

ADENOVIRUS

Items de l'ECN concernés :

- N° 146. Angines de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngites de l'enfant
- N° 144. Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte
- N° 151. Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant

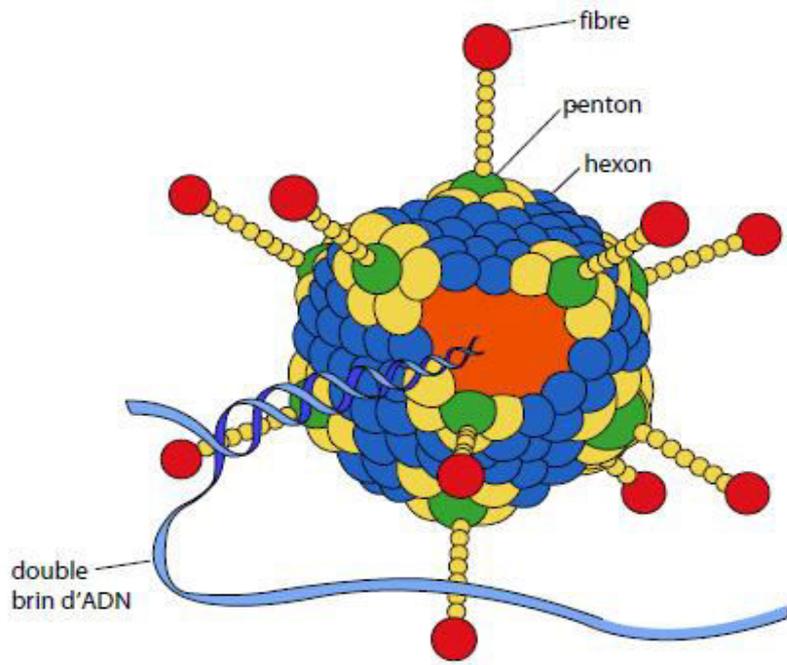
1- CLASSIFICATION

Famille : Adenoviridae

Les Adénovirus humains sont des virus de taille moyenne (70 à 110 nm), dont le génome est constitué d'ADN bicaténaire (30000 à 38000 paires de bases pour une quarantaine de gènes), à capsidie icosaédrique et non enveloppés.

Les principales protéines constitutives de la capsidie sont l'hexon (sur les faces), le penton (sommets) et la fibre (spicules). La figure 1 illustre la structure de la particule virale.

Figure 1 : particule virale Adénovirus, avec les protéines hexon, penton, fibre, et l'ADN bicaténaire.



La variabilité du génome de ces virus est importante : 7 espèces (ou sous-groupes, « species » en Anglais) dénommées A à G sont décrites ; chaque espèce comporte de nombreux virus, appelés sérotypes (car initialement caractérisés à l'aide d'anticorps neutralisants).

A l'heure actuelle, 67 sérotypes sont identifiés ; ils correspondent en réalité à des génotypes, de séquence nucléotidique définie.

Les cellules cibles des Adénovirus sont principalement de nature épithéliale, dans la conjonctive et les tractus digestif, respiratoire et urinaire.

Le virus pénètre par endocytose après liaison à divers récepteurs : récepteur CAR (coxsackie adenovirus receptor), glycoprotéine CD46 (régulation du système complément), acide sialique. Sa réplication est intra-nucléaire. Sa libération est associée à la destruction de la cellule.

1. MODES DE TRANSMISSION ET EPIDÉMIOLOGIE

La transmission survient par voie fécale-orale ou respiratoire, sur un mode endémique (surtout chez les enfants), avec des pics épidémiques (souvent en hiver et au printemps). Elle concerne plus volontiers des communautés (crèches, écoles, casernes, piscines).

Les infections à Adénovirus peuvent être nosocomiales (par exemple en ophtalmologie).

2. PHYSIOPATHOLOGIE

Les infections par les Adénovirus sont le plus souvent lytiques pour les cellules, cliniquement aiguës et spontanément résolutive. La majorité de la population humaine est infectée avant l'âge de 5 ans par un sérotype au moins, mais la variété des sérotypes rend impossible l'acquisition d'une immunité efficace contre tous les Adénovirus : des surinfections par d'autres Adénovirus surviennent tout au long de la vie.

Certains sérotypes peuvent persister dans les organes lymphoïdes, en particulier du tractus digestif (plaques de Peyer), chez l'enfant. Cette persistance après résolution de l'infection aiguë peut donner lieu à une réactivation de l'Adénovirus si le patient devient immunodéprimé (transplantation). Dans un contexte d'immunodépression, les Adénovirus deviennent de redoutables agents opportunistes.

4- CLINIQUE

Chez les personnes immunocompétentes, les infections à Adénovirus les plus fréquentes sont des atteintes oculaires (conjonctivites, kérato-conjonctivites), respiratoires (pharyngites, bronchites et pneumopathies) et digestives (gastro-entérites). Certaines formes cliniques sont associées à des sérotypes particuliers, comme le sérotype 8 (espèce D) pour les conjonctivites et les sérotypes 40 et 41 (espèce F) pour les gastro-entérites.

Chez les patients immunodéprimés, les infections opportunistes à Adénovirus sont volontiers disséminées, avec une virémie et l'atteinte potentielle de nombreux organes. Pneumonies, méningo-encéphalites et hépatites sont particulièrement sévères et

potentiellement mortelles (jusqu'à 60% des patients dans certaines études). Ces infections surviennent surtout dans le contexte de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, en particulier chez l'enfant, et le plus souvent dans le premier mois suivant la greffe.

5. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

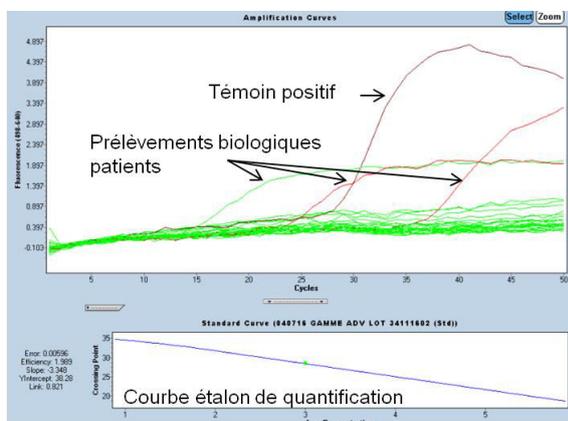
Chez le patient immunocompétent, seules les formes graves nécessitent un diagnostic virologique, alors que chez les patients immunodéprimés un dépistage systématique des infections par Adénovirus est souvent justifié. Les méthodes de diagnostic direct doivent donc être privilégiées.

Actuellement, le diagnostic repose surtout sur des méthodes moléculaires (amplification génique ou PCR) à partir de prélèvements oculaires, nasaux ou pharyngés (écouvillonnage), respiratoires (sécrétions, liquide de lavage broncho-alvéolaire), urinaires, selles, ou biopsies tissulaires. La PCR peut être spécifique de l'Adénovirus ou bien multiplex dans le cadre d'un diagnostic syndromique (PCR multiplex détectant différents virus respiratoires dont l'Adénovirus). La figure 2 illustre deux exemples de résultats positifs pour les Adénovirus.

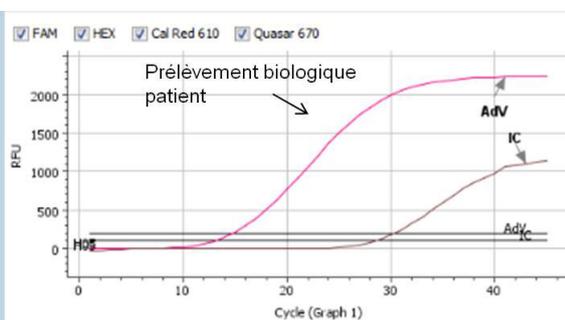
Figure 2 : Représentations graphiques de résultats de PCR (abscisse : cycle de PCR, ordonnée : fluorescence mesurée)

A : PCR Adénovirus quantitative : résultats positifs pour trois patients immunodéprimés.

B : PCR Adénovirus qualitative au sein d'une PCR multiplex : résultat positif dans les sécrétions respiratoires pour un patient immunocompétent.



A : Courbes d'amplification pour une PCR Adénovirus quantitative



OC43	CR1	HRV9	CR2	Z2E	CR3	MLA3	CR4	HRV1	CR5	CR6	CR7	IC	CR8
-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	40.74	-	-	-	-	20.75
RSVA	CR1	FLA	CR2	RSV/B	CR3	FluB	CR4	parainf	CR5	HR	CR6	HD	CR7
-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	28.53
PRV4	CR1	MPV1	CR2	PV2	CR3	PV1	CR4	AdV	CR5	HRV	CR6	PV3	CR7
-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	14.81	-	NA	-	NA	28.53
OC43	CR1	HRV9	CR2	Z2E	CR3	MLA3	CR4	HRV1	CR5	CR6	CR7	IC	CR8
-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-	-	-	20.75

B : PCR Adénovirus qualitative positive au sein d'une PCR multiplex virus respiratoires (Influenza virus, VRS, Parainfluenzavirus, Coronavirus, etc ...)

Différentes méthodes de détection rapide d'antigènes existent : elles sont particulièrement adaptées à la recherche d'Adénovirus dans les selles lors d'épidémies de gastro-entérites.

L'isolement des Adénovirus en culture cellulaire est possible en 3 à 7 jours, mais difficile pour les sérotypes responsables de gastro-entérites. Les Adénovirus induisent un effet cytopathique évocateur.

La sérologie n'a pas d'indication diagnostique (études épidémiologiques).

6. TRAITEMENT ANTIVIRAL

Il existe encore peu de molécules anti-virales très efficaces contre les Adénovirus. Le Cidofovir est utilisable, exclusivement par voie intra-veineuse (injections 3 fois par semaine ou hebdomadaires) mais est associé à de nombreux effets indésirables (néphrotoxicité, myélosuppression, uvéite).

Le CMX001 est un analogue lipophile du Cidofovir, dont la meilleure biodisponibilité permettra l'administration par voie orale.

En transplantation, lors d'infections très sévères, l'immunothérapie active cellulaire par perfusion de lymphocytes T cytotoxiques anti-Adénovirus est parfois utilisée.

7. PROPHYLAXIE-VACCINATIONS

Le respect des précautions d'hygiène est essentiel pour prévenir la transmission des Adénovirus : port de gants, lavages des mains. Ces virus peuvent conserver leur infectiosité pendant un mois sur des surfaces et objets ; la décontamination nécessite des produits chlorés, le formaldéhyde ou la chaleur. Après transplantation de cellules souches, les patients infectés par Adénovirus doivent être soumis à un isolement strict.

Il n'existe pas de vaccin pour la population générale, mais un vaccin vivant oral est utilisé par l'armée américaine pour limiter l'incidence des infections respiratoires (sérotypes 4 et 7).

8. POINTS CLEFS À RETENIR

- Virus à ADN double brin non enveloppé
- Largement répandu, dès le plus jeune âge, dans toutes les populations humaines
- Tropisme oculaire, respiratoire et digestif chez les personnes immunocompétentes
- Infections opportunistes généralisées, parfois mortelles, chez les immunodéprimés
- Diagnostic direct par PCR ou détection d'antigènes
- Traitement curatif par voie intra-veineuse (cidofovir)
- Respect des règles d'hygiène car risque nosocomial