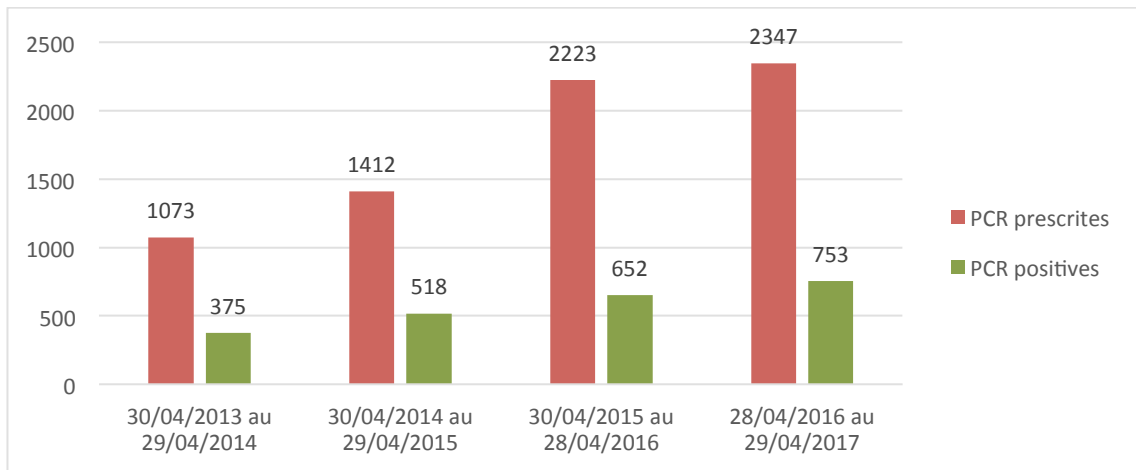
Tout d'abord, il faut noter que le volume de l'activité liée à la détection multiplex des virus à tropisme respiratoire augmente d'année en année. La demande est de plus en plus forte, à la fois chez les enfants et les adultes, et étonnement, depuis l'hiver 2015, les prescriptions sont plus importantes pour l'adulte que l'enfant.

Entre 2013 et 2017, le nombre de prescriptions de PCR multiplex respiratoire chez l'enfant est passé de 1529/an à 2010/an soit 31,5% de demandes supplémentaires. Pour l'adulte le nombre de demande est passé de 1073/an à 2347/an, soit 119% de demandes supplémentaires.



**Figure 13 : Evolution de la prescription de PCR multiplex respiratoire entre 2013 et 2017**

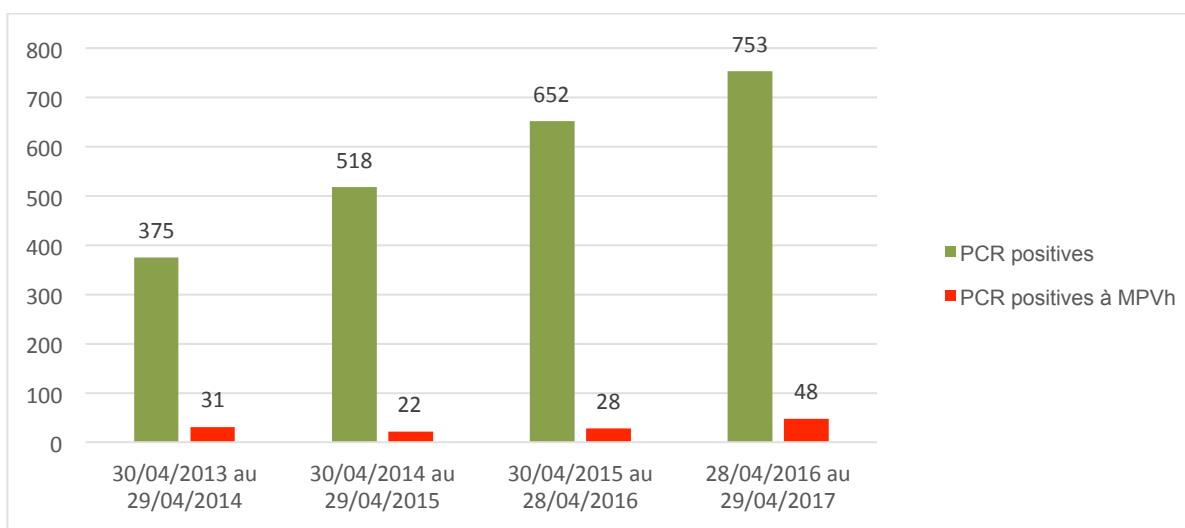
Le pourcentage de PCR positives chez l'adulte est globalement similaire chaque année : entre 2013 et 2014 34,9% des PCR réalisées chez l'adulte sont positives, contre 36,7% entre 2014 et 2015, 29,3% entre 2015 et 2016, et 32,1% entre 2016 et 2017. Soit chaque année près de 1/3 seulement des PCR multiplex réalisées chez l'adulte.



**Figure 14 : Proportion de PCR multiplex respiratoires positives entre 2013 et 2017**

La prévalence de détection du MPVh varie selon les années, fluctuant entre 4,2 et 8,3% :

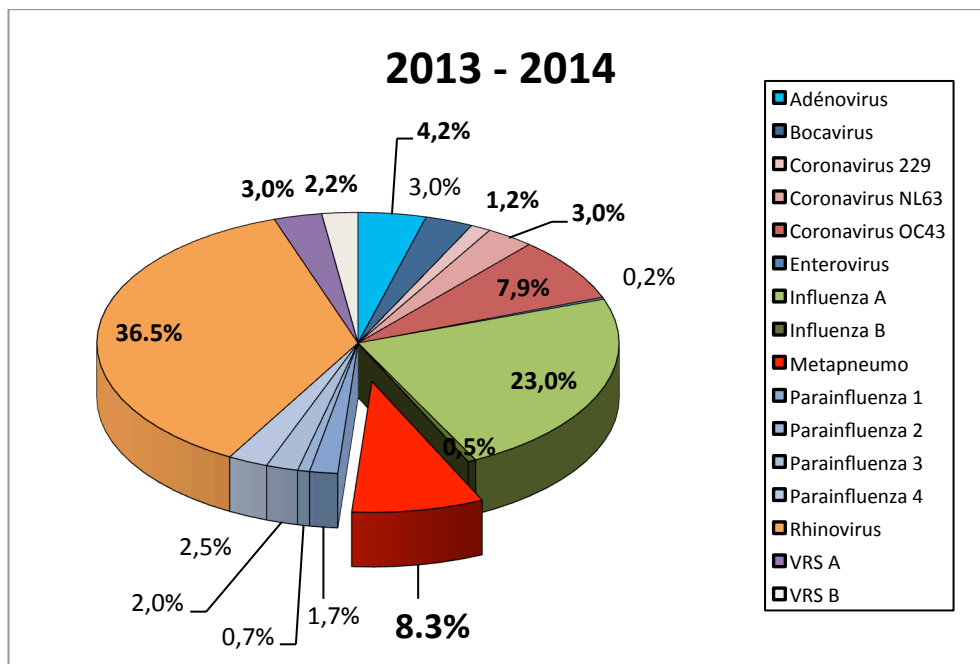
- Entre 2013 et 2014, le MPVh est retrouvé dans 8,3% des PCR positives (2,9% de l'ensemble des PCR prescrites)
- Entre 2014 et 2015, il est retrouvé dans 4,2% des PCR positives (1,6% de l'ensemble des PCR)
- Entre 2015 et 2016, il est retrouvé dans 4,3% des PCR positives (1,3% de l'ensemble des PCR)
- Entre 2016 et 2017, il est retrouvé dans 6,4% des PCR positives (2,0% de l'ensemble des PCR)



**Figure 15 : Le Métapneumovirus humain parmi les PCR multiplex respiratoires positives entre 2013 et 2017**

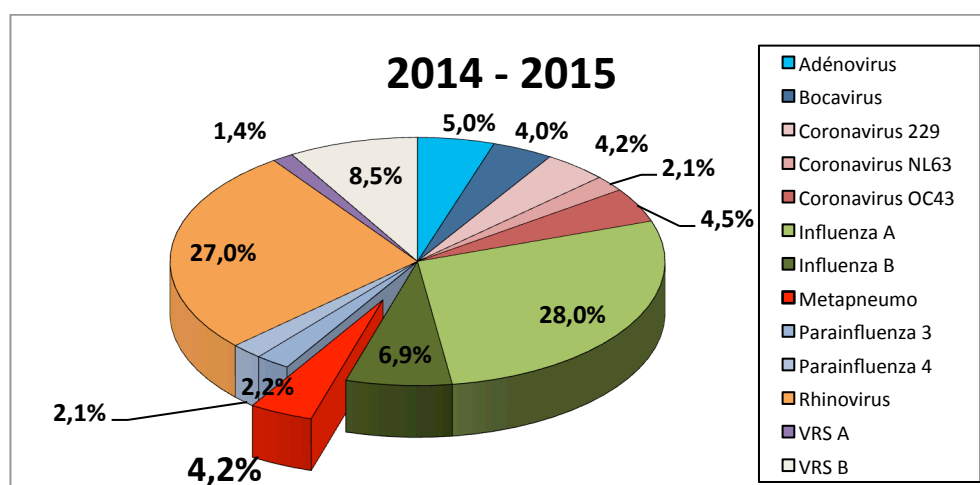


La place du MPVh parmi les autres virus à tropisme respiratoire chez l'adulte varie donc en fonction des années.



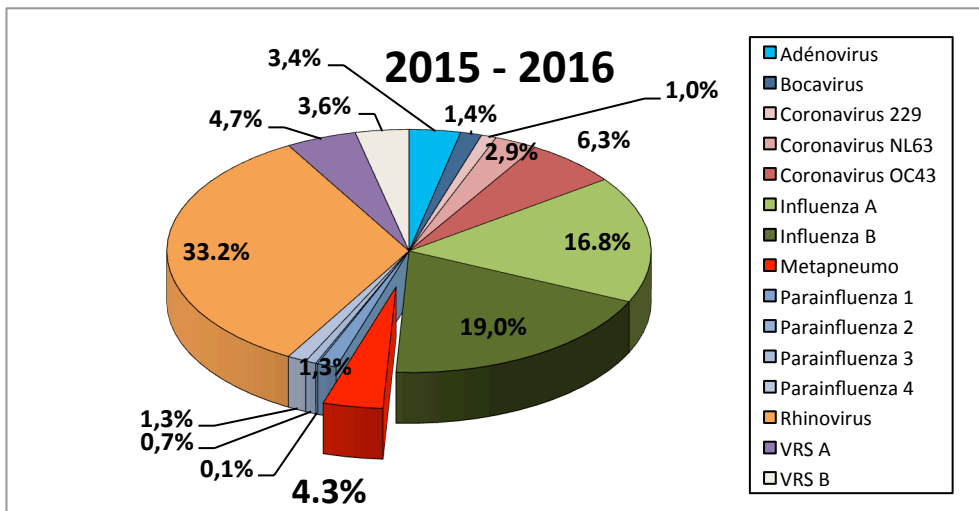
**Figure 16 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire entre 2013 et 2014**

Entre 2013 et 2014, le virus respiratoire le plus détecté chez l'adulte par la PCR multiplex est le rhinovirus (36,5%), suivi par les virus Influenzae à 23,5% (23% de grippe A et 0,5% de grippe B) puis par les Coronavirus (12,1%). Le MPVh détecté dans 8,3% des cas est le 4<sup>ème</sup> virus respiratoire le plus fréquent chez l'adulte durant cette période. En proportion moindre on retrouve les virus Parainfluenzae 1, 2, 3 et 4 (6,9%), les VRS A et B (5,2%), l'Adénovirus (4,2%), le Bocavirus (3%).



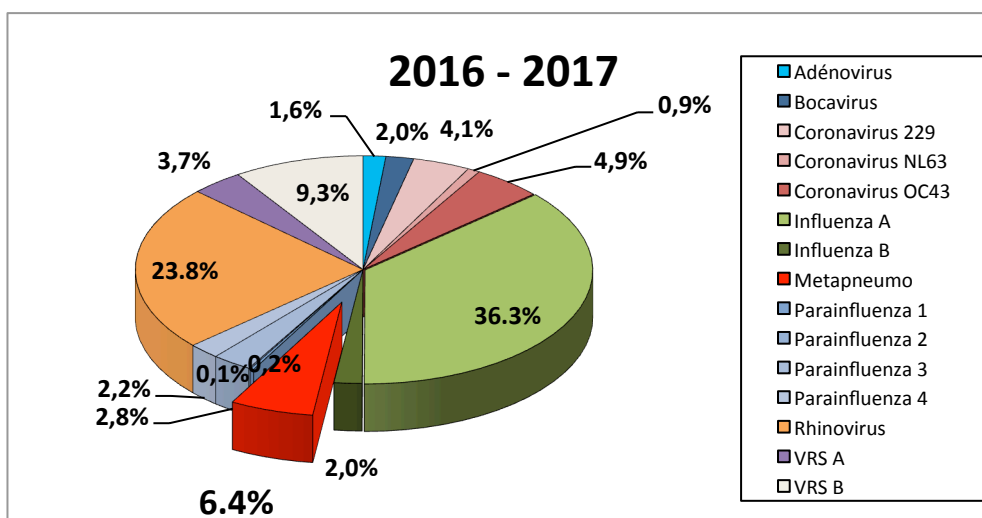
**Figure 17 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire entre 2014 et 2015**

Entre 2014 et 2015, les virus à tropisme respiratoire les plus détectés chez l'adulte sont les virus grippaux à 34,9% (Influenzae A: 28%, Influenzae B: 6,9%) suivi par le Rhinovirus (27%), puis par les coronavirus (10,8%). Viennent ensuite les VRS A et B (9,9%), l'Adénovirus (5%), et les virus Parainfluenzae (4,3%). Le MPVh est seulement le 7<sup>ème</sup> virus responsable d'infections respiratoires chez l'adulte durant cette année (4,2%). Il est suivi par le Bocavirus (4%).



**Figure 18 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire entre 2015 et 2016**

Entre 2015 et 2016, les virus les plus fréquemment détectés sont les virus grippaux à 35,8% (A à 16,8% et B à 19%) suivi par le Rhinovirus (33,2%), puis par les coronavirus (10,2%), et les VRS A et B (8,3%). Le MPVh est alors le 5<sup>ème</sup> virus le plus fréquemment détecté (4,3%). Il est suivi par les virus Parainfluenzae et l'Adénovirus (3,4%), et le Bocavirus (1,4%).



**Figure 19 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire entre 2016 et 2017**

Enfin, entre 2016 et 2017, les virus respiratoires les plus fréquemment détectés sont les virus grippaux à 38,3% (36,3% de grippe A et 2% de grippe B) suivi par le Rhinovirus (23,8%), les VRS A et B (13%), et les Coronavirus (9,9%). A nouveau le MPVh est le 5<sup>ème</sup> virus respiratoire le plus détecté par la PCR multiplex (6,4%). Il est suivi par les virus Parainfluenzae (5,3%), le Bocavirus (2%) et l'Adénovirus (1,6%).

### **III) Caractéristiques des infections respiratoires causées par le Métapneumovirus humain chez les adultes au CHU de Toulouse**

#### **1) Résultats**

Sur la période étudiée du 01/01/2013 au 30/03/2017, le MPVh a été détecté chez 114 patients adultes (âge > ou égal à 15 ans) au CHU de Toulouse. Sur ces 114 patients, 9 n'étaient pas des patients hospitalisés au CHU de Toulouse, ils n'ont pas été intégrés à l'étude. Il s'agissait d'échantillons adressés par d'autres établissements de santé (centres hospitaliers de Carcassonne, Castres, Foix, Lavaur). Pour 5 patients sur les 105 restants nous n'avons pas pu trouver d'information concernant leur hospitalisation (pas de compte rendu clinique), ainsi ils ont été exclus de l'étude.

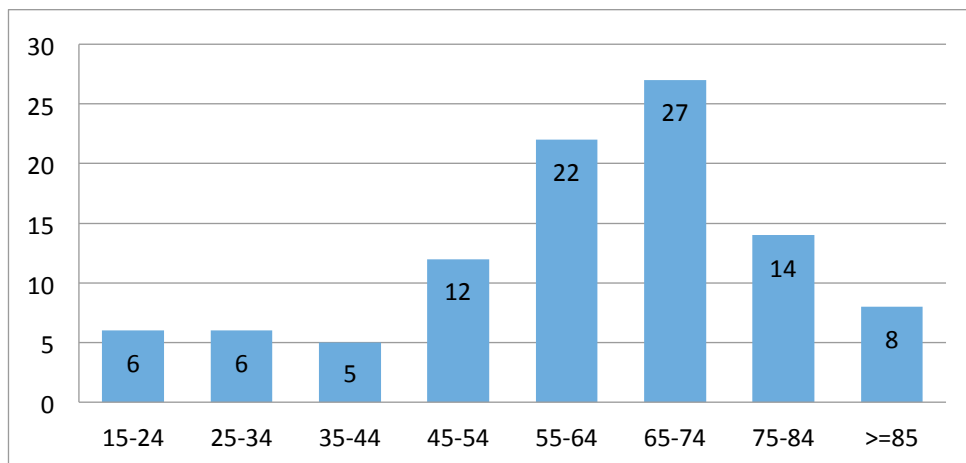
Finalement, 100 patients sont inclus dans cette étude. A partir des données cliniques, radiologiques, biologiques et thérapeutiques que nous avons pu collecter pour ces patients nous allons établir les caractéristiques des infections à MPVh chez l'adulte hospitalisé au CHU de Toulouse.

#### ***A – Etude descriptive globale des infections***

- Caractéristiques épidémiologiques des patients

Sur les 100 infections à MPVh détectées, 52 ont été contractées par des femmes, et 48 par des hommes, soit un **ratio H/F** de 0.92. Parmi les 52 femmes, 4 étaient enceintes au moment de l'infection.

**L'âge** des patients varie de 19 à 96 ans, avec une moyenne de 60.8 ans, et une médiane de 63.5 ans. La proportion de personnes âgées (âge > ou égal à 65 ans) parmi les patients infectés par le MPVh est de 49%.



**Figure 20 : Incidence des infections à Métopneumovirus humain selon l'âge du patient**

Les **comorbidités** présentées par les patients de notre étude sont répertoriées dans le tableau ci-dessous par ordre de fréquence :

Comorbidités (%)	
Traitement immunosuppresseur	49
Hémopathie maligne	34
Diabète	26
Atteinte cardiaque	20
BPCO	17
Transplantation d'organe solide	15
Obésité (IMC > 30)	14
Fumeurs actifs	13
Fumeurs sevrés	12
Greffe de CSH	11
Insuffisance respiratoire chronique	9
Asthme	4
Cancer solide	3
Alcoolisme chronique	2
Splénectomie	2

Hémopathies (%)	
Leucémie aiguë myéloïde	9
Gammopathies monoclonales	7
Lymphome B	5
Leucémie aiguë lymphoïde	4
Lymphome T	2
Leucémie à grands lymphocytes à grains	2
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	1
Leucémie myélomonocytaire chronique	1
Leucémie aiguë à cellules dendritiques	1
Myélodysplasie	1
Aplasie médullaire idiopathique	1

**Tableau 6 : Les principales comorbidités présentées par les patients**

10 % des patients ne présentent **aucune comorbidité**. Parmi ces 10 patients, 3 étaient des femmes enceintes. Parmi celles-ci, deux ont présenté une infection respiratoire haute, et une a développé une myocardite sans gravité et sans répercussion fœtale.

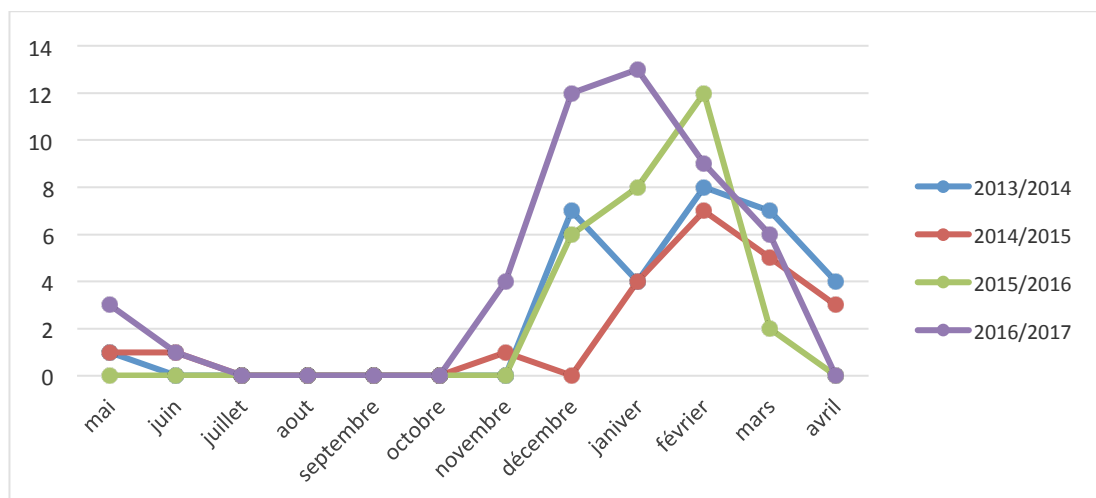
- Un **déficit immunitaire** concerne 57% des patients de notre étude :
  - 49% ont un traitement immunosuppresseur : 27% dans le cadre d'une HM, 15% à la suite d'une transplantation d'organe solide, 3% dans le cadre de la prise en charge d'une maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, vascularite à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles = ANCA), 2% pour un cancer solide, et 2% par corticothérapie au long cours dans le cadre d'asthme ou de BPCO.
  - 34% sont atteints d'une hémopathie maligne, parmi lesquels 11 patients (32%) sont greffés de moelle.
  - 15% des patients ont bénéficié d'une transplantation d'organe solide, pulmonaire pour 7% et rénale pour 8%.
  - 3% des patients ont un cancer solide (cancer de la vessie, cancer bronchique, cancer de l'œsophage).
  
- 24% des patients souffrent d'une **atteinte respiratoire** préexistante :
  - 17% des patients ont une BPCO et parmi eux 5 patients (29%) sont en insuffisance respiratoire chronique.
  - 4% des patients souffrent d'insuffisance respiratoire chronique sans contexte de BPCO : 1% pour une vascularite à ANCA avec une atteinte pulmonaire (traitée par immunosuppresseurs), 1% suite à une greffe bi-pulmonaire (sous immunosuppresseurs), 1% dans un contexte d'obésité morbide.
  - 4% des patients sont asthmatiques, dont 1 qui présente également une BPCO.
  
- 52% des patients sont atteints de **troubles cardiovasculaires** (au moins un facteur de risque cardiovasculaire et/ou une atteinte cardiaque patente) :  
 En effet, 26% des patients sont diabétiques, 14% sont obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), 13% sont fumeurs actifs et 12% sont des fumeurs sevrés. Enfin, 20% présentent une atteinte cardiaque (fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique ou congénitale, insuffisance cardiaque).

On note également que 2 patients sont alcooliques chroniques, et 2 patients sont splénectomisés.

- Saisonnalité

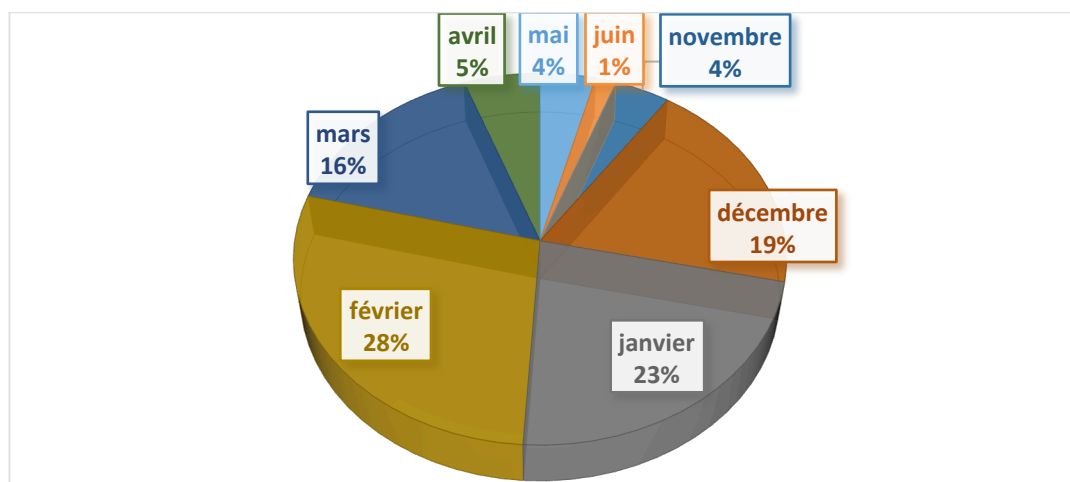
La saisonnalité de l'infection à MPVh chez l'adulte est reproductible d'une année sur l'autre, et est essentiellement hivernale. Celle-ci apparaît comme étant superposable à la

saisonnalité de plusieurs autres virus à tropisme respiratoires : les VRS A et B, les virus Influenza, les Coronavirus, le Bocavirus.



**Figure 21 : La saisonnalité des infections à Métapneumovirus humain**

L'ensemble des infections à MPVh chez l'adulte a été recensé de novembre à juin. Aucun cas n'est observé de juillet à octobre compris.



**Figure 22 : La répartition des infections à Métapneumovirus humain au cours de l'année**

85% des cas d'infections à MPVh chez l'adulte surviennent entre décembre et mars ; 95% surviennent entre novembre et avril. Enfin, les 5% restants sont des cas sporadiques non liés à une épidémie saisonnière, retrouvés en mai (n=4) et en juin (n=1).

Chez ces derniers, 4 sont atteints d'une hémopathie (dont 1 greffé de CSH), et 1 présente une cardiomyopathie. Leur présentation clinique était une IRB dans 4 cas, et une IRH pour le

dernier cas. Aucune co-infection n'a été observée. Un de ces patients (allogreffé dans un contexte de leucémie aiguë lymphoïde) est décédé.

- Présentation clinique

Les symptômes les plus fréquemment observés chez les patients atteints par le MPVh sont : la fièvre (66%), la toux (63%) et la dyspnée (56%). Dans 89% des cas, au moins un de ces 3 symptômes est présent.

Fièvre + Toux + Dyspnée	26
Fièvre + Toux	20
Fièvre + Dyspnée	14
Toux + Dyspnée	9
Toux isolée	7
Dyspnée isolée	7
Fièvre isolée	6
Absence des 3	11

***Tableau 7 : Incidence des principaux signes cliniques***

Une toux productive avec expectoration est retrouvée dans 29% des cas, 12% des patients ont présenté une polypnée, 11% ont présenté une rhinorrhée et la même proportion de patient avait une bronchorrhée.

Certains symptômes semblent moins fréquents : l'asthénie (7%), les arthromyalgies (6%), les douleurs thoraciques (5%), les céphalées (4%), les troubles digestifs de type nausées, vomissements, diarrhées (4%), l'orthopnée (3%) et la tachycardie (2%).

Des symptômes/syndromes plus graves ont été observés chez certains patients : 22% ont développé une détresse respiratoire, 9% un bronchospasme et 8% une décompensation cardiaque.

L'auscultation pulmonaire est décrite pour 61% des patients. Les signes les plus rapportés sont la présence de sibilants pour 30 patients (49%), et de crépitants pour 26 patients (43%). On retrouve moins fréquemment des ronchis (13%), et une diminution ou abolition du murmure vésiculaire (8%). L'auscultation pulmonaire est normale chez seulement 6.5% des patients.

- Présentation radiologique

L'utilisation de techniques d'imagerie (radiographie thoracique ou scanner thoracique) a été relatée chez 71% des patients. Les anomalies les plus fréquentes sont la présence de micronodules (27%), l'infiltration bronchique qui est rapportée dans 24% des cas, un véritable foyer décrit dans 22.5% des cas et les opacités en verre dépoli (7%). L'imagerie est normale chez 11 patients (15.5%).

- Présentation biologique

Nous nous sommes d'abord intéressés au syndrome inflammatoire. La CRP (Cobas, Roche, valeur normale < à 5 mg/L) est en moyenne de 80 mg/L.

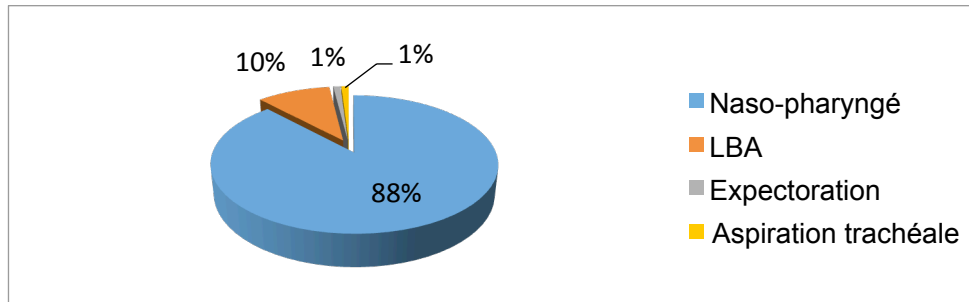
- 74% des patients (n=74) ont une CRP élevée (> à 5mg/L).
- Parmi eux, 27% (n=20) ont une CRP très élevée (>100mg/l). Chez ces patients on observe une co-infection bactérienne dans 15% des cas (n=3), une co-infection virale dans 35% des cas (n=7). Ainsi 50% des patients ayant une CRP très élevée ne présentent pas de co-infection.

Le taux de lymphocytes sanguins circulants (XN, Sysmex) est en moyenne de 1338/mm<sup>3</sup> (Valeurs normales : 1000 à 4000/mm<sup>3</sup>), et 49% des patients sont lymphopéniques avec des taux de lymphocytes variant de 0 à 900/mm<sup>3</sup>.

Le taux moyen de polynucléaires neutrophiles (XN, Sysmex) est de 6658/mm<sup>3</sup> (Valeurs normales : 2000 à 7500/mm<sup>3</sup>). Une neutropénie modérée est retrouvée chez des 9% patients, et une neutropénie sévère (<500/mm<sup>3</sup>) dans 5% des cas.

Les prélèvements adressés au laboratoire pour la détection des virus à tropisme respiratoire et sur lesquels le MPVh a été mis en évidence sont tous des prélèvements d'origine respiratoire. En grande majorité, il s'agit d'aspirations et écouvillonnages naso-pharyngés (88%). Parfois la détection du MPVh a été réalisée sur LBA (10%), et exceptionnellement sur expectoration (1%), ou aspiration trachéale (1%).





**Figure 23: Les différents types de prélèvements reçus pour la réalisation de la PCR multiplex respiratoire**

- Diagnosics cliniques établis

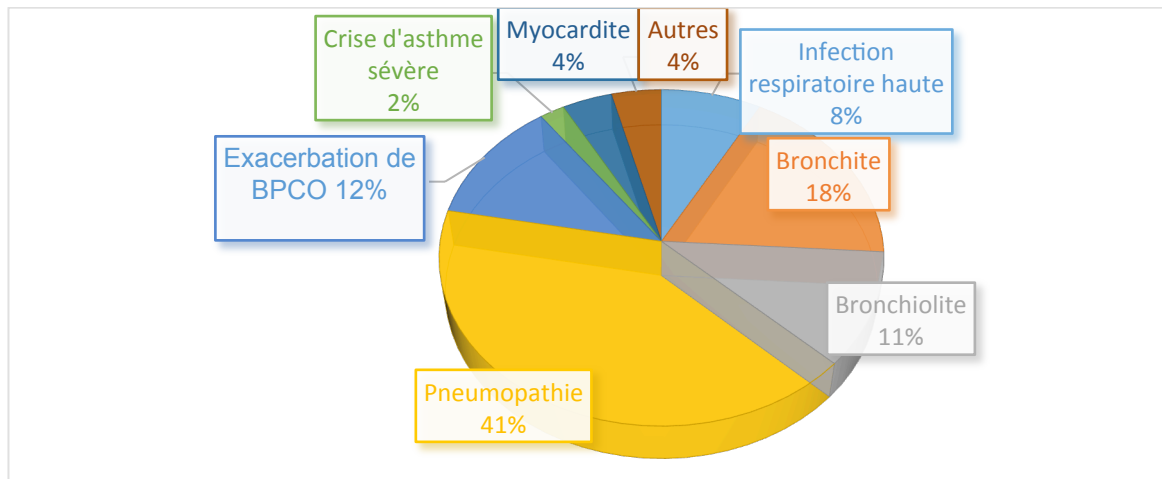
Ils sont variés, et nous les avons classés en deux catégories afin de pouvoir comparer nos données à celles de la littérature : les infections respiratoires hautes (IRH), et les infections respiratoires basses (IRB). Pour cela nous nous sommes basés sur les données cliniques et radiologiques (**ANNEXE 1**)

On dénombre ainsi 8% d'IRH avec plus précisément, 6% de syndromes pseudo-grippaux et 2% d'infections ORL.

Le plus souvent les patients ont été hospitalisés pour une IRB (84%) : 41% de pneumopathies, 18% de bronchites et 11% de bronchiolites, mais aussi 12% de d'exacerbations aiguës de BPCO et 2% de crises d'asthme sévère.

Pour 4% (n=4) des patients c'est un diagnostic de myocardite secondaire à une bronchite ou à une pneumopathie qui a été établi après confirmation par une IRM cardiaque. Ils concernaient, une femme enceinte (16 SA), sans comorbidité associée et sans gravité, un patient tabagique et obèse ayant évolué vers un sepsis sévère, un patient souffrant de troubles du rythme cardiaque, et un patient greffé de moelle osseuse pour un syndrome myélodysplasique. Chez ces 4 patients, l'évolution a été favorable avec une hospitalisation de 4 à 12 jours. Un seul cas a été considéré comme grave (sepsis sévère).

Enfin, pour 4 patients, le diagnostic retenu n'est pas celui d'une infection respiratoire. En effet, ces patients se sont présentés à l'hôpital pour des symptômes autres que respiratoires, et la découverte du MPVh a été fortuite et non prise en compte à la lecture du dossier d'hospitalisation. Parmi ces patients, 3 ont présenté une infection urinaire, et le dernier une gastrite à *Helicobacter pylori*.



**Figure 24** : Les diagnostics cliniques établis chez les patients infectés par le Métapneumovirus humain

10 patients ont développé un sepsis sévère : 4 sans autre pathogène détecté, 2 associés au virus de la grippe A, 1 associé au Coronavirus OC43, et 1 associé au HSV-1.

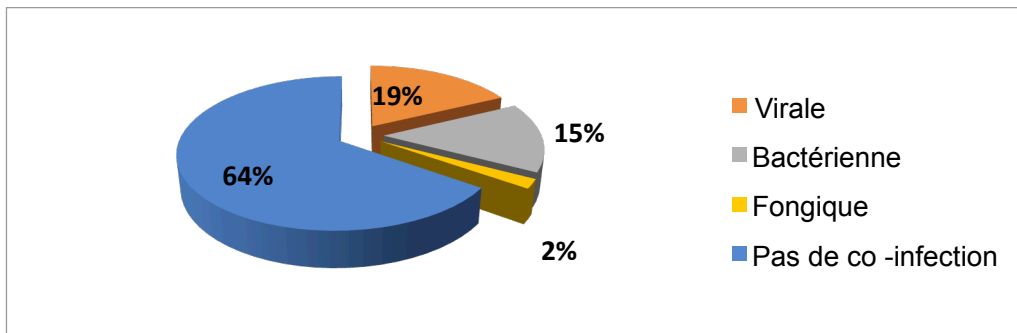
On a également recensé un choc septique chez 9 patients: 7 sans aucune co-infection, 1 en association avec le CMV, et 1 avec le l'EBV.

- Co-infections

Chez 64% des patients, il n'a pas été retrouvé d'autre pathogène respiratoire associé au MPVh, que ce soit viral, bactérien, ou fongique.

Pour 36% des patients un ou plusieurs pathogène(s) potentiellement responsable(s) d'une atteinte respiratoire a/ont été détecté(s) de façon concomitante au MPVh :

- Pour 19% des patients il s'agit d'un virus : 4 VRS, 3 virus de la grippe A, 3 EBV, 2 Rhinovirus, 2 Coronavirus NL63, 1 Coronavirus OC43, 1 Bocavirus, 1 CMV, 1 HSV, 1 HHV6.
- Pour 15% des patients, il s'agit d'une bactérie : 5 *Streptococcus pneumoniae*, 2 *Branhamella catarrhalis*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Escherichia coli*, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Klebsiella oxytoca*, 1 *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 *Haemophilus influenza*, 1 *Hafnia alvei*, 1 *Mycoplasma pneumoniae*.
- Pour 2 patients il s'agit d'une co-infection fongique, avec *Pneumocystis jirovecii* pour un, et avec *Candida albicans* pour l'autre.

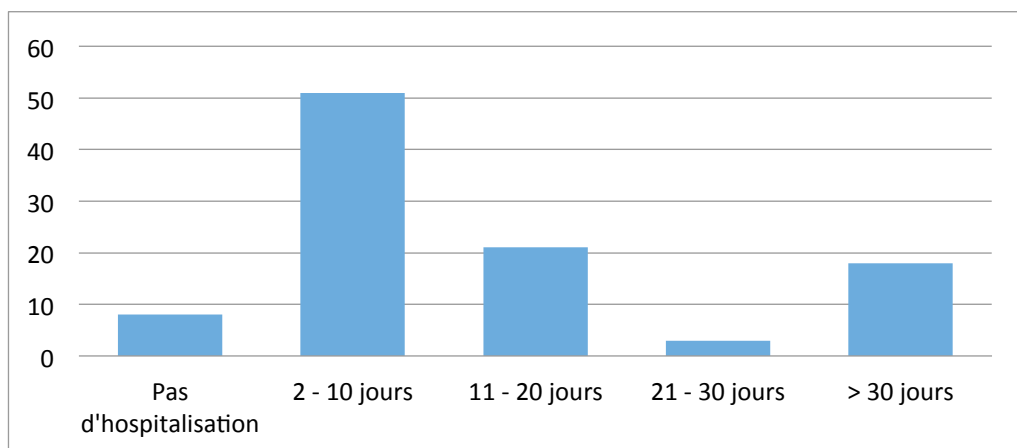


**Figure 25 : Co-infections détectées chez les patients positifs pour le Métapneumovirus humain**

- Hospitalisation des patients

Pour 8% des patients il n'y a pas eu d'hospitalisation, ces derniers ont été examinés lors d'un passage aux urgences (1%) dans un contexte de syndrome pseudo-grippal, ou lors d'une consultation (7%) prévue pour une raison précise (1 suivi de grossesse, 4 suivis d'hémopathie maligne, et 3 suivis de transplantation d'organe).

Ainsi 92% des patients ont été hospitalisés. La durée de l'hospitalisation est très variable, allant de 2 à 65 jours, avec une moyenne de 13 jours, une médiane de 8.5 jours et un écart-type de 12,9 jours.

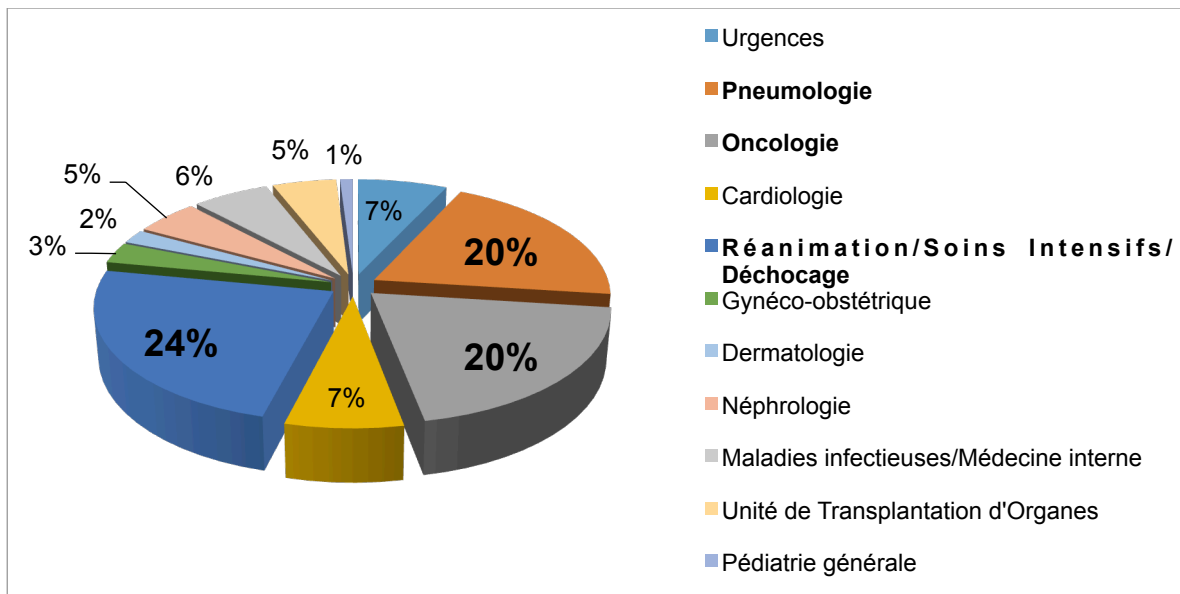


**Figure 26 : Durée d'hospitalisation des patients infectés par le Métapneumovirus humain**

La majorité des patients a été hospitalisée dans trois types de services :

- Les soins intensifs, la réanimation ou le déchochage pour 24% des patients
- Les services de pneumologie pour 20% des patients
- En oncologie pour 20% des patients

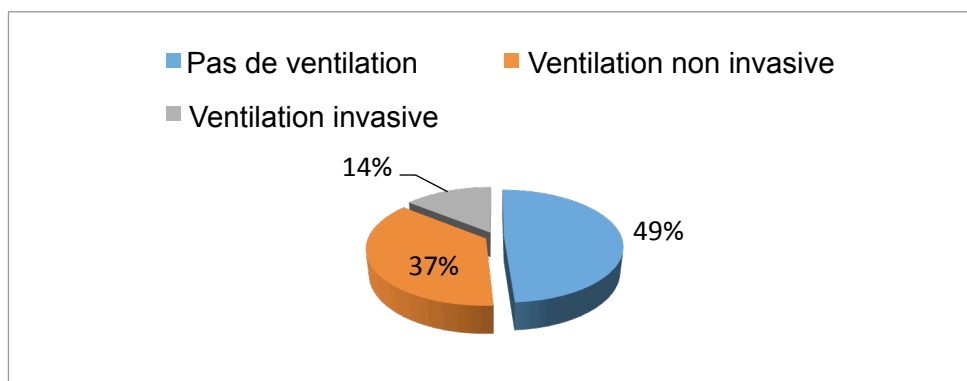
Ensuite, 7% des patients ont été vus uniquement aux urgences, 7% ont été pris en charge par un service de cardiologie, 6% par des services de médecine interne ou maladies infectieuses, 5% par l'UTO (Unité de Transplantation d'Organes), 5% par la néphrologie, 3% en gynécologie-obstétrique, 2% en dermatologie, et 1% en pédiatrie générale (patient de 19 ans, adressé en pédiatrie).



**Figure 27 : Services d'hospitalisation des adultes infectés par le Métapneumovirus humain**

- Prise en charge non médicamenteuse

51% des patients ont nécessité un support respiratoire. Plus précisément, 37% des patients ont bénéficié d'une oxygénothérapie non invasive au masque, et pour 14%, une ventilation invasive a été nécessaire dans la prise en charge.



**Figure 28 : Le recours à la ventilation chez les patients infectés par le Métapneumovirus humain**

- Prise en charge médicamenteuse

La plupart des patients ont reçu une antibiothérapie : 88%.

L'Oseltamivir (Tamiflu®), médicament antigrippal, a été prescrit à 14% des patients. Il était associé à des antibiotiques pour 12 patients.

Les immunoglobulines (Ig) polyclonales (IV) ont été administrées à 6% des patients, seules pour 4 patients et en association avec la Ribavirine (aérosol ou IV) pour 2 patients. Ces 6 patients étaient tous des patients atteints d'une hémopathie maligne, dont 2 greffés de CSH.

3% des patients n'ont pas bénéficié de traitement anti-infectieux.

<b>Antibiotiques</b>	88 %
<b>Tamiflu</b>	14 %
<b>Immunoglobulines polyclonales (IV)</b>	6 %
<b>Ribavirine</b>	2 %
<b>Aucun traitement</b>	3 %

***Tableau 8 : La prise en charge médicamenteuse des patients***

- Evolution

Elle est favorable dans 90% des cas. Sept décès ont été recensés sur la période étudiée. Pour 3 patients l'évolution n'est pas connue car ils ont été transférés dans un autre établissement de santé au cours de leur hospitalisation.

Les 7 patients décédés avaient entre 45 et 83 ans ( $62.7 \pm 18,9$  ans). Cinq d'entre eux ont été pris en charge dans une unité de soins intensifs, 1 en oncologie et 1 en pneumologie. Trois des patients décédés étaient atteints d'une HM dont 2 greffés de CSH. Quatre présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire (obésité et/ou diabète et/ou tabagisme et /ou atteinte cardiaque). Un patient souffrait d'une BPCO à l'origine d'une insuffisance respiratoire chronique.

Chez ces patients, les symptômes les plus fréquents étaient une dyspnée (100%), et une fièvre (85%). 57% des patients ont développé une détresse respiratoire aiguë, et 29% un bronchospasme. Trois patients ont présenté un choc septique, et un patient un sepsis sévère.

Tous ces patients sont décédés suite à une IRB à MPVh :

- une bronchiolite
- deux SDRA
- deux décompensations cardiorespiratoires sur des pneumopathies hypoxémiantes
- une défaillance multi-viscérale sur choc septique secondaire à une pneumopathie
- un arrêt cardiaque sur l'hypoxie causée par l'exacerbation d'une BPCO

Pour 6 des 7 patients, le MPVh est le seul pathogène respiratoire détecté. Pour un patient, le HSV-1 a été détecté dans le LBA de façon concomitante au MPVh.

Lors de leur prise en charge, ces patients ont tous nécessité un support respiratoire ; 4 ont été intubés/ventilés, et 3 ont reçu une oxygénothérapie non invasive au masque. Une antibiothérapie a été administrée à l'ensemble des patients, et un patient (allogreffé pour une LAM) a reçu de la Ribavirine associée à des Ig polyclonales (Privigen®) dans un contexte de choc septique.

Les décès sont survenus dans un délai de 3 à 65 jours ( $11,8 \pm 13,2$  jours) après le début de l'hospitalisation de ces patients.

### ***B – Les infections graves à Métapneumovirus humain***

Nous nous sommes ensuite intéressés aux cas d'infections graves survenus chez l'adulte au cours de la période étudiée, c'est-à-dire les infections ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital du patient.

Les critères de gravité qui ont été retenus sont les suivants :

- Le décès (7% des patients)
- Le sepsis sévère ou choc septique (19% des patients)
- Une décompensation d'organe (8% des patients)
- Le recours à une ventilation assistée invasive (14% des patients)
- L'hospitalisation dans les services de réanimation, déchocage ou soins intensifs (24% des patients)

La présence d'un ou plusieurs de ces critères permettant de considérer que le patient a développé une infection grave à MPVh, nous avons ainsi retrouvé **31% d'infections graves** au cours des quatre années étudiées.

- Caractéristiques

Nous avons cherché à mettre en évidence une association entre la gravité de l'infection et différentes variables : la symptomatologie, le diagnostic retenu, la valeur de la CRP, et la durée d'hospitalisation.

L'ensemble des résultats obtenus à l'aide de test du Chi 2 ou test de Fisher (n<5) pour les variables qualitatives ou quantitatives discrètes, et de test de Student pour les variables quantitatives continues, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	Infections non graves (69%)		Infections graves (31%)		p
	présence	absence	présence	absence	
<b>Fièvre</b>	42 (61%)	27	24 (77%)	7	0,106
<b>Toux</b>	49 (71%)	20	14 (20%)	17	<b>0,013</b>
<b>Expectoration</b>	23 (33%)	46	6 (19%)	25	0,154
<b>Rhinorrhée</b>	9 (13%)	60	2 (6%)	29	0,273
<b>Bronchorrhée</b>	9 (13%)	60	2 (6%)	29	0,273
<b>Dyspnée</b>	31 (45%)	38	25 (81%)	6	<b>0,001</b>
<b>Polypnée</b>	2 (3%)	67	10 (32%)	21	<b>0,000</b>
<b>Bronchospasme</b>	3 (4%)	65	6 (19%)	25	<b>0,025</b>
<b>Douleur thoracique</b>	3 (4%)	66	2 (6%)	29	0,495
<b>Micronodules/nodules</b>	13 (19%)	54	6 (19%)	23	0,884
<b>Opacités en verre dépoli</b>	6 (9%)	61	4 (13%)	25	0,352
<b>Infection respiratoire Haute</b>	15 (22%)	54	0 (0%)	31	<b>0,002</b>
<b>Infection respiratoire Basse</b>	54 (78%)	15	31 (100%)	0	<b>0,001</b>
<b>CRP (moyenne ; IC 95%)</b>	61,0 [46,3 ; 75,8]		124,7 [67,6 ; 181,8]		<b>0,0017</b>
<b>Durée d'hospitalisation (moyenne ; IC 95%)</b>	8,9 [6,8 ; 11,0]		20,0 [13,5 ; 26,4]		<b>0,0001</b>

**Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques des infections graves et non graves**

Cette analyse objective que la dyspnée, la polypnée et le bronchospasme retrouvé respectivement chez 81% (n=25), 32% (n=10) et 19% (n=6) des patients présentant une

infection grave, sont des signes cliniques significativement associés à une infection grave à MPVh avec respectivement  $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.025$ .

A contrario, la toux est retrouvée associée à des infections non graves ( $p = 0,013$ ).

Il n'a pas été mis en évidence d'association entre la présence d'expectorations, de rhinorrhée, de bronchorrhée, de fièvre, de douleurs thoraciques et la gravité de l'infection.

Pour les signes radiologiques que sont la présence de micronodules ou nodules, et d'opacités en verre dépoli, là non plus il n'a pas pu être mis en évidence de lien significatif avec la gravité de l'infection. Il est en fait probable que ces signes radiologiques ne soient pas liés à l'infection par le MPVh en elle-même, mais plutôt aux comorbidités dont souffrent les patients et aient été déjà présents avant l'épisode infectieux.

Une corrélation significative est mise en évidence entre le type d'infection respiratoire diagnostiqué et la gravité de l'infection : les infections respiratoires hautes sont significativement corrélées à des infections non graves ( $p = 0.002$ ), et les infections respiratoires basses sont significativement associées au risque de développer une infection grave ( $p = 0.001$ ). En effet, toutes les infections graves que nous avons répertoriées sont des IRB.

Il existe un lien significatif entre l'élévation de la CRP et la gravité de l'infection à MPVh ( $p = 0,0017$ ). Notre analyse objective que le taux de CRP est en moyenne de 61,0 mg/L (IC 95%, 46,3 – 75,8 mg/L) lors d'infections non graves ; et en moyenne de 124.7 mg /L (IC 95%, 67,6 – 181,8 mg/L) lors d'infections graves.

Enfin, l'allongement de la durée d'hospitalisation est également significativement associé à la gravité de l'infection ( $p < 0,001$ ). La durée d'hospitalisation moyenne chez les sujets présentant une infection sans critères de gravité est de 8,9 jours (IC 95%, 6,8 - 11 jours) ; et elle est de 20 jours (IC 95%, 13,5 - 26,4 jours) en cas d'infection grave.

- Les facteurs de risque mis en évidence

Nous avons recherché des facteurs qui seraient susceptibles d'augmenter de façon significative le risque de développer une infection grave à MPVh.

Nous avons commencé par une analyse univariée de ces variables, afin de rechercher une corrélation avec notre variable à expliquer : la gravité de l'infection. Les résultats sont présentés ci-dessous.



	<b>Infection non grave n = 69 (69%)</b>	<b>Infection grave n = 31 (31%)</b>	<b>p</b>
<b>Genre (inclus car facteur de confusion fréquent)</b> - Homme - Femme	33 36	15 16	0,959
<b>Age (en continu) moyenne, IC 95%</b>	57,3 (52,8 - 61,9)	68,4 (62,9 - 73,8)	<b>0,0051</b>
<b>Tabac/alcool</b> - non - tabagisme actif - tabagisme sévère - tabagisme + alcoolisme	55 5 8 1	18 7 4 1	0,078
<b>IMC &gt; 30</b> - oui - non	4 65	10 20	<b>0,001</b>
<b>Diabète</b> - oui - non	19 50	7 23	0,662
<b>Splénectomie</b> - oui - non	1 68	1 29	0,516
<b>Atteinte cardiaque</b> - oui - non	11 58	9 21	0,109
<b>Hémopathie maligne</b> - oui - non	26 43	7 23	0,164
<b>Greffe de CSH</b> - oui - non	9 60	2 28	0,291
<b>Cancer solide</b> - oui - non	2 67	1 29	0,666
<b>Transplantation d'organe solide</b> - oui - non	14 55	1 29	<b>0,024</b>
<b>Traitement immunosuppresseur</b> - oui - non	37 32	10 20	0,063
<b>Asthme</b> - oui - non	3 66	1 29	0,647
<b>BPCO</b> - oui - non	8 61	9 21	<b>0,026</b>
<b>Insuffisance respiratoire chronique</b> - oui - non	4 65	5 25	0,092
<b>Taux de lymphocytes (moyenne, IC à 95%)</b>	1134 (946 - 1322)	1736 (1012 - 2460)	<b>0,030</b>

<b>Taux de polynucléaires neutrophiles = PNN (moyenne, IC à 95%)</b>	5289 (4382 – 6196)	9133 (5392 – 12875)	<b>0,007</b>
<b>Co - infection</b>			
- non	47	19	
- bactérienne	8	6	0,811
- virale	9	5	
- fongique	2	0	
- bactérienne + virale	3	1	

**Tableau 10 : Etude des facteurs de risque d'infection grave à Métapneumovirus humain : analyse univariée**

Cette 1<sup>ère</sup> étape permet d'exclure le lien entre certaines variables et la survenue d'une infection grave. Ainsi, le genre ( $p= 0,959$ ), le diabète ( $p = 0,662$ ), la splénectomie ( $p= 0,516$ ), l'atteinte cardiaque préexistante ( $p= 0,109$ ), les hémopathies malignes ( $p= 0,164$ ), les cancers solides ( $p= 0,666$ ), la greffe de CSH ( $p= 0,291$ ), l'asthme ( $p= 0,647$ ), l'insuffisance respiratoire chronique ( $p= 0,092$ ), et la présence d'une co-infection ( $p= 0,811$ ) ne semblent pas augmenter de façon significative le risque de développer une infection grave ( $p > 0,05$ ).

Sans pouvoir montrer un lien significatif, cette analyse permet la mise en évidence de deux tendances ; le tabagisme ( $p= 0,078$ ) et la prise d'un traitement immunosuppresseur ( $p= 0,063$ ) pourraient être liés au développement d'une infection grave.

Après analyse univariée, l'âge ( $p= 0,0051$ ), l'obésité ( $p= 0,001$ ), la transplantation d'organes solides ( $p= 0,024$ ), et la BPCO ( $p= 0,026$ ) sont des facteurs qui influent de façon significative sur le risque de développer une infection grave. Le taux de lymphocyte semble significativement plus élevé en cas d'infection grave ( $p=0,030$ ), ainsi que le taux de PNN ( $p=0,007$ ).

L'âge moyen est de 57,3 ans (IC 95%, 52,8 - 61,9 ans) chez les individus présentant une infection non grave et de 68,4 ans (IC 95%, 62,9 - 73,8 ans) chez ceux qui présentent une infection grave à MPVh.

Une approche statistique multivariée va nous permettre de décrire l'association entre deux variables mais en contrôlant l'effet des autres, en particulier l'effet des biais de confusion ; c'est le principe de l'ajustement. Ceci permet d'augmenter la précision, et donc la puissance du test.

Pour cela nous avons sélectionné les variables ayant une valeur du  $p < 0,2$  après analyse univariée pour les inclure dans notre modèle multivarié. Les variables « genre », largement décrite comme un biais de confusion, et « greffe de CSH », largement décrite comme un

facteur de risque d'infection grave dans de nombreuses publications, ont été conservées dans le modèle multivariée malgré une valeur de  $p$  retrouvée supérieure à 0,2.

	Analyse multivariée			
	OR (95% IC) non ajusté	$p$	OR (95% IC) ajusté	$p$
<b>Genre</b> - Homme - Femme	0,916	0,880		
<b>Age (en continu) moyenne, IC 95%</b>	1,028	0,146	<b>1,040 (1,007 - 1,075)</b>	<b>0,017</b>
<b>Tabac/alcool</b> - non - tabagisme actif - alcoolisme - tabagisme + alcoolisme	1,026	0,851		
<b>IMC &gt; 30</b> - oui - non	7,086	0,011	<b>6,801 (1,842 - 25,111)</b>	<b>0,004</b>
<b>Atteinte cardiaque</b> - oui - non	2,724	0,169		
<b>Hémopathie maligne</b> - oui - non	1,816	0,477		
<b>Greffe de CSH</b> - oui - non	0,811	0,836		
<b>Transplantation d'organe solide</b> - oui - non	0,189	0,177		
<b>Traitement immunosuppresseur</b> - oui - non	1,555	0,563		
<b>BPCO</b> - oui - non	2,617	0,215		
<b>Insuffisance respiratoire chronique</b> - oui - non	1,780	0,563		
<b>Taux de lymphocytes (moyenne, IC à 95%)</b>	1,000	0,876		
<b>Taux de PNN (moyenne, IC à 95%)</b>	1,000	0,111		

**Tableau 11 : Etude des facteurs de risque d'infection grave à Métapneumovirus humain : analyse multivariée**

Après ajustement, notre modèle de régression multivariée met en évidence deux variables susceptibles d'augmenter de façon significative la probabilité de contracter une infection grave à MPVh chez l'adulte : l'âge ( $p = 0,017$  ; OR = 1,040 ; IC à 95% [1,007–1,075]) et l'obésité ( $p = 0,004$  ; OR = 6.801 ; IC à 95% [1,842–25,111]).

Finalement, notre analyse sur la période étudiée ne permet pas de mettre en évidence d'association significative entre la survenue d'une infection grave à MPVh et les facteurs comme le tabagisme, l'atteinte cardiaque, les hémopathies malignes, la greffe de CSH, la transplantation d'organe solide, le traitement immunosuppresseur, la BPCO, l'insuffisance respiratoire chronique, le taux de lymphocytes et le taux de polynucléaires neutrophiles.

## 2) Discussion

En premier lieu, cette étude met en évidence la prescription croissante de détection multiplex des pathogènes viraux à tropisme respiratoire au cours de ces dernières années. Cela évoque une orientation de plus en plus prononcée des cliniciens vers une approche syndromique, et la réponse adaptée du laboratoire de Virologie à ce besoin. La réalisation de ces détections permet de mettre en évidence des virus de découverte récente comme le MPVh ou encore le Bocavirus. Ceci permet entre autre de réduire considérablement le nombre de cas d'infections respiratoires sans agent étiologique identifié, et d'adapter au mieux la prise en charge du patient (isolement, traitement antibiotique).

Nous avons observé une part importante d'IRA à MPVh au CHU de Toulouse sur la période étudiée, mais surtout d'infections à MPVh nécessitant une hospitalisation. En effet, sur la totalité de la période étudiée, le MPVh est détecté dans 5,6% des PCR multiplex respiratoires positives, et 92% des patients concernés ont été hospitalisés. Ce taux varie légèrement d'une année à l'autre, il évolue de 4,2 à 8,3%, et reste tout à fait comparable aux données décrites dans la littérature (4.3 à 13.2% d'hospitalisations pour une IRA à MPVh) [107][108]. Ces données sont également comparables à celles concernant l'enfant puisque des études rapportent que le MPVh serait responsable de 4,8 à 10% des hospitalisations pour IRA chez l'enfant [19][29].

Notre étude confirme également la place primordiale de certains virus, qui chaque année représentent les principaux pathogènes respiratoires responsables d'hospitalisation pour IRA chez l'adulte : le Rhinovirus (23,8 à 36,5%), les virus grippaux (23,5 à 38,3%) et les Coronavirus (9,9 à 12,1%). Le VRS, décrit dans la littérature comme étant responsable de 7 à 10% des hospitalisations pour IRA chez l'adulte [21][108], est retrouvé à des taux voisins dans notre étude : 5,2 à 13% selon les années, soit à une fréquence assez proche de celle du MPVh.

La période hivernale est propice à l'infection à MPVh, et ce chaque année, avec 85% d'infections observées entre décembre et mars, période de circulation prépondérante du virus également décrite dans la littérature [19]. La saisonnalité du MPVh se superpose à celle de plusieurs autres virus à tropisme respiratoire ce qui explique les co-infections qui ont été mises en évidence. Nous observons 36% de co-infections dont 19% virales ce qui est comparable aux données de la littérature décrivant 33% de co-infections chez les patients hospitalisés dont 23% de co-infection virale [107]. On peut noter en particuliers 4% de co-infections avec le VRS, légèrement moins que ce qui est décrit dans la littérature (5 à 17% [16]). Nous avons également noté 3% de co-infection avec les virus grippaux, 3% avec les

Coronavirus, et 2% avec le Rhinovirus, ce qui a également été décrit [16][107] et qui est logique compte tenu du fait qu'il s'agit des virus les plus fréquemment retrouvés dans les cas d'IRA de l'adulte.

Il est important de préciser que pour 64% des patients inclus dans notre étude le MPVh est le seul pathogène détecté, ce qui permet de confirmer son rôle étiologique dans les infections du tractus respiratoire chez l'Homme.

Au niveau de la présentation clinique générale de l'infection respiratoire à MPVh chez l'adulte hospitalisé, trois symptômes majeurs sont observés. Deux symptômes respiratoires : la toux (63%) et la dyspnée (56%) et un symptôme général d'infection, la fièvre (66%).

Sur le plan biologique, les patients présentent un syndrome inflammatoire avec une élévation de la CRP (80 mg/L), et nous avons pu mettre en évidence des valeurs de CRP significativement plus élevées chez les patients présentant une infection grave à MPVh : 124,7 mg/L [67,6 - 181,8] en cas d'infection grave versus 61 mg/L [46,3 - 75,8] dans les infections non graves. Nous avons vu que cette élévation de la CRP n'est pas liée à la présence d'une co-infection bactérienne, La CRP est un marqueur de l'inflammation peu spécifique. En dehors d'une infection, d'autres atteintes peuvent participer à son augmentation [109]: pathologies rhumatologiques, tumeurs solides, hémopathies malignes, maladies auto-immunes, athérosclérose et maladies cardiovasculaires [110], exacerbations de BPCO d'origine non bactérienne [111].

Il est intéressant de noter que la fièvre et la dyspnée sont beaucoup plus souvent observées dans notre étude que dans les données de la littérature relatives à la même typologie de patients [19][21]. En effet, la dyspnée est un symptôme d'IRB, et le taux d'IRB mis en évidence dans notre étude est plus élevé (84%) que ce qui est décrit dans de nombreuses publications [6][16][19][31]. Ceci est lié à la population que nous avons ciblée : des patients adultes hospitalisés, sans autre critère de sélection restrictif. En effet, beaucoup d'études se sont focalisées soit sur des patients non hospitalisés, et donc présentant plus fréquemment une atteinte paucisymptomatique voire asymptomatique ou une IRH, soit sur une population précise (les patients atteints d'hémopathie maligne, transplantés d'organe, atteints de BPCO, etc...).

Nous avons également retrouvé quatre cas de myocardite à MPVh, pour lesquels il ne semble pas y avoir de facteurs prédisposants évidents. Des cas chez l'adulte sans comorbidités sont également rapportés dans la littérature [36][112]. Cela laisse supposer que le MPVh pourrait être responsable de l'atteinte d'autres organes que le tractus respiratoire, probablement par voie hématogène. On peut d'ailleurs préciser que pour tous les patients de notre étude, la détection du MPVh n'a été réalisée que sur un prélèvement d'origine

respiratoire. L'atteinte myocardique par exemple n'a malheureusement pas été prouvée par la détection du MPVh sur une biopsie myocardique, ni au CHU, ni dans les deux publications citées. A l'avenir, une prescription orientée dans un cadre clinique identique devrait comprendre la recherche d'une virémie à MPVh afin d'étayer au mieux la responsabilité du virus dans l'atteinte cardiaque.

Il est intéressant d'observer que parmi les patients de notre étude, plus de 80% sont atteints d'une IRB et ils présentent pour la grande majorité au moins une comorbidité (90%), ce qui laisse à penser que la présence d'une ou plusieurs comorbidité(s) augmente le risque de développer une infection à MPVh, que cette infection évolue en IRB et qu'elle nécessite une hospitalisation. Ceci est également largement rapporté dans la littérature [19][21][32].

Notre étude ne nous permet pas de conclure quant au risque global d'infection par le MPVh chez l'adulte, étant donné que nous nous sommes intéressés aux cas admis au CHU de Toulouse. Cependant, ce travail nous permet de mettre en évidence certains facteurs susceptibles d'accroître le risque d'être hospitalisé pour une infection respiratoire à MPVh, voire de développer une infection grave à MPVh, ce qui a peu été décrit dans la littérature pour l'adulte. En effet, il est important de rappeler que dans notre étude tous les patients qui ont développé une infection grave à MPVh présentaient au moins une comorbidité.

Nous avons retrouvé l'âge largement associé au risque d'hospitalisation et au risque de développer une infection grave à MPVh. Près d'un patient sur deux (49%) a plus de 65 ans, et surtout, plus un patient est âgé, plus la probabilité qu'il développe une infection respiratoire grave à MPVh augmente ( $p=0,017$ ). L'âge moyen observé en cas d'infection non grave est de 57,3 ans, il est de 68.4 ans en cas d'infection grave. Ces informations sont corrélées aux données de la littérature qui rapportent des cas plus fréquents [31], plus graves [16][31][35], et une fréquence d'hospitalisation allant jusqu'à 60% chez le sujet de plus de 65 ans [18]. Le MPVh n'est pas le seul virus à tropisme respiratoire pour lequel l'âge est décrit comme un facteur de risque de complications, c'est également le cas pour le VRS, mais aussi pour les virus grippaux [18][19]. Ceci explique aisément la recommandation (et la gratuité) du vaccin antigrippal chez toute personne de 65 ans et plus (**ANNEXE 4**).

L'immunodépression semble être un facteur majeur de risque d'hospitalisation liée au MPVh puisque plus de la moitié des patients (57%) de notre étude sont concernés, et que 20% de l'ensemble des patients sont hospitalisés dans des services d'oncologie. Que ce soit du fait d'une hémopathie maligne (greffée de CSH ou traitée par immunosuppresseurs ou radiothérapie), d'un cancer solide, d'une transplantation d'organe, ou encore d'un traitement immunosuppresseur dans le cadre d'une maladie auto-immune, ces patients ont un risque

plus élevé de développer une infection à MPVh, et surtout d'être hospitalisé pour cette infection. Les données de la littérature sont en accords avec nos données à ce sujet.

De nombreuses études concernant les infections à MPVh chez les patients atteints de cancer évoquent un risque majeur d'évolution d'une IRH vers une IRB nécessitant une hospitalisation. Ce risque est particulièrement décrit en cas d'hémopathie maligne associée ou non à une greffe de CSH [37][38][43][44], générant une admission en unités de soins intensifs dans 12 à 15% des cas [40][41]. La létalité estimée chez les patients atteints de cancer est de 4% [38], et elle varie de 10 à 80% selon les études pour les patients spécifiquement atteint d'une hémopathie maligne avec ou sans greffe de CSH [47]. Dans notre étude la létalité chez les patients atteints d'hémopathie maligne est de 8,8%, et aucun décès n'a été recensé parmi les patients atteints de cancer solide. L'effectif étudié est limité (34 cas d'hémopathie maligne, et 3 cas de cancer solide) rendant les données obtenues difficilement comparables à celles de la littérature.

Pour les patients transplantés d'organes (15 cas dans notre étude), la littérature décrit une gravité variable des cas d'infections à MPVh, estimant que ce virus serait à l'origine de 6 à 12% des IRB chez les patients transplantés pulmonaires, et serait responsable de 60% d'hospitalisation au cours de ces infections [51][52]. Le rôle du MPVh dans le rejet de greffe est controversé [50][51], et dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence ce type d'évènement. Aucun décès et un seul cas grave au cours d'une co-infection à CMV chez un transplanté rénal a été recensé. Il est important de préciser que parmi ces 15 patients transplantés, 9 (60%) avaient une co-infection (bactérienne dans 2/3 des cas, et virale dans 1/3 des cas). Ces patients sembleraient ainsi plus sensibles aux co-infections ; le MPVh n'est probablement pas la seule cause à l'origine de l'ensemble de leurs symptômes.

En revanche, l'étude des infections graves recensées n'a pas permis de mettre en évidence ces différentes causes d'immunodépression comme des facteurs de risque, que ce soit les hémopathies malignes, la greffe de CSH, le cancer solide, la transplantation d'organe, ou le traitement par immunosuppresseur. Ceci peut être expliqué par le fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective et que l'effectif des patients présentant ces comorbidités est faible. Une étude prospective sur un effectif plus important serait probablement nécessaire pour discuter de cette influence sur la gravité de l'infection. Une autre hypothèse est également envisageable. Il est possible que ces patients, suivis pour un déficit immunitaire, soient pris en charge de manière plus précoce et très protocolisée en milieu hospitalier (isolement, mise en place plus précoce d'un support respiratoire, d'un traitement antiviral et/ou antibiotique...) permettant finalement d'éviter des complications chez des patients présentant par essence un risque important d'infection.



Le MPVh n'est pas le seul virus à tropisme respiratoire touchant les patients immunodéprimés : le VRS est décrit comme très pathogène chez ces patients [28], comme les virus grippaux qui sont souvent responsables d'infections graves. Pour ces derniers, il est à noter que les recommandations vaccinales antigrippales prennent en compte ce risque (**ANNEXE 4**).

Nous avons évoqué précédemment le rôle majeur de la réponse immunitaire à médiation cellulaire et plus précisément l'importance des lymphocytes T dans la clairance virale et le contrôle de l'infection. Ceci permet aisément de comprendre la susceptibilité accrue des patients présentant un déficit immunitaire (inné ou acquis) vis-à-vis des infections à MPVh.

A ce propos, la lymphopénie a été décrite dans la littérature comme un facteur de risque de progression de l'infection à MPVh vers une IRB [44]. Nous n'avons pas observé ce phénomène, ce qui pourrait être lié à une prise en charge rapide au CHU des patients de notre étude. Les données qui précèdent l'hospitalisation n'étaient que trop peu disponibles dans les dossiers patients pour pouvoir être exploitées. Cependant, nous notons dans l'étude que près de la moitié (49%) des patients hospitalisés pour une infection à MPVh sont lymphopéniques. Notre analyse statistique n'a pas permis la mise en évidence de la lymphopénie comme un facteur de risque d'infection grave à MPVh. De la même façon dans la littérature, l'impact de la lymphopénie sur la mortalité n'a pas été prouvé [47].

Près de la moitié des patients (52%) présentent un terrain à risque cardiovasculaire : tabagisme actif et/ou diabète et/ou obésité et/ou atteinte cardiaque. On peut considérer également que ces patients « fragiles » sont plus susceptibles d'être hospitalisés pour une infection respiratoire à MPVh. Peu de données de la littérature viennent appuyer cette donnée, une étude décrit tout de même un risque d'infection par le MPVh plus important chez les sujets présentant une atteinte cardiovasculaire [28].

Nous avons montré que l'obésité augmentait de façon significative et importante (OR > 6), le risque de développer une infection grave à MPVh. Aucune publication n'a mis en évidence ce facteur de risque chez l'adulte, mais récemment un cas d'infection sévère à MPVh chez un enfant obèse sans autre comorbidité a été rapporté [113]. Dans un contexte de pneumonie à MPVh, cet enfant a développé un SDRA qui a nécessité des mesures de réanimation. La régression des symptômes et le sevrage en oxygène ont été obtenus en 25 jours. D'autres études seraient nécessaires, sur une durée plus longue, un effectif plus important, afin d'étudier l'impact de l'obésité sur les infections à MPVh. Il faut savoir que ce risque est décrit pour d'autres agents pathogènes tels que les virus grippaux [114][115]. Le vaccin antigrippal est d'ailleurs recommandé chez le sujet obèse, mais aussi en cas de cardiopathies telles que l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, etc... (**ANNEXE 4**)

A côté de l'effet mécanique de l'obésité sur la fonction respiratoire, la susceptibilité accrue des individus obèses aux infections n'est pas totalement expliquée à l'heure actuelle, mais il semblerait que ces patients présentent une altération de certaines fonctions immunitaires. Plusieurs hypothèses sont alors évoquées pour expliquer cette altération : une inflammation excessive, des changements métaboliques, ou encore une altération de la signalisation adipokine. En effet les adipocytes possèdent des propriétés immunologiques qui seraient altérées chez ces patients, favorisant ainsi la survenue d'infection [116].

Enfin, près d'un quart des patients de cette étude souffre d'une atteinte respiratoire préexistante. De nombreuses études se sont intéressées au rôle du MPVh dans l'exacerbation du BPCO et de l'asthme. Certaines ont montré un impact significatif malgré une prévalence plutôt faible du MPVh dans l'exacerbation aiguë de BPCO de l'ordre de 2 à 12% [60][61][63]. Une durée d'hospitalisation plus longue [61] et parfois des hospitalisations en soins intensifs suivie de décès sont également rapportées. [33].

Dans notre étude, les patients présentant une pathologie respiratoire sous-jacente semblent plus susceptibles de contracter une infection à MPVh, et leur risque d'hospitalisation plus élevé puisqu'on note tout de même 12% d'exacerbation aiguë de BPCO et 2% de crise d'asthme sévère. La durée d'hospitalisation n'est pas augmentée (moyenne = 11,9 jours, médiane = 7,5 jours). En revanche, parmi les patients hospitalisés pour une d'exacerbation aiguë de BPCO, 7 (58%) ont présentés une infection grave, 1 est décédé (8%).

L'analyse univariée de nos données a montré que la BPCO augmentait le risque de développer une infection grave à MPVh ( $p = 0,026$ ). L'analyse multivariée n'a pas confirmé ce résultat, peut-être du fait d'une prise en charge précoce et protocolée de ces patients. Il existe en effet de nombreuses recommandations internationales qui préconisent dans certains cas l'introduction d'une antibiothérapie précoce lors du traitement hospitalier de l'exacerbation aiguë d'une BPCO (**ANNEXE 5**). Ceci bien qu'il soit admis que seules 50% des exacerbations environ sont réellement liées à des infections bactériennes. L'antibiothérapie semble souvent inappropriée dans un premier temps mais présenterait un intérêt devant les surinfections bactériennes.

Le recours à la détection multiplex des virus à tropisme respiratoire pourrait être d'autant plus utile lors du diagnostic étiologique d'une exacerbation aiguë de BPCO que ni la CRP, ni la procalcitonine ne semblent pouvoir prédire l'origine bactérienne, virale ou non infectieuse de l'exacerbation [111].

Parmi les autres étiologies virales de l'exacerbation aiguë de la BPCO on retrouve majoritairement le Rhinovirus (12 à 58%), le VRS (8 à 29%) et dans une moindre mesure,

probablement du fait de la vaccination, les virus *Influenzae* (4 à 25%) (**ANNEXE 4**) [60][61][117].

Quatre cas d'infections à MPVh chez des femmes enceintes ont été recensés dans cette étude, et contrairement aux deux cas rapportés récemment [33][34], aucune de ces patientes n'a développé d'infection grave. Ainsi, nous n'avons pas pu mettre en évidence la grossesse comme étant un facteur de risque d'infection grave à MPVh. Compte tenu de la faiblesse de notre effectif, il serait intéressant d'étudier une population plus importante. La grossesse est par exemple décrite comme un facteur de risque de gravité lors d'infection par les virus grippaux et la vaccination antigrippale est recommandé chez ces patientes (**ANNEXE 4**).

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux infections graves à MPVh. Leur proportion dans notre étude est de 31%, et elles sont caractérisées par la présence de dyspnée ( $p = 0.001$ ), de polypnée ( $p < 0.001$ ), et de bronchospasme ( $p 0.025$ ). Toutes ces infections sont « basses ». Ainsi, même si nous ne pouvons pas estimer la proportion de patients infectés par le MPVh et nécessitant une hospitalisation, nous pouvons conclure qu'une part significative des patients hospitalisés développent une infection grave, et que près d'1/4 (24%) seront admis dans une unité de soins intensifs ou de réanimation (comparable à ce qui est décrit dans la littérature avec 12 à 30% d'admission en soins intensifs au sein des patients adultes hospitalisés [32][107]).

Nous avons également montré :

- Que plus un patient est âgé, plus le risque qu'il développe une infection grave est élevé
- Que l'ensemble des patients qui développent une infection grave à MPVh présente au moins une comorbidité. L'obésité a été identifiée dans cette étude comme étant un réel facteur de risque d'infection grave à MPVh.

Il est d'ailleurs rapporté dans la littérature que la majorité des patients nécessitant une hospitalisation en soins intensifs au cours d'une infection à MPVh présente au moins un facteur de risque d'infection sévère, et que la plupart nécessiteront une oxygénothérapie [32]. Nos données sont corrélées à ces faits puisque 51% des patients toulousains nécessitent une oxygénothérapie ; cette proportion est de 80% ( $n=25$ ) parmi les patients ayant développés une infection grave.

Dans la littérature le rôle des co-infections comme facteur de risque d'infection grave n'est pas totalement déterminé, selon les sources, les avis divergent [16][19]. Cependant, au même titre qu'une étude portant sur les adultes hospitalisés pour une infection à MPVh

[107], nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation significative entre la survenue d'une infection grave et la présence d'une co-infection, qu'elle soit bactérienne, virale ou fongique.

Il est important de corréler nos données concernant les infections graves à MPVh chez l'adulte à celles de la littérature liées aux infections graves chez l'enfant. Une étude a pu mettre en évidence deux facteurs de risque d'infection grave à MPVh chez l'enfant : la prématurité et l'âge de plus de 24 mois [17]. Dans cette étude la présence d'une pathologie sous-jacente, et la présence d'une co-infection n'avaient pas pu être mises en évidence comme facteurs de risque significatifs d'infection grave. Pour le VRS les conclusions sont en partie différentes, la prématurité, un âge inférieur à 6 mois et la présence d'une pathologie sous-jacente s'avèrent être des facteurs de risque d'infection grave chez l'enfant.

En ce qui concerne la prise en charge des patients, 92% de ces derniers ont été hospitalisés pour une durée moyenne d'hospitalisation de 13 jours et une médiane de 8.5 jours. Ces durées sont en accord avec les données rapportées dans une étude où la durée d'hospitalisation moyenne était de 9 jours chez les adultes infectés par le MPVh [107].

La prise en charge des patients repose essentiellement sur l'usage d'antibiotiques (88%) (93% d'utilisation étant rapportée dans la littérature [107]). Le plus souvent une antibiothérapie probabiliste est mise en place dès l'hospitalisation, une fois les prélèvements recueillis pour analyse et recherche microbiologique. Pour la grande majorité des patients le traitement antibiotique est maintenu malgré la détection du MPVh. Ceci soit parce qu'une co-infection bactérienne est mise en évidence (15% des cas), soit compte tenu du fait du risque important de surinfection bactérienne chez les patients fragiles, soit parce que le MPVh n'est pas toujours considéré comme l'agent étiologique responsable de l'infection. Ce dernier point est étonnant. En effet, sur plusieurs comptes rendus d'hospitalisation, malgré la détection du MPVh qui est décrit comme agent pathogène responsable d'IRA il est conclu : « infection respiratoire d'étiologie non déterminée » ou « infection respiratoire probablement bactérienne, sans agent pathogène mis en évidence ».

On peut donc penser que l'usage de l'antibiothérapie est souvent abusif dans ce contexte, surtout pour les cas de bronchites et de bronchiolites (29%) où il n'est pas recommandé (**ANNEXE 6**). Dans les cas de pneumopathies (41%), les antibiotiques sont recommandés de façon probabiliste et sont normalement associés au Tamiflu (Oseltamivir®) pendant la période de circulation des virus grippaux, ce que nous avons observé dans 14% des cas, dont 2% dans un contexte d'IRH (**ANNEXE 7**).

L'usage des immunoglobulines polyclonales et/ou de la Ribavirine est rare dans notre étude et n'a été retrouvé que chez 6 patients, tous souffrant d'hémopathie maligne. Parmi ceux-ci,

2 présentaient une infection grave à MPVh. Quatre patients ont bénéficiés d'immunoglobulines seules et deux d'immunoglobulines associées à la Ribavirine. L'efficacité ne peut être estimée sur un si petit usage. Sur les deux cas d'utilisation combinée des immunoglobulines et de la Ribavirine on note un décès sur un SDRA à MPVh avec choc septique, sans co-infection, chez un patient allogreffé de CSH pour une LAM. L'autre usage combiné a été réalisé chez un patient atteint d'une pneumopathie à MPVh non grave sous immunosuppresseurs dans un contexte de LAM, d'évolution favorable. Avec 50% d'échec notre étude ne permet pas de conclure à l'efficacité de cette thérapeutique.

Dans la littérature, le recours à la Ribavirine et/ou aux Ig polyclonales pour la prise en charge des infections à MPVh chez l'adulte n'est décrit que dans des cas graves, et uniquement chez des patients immunodéprimés (atteints d'HM greffés ou non de CSH [39][41][44], ou greffés pulmonaire [53]). Cependant, aucune de ces études ne permet de conclure quant à l'efficacité de ces traitements contre le MPVh ; une étude rapporte un effet mineur de la Ribavirine mais ne peut conclure du fait de la faiblesse de l'échantillon [47], une autre semble montrer une efficacité sur la prévention du décès bien que l'analyse statistique ne permette pas de conclure à un effet protecteur de la Ribavirine [44].

Nous retrouvons une létalité de 7%, ce qui est comparable aux données de la littérature [107]. Du fait de la taille de la population étudiée, cette variable ne peut pas être analysée de façon plus précise, mais nous notons que dans 6 cas (85%) le MPVh est le seul agent pathogène détecté et responsable. La plupart des patients décédés avaient nécessité une prise en charge en unités de soins intensifs (n=5, 71%) et le recours aux antibiotiques et à un support respiratoire avait été systématique. Ces patients présentaient tous au moins une comorbidité : 3 des patients avaient une HM dont 2 greffés de CSH, 4 présentaient une atteinte cardiovasculaire et 1 une BPCO. Nous n'avons pu mettre en évidence l'obésité comme un véritable facteur de risque de létalité mais il existe une tendance statistique ( $p=0,060$ ) qui justifierait d'étudier une plus grande population.

# CONCLUSION

L'incidence des infections à Métapneumovirus humain chez l'adulte est difficile à estimer. D'une part parce que ce virus est responsable chez l'adulte d'une proportion élevée d'infections asymptomatiques ou paucisymptomatiques ne nécessitant ni consultation médicale ni hospitalisation. D'autre part parce que sa recherche n'est pas systématique étant donné que la place de la détection moléculaire multiplex dans le diagnostic étiologique des infections respiratoires aiguës est encore limitée.

L'utilisation au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse d'une technique de détection moléculaire multiplex nous a permis de montrer que le Métapneumovirus humain est fréquemment détecté chez les adultes admis à l'hôpital pour des signes d'infection respiratoire aiguë, et que les infections qu'il cause peuvent être sévères voire létales, tout particulièrement chez les sujets âgés, mais aussi chez les individus présentant une ou plusieurs comorbidités.

Il semble donc nécessaire de mettre en place des mesures afin de prévenir ces infections et d'optimiser leur prise en charge, en particulier chez ces populations à risque d'hospitalisation et/ou d'infection grave : les personnes âgées, en milieu hospitalier mais aussi en EHPAD, les patients immunodéprimés, les patients présentant un risque cardiovasculaire ou respiratoire.

Un diagnostic rapide, plus systématique pourrait permettre de limiter la transmission de cet agent pathogène grâce à des mesures d'isolement précoce. Ce diagnostic pourrait également permettre l'arrêt ou l'absence d'instauration d'un traitement antibiotique (hors contexte de co-infection bactérienne ou de terrain à risque de surinfection).

Pour cela, les techniques de détection moléculaire multiplex semblent intéressantes et plusieurs études ont évalué leur intérêt clinique et économique [4]. En effet, le diagnostic étiologique des infections respiratoires est un véritable enjeu de santé publique. Les cliniciens ont besoin de faire rapidement la distinction entre une infection virale et une infection bactérienne et ces techniques permettent d'identifier rapidement un ou plusieurs pathogènes, potentiellement non détectés par d'autres méthodes (Métapneumovirus humain, Bocavirus, ...). L'intérêt est de pouvoir mettre en place une stratégie thérapeutique ciblée précoce et d'avoir une meilleure maîtrise du risque infectieux : isolement, traitement antiviral précoce (antigrippal essentiellement), moindre prescription d'antibiotiques et donc limitation de l'émergence de résistances, réduction de la durée d'hospitalisation, contrôle et veille épidémiologique.

L'obstacle majeur à l'utilisation plus massive de ces techniques reste leur coût, même si l'on peut considérer que la recherche individuelle de chacun des pathogènes potentiellement impliqués est au moins aussi coûteuse.

Le développement récent d'outils de détection moléculaire multiplex unitaires pourrait néanmoins être une alternative à envisager.

La recherche en termes de prophylaxie et de thérapeutique est également nécessaire :

- La mise au point d'un vaccin qui pourrait, au même titre que le vaccin antigrippal, être recommandé chez les populations à risque d'infection permettrait de réduire l'incidence de l'hospitalisation et des cas graves.
- Un traitement antiviral spécifique permettrait la prise en charge des cas graves et ainsi une baisse de la létalité induite par les infections respiratoires à Métapneumovirus humain.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. Pilly et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Alinéa Plus, 2015.
- [2] M. Segondy, « Les « nouveaux » virus respiratoires et leur diagnostic », *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, vol. 15, n° 2, p. 123-132, avr. 2012.
- [3] Y. B. Seo *et al.*, « Etiology and Clinical Outcomes of Acute Respiratory Virus Infection in Hospitalized Adults », *Infect. Chemother.*, vol. 46, n° 2, p. 67-76, juin 2014.
- [4] E. Vallières et C. Renaud, « Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 76, n° 3, p. 255-261, juill. 2013.
- [5] A. Lefebvre *et al.*, « Human metapneumovirus in patients hospitalized with acute respiratory infections: A meta-analysis », *J. Clin. Virol.*, vol. 81, p. 68-77, août 2016.
- [6] S. Panda, N. K. Mohakud, L. Pena, et S. Kumar, « Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 25, n° Supplement C, p. 45-52, août 2014.
- [7] J. B. Mahony, « Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 21, n° 4, p. 716-747, oct. 2008.
- [8] P. K. S. Chan *et al.*, « Human Metapneumovirus Detection in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 9, n° 9, p. 1058-1063, sept. 2003.
- [9] B. G. van den Hoogen *et al.*, « A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease », *Nat. Med.*, vol. 7, n° 6, p. 719-724, juin 2001.
- [10] V. Schildgen *et al.*, « Human Metapneumovirus: Lessons Learned over the First Decade », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 24, n° 4, p. 734-754, janv. 2011.
- [11] F. Feuillet, M. Rosa-Calatrava, et G. Boivin, « Le métapneumovirus humain, le point dix années après sa découverte. Caractéristiques génomiques, virologiques et avancées thérapeutiques », *Virologie*, vol. 15, n° 4, p. 235-250, août 2011.
- [12] F. Freymuth *et al.*, « The human metapneumovirus. », *Virologie*, vol. 8, n° 6, p. 413-423, nov. 2004.
- [13] O. Terrier, G. Cartet, et B. Lina, « La génétique inverse chez les paramyxovirus : applications et perspectives », *Virologie*, vol. 12, n° 1, p. 15-25, avr. 2008.
- [14] M.-È. Hamelin, Y. Abed, et G. Boivin, « Human Metapneumovirus: A New Player among Respiratory Viruses », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 38, n° 7, p. 983-990, avr. 2004.
- [15] S. C. Wen et J. V. Williams, « New Approaches for Immunization and Therapy against Human Metapneumovirus », *Clin. Vaccine Immunol. CVI*, vol. 22, n° 8, p. 858-866, août 2015.
- [16] S. Esposito et M. V. Mastrolia, « Metapneumovirus Infections and Respiratory Complications », *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 4, p. 512-521, 2016.
- [17] N. Moe *et al.*, « Comparing Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus: Viral Co-Detections, Genotypes and Risk Factors for Severe Disease », *PLoS ONE*, vol. 12, n° 1, janv. 2017.
- [18] G. Boivin *et al.*, « Virological Features and Clinical Manifestations Associated with Human Metapneumovirus: A New Paramyxovirus Responsible for Acute Respiratory-Tract Infections in All Age Groups », *J. Infect. Dis.*, vol. 186, n° 9, p. 1330-1334, nov. 2002.



- [19] B. G. van den Hoogen, D. M. E. Osterhaus, et R. A. M. Fouchier, « Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 23, n° 1 Suppl, p. S25-32, janv. 2004.
- [20] T. Ebihara, R. Endo, H. Kikuta, N. Ishiguro, H. Ishiko, et K. Kobayashi, « Comparison of the seroprevalence of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus », *J. Med. Virol.*, vol. 72, n° 2, p. 304-306, févr. 2004.
- [21] L. E. M. Haas, S. F. T. Thijsen, L. van Elden, et K. A. Heemstra, « Human Metapneumovirus in Adults », *Viruses*, vol. 5, n° 1, p. 87-110, janv. 2013.
- [22] C.-C. Tu *et al.*, « An outbreak of human metapneumovirus infection in hospitalized psychiatric adult patients in Taiwan », *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 41, n° 5, p. 363-367, janv. 2009.
- [23] P. F. Céspedes, C. E. Palavecino, A. M. Kalergis, et S. M. Bueno, « Modulation of Host Immunity by the Human Metapneumovirus », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 29, n° 4, p. 795-818, oct. 2016.
- [24] T. Kuiken *et al.*, « Experimental Human Metapneumovirus Infection of Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*) Results in Virus Replication in Ciliated Epithelial Cells and Pneumocytes with Associated Lesions throughout the Respiratory Tract », *Am. J. Pathol.*, vol. 164, n° 6, p. 1893-1900, juin 2004.
- [25] M.-È. Hamelin *et al.*, « Pathogenesis of Human Metapneumovirus Lung Infection in BALB/c Mice and Cotton Rats », *J. Virol.*, vol. 79, n° 14, p. 8894-8903, juill. 2005.
- [26] A. Guerrero-Plata, A. Casola, et R. P. Garofalo, « Human Metapneumovirus Induces a Profile of Lung Cytokines Distinct from That of Respiratory Syncytial Virus », *J. Virol.*, vol. 79, n° 23, p. 14992-14997, déc. 2005.
- [27] A. Piralla, B. Mariani, F. Rovida, et F. Baldanti, « Frequency of respiratory viruses among patients admitted to 26 Intensive Care Units in seven consecutive winter-spring seasons (2009–2016) in Northern Italy », *J. Clin. Virol.*, vol. 92, p. 48-51, juill. 2017.
- [28] K. Widmer, Y. Zhu, J. V. Williams, M. R. Griffin, K. M. Edwards, et H. K. Talbot, « Rates of Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza Virus in Older Adults », *J. Infect. Dis.*, vol. 206, n° 1, p. 56-62, juill. 2012.
- [29] C. Mengelle *et al.*, « The use of a multiplex real-time PCR assay for diagnosing acute respiratory viral infections in children attending an emergency unit », *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, vol. 61, n° 3, p. 411-417, nov. 2014.
- [30] G. Boivin *et al.*, « Human Metapneumovirus Infections in Hospitalized Children », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 9, n° 6, p. 634-640, juin 2003.
- [31] V. D. Hoogen et B. G., « Respiratory Tract Infection Due to Human Metapneumovirus among Elderly Patients », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44, n° 9, p. 1159-1160, mai 2007.
- [32] J. Hasvold, M. Sjoding, K. Pohl, C. R. Cooke, et R. C. Hyzy, « The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient », *J. Crit. Care*, vol. 31, n° 1, p. 233-237, févr. 2016.
- [33] L. E. M. Haas, N. X. de Rijk, et S. F. T. Thijsen, « Human metapneumovirus infections on the ICU: a report of three cases », *Ann. Intensive Care*, vol. 2, p. 30, juill. 2012.
- [34] A. Fuchs, R. McLaren, P. Saunders, S. Karakash, et H. Minkoff, « Human Metapneumovirus Infection and Acute Respiratory Distress Syndrome During Pregnancy », *Obstet. Gynecol.*, vol. 130, n° 3, p. 630-632, sept. 2017.
- [35] G. Boivin *et al.*, « An Outbreak of Severe Respiratory Tract Infection Due to Human Metapneumovirus in a Long-Term Care Facility », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44, n° 9, p. 1152-1158, mai 2007.

- [36]M. J. Choi *et al.*, « Acute Myopericarditis caused by Human Metapneumovirus », *Infect. Chemother.*, vol. 48, n° 1, p. 36-40, mars 2016.
- [37]M. Kamboj *et al.*, « Clinical characterization of human metapneumovirus infection among patients with cancer », *J. Infect.*, vol. 57, n° 6, p. 464-471, déc. 2008.
- [38]F. El Chaer *et al.*, « Burden of human metapneumovirus infections in patients with cancer: Risk factors and outcomes », *Cancer*, vol. 123, n° 12, p. 2329-2337, juin 2017.
- [39]B. P. C. Hoppe, E. de Jongh, A. Griffioen-Keijzer, J. M. Zijlstra-Baalbergen, E. P. F. IJzerman, et F. Baboe, « Human metapneumovirus in haematopoietic stem cell transplantation recipients: a case series and review of the diagnostic and therapeutic approach », *Neth. J. Med.*, vol. 74, n° 8, p. 336-341, oct. 2016.
- [40]C. Godet *et al.*, « Human metapneumovirus pneumonia in patients with hematological malignancies », *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, vol. 61, n° 4, p. 593-596, déc. 2014.
- [41]A. Egli *et al.*, « Human metapneumovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation », *Infection*, vol. 40, n° 6, p. 677-684, déc. 2012.
- [42]J. A. Englund *et al.*, « Brief communication: fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients », *Ann. Intern. Med.*, vol. 144, n° 5, p. 344-349, mars 2006.
- [43]J. V. Williams *et al.*, « A Prospective Study Comparing Human Metapneumovirus with Other Respiratory Viruses in Adults with Hematologic Malignancies and Respiratory Tract Infections », *J. Infect. Dis.*, vol. 192, n° 6, p. 1061-1065, sept. 2005.
- [44]D. P. Shah, P. K. Shah, J. M. Azzi, F. El Chaer, et R. F. Chemaly, « Human metapneumovirus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: A systematic review », *Cancer Lett.*, vol. 379, n° 1, p. 100-106, 28 2016.
- [45]R. R. Oliveira, A. F. Machado, A. F. Tateno, L. V. Boas, C. S. Pannuti, et C. M. Machado, « Frequency of human metapneumovirus infection in hematopoietic SCT recipients during 3 consecutive years », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 42, n° 4, p. 265-269, août 2008.
- [46]M. C. Debur *et al.*, « Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients », *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.*, vol. 12, n° 2, p. 173-179, avr. 2010.
- [47]C. Renaud *et al.*, « Mortality Rates of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients », *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 19, n° 8, p. 1220-1226, août 2013.
- [48]B. Huck *et al.*, « Human Metapneumovirus Infection in a Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient with Relapsed Multiple Myeloma and Rapidly Progressing Lung Cancer », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 44, n° 6, p. 2300-2303, juin 2006.
- [49]P. A. Cane, B. G. van den Hoogen, S. Chakrabarti, C. D. Fegan, et A. D. M. E. Osterhaus, « Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 31, n° 4, p. 309-310, févr. 2003.
- [50]F. Niggli, L. C. Huber, C. Benden, et M. M. Schuurmans, « Human metapneumovirus in lung transplant recipients: characteristics and outcomes », *Infect. Dis.*, vol. 48, n° 11-12, p. 852-856, déc. 2016.

- [51] P. Hopkins *et al.*, « Human Metapneumovirus in Lung Transplant Recipients and Comparison to Respiratory Syncytial Virus », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 178, n° 8, p. 876-881, oct. 2008.
- [52] A. Weinberg, D. m. Lyu, S. Li, J. Marquesen, et M. r. Zamora, « Incidence and morbidity of human metapneumovirus and other community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients », *Transpl. Infect. Dis.*, vol. 12, n° 4, p. 330-335, août 2010.
- [53] K. Raza *et al.*, « Successful Outcome of Human Metapneumovirus (hMPV) Pneumonia in a Lung Transplant Recipient Treated With Intravenous Ribavirin », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 26, n° 8, p. 862-864, août 2007.
- [54] N. Noel *et al.*, « Lower Respiratory Tract Infection in a Renal Transplant Recipient: Do not Forget Metapneumovirus », *Case Rep. Transplant.*, vol. 2012, 2012.
- [55] A. Richards, J. Ng Kam Chuen, C. Taylor, R. Jackson, G. Toms, et D. Kavanagh, « Acute respiratory infection in a renal transplant recipient », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 20, n° 12, p. 2848-2850, déc. 2005.
- [56] C. Larcher, C. Geltner, H. Fischer, D. Nachbaur, L. C. Müller, et H. P. Huemer, « Human Metapneumovirus Infection in Lung Transplant Recipients: Clinical Presentation and Epidemiology », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 24, n° 11, p. 1891-1901, nov. 2005.
- [57] T. Jartti, B. van den Hoogen, R. P. Garofalo, A. D. Osterhaus, et O. Ruuskanen, « Metapneumovirus and acute wheezing in children », *The Lancet*, vol. 360, n° 9343, p. 1393-1394, nov. 2002.
- [58] M. I. García-García *et al.*, « Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing », *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 45, n° 6, p. 585-591, juin 2010.
- [59] W. D. Rawlinson, Z. Waliuzzaman, I. W. Carter, Y. C. Belessis, K. M. Gilbert, et J. R. Morton, « Asthma Exacerbations in Children Associated with Rhinovirus but not Human Metapneumovirus Infection », *J. Infect. Dis.*, vol. 187, n° 8, p. 1314-1318, avr. 2003.
- [60] G. Rohde *et al.*, « Relevance of human metapneumovirus in exacerbations of COPD », *Respir. Res.*, vol. 6, n° 1, p. 150, 2005.
- [61] M. E. Hamelin *et al.*, « Human Metapneumovirus Infection in Adults with Community-Acquired Pneumonia and Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41, n° 4, p. 498-502, août 2005.
- [62] D. Vicente, M. Montes, G. Cilla, et E. Pérez-Trallero, « Human Metapneumovirus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 10, n° 7, p. 1338-1339, juill. 2004.
- [63] R. A. Martinello, F. Esper, C. Weibel, D. Ferguson, M. L. Landry, et J. S. Kahn, « Human metapneumovirus and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease », *J. Infect.*, vol. 53, n° 4, p. 248-254, oct. 2006.
- [64] S. Matsuda, T. Omura, H. Tsukagoshi, M. Noda, et H. Kimura, « [Prevalence of human metapneumovirus infection in hospital wards handling patients with severe motor and intellectual disabilities] », *Kansenshogaku Zasshi*, vol. 86, n° 2, p. 109-114, mars 2012.
- [65] S. Matsuda *et al.*, « Characteristics of Human Metapneumovirus Infection Prevailing in Hospital Wards Housing Patients with Severe Disabilities », *Jpn. J. Infect. Dis.*, vol. 66, n° 3, p. 195-200, 2013.
- [66] M. Seki *et al.*, « Severe respiratory failure due to co-infection with human metapneumovirus and *Streptococcus pneumoniae* », *Respir. Med. Case Rep.*, vol. 12, p. 13-15, mars 2014.

- [67]C. Abiko *et al.*, « Outbreak of Human Metapneumovirus Detected by Use of the Vero E6 Cell Line in Isolates Collected in Yamagata, Japan, in 2004 and 2005 », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 45, n° 6, p. 1912-1919, juin 2007.
- [68]C. Deffrasnes, S. Côté, et G. Boivin, « Analysis of Replication Kinetics of the Human Metapneumovirus in Different Cell Lines by Real-Time PCR », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, n° 1, p. 488-490, janv. 2005.
- [69]J. Reina, F. Ferres, E. Alcoceba, A. Mena, E. R. de Gopegui, et J. Figuerola, « Comparison of different cell lines and incubation times in the isolation by the shell vial culture of human metapneumovirus from pediatric respiratory samples », *J. Clin. Virol.*, vol. 40, n° 1, p. 46-49, sept. 2007.
- [70]E. I. Isaeva, I. S. Kozulina, R. I. Podcherniaeva, et O. M. Grinkevich, « [Reproduction of the metapneumovirus in different cell lines] », *Vopr. Virusol.*, vol. 57, n° 4, p. 19-23, août 2012.
- [71]V. D. Hoogen *et al.*, « Prevalence and Clinical Symptoms of Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Patients », *J. Infect. Dis.*, vol. 188, n° 10, p. 1571-1577, nov. 2003.
- [72]I. M. Mackay *et al.*, « Molecular Assays for Detection of Human Metapneumovirus », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 41, n° 1, p. 100-105, janv. 2003.
- [73]S. Côté, Y. Abed, et G. Boivin, « Comparative Evaluation of Real-Time PCR Assays for Detection of the Human Metapneumovirus », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 41, n° 8, p. 3631-3635, août 2003.
- [74]J. Maertzdorf *et al.*, « Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assay for Detection of Human Metapneumoviruses from All Known Genetic Lineages », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, n° 3, p. 981-986, janv. 2004.
- [75]T. Ebihara, R. Endo, X. Ma, N. Ishiguro, et H. Kikuta, « Detection of Human Metapneumovirus Antigens in Nasopharyngeal Secretions by an Immunofluorescent-Antibody Test », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, n° 3, p. 1138-1141, mars 2005.
- [76]M. L. Landry, D. Ferguson, S. Cohen, T. C. T. Peret, et D. D. Erdman, « Detection of Human Metapneumovirus in Clinical Samples by Immunofluorescence Staining of Shell Vial Centrifugation Cultures Prepared from Three Different Cell Lines », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, n° 4, p. 1950-1952, avr. 2005.
- [77]J. M. Wolf *et al.*, « Performance of direct immunofluorescence assay for the detection of human metapneumovirus under clinical laboratory settings », *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 48, n° 6, p. 762-764, déc. 2015.
- [78]K. R. Jun, Y. D. Woo, H. Sung, et M.-N. Kim, « Detection of human metapneumovirus by direct antigen test and shell vial cultures using immunofluorescent antibody staining », *J. Virol. Methods*, vol. 152, n° 1-2, p. 109-111, sept. 2008.
- [79]E. Percivalle, A. Sarasini, L. Visai, M. G. Revello, et G. Gerna, « Rapid Detection of Human Metapneumovirus Strains in Nasopharyngeal Aspirates and Shell Vial Cultures by Monoclonal Antibodies », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, n° 7, p. 3443-3446, juill. 2005.
- [80]L. A. González *et al.*, « Evaluation of monoclonal antibodies that detect conserved proteins from Respiratory Syncytial Virus, Metapneumovirus and Adenovirus in human samples », *J. Virol. Methods*, vol. 254, p. 51-64, avr. 2018.
- [81]P. R. Wyde, S. N. Chetty, A. M. Jewell, G. Boivin, et P. A. Piedra, « Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro », *Antiviral Res.*, vol. 60, n° 1, p. 51-59, sept. 2003.

- [82] M.-È. Hamelin, G. A. Prince, et G. Boivin, « Effect of Ribavirin and Glucocorticoid Treatment in a Mouse Model of Human Metapneumovirus Infection », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 50, n° 2, p. 774-777, févr. 2006.
- [83] D. Bonney, H. Razali, A. Turner, et A. Will, « Successful treatment of human metapneumovirus pneumonia using combination therapy with intravenous ribavirin and immune globulin », *Br. J. Haematol.*, vol. 145, n° 5, p. 667-669, juin 2009.
- [84] L. Kitanovski *et al.*, « Treatment of Severe Human Metapneumovirus (hmpv) Pneumonia in an Immunocompromised Child With Oral Ribavirin and Ivig », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 35, n° 7, oct. 2013.
- [85] P. R. Wyde, E. H. Moylett, S. N. Chetty, A. Jewell, T. L. Bowlin, et P. A. Piedra, « Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by NMSO3 in tissue culture assays », *Antiviral Res.*, vol. 63, n° 1, p. 51-59, juill. 2004.
- [86] L. Spetch, T. L. Bowlin, et A. Casola, « Effect of NMSO3 treatment in a murine model of human metapneumovirus infection », *J. Gen. Virol.*, vol. 89, n° Pt 11, p. 2709-2712, nov. 2008.
- [87] M.-E. Hamelin *et al.*, « Prophylactic and therapeutic benefits of a monoclonal antibody against the fusion protein of human metapneumovirus in a mouse model », *Antiviral Res.*, vol. 88, n° 1, p. 31-37, oct. 2010.
- [88] J. V. Williams *et al.*, « A Recombinant Human Monoclonal Antibody to Human Metapneumovirus Fusion Protein That Neutralizes Virus In Vitro and Is Effective Therapeutically In Vivo », *J. Virol.*, vol. 81, n° 15, p. 8315-8324, janv. 2007.
- [89] D. Corti *et al.*, « Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody », *Nature*, vol. 501, n° 7467, p. 439-443, sept. 2013.
- [90] C. Defrasnes, M.-È. Hamelin, G. A. Prince, et G. Boivin, « Identification and Evaluation of a Highly Effective Fusion Inhibitor for Human Metapneumovirus », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 52, n° 1, p. 279-287, janv. 2008.
- [91] V. A. Márquez-Escobar, R. Tirado-Mendoza, D. E. Noyola, A. Gutiérrez-Ortega, et Á. G. Alpuche-Solís, « HRA2pl peptide: a fusion inhibitor for human metapneumovirus produced in tobacco plants by transient transformation », *Planta*, vol. 242, n° 1, p. 69-76, juill. 2015.
- [92] O. Bagasra et K. R. Prilliman, « RNA interference: The molecular immune system », *J. Mol. Histol.*, vol. 35, n° 6, p. 545-553, août 2004.
- [93] C. Defrasnes, M.-H. Cavanagh, et N. Goyette, « Inhibition of human metapneumovirus replication by small interfering RNA », *Int. Med. Press*, n° 13, p. 821-832, juin 2008.
- [94] M. Darniot *et al.*, « RNA interference in vitro and in vivo using DsiRNA targeting the nucleocapsid N mRNA of human metapneumovirus », *Antiviral Res.*, vol. 93, n° 3, p. 364-373, mars 2012.
- [95] F. M. Preston, C. P. Straub, R. Ramirez, S. Mahalingam, et K. M. Spann, « siRNA against the G gene of human metapneumovirus », *Viol. J.*, vol. 9, p. 105, juill. 2012.
- [96] K. C. Yim *et al.*, « Human metapneumovirus: Enhanced pulmonary disease in cotton rats immunized with formalin-inactivated virus vaccine and challenged », *Vaccine*, vol. 25, n° 27, p. 5034-5040, juin 2007.
- [97] S. Herfst *et al.*, « Immunogenicity and efficacy of two candidate human metapneumovirus vaccines in cynomolgus macaques », *Vaccine*, vol. 26, n° 33, p. 4224-4230, août 2008.
- [98] L. Aerts *et al.*, « Adjuvant effect of the human metapneumovirus (HMPV) matrix protein in HMPV subunit vaccines », *J. Gen. Virol.*, vol. 96, n° 4, p. 767-774, 2015.

- [99] C. Lévy *et al.*, « Virus-like particle vaccine induces cross-protection against human metapneumovirus infections in mice », *Vaccine*, vol. 31, n° 25, p. 2778-2785, juin 2013.
- [100] R. G. Cox *et al.*, « Human Metapneumovirus Virus-Like Particles Induce Protective B and T Cell Responses in a Mouse Model », *J. Virol.*, vol. 88, n° 11, p. 6368-6379, juin 2014.
- [101] S. Herfst *et al.*, « Generation of temperature-sensitive human metapneumovirus strains that provide protective immunity in hamsters », *J. Gen. Virol.*, vol. 89, n° Pt 7, p. 1553-1562, juill. 2008.
- [102] P. Liu, Z. Shu, X. Qin, Y. Dou, Y. Zhao, et X. Zhao, « A Live Attenuated Human Metapneumovirus Vaccine Strain Provides Complete Protection against Homologous Viral Infection and Cross-Protection against Heterologous Viral Infection in BALB/c Mice », *Clin. Vaccine Immunol.*, vol. 20, n° 8, p. 1246-1254, janv. 2013.
- [103] Q. N. Pham, S. Biacchesi, M. H. Skiadopoulou, B. R. Murphy, P. L. Collins, et U. J. Buchholz, « Chimeric Recombinant Human Metapneumoviruses with the Nucleoprotein or Phosphoprotein Open Reading Frame Replaced by That of Avian Metapneumovirus Exhibit Improved Growth In Vitro and Attenuation In Vivo », *J. Virol.*, vol. 79, n° 24, p. 15114-15122, déc. 2005.
- [104] K. A. Herd, S. Mahalingam, I. M. Mackay, M. Nissen, T. P. Sloots, et R. W. Tindle, « Cytotoxic T-Lymphocyte Epitope Vaccination Protects against Human Metapneumovirus Infection and Disease in Mice », *J. Virol.*, vol. 80, n° 4, p. 2034-2044, févr. 2006.
- [105] HCSP, « Prévention de la grippe et des infections respiratoires virales saisonnières », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, sept. 2015.
- [106] A. H. Groll *et al.*, « Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation », *Lancet Oncol.*, vol. 15, n° 8, p. e327-e340, juill. 2014.
- [107] E. E. Walsh, D. R. Peterson, et A. R. Falsey, « Human Metapneumovirus Infections in Adults: Another Piece of the Puzzle », *Arch. Intern. Med.*, vol. 168, n° 22, p. 2489-2496, déc. 2008.
- [108] S. Jain *et al.*, « Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults », *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, n° 5, p. 415-427, juill. 2015.
- [109] A. Landry, P. Docherty, S. Ouellette, et L. J. Cartier, « Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels », *Can. Fam. Physician*, vol. 63, n° 6, p. e316-e323, juin 2017.
- [110] A. M. Wilson, M. C. Ryan, et A. J. Boyle, « The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen », *Int. J. Cardiol.*, vol. 106, n° 3, p. 291-297, janv. 2006.
- [111] C.-H. Chang *et al.*, « Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits », *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, vol. 10, p. 767-774, 2015.
- [112] M. A. Weinreich, A. Y. Jabbar, N. Malguria, et R. W. Haley, « New-Onset Myocarditis in an Immunocompetent Adult with Acute Metapneumovirus Infection », *Case Rep. Med.*, vol. 2015, 2015.
- [113] G. Avcu, N. Belet, N. Yener, A. Karli, et G. Sensoy, « Severe Human Metapneumovirus Pneumonia in a Healthy Obese Child », *Çocuk Enfeksiyon Dergisi Journal Pediatr. Infect.*, mai 2015.

- [114] V. Martín *et al.*, « High Body Mass Index as a Risk Factor for Hospitalization Due to Influenza: A Case-Control Study », *Arch. Bronconeumol.*, vol. 52, n° 6, p. 299-307, juin 2016.
- [115] N. M. Cocoros, T. L. Lash, A. DeMaria, et M. Klompas, « Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness », *Influenza Other Respir. Viruses*, vol. 8, n° 1, p. 25-32, janv. 2014.
- [116] V. Hegde et N. V. Dhurandhar, « Microbes and obesity--interrelationship between infection, adipose tissue and the immune system », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 19, n° 4, p. 314-320, avr. 2013.
- [117] Netgen, « Rôle des infections virales dans les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) », *Revue Médicale Suisse*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-317/Role-des-infections-virales-dans-les-exacerbations-de-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-BPCO>. [Consulté le: 26-avr-2018].
- [118] « 15e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 36, n° 5, p. 235-244, mai 2006.
- [119] C. Chidiac, « Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 41, n° 5, p. 221-228, mai 2011.
- [120] « Référentiel National de Pneumologie – CEP ». [En ligne]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/enseignement-du-deuxieme-cycle-dcem/referentiel-national-de-pneumologie/>. [Consulté le: 27-mai-2018].
- [121] M. Singer *et al.*, « The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) », *JAMA*, vol. 315, n° 8, p. 801-810, févr. 2016.
- [122] C. Delphine, « Haute Autorité de santé », p. 26, 2017.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Définitions

- **Infection respiratoire haute (IRH)** : Définie par la présence d'une rhino-pharyngite, d'une conjonctivite, d'une otite, d'une laryngite, ou d'une sinusite. La présence de toux, avec ou sans fièvre, sans hypoxie, et avec une poitrine claire à l'imagerie peut être notée [118].

- **Infection respiratoire basse (IRB)**: Bronchite, bronchiolite, pneumonie, exacerbation d'asthme, exacerbation de BPCO [118].

- **Bronchite aiguë** : Infection fréquente le plus souvent d'origine virale et survenant dans un contexte épidémique. Marquée par une toux douloureuse, peu fébrile, et une expectoration muqueuse. Il n'y a pas de signe radiologique pathologique [118].

- **Pneumonie aiguë** : Infection du parenchyme pulmonaire d'évolution aiguë, potentiellement grave, pouvant engager le pronostic vital. Elle est définie par la présence de dyspnée et/ou d'hypoxie associée à un infiltrat à l'imagerie [119].

### Signes de gravité :

- Atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience)
- Atteinte des fonctions vitales (PA systolique < 90mmHg ; fréquence cardiaque > 120/min ; fréquence respiratoire > 30/min)
- Température < 35°C ou >= 40°C.
- Néoplasie associée
- Pneumonie d'inhalation ou sur obstacle trachéo-bronchique connu ou suspecté

- **BPCO** : **Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive** = maladie chronique inflammatoire des bronches, lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens [119].



**Figure 29 : Les stades de la BPCO d'après GOLD (Global Initiative for Chronic Lung Disease)**  
[119]

Stades	Caractéristiques	Équivalence clinique*
<b>Stade I :</b> BPCO légère	VEMS/CV < 70 % VEMS ≥ 80 % des valeurs prédites	Absence de dyspnée
<b>Stade II :</b> BPCO modérée	VEMS/CV < 70 % 50 % ≤ VEMS < 80 % des valeurs prédites	Dyspnée d'effort inconstante
<b>Stade III :</b> BPCO sévère	VEMS/CV < 70 % 30 % ≤ VEMS < 50 % des valeurs prédites	Dyspnée d'effort
<b>Stade IV :</b> BPCO très sévère	VEMS/CV < 70 % VEMS < 30 % des valeurs prédites ou VEMS < 50 % des valeurs prédites en présence d'insuffisance respiratoire (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos

VEMS = Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

CV = Capacité vitale

- **Exacerbation de BPCO** : évènement aigu caractérisé par une aggravation durable des symptômes respiratoires (> 2 jours) au-delà des variations habituelles et imposant une modification du traitement [118].

Dans 80% des cas, la cause est infectieuse : 40-50% bactérienne, 40-50% virale, 5-10% atypique (co-infections, ...)

Dans 20% des cas la cause est non-infectieuse (allergie, températures extrêmes, tabac, pollution, sous dosage du traitement...)

En présence de signes de gravité (engageant le pronostic vital) on parle de **décompensation de BPCO**.

- **Détresse respiratoire aiguë** : Manifestation d'une inadéquation entre la demande ventilatoire à un instant donné et la capacité du système respiratoire à faire face à cette charge. Elle se traduit par un ensemble de signes cliniques directs (respiratoires) et indirects (retentissements hémodynamique et neurologique). Elle annonce la défaillance de l'appareil respiratoire dont la conséquence immédiate est un arrêt cardio-respiratoire. C'est un signe majeur de gravité des affections respiratoires correspondant à une urgence thérapeutique.

Sa prise en charge immédiate repose toujours sur l'administration d'O<sub>2</sub> et parfois sur l'assistance ventilatoire mécanique [120].

- **Sepsis et sepsis sévère** : Il est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Il n'y a plus de distinction sepsis/sepsis sévère [121].

- **Choc septique** : Sous-groupe du sepsis avec anomalies circulatoires et métaboliques importantes et mortalité d'environ 40%. Il est défini par l'association de 3 éléments : un sepsis, la nécessité d'administration de drogues vasopressives pour maintenir une PAM  $\geq$  65 mm Hg, un taux de lactate  $>$  2 mmol/l (18mg/dl) malgré un remplissage vasculaire adéquat [121].

❖ Symptômes respiratoires [120]

- **Dyspnée** : « Perception anormale et désagréable de la respiration. Il s'agit donc d'une gêne respiratoire subjective dont se plaint le sujet ou que l'interrogatoire met en évidence avec une terminologie variée : essoufflement, souffle court ou coupé, soif d'air, blocage, oppression, difficulté ou mal à respirer. Il s'agit d'une sensation plus ou moins angoissante considérée comme anormale lorsqu'elle se manifeste au repos ou pour un niveau d'activité physique relativement réduit. »

- **Polypnée = Tachypnée** = « Augmentation de la fréquence respiratoire »

- **Orthopnée** = Difficulté respiratoire ressentie en position couchée (dyspnée de décubitus)

❖ Auscultation pulmonaire [120]

- **Le murmure vésiculaire** est la perception stéthoscopique du remplissage (inspiration) et de la vidange (expiration) d'air des alvéoles pulmonaires

- Il peut être diminué notamment en cas d'obésité (épaississement de la paroi thoracique), mais aussi en cas d'emphysème par distension thoracique.

- Il peut être complètement aboli par exemple en cas de pneumothorax ou de pleurésie (formation d'un espace gazeux ou liquidien qui s'interpose entre la source du son et le stéthoscope).

- **Râles crépitants** : sons discontinus, courts, fins, secs, égaux entre eux, inspiratoires, en rapport avec une altération de l'alvéole :

- soit par la présence de liquide de type transsudat (œdème pulmonaire) ou exsudat (pneumonie)

- soit par l'atteinte des parois alvéolaires dans le cadre d'une fibrose (pneumopathie interstitielle)
- **Sibilants** : Sons pathologiques, continus, aigus, sifflants, d'intensité variable, entendus le plus souvent en fin d'expiration, non modifiés par la toux, le plus souvent diffus et bilatéraux. Ils témoignent d'un rétrécissement de calibre des bronches distales.
- **Ronchis** : Il s'agit de sibilants au timbre plus grave. Sons discontinus, inspiratoires ou expiratoires, et modifiés par la toux qui mobilise les sécrétions. Les ronchis traduisent en effet la présence de sécrétions dans les grosses bronches ou des rétrécissements des voies aériennes.

## ***ANNEXE 2 : Recommandations pour la prévention de la grippe et des infections respiratoires virales saisonnières [105]***

- **Vaccination** des personnes à risque élevé de grippe compliquée, selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.
- Vaccination des personnes qui s'en occupent ou qui font partie de leur entourage, dans les milieux de soins, dans les collectivités, comme dans la vie courante au sein de la famille.
- Utilisation des **antiviraux** spécifiques dans le cadre des recommandations de 2012.
- Utilisation de **masques**
- **Hygiène des mains** :
  - En communauté : lavage fréquent avec eau et savon notamment après mouchage, éternuements ainsi qu'avant chaque repas, après passage aux toilettes. La friction avec un soluté hydro-alcoolique (SHA) peut être proposée en alternative en cas d'indisponibilité d'un point d'eau (transports, ...) ;
  - En milieu de soins : la friction avec un soluté hydro-alcoolique SHA est la méthode de référence pour la réalisation d'un geste d'hygiène des mains. Ce geste doit être réalisé avant et après chaque soin. Le lavage des mains à l'eau et au savon doux reste indiqué quand il y a souillure des mains par des liquides biologiques, mais aussi après éternuements, mouchage ...
- **campagnes d'information** menées auprès du public à propos de l'intérêt et de la mise en œuvre des mesures barrières non spécifiques : hygiène des mains, utilisation de masques,

se couvrir la bouche avec le coude/ la manche ou un mouchoir à usage unique lorsque l'on tousse ou éternue ;

- le public doit également être informé de l'intérêt et de la légitimité à **limiter les contacts entre personnes malades et d'autres personnes**, en particulier les sujets à risque (par exemple, une restriction des visites en EHPAD par des enfants malades ...)

### ***ANNEXE 3 : Mesures de prévention contre les infections respiratoires virales chez les patients atteints d'hémopathie maligne [106].***

- Bonne **hygiène** du personnel soignant
- **Eviter les contacts** de ces patients avec des individus atteints d'une infection respiratoire. Tous les visiteurs et soignants ayant une infection respiratoire doivent avoir un accès limité. Isolement des patients avec une infection respiratoire, et applications de règles strictes pour les visiteurs et le personnel soignant.
- Administration d'immunoglobulines polyclonales en intraveineuse pour les patients en hypogammaglobulinémie (<4,5 g/l) afin de réduire la mortalité et la morbidité.

#### **- Procédures diagnostic recommandées:**

Les patients présentant des signes d'infection respiratoire doivent être diagnostiqués de façon à mettre en place des mesures de contrôle de la transmission, le traitement adapté, et afin de prendre les décisions nécessaires par rapport à la chimiothérapie: en 1ère ligne recherche des virus influenzae, VRS et PIV, et en 2<sup>nd</sup> ligne recherche du Méta pneumovirus humain, du Rhinovirus, des Coronavirus, de l'Entérovirus et de l'Adénovirus.

### ***ANNEXE 4 : Recommandations vaccination antigrippale (2017-2018) [122]***

#### Recommandations générales

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les **personnes âgées de 65 ans et plus**.

#### Recommandations particulières

- les **femmes enceintes**, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :

- affections **broncho-pulmonaires chroniques** répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
- **insuffisances respiratoires chroniques** obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
- maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
- dysplasies broncho-pulmonaires
- mucoviscidose ;
- cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
- insuffisances cardiaques graves ;
- valvulopathies graves ;
- troubles du rythme grave justifiant un traitement au long cours ;
- maladies des coronaires ;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabète de type 1 et de type 2 ;
- **déficits immunitaires primitifs ou acquis** (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;

- les **personnes obèses** avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>, sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un **établissement de soins de suite** ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.
- les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère ;
- le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

#### ***ANNEXE 5 : Exacerbation de BPCO: Indications et Choix de l'antibiotique [119]***

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
En l'absence de résultats d'EFR	Résultats EFR connus		
Absence de dyspnée	VEMS > 50 %	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	VEMS < 50 %	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou cefpodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristina mycine ou tétracycline <sup>32</sup>
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	VEMS < 30 %	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine) <sup>33</sup>

\* L'émergence de souches sécrétrices de bêta lactamase dans la communauté devrait faire limiter leur utilisation.

#### ***ANNEXE 6 : Prise en charge des bronchites [118]***

« L'évolution habituelle, non compliquée, se fait en une dizaine de jours vers la guérison. Les complications sont rares. Aucun essai clinique ne met en évidence un intérêt de l'antibiothérapie. **L'abstention de toute antibiothérapie en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle depuis 1991** : (SPILF 1991, Afssaps 2005) »

## ANNEXE 7 : Prise en charge des Pneumonies aiguës communautaires (PAC) [119]

- Antibiothérapie probabiliste des PAC non graves, hospitalisées, situation générale

	<u>Premier choix</u>	<u>Echec à 48 h</u>
<b>Arguments en faveur du pneumocoque</b> (pneumocoque fortement suspecté ou documenté) <sup>4</sup> <i>Sujet jeune, sujet âgé ou sujet avec co-morbidité(s)</i>	<b>Amoxicilline</b>	<b>Réévaluation</b>
<b>Pas d'argument en faveur du pneumocoque</b>	<b><u>Premier choix</u></b> Amoxicilline  ou pristinamycine ou télichromycine <sup>2</sup>	<b><u>Echec des Bêta-lactamines à 48 h</u></b> Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> <b>Réévaluation</b>
<i>Sujet jeune</i>		
<i>Sujet âgé*</i> <i>Sujet avec co-morbidité(s)</i>	Amoxicilline/acide clavulanique ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> <b>Réévaluation</b>

\* y compris en institution

- Antibiothérapie probabiliste des PAC graves (Unités de soins intensifs ou réanimations)

<b>Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)</b>	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>
<b>Facteurs de risques de <i>Pseudomonas</i></b> : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Bêta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> <sup>2</sup> : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème <sup>3</sup> : - <i>imipénème/cilastatine</i> - <i>ou méropénème</i> - <i>ou doripénème</i>  + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine) <sup>1</sup>

- Antibiothérapie probabiliste des PAC, contexte grippal hors réanimation

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
<b>Pas d'orientation</b>		
<i>Patient ambulatoire</i>	Amoxicilline / acide clavulanique	Pristinamycine ou télichromycine <sup>4</sup>
<i>Hospitalisation</i> <i>Sujet jeune</i>	Amoxicilline / acide clavulanique	Pristinamycine ou télichromycine <sup>8</sup>
<i>Hospitalisation</i> <i>Sujet âgé</i> <i>Co-morbidité(s)</i>	Amoxicilline / acide clavulanique ou C3G* (céfotaxime, ceftriaxone)	FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>
<b>Dans tous les cas, si <i>S. pneumoniae</i> fortement suspecté ou documenté <sup>5</sup></b>	Amoxicilline**	

\* C3G (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération) : le céfotaxime est à utiliser préférentiellement en raison d'une meilleure activité intrinsèque sur *Staphylococcus*

\*\* Si allergie vraie contre indiquant les Bêta-lactamines : Sujet jeune : pristinamycine ou télichromycine  
Co-morbidité(s), forme grave, sujet âgé : FQAP

➤ Antibiothérapie probabiliste des PAC de réanimation, contexte grippal

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
<b>Cas général</b>	C3G* (céfotaxime) ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>	
<b>Pneumonie gravissime Pneumonie nécrosante, Forte présomption de SARM PVL+</b>	C3G* (céfotaxime) + glycopeptide et clindamycine ou rifampicine <u>ou</u> C3G* (céfotaxime) + linézolide	Désescalade selon documentation, lorsque disponible (cf Tableau 7b)

C3G (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération) : la ceftriaxone n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *Staphylococcus*

SARM PVL+ : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sécrèteur de la toxine de Panton Valentine

➤ Si PAC présumées virales, en période de circulation du virus influenza

- Traitement par inhibiteur de neuraminidase (Oseltamivir = **Tamiflu®** pendant 5 jours) chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an à risque de grippe compliquée.
- A débiter le plus tôt possible, dans les 48h qui suivent l'apparition des symptômes.



**CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY INFECTIONS IN ADULTS DUE TO HUMAN  
METAPNEUMOVIRUS  
RETROSPECTIVE STUDY ON DATA COLLECTED IN THE VIROLOGICAL  
DEPARTMENT OF TOULOUSE UNIVERSITY HOSPITAL BETWEEN JANUARY 2013  
AND MARCH 2017**

---

**ABSTRACT**

Human Metapneumovirus is responsible for acute respiratory infections in both children and adults. The virus was first described in 2001, but can now be easily detected thanks to new molecular tools. Multiplex molecular assays detecting respiratory viruses have been in use since 2010 in the virological department of the Toulouse University Hospital. Many studies have been interested in the role of human Metapneumovirus in children, but very few related its impact among adults.

The aim of this study was to evaluate the incidence of human Metapneumovirus infection among hospitalized adults between January 2013 and March 2017. The clinical manifestations were analyzed as well as risk factors linked to severe cases. Clinical data, medical imagery and biological data were collected from related software.

During the four-year period 7055 samples were tested and 2298 (32.6%) were positive for at least one virological pathogen. Human metapneumovirus was detected in 129 cases (1.83%) preferentially during autumn and winter seasons, and in 5.6% of the positive samples. Mean age was 60.8 (range: 19 - 96). Mean time of hospitalisation was 13 days (range: 2 - 65). Old age and obesity appeared to be associated with the risk of hospitalization and the development of severe infection ( $p=0,017$ ,  $p=0,004$ ).

Overall, the results showed that human metapneumovirus is frequently detected among adults and that respiratory infection may be severe. Therefore a rapid diagnosis is required in order to initiate prevention measures especially among patients suffering from comorbidities.

---

**KEY WORDS:** Human Metapneumovirus / Acute respiratory infection / Respiratory Multiplex PCR / Immune deficiency / obesity / COPD



# CARACTÉRISTIQUES DES INFECTIONS RESPIRATOIRES CAUSEES PAR LE METAPNEUMOVIRUS HUMAIN CHEZ L'ADULTE

## ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MENEÉ SUR DES DONNÉES RECUEILLIES AU LABORATOIRE DE VIROLOGIQUE DU CHU DE TOULOUSE DE JANVIER 2013 A MARS 2017

---

Le Métagneumovirus humain est responsable d'infections respiratoires aiguës chez les enfants et les adultes. Ce virus a été décrit pour la première fois en 2001 et peut maintenant être facilement détecté grâce à de nouveaux outils moléculaires. Les techniques moléculaires multiplex détectant les virus respiratoires sont utilisés depuis 2010 dans le service de virologie du CHU de Toulouse.

De nombreuses études se sont intéressées au rôle du Métagneumovirus humain chez les enfants, mais très peu ont étudié son impact chez les adultes.

Le but de cette étude est d'évaluer l'incidence des infections à Métagneumovirus humain chez les adultes admis à l'hôpital entre janvier 2013 et mars 2017. Les manifestations cliniques ont été analysées ainsi que les facteurs de risque d'infections graves. Les données cliniques, l'imagerie médicale et les données biologiques ont été recueillies à partir de logiciels connexes.

Au cours de ces quatre années, 7055 échantillons ont été testés et 2298 (32,6%) étaient positifs pour au moins un pathogène viral. Le Métagneumovirus humain a été détecté dans 129 prélèvements (1,83%), de préférence pendant la saison hivernale, soit dans 5,6% des échantillons positifs. L'âge moyen est de 60,8 ans (extrêmes:19-96). Le temps moyen d'hospitalisation est de 13 jours (extrêmes:2-65).

La vieillesse et l'obésité semblent être associées au risque d'hospitalisation et au développement d'une infection sévère ( $p = 0,017$ ,  $p = 0,004$ ).

Dans l'ensemble, les résultats ont montré que le Métagneumovirus humain est fréquemment détecté chez les adultes et que l'infection respiratoire causée peut être sévère. Par conséquent, un diagnostic rapide est nécessaire pour initier des mesures de prévention, en particulier chez les populations souffrant de comorbidités.

---

**MOTS CLES** : Métagneumovirus humain / Infection respiratoire aiguë / PCR Multiplex respiratoire / Déficit immunitaire / Obésité / BPCO

---

**DISCIPLINE**: BIOLOGIE MEDICALE

---

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE BORDEAUX

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX