



# Pneumonies virales communautaires de l'enfant

**Guillaume Thouvenin**  
**Service de pneumologie pédiatrique**  
**Hôpital Armand Trousseau**  
**Mai 2012, Tlemcen**

# Problématiques

---

- **Difficultés diagnostiques à partir des données cliniques (nourrisson+++ ) et radiologiques**

- **Diagnostic virologique...**

*Poehling NEJM 2006*

- **Difficultés d'identification:**

- **Virus respiratoires nombreux**
- **Moyens diagnostics peu disponibles : proportion de pathogènes non identifiés parfois >50%**
- **Co détection = Co infection ?**

- **Nombreux biais des études :**

- **Recrutement hospitalier**
- **Âge des populations étudiées**
- **Dates du recueil des données selon la période épidémique**
- **Zones géographiques étudiées**
- **Natures des prélèvements biologiques (ANP, ECBC, LBA, sang) et techniques utilisées (sérologie, culture, méthodes antigéniques, PCR)**

# Physiopathologie : conséquences cellulaires de l'atteinte virale

---

- **2 systèmes de défense:**
  - **Epuration mucociliaire**
  - **Tissus lymphoïde associé aux voies respiratoires**
- **Évolution en 3 phases des infections virales:**
  - **Réplication virale des VAS aux VAI**
    - ciblant les cellules épithéliales pulmonaires
    - nécrose épithéliale, inflammation pariétale et endoluminale
  - **Immuno-inflammation:**
    - libération de cytokines, médiateurs lipidiques, activation macrophagique, PNN et IL8
    - interactions virus-TLR intra/extracellulaire,
  - **Réparation par le biais des lymphocytes T cytotoxiques (TGF $\beta$  et IL10),**
    - tardive à partir du 10ème jour,
    - délai de 3 semaines avant de retrouver une muqueuse respiratoire satisfaisante

# Physiopathologie : notion de prédisposition génétique

---

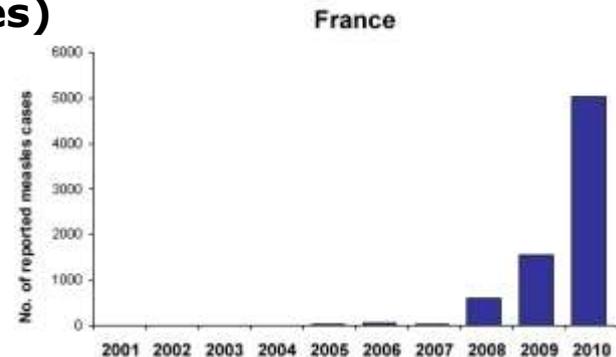
- **Déficit immunitaire**
- **Transmission héréditaire des prédispositions aux infections :**
  - **Etude rétrospective**
  - **Etude du risque relatif de décès d'une infection grippale chez les proches de 4855 patients décédés de gripes entre 1904 et 2004**

Relative	For relatives of individuals dying of influenza	For relatives of spouses of individuals dying of influenza
Sibling	1.74 (1.57–1.94)	1.25 (1.07–1.45)
Parent	1.37 (1.16–1.61)	1.02 (0.78–1.33)
Grandparent	1.23 (1.03–1.45)	0.83 (0.55–1.19)
Third-degree	1.16 (1.11–1.23)	1.05 (0.98–1.13)

# Paramyxoviridae

- **Paramyxoviridae:**

- **PIV1-4: atteinte des VAI dans 75% des cas (H)**
- **Rougeole: rare mais grave, pneumonie interstitielle (pneumonie à cellules géantes)**



- **Pneumoviridae:**

- **VRS: >10% des pneumonies des enfants >2 ans (H)**
  - **Contamination par contact étroit ou indirecte (surface >6h, manuportée 30min)**
  - **En l'absence de mesures préventives, la contamination peut atteindre jusqu'à 45% des nourrissons hospitalisés plus d'une semaine**
- **hMPV A-B: 5 à 10% des pneumonies de l'enfant hospitalisé**

# Orthomyxoviridae

---

- **Influenza A-C**
- **10 à 20% des pneumonies de l'enfant sain (H)**
- **Transmission par microparticules <10 $\mu$  ou contact étroit par grosse gouttelettes**
- **Grand potentiel d'évolution génétique**
  - **Réservoir aviaire**
  - **Génome type ARN et segmenté**
- **Glissement ou « drift » dû à des mutations ponctuelles du génome viral**
  - **Pas de nouveau sous type antigénique HxNy**
  - **Epidémies hivernales annuelles**
  - **Adaptation du futur vaccin saisonnier**
- **Cassure ou « shift » : échange de segments de gènes entre sous types de virus**
  - **Recombinaison lorsque 2 virus grippaux contaminent simultanément le même hôte**
  - **Ou mutation propre après contamination direct par l'oiseau**
  - **Nouveau sous type HxNy**
  - **Pandémies**

# Grippe A

---

- **Transmission directe à l'homme d'un virus aviaire**
  - **Grippe espagnole A/H1N1**
  - **Epizootie aviaire A/H5N1 en Asie peu contagieuse mais sévère avec défaillance multiviscérale**
  - **Epizootie aviaire A/H7N7 en Hollande en 2003 très contagieuse mais peu pathogène**
- **Nouvelle grippe A/H1N1 en 2009**
  - **Virus réassortant, non lié à aucun virus grippal antérieur**
  - **Contenant des gènes d'origine porcine, aviaire et humaine**
  - **Contagiosité et virulence comparable à la grippe saisonnière**

# Autres familles

---

- **Picornaviridae:**
  - Rhinovirus/Enterovirus
  - **12% de pneumopathie chez l'enfant hospitalisé pour une infection à hRV**
  - **Beaucoup de souches, persistance prolongée dans les VA**
- **Coronaviridae:**
  - **Coronavirus hCoV et SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère en 2002-2003 en Asie du sud est**
  - **Difficultés d'identification,**
  - **peu de cas pédiatriques...**
- **Adenoviridae:**
  - **Persistance à bas bruits dans les tissus lymphoïdes (réactivation)**
  - **Risque de bronchiolite oblitérante+++ (ADV3, 7, 21) suite à des pneumonies sévères,**
  - **25 à 50% de mortalité chez l'immunodéprimé**
- **Herpesviridae: VZV, CMV, HSV1-2**
- **Parvoviridae:**
  - **Bocavirus**
  - **Difficultés d'identification, rares chez l'enfant, importance des co-infections**

# Epidémiologie : infections rares?

---

- **La majorité des viroses respiratoires s'observent chez l'enfant:**
  - 65% <10 ans

*Freythuth, Ann Pediatr 198*  
*Freythuth, J Med Virol 2006*
- **Importance de l'âge des patients :**
  - Incidence diminuant avec l'âge
  - 240/1000 chez les <1an à 34/1000 chez les >15 ans
  - Entre 6 mois et 6 ans
    - Part étiologique des virus de 40 à 15%
    - Part étiologique des co-infections virale-bactérienne de 25 à 20%
    - Part étiologique des bactéries de 25 à 40%
- **Avènement des techniques de biologies moléculaires:**
  - 60% à 8.5% de résultats microbiologiques négatifs entre 1987 et 2006
  - Pathogènes retrouvés dans 50% des cas en 48h, jusqu'à 90% lors des résultats définitifs

# Epidémiologie

---

- 263 enfants hospitalisés pour affections respiratoires
- Répartitions des prélèvements virologiques positifs
  - 2.5% de pneumonies
  - 50% de pneumovirus
  - >33% de rhinovirus
  - 10% de virus influenzae

*Freytmuth, J Med Virol 2006*

- 254 enfants hospitalisés pour pneumonies
- Virus responsables de pneumonie:
  - 1 seul pathogène retrouvé dans 15 à 35% des cas
  - 1 seul pathogène retrouvé chez 80% des nourrissons
    - VRS: 50% <2ans, 10% >5ans
    - Rhinovirus 24%
    - PIV 10%
    - ADV 7%
    - Influenza 4%
  - 2 pathogènes dans 30-40% des prélèvements

*Juven PID 2000*

# Diagnostic étiologique

---

- **Virus intracellulaire = prélèvements de cellules**
- **Dégradation rapide de l'ADN/ARN virale = acheminement et technique rapide au laboratoire**
- **Aspiration nasopharyngée, technique la plus efficiente:**
  - **Recherche antigénique directe par immunofluorescence ou test immuno-enzymatique**
    - **Sensibilité proche de 80%**
    - **Spécificité de 100%**
    - **VRS, influenzae, PIV, MPV**
  - **Culture (ADV)**
  - **Biologie moléculaire plus sensible (rhinovirus, coronaravirus, bocavirus)**
- **Sérologie : intérêt uniquement épidémiologique**

# Intérêts d'un diagnostic virologique

- **Diminution de la durée d'hospitalisation**
- **Diminution du taux d'antibiothérapie/examens complémentaires ?**
  - **Etude monocentrique prospective** *Doan, J Pediatr 2009 Cochrane 2009*
  - **200 patients** *Woo, J Clin Microbiol 1997*

Table II. Outcomes of study subjects assigned to early rapid testing and routine care

Study group	Mean LOV min (SD)	Antibiotic n (%)	Chest X-ray n (%)	Blood work n (%)	Urine analysis n (%)	Post ED MD or ED visit n (%)	Post ED ancillary test n (%)	Post ED Antibiotic n (%)
VIRAP n = 89	105.7 (188.04)	16 (18.0)	21 (23.6)	9 (10.1)	28 (31.5)	30 (33.7)	1 (1.1)	5 (5.6)
Control n = 110	156.1 (235.82)	23 (20.9)	37 (33.6)	19 (17.3)	31 (28.2)	43 (39.1)	6 (5.5)	17 (15.5)
Difference or RR [95% CI]	$\Delta$ Mean: -50.4 [-104.6,3.7]	RR: 0.86 [0.48,1.53]	RR: 0.70 [0.44,1.11]	RR: 0.59 [0.28,1.23]	RR: 1.12 [0.73,1.71]	RR: 0.86 [0.59,1.25]	RR: 0.21 [0.03,1.7]	RR: 0.36 [0.14,0.95]

- **Diminution des couts**
- **Diminuer le risque de transmission (mesures d'isolements)**
- **Outil pédagogique de réassurance des patients (test de diagnostic rapide)**
- **Intérêt épidémiologique (santé publique)**

# Intérêt d'un diagnostic virologique

---

- **Mise en route d'un traitement antiviral spécifique: exemple de la grippe A**
  - **Prélèvement pour recherche virologique H1N1 et traitement par Tamiflu®**
    - **Facteurs de risques sous jacent**
    - **Mauvaise tolérance clinique respiratoire, hémodynamique, neurologique ou déshydratation**
    - **Si âge < 6 mois**
  - **Critères d'hospitalisation :**
    - **Facteurs de risques sous jacent**
    - **Mauvaise tolérance clinique respiratoire, hémodynamique, neurologique ou déshydratation**
  - **Posologie : à débiter dans les 48h**
    - **Traitement curatif : 2 prises par jour pendant 5 jours**
    - **Traitement prophylactique : 1 prise par jour pendant 10 jours**

Posologie PAR PRISE	
0-5 mois	2 à 3 mg /kg
6-11 mois	3 mg /kg
10-15 kg	30 mg
15-23 kg	45 mg
23-40 kg	60 mg
> 40 kg	75 mg

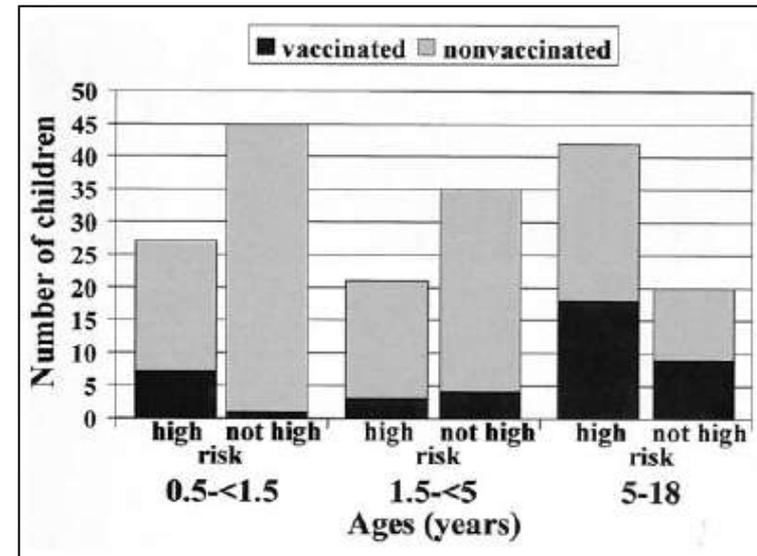
# Prévention

---

- **Eviter la transmission**
  - **Directe et visible**
  - **Indirecte par gouttelettes grosses ou petites (grippe)**
  - **Mesures d'hygiène de base (lavage des mains par SHA, respect des chambres, ...)**
  - **Précautions contact (surblouse, masque chirurgical, traitement du matériel et surface (Surfanios®), pas de peluche)**
  - **Isolement**
  
- **Immunoglobulines :**
  - **Synagis (palivizumab) : anticorps humanisé monoclonal antiVRS**

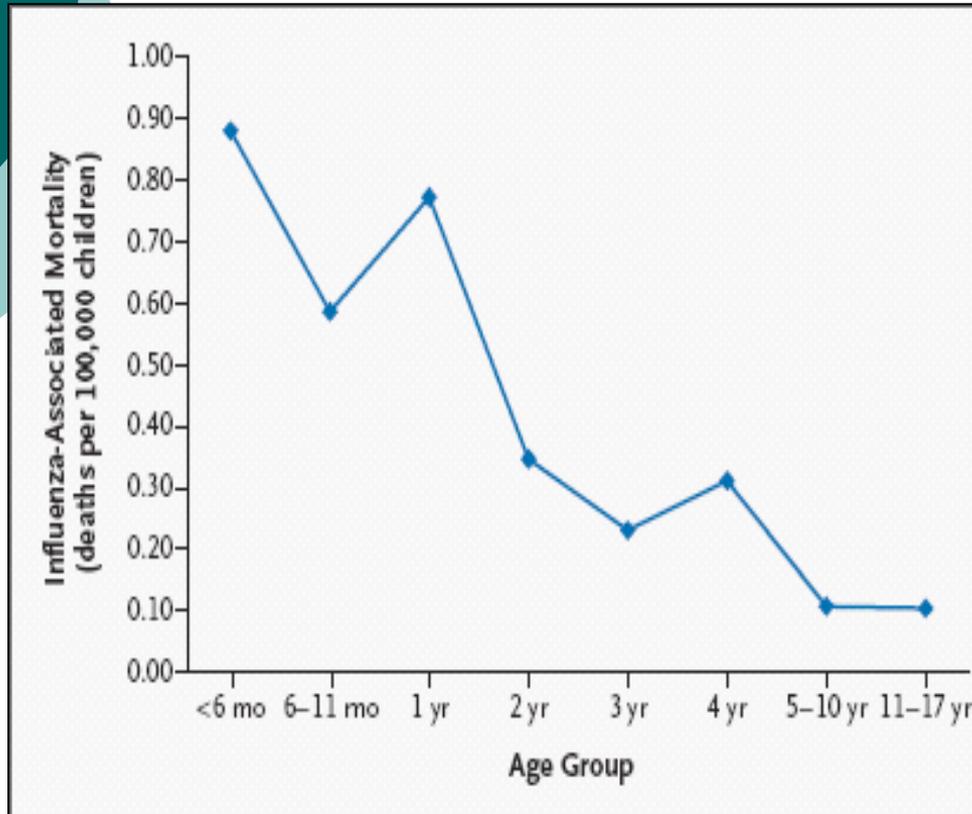
# Prévention : vaccinations

- **Antigrippale : efficacité estimée de 50 à 80%**
  - 6 mois-3 ans : 2 ½ doses la première année
  - 3 ans-9 ans : 2 doses la première année
  - > 9 ans : 1 dose dès la première année
- **Rougeole**
- **Importance de la conviction des médecins:**
  - **189 enfants hospitalisés pour fièvre**
    - 31% vaccinés si facteur de risque
    - 14% vaccinés sans facteur de risque
    - 70% vaccinés si recommandé par le médecin traitant
    - 3% seulement en l'absence de recommandation



*Poehling pediatrics 2001  
Kwong 2008 2009  
Schuler Pediatrics 2007*

# Infections bénignes?



**Figure 2.** Influenza-Associated Mortality Rates According to Age Group — United States, 2003–2004 Season.

- **Grippe responsable d'un excès d'admissions hospitalières estimé à 214/100000**  
*Albright, JID 2008*
- **Grippe et mortalité pédiatrique : hivers 2003-2004 aux Etats-Unis: 153 décès rapportés**
  - **Taux de mortalité estimé 0.21/100 000 enfants**
  - **47% d'enfant antérieurement sain**
  - **33% considérés à haut risque pour la grippe**

*Bath NEJM 2005*

# Infections bénignes?

---

- **Risque plus important de développer une infection bactérienne à pneumocoque 2 à 4 semaines après une infection virale à influenza, VRS ou métapneumovirus**  
*Ampofo Pediatrics 2008*
- **Co-infections virus-bactérie :**
  - **symptomatologie peu différente mais risque de décès plus importante que bactérie seule**  
*Techasaensiri PIDJ 2010*
- **3 mécanismes possibles de complications bactériennes secondaires:**
  - **destruction épithéliale**
  - **Induction d'une immunosuppression relative**
  - **Réponse inflammatoire à l'origine de la libération de molécules réceptrices des bactéries**

# Séquelles : virus et hyperréactivité bronchique

- **Problématique :**

- **Hypothèse hygiéniste**

- **Vie à la ferme, vie en collectivité**

*Lancet 2001  
Ball NEJM 2000*

**TABLE 3. SIGNIFICANT PREDICTORS OF ASTHMA IN 926 CHILDREN.**

VARIABLE	ADJUSTED RELATIVE RISK (95% CI)*	P VALUE
Each additional older sibling	0.8 (0.7–1.0)	0.04
Entry into day care at $\leq 6$ mo of age	0.4 (0.2–1.0)	0.04
Male sex	1.5 (1.1–2.0)	0.02
History of asthma in the mother	2.3 (1.6–3.3)	<0.001
History of asthma in the father	1.6 (1.1–2.4)	0.02

- **1<sup>er</sup> facteur déclenchant des crises = virus**

- **Virus comme initiateur de l'asthme allergique ou simple révélateur d'enfants déjà prédisposés ?**

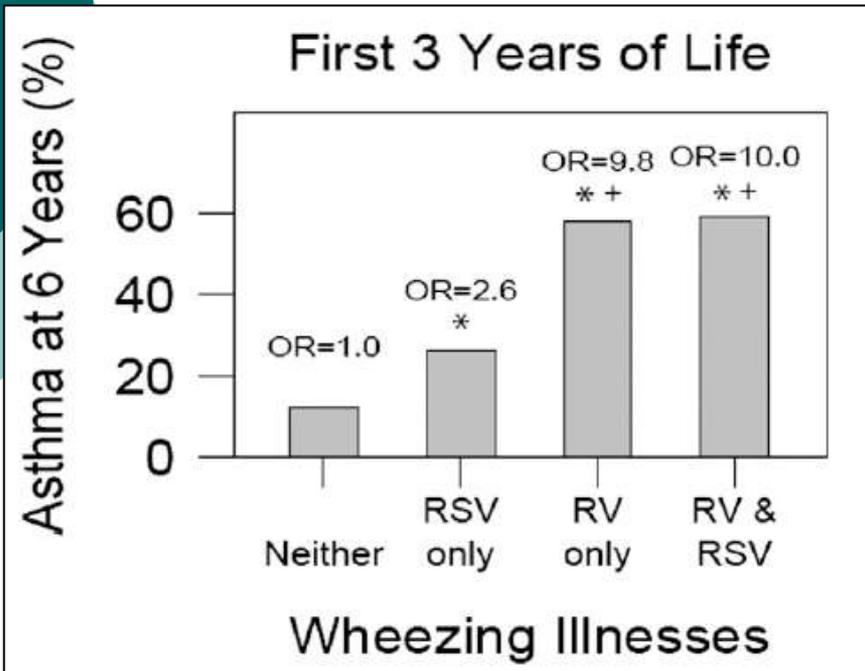
- **Naissance 4 mois avant le pic épidémique hivernal associée à une augmentation du risque de 29% de développer un asthme**

*Wu AJRCCM 2008*

- **Infection respiratoire sévère avant 5 ans associé à un risque relatif d'être asthmatique à l'âge adulte de 2.5**

*Dharmage ERJ 2009*

# Séquelles : virus et hyperréactivité bronchique



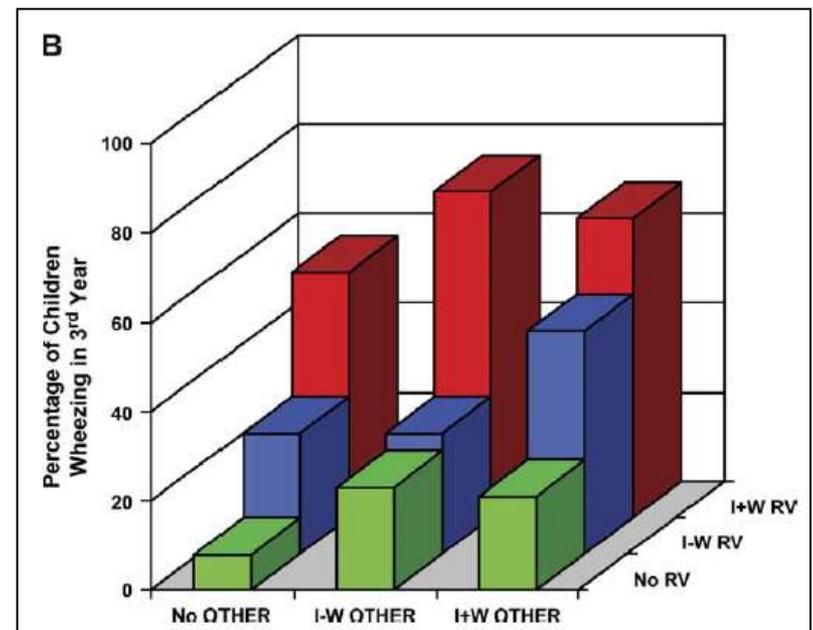
## Lemanske JACI 2005

Etude prospective monocentrique  
Cohorte de 285 enfants de 0 à 3 ans  
Risque relatif d'être asthmatique à 3 ans  
RR 6.6 si infection à Rhinovirus dans la première année

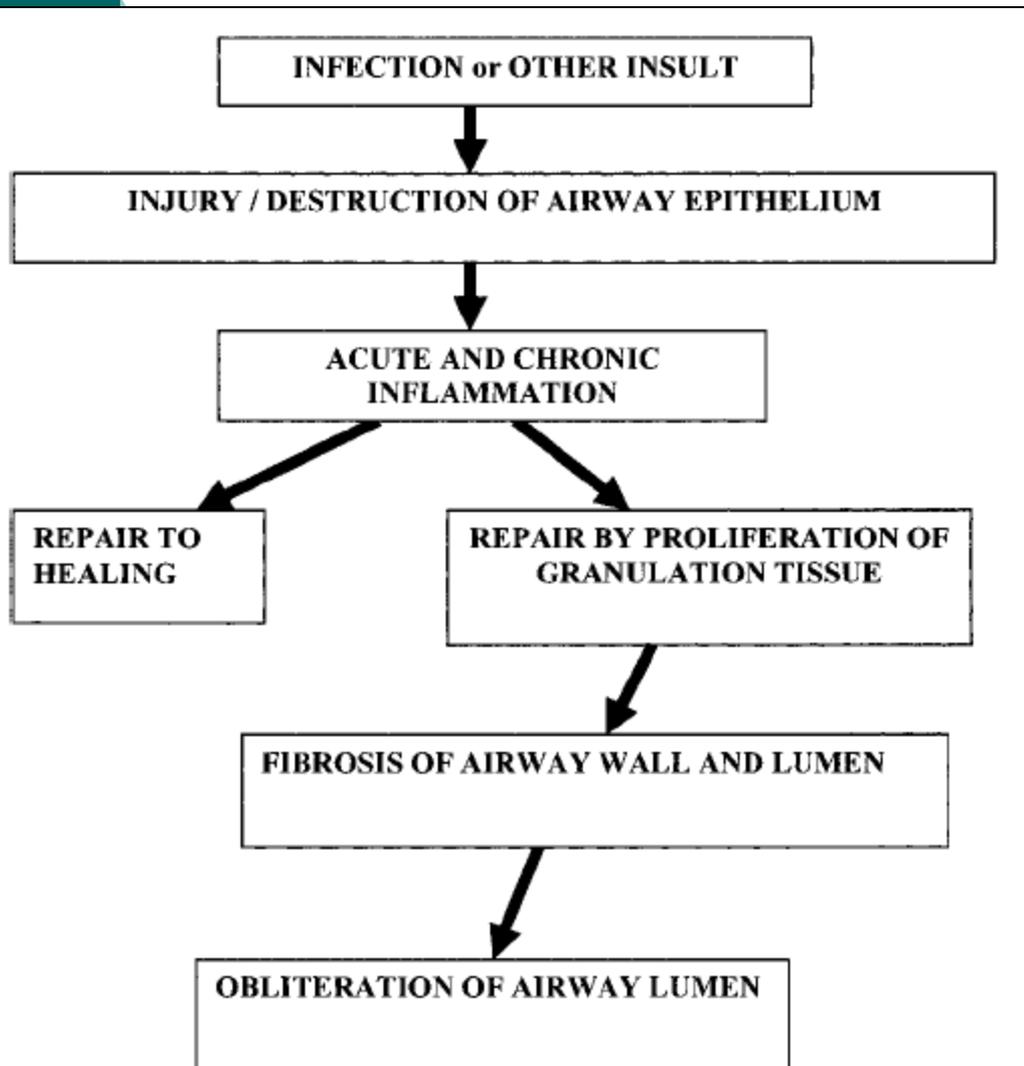
## Miller JACI 2009 hRV7 et hRV23

## Jackson AJRCCM 2008

- Etude prospective monocentrique
- Cohorte de 289 enfant suivis de 0 à 6 ans
- Risque relatif d'avoir un asthme à 6 ans chez les enfants ayant eu des sifflements viro-induits dans les 3 premières années



# Séquelles : virus et bronchiolite oblitérante



- **Obstruction chronique des petites VA**
  - Adénovirus 3, 7, 21
  - Rougeole
  - Grippe
  - VRS
  - Parainfluenzae
- **Risque corrélé à la sévérité de l'infection**

*Kurland Ped Pulm 2005  
Castro-rodriguez 2006  
Cazzato 2008*

# Séquelles : virus et bronchiolite oblitérante

**TABLE 3— Five Years of Follow-Up of Children With Adenovirus Pneumonia in Those who Developed BO Versus Those who did not Develop BO**

	Developed BO (n=18)	No BO (n=20)
Follow-up (months)	63 ± 4.1	63.5 ± 4.1
Oxygen therapy at home (%)	27.8**	0
% Recurrent pneumonia (≥3 episodes)	38.5*	5.6
# Episodes of pneumonia	3.4 ± 4.4**	0.6 ± 1.1
Persistent wheezing >3 months (%)	93.6*	66.7
Monthly wheezing exacerbations (%)	88.9**	40
Hospitalized wheezing episodes (%)	33.3*	5.6
Inhaled corticosteroid use (%)	100	94.73
Dose of inhaled corticosteroid (beclomethasone µg/day)	832 ± 160**	600 ± 250
Oral corticosteroids >3 months (%)	22.2*	0
Productive cough (%)	66.7***	5.6
Digital clubbing (%)	16.7*	0
Thoracic deformation (%)	22.2	10
Chronic atelectasis >3 months of duration, chest X-ray (%)	68.8***	5.9
Right ventricular dilatation by echo (%)	33.3	0
Pulmonary hypertension by echo (%)	25	0
Malnourished (weight/height <5 percentile) %	20*	0

- **Signes de bronchopathies chroniques pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire chronique**

*Castro-Rodriguez Ped Pulm 2006*  
*Cazzato, Ped Pulm 2008*

HRCT findings	
Mosaic perfusion	11/11 (100%)
Expiratory air trapping	11/11 (100%)
Bronchial wall thickening	10/11 (91%)
Bronchiectasis	4/11 (36%)
Atelectasis	3/11 (27%)

Baseline		
FVC (% pred)	67 (52–82)	<0.001
FEV1 (% pred)	57 (43–75)	<0.001
FEV1/FVC ratio	70 (58–84)	<0.001
FEF25–75 (% pred)	36 (24–54)	<0.001
Post-bronchodilator		
FVC (% pred)	69 (52–86)	<0.001
FEV1 (% pred)	62 (46–82)	<0.001
FEV1/FVC ratio	74 (62–86)	<0.001
FEF25–75 (% pred)	42 (29–63)	<0.001