

Rhinovirus

Items de l'ECN concernés

- **N° 145** (ex item 90) : Infections naso-sinusiennes de l'adulte et de l'enfant
- **N° 151** : Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant

1. Classification [1-5]

Découverts en 1956, les rhinovirus sont de petits virus nus de 30 nm de diamètre appartenant au genre *Enterovirus* au sein de la famille des *Picornaviridae* (figure 1). Historiquement, les entérovirus (EV) et les rhinovirus (RV) étaient classés dans des genres distincts. Leurs organisations génomiques proches (figure 2) a conduit en 2011 à les rassembler dans le seul et même genre *Enterovirus*. Une grande diversité génétique caractérise les rhinovirus. Trois espèces sont rapportées pour ces pathogènes strictement humains : RV-A, -B et -C regroupant plus d'une centaine de types définis sur la base des analyses des séquences des régions capsidales VP1 et/ou VP4-VP2. On compte ainsi 80 RV-A, 32 RV-B et 55 RV-C [6]. Des événements de recombinaison enrichissent encore cette diversité. A noter que l'espèce RV-C a été identifiée tardivement [1, 7]. Les RV-C ne sont pas détectés par les méthodes traditionnelles d'identification virale comme la culture cellulaire ou le sérotypage.

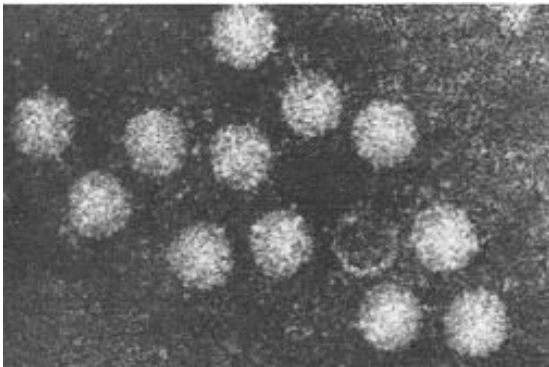


Figure 1 : Particules de Rhinovirus A1 en microscopie électronique, x300 000. [8]



Figure 2 : Génome des rhinovirus [3]

2. Modes de transmission et épidémiologie

Les RV et sont responsables d'au moins la moitié des rhumes communs et infectent ainsi des milliards d'individus chaque année [9]. Les enfants constituent le réservoir principal des RV avec 8 à 12 infections par an alors que les adultes sont infectés 2 à 3 fois par an. A la différence du VRS et des virus grippaux, les RV peuvent être responsables d'infections respiratoires tout au long de l'année, le pic d'incidence a lieu en début d'automne et au printemps dans les climats tempérés [10]. La transmission des RV se fait entre individus selon deux modes : par aérosols de gouttelettes respiratoires contaminées et par contacts directs ou indirects via les mains et les objets contaminés. Ils sont en effet capables de survivre pendant des heures à des jours à température ambiante sur des surfaces et le milieu extérieur et sur une peau non lésée pendant 2 h. Les RV sont des agents d'infections nosocomiales, les épidémies à RV à l'hôpital sont rapportées le plus souvent dans les unités néonatales de soins intensifs et dans les unités de long séjour.

3. Physiopathologie

L'épithélium des voies aériennes est le site primaire de l'infection. L'inoculation des RV se fait directement dans la muqueuse nasale ou la conjonctive des yeux où le transport à la cavité nasale se fait par le canal lacrymal puis au nasopharynx (figure 3). Le tropisme cellulaire varie en fonction des souches virales : environ 85% des RV-A et 100% des RV-B ont pour récepteur ICAM 1 (*Intracellular adhesion molecule*) et constituent le « groupe majeur », les 15% de HRV-A restant utilisent le récepteur aux lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoprotein, LDL) et forment le « groupe mineur ». La molécule CDHR3 (human cadherin-related family member 3) est un récepteur potentiel des RV-C [11]. Les rhinovirus sont capables d'infecter les voies respiratoires hautes et basses. Alors qu'initialement connus pour ne se répliquer qu'à basses températures (33°C), certains types de RV ont la capacité de se répliquer indifféremment à 33°C et à 37°C, expliquant leur possible tropisme pour les voies respiratoires basses (détection aussi bien dans le nasopharynx, les sinus, l'oreille ou le liquide de lavage bronchoalvéolaire). Malgré leur tropisme initialement restreint aux voies respiratoires et leur sensibilité à l'acidité gastrointestinale, certains types ont aussi été détectés dans le sang ou dans les selles [4].

La première ligne de défense contre l'infection par les RV est la barrière épithéliale des voies aériennes respiratoires. Une réponse innée précoce *via* la production d'interféron de type 1 promeut un état antiviral dans l'environnement cellulaire. S'ensuit une cascade cytokinique initiant la réponse inflammatoire de l'hôte à l'origine des symptômes du rhume. Une réponse antivirale *via* des anticorps neutralisants type-spécifiques sériques (IgG) et sécrétoires (IgA) apparaît en une à deux semaines après l'infection et est maintenue pendant au moins un an. Cette immunité n'est donc pas croisée ni protectrice entre les différents types de RV.

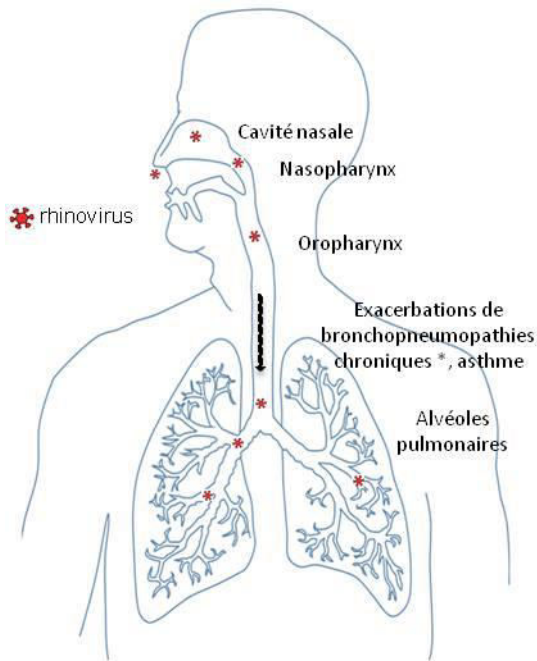


Figure 3 : infection des voies aériennes respiratoires par les rhinovirus (l'infection respiratoire basse n'est pas systématique). * :BPCO : Bronchopneumopathies Chroniques Obstructives, Mucoviscidose

4. Clinique

Les rhinovirus demeurent les principaux agents responsables du rhume (responsables de la moitié à 2/3 des rhumes communs) avec une incubation de 2 jours et des symptômes durant de 7 à 14 jours (Tableau I). Chez les individus immunocompétents, les RV sont habituellement restreints au tractus respiratoire supérieur, impliqués dans des congestions nasales, des rhinorrhées, toux, éternuements, pharyngites, sinusites, céphalées. Les infections asymptomatiques sont courantes particulièrement chez les enfants (12 à 30% chez les enfants de moins de 4 ans). Des complications à titre d'otite moyenne aiguë se manifestent dans 30% des rhumes à RV. Leur pouvoir pathogène n'est pas restreint aux seuls rhinite et coryza, mais peut aussi être impliqué dans des pneumopathies et autres bronchites et bronchiolites (RV deuxième agent étiologique de bronchiolite après le VRS) [12]. Ils sont détectés chez 10 à 30% des enfants hospitalisés pour des infections respiratoires basses [13]. Tout comme les virus grippaux, les coronavirus, et les adénovirus, les RV peuvent être liés à des exacerbations de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) ainsi qu'à l'asthme (lien RV-C et asthme aigu de l'enfant [14]). Ils sont retrouvés fréquemment dans des coinfections respiratoires virales et/ou bactériennes. De rares cas de symptômes extra-respiratoires ont été décrits (gastroentérites, péricardites), des virémies à RV sont décrites dans certains cas graves d'infections à RV [15].

Des controverses existent quant à la plus grande sévérité des infections respiratoires par les souches de RV-C par rapport aux deux autres espèces [10, 16].

Tableau I : virus du rhume commun

Virus	génotypes	% d' implication dans le rhume commun
Rhinovirus	>160	60
Coronavirus*	4	15
Influenza	3	<10
Parainfluenza	4	<10
VRS	2	<10
Adenovirus	10 à 15	<10
Entérovirus	10 à 15	<10

VRS : virus respiratoire syncytial * : coronavirus HKU1, NL63, 229E, OC43 ; à l'exclusion des MERS (Middle East Respiratory Syndrome) et SARS (Syndrome Respiratoire aigu Sévère) coronavirus.

5. Diagnostic virologique

Les prélèvements respiratoires doivent être faits dès que possible après l'apparition des symptômes. Les titres de RV sont plus élevés les 2 premiers jours de l'infection et peuvent être détectés entre 1 jour avant et 6 jours après l'instauration des signes cliniques chez les sujets immunocompétents.

Le diagnostic virologique est mis en œuvre à partir d'écouvillons nasopharyngés (si possible floqués, pour récupérer un maximum de cellules, placés dans un milieu de transport virologique) (Figure 4) ou d'aspirations nasopharyngées. Pour le diagnostic des infections respiratoires basses, des aspirations bronchiques ou trachéales ou des liquides de lavage broncho-alvéolaire doivent être prélevés.

L'immunité humorale étant type-spécifique, et au regard de l'importante diversité des souches circulantes, la recherche d'anticorps anti-RV n'a pas d'intérêt à l'exclusion d'études épidémiologiques.

Bien que certaines souches de RV A ou B se répliquent en culture cellulaire, cette technique est délaissée pour le diagnostic de routine au profit de la biologie moléculaire. Les RV sont recherchés par RT-PCR qualitative en temps réel ciblant la région 5' non codante conservée entre les EV et les RV (résultat rendu : « présence d'EV/RV ») ou ciblant la région VP2-VP4 spécifique aux RV. Les RV font aussi partie des panels de virus respiratoires détectés par PCR multiplex.



Figure 4 : prélèvement nasopharyngé pour la recherche de virus respiratoires dont les rhinovirus (longer le plancher des fosses nasales avec l'écouvillon floqué) source : <http://thenurseszone.com/wp-content/uploads/2015/07/Nasopharyngeal-Swab-Collection.jpg>

6. Traitement antiviral

Des molécules antivirales spécifiques des RV sont en cours d'essai, mais à ce jour aucun traitement antiviral efficace n'est disponible pour le traitement des infections respiratoires à RV [10].

7. Prophylaxie-vaccinations

La prophylaxie des infections à RV passe par la prévention gouttelettes ou contact en cas de charge virale respiratoire importante et de contacts étroit entre individus. L'hygiène des mains : le lavage des mains est la mesure d'hygiène la plus importante pour prévenir la transmission des rhinovirus et autres virus respiratoires.

Aucun essai Clinique n'a évalué de vaccin RV à ce jour.

8. Points clés à retenir

- Virus Strictement humains
- >50% des rhumes communs
- Infections respiratoires hautes et basses
- Infections asymptomatiques, infections sévères
- RV-C et asthme
- Grande diversité génétique (>160 génotypes)
- Prélèvement nasopharyngé
- Détection moléculaire (PCR)
- Pas de traitement antiviral spécifique – Pas de vaccin

Références

1. Bochkov, Y.A. and J.E. Gern, *Clinical and molecular features of human rhinovirus C*. *Microbes Infect*, 2012. **14**(6): p. 485-94.
2. McIntyre, C.L., N.J. Knowles, and P. Simmonds, *Proposals for the classification of human rhinovirus species A, B and C into genotypically assigned types*. *J Gen Virol*, 2013. **94**(Pt 8): p. 1791-806.
3. Palmenberg, A.C. and J.E. Gern, *Classification and evolution of human rhinoviruses*. *Methods Mol Biol*, 2015. **1221**: p. 1-10.
4. Royston, L. and C. Tapparel, *Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC*. *Viruses*, 2016. **8**(1).
5. Knowles, N.J., et al., *Picornaviridae.*, in *Virus Taxonomy*, A.M.Q. King, et al., Editors. 2011, Elsevier: San Diego. p. 855-880.
6. *Picornaviridae website* : <http://www.picornaviridae.com/enterovirus/enterovirus.htm>. 2015.
7. Lamson, D., et al., *MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005*. *J Infect Dis*, 2006. **194**(10): p. 1398-402.
8. Kapikian, A.Z., J.D. Almeida, and E.J. Stott, *Immune electron microscopy of rhinoviruses*. *J Virol*, 1972. **10**(1): p. 142-6.
9. Brownlee, J.W. and R.B. Turner, *New developments in the epidemiology and clinical spectrum of rhinovirus infections*. *Curr Opin Pediatr*, 2008. **20**(1): p. 67-71.
10. Jacobs, S.E., et al., *Human rhinovirus infections of the lower respiratory tract in hematopoietic stem cell transplant recipients*. *Transpl Infect Dis*, 2013. **15**(5): p. 474-86.
11. Bochkov, Y.A., et al., *Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. **112**(17): p. 5485-90.
12. Cox, D.W. and P.N. Le Souef, *Rhinovirus and the developing lung*. *Paediatr Respir Rev*, 2014. **15**(3): p. 268-74.
13. Xiao, Q., et al., *Impact of Human Rhinovirus Types and Viral Load on the Severity of Illness in Hospitalized Children With Lower Respiratory Tract Infections*. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(11): p. 1187-92.
14. Bizzintino, J., et al., *Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children*. *Eur Respir J*, 2011. **37**(5): p. 1037-42.
15. Lupo, J., et al., *Disseminated rhinovirus C8 infection with infectious virus in blood and fatal outcome in a child with repeated episodes of bronchiolitis*. *J Clin Microbiol*, 2015. **53**(5): p. 1775-7.
16. Lee, W.M., et al., *Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **186**(9): p. 886-91.