

LES INFECTIONS NOSOCOMIALES VIRALES : aspects cliniques et épidémiologiques

Bruno POZZETTO

**Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène
Faculté de Médecine Jacques Lisfranc
Université de Saint-Etienne, France**

Différences entre IN virales et IN bactériennes et fongiques

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

Données générales (1)

■ Fréquence

- estimée à environ 5% de l'ensemble des infections nosocomiales
- en fait très variable et considérablement sous-estimée

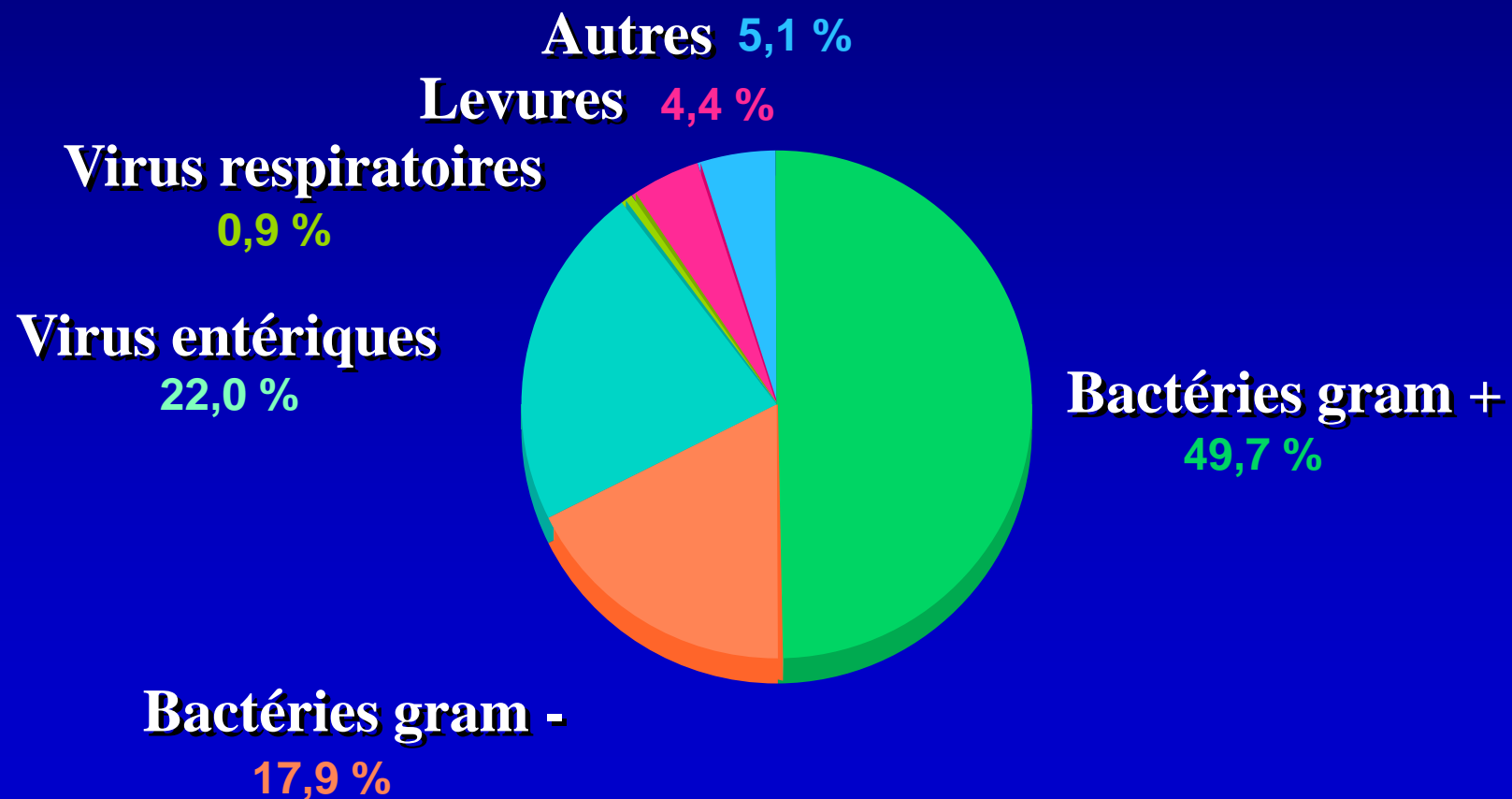
■ Populations à risque

- services de pédiatrie
- services de gériatrie
- services de pathologies chroniques
- immunodéprimés, polytransfusés, transplantés, hémodialysés, hémophiles ...
- personnels soignants

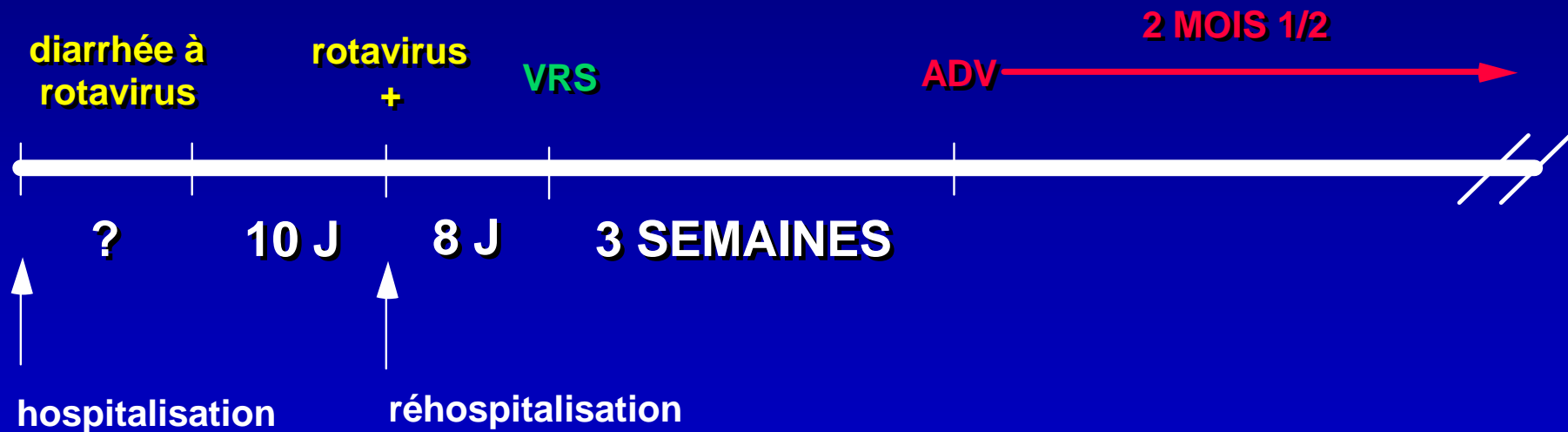
Agents responsables d'infections nosocomiales

The Hospital for Sick Children, Toronto

1984-1987



Fillette de 6 mois
Syndrome de Schwachman
(insuffisance pancréatique et médullaire
+ dysostose métaphysaire)



Données générales (2)

- Les virus sont :
 - des parasites intracellulaires obligatoires (ce ne sont pas des "êtres vivants")
 - constitués d'un acide nucléique (ADN ou ARN) et d'une capsidie protéique
 - insensibles aux antibiotiques
- Certains virus sont pourvus d'une **enveloppe** (en général de nature phospholipidique, donc sensible aux solvants des graisses et à la plupart des antiseptiques et désinfectants).

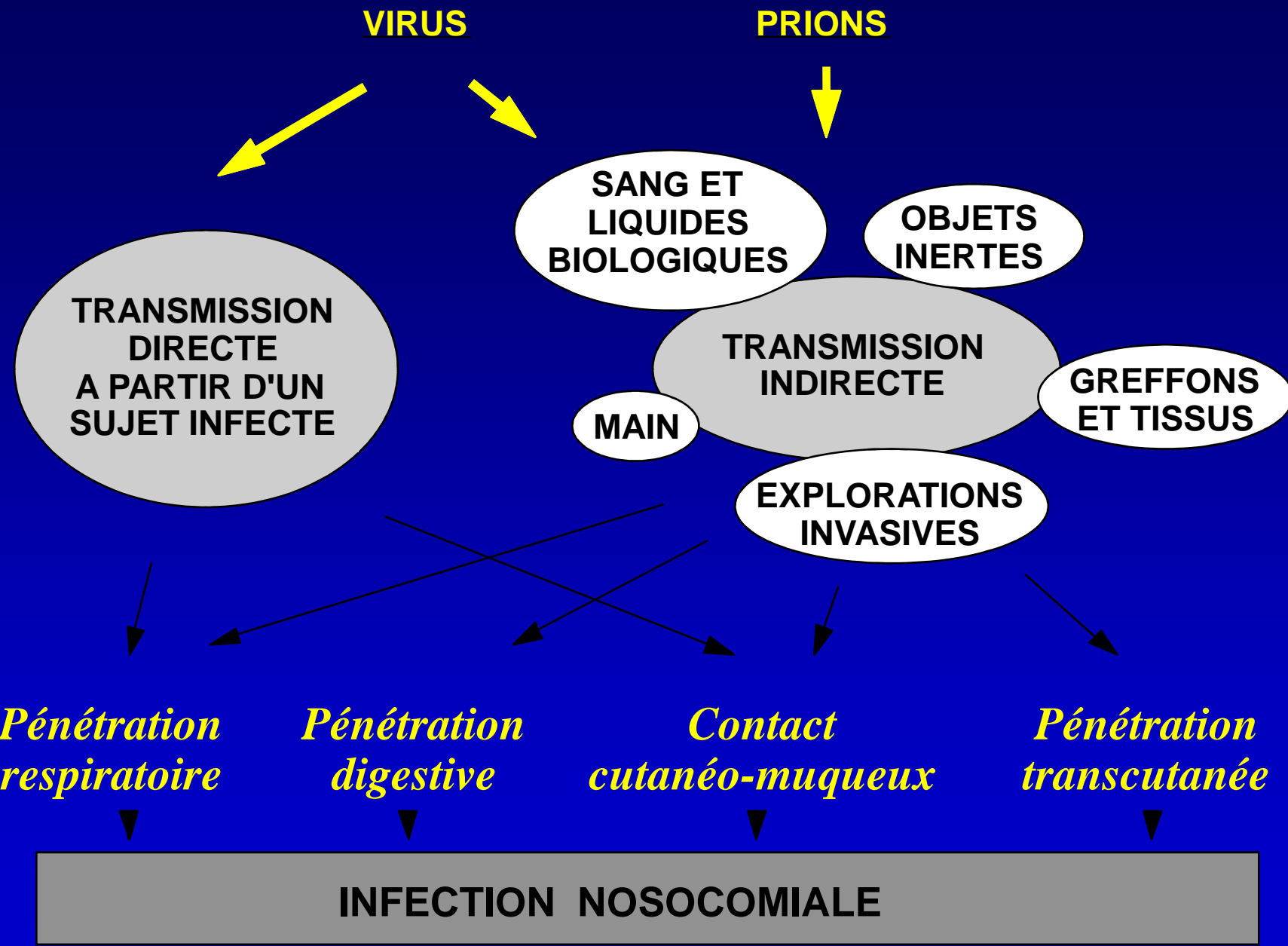
Distinction entre infection nosocomiale et infection iatrogène (ou associée aux soins)

		INFECTION NOSOCOMIALE	
		OUI	NON
INFECTION IATROGENE	OUI	dialyse péritonéale endoscopie avec biopsie	glucosemètre utilisé à domicile
	NON	accident d'exposition au sang chez un soignant	toxicomanie IV tatouage

	VIRUS ENVELOPPES	VIRUS NUS
Principaux représentants	<p><i>Herpesviridae</i> (HSV, VZV, CMV, EBV) Virus pneumotropes (grippe, RSV, virus parainfluenza, ...) Rougeole, oreillons, rubéole Virus de l'hépatite B Virus de l'hépatite C <i>Retroviridae</i> (HIV, HTLV) Virus des fièvres hémorragiques</p>	<p><i>Picornaviridae</i> (entérovirus, rhinovirus, virus de l'hépatite A) Polyomavirus Papillomavirus Adénovirus Rotavirus, calicivirus, astrovirus</p>
Sensibilité aux antiseptiques et aux désinfectants	<p>Iodés –Chlorés Aldéhydes Dérivés alcooliques Acide péracétique Ammoniums quaternaires Chlorhexidine</p>	<p>Iodés –Chlorés Aldéhydes Dérivés alcooliques (non sauf rotavirus) Acide péracétique</p>
Mode de transmission	<p>Contacts directs</p>	<p>Contacts directs Contacts indirects</p>

Durée d'incubation des INV

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



Principaux virus responsables d'infections nosocomiales

Précautions standard	Isolement aéroporté	Isolement contact	Isolement Gouttelettes
Virus de l'hépatite B Virus de l'hépatite C Virus de l'immunoefficacité humaine HTLV Virus herpès simplex (sauf néonatal ou disséminé) Cytomégalovirus Virus d'Epstein-Barr Virus de l'hépatite A (sauf enfant ou incontinent) Poliovirus Hantavirus Virus de la dengue	Virus varicelle-zona Virus de la rougeole	Entérovirus non polio Rotavirus Calicivirus Astrovirus Virus de l'hépatite A (enfant ou incontinent) Virus des fièvres hémorragiques virales Virus herpès simplex (infection néonatale ou disséminée)	Virus des oreillons Parvovirus B19 Virus de la grippe Rhinovirus Virus parainfluenza Virus de la rubéole <i>Paramyxoviridae</i>
		Adénovirus Virus respiratoire syncytial	

Actualité des infections nosocomiales virales

- INV respiratoires : SARS, grippe
- INV gastro-intestinales : norovirus, rotavirus
- INV systémiques
 - virus de l'hépatite C
 - virus transmis par les greffes
 - agent de la forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et transfusions de produits sanguins labiles

Infections
nosocomiales virales
respiratoires

- Très nombreux virus en cause
 - virus varicelle-zona
 - virus grippaux
 - virus respiratoire syncytial (RSV)
 - virus parainfluenza
 - metapneumovirus
 - adénovirus
 - rhinovirus
 - entérovirus
 - coronavirus ...
- Modalités diagnostiques
 - sécrétions rhino-pharyngées : détection rapide d'antigènes viraux par immunofluorescence ou par ELISA (« doctor tests »), amplification génique (PCR)
 - sérologies à titre épidémiologique (fixation du complément, inhibition de l'hémagglutination, ELISA ...)

ADENOVIRUS

- **Virus nu très résistant dans le milieu extérieur**
- **Pathologie**
 - **infections respiratoires hautes et basses**
 - **kérato-conjonctivites**
- **Modes de transmission**
 - **voie aérienne directe**
 - **portage manuel**
 - **instruments (lentilles d'ophtalmologie)**

ADENOVIRUS

	Cas index	Nombre de cas	Symptômes
Larsen, 1986, JID (ADV 21) Salt Lake City	Femme de 53 ans Pneumopathie hospitalisée en réanimation	27 soignants 16 soignants	Pharyngite Conjonctivite
Brummitt, 1988, JID (ADV 3) Minneapolis	Femme de 34 ans immunodéprimée Pneumopathie hospitalisée en réanimation	38 soignants	Infection aiguë des voies aériennes supérieures
McMinn, 1991, JID (ADV 8) Alice Springs (Australie)	?	11 soignants	Kérato- conjonctivite

SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE (1)

- Epidémie de syndromes respiratoires graves à Hanoi notifiée à l'OMS le 26/02/03
- Au 5 juillet, 8098 cas déclarés dans 28 pays (principalement Chine, Vietnam, Singapour, Canada), dont 774 morts
- Définition des cas :
 - fièvre > 38°C
 - signes respiratoires (toux, gêne respiratoire, dyspnée)
 - séjour en zone d'endémie ou contact proche avec un cas
- **21% de soignants concernés** (n = 1707)

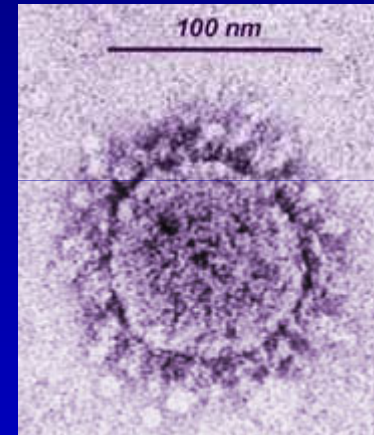
SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE (2)

- Foyer initial probable : région de Guangdong (Chine) en novembre 2002 (305 cas rapportés dont 5 morts) où une épidémie à *Chlamydia* avait été suspectée



SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE (3)

- Agent étiologique : SARS-Coronavirus (SARS-CoV)
- Famille des *Coronaviridae*
 - virus enveloppé
 - ARN simple brin
- Mode de transmission
 - gouttelettes
 - contact direct et indirect avec sécrétions respiratoires
 - autres modes (eaux usées, aérosols)
- Incubation moyenne de 10 jours (extrêmes : 2-16)



SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE (4)

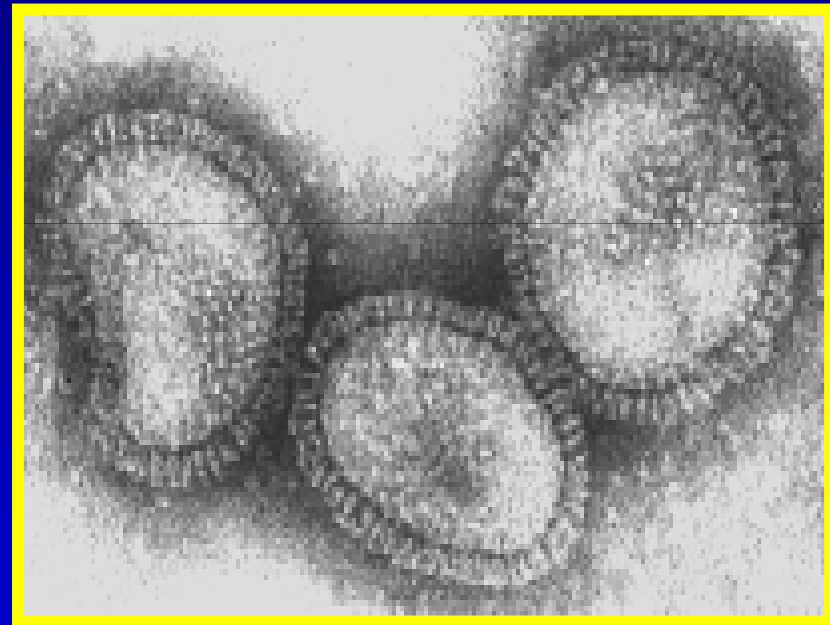
- Caractère nosocomial évident :
 - dans l'épidémie de Guangdong de novembre 2002, au moins 105 soignants sur 305 cas rapportés
 - cas vietnamiens :
 - hospitalisation du cas index le 26 février 2003
 - le 5 mars, 7 soignants lui ayant prodigué des soins atteints
 - tous les cas vietnamiens sauf 1 (le fils d'un soignant) ont été en contact avec l'hôpital où se trouvait le cas index
 - Hong Kong
 - 12 mars 2003 : 20 soignants contaminés au Prince of Wales Hospital
 - cas index : patient hospitalisé ayant probablement contacté la maladie à l'hotel Metropole de Kowloon, Hong Kong, à partir d'un voyageur provenant de Chine continentale (qui a également contaminé 3 voyageurs de Singapour et 2 du Canada)

SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE (5)

- Importance +++ des règles d'hygiène
- Etude cas-témoin de Seto (Lancet, 2003, 361, 1519)
 - 31 cas infectés et 241 témoins non infectés
 - absence de port de masque (N95®) : risque x 12 (IC95%, 3-60)
 - absence de lavage des mains : risque x 5 (IC95%, 1-19)
 - absence de port de gants : risque x 2 (IC95%, 0,7-9)
- Néanmoins, certains gestes à risque (intubation, aspiration endo-trachéale) sont insuffisamment couverts par les précautions d'isolement ci-dessus (3 agents contaminés lors d'intubations malgré ces précautions à Toronto, Canada)

INFLUENZAVIRUS

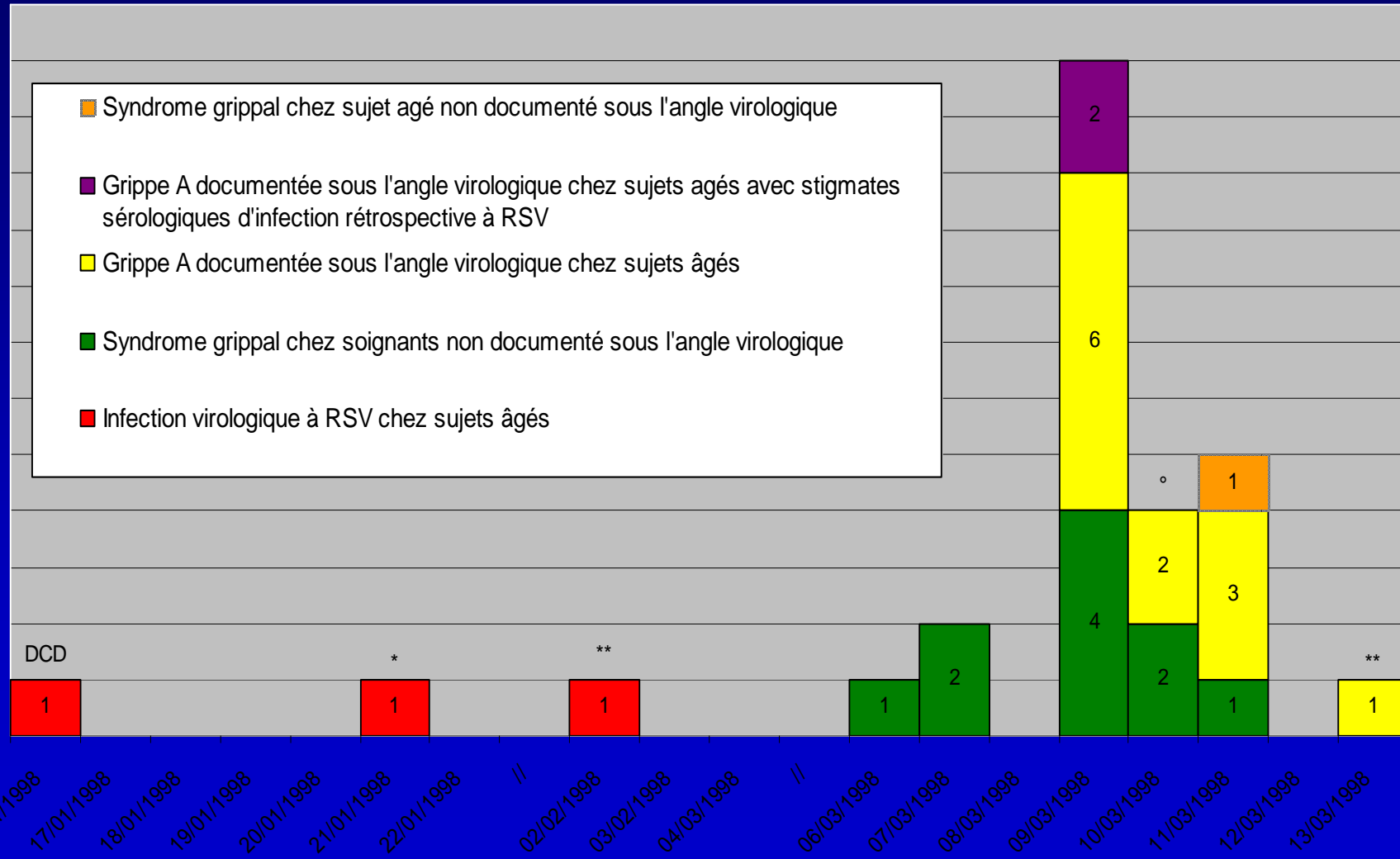
- Famille :
Orthomyxoviridae
- ARN segmenté
négatif
(7-8 fragments)
- Enveloppe
- Trois types : A, B, C
- Taille : 100 nm



Vaccination grippale

- vaccination conseillée en France à partir de 65 ans, chez les sujets fragiles et dans les collectivités
- vaccination du personnel de santé
 - très insuffisante
 - rôle majeur pour réduire la mortalité des sujets âgés (Potter, 1997, JID ; Carman, 2000, Lancet)
- efficacité de l'ordre de 70%
- nouveaux vaccins à venir à virus atténués
 - administration par voie nasale
 - efficacité voisine de celle des vaccins inactivés

Cas groupés nosocomiaux d'infection à RSV et de grippe A dans un service de long séjour (CHU de Saint-Etienne)

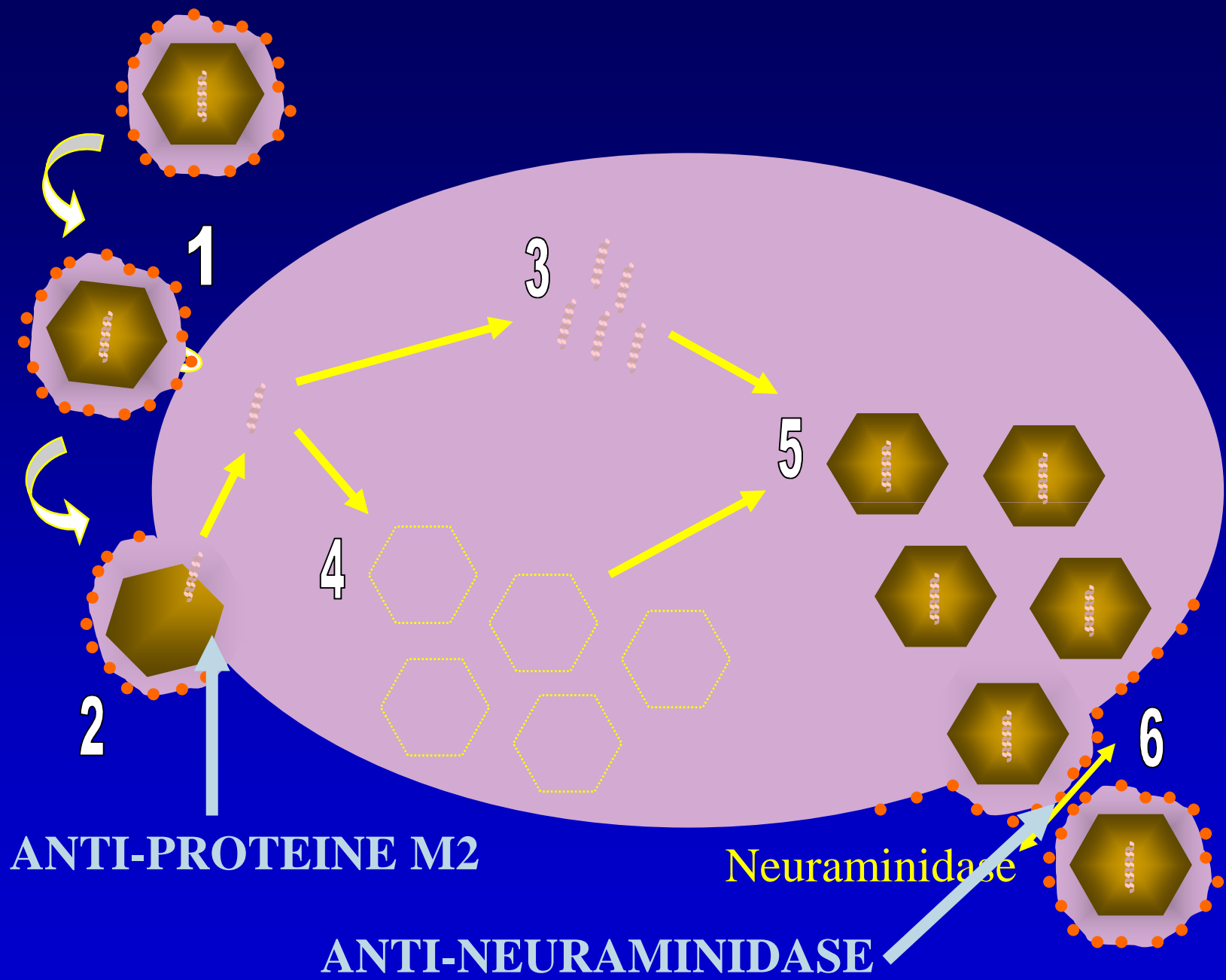


Evaluation de la vaccination des personnels dans deux hôpitaux français (Hôpital E. Herriot de Lyon & CHU de Saint-Etienne)

- 2004 : 7973 questionnaires distribués : 2763 réponses
- Taux de couverture vaccinale : 26.9 %
 - personnel infirmier : 21,0 %
 - personnel médical : 57,7 %
 - autres personnels : 29,1 %
- Raisons pour se faire vacciner :
 - protection personnelle : 24,5 %
 - protection des patients : 17,5 %
- Raisons pour refuser la vaccination :
 - vaccination non obligatoire : 33,2%
 - peur des effets indésirables : 17,0%
- 41 % des répondeurs pensent que la grippe n'est pas une infection nosocomiale

Evaluation de la vaccination des personnels dans deux hôpitaux français (Hôpital E. Herriot de Lyon & CHU de Saint-Etienne)

- Facteurs significativement associés au fait d'être vacciné :
 - sexe masculin : **OR = 1,6** ; IC 95% : 1,2 - 2,0
 - personnel médical : **OR = 2,9** ; IC 95% : 2,1 - 4,1
 - âge > 28 ans :
 - 29-37 ans : **OR = 1,4** ; IC 95% : 1,0 - 1,8
 - 38-46 ans : **OR = 1,5** ; IC 95% : 1,1 - 2,0
 - 47-64 ans : **OR = 2,1** ; IC 95% : 1,6 - 2,7
 - savoir que la grippe peut être une IN : **OR = 1,5** ; IC 95% : 1,2 - 1,9



Inhibiteurs de neuraminidase

Oseltamivir (TAMIFLU)

Administration orale

Comprimés et suspension
buvable

Diffusion systémique

Traitement curatif chez l'adulte

Enfants > 1 an : oui

Prévention chez l'adulte : oui

Effets indésirables : troubles
gastro-intestinaux mineurs et
transitoires ; effets
neurologiques ?

Zanamivir (RELENZA)

Poudre pour inhalation

Diskalher (aérosol)

Concentration dans l'oro-pharynx

Traitement curatif chez l'adulte

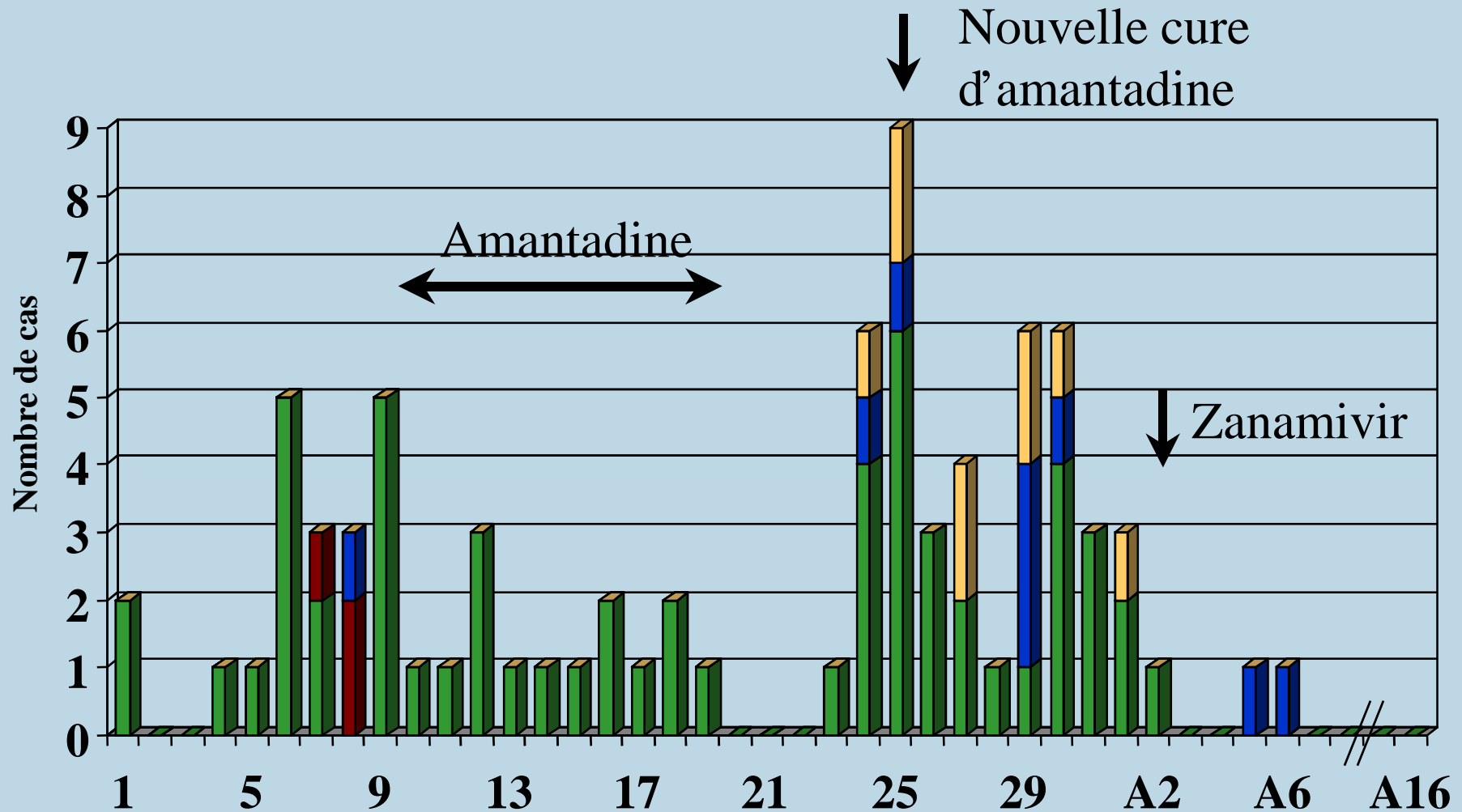
Enfants : non

Prévention chez l'adulte : non

Effets indésirables : rares
bronchospasmes

**Ces médicaments sont actifs
sur les souches de grippe aviaire
en traitement préventif et curatif.**

- **Lee et al.** (Infect Control Hosp Epidemiol, 2000)
 - malgré la vaccination grippale, épidémie de grippe A dans un long séjour de l'Ontario non contrôlée par amantadine (dont 12 pneumonies et 2 décès)
 - 92% des 140 résidents sont traités par Zanamivir en inhalation ; arrêt de l'épidémie en 15 jours avec seulement 2 infections respiratoires non confirmées comme grippe
 - quelques difficultés avec les inhalations, surtout chez les patients très dépendants



■ Cas sans prélèvement

■ Souche sensible à l'amantadine

■ Prélèvement négatif

■ Souche résistante à l'amantadine

- **Peters et al.** (J Am Geriatr Soc, 2001)
 - 548 sujets âgés dans 31 résidences de personnes âgées aux USA et en Europe ; couverture vaccinale > 80%
 - prophylaxie randomisée versus placebo en double aveugle par oseltamivir (75 mg/j) x 6 semaines
 - placebo : 12/272 (4,4%) ; oseltamivir : 1/276 (0,4%) ; $p = 0,002$; parmi les 13 gripes, 1 non vacciné (placebo)
 - bonne tolérance ; réponse anticorps maintenue
- **Parker et al.** (Can Commun Dis Rep, 2001)
 - contrôle d'une épidémie de grippe B par oseltamivir dans un long séjour de Vancouver

Mesures de contrôle non spécifiques en cas d'épidémie de grippe

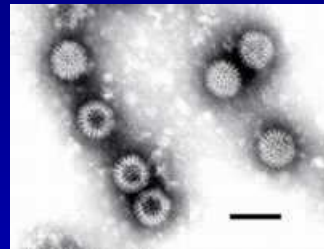
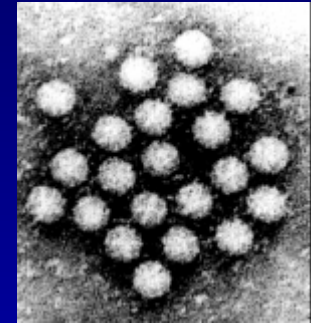
- PATIENTS**
- Diagnostic clinique et virologique rapide de virose respiratoire
 - Isolement des patients grippés en chambre (ou regroupement des cas)
 - Eviter les contacts avec les patients non malades (repas, activités communes)
 - Eviter les nouvelles admissions et retarder les départs vers d'autres unités
 - Port de masque si transfert des malades dans d'autres unités
 - Proposer la vaccination grippale aux patients non vaccinés
- PERSONNEL**
- Eviter la dispersion du personnel dans des unités différentes
 - Arrêt de travail en cas de symptômes ressemblant à une grippe
 - Renforcement des mesures de lavage des mains et des précautions standard
 - Port d'un masque dans la chambre des patients infectés
- VISITEURS**
- Informer à propos de l'épidémie
 - Expliquer les mesures d'isolement
 - Réduire les visites
-

Infections
nosocomiales virales
gastro-intestinales

Principaux virus responsables

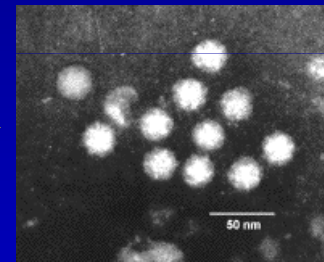
- **Calicivirus**

- Norovirus (dont virus de Norwalk) →
- Sapovirus →

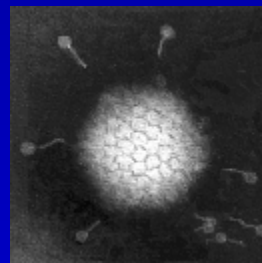


- **Rotavirus**

- **Astrovirus** →



- **Adenovirus**



- **Coronavirus**

- ...

NB : les Enterovirus, malgré leur nom, sont rarement à l'origine de gastro-entérites

Gastro-entérites virales nosocomiales

- Origine virale longtemps méconnue
- Modes de transmission :
 - fécal-oral (selles, vomissures)
 - alimentaire (aliments contaminés par des eaux souillées)
 - manuporté +++ (soignants, personnels de restauration, familles ...)
 - respiratoire pour certains virus ?
- Diagnostic difficile
 - microscopie électronique peu pratiquée en France
 - tests antigéniques rapides pour rotavirus et adenovirus
 - PCR pour les autres (disponible dans quelques laboratoires)

EPIDEMIOLOGIE DES ROTAVIRUS EN PEDIATRIE

- **Cible : enfants de moins 2 ans**
- **Très forte recrudescence hivernale**
- **Facteurs favorisant le caractère nosocomial des infection à rotavirus**
 - **très grande résistance du virus dans le milieu extérieur (peut rester infectieux plusieurs mois à température ambiante)**
 - **fréquence des portages asymptomatiques**
 - **portage parfois prolongé (jusqu'à 6 semaines)**
 - **portage fécal et surtout manuel chez le personnel soignant (mains contaminées chez 79 % des sujets testés dans l'étude de Samadi et al., BMJ, 1983, 286, 188)**

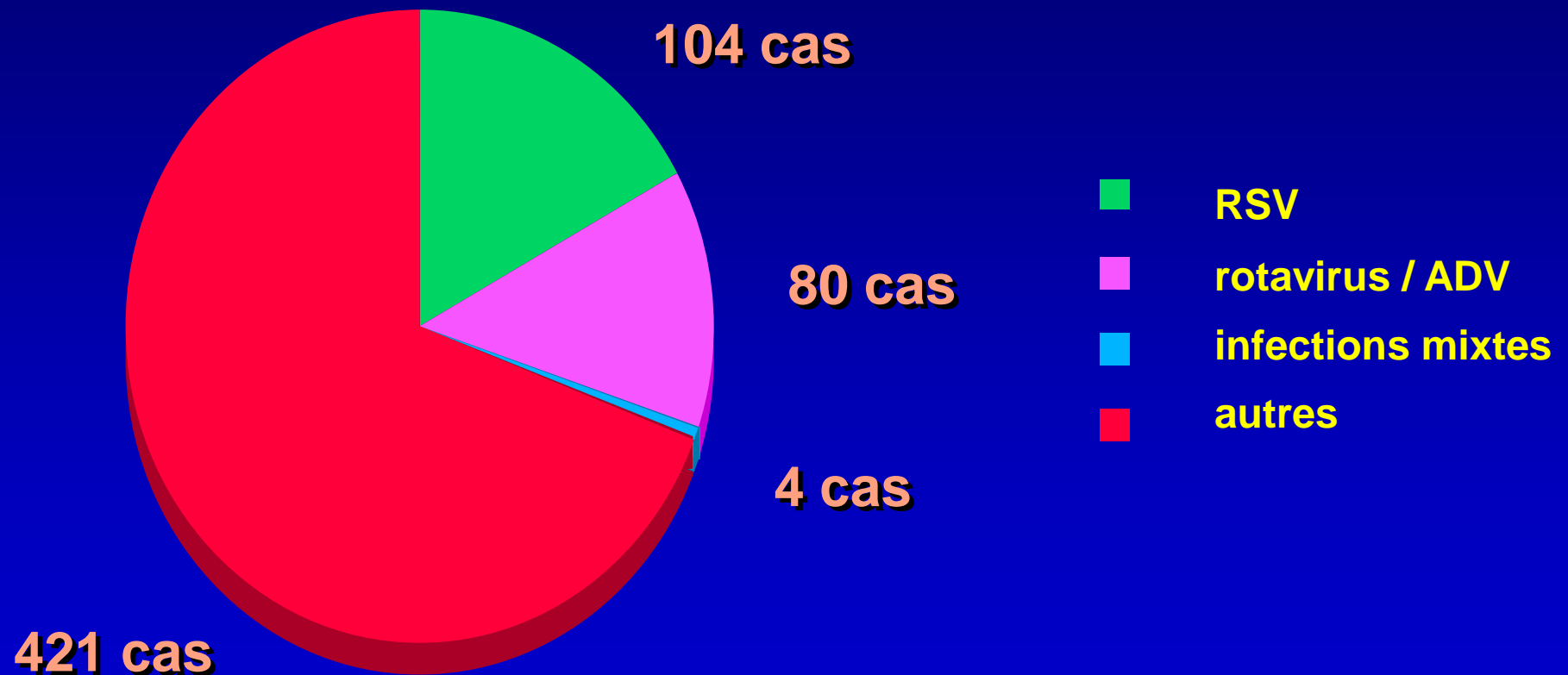
EPIDEMIOLOGIE DES ROTAVIRUS EN PEDIATRIE

**Incidence des infections nosocomiales à rotavirus en
pédiatrie dans 10 hôpitaux de l'Ouest de la France en
1992-93 et 1993-94
(C CLIN Ouest, BEH, 1995, 7, 28-29)**

• Nombre d'entrées	5783
• Age (extrêmes)	1 mois - 4 ans
• Durée moyenne de séjour (jours)	3,5
• % diarrhées à l'entrée	17,3
• % rotavirus à l'entrée	10,8
• % diarrhées à rotavirus à l'entrée	62
• % infections nosocomiales à rotavirus	3,9
• % infections nosocomiales à rotavirus sur bronchiolites	8,8

INFECTIONS COMMUNAUTAIRES

609 enfants inclus



INFECTIONS NOSOCOMIALES A ROTAVIRUS AU COURS DES INFECTIONS COMMUNAUTAIRES A RSV

(n = 104)

I. N. PROUVEES

en cours d'hospitalisation	11
après enquête téléphonique	3
ayant nécessité une réhospitalisation	3

total = 17 (16,3%)

I.N. SUSPECTEE PAR TELEPHONE (non testée) 6

CAS DOUTEUX (symptomatologie compatible,
recherche négative dans un autre laboratoire) 1

CAS NON RAPPELES TELEPHONIQUEMENT 12

INFECTIONS NOSOCOMIALES A RSV AU COURS DES GASTRO-ENTERITES COMMUNAUTAIRES VIRALES (2)

(n = 80)

I. N. PROUVEES

en cours d'hospitalisation	1
après enquête téléphonique	3
ayant nécessité une réhospitalisation	1

total = 5 (6,3%)

I.N. SUSPECTEE PAR TELEPHONE (non testée) 4

CAS DOUTEUX (symptomatologie compatible,
recherche négative au laboratoire) 2

CAS NON RAPPELES TELEPHONIQUEMENT 6

ROTAVIRUS CHEZ L'ENFANT

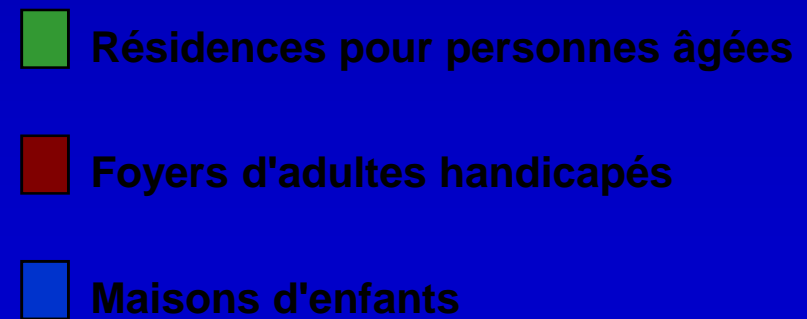
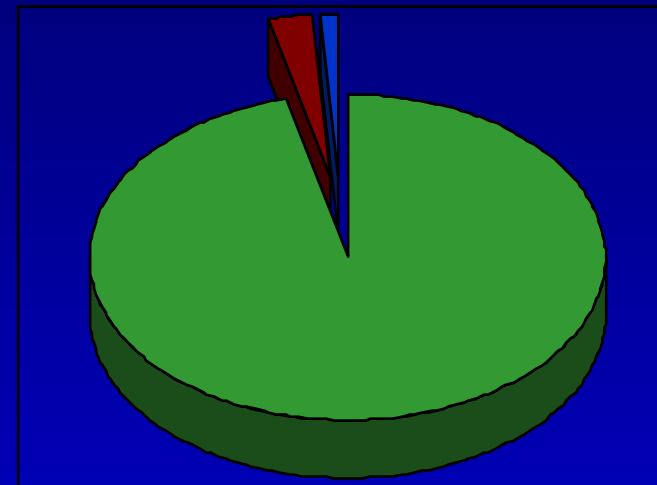
- Rôle protecteur de l'allaitement maternel
- Diagnostic des porteurs à l'entrée (mais les tests de laboratoire peuvent être faussement négatifs en cas de charge virale faible)
- Lavage des mains (+++)
- Port de gants
- Utilisation de blouses ou de matériels de soin à patient unique
- Désinfection avec agents efficaces (alcools, chlorés, iodés, aldéhydes)
- Isolement ?
- Nouveaux vaccins en cours d'évaluation

Nouveaux vaccins anti-rotavirus

Dénomination	Développeur	Composition	Statut
LLR	Lanzhou Institute of Biological Products (Chine)	Vaccin monovalent à base de souche d'agneau de type G10P	Commercialisé en Chine
RotaTeq®	Merck-Sanofi	Réassortant entre 5 souches humaines (G1, G2, G3, G4, P1) et 1 souche bovine (WC3)	En voie de commercialisation
RotaRix®	Glaxo-Smith-Kline	Souche humaine monovalente de type G1P	Commercialisé dans quelques pays ; en voie de commercialisation en Europe et aux USA
UK-reassortant	National Institute of Health (USA)	Réassortant entre 4 souches humaines (G1, G2, G3, G4) et 1 souche bovine (UK)	Phase II
RV3	Université de Melbourne (Australie)	Souche de nouveau-né G3P	Phase II

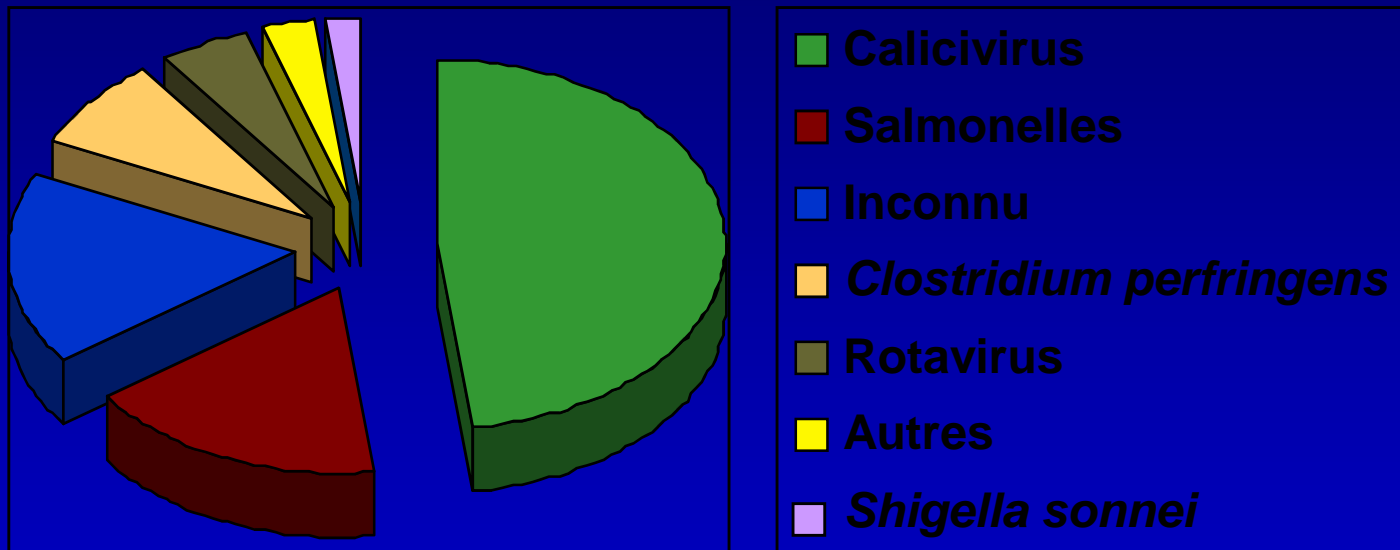
Prévalence des gastro-entérites nosocomiales en gériatrie

TRES ELEVEE :
Répartition des lieux de survenue de 282 épidémies de gastroentérites en Angleterre et au Pays de Galles entre 1992 et 1994



d'après Ryan et al., 1997, J Infect

Agents étiologiques des gastro-entérites en gériatrie



**Répartition des agents infectieux impliqués
dans 282 épidémies de gastroentérites en
Angleterre et au Pays de Galles entre 1992 et 1994**

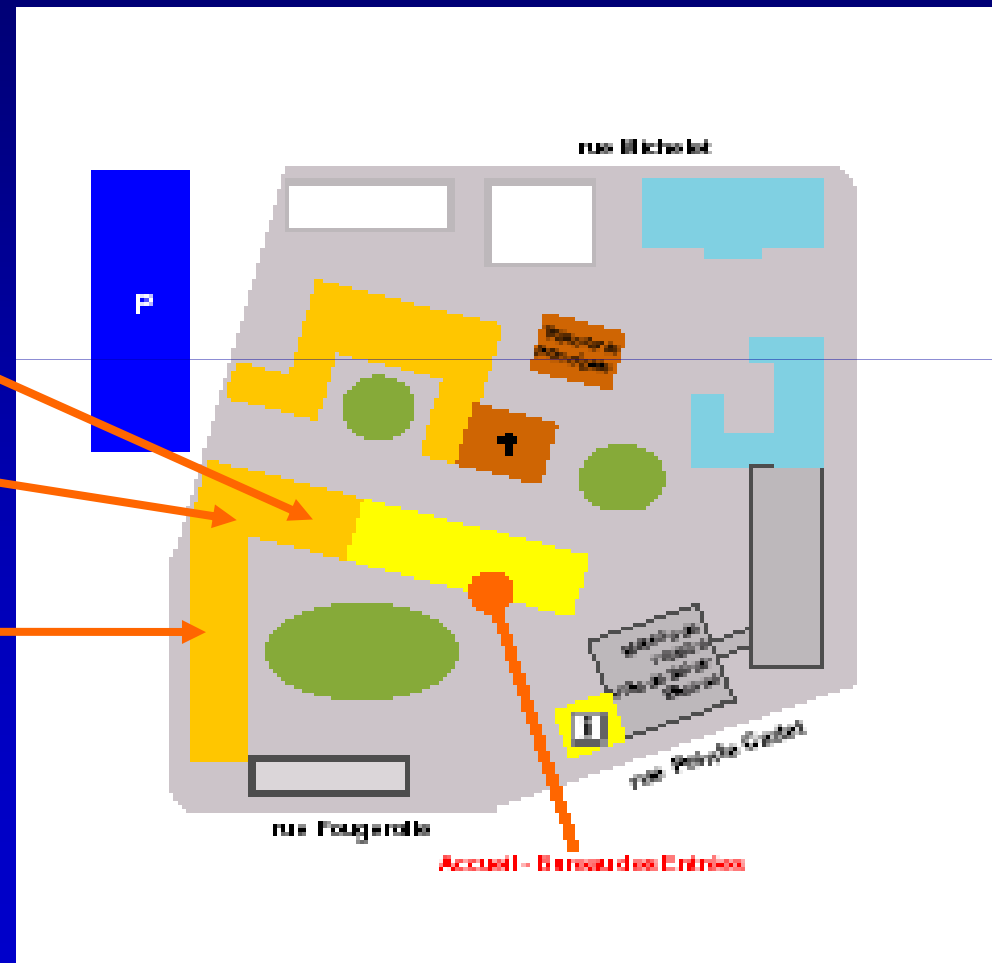
d'après Ryan et al., 1997, J Infect

EPIDEMIOLOGIE EN GERIATRIE

- Survenue habituelle en hiver
- Tous les types d'institutions sont touchés (long séjour, réhabilitation, psychogériatrie, court séjour)
- Taux d'attaque en général élevé (50% et plus)
- Personnel soignant souvent touché dans les mêmes proportions que les sujets âgés
- Durée moyenne de l'épidémie : 3-8 semaines
- Possibilité d'épidémies successives

Epidémie stéphanoise novembre 2002 : sujets, matériels et méthodes (1)

- 5 services impliqués : 150 lits
 - 2 court/moyen séjour (60 lits)
 - 1 moyen séjour/rééducation (30 lits)
 - 2 court séjour (60 lits)



Plan de l'hôpital de la Charité

Epidémie stéphanoise novembre 2002 : sujets, matériels et méthodes (2)

- Patients impliqués dans les 5 unités touchées par l'épidémie :
 - n = 182
 - âge moyen : 86,7 ans
 - extrêmes : 70-105 ans
 - sexe ratio F/H : 80,8 %
- Soignants : médecins/internes, cadres et infirmier(es), aides-soignantes, ASH, autres
 - n = 157 (154 ont répondu au questionnaire)
 - âge moyen : 39,3 ans
 - extrêmes : 20-62 ans
 - sexe ratio F/H : 90,3 %

Epidémie stéphanoise novembre 2002 : sujets, matériels et méthodes (3)

- Fiche standardisée renseignée pour tous les patients (182) et par la plupart des soignants (154)
- Données recueillies :
 - signes cliniques (date de début et durée) :
 - troubles digestifs
 - douleurs abdominales
 - anorexie
 - diarrhées
 - vomissements
 - nausées

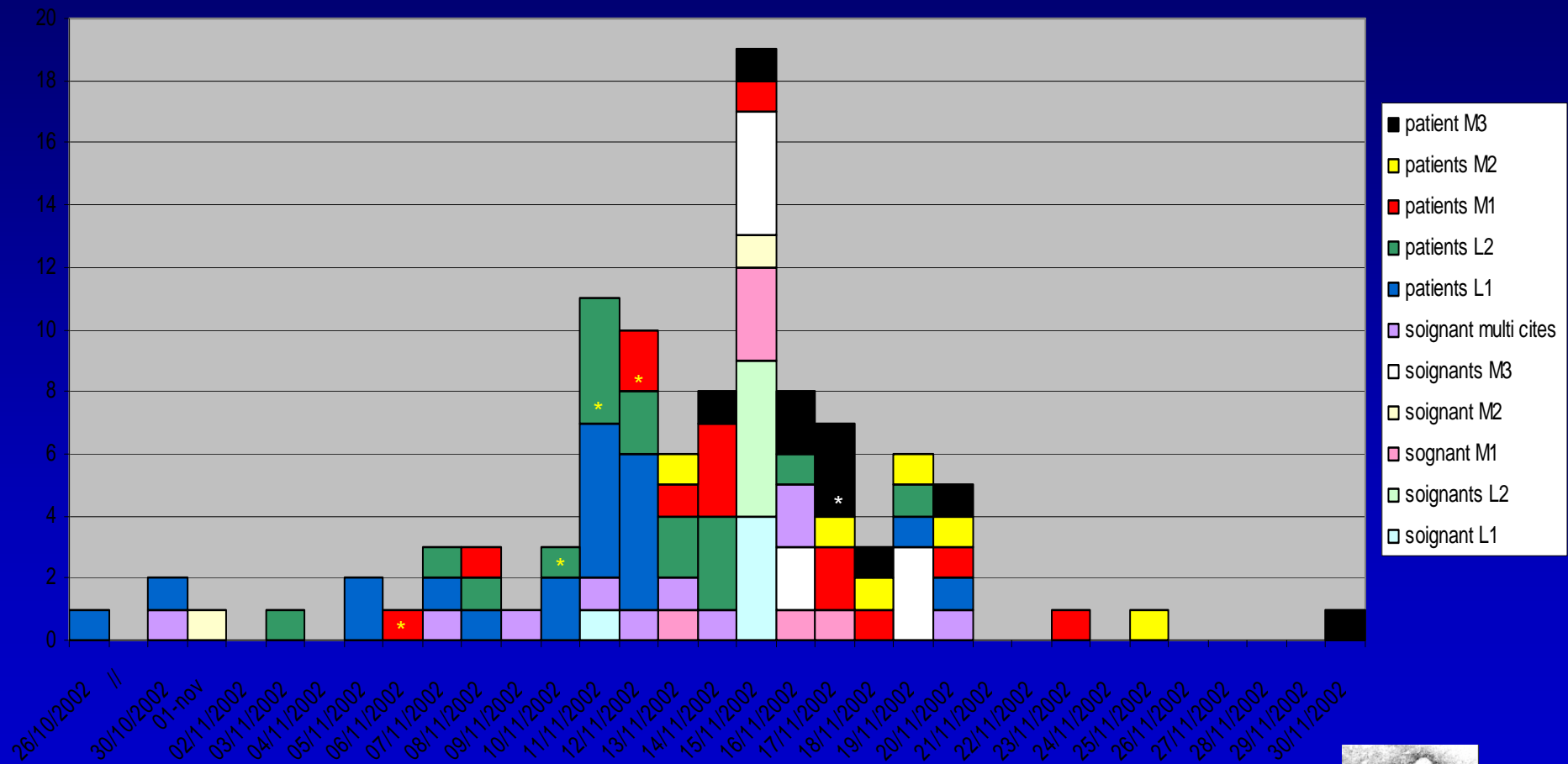
- température
- douleurs diffuses
 - myalgies
 - arthralgies
 - céphalées
- frissons
- asthénie
- examens
 - coproculture
 - isolement de virus
 - détection d'antigènes
 - PCR calicivirus

- traitements
 - anti-diarrhéiques
 - anti-émétiques
 - anti-pyrétiques
 - antalgiques
 - anti-spasmodiques
 - perfusions
 - antibiotiques
- pour les soignants :
 - arrêt de travail
 - contamination d'un proche

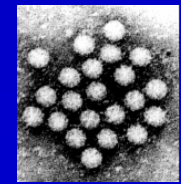
Epidémie stéphanoise novembre 2002 : répartition des cas (1)

- **Personnes âgées : 70 / 182 (taux d'attaque : 38,5 %)**
- **Soignants : 40 / 154 (taux d'attaque : 26,0 %)**
 - **médecins/internes : 5 / 16 (taux d'attaque : 31,3 %)**
 - **cadres et infirmier(e)s : 11 / 42 (taux d'attaque : 26,2 %)**
 - **aides soignantes : 19 / 52 (taux d'attaque : 36,5 %)**
 - **ASH : 4 / 24 (taux d'attaque : 16,7 %)**
 - **autres (secrétaires, kinés, assistantes sociales ...) : 1 / 20 (taux d'attaque : 5,0 %)**

Epidémie stéphanoise novembre 2002 : courbe temporelle



* : mise en évidence d'un *Norovirus* par PCR



Epidémie stéphanoise novembre 2002 : arrêts de travail et contamination de proches chez les soignants

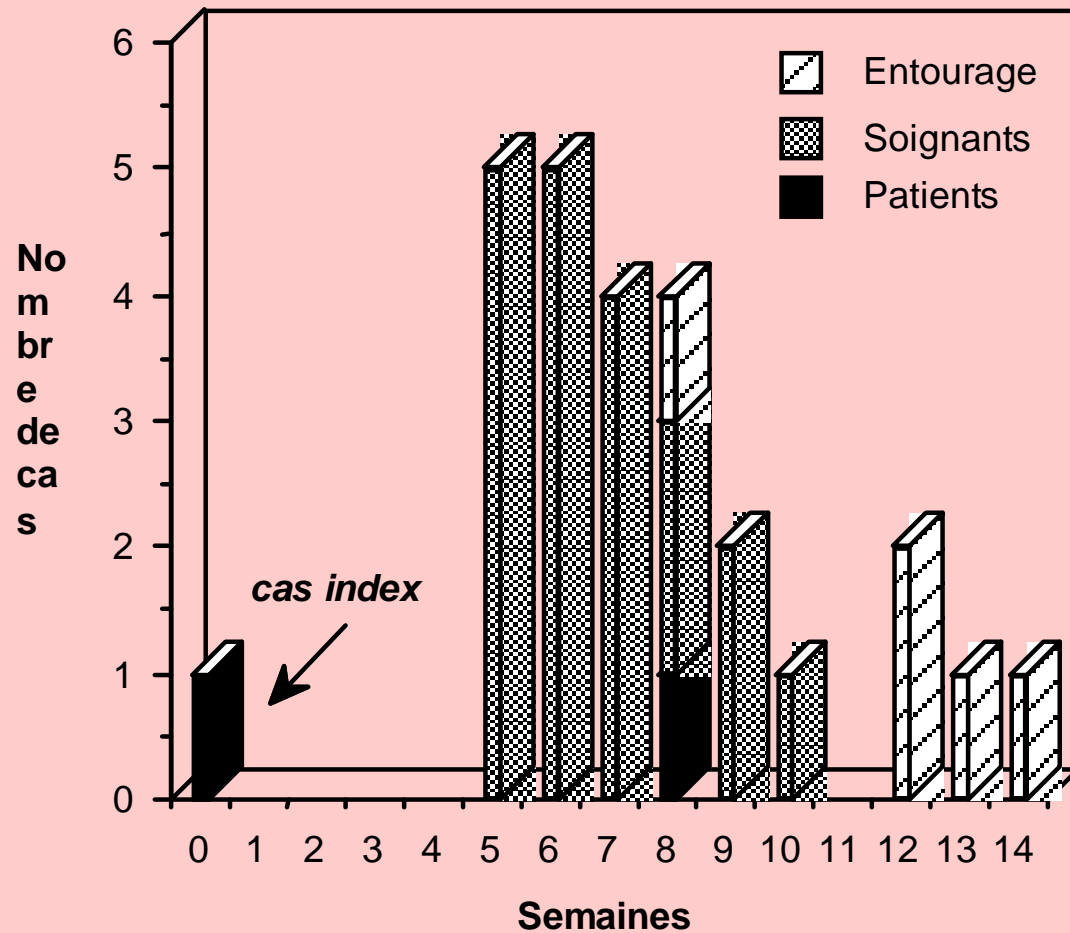
	Arrêt de travail (n = 40) + / - / manquant	Contamination de proches (n = 40) + / - / manquant
Médecins / Internes	2 / 3 / 0	0 / 5 / 0
Cadres et IDE	3 / 7 / 1	0 / 10 / 1
Aides-soignantes	6 / 13 / 0	5 / 14 / 0
ASH	3 / 1 / 0	0 / 4 / 0
Autres	0 / 1 / 0	0 / 1 / 0
TOTAL	14 / 25 / 1	5 / 34 / 1

MESURES DE CONTROLE

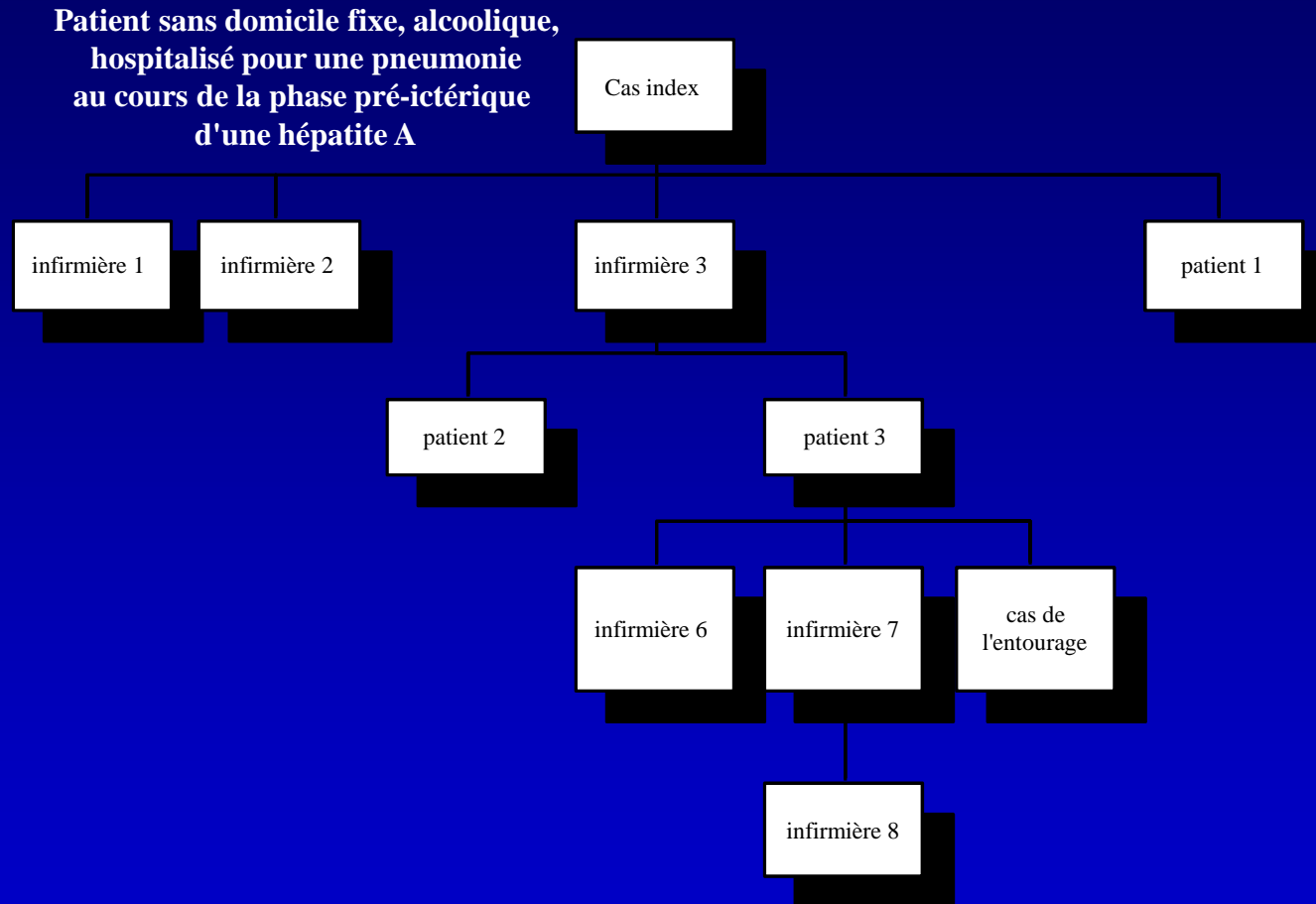
- Utilisation judicieuse des antiseptiques et désinfectants
 - détergent-désinfectant
 - temps de contact suffisant
 - cas particulier des solutions hydro-alcooliques
- Précautions standard (hygiène des mains +++)
- Dépistage rapide des patients infectés
- Mesures d'isolement adaptées
- Éviter les antibiothérapies abusives et inutiles
- Former les sujets âgés en long séjour et les familles aux règles de base d'hygiène

Epidémie d'hépatite A dans un service de pédiatrie en Floride en 1991

(Burkholder *et al.*, 1995, *Pediatr Infect Dis*)



Epidémie nosocomiale d'hépatite A à Oslo (Norvège) en 1996 (Jensenius *et al*, 1998, Scand J Infect Dis)



*Sur ce schéma figurent 11 des 15 cas
pour lesquels la séquence de contamination est certaine ;
pour les 4 cas restants (les infirmières 4 et 5, la patiente 4 et son mari),
le mode précis de contamination n'a pas été parfaitement identifié*

Infections
nosocomiales virales
systémiques

VIRUS HERPES SIMPLEX

d'après Sakaoka et al., J Clin Microbiol, 1986, 24, 36-40

Nouveau-né	Date d'isolement	Site d'isolement	Pronostic
<i>1ère épidémie</i>			
1 / Fille	20 / 02 / 1980	Foie	Décès
2 / Garçon	11 / 05/1982	Surrénale	Décès
3 / Garçon	01/11/1983	Vésicules	Survie
<i>2ème épidémie</i>			
4 / Garçon	13 / 01 / 1983	Foie	Décès
5 / Garçon	27 / 01 / 1983	Foie	Décès
6 / Garçon	02 / 02 / 1983	Pharynx	Survie

INV transmises par contact :
transmission par exposition au sang
et autres produits d'origine humaine

- **Mode de transmission**

- **au cours d'un acte diagnostique ou thérapeutique**

- transfusion

- greffes

- dialyse

- endoscopie

PATIENTS A RISQUE

- **au décours d'un accident**

- piquêre

- blessure

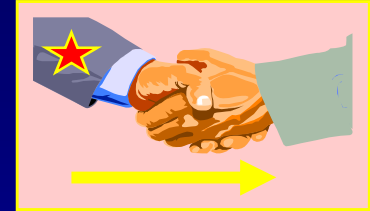
- exposition muqueuse

PERSONNEL SOIGNANT

Nombreux virus en cause

- virus de l'hépatite B (+ D)
- virus de l'hépatite C
- rétrovirus (HIV et HTLV)
- virus de l'hépatite A (22 cas chez des cancéreux traités par IL-2 et lymphocytes activés; Weifuse et al., JID, 1990, 161, 647-52)
- cytomégalovirus
- autres herpès virus
- papovavirus (virus JC et BK)
- virus des fièvres hémorragiques
- virus de la rage (greffe de cornée)
- parvovirus B19, virus grippaux, adénovirus, ...
- PRIONS

Différentes modalités d'infections nosocomiales par HCV



- Transmission directe de patient à soignant
 - voie percutanée
 - voie muqueuse (exceptionnel)
- Transmission indirecte de patient à patient
 - injection de produits sanguins
 - transplantation d'organes et de tissus
 - hémodialyse
 - endoscopie ...
- Transmission directe de soignant à patient

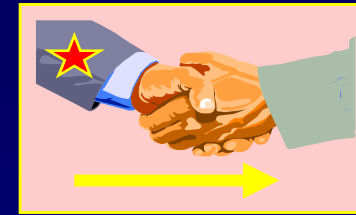


Transmission directe de patient à soignant



- Prévalence globale de l'infection HCV seulement un peu augmentée par rapport à la population générale
- Facteurs de risque accru :
 - âge
 - ancienneté dans le métier
 - transfusion de produits sanguins
 - antécédents de piqûres par des aiguilles
- Mode de transmission :
 - essentiellement parentéral (le plus souvent piqûre avec une aiguille creuse remplie de sang lors d'une injection à un patient séropositif)
 - modes de contamination anecdotiques :
 - projections (2 cas)
 - coup (1 cas)
 - morsure humaine (1 cas)

Transmission directe de patient à soignant



- **Résultats d'études longitudinales** (Henderson, Clin Microbiol Rev, 2003, 16, 546)

Reference	N	Location	No. of patient- to-staff exposures	No. of EICV infections	70% Subjects infected	Testing method(s)	Comments
Miyakawa (174)	1991	Japan	111	3	2.7	EIA-1, RIBA-1	
Johnsonville (116)	1992	Italy	31	0	0	EIA-1	
Hernandez (152)	1992	Spain	81	0	0	EIA-1, RIBA	
Martinez (126)	1992	Italy	107	3	2.8	EIA, RIBA	
Miyata (222)	1992	Japan	68	1	1.5	EIA-1, PCR	
Steffen (224)	1993	Italy	30	1	3	EIA-1, RIBA-1, PCR	
Sekiya (233)	1993	Japan	62	3	4.8	EIA-1	
Langlois (157)	1994	U.S.	50	3	4.0	EIA-1, SN	
Perez-Trallera (244)	1994	Spain	83	1	2.0	EIA-1, EIA-3	
Petrusillo (249)	1994	Italy	91	3	3	EIA-1, RIBA-1	Diabetes settings
Ippolito et al.	1994	Italy	123	2	1.6	EIA-1, RIBA-1	HIV-uninfected sources
Zloterman (180)	1994	U.S.	24	0	0	EIA-1, RIBA-1	
Puro (287)	1995	Italy	97	1	1.0	EIA-1, RIBA-1	
Puro (288)	1995	Italy	436	4	0.9	EIA-1, RIBA-1	
Puro (290)	1995	Italy	61	0	0	EIA-1, RIBA-1	HIV-uninfected sources
Araki (181)	1996	Japan	56	3	5.4	RIBA-1, EIA-1, PCR	
Mizuno (223)	1997	Japan	37	1	2.7	EIA-1, PCR, sequencing	
Serra (289)	1998	Spain	143	3	2.1	EIA-1, EIA-3	
Taniguchi (236)	1998	Japan	151	1	0.7	EIA-1, EIA-1, PCR	
Neuber et al.	1998	U.S.	6	1	16.7	EIA, PCR	
Hanna (137)	1999	Pakistan	53	2	3.8	EIA-1, PCR	
Linson (148)	1999	Kuwait	24	0	0	EIA-1, RIBA	
Baldoni (22)	2002	Italy	36	3	8.3	EIA-1, RIBA-1, PCR	
Regeer (237)	2002	Netherlands	23	0	0	EIA-1, RIBA-1	
Wang (277)	2002	Taiwan	14	1	7.1	EIA-1, RIBA-1	
TOTAL			2,357	44	1.9		

Transmission directe de patient à soignant : recommandations



- Prévention primaire
 - respect des précautions standard (+++)
 - éviter les expositions (en utilisant notamment des dispositifs de sécurité)
- Stratégie post-exposition
 - nettoyage et désinfection de la plaie
 - déclaration de l'accident en médecine du travail
 - suivi correct des anticorps anti-HCV et des transaminases (J0, M3, M6 et M12)
 - identification du patient source et contrôle de ses sérologies vis à vis des virus transmis par le sang (avec son accord)

Transmission directe de patient à soignant : recommandations



- Tests supplémentaires en cas de séropositivité du patient source :
 - détection de l'ARN viral (si négatif, risque de transmission quasi nul)
 - intensification de la surveillance virale et biochimique monitoring du soignant : tests direct (ARN ou antigène) à 3 semaines post-exposition puis tous les 15 jours
 - pas d'argument pour débuter un traitement par interféron à ce stade (Nakano et al., 1995, J Gastroenterol Hepatol, 10, 609)
- En cas de positivité des tests directs chez le soignant :
 - le résultat doit être confirmé sur au moins 2 échantillons consécutifs
 - si confirmé, 2 stratégies possibles :
 - traitement pré-emptif immédiat utilisant IFN + ribavirine pendant 20 semaines
 - stratégie attentiste consistant à ne traiter que les sujets qui développent une infection chronique 2 à 4 mois après l'exposition

Transmission indirecte de patient à patient : produits sanguins

- Rôle majeur dans la dissémination du HCV jusqu'en 1990 (en France, 100.000 à 400.000 personnes ont été infectées par des produits sanguins)
- Tous les produits sanguins ont été incriminés :
 - produits sanguins labiles
 - produits sanguins stables (facteurs anti-hémophiliques, immunoglobulines)
- Actuellement, risque résiduel très bas, estimé en France à 1 pour 2,5 millions d'unités de sang transfusées (Pillonel, données 2005)

Transmission indirecte de patient à patient : transplantations et greffes

- Presque tous les organes et tissus (notamment la cornée) peuvent transmettre HCV
- Dans la plupart des pays, les donneurs séropositifs pour HCV sont exclus (en Espagne, les reins de donneurs HCV+ sont acceptés)
- Malgré le dépistage sérologique, le risque de transmission n'est pas nul (fenêtre sérologique très longue de 2 à 3 mois) : voir plus loin
- Intérêt des tests de dépistage directs (ARN, antigène ...)

Transmission indirecte de patient à patient : hémodialyse

Prévalence élevée des anticorps anti-HCV chez les patients en hémodialyse, mais très variable d'un pays à l'autre :

- 3% en Hollande
- 5% au Danemark
- 10% en Allemagne
- 14% en Grande-Bretagne
- 15 à 42% en France
- 8 à 50% aux USA
- 34% en Sloveie
- 33 à 45% en Tunisie
- 55% au Japon
- 57% en Serbie
- 58% en Italie
- 59% à Taiwan
- 65% au Brésil
- 71% au Koweit
- 75% en Moldavie

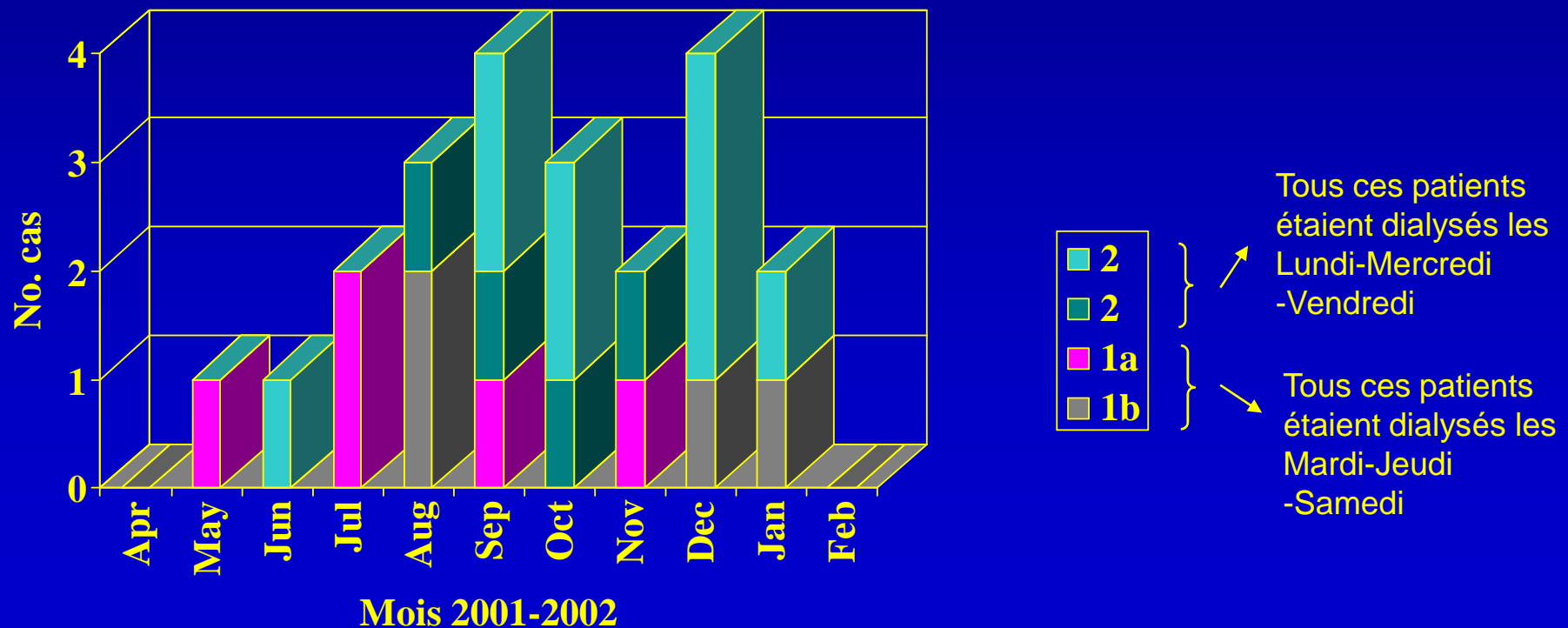
Transmission indirecte de patient à patient : hémodialyse

Incidence annuelle des contamination par HCV en hémodialyse
(Expertise Collective INSERM, 2003)

Auteur, année	Pays	Nombre centres	Période	Nombre patients	Incidence annuelle (%)
Simon, 1994	France	1	1980-1992	217	1.8 to 4.3
Forms, 1997	Spain	1	1991-1995	114	2.3
Jadoul, 1993 & 98	Belgium	15	1991-1995	963	1.41 & 0
Fabrizi, 1998	USA	4	1994-1995	274	0.73
Kobayashi, 1998	Japan	7	1990-1995	179	1
Iwasaki, 2000	Japan	1	1992-1997	142	0.9
Vladutiu, 2000	Roumania	1	1993-1998	180	6.7 to 10.2
Scheeberger, 1998	Holland	34	1997-1998	2286	0.5
Petrosillo, 2000	Italy	58	1997-1998	3926	0.95

Transmission indirecte de patient à patient : hémodialyse

Epidémie d'infections nosocomiales à HCV dans un centre d'hémodialyse, Béziers, France, 2001-2002 ; 22 patients ont été contaminés ; 4 clones appartenant à 3 différents génotypes ont été identifiés par séquençage (Savey et al., 2005, ICHE, 26, 752-60).



Etude effectuée en Tunisie, région centre (Samia Ben Othman)

→ Ac anti-HCV (90/276) : 32,6 %

→ ARN HCV : 25,7% (78,9 % des patients Ac anti-HCV)

	Effectif	Ac+ / PCR+	Ac+ / PCR-	Ac+ / PCR non testée	Séroprévalence (%)
C1	21	4	1	2	33,3
C2	42	11	2	0	30,9
C3	42	8	1	0	21,4
C4	47	13	2	0	31,9
C5	46	13	5	0	39,1
C6	40	13	1	1	37,5
C7	38	9	1	3	34,2
Total	276	71 (25,7 %)	13 (4,7%)	6 (2,2 %)	32,6

Etude effectuée en Tunisie, région centre (Samia Ben Othman)

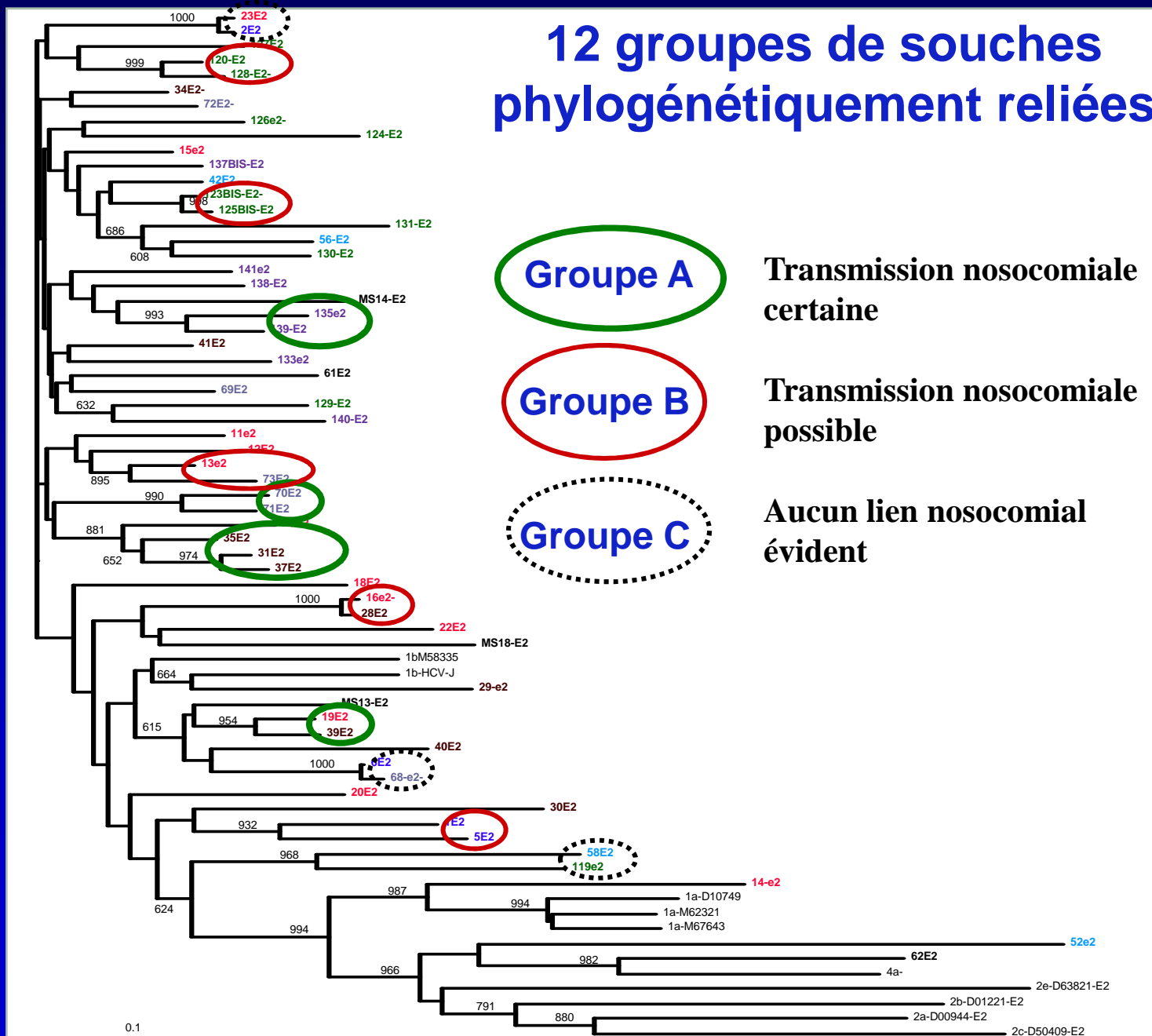
→ Densité d'incidence (83 nouveaux cas jusqu'à 2001/ nombre total d'années de dialyse des 276 patients) : 4,4 % / année de dialyse

→ Incidence (20 nouveaux cas sur 213 entre 1998 et 2002) : 2,34 % / an

Nouveaux cas d'infections par HCV dépistés entre 1998 et 2002 par centre et par année

	1998	1999	2000	2001	2002	Total
C2	-	2	-	-	-	2
C3	-	-	-	1	-	1
C5	2	-	2	3	-	7
C6	-	1	1	1	3	6
C7	-	-	-	-	4	4
Total	2	3	3	5	7	20

Analyse phylogénétique des séquences de la région E2/HVR1



Transmission indirecte de patient à patient : hémodialyse

- Modes de contamination (transfusions exclues)
 - contamination croisée par le biais des soignants
 - non respect des précautions standard (illustrée par la détection de l'ARN du HCV sur les mains des soignants : Alfurayh, 2000, Am J Nephrol, 20, 103)
 - manque de personnel
 - éclaboussures de sang entre patients
 - partage de dispositifs médicaux (i.e. flacons multidoses)
 - machines d'hémodialyse
 - rôle souvent évoqué mais jamais prouvé
 - contamination possible de la machine via les filtres externes utilisés pour surveiller la pression artérielle du patient

Transmission indirecte de patient à patient : hémodialyse

■ Mesures préventives

- respect des précautions standard (+++)
- surveillance biologique (le statut HCV doit être contrôlé par sérologie et PCR au moins à l'entrée du patient dans le centre et en cas d'élévation des transaminases)
- signalement des nouveaux cas aux autorités de santé
- réduction du réservoir viral en traitant les patients infectés
- isolement ?

POUR

Efficacité démontrée pour HBV
Pas de vaccin HCV
Stratégie adaptée à chaque centre :

- **isolement géographique**
- **isolement spatial**

CONTRE

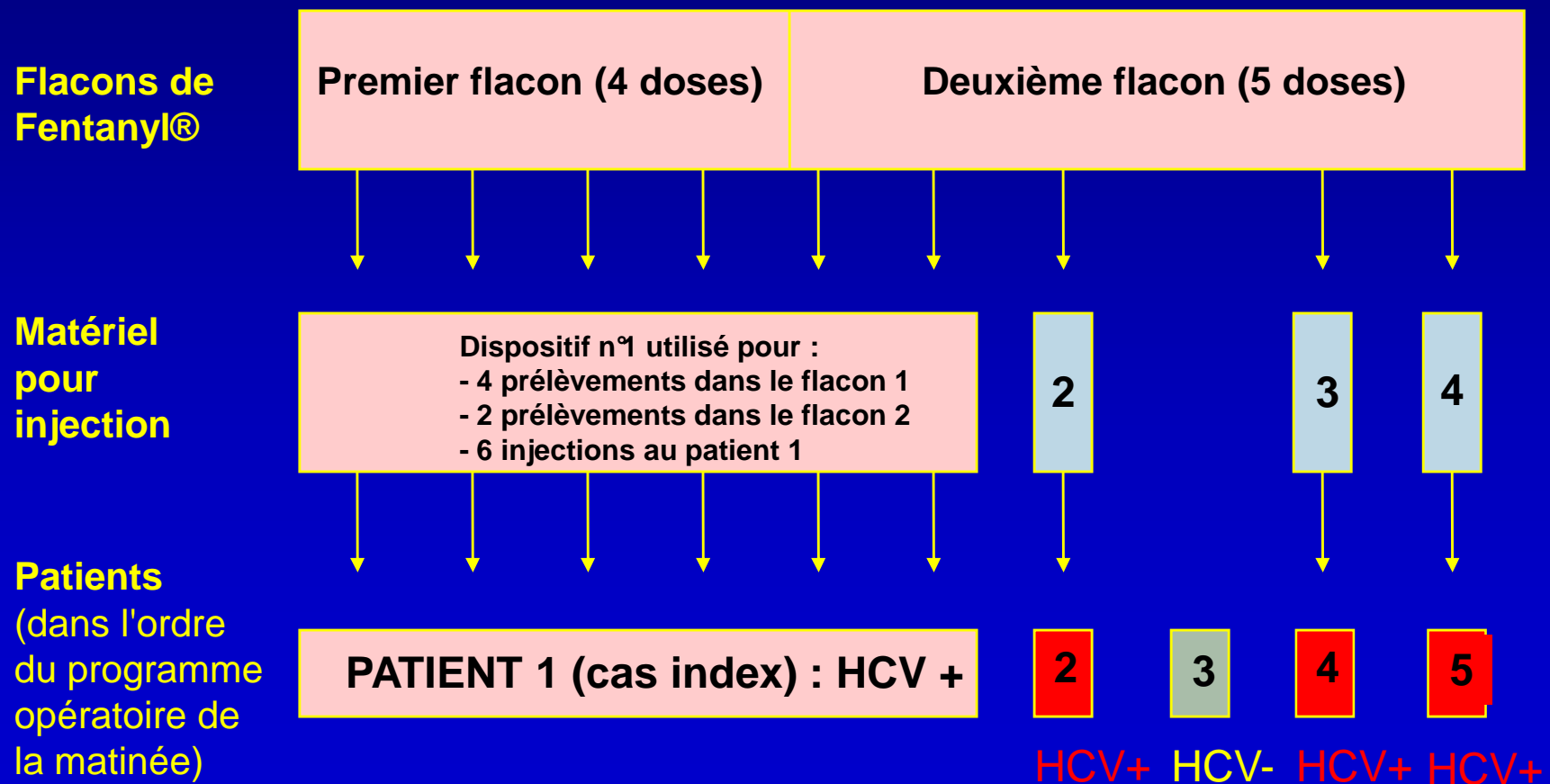
Infectivité du HCV limitée
Manque de sensibilité des tests serologiques
Risque de surinfection par un autre virus
Coût

Transmission indirecte de patient à patient : autres situations

- Mécanisme de transmission identifié
 - matériel utilisé pour des injections
 - ré-utilisation de seringues ou d'aiguilles (i.e. cas de l'Egypte avec une prévalence de 18,1% de sujets infectés, essentiellement par du génotype 4, suite à l'injection de médicaments anti-bilharziens entre 1920 et 1980)
 - partage de flacons multidoses entre différents patients, l'un d'eux étant porteur de HCV (notamment au cours des inductions anesthésiques ou lors de scléroses de varices)

Transmission indirecte de patient à patient : autres situations

Transmission de HCV par partage du même flacon de Fentanyl®, Eure, France, Août 2001 (Germain, 2005, ICHE, 26, 789-92)



Transmission indirecte de patient à patient : autres situations

- Mécanisme de transmission identifié (suite)
 - 2 cas documentés en endoscopie digestive
 - rétro-cathétérisme de la voie biliaire (Tennenbaum, 1993, Gastroenterol Clin Biol, 17, 763)
 - colonoscopie avec biopsie (Bronowicki, 1997, NEJM, 337, 237)
 - 34 enfants du même hôpital, présentant une mucoviscidose ou un diabète, infectés entre 1983 et 1991 par un glucosemètre (Désenclos, 2001, ICHE, 22, 701)
- Mécanisme de transmission non élucidé
 - 37 cas de contamination dans une unité d'hématologie en Suède entre 1990 et 1993 (Allander, 1995, Lancet, 345, 603)
 - 10 patients contaminés dans une unité d'oncologie pédiatrique en Suède entre 1990 et 1993 (Widell, 1999, Ann Intern Med, 130, 130)
 - transmission de HCV à 2 femmes à l'occasion d'un prélèvement d'ovocytes dans le cadre d'une tentative de procréation médicalement assistée (Lesourd, 2000, Hum Reprod, 15, 1083)
 - études pharmacologiques (Saginur, 2001, ICHE, 22, 697; Larghi, 2002, Hepatology, 36, 993)

Transmission indirecte de patient à patient : prévention

- Respect des précautions standard (++++)
- Utilisation de matériel et de flacons à usage mono-patient
- Procédures correctes de désinfection des endoscopes
- Dans certains pays, pinces à biopsie à usage unique
- Audit des procédures d'hygiène préconisées lors des actes invasifs

Transmission directe de soignant à patient



- Cas impliquant des chirurgiens ou des anesthésistes :
 - Angleterre, 1994, chirurgie cardiovasculaire, un patient (277 testés négatifs) (Duckworth, 1999, Commun Dis Public Health, 2, 188)
 - Espagne, 1988-1994, chirurgie cardiovasculaire, 5 patients (216 testés négatifs, 1 infecté avec une autre souche) (Esteban, 1996, NEJM, 334, 555)
 - Angleterre, 1978-1999, chirurgie gynécologique, 8 patients (environ 4500 testés négatifs dans 11 hôpitaux) (Anonymous, Commun Dis Rep Wkly, 1999, 9, 387 & 2000, 10, 125)
 - Allemagne, 1999-2000, chirurgie orthopédique, 1 patient (204 testés négatifs, 2 infectés avec une autre souche) (Ross, 2002, J Med Virol, 66, 461)
 - Germany, 1993-2000, chirurgie gynécologique, 1 patient (2279 testés négatifs, 7 infectés avec une autre souche) (Ross, 2002, Arch Intern Med, 162, 805)
 - USA, 2002, anesthésie pour thoracotomie par un médecin présentant une infection aiguë à HCV, 1 patient (348 testés négatifs) (Cody, 2002, Arch Intern Med, 162, 345)
 - Angleterre, 2 études rétrospectives (Pugliese, 2000, ICHE, 21, 619):
 - 1900 patients opérés par le même chirurgien : 3 ont été infectés
 - 750 patients opérés par le même chirurgien : 1 a été infecté

Transmission directe de soignant à patient



- **Autres cas anecdotiques :**
 - Transmission de HCV par un anesthésiste assistant (lui-même infecté par un patient) à 5 patients en 3 semaines. La transmission a eu lieu par le biais d'une lésion au doigt mal cicatrisée et non protégée par des gants (Ross, 2000, NEJM, 162, 805)
 - Injection de facteurs anti-hémophiliques par une mère infectée à son enfant (CDC, 2001, Morb Mortal Wkly Rep, 50, 1)
 - Contamination de 171 patients espagnols par un soignant s'injectant à lui-même des drogues destinées aux patients et réutilisant par la suite l'aiguille pour faire des injections aux patients (Bosch, 1998, Lancet, 351, 1415)
 - Cas d'un médecin retraité ayant contaminé un grand nombre de patients dont une souche de génotype 5 dans la région de Clermont-Ferrand, France (Henquell, 2004, J Clin Microbiol, 42, 3030-3033)

Transmission directe de soignant à patient



- Informations destinées aux soignants infectés par HCV
 - risque de transmission très faible (entre 0,04% et 0,18%) mais non nul
 - pas de vaccin disponible
 - traitement fortement recommandé
 - restrictions de pratiques ?
 - oui au Royaume Uni
 - très débattu ailleurs

Exemples récents de virus transmis par les greffes

Virus de l'hépatite C (Oregon, USA, oct. 2000)

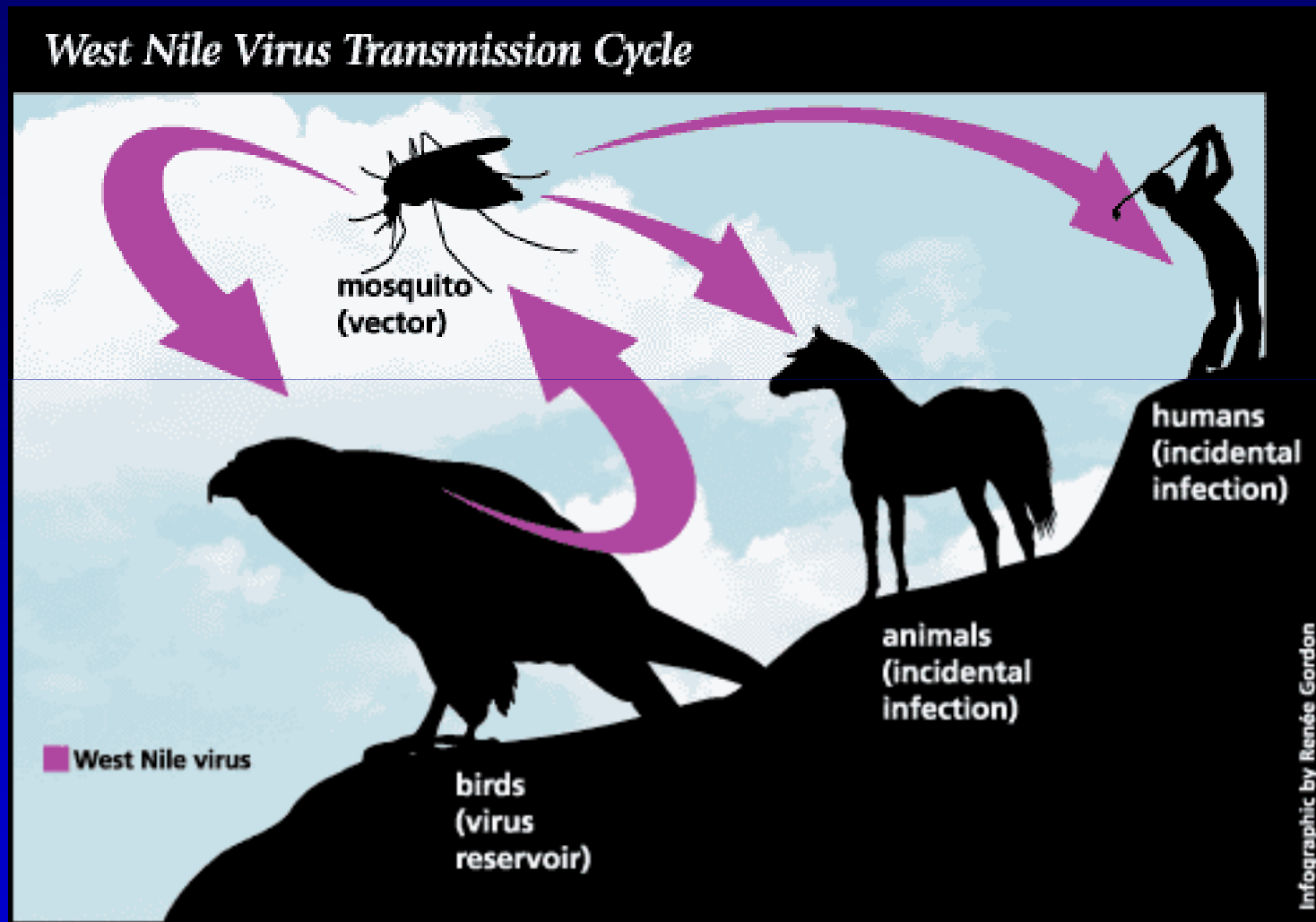
- donneur : homme de 40 ans, hypertendu et alcoolique, décédé d'une hémorragie cérébrale
- séronégatif HCV, transaminases normales, pas de signes cutanés de toxicomanie IV
- ARN positif ; génotype 1a (tests rétrospectifs)
- 91 organes et tissus prélevés dont 44 greffés à 40 donneurs (6 organes et 32 tissus)
- 8 contaminations confirmées (3 receveurs d'organes et 5 de tissus) ; découverte du 1er cas en juin 2002

MMWR, 2003, 52, 273-6

West Nile Virus (WNV)

- ArBoVirus (*Arthropod-born virus*)
- Famille des *Flaviviridae*
- Genre *Flavivirus*
- Membre du "*Japanese Encephalitis Antigenic complex*"
 - Japanese Encephalitis virus
 - Murray Valley Encephalitis virus
 - Saint Louis Encephalitis virus
 - Kunjin virus
 - Rocio virus

West Nile Virus : épidémiologie



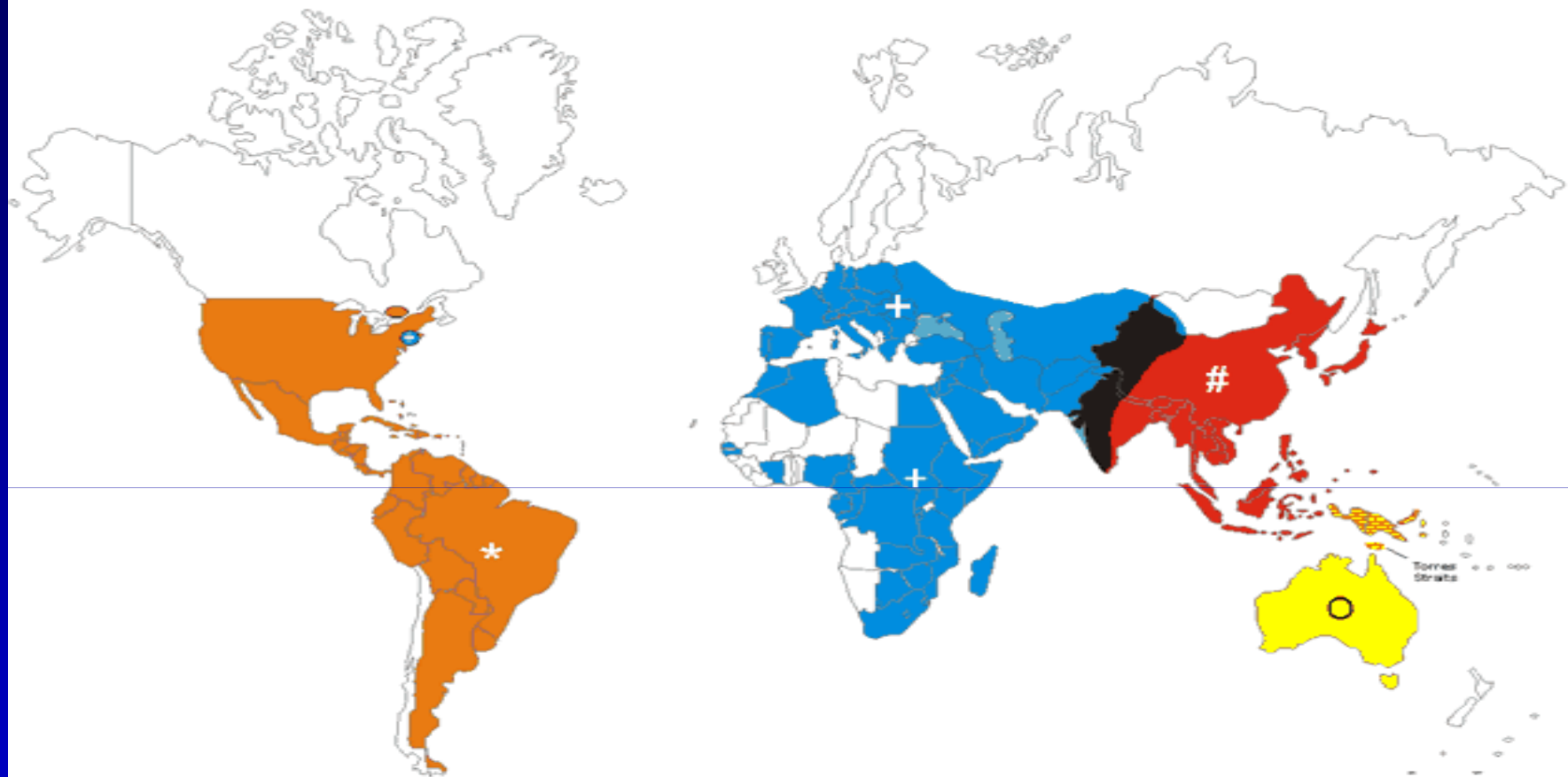
West Nile Virus : clinique

- Majorité de formes asymptomatiques
- Syndrome pseudo-grippal, rash cutané dans 20% des cas (durée de 2 à 6 jours)
- Formes neurologiques rares (<1%), mortelles dans 3 à 15% des cas
- Gravité accrue chez les sujets âgés et immunodéprimés
- Incubation de 3 à 6 jours (max : 15 jours)
- Virémie brève et en général faible : 2 jours avant et 2-4 jours après les signes cliniques (durée jusqu'à 28 jours chez l'immunodéprimé)
- Immunité protectrice durable

West Nile Virus : répartition géographique

- **Afrique : Ouganda, RDC, RCA, Kenya, Nigeria, Côte d'Ivoire, Sénégal, Afrique du Sud, Madagascar**
- **Pourtour méditerranéen : Israël, Egypte, Tunisie, Maroc, Chypre, Italie, France, Portugal**
- **Europe: Roumanie, Rép. Tchèque, Russie**
- **Asie : Astrakan Azerbaïdjan, Iran, Inde, Pakistan**

The Geographic Distribution of the Japanese Encephalitis Serocomplex of the Family Flaviridae, 2000.



- St. Louis encephalitis
- * Rocio and St. Louis (Brazil)
- + West Nile virus
- # Japanese encephalitis
- West Nile and Japanese encephalitis
- Japanese and Murray Valley encephalitis
- Murray Valley and Kunjin

Épidémie nord-américaine de WNV

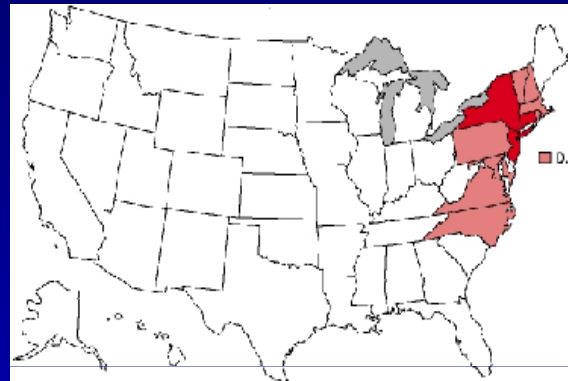
- **Émergence de cas d'encéphalites au cours de l'été 1999 dans la ville de New York**
- **Caractères particuliers de l'épidémie :**
 - **première épidémie due au WNV dans le nouveau monde**
 - **mortalité élevée dans le réservoir aviaire (corneilles, moineaux ...)**
 - **morbidity élevée : 1 méningite (1/3) ou une encéphalite (2/3) pour 150 infections biologiques**
 - **mortalité élevée : 12% des patients hospitalisés**

Épidémie de WNV aux USA (cas humains)

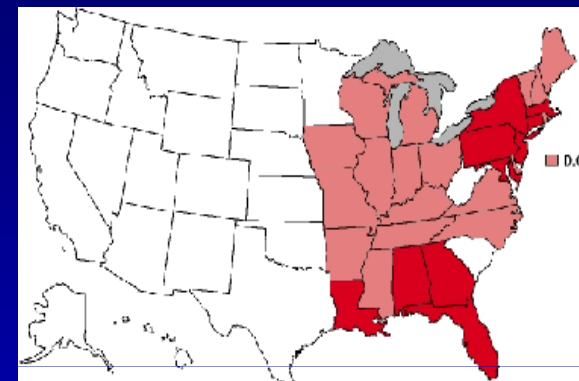
1999



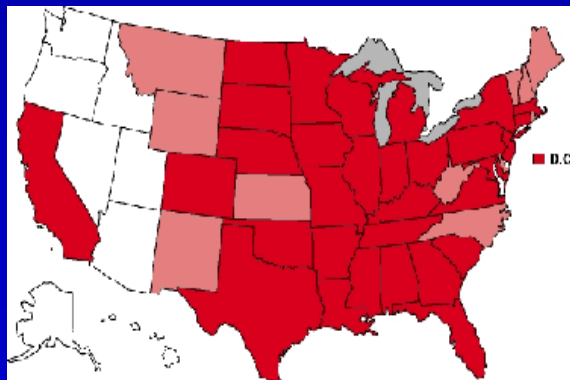
2000



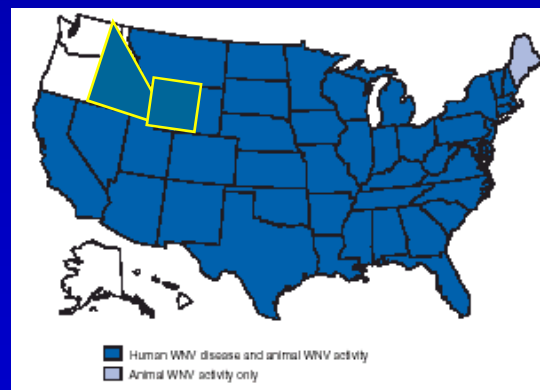
2001



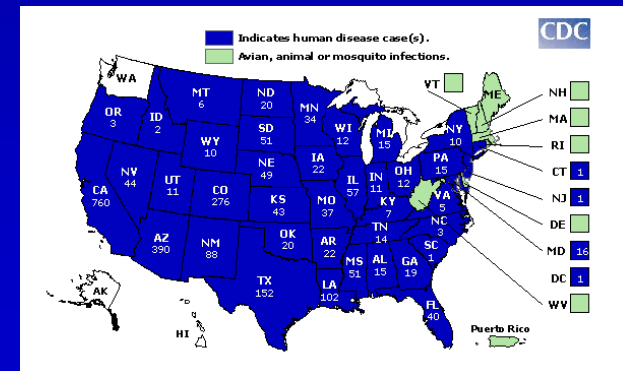
2002



2003

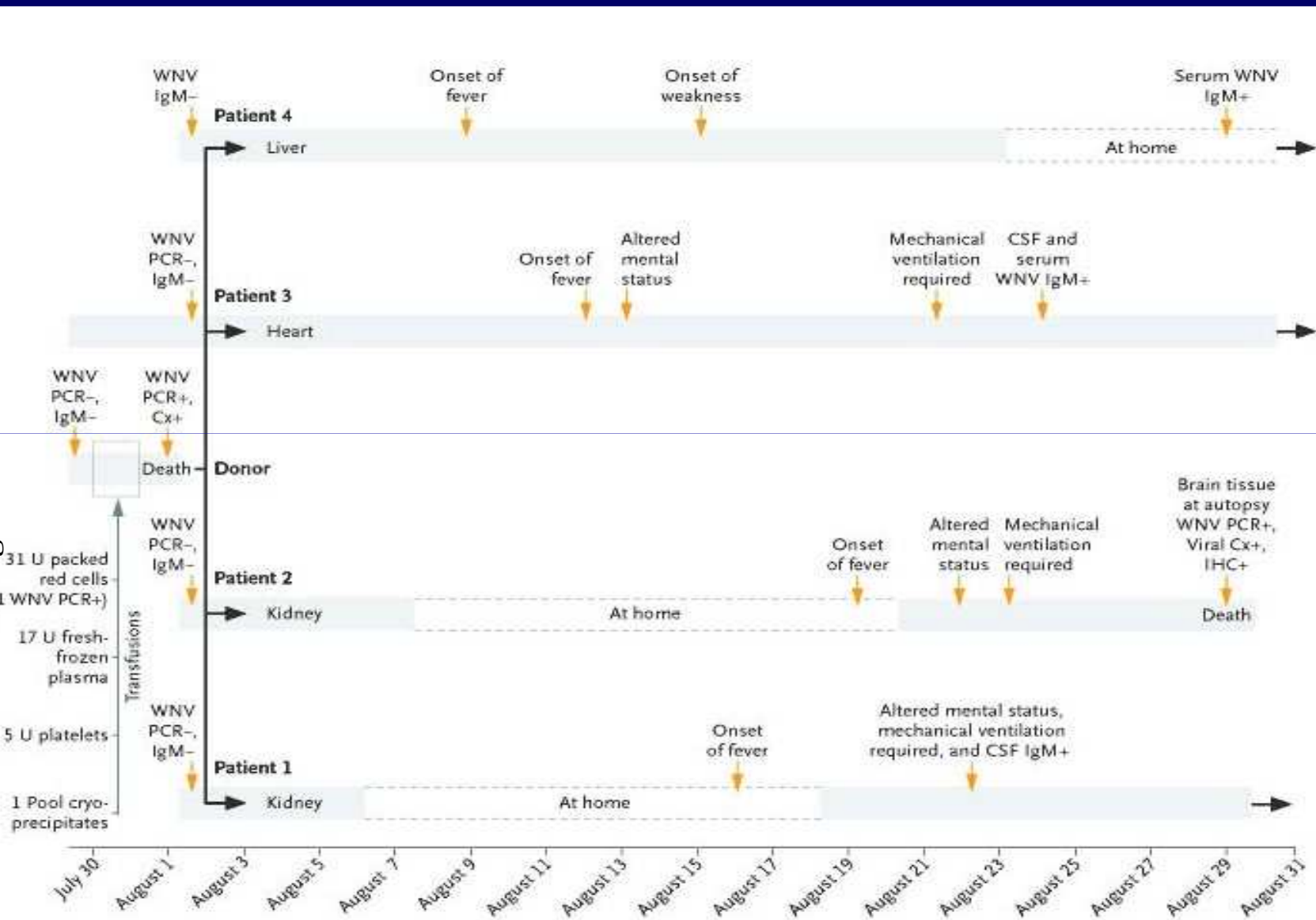


2004



Signalement en Août 2002 par les CDC de cas transmis par greffes d'organes et transfusion de produits sanguins (Iwamoto et al., NEJM, 2003, 348, 2196-203)

63 donneurs de sang :
1 avec virémie + IgM



VIRUS DE LA RAGE

- USA, 2005, 4 cas de rage post-transplantation tous mortels
 - 2 receveurs de rein
 - 1 receveur de foie
 - 1 receveur d'artère
- Donneur décédé d'une hémorragie sous-arachnoïdienne
- Documentation secondaire d'une morsure par une chauve-souris

Srinivasan et al., NEJM, 2005, 352, 1103-1111

Produits sanguins contaminés par l'agent de la forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

■ Houston, Lancet, 2000, 356, 999

- transmission expérimentale de l'agent de l'ESB chez un mouton suite à l'injection de produits sanguins provenant d'un autre mouton en phase d'incubation de la maladie

■ Llewelyn et al., Lancet, 2004, 363, 417

- donneur de produits sanguins labiles ayant secondairement présenté une MCJv
- apparition d'une MCJv chez un des receveurs

■ Peden et al., Lancet, 2004, 364, 527

- donneur de produits sanguins labiles ayant secondairement présenté une MCJv
- mise en évidence lors de l'autopsie d'un receveur décédé d'une pathologie vasculaire de la protéine prion au niveau périphérique
- 1er cas de contamination par le variant avec hétérozygotie met/val au codon 129 de la PRP

CONCLUSIONS

- **Risque viral probablement très sous-estimé**
- **Risques majeurs :**
 - **aux deux extrêmes de la vie**
 - **chez les personnels de santé**
- **Importance de la prévention**
 - **mesures d'hygiène (lavage des mains)**
 - **vaccinations quand elles sont possibles**
 - **précautions universelles**